

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2017-145254

(P2017-145254A)

(43) 公開日 平成29年8月24日(2017.8.24)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 K 5/033 (2006.01)	C 0 7 K 5/033	4 C 0 8 4
A 6 1 K 38/05 (2006.01)	A 6 1 K 38/05	4 H 0 4 5
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	

審査請求 有 請求項の数 1 O L (全 945 頁)

(21) 出願番号	特願2017-95523 (P2017-95523)	(71) 出願人	505442842
(22) 出願日	平成29年5月12日 (2017. 5. 12)		ギリアド ファーマセット エルエルシー
(62) 分割の表示	特願2015-91474 (P2015-91474)		アメリカ合衆国 カリフォルニア 944
	の分割		04, フォスターシティ レイクサイド
原出願日	平成22年5月12日 (2010. 5. 12)		ドライブ 333, ギリアド サイエ
(31) 優先権主張番号	61/177, 972		ンズ, インク. 内
(32) 優先日	平成21年5月13日 (2009. 5. 13)	(74) 代理人	100078282
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 山本 秀策
(31) 優先権主張番号	61/224, 745	(74) 代理人	100113413
(32) 優先日	平成21年7月10日 (2009. 7. 10)		弁理士 森下 夏樹
(33) 優先権主張国	米国 (US)	(74) 代理人	100181674
(31) 優先権主張番号	61/238, 760		弁理士 飯田 貴敏
(32) 優先日	平成21年9月1日 (2009. 9. 1)	(74) 代理人	100181641
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 石川 大輔

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 抗ウイルス化合物

(57) 【要約】

【課題】 抗ウイルス化合物を提供すること。

【解決手段】 1つの実施形態において、本発明は、本明細書中に記載されるような式 (I) :

J-Y-J (I)

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである、本発明の化合物を提供する。本発明はまた、式 I の化合物であり、この化合物中の 1 個以上の位置で富化された同位体を含む、同位体が富化された化合物を提供する。本発明はまた、本発明の化合物および少なくとも 1 種の薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物を提供する。本発明はまた、H C V に関連する障害を処置する際に使用するための薬学的組成物を提供する。本発明はまた、インターフェロンまたは P E G 化インターフェロンをさらに含有する、薬学的組成物を提供する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

明細書に記載の抗ウイルス化合物または薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

(発明の優先権)

本願は、米国仮出願番号61/177,972(2009年5月13日出願);同61/224,745(2009年7月10日出願);および同61/238,760(2009年9月01日出願)に対する優先権を主張する。これらの出願の各々の全内容は、本明細書中に参考として援用される。

10

【背景技術】

【0002】

(発明の背景)

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

【0003】

新規なHCV治療剤が必要とされている。

20

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0004】

(発明の要旨)

1つの実施形態において、本発明は、本明細書中に記載されるような式(I):



の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである、本発明の化合物を提供する。

【0005】

本発明はまた、式Iの化合物であり、この化合物中の1個以上の位置で富化された同位体を含む、同位体が富化された化合物を提供する。

30

【0006】

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

【0007】

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

【0008】

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

40

【0009】

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

【0010】

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

【0011】

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

50

【0012】

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

【0013】

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

【0014】

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

【0015】

別の局面において、本発明は、C型肝炎またはC型肝炎関連障害の予防処置または治療処置において使用するための、式Iの化合物、またはその薬学的に受容可能な塩あるいはプロドラッグを提供する。

【0016】

別の局面において、本発明は、サンプル中でHCV活性を阻害する方法を提供し、この方法は、このサンプルを本発明の化合物で処理する工程を包含する。

【0017】

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

【0018】

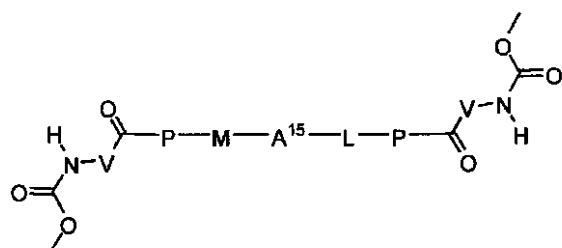
本発明は、例えば以下の項目を提供する。

(項目1)

式:

【0019】

【化1032】



【0020】

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグであって、該式において、

Vはアルキルであり;

Lはベンゾイミダゾリルであり;

Mは5員ヘテロアリアル環であり;

A¹⁵は:

【0021】

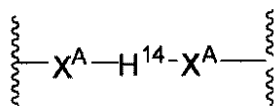
10

20

30

40

【化 1 0 3 3】



【 0 0 2 2】

であり；

各 H^{14} は独立して、 $\text{R}^{\text{A}1}$ および $\text{R}^{\text{A}3}$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式炭素環であり；そして

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

各 $\text{R}^{\text{A}1}$ は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、-アルキル SO_2R^4 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；

各 $\text{R}^{\text{A}3}$ は独立して、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、 $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $(\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})$ アルキル、および $(\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})$ カルボニルから選択され； R^{a} および R^{b} は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

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

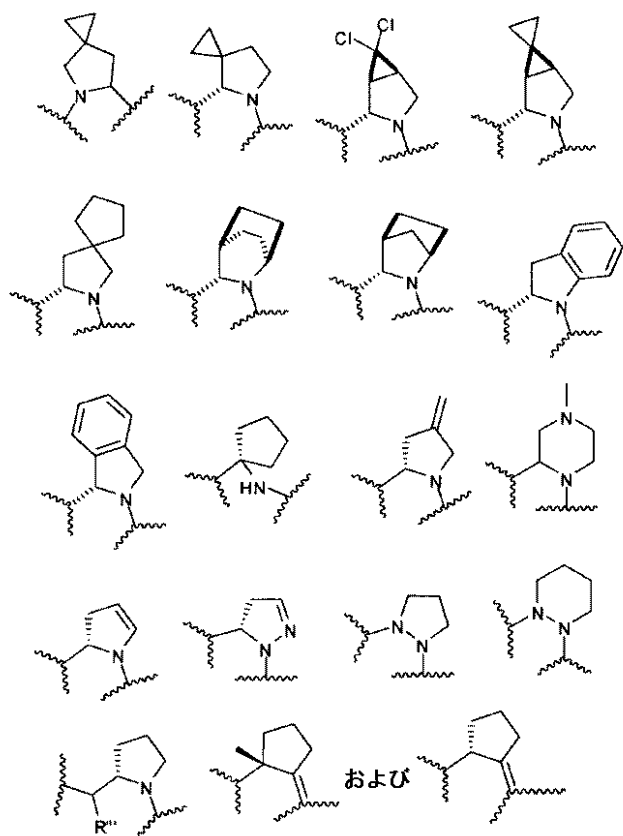
各Pは独立して：

【 0 0 2 3】

10

20

【化 1 0 3 4】



10

20

【0 0 2 4】

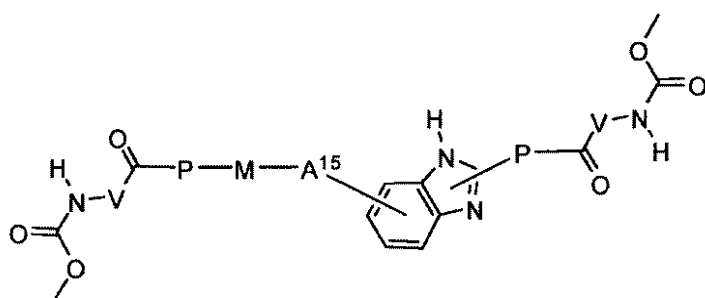
から選択される、
化合物。

(項目 2)

【0 0 2 5】

【化 1 0 3 5】

30



【0 0 2 6】

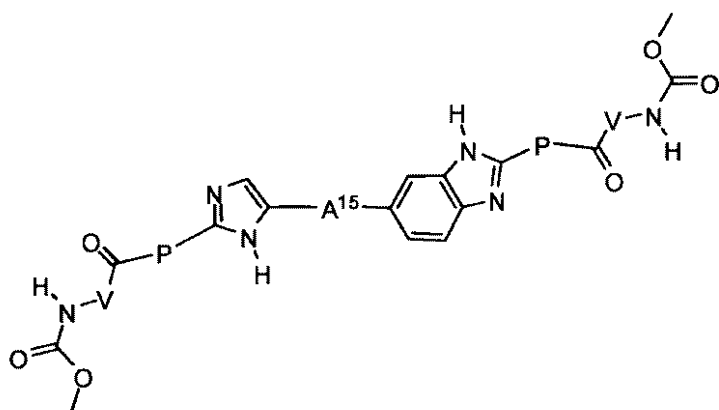
40

またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである、項目1に記載の化合物
。

(項目 3)

【0 0 2 7】

【化 1 0 3 6】



10

【0 0 2 8】

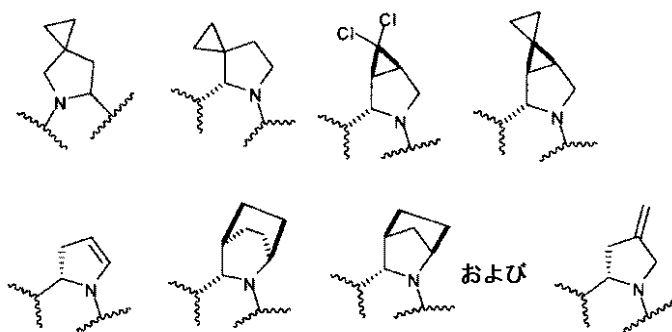
またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである、項目1に記載の化合物。

(項目 4)

Pが:

【0 0 2 9】

【化 1 0 3 7】



20

【0 0 3 0】

から選択される、項目1～3のいずれか 1 項に記載の化合物。

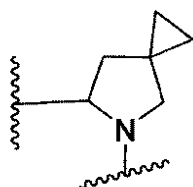
30

(項目 5)

Pが

【0 0 3 1】

【化 1 0 3 8】



40

【0 0 3 2】

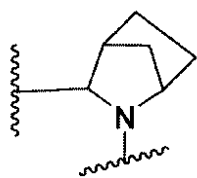
である、項目1～3のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6)

Pが、R^{P6}およびR^{P11}から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている

【0 0 3 3】

【化1039】



【0034】

であり;

10

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており; R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、またはアリールアルキルであるか;あるいは R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒になって複素環を形成し;

各 R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 NR^hR^h スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルコキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 NR^hR^h アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^{hh}R^h$ 、 $(NR^{hh}R^h)$ アルキル、 $(NR^{hh}R^h)$ カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり;そして2個の R^h 基が存在する場合、これらの R^h 基は、これらが結合している原子と一緒になって、4員～15員の複素環式環を形成し得;ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 NR^hR^h スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、および $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ である、項目1～3のいずれか1項に記載の化合物。

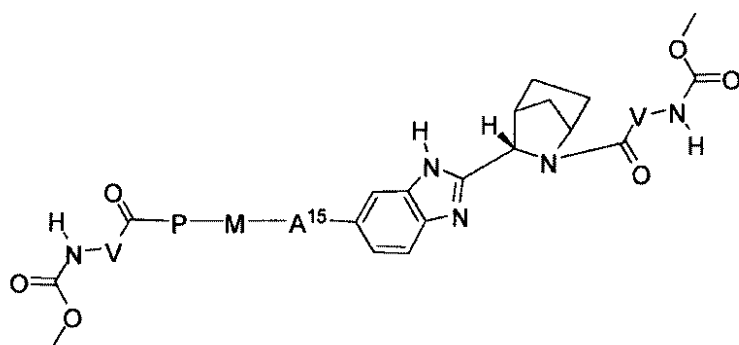
20

30

(項目7)

【0035】

【化1040】



40

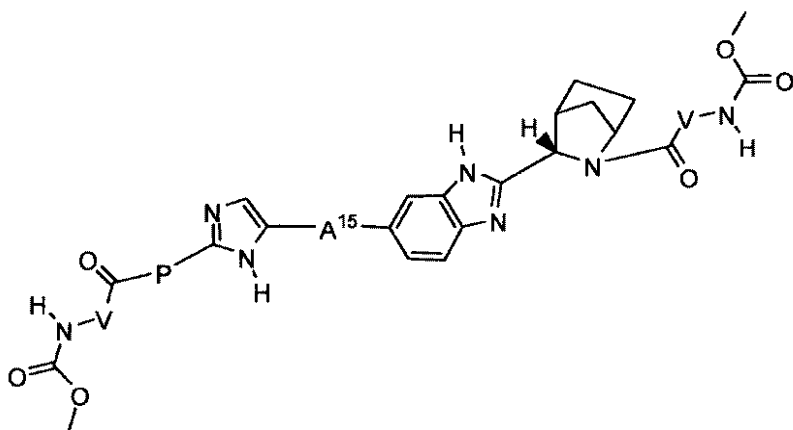
【0036】

またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである、項目1に記載の化合物。

(項目8)

50

【0037】
【化1041】



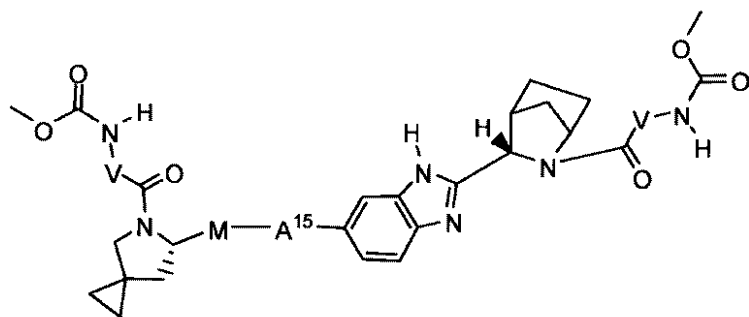
10

【0038】

またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである、項目1に記載の化合物。

(項目9)

【0039】
【化1042】



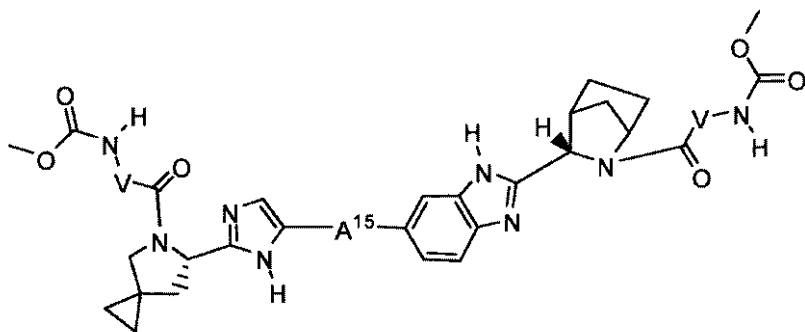
20

【0040】

またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである、項目1に記載の化合物。

(項目10)

【0041】
【化1043】



40

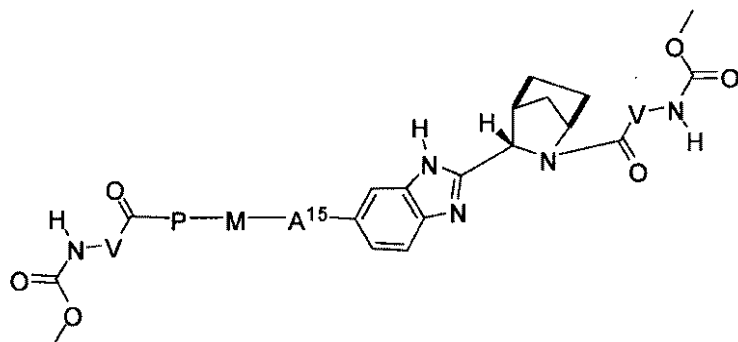
【0042】

またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである、項目1に記載の化合物。

(項目11)

【0043】

【化 1 0 4 4】



10

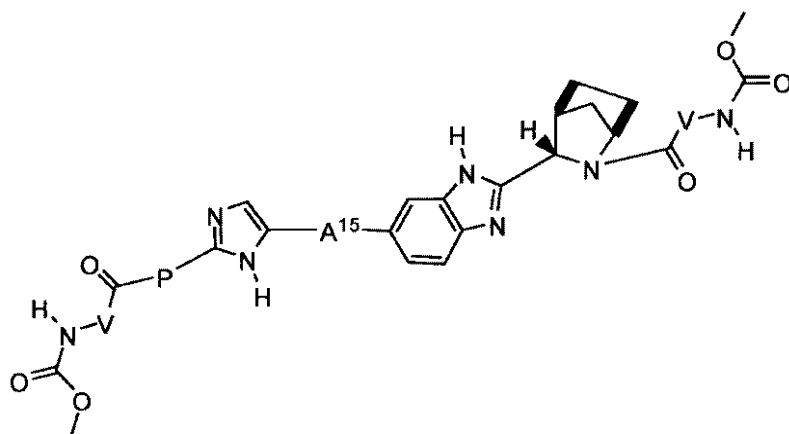
【0 0 4 4】

またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである、項目1に記載の化合物。

(項目 1 2)

【0 0 4 5】

【化 1 0 4 5】



20

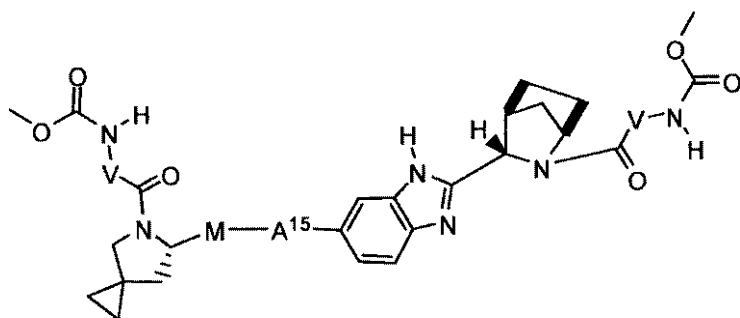
【0 0 4 6】

またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである、項目1に記載の化合物。

(項目 1 3)

【0 0 4 7】

【化 1 0 4 6】



40

【0 0 4 8】

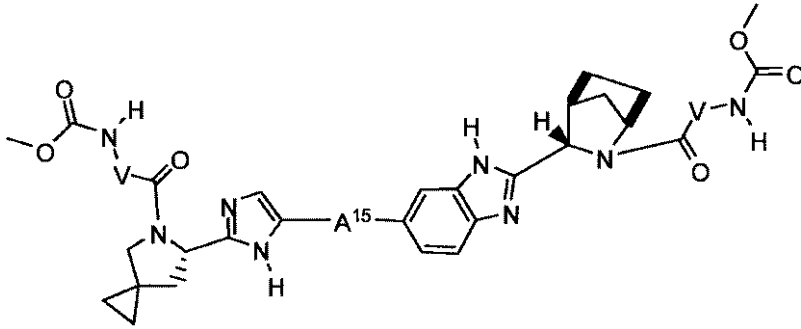
またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである、項目1に記載の化合物。

(項目 1 4)

【0 0 4 9】

50

【化 1 0 4 7】



10

【0 0 5 0】

またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである、項目1に記載の化合物。

(項目 1 5)

各X^Aが存在しない、項目1～14のいずれか1項に記載の化合物。

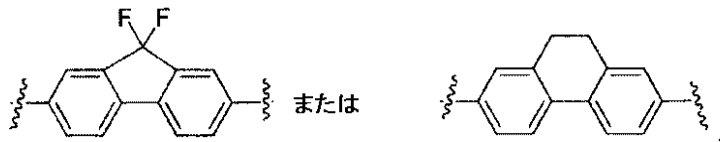
(項目 1 6)

A¹⁵が:

【0 0 5 1】

【化 1 0 4 8】

20



【0 0 5 2】

から選択される、項目1～14のいずれか1項に記載の化合物。

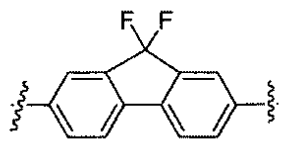
(項目 1 7)

A¹⁵が:

【0 0 5 3】

【化 1 0 4 9】

30



【0 0 5 4】

から選択される、項目1～14のいずれか1項に記載の化合物。

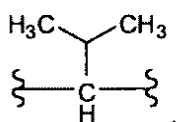
(項目 1 8)

各Vが:

【0 0 5 5】

【化 1 0 5 0】

40

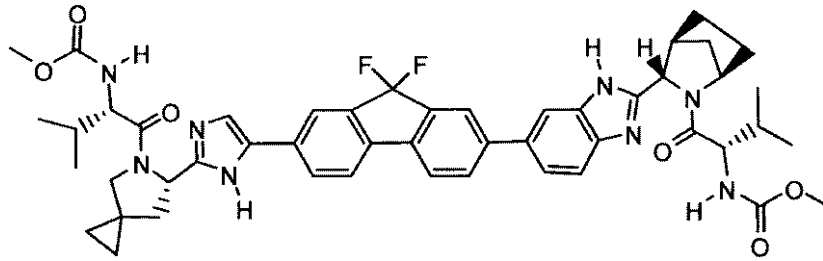


【0 0 5 6】

である、項目1～16のいずれか1項に記載の化合物。

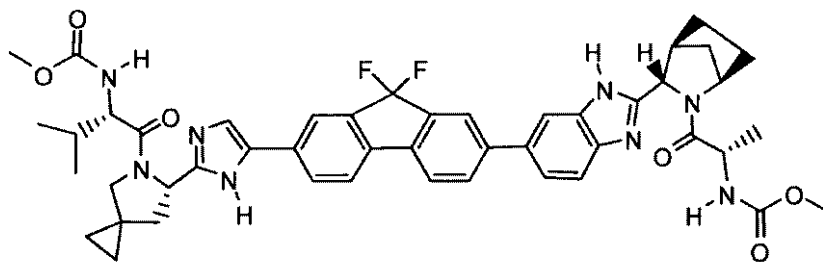
50

(項目 19)
 【0057】
 【化1051】



10

または



20

【0058】

またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである、項目1に記載の化合物。

(項目 20)

式(I):

J-Y-J (I)

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグであって、式(I)において、

30

Yは、-L-L-、-M-W-M-または Y^y であり；

Jは、T-P-、-P-Tまたは J^m であり；

Wは、結合または $-W^r$ -であり；

Lは、-M-A-、-A-M-、または $-L^n$ であり；

Tは、R9-Z-、-Z-R9、または $-T^p$ であり；

R9は、E-V-、または-V-E、または $-R9^q$ であり；

各Aは、 $-A^s$ から選択され；

各Mは、 $-M^t$ から選択され；

各Pは、 $-P^u$ から選択され；

各Zは、 $-Z^v$ から選択され；

40

各Vは、 $-V^w$ から選択され；

各Eは、 $-E^x$ から選択され；

各mは1であり、

各nは、0、1、2、3、4、5、6、7、9、または10であり；

各pは、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

各qは、0、1、2、または3であり；

各rは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20であり；

各sは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、または21であり；

50

各tは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、または11であり；

各uは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、10、11、12、13、14、15、16、17、18、または19であり；

各vは、0、1、2、3、4、5、または6であり；

各wは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または24であり；

各xは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

各yは、0、1、または2であり；

m、n、p、q、r、s、t、u、v、w、x、およびyの合計は、0ではなく；Pは、M、L、またはY^yに結合しており；Aは、AまたはLに結合しており；Mは、PまたはJに結合しており；Zは、Pに結合しており；Vは、Zに結合しており；そしてWが結合である場合、MはMに結合しており；

10

各Y¹は独立して、35個までの原子を有する縮合九環系であり、該環系は、完全に芳香族であっても部分不飽和であってもよく、そしてC、N、O、およびSから選択される原子を含み、そして該環系は、H、オキソ、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各Y²は独立して、32個までの原子を有する縮合五環系であり、該環系は、完全に芳香族であっても部分不飽和であってもよく、そしてC、N、O、およびSから選択される原子を含み、そして該環系は、H、オキソ、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各J¹は独立して、縮合二環式の飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、該複素環式環系は、1個以上の-N(R^{L7})C(=O)OR^{L7}で置換されており、そして該複素環式環系は、オキソ、ハロ、-R^{L7}、-OR^{L7}、-SR^{L7}、-CF₃、-CCl₃、-OCF₃、-CN、-NO₂、-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}、-C(=O)R^{L7}、-OC(=O)R^{L7}、-C(O)OR^{L7}、-C(=O)NR^{L7}、-S(=O)R^{L7}、-S(=O)₂OR^{L7}、-S(=O)₂R^{L7}、-OS(=O)₂OR^{L7}、-S(=O)₂NR^{L7}、アルコキシアルキル、アリールアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、-NR^{aRb}、(NR^{aRb})アルキル、および(NR^{aRb})カルボニルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

20

各R^{L7}は独立して、-H、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり；

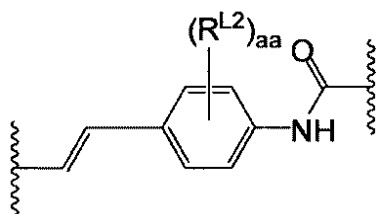
R^aおよびR^bは独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

30

各L⁰は独立して：

【0059】

【化1052】



40

【0060】

であり、ここで：

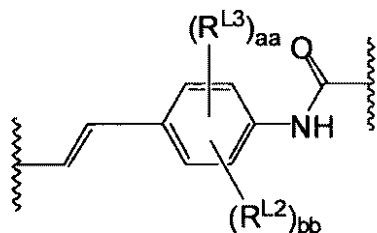
各R^{L2}は独立して、水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択され；そして

各aaは独立して、1、2、3、または4であり；

各L¹は独立して：

【0061】

【化 1 0 5 3】



【 0 0 6 2】

10

であり、ここで:

各 R^{L2} は独立して、水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択され;

各 R^{L3} は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、-アルキル SO_2R^4 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;そして

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

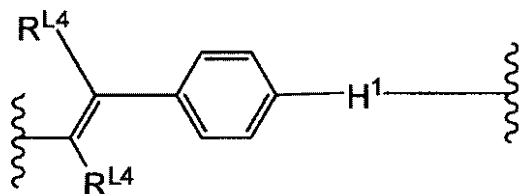
各 bb は、0、1、2、3、または4であり;各 aa は、1、2、3、または4であり;そして bb と aa との合計は、1、2、3、または4であり;

20

各 L^2 は独立して:

【 0 0 6 3】

【化 1 0 5 4】



30

【 0 0 6 4】

であり、ここで:

L^2 中に示されるフェニル環は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、- NR^aR^b 、(NR^aR^b)アルキル、(NR^aR^b)カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、-アルキル SO_2R^4 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;

40

各 R^{L4} は独立して、-H、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり;

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

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

各 H^1 は、1個以上のヘテロ原子を含む、5員の飽和、部分不飽和、または芳香族の環で

50

あり、

各 L^3 は独立して、縮合二環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、該複素環式環系は、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、 (NR^aR^b) カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており、

10

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

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

各 L^4 は独立して、縮合三環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、該複素環式環系は、オキソ、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、 (NR^aR^b) カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており、

20

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

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

各 L^5 は独立して、 $-CR=CR-$ 縮合二環式飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、該複素環式環系は、オキソ、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、 (NR^aR^b) カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており、

30

各 R は独立して、Hまたはアルキルから選択され;

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

40

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

各 L^6 は独立して、 $-CR=CR-$ 縮合三環式飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、該複素環式環系は、オキソ、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、 (NR^aR^b) カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アル

50

キル、(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；

各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各R⁴は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され；そして

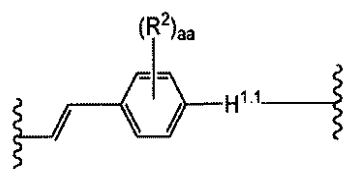
R^aおよびR^bは独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

各L⁷は独立して；

10

【0065】

【化1055】



【0066】

であり、ここで；

20

各H^{1.1}は独立して、1個以上のR²で必要に応じて置換されている、縮合二環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり；

各R²は独立して、ハロ、-R^{L7}、-OR^{L7}、-SR^{L7}、-N(R^{L7})₂、-CF₃、-CCl₃、-OCF₃、-CN、-NO₂、-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}、-C(=O)R^{L7}、-OC(=O)R^{L7}、-C(O)OR^{L7}、-C(=O)NR^{L7}、-S(=O)R^{L7}、-S(=O)₂OR^{L7}、-S(=O)₂R^{L7}、-OS(=O)₂OR^{L7}、および-S(=O)₂NR^{L7}から選択され；

各R^{L7}は独立して、-H、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり；そして

各aaは独立して、1、2、3、または4であり；

各L⁹は独立して、縮合四環式の飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、該複素環式環系は、オキソ、ハロ、-R^{L7}、-OR^{L7}、-SR^{L7}、-CF₃、-CCl₃、-OCF₃、-CN、-NO₂、-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}、-C(=O)R^{L7}、-OC(=O)R^{L7}、-C(O)OR^{L7}、-C(=O)NR^{L7}、-S(=O)R^{L7}、-S(=O)₂OR^{L7}、-S(=O)₂R^{L7}、-OS(=O)₂OR^{L7}、-S(=O)₂NR^{L7}、アルコキシアルキル、アリールアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、-NR^{aRb}、(NR^{aRb})アルキル、および(NR^{aRb})カルボニルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

30

各R^{L7}は独立して、-H、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり；

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

各L¹⁰は独立して、縮合五環式の飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、該複素環式環系は、オキソ、ハロ、-R^{L7}、-OR^{L7}、-SR^{L7}、-CF₃、-CCl₃、-OCF₃、-CN、-NO₂、-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}、-C(=O)R^{L7}、-OC(=O)R^{L7}、-C(O)OR^{L7}、-C(=O)NR^{L7}、-S(=O)R^{L7}、-S(=O)₂OR^{L7}、-S(=O)₂R^{L7}、-OS(=O)₂OR^{L7}、-S(=O)₂NR^{L7}、アルコキシアルキル、アリールアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、-NR^{aRb}、(NR^{aRb})アルキル、および(NR^{aRb})カルボニルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

40

各R^{L7}は独立して、-H、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり；

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

50

各 L^{11} は独立して、六環の縮合した飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、該複素環式環系は、オキソ、ハロ、 $-R^{L7}$ 、 $-OR^{L7}$ 、 $-SR^{L7}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$ 、 $-C(=O)R^{L7}$ 、 $-OC(=O)R^{L7}$ 、 $-C(O)OR^{L7}$ 、 $-C(=O)NR^{L7}$ 、 $-S(=O)R^{L7}$ 、 $-S(=O)_2OR^{L7}$ 、 $-S(=O)_2R^{L7}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{L7}$ 、 $-S(=O)_2NR^{L7}$ 、アルコキシアルキル、アリールアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 R^{L7} は独立して、 $-H$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり；

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

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

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

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

各 R^9 は独立して、 $-N(R^{9a})-NHC(=O)O-R^{9b}$ であり、ここで各 R^{9a} は独立して、アリールアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、ハロシクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルコキシ、アルキル SO_2 アルキル、シクロアルキルアルキル SO_2 アルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カ

ルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、NRRCOアルキルであり、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され;

そしてアリアルアルキルにおいて、該アルキルは、3個までのアリアル基で置換され得、そして該アリアルアルキルのアルキル部分は、さらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており;

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

そして該ヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリアル、アリアルアルキル、アリアルカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで該アリアルアルキルおよび該ヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そして該アリアル、該アリアルアルキルのアリアル部分;該アリアルカルボニルのアリアル部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており; R^{9b} は独立して、H、アルキル、アリアル、ハロアルキル、またはアリアルアルキルであり;

各 R^{92} は独立して、 $-N(R^{9a})-NHC(=O)NR^{9b}_2$ であり;ここで各 R^{9a} は独立して、アリアルアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリアル、アリアルアルキル、アリアルアルケニル、アリアルアルコキシ、ハロシクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルコキシ、アルキル SO_2 アルキル、シクロアルキルアルキル SO_2 アルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリアルアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、NRRCOアルキルであり、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され;

そしてアリアルアルキルにおいて、該アルキルは、3個までのアリアル基で置換され得、そして該アリアルアルキルのアルキル部分は、さらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており;

そして該アリアル部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリアル基、アリアルアルコキシ、アリアルアルキル、アリアルカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシク

10

20

30

40

50

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

そして該ヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアリール、アルコキシカルボニル
、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、
シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリ
ルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアリール、ニトロ、 $-N$
 $R^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、ま
たは5個の置換基で置換され得、ここで該アリールアルキルおよび該ヘテロシクリルアル
キルのアルキル部分は置換されておらず、そして該アリール、該アリールアルキルのアリ
ール部分;該アリールカルボニルアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該
ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分は、さ
らに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニ
トロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されて
おり; R^{9b} は独立して、H、アルキル、アリール、ハロアルキル、またはアリールアルキル
であり;

各 R^{93} は独立して、 $-N(R^{9a})-NHC(=O)R^{9b}$ であり、ここで各 R^{9a} は独立して、アリールアル
キル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアル
ケニル、アリールアルコキシ、ハロシクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シ
クロアルキル)アルコキシ、アルキル SO_2 アルキル、シクロアルキルアルキル SO_2 アルキル
、シアノアルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキ
シアリール、アルコキシアリールカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、
アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアリールカルボニルアルキル、カル
ボキシアリール、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニル
アルキル、ヒドロキシアリール、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各Rは独立して、水素およ
びアルキルから選択され;そしてアリールアルキルにおいて、該アルキルは、3個までの
アリール基で置換され得、そして該アリールアルキルのアルキル部分は、さらに、アルコ
キシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリ
ル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換
されており;

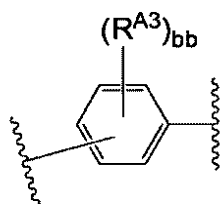
そして該アリール部分は、アルコキシ、アルコキシアリール、アルコキシカルボニル、
アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアル
キル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシク
リル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシア
リール、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択
される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各Rは独立して、水
素およびアルキルから選択され;そして該アリー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

そして該ヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、ニトロ、 $-N R^X R^Y$ 、 $-(N R^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで該アリールアルキルおよび該ヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そして該アリール、該アリールアルキルのアリール部分、該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^{9b} は独立して、H、アルキル、アリール、ハロアルキル、またはアリールアルキルであり；

各 A^0 は独立して：

【0067】

【化1056】



【0068】

であり、ここで：

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

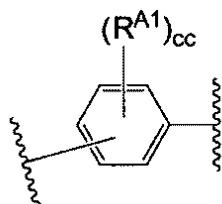
各 bb は独立して、0、1、2、3、または4であるか；あるいは

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

各 A^1 は独立して：

【0069】

【化1057】



【0070】

であり、ここで：

各 R^{A1} は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 $SO_2 R^4$ 、 $-アルキルSO_2 R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4 SO_2 R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；そして

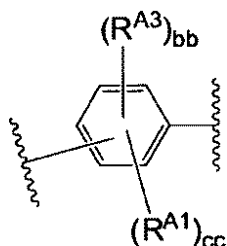
各 R^4 は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され;

各 cc は独立して、1、2、3、または4であり、

各 A^2 は独立して:

【0071】

【化1058】



10

【0072】

であり、ここで:

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

20

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

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

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

30

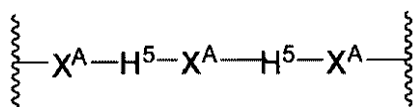
各 bb は、0、1、2、3、または4であり;各 cc は、1、2、3、または4であり;そして bb と cc との合計は、1、2、3、または4であり;

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

各 A^4 は独立して:

【0073】

【化1059】



40

【0074】

であり、ここで:

各 H^5 は独立して、フェニル環または六員ヘテロ芳香族環であり、該 H^5 は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして各 X^A は独立して、0、NR、SO、 SO_2 、 $C(=O)$ 、 $NRC(=O)$ 、 $C(=O)NR$ 、 $CR=CR$ 、 $NRC(=O)NR$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから

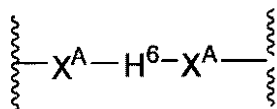
50

選択され;

各A⁵は独立して:

【0075】

【化1060】



【0076】

10

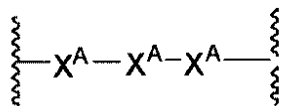
であり、ここで:

各H⁶は独立して、フェニル環または六員ヘテロ芳香族環であり、該H⁶は、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして各X^Aは独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず;ただし、少なくとも1個のX^Aは存在し、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各A⁶は独立して:

【0077】

【化1061】



20

【0078】

であり、ここで:

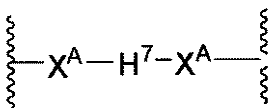
各X^Aは独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず;ただし、少なくとも1個のX^Aは存在し、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各A⁷は独立して:

30

【0079】

【化1062】



【0080】

であり、ここで:

各H⁷は独立して、五員ヘテロ芳香族環であり、該H⁷は、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

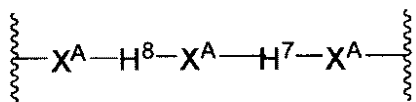
40

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

各A⁸は独立して:

【0081】

【化1063】



50

【0082】

であり、ここで：

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

各 H^8 は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されているフェニル環であり；そして

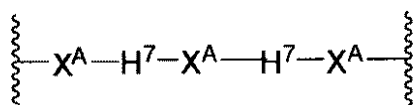
各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 A^9 は独立して：

10

【0083】

【化1064】



【0084】

であり、ここで：

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

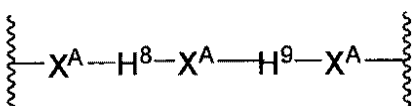
20

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

各 A^{10} は独立して：

【0085】

【化1065】



30

【0086】

であり、ここで：

各 H^8 は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されているフェニル環であり；

各 H^9 は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている六員ヘテロ芳香族環であり；そして

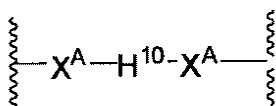
各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 A^{11} は独立して：

40

【0087】

【化1066】



【0088】

であり、ここで：

各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたは

50

アルキルから選択され;

各 H^{10} は独立して、5個～15個の炭素の不飽和、部分不飽和または飽和の二環式環系であり、該二環式環系は、必要に応じてアリールに縮合しており、該 H^{10} は、オキソ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、および(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;そして

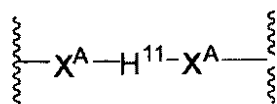
10

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

各 A^{12} は独立して:

【0089】

【化1067】



【0090】

20

であり、ここで:

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

各 H^{11} は独立して、5個～15個の炭素の不飽和、部分不飽和または飽和の二環式環系であり、該二環式環系は、1個以上のヘテロ原子を含み、そして必要に応じてアリールに縮合しており、該 H^{11} は、オキソ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、および(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;そして

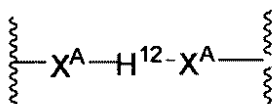
30

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

各 A^{13} は独立して:

【0091】

【化1068】



40

【0092】

であり、ここで:

各 H^{12} は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、縮合芳香族二環式炭素環であり;そして

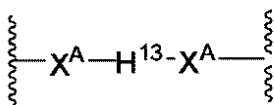
各 X^A は独立して、O、NR、SO、 SO_2 、 $C(=O)$ 、 $NRC(=O)$ 、 $C(=O)NR$ 、 $CR=CR$ 、 $NRC(=O)NR$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

50

各 A^{14} は独立して:

【0093】

【化1069】



【0094】

であり、ここで:

10

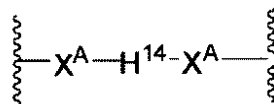
各 H^{13} は独立して、縮合芳香族二環式複素環であり、該複素環は、該環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、該環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各 A^{15} は独立して:

【0095】

【化1070】



20

【0096】

であり、ここで:

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

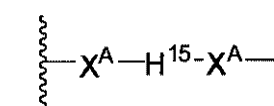
各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

30

各 A^{16} は独立して:

【0097】

【化1071】



【0098】

であり、ここで:

40

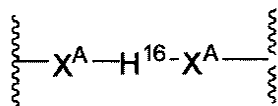
各 H^{15} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式複素環であり、該複素環は、該環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、該環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各 A^{17} は独立して:

【0099】

【化 1 0 7 2】



【 0 1 0 0】

であり、ここで:

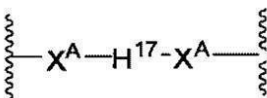
各H¹⁶は独立して、1個の環が芳香族であり別の環が部分飽和または完全飽和である、縮合二環式炭素環式環系であり、該環系は、オキソ、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

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

各A¹⁸は独立して:

【 0 1 0 1】

【化 1 0 7 3】



【 0 1 0 2】

であり、ここで:

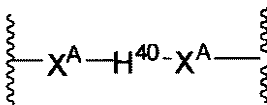
各H¹⁷は独立して、1個の環が芳香族であり別の環が部分飽和または完全飽和である、少なくとも1個のヘテロ原子を含む縮合二環式環系であり、該環系は、オキソ、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

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

各A²¹は独立して:

【 0 1 0 3】

【化 1 0 7 4】



【 0 1 0 4】

であり、ここで:

各H⁴⁰は独立して、反芳香族の単環式または縮合した炭素環式環系であり、該炭素環式環系は、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

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

各W¹は独立して、-X^A-であり、ここで:

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

各W²は独立して:

【 0 1 0 5】

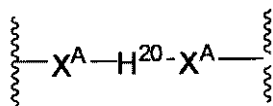
10

20

30

40

【化 1 0 7 5】



【0 1 0 6】

であり、ここで:

各 H^{20} は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている縮合芳香族二環式炭素環であり;そして

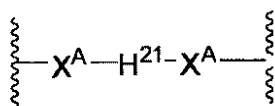
各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

10

各 W^3 は独立して:

【0 1 0 7】

【化 1 0 7 6】



20

【0 1 0 8】

であり、ここで:

各 H^{21} は独立して、1個の環が芳香族であり別の環が部分飽和または完全飽和である、縮合二環式炭素環式環系であり、該環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

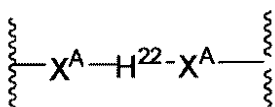
各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各 W^4 は独立して:

【0 1 0 9】

30

【化 1 0 7 7】



【0 1 1 0】

であり、ここで:

各 H^{22} は独立して、縮合芳香族二環式複素環であり、該複素環は、該環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、該環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

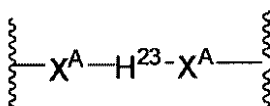
40

各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各 W^5 は独立して:

【0 1 1 1】

【化 1 0 7 8】



50

【0112】

であり、ここで：

各 H^{23} は独立して、1個の環が芳香族であり別の環が部分飽和または完全飽和である、少なくとも1個のヘテロ原子を含む縮合二環式環系であり、該環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

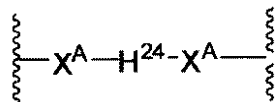
各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 W^6 は独立して：

【0113】

10

【化1079】



【0114】

であり、ここで：

各 H^{24} は独立して、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式炭素環であり；そして

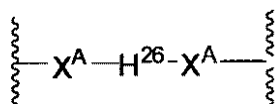
20

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

各 W^7 は独立して：

【0115】

【化1080】



30

【0116】

であり、ここで：

各 H^{26} は独立して、5個～15個の炭素の不飽和、部分不飽和または飽和の二環式環系であり、該環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

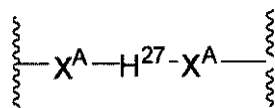
各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 W^8 は独立して：

【0117】

40

【化1081】



【0118】

であり、ここで：

各 H^{27} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式複素環であり、該複素環は、該環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、該環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

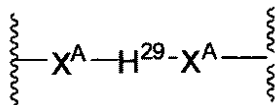
50

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

各 W^9 は独立して:

【0 1 1 9】

【化 1 0 8 2】



10

【0 1 2 0】

であり、ここで:

各 H^{29} は独立して、1個以上のヘテロ原子を含む、5個~15個の炭素の不飽和、部分不飽和または飽和の二環式環系であり;そして

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

各 W^{10} は独立して、 $-H^{30}=C=H^{31}-$ であり、

ここで $-H^{30}$ および H^{31} の各々は独立して、1個以上のヘテロ原子を含む飽和6員複素環式環であり、該環は、必要に応じてオキソで置換されており;

20

各 W^{11} は独立して、 $-H^{32}=C=H^{33}-$ であり、

ここで $-H^{32}$ および H^{33} の各々は独立して、1個以上のヘテロ原子を含む飽和5員複素環式環であり、該環は、必要に応じてオキソで置換されており;

各 W^{12} は独立して、反芳香族の単環式または縮合した炭素環式環系であり、該炭素環式環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

各 W^{13} は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されているフェニル環であり;

各 W^{14} は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、5員または6員のヘテロアリール環であり;

30

各 W^{15} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の四環式炭素環式環であり、該環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

各 W^{16} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の四環式複素環であり、該複素環は、該環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、該環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

各 W^{17} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の五環式炭素環式環系であり、該環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

各 W^{18} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の五環式複素環であり、該複素環は、該環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、該環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

40

各 W^{19} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の六環式炭素環式環系であり、該環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

各 W^{20} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の六環式複素環であり、該複素環は、該環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、該環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

各 M^0 は独立して、1個以上のアルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ハロアルキル、 (NR^aR^b) カルボニルおよびトリアルキルシリルア

50

ルコキシアルキルで必要に応じて置換された五員ヘテロアリール基であり；

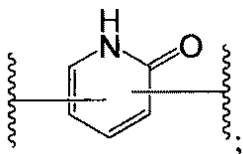
各 M^1 は独立して、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}-\text{C}(\text{R}^M)_2-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(\text{R}^M)_2\text{NHC}(=\text{O})-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{NR}^M-$ 、 $-\text{NHC}(=\text{O})\text{O}-$ から選択され；ここで各 R^M は独立して、Hおよびアルキルから選択され；

各 M^2 は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている六員ヘテロ芳香族環であり；

各 M^3 は独立して：

【0 1 2 1】

【化 1 0 8 3】



10

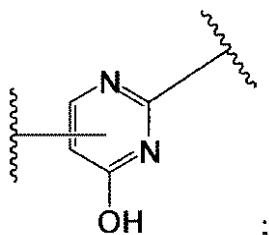
【0 1 2 2】

であり；

各 M^4 は独立して：

【0 1 2 3】

【化 1 0 8 4】



20

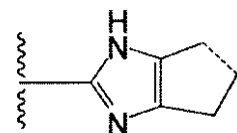
【0 1 2 4】

であり；

各 M^5 は独立して：

【0 1 2 5】

【化 1 0 8 5】



30

【0 1 2 6】

であり、ここで---で表わされる結合は、Pについて定義される環に縮合しており；

各 M^6 は独立して、5個～15個の原子を含む二環式有橋環系であり、該原子のうちの少なくとも1個は、ヘテロ原子であり；

40

各 M^7 は独立して、ピリド-ジ-イルであり；

各 M^8 は独立して、1個以上のヘテロ原子を含み、1個または2個のオキソで必要に応じて置換されている、部分飽和または飽和の五員環であり；

各 M^9 は独立して、1個以上の R^{P11} で必要に応じて置換されている、縮合二環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり；

各 M^{10} は独立して、五員ヘテロアリール基であり、該五員ヘテロアリール基は、少なくとも1個のアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 NR^hR^h 、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロア

50

ルコキシアルコキシ、アリアルオキシアルコキシ、ヘテロアリアルオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルコキシ、シアノアルコキシ、シクロアルコキシ、ヘテロシクリル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、 (NR^hR^h) アルキルで置換されており、ここで各 R^h は独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリアル、アリアルアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、およびスルホニルアルキルであり；そして該五員環はまた、1個以上のアルコキシカルボニル、アルキル、アリアルアルコキシカルボニル、カルボキシ、ハロアルキル、および (NR^aR^b) カルボニルで必要に応じて置換されており；

各 M^{11} は独立して、縮合三環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、該複素環式環系は、1個以上のオキソハロ、 $-R^{M7}$ 、 $-OR^{M7}$ 、 $-SR^{M7}$ 、 $-N(R^{M7})_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$ 、 $-C(=O)R^{M7}$ 、 $-OC(=O)R^{M7}$ 、 $-C(O)OR^{M7}$ 、 $-C(=O)NR^{M7}$ 、 $-S(=O)R^{M7}$ 、 $-S(=O)_2OR^{M7}$ 、 $-S(=O)_2R^{M7}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{M7}$ 、または $-S(=O)_2NR^{M7}$ で必要に応じて置換されており；各 R^{M7} は独立して、-H、アルキル、アリアル、アリアルアルキル、または複素環であり；

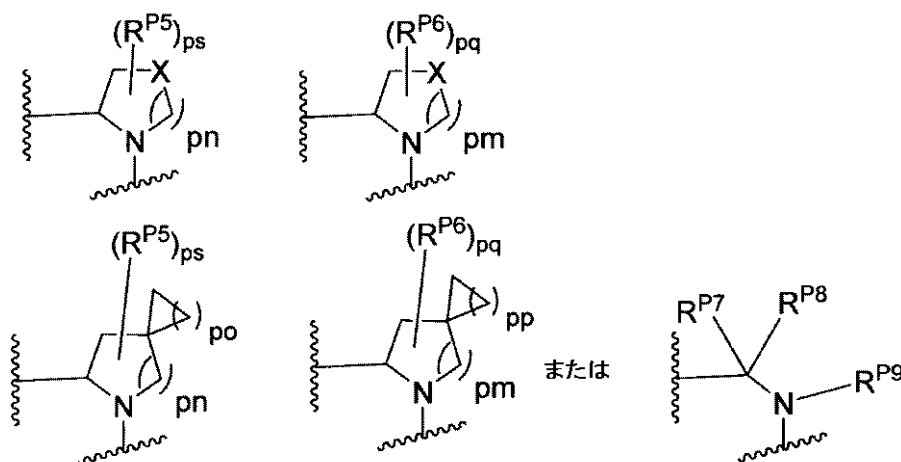
各 M^{12} は独立して、縮合した五環式、六環式、または七環式の、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、該複素環式環系は、1個以上のオキソ、ハロ、 $-R^{M7}$ 、 $-OR^{M7}$ 、 $-SR^{M7}$ 、 $-N(R^{M7})_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$ 、 $-C(=O)R^{M7}$ 、 $-OC(=O)R^{M7}$ 、 $-C(O)OR^{M7}$ 、 $-C(=O)NR^{M7}$ 、 $-S(=O)R^{M7}$ 、 $-S(=O)_2OR^{M7}$ 、 $-S(=O)_2R^{M7}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{M7}$ 、または $-S(=O)_2NR^{M7}$ で必要に応じて置換されており；

各 R^{M7} は独立して、-H、アルキル、アリアル、アリアルアルキル、または複素環であり；

各 P^0 は独立して：

【0127】

【化1086】



【0128】

であり、ここで：

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

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリアル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^aR^b$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^P5 および R^P6 は独立して、アルコキシ、アルキル、アリアル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^aR^b$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており； R^Pa および R^Pb は各々独立して、H、アル

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

pq および ps は独立して、0、1、2、3、または4であり;

pm および pn は独立して、0、1、または2であり;

po および pp は独立して、1、2、または3であり;

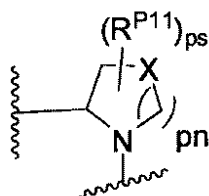
R^{P7} および R^{P8} は各々独立して、水素、アルケニル、アルコシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および $(NR^{Pa}R^{Pb})$ アルキルから選択されるか;または R^{P7} および R^{P8} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、五員または六員の飽和環を形成し、該飽和環は、 NR^{Pz} 、O、およびSから選択される1個または2個のヘテロ原子を必要に応じて含み;ここで R^{Pz} は水素およびアルキルから選択され;

R^{P9} は水素およびアルキルから選択され;

各 P^1 は独立して:

【0129】

【化1087】



【0130】

であり、ここで:

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

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員~六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員~六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

少なくとも1個の R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルコシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^{hh}R^h$ 、 $(NR^{hh}R^h)$ アルキル、 $(NR^{hh}R^h)$ カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり;そして2個の R^h 基が存在する場合、これらの R^h 基は、これらが結合している原子と一緒にあって、4員~15員の複素環式環を形成し得;ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり;そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルコシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキル

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

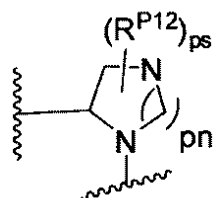
psは、1、2、3、または4であり；

pnは、0、1、または2であり；

各 P^2 は独立して：

【0 1 3 1】

【化 1 0 8 8】



10

20

【0 1 3 2】

であり、ここで：

各 R^{P12} は独立して、 R^{P5} 、 R^{P11} 、 $-C(=O)OR^h$ 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルコキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらの R^h 基は、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

30

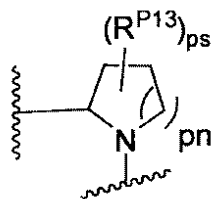
psは、1、2、3、または4であり；

pnは、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【0 1 3 3】

【化 1 0 8 9】



40

【0 1 3 4】

の環であり、ここで：

該環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h)

50

スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルコキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキシ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらの R^h 基は、これらが結合している原子と一緒になっ

10

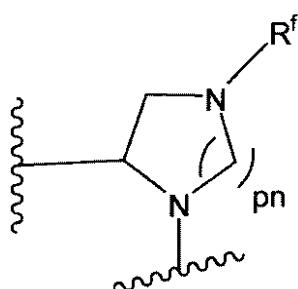
psは、0、1、2、3、または4であり；

pnは、0、1、または2であり；

各 P^4 は独立して、式：

【0135】

【化1090】



20

【0136】

の環であり、ここで：

該環は、1個以上の基 R^{P14} で必要に応じて置換されており、該基 R^{P14} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そして同じ炭素に結合している2個の基 R^{P14} が、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

30

pnは、0、1、または2であり；

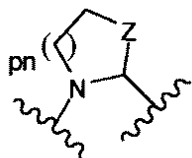
各 R^f は独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニ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

40

各 P^5 は独立して、式：

【0137】

【化 1 0 9 1】



【0 1 3 8】

の環であり、ここで：

該環は、1 個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、該基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^aR^b$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そして同じ炭素に結合している 2 個の基 R^{P15} が、これらが結合している炭素と一緒にする場合、3 員～6 員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

pn は、0、1、または 2 であり；

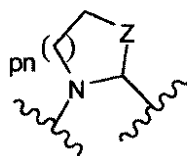
Z は、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

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

各 P^6 は独立して、式：

【0 1 3 9】

【化 1 0 9 2】



【0 1 4 0】

の環であり、ここで：

該環は、1 個以上のオキソで置換されており、そして 1 個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、該基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^aR^b$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

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

pn は、0、1、または 2 であり；

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

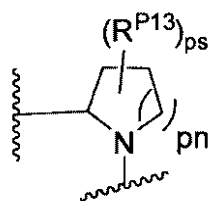
、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらの R^h は、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^7 は、有橋5員～15員二環式複素環式環であり、該複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここで該環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^8 は独立して、式：

【0141】

【化1093】



【0142】

の環であり、ここで：

psは、2、3、4、5、または6であり；

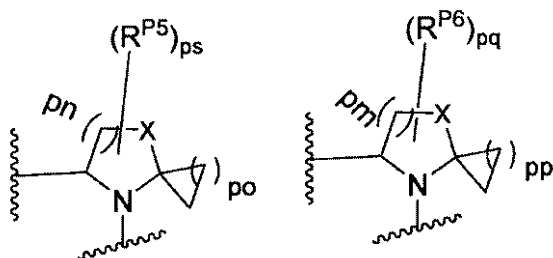
pnは、0、1または2であり；

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合において、同じ炭素に結合している2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒に、4員～6員の複素環式環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

【0143】

【化1094】



【0144】

であり、ここで：

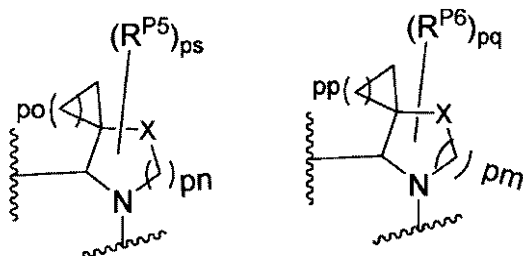
Xは、O、S、S(O)、SO₂、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；ただし、pnまたはpmが0である場合、Xは、CH₂、CHR^{P10}、およびC(R^{P10})₂から選択され；

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、

各 $P^{1,1}$ は独立して:

【化 1 0 9 5】



10

であり、ここで:

20

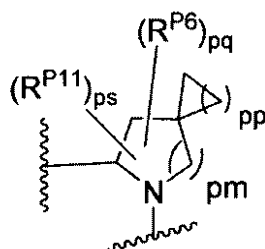
各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

30

poおよびppは独立して、1、2、または3であり;

各 P^{12} は独立して:

【化 1 0 9 6】



40

であり、ここで:

各R^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

50

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmは独立して、0、1、または2であり；

ppは独立して、1、2、または3であり；

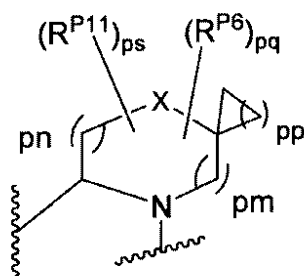
psは、1、2、3、または4であり；

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

各 P^{13} は独立して：

【0 1 4 9】

【化 1 0 9 7】



【0 1 5 0】

であり、ここで：

Xは、O、S、 $S(O)$ 、 SO_2 、または NR^h から選択され；

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^aR^b$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のア

ルキル基で必要に応じて置換されており；

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であるが、pnとpmとの合計は、0より大きく；

ppは独立して、1、2、または3であり；

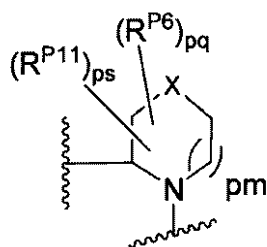
psは、1、2、3、または4であり；

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

各 P^{14} は独立して：

【0 1 5 1】

【化 1 0 9 8】



【0 1 5 2】

であり、ここで：

該環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

Xは NR^f であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシ

10

20

30

40

50

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

10

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmは独立して、0、1、または2であり；

psは、1、2、3、または4であり；

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

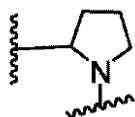
20

各 P^{15} は、アルコキシアルキル、ハロアルコキシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で置換されている；

30

【0153】

【化1099】



【0154】

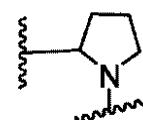
であり、

40

各 P^{16} は、メチレンで置換された：

【0155】

【化1100】



【0156】

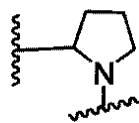
であり；

50

各 P^{17} は、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルケニル、およびシクロアルキルアルキニルから独立して選択される1個または2個の基で置換されている：

【0157】

【化1101】



10

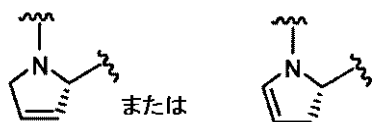
【0158】

であり、

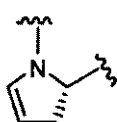
各 P^{18} は、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1個または2個の基で必要に応じて置換されている：

【0159】

【化1102】



または



20

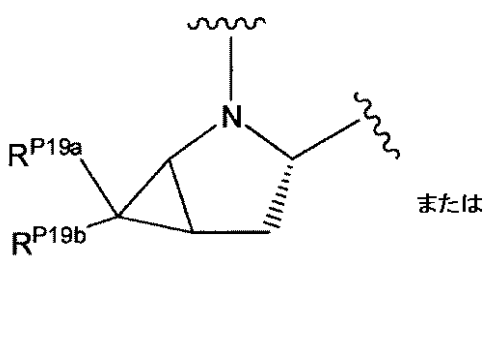
【0160】

であり；

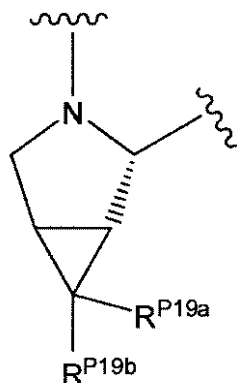
各 P^{19} は：

【0161】

【化1103】



または



30

【0162】

40

であり、ここで各 R^{P19a} は独立して、Hおよびハロから選択され；そして各 R^{P19b} は独立して、ハロから選択され；

各 $-Z^0-$ は、 $-C(=O)-$ または $-C(=S)-$ であり；

各 $-Z^1-$ は独立して、結合、または $-C(R^{Z1})_2-$ であり；ここで各 R^{Z1} は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、またはハロであり；

各 $-Z^2-$ は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、飽和または部分不飽和の($C_3 \sim C_8$)シクロアルキルであり；

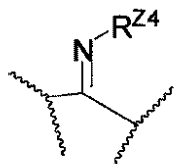
各 $-Z^3-$ は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、飽和、部分不飽和、または芳香族の4員～8員の複素環式環またはヘテロアリール環であり；

50

各-Z⁴-は独立して:

【0163】

【化1104】



【0164】

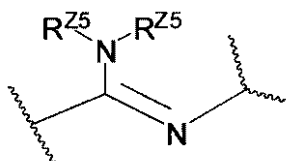
10

であり、ここで各R^{Z4}は独立して、H、アルキル、シアノ、アリール、またはヘテロアリールであり;

各-Z⁵-は独立して:

【0165】

【化1105】



20

【0166】

であり、ここで各R^{Z5}は独立して、H、アルキル、シアノ、アリール、またはヘテロアリールであるか;あるいは2個のR^{Z5}が、これらが結合している窒素と一緒に、4員~8員の複素環式環を形成し、該複素環式環は、1個以上のオキソ、ならびにR^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

各-Z⁶-は独立して、-C(R^{Z1})-であり、そして炭素環式Pに二重結合しており;ここでR^{Z1}は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、またはハロであり;

各E⁰は独立して、-NR^{Ec}R^{Ed}であり、ここで

30

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

40

各E¹は独立して、-OC(=O)NR^{Ec}R^{Ed}であり、ここで各R^{Ec}およびR^{Ed}は各々独立して、水素

50

、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^XR^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そして該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、および該ヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分は、1個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じてさらに置換されており；そして該アリール、ならびに該アリールアルコキシカルボニル、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該アリールカルボニル、該アリールオキシカルボニル、および該アリールスルホニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、該ヘテロシクリルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルカルボニル、および該ヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されているか；あるいは R^E および R^F は、これらが結合している窒素原子と一緒に、複素環を形成し

10

20

；
各 E^2 は独立して、 $-NR^aR^b$ であり、ここで R^a はハロアルキルであり、そして R^b は、H、アルキル、アルコキシカルボニル、またはハロアルキルであり；

各 E^3 は独立して、 $-NR^EcR^{E3a}$ であり、ここで R^{E3a} は、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルオキシカルボニルであり；

各 E^4 は独立して、 $-OC(=O)OR^{E4a}$ であり、ここで R^{E4a} は、シクロアルキル、アリール、またはアルキルであり；

各 E^5 は独立して、 $-NR^EcS(=O)_2OR^{E5a}$ であり、ここで R^{E5a} は、シクロアルキル、アリールまたはアルキルであり；

各 E^6 は独立して、 $-NR^EcS(=O)_2R^{E6a}$ であり、ここで R^{E6a} は、シクロアルキル、アリール、またはアルキルであり；

30

各 E^7 は独立して、 $-NR^EcOR^{E7a}$ であり、ここで R^{E7a} は、シクロアルキル、アリール、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロアリールであり；

各 V^0 は独立して、H、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、CO、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；

そしてアリールアルキルにおいて、該アルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そして該アリールアルキルのアルキル部分は、さらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される、1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；

40

そして該アリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^XR^Y$ 、 $-(NR^XR^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；そして該アリールアルキルおよび該ヘテロシクリルアル

50

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

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

各 V^1 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、シアノアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^2 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ハロアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^3 は独立して、1個以上のオキソ、ならびにシクロアルキル、ハロ、アリール、アルケニル、およびシアノから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、アルキルであり;

各 V^4 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ハロアルコキシアルキルであり;ここで R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^5 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、アルキルスルホニルアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^6 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、アリールスルホニルアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^7 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロシクロスルホニルアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^8 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、スピロシクロアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^9 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、

各 V^{21} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^aR^bC(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロアリールアルキルオキシアルキルで

50

あり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{22} は独立して、シクロアルケニルアルキルであり;

各 V^{23} は独立して、アリールアルキルであり、そのアリールは、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルキルアルキル、シアノアルキル、シクロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、 $-C(=O)NR^XR^Y$ 、 $S(=O)_2NR^XR^Y$ 、アルキルスルファニル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルファニル、ハロアルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アリールスルファニル、アリールスルホニル、アルコキシアルコキシ、アルキニル、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、アルキルスルホニルアミノから独立して選択される 1 個以上の基で置換されており;

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

10

各 V^{24} は独立して、ヘテロシクロアルキルであり、その複素環は、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルキルアルキル、シアノアルキル、シクロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、 $-C(=O)NR^XR^Y$ 、 $S(=O)_2NR^XR^Y$ 、アルキルスルファニル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルファニル、ハロアルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アリールスルファニル、アリールスルホニル、アルコキシアルキルオキシ、アルキニル、アリーロキシ、ヘテロアリーロキシ、アルキルスルホニルアミノから独立して選択される 1 個以上の基で置換されており;

20

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

各 T^1 は独立して、スピロ型、分岐型または縮合型のビスシクロアルキルであり;

各 T^2 は独立して、アリールであり;

各 T^3 は独立して、ヘテロアリールであり;

各 T^4 は独立して、アリールアルキルであり;

各 T^5 は独立して、ハロアルキルであり;

各 T^6 は独立して、ヘテロアリールアルキルであり;

30

各 T^7 は独立して、複素環であり;そして

各 T^8 は独立して、ヘテロシクロアルキルである;

化合物。

(項目 2 1)

式(I):



の化合物であって、式(I)において:

Yは、 $-L-L-$ 、 $-M-W-M-$ または Y^Y であり;

Jは、 $T-P-$ 、 $-P-T$ または $-J^m$;

Wは、結合または $-W^f-$ であり;

40

Lは、 $-M-A-$ 、 $-A-M-$ 、または $-L^n$ であり;

Tは、 $R9-Z-$ 、 $-Z-R9$ 、または $-T^p$ であり;

R9は、 $E-V-$ 、または $-V-E$ 、または $-R9^q$ であり;

各Aは、 $-A^s$ から選択され;

各Mは、 $-M^t$ から選択され;

各Pは、 $-P^u$ から選択され;

各Zは、 $-Z^v$ から選択され;

各Vは、 $-V^w$ から選択され;

各Eは、 $-E^x$ から選択され;

各mは1であり

50

各nは、0、1、2、3、4、5、6、7、9、または10であり；

各pは、1、2、3、4、5、6、7、または8であり；

各qは、0、1、2、または3であり；

各rは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20であり；

各sは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、または21であり；

各tは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、または11であり；

各uは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、10、11、12、13、または14であり；

各vは、0、1、2、3、4、5、または6であり；

各wは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または21であり；

各xは、0または1であり；

各yは、0、1、または2であり；

ここでm、n、p、q、r、s、t、u、v、w、x、およびyの合計は、0ではなく；Pは、M、L、またはY^yに結合しており；Aは、AまたはLに結合しており；Mは、PまたはJに結合しており；Zは、Pに結合しており；Vは、Zに結合しており；そしてWが結合である場合、MはMに結合しており；

各Y¹は独立して、35個までの原子を有する縮合九環系であり、該環系は、完全に芳香族であっても部分不飽和であってもよく、そしてC、N、O、およびSから選択される原子を含み、そして該環系は、H、オキソ、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；各R^{A1}は独立して、シアノ、ニトロ、SOR⁴、SO₂R⁴、-アルキルSO₂R⁴、ハロアルコキシ、シアノアルキル、NR⁴SO₂R⁴、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；各R^{A3}は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、-NR^aR^b、(NR^aR^b)アルキル、および(NR^aR^b)カルボニルから選択され；R^aおよびR^bは各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

各Y²は独立して、32個までの原子を有する縮合五環系であり、該環系は、完全に芳香族であっても部分不飽和であってもよく、そしてC、N、O、およびSから選択される原子を含み、そして該環系は、H、オキソ、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各J¹は独立して、縮合二環式の飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、該環系は、1個以上の-N(R^{L7})C(=O)OR^{L7}で置換されており、そしてオキソ、ハロ、-R^{L7}、-OR^{L7}、-SR^{L7}、-CF₃、-CCl₃、-OCF₃、-CN、-NO₂、-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}、-C(=O)R^{L7}、-OC(=O)R^{L7}、-C(O)OR^{L7}、-C(=O)NR^{L7}、-S(=O)R^{L7}、-S(=O)₂OR^{L7}、-S(=O)₂R^{L7}、-OS(=O)₂OR^{L7}、-S(=O)₂NR^{L7}、アルコキシアルキル、アリールアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、-NR^aR^b、(NR^aR^b)アルキル、および(NR^aR^b)カルボニルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各R^{L7}は独立して、-H、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり；

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

各L⁰は独立して：

【0167】

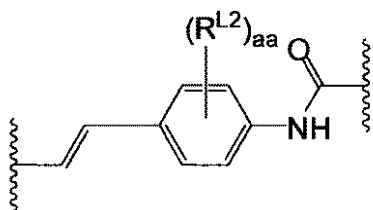
10

20

30

40

【化 1 1 0 6】



【0 1 6 8】

であり、ここで:

10

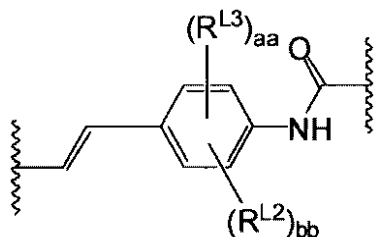
各 R^{L2} は独立して、水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択され;そして

各 aa は独立して、1、2、3、または4であり;

各 L^1 は独立して:

【0 1 6 9】

【化 1 1 0 7】



20

【0 1 7 0】

であり、ここで:

各 R^{L2} は独立して、水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択され;

各 R^{L3} は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、-アルキル SO_2R^4 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;そして

30

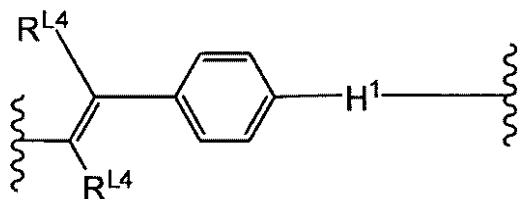
各 R^4 は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され;

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

各 L^2 は独立して:

【0 1 7 1】

【化 1 1 0 8】



40

【0 1 7 2】

であり、ここで:

L^2 中に示されるフェニル環は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニ

50

ル、アルキル、アリアルアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、 (NR^aR^b) カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1 個以上のハロで必要に応じて置換されており；

各 R^{L4} は独立して、 $-H$ 、アルキル、アリアル、アリアルアルキル、または複素環であり；

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

10

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

各 H^1 は、1 個以上のヘテロ原子を含む、5員の飽和、部分不飽和、または芳香族の環であり、

各 L^3 は独立して、縮合二環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、該環系は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリアルアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、 (NR^aR^b) カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1 個以上のハロで必要に応じて置換されており；

20

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

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

各 L^4 は独立して、縮合三環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、該環系は、オキソ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリアルアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、 (NR^aR^b) カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1 個以上のハロで必要に応じて置換されており；

30

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

40

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

各 L^5 は独立して、 $-CR=CR-$ 縮合二環式飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、該環系は、オキソ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリアルアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、 (NR^aR^b) カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており、こ

50

ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;

各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各R⁴は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され;そして

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

各L⁶は独立して、-CR=CR-縮合三環式飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、該環系は、オキソ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、-NR^aR^b、(NR^aR^b)アルキル、(NR^aR^b)カルボニル、シアノ、ニトロ、SOR⁴、SO₂R⁴、-アルキルSO₂R⁴、ハロアルコキシ、シアノアルキル、NR⁴SO₂R⁴、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;

10

各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各R⁴は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され;そして

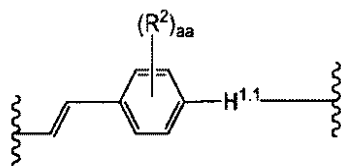
20

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

各L⁷は独立して:

【0173】

【化1109】



30

【0174】

であり、ここで:

各H^{1.1}は独立して、1個以上のR²で必要に応じて置換されている、縮合二環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり;

各R²は独立して、ハロ、-R^{L7}、-OR^{L7}、-SR^{L7}、-N(R^{L7})₂、-CF₃、-CCl₃、-OCF₃、-CN、-NO₂、-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}、-C(=O)R^{L7}、-OC(=O)R^{L7}、-C(O)OR^{L7}、-C(=O)NR^{L7}、-S(=O)R^{L7}、-S(=O)₂OR^{L7}、-S(=O)₂R^{L7}、-OS(=O)₂OR^{L7}、および-S(=O)₂NR^{L7}から選択され;

各R^{L7}は独立して、-H、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり;そして

40

各aaは独立して、1、2、3、または4であり;

各L⁹は独立して、縮合四環式の飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、該環系は、オキソ、ハロ、-R^{L7}、-OR^{L7}、-SR^{L7}、-CF₃、-CCl₃、-OCF₃、-CN、-NO₂、-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}、-C(=O)R^{L7}、-OC(=O)R^{L7}、-C(O)OR^{L7}、-C(=O)NR^{L7}、-S(=O)R^{L7}、-S(=O)₂OR^{L7}、-S(=O)₂R^{L7}、-OS(=O)₂OR^{L7}、-S(=O)₂NR^{L7}、アルコキシアルキル、アリールアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、-NR^aR^b、(NR^aR^b)アルキル、および(NR^aR^b)カルボニルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

各R^{L7}は独立して、-H、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり;

50

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

各 L^{10} は独立して、縮合五環式の飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、該環系は、オキソ、ハロ、 $-R^{L7}$ 、 $-OR^{L7}$ 、 $-SR^{L7}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$ 、 $-C(=O)R^{L7}$ 、 $-OC(=O)R^{L7}$ 、 $-C(O)OR^{L7}$ 、 $-C(=O)NR^{L7}$ 、 $-S(=O)R^{L7}$ 、 $-S(=O)_2OR^{L7}$ 、 $-S(=O)_2R^{L7}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{L7}$ 、 $-S(=O)_2NR^{L7}$ 、アルコキシアルキル、アリーールアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

10

各 R^{L7} は独立して、 $-H$ 、アルキル、アリーール、アリーールアルキル、または複素環であり;

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

各 L^{11} は独立して、六環の縮合した飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、該環系は、オキソ、ハロ、 $-R^{L7}$ 、 $-OR^{L7}$ 、 $-SR^{L7}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$ 、 $-C(=O)R^{L7}$ 、 $-OC(=O)R^{L7}$ 、 $-C(O)OR^{L7}$ 、 $-C(=O)NR^{L7}$ 、 $-S(=O)R^{L7}$ 、 $-S(=O)_2OR^{L7}$ 、 $-S(=O)_2R^{L7}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{L7}$ 、 $-S(=O)_2NR^{L7}$ 、アルコキシアルキル、アリーールアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

20

各 R^{L7} は独立して、 $-H$ 、アルキル、アリーール、アリーールアルキル、または複素環であり;

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

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

30

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

40

50

ロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

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

各 R^{9^1} は独立して、 $-N(R^{9^a})-NHC(=O)O-R^{9^b}$ であり、ここで各 R^{9^a} は独立して、アリールアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、ハロシクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルコキシ、アルキル SO_2 アルキル、シクロアルキルアルキル SO_2 アルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、NRRCOアルキルであり、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され；

そしてアリールアルキルにおいて、該アルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そして該アリールアルキルのアルキル部分は、さらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；

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

そして該ヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^XR^Y$ 、 $-(NR^XR^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで該アリールアルキルおよび該ヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そして該アリール、該アリールアルキルのアリール部分；該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており； R^{9^b} は独立して、H、アルキル、アリール、ハロアルキル、またはアリールアルキルであり；

各 R^{9^2} は独立して、 $-N(R^{9^a})-NHC(=O)NR^{9^b}_2$ であり；ここで各 R^{9^a} は独立して、アリールアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、ハロシクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(

シクロアルキル)アルコキシ、アルキルSO₂アルキル、シクロアルキルアルキルSO₂アルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、NRRCOアルキルであり、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され;

そしてアリールアルキルにおいて、該アルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そして該アリールアルキルのアルキル部分は、さらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており;

そして該アリール部分は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、-NR^xR^y、-(NR^xR^y)アルキル、オキソ、および-P(O)OR₂から独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され;そして該アリールアルキルおよび該ヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そして該第二のアリール基、該アリールアルキルのアリール部分、該アリールカルボニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

そして該ヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、-NR^xR^y、-(NR^xR^y)アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで該アリールアルキルおよび該ヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そして該アリール、該アリールアルキルのアリール部分;該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;R^{9b}は独立して、H、アルキル、アリール、ハロアルキル、またはアリールアルキルであり;

各R⁹³は独立して、-N(R^{9a})-NHC(=O)R^{9b}であり、ここで各R^{9a}は独立して、アリールアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、ハロシクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルコキシ、アルキルSO₂アルキル、シクロアルキルアルキルSO₂アルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、NRRCOアルキルであり、ここで各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

そしてアリールアルキルにおいて、該アルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そして該アリールアルキルのアルキル部分は、さらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立

10

20

30

40

50

して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており;

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

10

そして該ヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここで該アリールアルキルおよび該ヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は置換されておらず、そして該アリール、該アリールアルキルのアリール部分;該アリールカルボニルのアリール部分、該第二のヘテロシクリル基、ならびに該ヘテロシクリルアルキルおよび該ヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており; R^{9b} は独立して、H、アルキル、アリール、ハロアルキル、またはアリールアルキルであり;

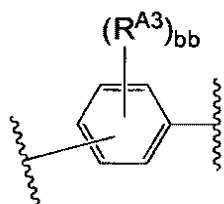
20

各 A^0 は独立して:

【0175】

【化1110】

30



【0176】

であり、ここで:

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

40

各 bb は独立して、0、1、2、3、または4であるか;あるいは

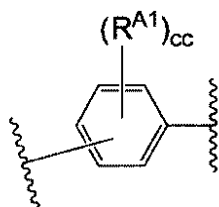
各 A^0 は独立して、1個、2個、または3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、該環は、1個、2個、3個、または4個の R^{A3} 基で必要に応じて置換されており;

各 A^1 は独立して:

50

【0177】

【化1111】



【0178】

であり、ここで:

10

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

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

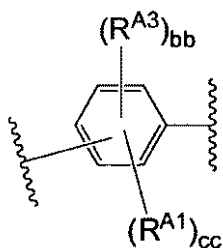
各 cc は独立して、1、2、3、または4であり、

各 A^2 は独立して:

【0179】

【化1112】

20



【0180】

であり、ここで:

30

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

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

40

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

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

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

各 A^3 は独立して、1個、2個、または3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、該環は、1個以上の R^{A1} 基で置換されており、そして該環は、1個以上の R^{A3} 基で必要に

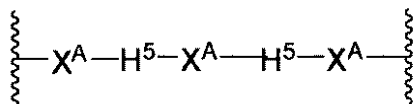
50

応じて置換されており;

各 A^4 は独立して:

【 0 1 8 1 】

【化 1 1 1 3】



【 0 1 8 2 】

10

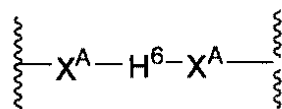
であり、ここで：

各H⁵は独立して、フェニル環または六員ヘテロ芳香族環であり、該H⁵は、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして各X^Aは独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 A^5 は独立して:

【 0 1 8 3 】

【化 1 1 1 4】



20

【 0 1 8 4 】

であり、ここで：

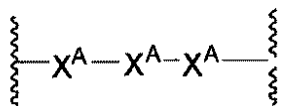
各H⁶は独立して、フェニル環または六員ヘテロ芳香族環であり、該H⁶は、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして各X^Aは独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず;ただし、少なくとも1個のX^Aは存在し、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

30

各 A^6 は独立して:

【 0 1 8 5 】

【化 1 1 1 5】



【 0 1 8 6 】

であり、ここで：

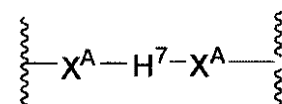
各X^Aは独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず;ただし、少なくとも1個のX^Aは存在し、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

40

各 A^7 は独立して:

【 0 1 8 7 】

【化 1 1 1 6】



【 0 1 8 8 】

50

であり、ここで:

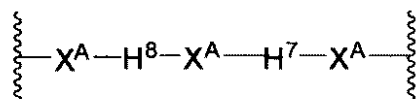
各 H^7 は独立して、五員ヘテロ芳香族環であり、該 H^7 は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各 A^8 は独立して:

【0189】

【化1117】



10

【0190】

であり、ここで:

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

各 H^8 は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されているフェニル環であり;そして

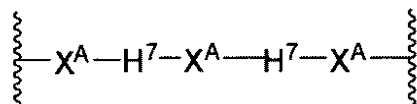
各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

20

各 A^9 は独立して:

【0191】

【化1118】



【0192】

であり、ここで:

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

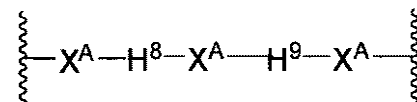
各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

30

各 A^{10} は独立して:

【0193】

【化1119】



40

【0194】

であり、ここで:

各 H^8 は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されているフェニル環であり;

各 H^9 は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている六員ヘテロ芳香族環であり;そして

各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、ア

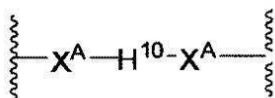
50

レニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各A¹¹は独立して:

【0195】

【化1120】



【0196】

10

であり、ここで:

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

各H¹⁰は独立して、5個~15個の炭素の不飽和、部分不飽和または飽和の二環式環系であり、該二環式環系は、必要に応じてアリールに縮合しており、該H¹⁰は、オキソ、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、-NR^aR^b、(NR^aR^b)アルキル、および(NR^aR^b)カルボニル、シアノ、ニトロ、SOR⁴、SO₂R⁴、-アルキルSO₂R⁴、ハロアルコキシ、シアノアルキル、NR⁴SO₂R⁴、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、および(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;そして

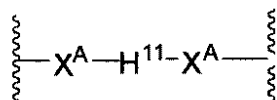
20

各R⁴は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され、

各A¹²は独立して:

【0197】

【化1121】



30

【0198】

であり、ここで:

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

各H¹¹は独立して、1個以上のヘテロ原子を含む5個~15個の炭素の不飽和、部分不飽和または飽和の二環式環系であり、該二環式環系は、必要に応じてアリールに縮合しており、該H¹¹は、オキソ、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、-NR^aR^b、(NR^aR^b)アルキル、および(NR^aR^b)カルボニル、シアノ、ニトロ、SOR⁴、SO₂R⁴、-アルキルSO₂R⁴、ハロアルコキシ、シアノアルキル、NR⁴SO₂R⁴、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、および(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;そして

40

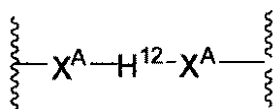
各R⁴は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され;そして

各A¹³は独立して:

50

【0199】

【化1122】



【0200】

であり、ここで:

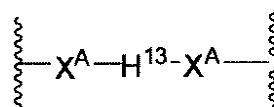
各 H^{12} は独立して、 $\text{R}^{\text{A}1}$ および $\text{R}^{\text{A}3}$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている縮合芳香族二環式炭素環であり;そして

各 X^{A} は独立して、0、NR、SO、 SO_2 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}$ 、 $\text{CR}=\text{CR}$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})\text{NR}$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各 A^{14} は独立して:

【0201】

【化1123】



【0202】

であり、ここで:

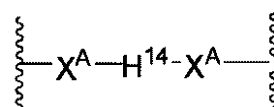
各 H^{13} は独立して、縮合芳香族二環式複素環であり、該複素環は、該環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、該環系は、 $\text{R}^{\text{A}1}$ および $\text{R}^{\text{A}3}$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

各 X^{A} は独立して、0、NR、SO、 SO_2 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}$ 、 $\text{CR}=\text{CR}$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})\text{NR}$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各 A^{15} は独立して:

【0203】

【化1124】



【0204】

であり、ここで:

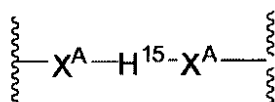
各 H^{14} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式炭素環であり、該炭素環は、 $\text{R}^{\text{A}1}$ および $\text{R}^{\text{A}3}$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

各 X^{A} は独立して、0、NR、SO、 SO_2 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}$ 、 $\text{CR}=\text{CR}$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})\text{NR}$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各 A^{16} は独立して:

【0205】

【化1125】



10

20

30

40

50

【0206】

であり、ここで：

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

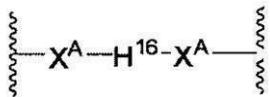
各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 A^{17} は独立して：

【0207】

10

【化1126】



【0208】

であり、ここで：

各 H^{16} は独立して、1個の環が芳香族であり別の環が部分飽和または完全飽和である、縮合二環式炭素環式環系であり、該環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

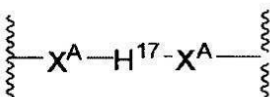
20

各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 A^{18} は独立して：

【0209】

【化1127】



30

【0210】

であり、ここで：

各 H^{17} は独立して、1個の環が芳香族であり別の環が部分飽和または完全飽和である、少なくとも1個のヘテロ原子を含む縮合二環式環系であり、該環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

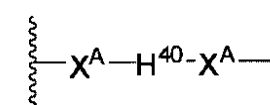
各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 A^{21} は独立して：

【0211】

40

【化1128】



【0212】

であり、ここで：

各 H^{40} は独立して、反芳香族の単環式または縮合した炭素環式環系であり、該炭素環式環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

50

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

各 W^1 は独立して、- X^A -であり:

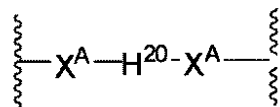
ここで:

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

各 W^2 は独立して:

【0 2 1 3】

【化 1 1 2 9】



【0 2 1 4】

であり、ここで:

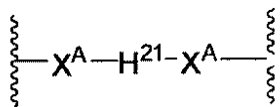
各 H^{20} は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている縮合芳香族二環式炭素環であり;そして

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

各 W^3 は独立して:

【0 2 1 5】

【化 1 1 3 0】



【0 2 1 6】

であり、ここで:

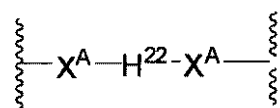
各 H^{21} は独立して、1個の環が芳香族であり別の環が部分飽和または完全飽和である、縮合二環式炭素環式環系であり、該環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

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

各 W^4 は独立して:

【0 2 1 7】

【化 1 1 3 1】



【0 2 1 8】

であり、ここで:

各 H^{22} は独立して、縮合芳香族二環式複素環であり、該複素環は、該環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、該環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、ア

10

20

30

40

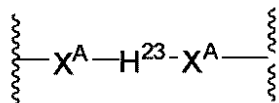
50

レニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各W⁵は独立して:

【0 2 1 9】

【化 1 1 3 2】



【0 2 2 0】

10

であり、ここで:

各H²³は独立して、1個の環が芳香族であり別の環が部分飽和または完全飽和である、少なくとも1個のヘテロ原子を含む縮合二環式環系であり、該環系は、オキソ、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

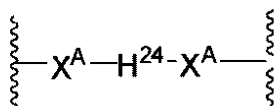
各X^Aは独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各W⁶は独立して:

【0 2 2 1】

【化 1 1 3 3】

20



【0 2 2 2】

であり、ここで:

各H²⁴は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式炭素環であり、該炭素環は、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

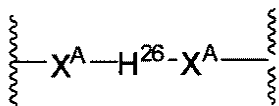
各X^Aは独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

30

各W⁷は独立して:

【0 2 2 3】

【化 1 1 3 4】



【0 2 2 4】

40

であり、ここで:

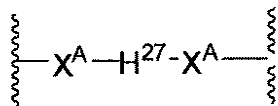
各H²⁶は独立して、5個~15個の炭素の不飽和、部分不飽和または飽和の二環式環系であり、該環系は、オキソ、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

各X^Aは独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各W⁸は独立して:

【0 2 2 5】

【化 1 1 3 5】



【0 2 2 6】

であり、ここで:

各H²⁷は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式複素環であり、該複素環は、該環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、該環系は、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

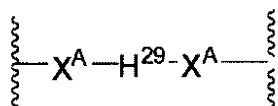
10

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

各W⁹は独立して:

【0 2 2 7】

【化 1 1 3 6】



20

【0 2 2 8】

であり、ここで:

各H²⁹は独立して、1個以上のヘテロ原子を含む、5個~15個の炭素の不飽和、部分不飽和または飽和の二環式環系であり;そして

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

各W¹⁰は独立して、-H³⁰=C=H³¹-であり、

ここで-H³⁰およびH³¹の各々は独立して、1個以上のヘテロ原子を含む飽和6員複素環式環であり、該環は、必要に応じてオキソで置換されており;

30

各W¹¹は独立して、-H³²=C=H³³-であり、

ここで-H³²およびH³³の各々は独立して、1個以上のヘテロ原子を含む飽和5員複素環式環であり、該環は、必要に応じてオキソで置換されており;

各W¹²は独立して、反芳香族の単環式または縮合した炭素環式環系であり、該炭素環式環系は、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

各W¹³は独立して、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されているフェニル環であり;

各W¹⁴は独立して、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、5員または6員のヘテロアリール環であり;

40

各W¹⁵は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の四環式炭素環式環であり、該環系は、オキソ、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

各W¹⁶は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の四環式複素環であり、該複素環は、該環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、該環系は、オキソ、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

各W¹⁷は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の五環式炭素環式環系であり、該環系は、オキソ、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

各W¹⁸は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の五環式複素環であり、該

50

複素環は、該環系に少なくとも 1 個のヘテロ原子を含み、該環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 W^{19} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の六環式炭素環式環系であり、該環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 W^{20} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の六環式複素環であり、該複素環は、該環系に少なくとも 1 個のヘテロ原子を含み、該環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 M^0 は独立して、1 個以上のアルコキシカルボニル、アルキル、アリーラルコキシカルボニル、カルボキシ、ハロアルキル、 (NR^aR^b) カルボニルおよびトリアルキルシリルアルコシアルキルで必要に応じて置換された五員ヘテロアリール基であり；

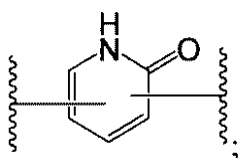
各 M^1 は独立して、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NH-C(R^M)_2-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(R^M)_2NHC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)NR^M-$ 、 $-NHC(=O)O-$ から選択され；ここで各 R^M は独立して、H およびアルキルから選択され；

各 M^2 は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている六員ヘテロ芳香族環であり；

各 M^3 は独立して：

【0 2 2 9】

【化 1 1 3 7】



20

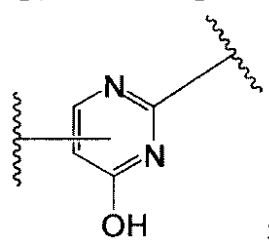
【0 2 3 0】

であり；

各 M^4 は独立して：

【0 2 3 1】

【化 1 1 3 8】



30

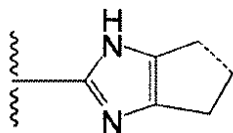
【0 2 3 2】

であり；

各 M^5 は独立して：

【0 2 3 3】

【化 1 1 3 9】



40

【0 2 3 4】

であり、ここで---で表わされる結合は、P について定義される環に縮合しており；

各 M^6 は独立して、5 個～15 個の原子を含む二環式有橋環系であり、該原子のうちの少な

50

くとも1個は、ヘテロ原子であり；

各 M^7 は独立して、ピリド-ジ-イルであり；

各 M^8 は独立して、1個以上のヘテロ原子を含み、1個または2個のオキソで必要に応じて置換されている、部分飽和または飽和の五員環であり；

各 M^9 は独立して、縮合二環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、該環系は、1個以上の R^{P11} で必要に応じて置換されており；

各 M^{10} は独立して、五員ヘテロアリアル基であり；

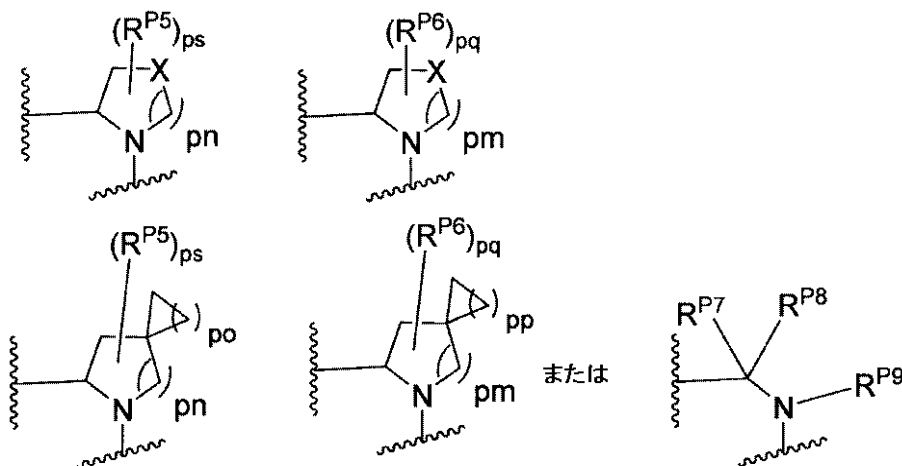
各 M^{11} は独立して、縮合三環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、該環系は、1個以上のオキソ、ハロ、 $-R^{M7}$ 、 $-OR^{M7}$ 、 $-SR^{M7}$ 、 $-N(R^{M7})_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$ 、 $-C(=O)R^{M7}$ 、 $-OC(=O)R^{M7}$ 、 $-C(O)OR^{M7}$ 、 $-C(=O)NR^{M7}$ 、 $-S(=O)R^{M7}$ 、 $-S(=O)_2OR^{M7}$ 、 $-S(=O)_2R^{M7}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{M7}$ 、または $-S(=O)_2NR^{M7}$ で必要に応じて置換されており；

各 R^{M7} は独立して、 $-H$ 、アルキル、アリアル、アリアルアルキル、または複素環であり；

各 P^0 は独立して：

【0235】

【化1140】



【0236】

であり、ここで：

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

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリアル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリアル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており； R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、 H 、アルキル、アリアル、またはアリアルアルキルであるか；あるいは R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒になって複素環を形成し；

pq および ps は独立して、0、1、2、3、または4であり；

pm および pn は独立して、0、1、または2であり；

po および pp は独立して、1、2、または3であり；

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

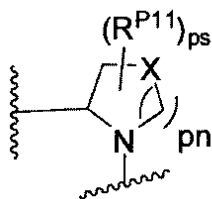
ここで R^{Pz} は水素およびアルキルから選択され;

R^{P9} は水素およびアルキルから選択され;

各 P^1 は独立して:

【0237】

【化1141】



10

【0238】

であり、ここで:

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

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員~六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員~六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

20

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

30

40

psは、1、2、3、または4であり;

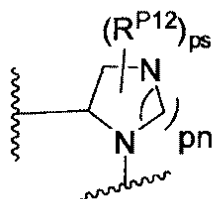
50

pnは、0、1、または2であり；

各 P^2 は独立して；

【0 2 3 9】

【化 1 1 4 2】



10

【0 2 4 0】

であり、ここで：

各 R^{P12} は独立して、 R^{P5} 、 R^{P11} 、 $-C(=O)OR^h$ 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルコキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらの R^h 基は、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

20

psは、1、2、3、または4であり；

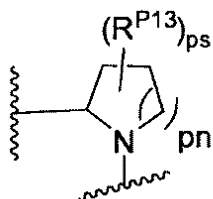
pnは、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【0 2 4 1】

【化 1 1 4 3】

30



【0 2 4 2】

の環であり、ここで：

該環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

40

各 R^{P13} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルコキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そし

50

て2個の R^h 基が存在する場合、これらの R^h 基は、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

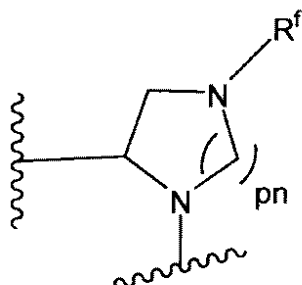
psは、0、1、2、3、または4であり；

pnは、0、1、または2であり；

各 P^4 は独立して、式：

【0 2 4 3】

【化 1 1 4 4】



10

【0 2 4 4】

の環であり、ここで：

該環は、1個以上の基 R^{P14} で必要に応じて置換されており、該基 R^{P14} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そして同じ炭素に結合している2個の基 R^{P14} が、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

20

pnは、0、1、または2であり；

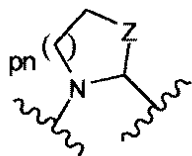
各 R^f は独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、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

30

各 P^5 は独立して、式：

【0 2 4 5】

【化 1 1 4 5】



40

【0 2 4 6】

の環であり、ここで：

該環は、1個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、該基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置

50

換されており;そして同じ炭素に結合している2個の基 R^{P15} が、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得;

pnは、0、1、または2であり;

Zは、0、S、S(=O)、S(=O)₂、またはNR^fであり;

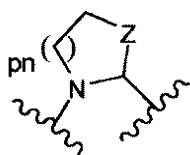
各R^fは独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、-S(=O)₂NR^hR^h、-S(=O)₂R^h、C(=O)R^h、C(=O)OR^h、-C(=O)NR^hR^hであり;各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアル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

10

各P⁶は独立して、式:

【0 2 4 7】

【化 1 1 4 6】



20

【0 2 4 8】

の環であり、ここで:

該環は、1個以上のオキソで置換されており、そして1個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、該基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

30

Zは、0、S、S(=O)、S(=O)₂、またはNR^fであり;

pnは、0、1、または2であり;

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

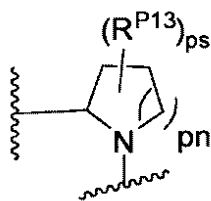
40

各P⁷は、有橋5員～15員二環式複素環式環であり、該複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており;ここで該環は、R^{P6}およびR^{P11}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

各P⁸は独立して、式:

【0 2 4 9】

【化 1 1 4 7】



【0 2 5 0】

の環であり、ここで:

psは、2、3、4、5、または6であり;

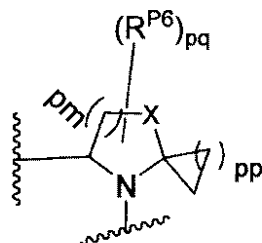
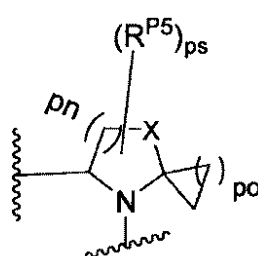
pnは、0、1、または2であり;

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;ここで少なくとも1つの場合において、同じ炭素に結合している2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒にになり、4員～6員の複素環式環を形成し;

各 P^{10} は独立して:

【0 2 5 1】

【化 1 1 4 8】



【0 2 5 2】

であり、ここで:

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

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり;

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり;

poおよびppは独立して、1、2、または3であり;

各 P^{11} は独立して:

【0 2 5 3】

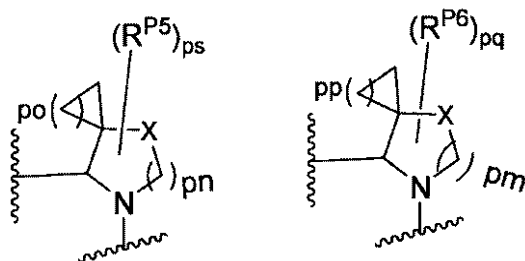
10

20

30

40

【化 1 1 4 9】



【 0 2 5 4 】

10

であり、ここで:

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

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

20

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり;

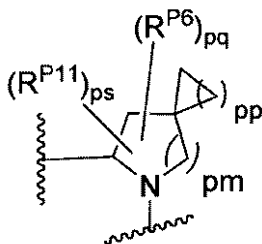
pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり;

poおよびppは独立して、1、2、または3であり;

各P¹²は独立して:

【 0 2 5 5 】

【化 1 1 5 0】



30

【 0 2 5 6 】

であり、ここで:

各R^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

40

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり;

pmは独立して、0、1、または2であり;

ppは独立して、1、2、または3であり;

psは、1、2、3、または4であり;

R^{P11}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルコキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアル

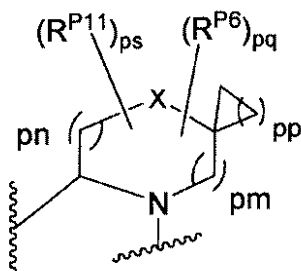
50

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

各 P^{13} は独立して：

【0257】

【化1151】



【0258】

であり、ここで：

X は、 O 、 S 、 $\text{S}(\text{O})$ 、 SO_2 、または NR^{h} から選択され；

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-\text{NR}^{\text{Pa}}\text{R}^{\text{Pb}}$ から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

pq は独立して、0、1、2、3、または4であり；

pm および pn は独立して、0、1、または2であるが、 pn と pm との合計は、0より大きく；

pp は独立して、1、2、または3であり；

ps は、1、2、3、または4であり；

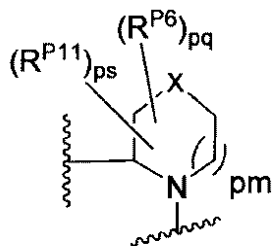
各 R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルコキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロア

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

各 P^{14} は独立して：

【0259】

【化1152】



【0260】

であり、ここで：

該環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

X は NR^{f} であり；

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

各 $\text{R}^{\text{P}6}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキ

シ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここで該アルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここで該三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmは独立して、0、1、または2であり；

psは、1、2、3、または4であり；

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

各-Z⁰-は、-C(=O)-または-C(=S)-であり；

各-Z¹-は独立して、結合、または-C(R^{Z1})₂-であり；ここで各R^{Z1}は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、またはハロであり；

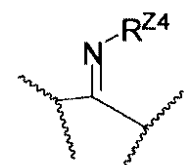
各-Z²-は独立して、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、飽和または部分不飽和の(C₃～C₈)シクロアルキルであり；

各-Z³-は独立して、飽和、部分不飽和、または芳香族の4員～8員の複素環式環またはヘテロアリール環であり、該環は、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各-Z⁴-は独立して：

【0 2 6 1】

【化 1 1 5 3】



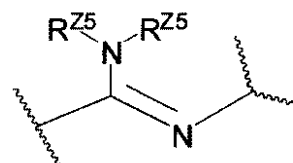
【0 2 6 2】

であり、ここで各R^{Z4}は独立して、H、アルキル、シアノ、アリール、またはヘテロアリールであり；

各-Z⁵-は独立して：

【0 2 6 3】

【化 1 1 5 4】



【0 2 6 4】

であり、ここで各R^{Z5}は独立して、H、アルキル、シアノ、アリール、またはヘテロアリールであるか；あるいは2個のR^{Z5}が、これらが結合している窒素と一緒にあって、4員～8員

の複素環式環を形成し、該複素環式環は、1個以上のオキソ、ならびに R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 $-Z^6-$ は独立して、 $-C(R^{Z1})-$ であり、そして炭素環式Pに二重結合しており；ここで R^{Z1} は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、またはハロであり；

各 E^0 は独立して、 $-NR^{Ec}R^{Ed}$ であり、ここで

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

各 E^1 は独立して、 $-OC(=O)NR^{Ee}R^{Ef}$ であり、ここで各 R^{Ee} および R^{Ef} は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^XR^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そして該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、および該ヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分は、1個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じてさらに置換されており；そして該アリール、ならびに該アリールアルコキシカルボニル、該アリールアルキル、該アリールアルキルカルボニル、該アリールカルボニル、該アリールオキシカルボニル、および該アリールスルホニルのアリール部分、該ヘテロシクリル、ならびに該ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、該ヘテロシクリルアルキル、該ヘテロシクリルアルキルカルボニル、該ヘテロシクリルカルボニル、および該ヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されているか；または R^{Ee} および R^{Ef} は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 V^0 は独立して、H、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、CO、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロ

シクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、NRRCOアルキルであり、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され;

そしてアリアルアルキルにおいて、該アルキルは、3個までのアリアル基で置換され得、そして該アリアルアルキルのアルキル部分は、さらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており;

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

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

各 V^1 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリアル、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、シアノアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^2 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリアル、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ハロアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^3 は独立して、1個以上のオキソで置換され、そしてシクロアルキル、ハロ、アリアル、アルケニル、およびシアノから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、アルキルであり;

各 V^4 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリアル、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ハロアルコキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^5 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリアル、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、アルキルスルホニルアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^7 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロシクロスルホニルアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^9 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、スピロシクロアルキルアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{11} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^aR^bC(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、縮合二環式シクロアルキルアルキルであり; R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{12} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^aR^bC(=O)O$ -から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、有橋二環式シクロアルキルであり; R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{13} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、有橋二環式シクロアルキルアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{14} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^VaR^VbC(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、アリールオキシアルキルであり; R^Va および R^Vb は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{15} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^VaR^VbC(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、アリールアルコキシアルキルであり; R^Va および R^Vb は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{16} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^VaR^VbC(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、シクロアルキルオキシアルキルであり; R^Va および R^Vb は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{17} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O$ -から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、シクロアルキルアルキルオキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $\text{NR}^{\text{V}^{\text{a}}}\text{R}^{\text{V}^{\text{b}}}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ から独立して選択される 50

1 個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロシクロオキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{19} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1 個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロシクロアルキルオキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{20} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1 個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロアリールオキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

10

各 V^{21} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1 個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロアリールアルキルアルコキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 T^1 は独立して、スピロ型、分岐型または縮合型のビスシクロアルキルであり;

各 T^2 は独立して、アリールであり;

各 T^3 は独立して、ヘテロアリールであり;

各 T^4 は独立して、アリールアルキルであり;

各 T^5 は独立して、ハロアルキルであり;

20

各 T^6 は独立して、ヘテロアリールアルキルであり;

各 T^7 は独立して、複素環であり;そして

各 T^8 は独立して、複素環アルキルである、

化合物。

(項目 2 2)

M^0-W-M^0 、 M^0-W-M^9 、 M^9-W-M^0 、または M^9-W-M^9 、 $M^{10}-W-M^0$ 、 M^0-W-M^{10} 、 $M^{10}-W-M^9$ 、 M^9-W-M^{10} 、または $M^{10}-W-M^{10}$ を含む、項目21に記載の化合物。

(項目 2 3)

Wが W^2 である、項目22に記載の化合物。

(項目 2 4)

Wが W^8 である、項目22に記載の化合物。

30

(項目 2 5)

Wが W^{15} である、項目22に記載の化合物。

(項目 2 6)

Wが W^{16} である、項目22に記載の化合物。

(項目 2 7)

Wが W^{18} である、項目22に記載の化合物。

(項目 2 8)

$M^0-A-A-M^0$ 、 $M^0-A-A-M^9$ 、 $M^9-A-A-M^0$ 、または $M^9-A-A-M^9$ 、 $M^{10}-A-A-M^0$ 、 $M^0-A-A-M^{10}$ 、 $M^{10}-A-A-M^9$ 、 $M^9-A-A-M^{10}$ 、または $M^{10}-A-A-M^{10}$ を含む、項目21に記載の化合物。

40

(項目 2 9)

-A-A-が $-A^0-A^5-$ である、項目28に記載の化合物。

(項目 3 0)

-A-A-が $-A^0-A^{13}-$ である、項目28に記載の化合物。

(項目 3 1)

-A-A-が $-A^{13}-A^{13}-$ である、項目28に記載の化合物。

(項目 3 2)

-A-A-が $-A^0-A^{11}-$ である、項目28に記載の化合物。

(項目 3 3)

-A-A-が $-A^{13}-A^6-$ である、項目28に記載の化合物。

50

(項目 3 4)

WがW⁶である、項目21に記載の化合物。

(項目 3 5)

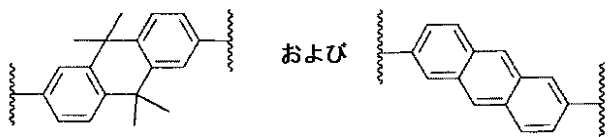
各X^Aが存在しない、項目34に記載の化合物。

(項目 3 6)

W⁶が：

【0 2 6 5】

【化 1 1 5 5】



10

【0 2 6 6】

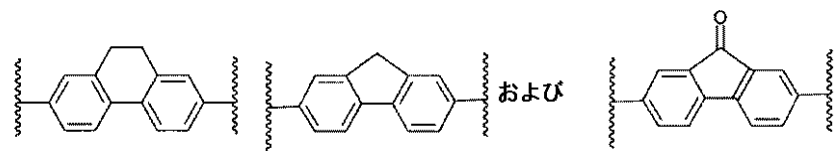
から選択される、項目34または35に記載の化合物。

(項目 3 7)

W⁶が：

【0 2 6 7】

【化 1 1 5 6】



20

【0 2 6 8】

から選択される、項目34または35に記載の化合物。

(項目 3 8)

WがW⁸である、項目21に記載の化合物。

(項目 3 9)

各X^Aが存在しない、項目38に記載の化合物。

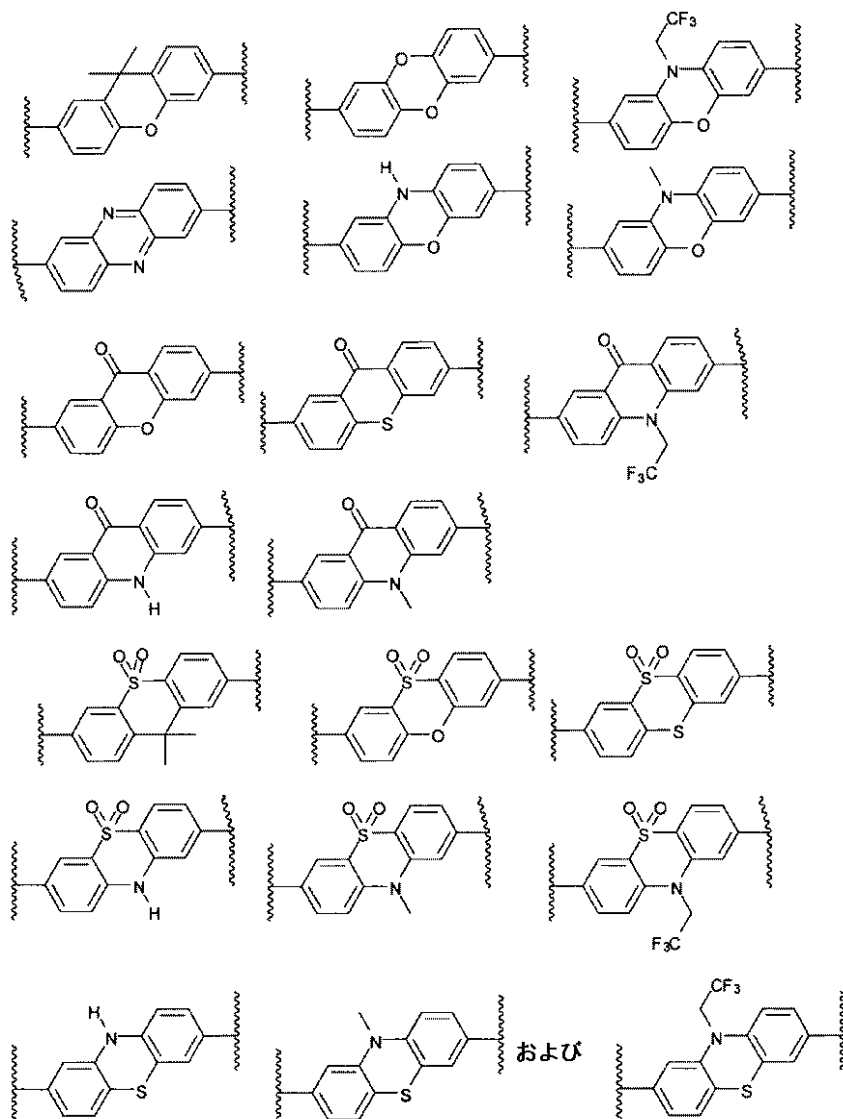
(項目 4 0)

W⁸が：

【0 2 6 9】

30

【化 1 1 5 7】



【0 2 7 0】

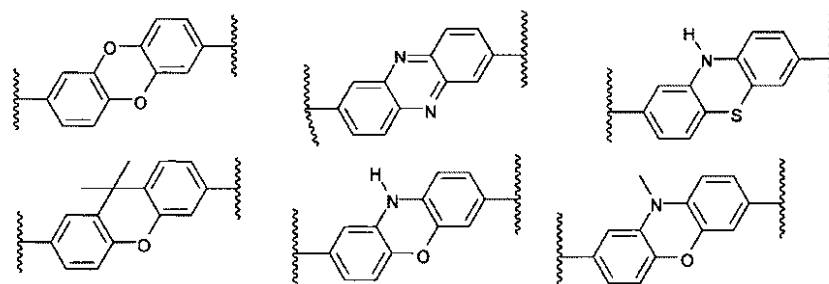
から選択される、項目38または39に記載の化合物。

(項目 4 1)

 W^8 が:

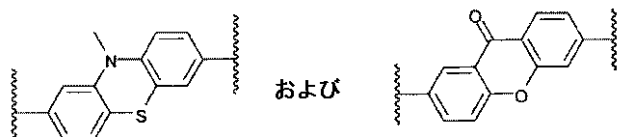
【0 2 7 1】

【化 1 1 5 8】



【0 2 7 2】

【化 1 1 5 9】



【 0 2 7 3 】

から選択される、項目38または39に記載の化合物。

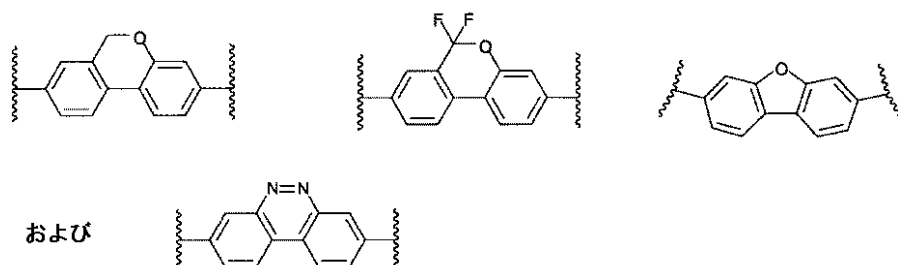
(項目 4 2)

W^8 が:

10

【 0 2 7 4 】

【化 1 1 6 0】



20

【 0 2 7 5 】

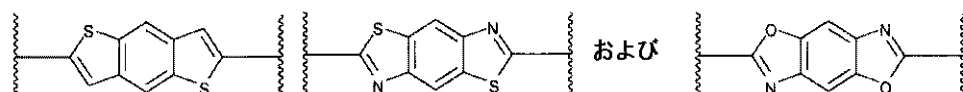
から選択される、項目38または39に記載の化合物。

(項目 43)

 W^8 が:

【 0 2 7 6 】

【化 1 1 6 1】



30

【 0 2 7 7 】

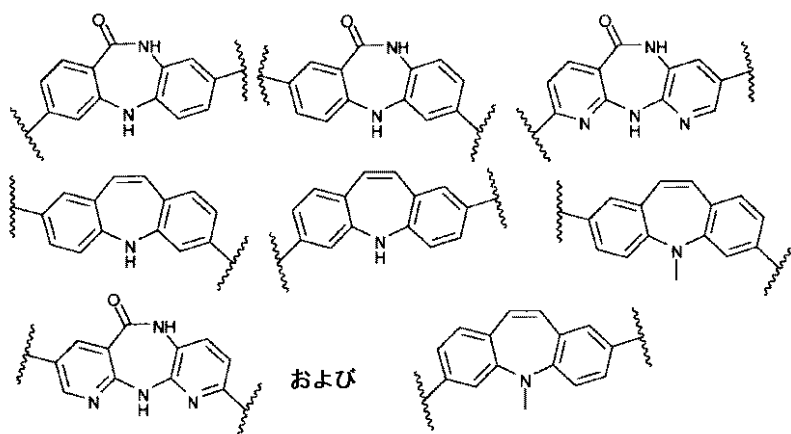
から選択される、項目38または39に記載の化合物。

(項目 44)

W^8 かつ:

【 0 2 7 8 】

【化 1 1 6 2】



40

50

【0279】

から選択される、項目38または39に記載の化合物。

(項目45)

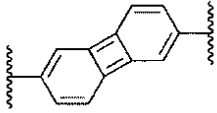
Wが置換されていない W^8 である、項目21に記載の化合物。

(項目46)

W^{12} が:

【0280】

【化1163】



10

【0281】

である、項目21に記載の化合物。

(項目47)

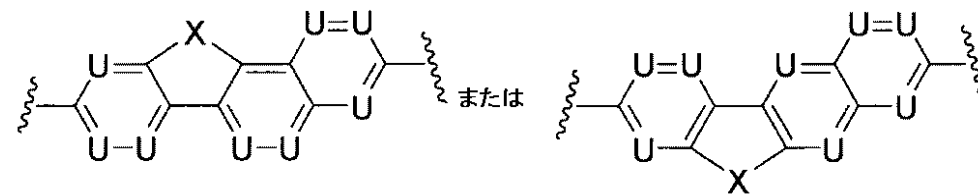
Wが W^{15} または W^{16} である、項目21に記載の化合物。

(項目48)

Wが式:

【0282】

【化1164】



20

【0283】

の環系であり、ここで:

30

UはCHまたはNであり;そして

Xは、 $-CH_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、または $-CH=CH-$ であり;

該環系が、1個以上の R^1 または R^3 で必要に応じて置換されている、項目21に記載の化合物。

(項目49)

Wが W^{15} である、項目21に記載の化合物。

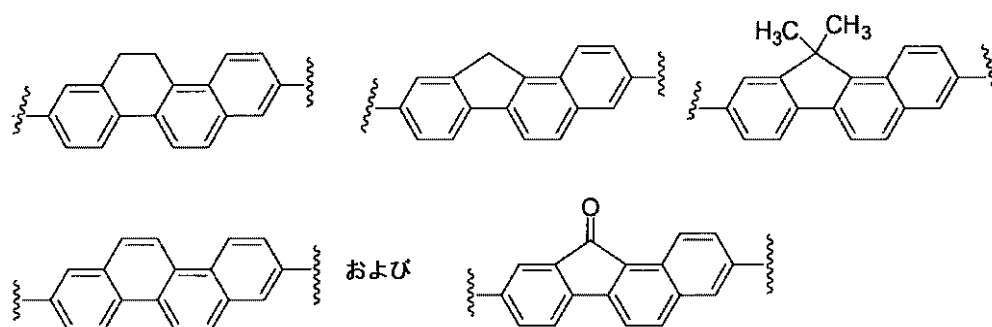
(項目50)

Wが:

【0284】

40

【化 1 1 6 5】



10

【 0 2 8 5】

から選択される、項目21に記載の化合物。

(項目 5 1)

Wが W^{16} である、項目21に記載の化合物。

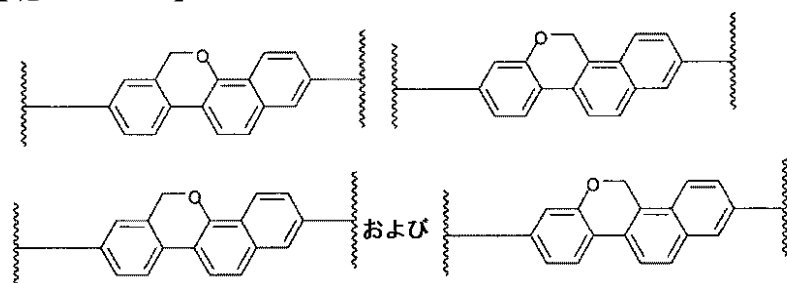
(項目 5 2)

Wが：

【 0 2 8 6】

【化 1 1 6 6】

20



【 0 2 8 7】

から選択される、項目21に記載の化合物。

30

(項目 5 3)

Wが W^{18} である、項目21に記載の化合物。

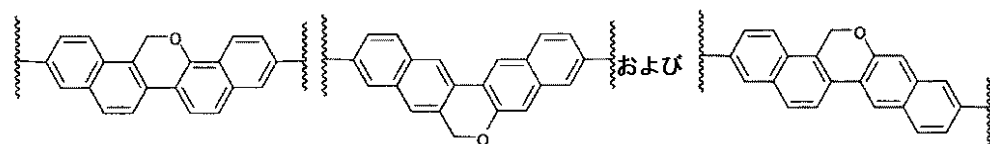
(項目 5 4)

Wが：

【 0 2 8 8】

【化 1 1 6 7】

40



【 0 2 8 9】

から選択される、項目21に記載の化合物。

(項目 5 5)

1 個のAが A^0 であり、そして 1 個のAが A^5 であり、該 A^5 における 1 個の X^A が存在せず、そして該 A^5 における他方の X^A がアルキニルである、項目21に記載の化合物。

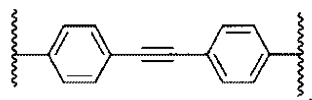
(項目 5 6)

- A^0 - A^5 -が以下の構造：

50

【0290】

【化1168】



【0291】

を有する、項目21または29に記載の化合物。

(項目57)

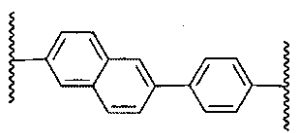
1個のAがA⁰であり、そして1個のAがA¹³であり、該A¹³における両方のX^Aが存在しない 10
、項目21に記載の化合物。

(項目58)

-A⁰-A¹³-が以下の構造:

【0292】

【化1169】



【0293】

を有する、項目21または30に記載の化合物。

(項目59)

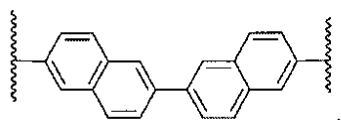
A¹³-A¹³を含み、両方のA¹³における全てのX^Aが存在しない、項目21に記載の化合物。

(項目60)

-A¹³-A¹³-が以下の構造:

【0294】

【化1170】



【0295】

を有する、項目21または31に記載の化合物。

(項目61)

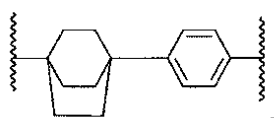
A⁰-A¹¹を含み、該A⁰と該A¹¹との両方における全てのX^Aが、存在しないかまたはアルキ
ニルである、項目21に記載の化合物。

(項目62)

-A⁰-A¹¹-が以下の構造:

【0296】

【化1171】



【0297】

を有する、項目21または32に記載の化合物。

(項目63)

1個のA¹³および1個のA⁶を含み、該A¹³における全てのX^Aが結合である、項目21に記載
の化合物。

20

30

40

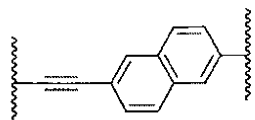
50

(項目 6 4)

-A¹³-A⁶-が以下の構造:

【0 2 9 8】

【化 1 1 7 2】



【0 2 9 9】

10

を有する、項目21または33に記載の化合物。

(項目 6 5)

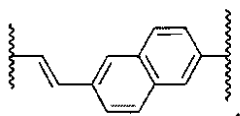
WがW²であり、そして該W²における1個のX^Aが存在せず、そして1個のX^AがRC=CRである、項目21に記載の化合物。

(項目 6 6)

W²が以下の構造:

【0 3 0 0】

【化 1 1 7 3】



20

【0 3 0 1】

を有する、項目21に記載の化合物。

(項目 6 7)

WがW²であり、そして該W²における1個のX^Aが存在せず、そして1個のX^Aが、存在しないか、またはアルキニルもしくはRC=CRから選択され;そしてMが、M⁰またはM⁹から選択される、項目21に記載の化合物。

(項目 6 8)

M⁰がイミダゾリルであり、そしてM⁹がベンゾイミダゾリルである、項目67に記載の化合物。

30

(項目 6 9)

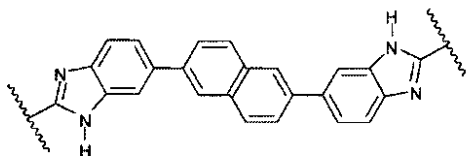
基M⁹-W²-M⁹を含む、項目21に記載の化合物。

(項目 7 0)

前記基M⁹-W²-M⁹が以下の構造:

【0 3 0 2】

【化 1 1 7 4】



40

【0 3 0 3】

を有する、項目69に記載の化合物。

(項目 7 1)

AがA⁰であり、そしてLがL²である、項目21に記載の化合物。

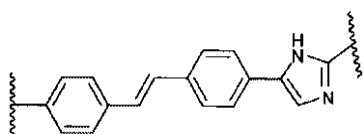
(項目 7 2)

A⁰-L²が以下の構造:

【0 3 0 4】

50

【化 1 1 7 5】



【0 3 0 5】

を有する、項目71に記載の化合物。

(項目 7 3)

2 個の A^0 を含み、そして 1 個の M が M^9 である、項目21に記載の化合物。

(項目 7 4)

2 個の A^0 を含み、1 個の M が M^0 であり、そして別の M が M^9 である、項目21に記載の化合物。

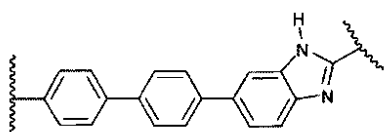
10

(項目 7 5)

$A^0-A^0-M^9$ が以下の構造:

【0 3 0 6】

【化 1 1 7 6】



20

【0 3 0 7】

を有する、項目74に記載の化合物。

(項目 7 6)

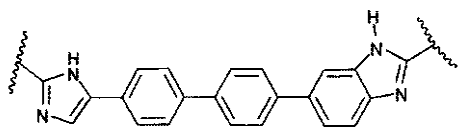
$M^0-A^0-A^0-M^9$ を含む、項目21に記載の化合物。

(項目 7 7)

$M^0-A^0-A^0-M^9$ が以下の構造:

【0 3 0 8】

【化 1 1 7 7】



30

【0 3 0 9】

を有する、項目76に記載の化合物。

(項目 7 8)

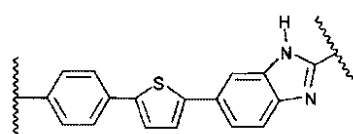
$A^0-A^7-M^9$ を含む、項目21に記載の化合物。

(項目 7 9)

$A^0-A^7-M^9$ が以下の構造:

【0 3 1 0】

【化 1 1 7 8】



40

【0 3 1 1】

を有する、項目78に記載の化合物。

(項目 8 0)

1 個または 2 個の M を含み、そして各 M が M^0 である、項目21に記載の化合物。

50

(項目 8 1)

1 個または 2 個の M を含み、そして各 M がイミダゾリルである、項目 21 に記載の化合物。

(項目 8 2)

1 個または 2 個の M を含み、そして各 M が M^9 である、項目 21 に記載の化合物。

(項目 8 3)

1 個または 2 個の M を含み、そして各 M がベンゾイミダゾリルである、項目 21 に記載の化合物。

(項目 8 4)

2 個の M を含み、1 個の M が M^0 であり、そして 1 個の M が M^9 である、項目 21 に記載の化合物。

10

(項目 8 5)

2 個の M を含み、1 個の M がイミダゾリルであり、そして 1 個の M がベンゾイミダゾリルである、項目 21 に記載の化合物。

(項目 8 6)

1 個または 2 個の L を含み、各 L が L^3 である、項目 21 に記載の化合物。

(項目 8 7)

1 個または 2 個の L を含み、各 L がベンゾイミダゾリルである、項目 21 に記載の化合物。

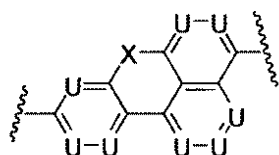
(項目 8 8)

W が式：

【0 3 1 2】

20

【化 1 1 7 9】



【0 3 1 3】

の環系であり、ここで：

U は CH または N であり；そして

30

X は、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり；

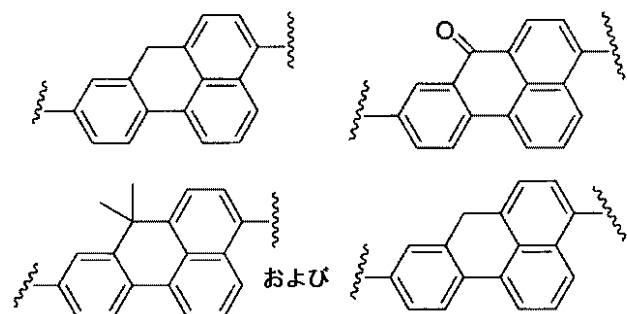
該環系が、1 個以上の R^1 または R^3 で必要に応じて置換されている、項目 21 に記載の化合物。

(項目 8 9)

W が：

【0 3 1 4】

【化 1 1 8 0】



40

【0 3 1 5】

から選択される、項目 21 に記載の化合物。

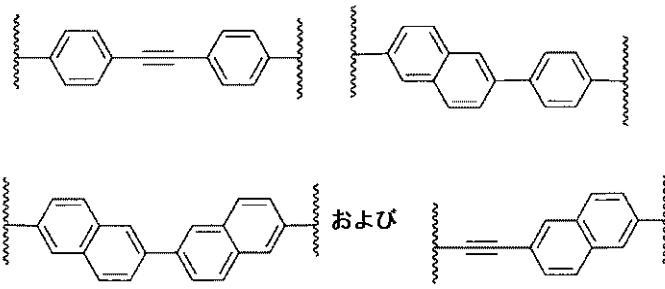
(項目 9 0)

A-A が：

50

【0316】

【化1181】



10

【0317】

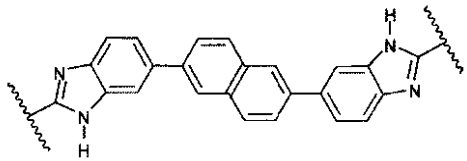
から選択される、項目21に記載の化合物。

(項目91)

M-W-Mが:

【0318】

【化1182】



20

【0319】

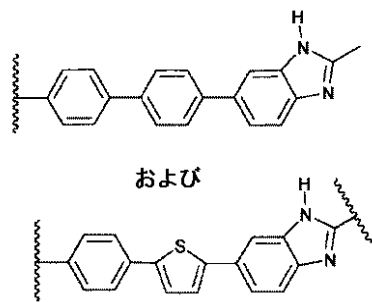
である、項目21に記載の化合物。

(項目92)

-A-L-が:

【0320】

【化1183】



30

【0321】

から選択される、項目21に記載の化合物。

(項目93)

前記式Iの化合物が式E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-Eを有する、項目21に記載の化合物。

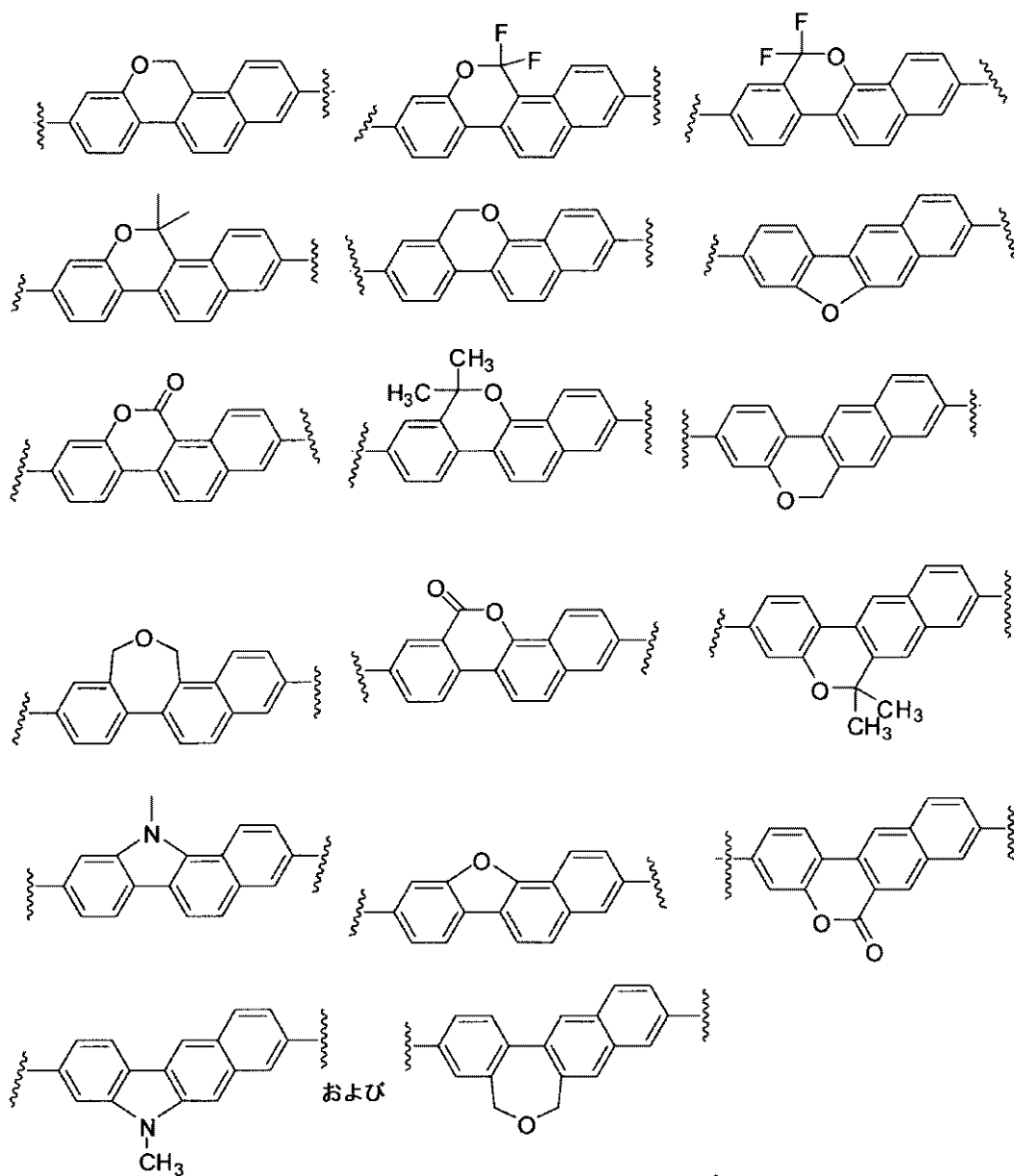
(項目94)

Wが:

【0322】

40

【化 1 1 8 4】



10

20

30

【 0 3 2 3】

から選択される、項目21に記載の化合物。

(項目 9 5)

WがW¹⁷である、項目21に記載の化合物。

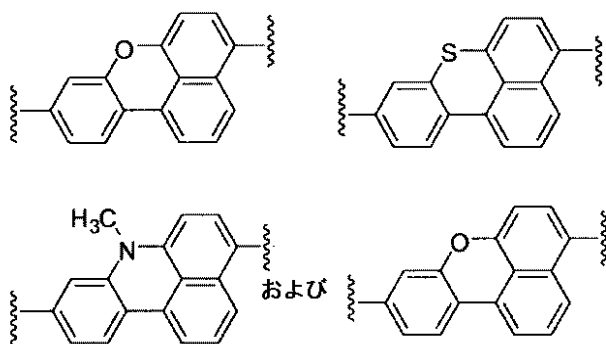
(項目 9 6)

Wが：

【 0 3 2 4】

40

【化 1 1 8 5】



10

【0 3 2 5】

から選択される、項目21に記載の化合物。

(項目 9 7)

前記式Iの化合物が式J-M-W-M-Jを有する、項目21に記載の化合物。

(項目 9 8)

前記式Iの化合物が式E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-Eを有する、項目21に記載の化合物。

(項目 9 9)

前記式Iの化合物が式E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-Eを有する、項目21に記載の化合物。

20

(項目 1 0 0)

前記式Iの化合物が式E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-Eを有する、項目21に記載の化合物。

(項目 1 0 1)

構造E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-Eを有する、項目21に記載の化合物。

(項目 1 0 2)

構造E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-Eを有する、項目21に記載の化合物。

(項目 1 0 3)

-M-W-M-が、 M^0 -W- M^0 、 M^0 -W- M^9 、 M^9 -W- M^0 、および M^9 -W- M^9 から選択される、項目102に記載の化合物。

(項目 1 0 4)

30

-M-W-M-が、 M^{10} -W- M^0 、 M^0 -W- M^{10} 、 M^{10} -W- M^9 、 M^9 -W- M^{10} 、および M^{10} -W- M^{10} から選択される、項目102に記載の化合物。

(項目 1 0 5)

-M-A-A-M-が、 M^0 -A-A- M^0 、 M^0 -A-A- M^9 、 M^9 -A-A- M^0 、および M^9 -A-A- M^9 から選択される、項目100に記載の化合物。

(項目 1 0 6)

-M-A-A-M-が、 M^{10} -A-A- M^0 、 M^0 -A-A- M^{10} 、 M^{10} -A-A- M^9 、 M^9 -A-A- M^{10} 、および M^{10} -A-A- M^{10} から選択される、項目100に記載の化合物。

(項目 1 0 7)

各Eが E^0 である、項目21～106のいずれか1項に記載の化合物。

40

(項目 1 0 8)

各Eが-NHC(=O)Oアルキルである、項目21～106のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 1 0 9)

各Eがメトキシカルボニルアミノである、項目21～106のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 1 1 0)

各Vが V^0 である、項目21～109のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 1 1 1)

各Vがアルキルである、項目21～109のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 1 1 2)

各Vがイソプロピルである、項目21～109のいずれか1項に記載の化合物。

50

(項目 1 1 3)

各Vが V^2 である、項目21～109のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 1 4)

各Vがハロアルキルである、項目21～109のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 1 5)

各Zが Z^0 である、項目21～114のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 1 6)

各Zが $-C(=O)-$ である、項目21～114のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 1 7)

各Mが独立して、5員ヘテロアリール環である、項目21～116のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

(項目 1 1 8)

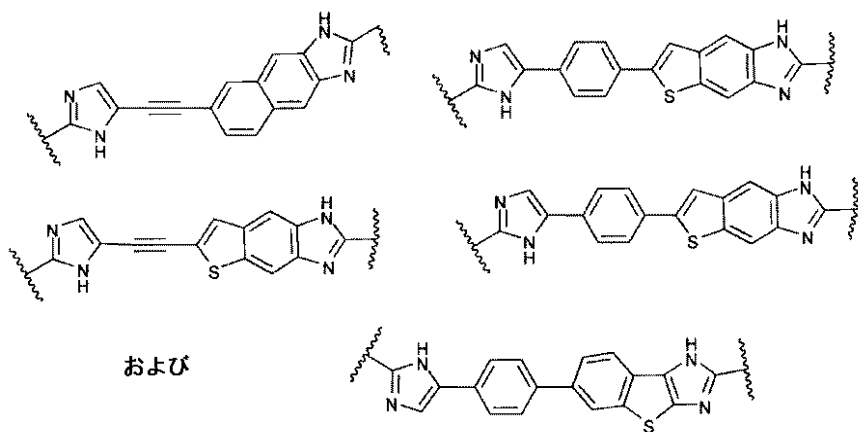
各Mが2,5-イミダゾールジイルである、項目21～116のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 1 9)

-M-A-L-が:

【0 3 2 6】

【化 1 1 8 6】



20

【0 3 2 7】

から選択される、項目21および107～116のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 1 2 0)

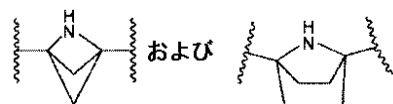
Mが M^6 である、項目21および107～116のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 2 1)

Mが:

【0 3 2 8】

【化 1 1 8 7】



40

【0 3 2 9】

から選択される、項目21および107～116のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 2 2)

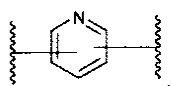
Mが M^7 である、項目21および107～116のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 2 3)

Mが:

【0 3 3 0】

【化 1 1 8 8】



【0 3 3 1】

である、項目21および107～116のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 2 4)

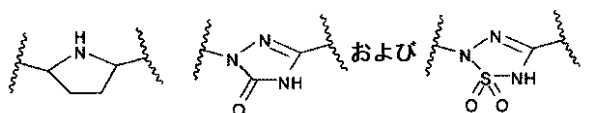
MがM⁸である、項目21および107～116のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 2 5)

Mが：

【0 3 3 2】

【化 1 1 8 9】



【0 3 3 3】

である、項目21および107～116のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 2 6)

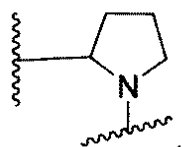
PがP⁰である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 2 7)

Pが

【0 3 3 4】

【化 1 1 9 0】



【0 3 3 5】

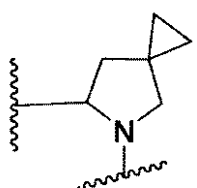
である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 2 8)

Pが

【0 3 3 6】

【化 1 1 9 1】



【0 3 3 7】

である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 2 9)

Pが

【0 3 3 8】

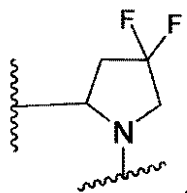
10

20

30

40

【化 1 1 9 2】



【 0 3 3 9】

である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

10

(項目 1 3 0)

Pが P^1 である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 3 1)

Pが P^2 である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 3 2)

Pが P^2 であり;そしてpnが1である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 3 3)

Pが P^2 であり;pnが1であり;そして R^{P12} が独立して、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^h$ 、 $-C(=O)OR^h$ 、およびハロアルキルから選択される、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

20

(項目 1 3 4)

Pが P^3 であり;pnが1であり、そしてpsが0である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 3 5)

Pが P^5 である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 3 6)

Pが P^5 であり;pnが1であり;そしてZが、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f である、請求項21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 3 7)

30

Pが P^6 である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 3 8)

Pが P^6 であり;pnが1であり;そしてZが、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f である、請求項21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 3 9)

Pが P^7 であり、 P^7 が[2.2.1]環系または[2.2.2]環系である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

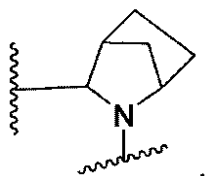
(項目 1 4 0)

Pが、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている

40

【 0 3 4 0】

【化 1 1 9 3】



【 0 3 4 1】

である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

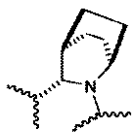
50

(項目 1 4 1)

Pが、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている

【0 3 4 2】

【化 1 1 9 4】



10

【0 3 4 3】

である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 4 2)

Pが、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている

【0 3 4 4】

【化 1 1 9 5】



20

【0 3 4 5】

である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 4 3)

Pが P^8 である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 4 4)

Pが P^8 であり;そしてpnが1である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 4 5)

Pが P^8 であり;pnが1であり;そしてpsが2である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

(項目 1 4 6)

Pが P^{10} である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 4 7)

Pが P^{10} であり;pnが1であり;そしてXが、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 CHR^{P10} 、または $C(R^{P10})_2$ である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 4 8)

Pが P^{10} であり;pnが1;poが1であり;そしてXが、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 CHR^{P10} 、または $C(R^{P10})_2$ である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項目 1 4 9)

Pが P^{10} であり;pnが1であり;poが1であり;psが0であり;そしてXが、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 CHR^{P10} 、または $C(R^{P10})_2$ である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 5 0)

Pが P^{11} である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 5 1)

Pが P^{11} であり;pnが1であり;poが1であり;psが0であり;そしてXが、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 CHR^{P10} 、または $C(R^{P10})_2$ である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 1 5 2)

Pが P^{12} である、項目21～125のいずれか 1 項に記載の化合物。

50

(項目 1 5 3)

PがP¹²であり;pmが1であり;そしてppが1である、項目21~125のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 1 5 4)

PがP¹³である、項目21~125のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 1 5 5)

PがP¹³であり;pmが1であり;poが0であり;psが0であり;ppが1であり;pqが0であり;そしてXが、0、S、またはS(=O)₂である、項目21~125のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 1 5 6)

PがP¹⁴である、項目21~125のいずれか1項に記載の化合物。

10

(項目 1 5 7)

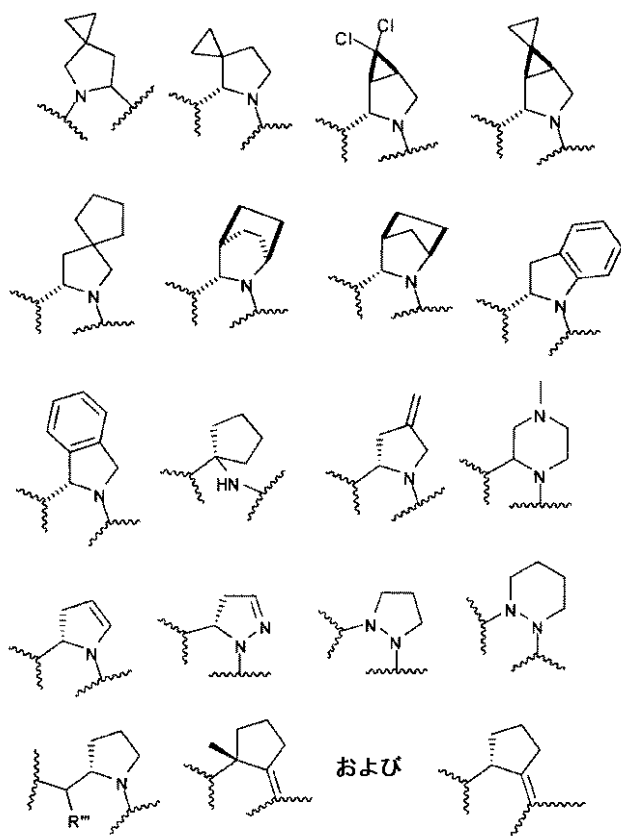
PがP¹⁴であり;pmが0であり;そしてpqが0である、項目21~125のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 1 5 8)

Pが:

【0 3 4 6】

【化 1 1 9 6】



20

30

40

【0 3 4 7】

から選択される、項目21~125のいずれか1項に記載の化合物。

(項目 1 5 9)

T-P-Y-P-T;T-P-Y-J;J-Y-J;T-P-Y-P-Z-R9;R9-Z-P-Y-P-Z-R9;J-Y-P-Z-R9;T-P-Y-P-Z-V-E;E-V-Z-P-Y-P-Z-V-E;J-Y-P-Z-V-E;R9-Z-P-Y-P-Z-V-E;T-P-L-L-P-T;T-P-L-L-J;J-L-L-J;T-P-L-L-P-Z-R9;R9-Z-P-L-L-P-Z-R9;J-L-L-P-Z-R9;T-P-L-L-P-Z-V-E;E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E;J-L-L-P-Z-V-E;R9-Z-P-L-L-P-Z-V-E;T-P-M-A-L-P-T;T-P-M-A-L-J;J-M-A-L-J;T-P-M-A-L-P-Z-R9;R9-Z-P-M-A-L-P-Z-R9;J-M-A-L-P-Z-R9;T-P-M-A-L-P-Z-V-E;E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E;J-M-A-L-P-Z-V-E;J-M-A-L-P-T;R9-Z-P-M-A-L-J;R9-Z-P-M-A-L-P-T;R9-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E;E-V-Z-P-M-A-L-J;E-V-Z-P-M-A-L-P-T;E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-R9;T-P-M-A-A-M-P-T;T-P-M-A-

50

A-M-J; J-M-A-A-M-J; T-P-M-A-A-M-P-Z-R9; R9-Z-P-M-A-A-M-P-Z-R9; J-M-A-A-M-P-Z-R9; T-P-M-A-A-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E; J-M-A-A-M-P-Z-V-E; R9-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E; T-P-M-W-M-P-T; T-P-M-W-M-J; J-M-W-M-J; T-P-M-W-M-P-Z-R9; R9-Z-P-M-W-M-P-Z-R9; J-M-W-M-P-Z-R9; T-P-M-W-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E; J-M-W-M-P-Z-V-E; R9-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E; T-P-M-M-P-T; T-P-M-M-J; J-M-M-J; T-P-M-M-P-Z-R9; R9-Z-P-M-M-P-Z-R9; J-M-M-P-Z-R9; T-P-M-M-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-M-P-Z-V-E; J-M-M-P-Z-V-E; R9-Z-P-M-M-P-Z-V-Eから選択される式を有する化合物; またはその薬学的に受容可能な塩である、項目21に記載の式Iの化合物。

(項目160)

式(I)の化合物が、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、または式(Ie)の化合物である、
項目1~159のいずれか1項に記載の化合物。

10

(項目161)

プロドラッグまたはその薬学的に受容可能な塩である、項目1~160のいずれか1項に記載の化合物。

(項目162)

項目1~160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、あるいはプロドラッグ; および少なくとも1種の薬学的に受容可能なキャリアを含有する、薬学的組成物。

(項目163)

HCVに関連する障害を処置する際に使用するための、項目162に記載の薬学的組成物。

20

(項目164)

少なくとも1種のさらなる治療剤をさらに含有する、項目162に記載の薬学的組成物。

(項目165)

前記さらなる治療剤が、インターフェロン、リバビリンアナログ、NS3プロテアーゼインヒビター、NS5bポリメラーゼインヒビター、 α -グルコシダーゼ1インヒビター、ヘパトプロテクタント、HCVの非ヌクレオシドインヒビター、およびHCVを処置するための他の薬物からなる群より選択される、項目164に記載の薬学的組成物。

(項目166)

ヌクレオシドアナログをさらに含有する、項目162に記載の薬学的組成物。

(項目167)

30

インターフェロンまたはPEG化インターフェロンをさらに含有する、項目166に記載の薬学的組成物。

(項目168)

前記ヌクレオシドアナログが、リバビリン、ビラミジン、レボビリン、L-ヌクレオシド、およびイサトリビンから選択され、そして前記インターフェロンが、 α -インターフェロンまたはPEG化インターフェロンである、項目167に記載の薬学的組成物。

(項目169)

C型肝炎に関連する障害を処置する方法であって、該方法は、個体に、治療有効量の請求項1~160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、あるいはプロドラッグを含有する薬学的組成物を投与する工程を包含する、方法。

40

(項目170)

医学的治療において使用するための、項目1~160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、あるいはプロドラッグ。

(項目171)

C型肝炎またはC型肝炎関連障害を哺乳動物において処置するための医薬を調製するための、項目1~160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、あるいはプロドラッグの使用。

(項目172)

C型肝炎またはC型肝炎関連障害の予防処置または治療処置において使用するための、項目1~160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、あるいはプ

50

ロドラッグ。

(項目 173)

本明細書中に記載されるような新規化合物または合成方法。

【発明を実施するための形態】

【0348】

(発明の詳細な説明)

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

10

【0349】

(本発明の化合物)

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

【0350】

本明細書中に記載される化合物が、1個より多くの同じ表現をされた基(例えば、「R₁」または「A³」)で置換されている場合は常に、これらの基は同じであっても異なっていることもよいこと、すなわち、各基は独立して選択されることが、理解される。

20

【0351】

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

【0352】

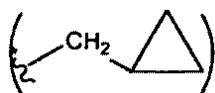
「アルキル」とは、直鎖、第二級、第三級または環状の炭素原子を含む、C₁~C₁₈の炭化水素である。例は、メチル(Me、-CH₃)、エチル(Et、-CH₂CH₃)、1-プロピル(n-Pr、n-プロピル、-CH₂CH₂CH₃)、2-プロピル(i-Pr、i-プロピル、-CH(CH₃)₂)、1-ブチル(n-Bu、n-ブチル、-CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-メチル-1-プロピル(i-Bu、i-ブチル、-CH₂CH(CH₃)₂)、2-ブチル(s-Bu、s-ブチル、-CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-メチル-2-プロピル(t-Bu、t-ブチル、-C(CH₃)₃)、1-ペンチル(n-ペンチル、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ペンチル(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-ペンチル(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-メチル-2-ブチル(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-メチル-2-ブチル(-CH(CH₃)CH(CH₃)₂)、3-メチル-1-ブチル(-CH₂CH₂CH(CH₃)₂)、2-メチル-1-ブチル(-CH₂CH(CH₃)CH₂CH₃)、1-ヘキシル(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ヘキシル(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₂CH₃)、3-ヘキシル(-CH(CH₂CH₃)(CH₂CH₂CH₃))、2-メチル-2-ペンチル(-C(CH₃)₂CH₂CH₂CH₃)、3-メチル-2-ペンチル(-CH(CH₃)CH(CH₃)CH₂CH₃)、4-メチル-2-ペンチル(-CH(CH₃)CH₂CH(CH₃)₂)、3-メチル-3-ペンチル(-C(CH₃)(CH₂CH₃)₂)、2-メチル-3-ペンチル(-CH(CH₂CH₃)CH(CH₃)₂)、2,3-ジメチル-2-ブチル(-C(CH₃)₂CH(CH₃)₂)、3,3-ジメチル-2-ブチル(-CH(CH₃)C(CH₃)₃)、およびシクロプロピルメチル

30

40

【0353】

【化1】



【0354】

である。

【0355】

50

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

【0356】

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

10

【0357】

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

【0358】

「アルケニレン」とは、不飽和の、分枝鎖または直鎖または環状の、2個～18個の炭素原子の炭化水素基であって、親アルケンの同じ炭素原子または2個の異なる炭素原子からの2個の水素原子の除去により得られる2個の一価基中心を有するものをいう。代表的なアルケニレン基としては、1,2-エチレン($-CH=CH-$)が挙げられるが、これに限定されない。

20

【0359】

「アルキニレン」とは、不飽和の、分枝鎖または直鎖または環状の、2個～18個の炭素原子の炭化水素基であって、親アルキンの同じ炭素原子または2個の異なる炭素原子からの2個の水素原子の除去により得られる2個の一価基中心を有するものをいう。代表的なアルキニレン基としては、アセチレン($-C \equiv C-$)、プロパルギル($-CH_2C \equiv C-$)、および4-ペンチニル($-CH_2CH_2CH_2C \equiv CH$)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0360】

「アリール」とは、親芳香族環系の1個の炭素原子から1個の水素原子を除去することにより得られる、6個～20個の炭素原子の一価芳香族炭化水素基を意味する。代表的なアリール基としては、ベンゼン、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、およびビフェニル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。

30

【0361】

「アリールアルキル」とは、炭素原子（代表的には、末端炭素原子すなわち sp^3 炭素原子）に結合している水素原子のうちの1個がアリール基で置き換えられている、非環状アルキル基をいう。代表的なアリールアルキル基としては、ベンジル、2-フェニルエタン-1-イル、ナフチルメチル、2-ナフチルエタン-1-イル、ナフトベンジル、および2-ナフトフェニルエタン-1-イルなどが挙げられるが、これらに限定されない。このアリールアルキル基は、6個～20個の炭素原子を含み、例えば、このアリールアルキル基のアルキル部分（アルカニル基、アルケニル基またはアルキニル基が挙げられる）は、1個～6個の炭素原子であり、そしてそのアリール部分は、5個～14個の炭素原子である。

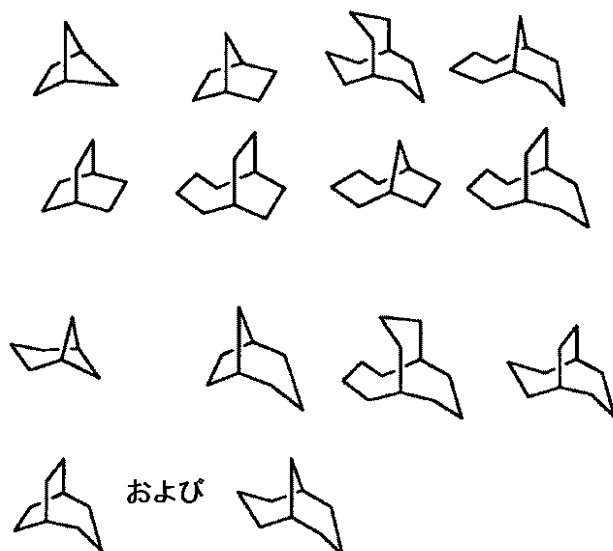
40

【0362】

用語「多環炭素環」とは、約6個～約25個の炭素原子を有し、そして2個以上の環（例えば、2個、3個、4個、または5個の環）を有する、飽和または不飽和の多環式環系をいう。これらの環は、縮合および／または橋架けして、多環式環系を形成し得る。例えば、この用語は、ビスクロ[4,5]環系、ビスクロ[5,5]環系、ビスクロ[5,6]環系またはビスクロ[6,6]環系ならびに以下の有橋環系：

【0363】

【化 2】



10

【0364】

(すなわち、それぞれ[2.1.1]、[2.2.1]、[3.3.3]、[4.3.1]、[2.2.2]、[4.2.2]、[4.2.1]、[4.3.2]、[3.1.1]、[3.2.1]、[4.3.3]、[3.3.2]、[3.2.2]および[3.3.1]の多環式環)を含み、これらは、式(I)の化合物の残りの部分に、合成で実行可能な任意の部分を通じて連結され得る。他の多環炭素環と同様に、これらの代表的なビシクロ環系および縮合環系は、必要に応じて、1個以上の二重結合をその環系内に含み得る。

20

【0365】

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

30

【0366】

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

【0367】

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

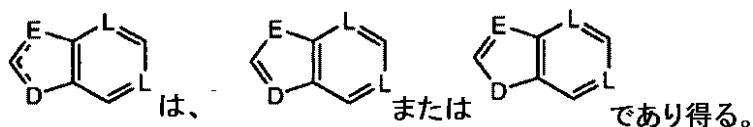
40

【0368】

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

【0369】

【化3】



【0370】

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

10

【0371】

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

20

【0372】

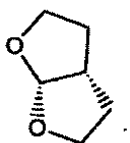
複素環の例としては、例としてであって限定ではなく、ピリジル、ジヒドロピリジル、テトラヒドロピリジル(ピペリジル)、チアゾリル、テトラヒドロチオフェニル、硫黄が酸化されたテトラヒドロチオフェニル、ピリミジニル、フラニル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、テトラゾリル、ベンゾフラニル、チアナフタレニル、インドリル、インドレニル、キノリニル、イソキノリニル、ベンゾイミダゾリル、ピペリジニル、4-ピペリドニル、ピロリジニル、2-ピロリドニル、ピロリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロイソキノリニル、オクタヒドロイソキノリニル、アゾシ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

30

40

【0373】

【化4】



【0374】

が挙げられる。

【0375】

50

例としてであって限定ではなく、炭素で結合した複素環は、ピリジンの2位、3位、4位、5位、または6位、ピリダジンの3位、4位、5位、または6位、ピリミジンの2位、4位、5位、または6位、ピラジンの2位、3位、5位、または6位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフエン、ピロールまたはテトラヒドロピロールの2位、3位、4位、または5位、オキサゾール、イミダゾールまたはチアゾールの2位、4位、または5位、イソオキサゾール、ピラゾール、またはイソチアゾールの3位、4位、または5位、アジリジンの2位または3位、アゼチジンの2位、3位、または4位、キノリンの2位、3位、4位、5位、6位、7位、または8位、あるいはイソキノリンの1位、3位、4位、5位、6位、7位、または8位で結合する。なおより代表的には、炭素で結合した複素環としては、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル、5-ピリジル、6-ピリジル、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル、5-ピリダジニル、6-ピリダジニル、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル、6-ピリミジニル、2-ピラジニル、3-ピラジニル、5-ピラジニル、6-ピラジニル、2-チアゾリル、4-チアゾリル、または5-チアゾリルが挙げられる。

10

【0376】

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

20

【0377】

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

30

【0378】

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

【0379】

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

40

【0380】

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

【0381】

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

【0382】

50

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

【0383】

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

【0384】

(基A⁰、M⁰、W⁰、L⁰、P⁰、J⁰、T⁰、V⁰、Z⁰、E⁰、およびR⁹についての具体的な定義)

基A⁰、M⁰、W⁰、L⁰、P⁰、J⁰、T⁰、V⁰、Z⁰、E⁰、およびR⁹について、以下の定義が適用される。これらの定義はまた、他の全てのA、M、W、L、P、J、T、B、V、Z、E、およびR⁹基にも、これらの基が本明細書中で他に定義されない限り、適用される。

【0385】

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

【0386】

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

【0387】

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

【0388】

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

【0389】

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

【0390】

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

【0391】

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

【0392】

10

20

30

40

50

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

【0393】

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

【0394】

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

【0395】

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

10

【0396】

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

【0397】

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

【0398】

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

20

【0399】

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

【0400】

用語「アリール」とは、本明細書中で使用される場合、フェニル基、または環のうちの一方もしくは両方がフェニル基である二環式縮合環系をいう。二環式縮合環系は、四員～六員の芳香族または非芳香族の炭素環式環に縮合している、フェニル基からなる。本開示のアリール基は、親分子部分に、その基における任意の置換可能な炭素原子を介して結合し得る。アリール基の代表的な例としては、インダニル、インデニル、ナフチル、フェニル、およびテトラヒドロナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。本開示のアリール基は、1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で必要に応じて置換されており、これらの置換基は独立して、アルコシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、オキソ、および $-P(O)OR_2$ から選択され、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され;そしてアリールアルキルおよびヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は、置換されておらず、そして第二のアリール基、アリールアルキルのアリール部分、アリールカルボニルのアリール部分、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルキルおよびヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、1個、または3個の置換基で必要に応じて置換される。

30

40

【0401】

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

【0402】

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

【0403】

50

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

【0404】

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

【0405】

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

【0406】

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

【0407】

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

【0408】

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

【0409】

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

【0410】

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

【0411】

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

【0412】

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

【0413】

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

【0414】

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

【0415】

用語「カルボニル」とは、本明細書中で使用される場合、-C(=O)-をいう。

【0416】

用語「カルボキシ」とは、本明細書中で使用される場合、-CO₂Hをいう。

【0417】

用語「シアノ」とは、本明細書中で使用される場合、-CNをいう。

10

20

30

40

50

【0418】

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

【0419】

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

10

【0420】

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

【0421】

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

20

【0422】

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

【0423】

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

【0424】

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

30

【0425】

用語「ホルミル」とは、本明細書中で使用される場合、-CHOをいう。

【0426】

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

【0427】

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

【0428】

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

40

【0429】

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

【0430】

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

【0431】

用語「ヘテロシクリル」とは、本明細書中で使用される場合、窒素、酸素、および硫黄

50

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

10

20

【0432】

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

【0433】

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

30

【0434】

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

【0435】

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

40

【0436】

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

【0437】

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

【0438】

50

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

【0439】

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

【0440】

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

【0441】

用語「ヒドロキシ」とは、本明細書中で使用される場合、-OHをいう。

10

【0442】

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

【0443】

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

【0444】

用語「ニトロ」とは、本明細書中で使用される場合、-NO₂をいう。

【0445】

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

20

【0446】

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

【0447】

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

【0448】

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

30

40

50

【0449】

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

【0450】

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

10

【0451】

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

【0452】

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

20

【0453】

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

【0454】

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

【0455】

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

30

【0456】

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

【0457】

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

40

【0458】

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

【0459】

用語「オキソ」とは、本明細書中で使用される場合、 $=O$ をいう。

【0460】

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

【0461】

用語「トリアルキルシリル」とは、本明細書中で使用される場合、 $-SiR_3$ をいい、ここ

50

でRはアルキルである。これらのR基は、同じであっても異なってもよい。

【0462】

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

【0463】

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

【0464】

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

10

【0465】

(プロドラッグ)

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

【0466】

「プロドラッグ部分」とは、代謝中にか、全身でか、細胞内でか、加水分解によってか、酵素切断によってか、または他の何らかのプロセスによって、活性阻害性化合物から分離する、不安定な官能基をいう(Bundgaard,Hans,「Design and Application of Prodrugs」A Textbook of Drug Design and Development(1991),P.Krogsgaard-Larsen およびH.Bundgaard編,Harwood Academic Publishers,pp.113-191)。本発明のプロドラッグ化合物との酵素により活性化される機構が可能な酵素としては、アミダーゼ、エステラーゼ、微生物酵素、ホスホリパーゼ、コリンエステラーゼ、およびホスファターゼ(phosphatase)が挙げられるが、これらに限定されない。プロドラッグ部分は、薬物の送達、バイオアベイラビリティおよび効力を最適にするために、溶解度、吸収および親油性を増強するように働き得る。プロドラッグ部分は、活性な代謝産物または薬物自体を含み得る。

20

【0467】

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

30

40

【0468】

リン基のアリールエステル(特に、フェニルエステル)は、経口バイオアベイラビリティを増強することが報告されている(De Lombaertら(1994)J.Med.Chem.37:498)。ホスフェートに対するオルト位にカルボン酸エステルを含むフェニルエステルもまた、報告されている(KhamneiおよびTorrence,(1996)J.Med.Chem.39:4109-4115)。ベンジルエステルは、親ホスホン酸を生成することが報告されている。いくつかの場合において、オルト位ま

50

たはパラ位の置換基は、加水分解を加速し得る。アシル化フェノールまたはアルキル化フェノールを有するベンジルアナログは、酵素（例えば、エステラーゼ、オキシダーゼなど）の作用によって、フェノール化合物を生成し得、これは次に、ベンジルのC-O結合において切断を起こして、リン酸およびキノンメチド中間体を生成する。このクラスのプロドラッグの例は、Mitchellら(1992)J.Chem.Soc.Perkin Trans.II 2345;Glazier W091/19721により記載されている。ベンジルのメチレンに結合したカルボン酸エステル含有基を含む、なお他のベンジルプロドラッグが記載されている(Glazier W091/19721)。チオ含有プロドラッグは、ホスホネート薬物の細胞内送達のために有用であることが報告されている。これらのプロエステルは、エチルチオ基を含み、このエチルチオ基において、チオール基は、アシル基でエステル化されているか、または別のチオール基と化合してジスルフィドを形成している。このジスルフィドの脱エステルまたは還元は、遊離チオ中間体を生成し、このチオ中間体は引き続いて、分解して、リン酸およびエビスルフィドになる(Puechら(1993)Antiviral Res.,22:155-174;Benzariaら(1996)J.Med.Chem.39:4958)。

10

【0469】

（保護基）

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

【0470】

「保護基」とは、官能基の特性、または化合物全体の特性をマスクまたは変更する、化合物の部分を用いる。化学的保護基および保護／脱保護の戦略は、当該分野において周知である。例えば、Protective Groups in Organic Chemistry,Theodora W.Greene,John Wiley & Sons,Inc.,New York,1991を参照のこと。保護基はしばしば、特定の官能基の反応性をマスクして、所望の化学反応の効率を補助するため（例えば、化学結合を順番に、計画された様式で形成および破壊するため）に、利用される。化合物の官能基の保護は、保護される官能基の反応性以外に、他の物理特性（例えば、極性、親油性（疎水性）、および一般的な分析道具により測定され得る他の特性）を変化させる。化学的に保護された中間体は、単独で生物学的に活性であっても不活性であってもよい。

20

【0471】

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

30

【0472】

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

40

50

順序で行われ得る。

【0473】

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

【0474】

非常に多数のヒドロキシル保護基およびアミド形成基、ならびに対応する化学切断反応は、Protective Groups in Organic Synthesis, Theodora W. Greene (John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991, ISBN 0-471-62301-6) (「Greene」) に記載されている。Kocienski, Philip J.; Protecting Groups (Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York, 1994) (これは、その全体が本明細書中に参考として援用される) もまた参照のこと。特に、第1章, Protecting Groups: An Overview, 1-20頁, 第2章, Hydroxyl Protecting Groups, 21-94頁, 第3章, Diol Protecting Groups, 95-117頁, 第4章, Carboxyl Protecting Groups, 118-154頁, 第5章, Carbonyl Protecting Groups, 155-184頁。カルボン酸、ホスホン酸、ホスホネート、スルホン酸のための保護基、および酸のための他の保護基については、以下に記載されるように、Greeneを参照のこと。

【0475】

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

【0476】

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

【0477】

(立体異性体)

本発明の化合物は、キラル中心(例えば、キラル炭素原子またはキラルリン原子)を有し得る。従って、本発明の化合物は、全ての立体異性体(エナンチオマー、ジアステレオマー、およびアトロプ異性体を含む)のラセミ混合物を包含する。さらに、本発明の化合物は、任意の、または全ての不斉キラル原子における、富化または分割された光学異性体

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

【0478】

本発明の化合物また、特定の場合において、互変異性体として存在し得る。1つの非局在化共鳴構造のみが描写され得るが、全てのこのような形態は、本発明の範囲内であることが想定される。例えば、エン-アミン互変異性が、プリン系、ピリミジン系、イミダゾール系、グアニジン系、アミジン系、およびテトラゾール系について存在し得、そしてこれらの全ての可能な互変異性形態は、本発明の範囲内である。

【0479】

（塩および水和物）

本発明の化合物の生理学的に受容可能な塩の例としては、適切な塩基（例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）、アンモニウムおよび NX_4^+ （ここでXは $C_1 \sim C_4$ アルキルである））から誘導された塩が挙げられる。水素原子またはアミノ基の生理学的に受容可能な塩としては、有機カルボン酸（例えば、酢酸、安息香酸、乳酸、フマル酸、酒石酸、マレイン酸、マロン酸、リンゴ酸、イセチオン酸、ラクチオン酸およびコハク酸）；有機スルホン酸（例えば、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸およびp-トルエンスルホン酸）；ならびに無機酸（例えば、塩酸、硫酸、リン酸およびスルファミン酸）の塩が挙げられる。ヒドロキシ基の化合物の生理学的に受容可能な塩としては、適切な陽イオン（例えば、 Na^+ および NX_4^+ （ここでXは独立して、Hまたは $C_1 \sim C_4$ アルキル基から選択される））と組み合わせた、この化合物の陰イオンが挙げられる。

【0480】

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

【0481】

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

【0482】

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

【0483】

親化合物と1種以上のアミノ酸との塩もまた、本発明の範囲内に含まれる。天然アミノ酸または合成アミノ酸の任意のものが適切であり、特に、タンパク質成分として見出される天然に存在するアミノ酸が適切であるが、このアミノ酸は代表的に、塩基性の基または

10

20

30

40

50

酸性の基を含む側鎖を有するもの（例えば、リジン、アルギニンまたはグルタミン酸）、あるいは中性の基を含む側鎖を有するもの（例えば、グリシン、セリン、スレオニン、アラニン、イソロイシン、またはロイシン）である。

【0484】

（HCVの阻害の方法）

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

【0485】

本発明の化合物は、HCVのインヒビターとして働き得るか、このようなインヒビターのための中間体として働き得るか、または以下に記載されるような他の有用性を有し得る。これらのインヒビターは、一般に、肝臓の表面または腔内の位置に結合する。肝臓において結合する化合物は、様々な程度の可逆性で結合し得る。実質的に不可逆的に結合する化合物は、本発明のこの方法において使用するために理想的な候補である。一旦、標識されると、これらの実質的に不可逆的に結合する化合物は、HCVの検出のためのプローブとして有用である。従って、本発明は、HCVを含有すると疑われるサンプルにおいて、NS3を検出する方法に関し、この方法は、HCVを含有すると疑われるサンプルを、標識に結合した本発明の化合物を含有する組成物で処理する工程；およびこの標識の活性に対するこのサンプルの効果を観察する工程を包含する。適切な標識は、診断の分野において周知であり、そして安定なフリーラジカル、発蛍光団、放射性同位体、酵素、化学発光基およびクロモゲンが挙げられる。本明細書中の化合物は、ヒドロキシルまたはアミノなどの官能基を使用して、従来の様式で標識される。1つの実施形態において、本発明は、1つ以上の検出可能な標識を含むか、または1つ以上の検出可能な標識に結合もしくは連結している、式(I)の化合物を提供する。本発明の文脈内で、HCVを含有すると疑われるサンプルは、天然材料または人工材料（例えば、生存生物；組織または細胞の培養物；生物学的材料サンプルなどの生物学的サンプル（血液、血清、尿、脳脊髄液、涙液、痰、唾液、および組織サンプルなど）；実験室サンプル；食品、水、または空気のサンプル；ならびに副生成物サンプル（例えば、細胞の抽出物、特に、所望の糖タンパク質を合成する組換え細胞）など）を含む。代表的に、このサンプルは、HCVを含有すると疑われる。サンプルは、任意の媒質（水および有機溶媒／水混合物が挙げられる）に含まれ得る。サンプルとしては、生存生物（例えば、ヒト）、および人工材料（例えば、細胞培養物）が挙げられる。

【0486】

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

【0487】

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

【0488】

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

【0489】

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

【0490】

（薬学的処方物）

本発明の化合物は、従来のキャリアおよび賦形剤（これらは、通常の実施に従って選択

10

20

30

40

50

される)と処方される。錠剤は、賦形剤、滑り剤、充填剤、および結合剤などを含有する。水性処方物は、滅菌形態で調製され、そして経口投与以外による送達が意図される場合、一般に、等張性である。全ての処方物は、必要に応じて、Handbook of Pharmaceutical Excipients(1986)に記載されるもののような賦形剤を含有する。賦形剤としては、アスコルビン酸および他の酸化防止剤、キレート剤(例えば、EDTA)、炭水化物(例えば、デキストリン、ヒドロキシアルキルセルロース、ヒドロキシアルキルメチルセルロース)、およびステアリン酸などが挙げられる。処方物のpHは、約3~約11であるが、通常は約7~10である。

【0491】

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

【0492】

これらの処方物としては、上記投与経路に適したものが挙げられる。これらの処方物は、好都合には、単位剤形で提供され得、そして薬局の分野において周知である方法のうちのいずれかによって、調製され得る。技術および処方物は、一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences(Mack Publishing Co., Easton, PA)に見出される。このような方法は、活性成分を、1つ以上の付属成分を構成するキャリアと合わせる工程を包含する。一般に、これらの処方物は、この活性成分を、液体キャリアまたは微細に分割した固体キャリア、あるいはこれらの両方と、均質に緊密に合わせ、次いで必要であれば、製品を形成することによって、調製される。

【0493】

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

【0494】

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

【0495】

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

【0496】

所望であれば、このクリーム基剤の水相は、例えば、少なくとも30% w/wの多価アルコール（すなわち、2個以上のヒドロキシル基を有するアルコールであり、例えば、プロピレングリコール、1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロールおよびポリエチレングリコール(PEG 400が挙げられる)、ならびにこれらの混合物）を含有し得る。局所処方物は、望ましくは、皮膚または他の罹患領域を通しての活性成分の吸収または浸透を増強する化合物を含有し得る。このような皮膚浸透増強剤としては、ジメチルスルホキシドおよび関連するアナログが挙げられる。

【0497】

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

【0498】

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

【0499】

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

【0500】

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

10

20

30

40

50

イクロカプセル化)によりコーティングされていてもよく、このコーティングは、胃腸管内での崩壊および吸着を遅延させ、これによって、長期間にわたる持続作用を提供する。例えば、時間遅延材料(例えば、モノステアリン酸グリセリルまたはジステアリン酸グリセリル)が、単独でかまたは蠟と一緒に、使用され得る。

【0501】

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

【0502】

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

【0503】

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

【0504】

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

【0505】

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

【0506】

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

10

20

30

40

50

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

【0507】

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

10

【0508】

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

20

【0509】

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

【0510】

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

30

【0511】

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

40

【0512】

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

【0513】

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

【0514】

50

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

【0515】

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

10

【0516】

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

【0517】

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

【0518】

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

20

【0519】

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

【0520】

（投与経路）

30

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

【0521】

（HCV併用療法）

40

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

【0522】

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

1) インターフェロン（例えば、PEG化rIFN- α 2b(PEG-イントロン)、PEG化rIFN- α

50

2a(ペガシス)、rIFN- α 2b(イントロンA)、rIFN- α 2a(ロフェロン-A)、インターフェロン α (MOR-22、OPC-18、アルファフェロン (Alfaferone)、アルファナチベ (Alfanative)、マルチフェロン (Multiferon)、スバリン (subalin)、インターフェロンアルファコン-1(インフェルゲン (Infergen))、インターフェロン α -n1(ウェルフェロン (Wellferon))、インターフェロン α -n3(アルフェロン (Alferon))、インターフェロン- β (アボネックス (Avonex)、DL-8234)、インターフェロン- ω (ω DUROS、バイオメド (Biomed) 510)、アルブインターフェロン (albinterferon) α -2b(アルブフェロン (Albuferon))、IFN α -2bXL、BLX-883(ロクテロン (Locteron))、DA-3021、グリコシル化インターフェロン α -2b(AVI-005)、PEG-インフェルゲン、PEG化インターフェロン λ -1(PEG化IL-29)、およびベロロフォン (belerofon))、

10

2) リバビリןおよびそのアナログ (例えば、リバビリן(レベトール、コペガス)、およびタリバリן (taribavirin) (ピラミジン))、

3) HCV NS3プロテアーゼインヒビター (例えば、ボセプレビル (boceprevir) (SCH-503034、SCH-7)、テラプレビル (telaprevir) (VX-950)、TMC435350、BI-1335、BI-1230、MK-7009、VBY-376、VX-500、GS-9256、GS-9451、BMS-790052、BMS-605339、PHX-1766、AS-101、YH-5258、YH5530、YH5531、およびITMN-191)、

4) α -グルコシダーゼ1インヒビター (例えば、セルゴシビル (celgosivir) (MX-3253)、ミグリトール、およびUT-231B)、

5) ヘパトプロテクタント (例えば、エメリカサン (emericasan) (IDN-6556)、ME-3738、GS-9450(LB-84451)、シリビリן (silibilin)、およびMitoQ)、

20

6) HCV NS5Bポリメラーゼのヌクレオシドインヒビターまたはヌクレオチドインヒビター (例えば、R1626、R7128(R4048)、IDX184、IDX-102、BCX-4678、バロピシタビン (valopicitabine) (NM-283)、およびMK-0608)、

7) HCV NS5Bポリメラーゼの非ヌクレオシドインヒビター (例えば、PF-868554、VCH-759、VCH-916、JTK-652、MK-3281、GS-9190、VBY-708、VCH-222、A848837、ANA-598、GL60667、GL59728、A-63890、A-48773、A-48547、BC-2329、VCH-796(ネスブビル (nesbuvir))、GSK625433、BILN-1941、XTL-2125、およびGS-9190)、

8) HCV NS5Aインヒビター (例えば、AZD-2836(A-831)、BMS-790052、およびA-689)、

9) TLR-7アゴニスト (例えば、イミキモッド、852A、GS-9524、ANA-773、ANA-975、AZD-8848(DSP-3025)、およびSM-360320)、

30

10) シクロフィリンインヒビター (例えば、DEBIO-025、SCY-635、およびNIM811)、

11) HCV IRESインヒビター (例えば、MCI-067)、

12) 薬物速度論増強剤 (例えば、BAS-100、SPI-452、PF-4194477、TMC-41629、GS-9350、GS-9585、およびロキシスロマイシン (roxythromycin))、

13) HCVを処置するための他の薬物 (例えば、サイモシン α 1(ザダキシן (Zadaxin))、ニタゾキサニド(アリネア (Alinea)、NTZ)、BIVN-401(ビロスタット (virostat))、PYN-17(アルチレックス (altirex))、KPE02003002、アクチロン (actilon) (CPG-10101)、GS-9525、KRN-7000、シバシル (civacir)、GI-5005、XTL-6865、BIT225、PTX-111、ITX2865、TT-033i、ANA 971、NOV-205、タルバシン (tarvacin)、EHC-18、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、BMS-650032、BMS-791325、バビツキシマブ (Bavituximab)、MDX-1106(ON-0-4538)、オグルファニド (Oglufanide)、およびVX-497(メリメポジブ (merimepodib))

40

【0523】

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

【0524】

本発明によれば、本発明の化合物と組み合わせて使用される治療剤は、本発明の化合物と組み合わせて使用される場合に治療効果を有する任意の剤であり得る。例えば、本発明

50

の化合物と組み合わせて使用される治療剤は、インターフェロン、リバビリンアナログ、NS3プロテアーゼインヒビター、NS5bポリメラーゼインヒビター、 α -グルコシダーゼ1インヒビター、ヘパトプロテクタント、HCVの非ヌクレオシドインヒビター、およびHCVを処置するための他の薬物であり得る。

【0525】

別の実施形態において、本願は、本発明の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、溶媒和物、および／もしくはエステルを、少なくとも1種のさらなる治療剤ならびに薬学的に受容可能なキャリアまたは賦形剤と組み合わせて含有する薬学的組成物を提供し、このさらなる治療剤は、PEG化rIFN- α 2b、PEG化rIFN- α 2a、rIFN- α 2b、IFN α -2bXL、rIFN- α 2a、コンセンサスIFN α 、インフェルゲン、レビフ (rebif)、ロクテロン、AVI-005、PEG-インフェルゲン、PEG化IFN- β 、経口インターフェロン α 、フェロン、レアフェロン (reaferon)、インターマックス (intermax) α 、r-IFN- β 、インフェルゲン+アクチムン (actimmune)、IFN- ω とDUROS、アルブフェロン、レベトール、コペガス、レボピリン、VX-497、ピラミジン(タリバピリン)、A-831、A-689、NM-283、バロピシタピン、R1626、PSI-6130(R1656)、HCV-796、BILB 1941、MK-0608、NM-107、R7128、VCH-759、PF-868554、GSK625433、XTL-2125、SCH-503034(SCH-7)、VX-950(テラプレビル (Telaprevir))、ITMN-191、およびBILN-2065、MX-3253(セルゴシビル)、UT-231B、IDN-6556、ME3738、MitoQ、およびLB-84451、ベンゾイミダゾール誘導体、ベンゾ-1,2,4-チアジアジン誘導体、およびフェニルアラニン誘導体、ザダキシン、ニタゾキサニド(アリネア)、BIVN-401(ピロスタット)、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、バビツキシマブ、オグルファニド、PYN-17、KPE02003002、アクチロン(CPG-10101)、KRN-7000、シバシル、GI-5005、ANA-975(イサトリピン)、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、およびNIM811からなる群より選択される。

【0526】

なお別の実施形態において、本願は、

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

b)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非ヌクレオシドインヒビター、逆トランスクリプターゼのHIVヌクレオシドインヒビター、逆トランスクリプターゼのHIVヌクレオチドインヒビター、HIVインテグラーゼインヒビター、gp41インヒビター、CXCR4インヒビター、gp120インヒビター、CCR5インヒビター、インターフェロン、リバビリンアナログ、NS3プロテアーゼインヒビター、 α -グルコシダーゼ1インヒビター、ヘパトプロテクタント、HCVの非ヌクレオシドインヒビター、およびHCVを処置するための他の薬物、ならびにこれらの組み合わせからなる群より選択される少なくとも1種のさらなる治療剤を含有する、第二の薬学的組成物、を含有する、組み合わせ薬学的剤を提供する。

【0527】

式Iの化合物とさらなる活性治療剤との組み合わせは、HCVおよび他の状態(例えば、HIV感染)に感染している患者を処置するように選択され得る。従って、式Iの化合物は、HIVを処置する際に有用な1種以上の化合物(例えば、HIVプロテアーゼ阻害化合物、逆トランスクリプターゼHIVの非ヌクレオシドインヒビター、逆トランスクリプターゼのHIVヌクレオシドインヒビター、逆トランスクリプターゼのHIVヌクレオチドインヒビター、HIVインテグラーゼインヒビター、gp41インヒビター、CXCR4インヒビター、gp120インヒビター、CCR5インヒビター、インターフェロン、リバビリンアナログ、NS3プロテアーゼインヒビター、NS5bポリメラーゼインヒビター、 α -グルコシダーゼ1インヒビター、ヘパトプロテクタント、HCVの非ヌクレオシドインヒビター、およびHCVを処置するための他の薬物)と組み合わせられ得る。

【0528】

より具体的には、本発明の1種以上の化合物は、1)HIVプロテアーゼインヒビター(例えば、アンプレナビル (amprenavir)、アタザナビル、ホスアンプレナビル、インジナビ

ル、ロピナビル (lopinavir)、リトナビル、ロピナビル+リトナビル、ネルフィナビル、サキナビル、チプラナビル (tipranavir)、ブレカナビル (brecanavir)、ダルナビル (darunavir)、TMC-126、TMC-114、モゼナビル (mozenavir) (DMP-450)、JE-2147 (AG1776)、AG1859、DG35、L-756423、R00334649、KNI-272、DPC-681、DPC-684、およびGW640385X、DG17、PPL-100)、2) 逆トランスクリプターゼのHIV非ヌクレオシドインヒビター (例えば、カプラビリン (capravirine)、エミビリン (emivirine)、デラビルジン、エファビレンツ、ネビラピン、(+)カラノリド A (calanolide A)、エトラビリン (etravirine)、GW5634、DPC-083、DPC-961、DPC-963、MIV-150、およびTMC-120、TMC-278 (リルピビリン (rilpivirine))、エファビレンツ、BILR 355 BS、VRX 840773、UK-453,061、RDEA 806)、3) 逆トランスクリプターゼのHIVヌクレオシドインヒビター (例えば、ジドブジン、エムトリシタビン、ジダノシン、スタブジン (stavudine)、ザルシタビン、ラミブジン、アバカビル、アムドキシビル (amdoxovir)、エルブシタビン (elvucitabine)、アロブジン (alovudine)、MIV-210、ラシビル (racivir) (±-FTC)、D-d4FC、エムトリシタビン、ホスファジド、フォジブジンジドキシル (fozivudine tidoxil)、フォサルブジンチドキシル (fosalvudine tidoxil)、アプリシチビン (apricitibine) (AVX754)、アムドキシビル、KP-1461、アバカビル+ラミブジン、アバカビル+ラミブジン+ジドブジン、ジドブジン+ラミブジン)、4) 逆トランスクリプターゼのHIVヌクレオチドインヒビター (例えば、テノホビル、フマル酸テノホビルジソプロキシル+エムトリシタビン、フマル酸テノホビルジソプロキシル+エムトリシタビン+エファビレンツ、およびアデホビル)、5) HIVインテグラーゼインヒビター (例えば、クルクミン、クルクミンの誘導体、チコル酸 (chicoric acid)、チコル酸の誘導体、3,5-ジカフェオイルキニン酸、3,5-ジカフェオイルキニン酸の誘導体、オーリントリカルボン酸、オーリントリカルボン酸の誘導体、カフェー酸フェネチルエステル、カフェー酸フェネチルエステルの誘導体、チルホスチン (tyrphostin)、チルホスチンの誘導体、ケルセチン、ケルセチンの誘導体、S-1360、ジンテビル (zintevir) (AR-177)、L-870812、およびL-870810、MK-0518 (ラルテグラビル (raltegravir))、BMS-707035、MK-2048、BA-011、BMS-538158、GSK364735C)、6) gp41インヒビター (例えば、エンフビルチド (enfuvirtide)、シフビルチド (sifuvirtide)、FB006M、TRI-1144、SPC3、DES6、Locus gp41、CovX、およびREP 9)、7) CXCR4インヒビター (例えば、AMD-070)、8) 侵入インヒビター (entry inhibitor) (例えば、SP01A、TNX-355)、9) gp120インヒビター (例えば、BMS-488043およびBlockAide/CR)、10) G6PD
 オキシダーゼインヒビターおよびNADHオキシダーゼインヒビター (例えば、イムニチン (immunitin))、10) CCR5インヒビター (例えば、アブラビロク (aplaviroc)、ビクリビロク (vicriviroc)、INCB9471、PRO-140、INCB15050、PF-232798、CCR5mAb004、およびマラビロク (maraviroc))、11) インターフェロン (例えば、PEG化rIFN-α 2b、PEG化rIFN-α 2a、rIFN-α 2b、IFN-α 2bXL、rIFN-α 2a、コンセンサスIFN-α、インフェルゲン、レピフ、ロクテロン、AVI-005、PEG-インフェルゲン、PEG化IFN-β、経口インターフェロンα、フェロン、レアフェロン、インターマックスα、r-IFN-β、インフェルゲン+アクチムン、IFN-ωとDUROS、およびアルブフェロン)、12) リバビリナーゼアナログ (例えば、レバトール、コペガス、レボビリン、VX-497、およびビラミジン (タリバビリン))、13) NS5インヒビター (例えば、A-831、A-689、およびBMS-790052)、14) NS5bポリメラーゼインヒビター (例えば、NM-283、パロピシタビン、R1626、PSI-6130 (R1656)、HCV-796、BILB 1941、MK-0608、NM-107、R7128、VCH-759、PF-868554、GSK625433、およびXTL-2125)、15) NS3プロテアーゼインヒビター (例えば、SCH-503034 (SCH-7)、VX-950 (テラプレビル)、ITMN-191、およびBILN-2065)、16) α-グルコシダーゼ1インヒビター (例えば、MX-3253 (セルゴシビル) およびUT-231B)、17) ヘパトプロテクタント (例えば、IDN-6556、ME 3738、MitoQ、およびLB-84451)、18) HCVの非ヌクレオシドインヒビター (例えば、ベンゾイミダゾール誘導体、ベンゾ-1,2,4-チアジジン誘導体、およびフェニルアラニン誘導体)、19) C型肝炎を処置するための他の薬物 (例えば、ザダキシン、ニタゾキサニド (アリネア)、BIVN-401 (ピロスタット)、DEBIO-025、VGX-410C、EMZ-702、AVI 4065、バビツキシマブ、オグルファニド、PYN-17、KPE02003002、アクチロン (CPG-10101)、KR

10

20

30

40

50

N-7000、シバシル、GI-5005、ANA-975(イサトリビン)、XTL-6865、ANA 971、NOV-205、タルバシン、EHC-18、およびNIM811)、19)薬物速度論増強剤(例えば、BAS-100およびSPI452)、20)RNase Hインヒビター(例えば、ODN-93およびODN-112)、21)他の抗HIV抗原(例えば、VGV-1、PA-457(ベビリマト (bevirimat))、アンプリゲン (ampligen)、HRG214、サイトリン (cytolin)、ポリムン (polymun)、VGX-410、KD247、AMZ 0026、CYT 99007、A-221 HIV、BAY 50-4798、MDX010(イプリムマブ (iplimumab))、PBS119、ALG889、およびPA-1050040からなる群より選択される1種以上の化合物と組み合わせられ得る。

【0529】

(本発明の化合物の代謝産物)

10

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

20

【0530】

代理の胃腸分泌における化合物の安定性を決定するための方法が、公知である。

【0531】

30

(式(I)の化合物)

1つの実施形態において、本発明は、式(I):



の化合物を提供し、式(I)において:

Yは、-L-L-、-M-W-M-または Y^y であり;

Jは、T-P-、-P-Tまたは J^m であり;

Wは、結合または $-W^r$ -であり;

Lは、-M-A-、-A-M-、または $-L^n$ であり;

Tは、R9-Z-、-Z-R9、または $-T^p$ であり;

R9は、E-V-、または-V-E、または $-R9^q$ であり;

40

各Aは、 $-A^s$ から選択され;

各Mは、 $-M^t$ から選択され;

各Pは、 $-P^u$ から選択され;

各Zは、 $-Z^v$ から選択され;

各Vは、 $-V^w$ から選択され;

各Eは、 $-E^x$ から選択され;

各mは1であり、

各nは、0、1、2、3、4、5、6、7、9、または10であり;

各pは、1、2、3、4、5、6、7、または8であり;

各qは、0、1、2、または3であり;

50

各rは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20であり；

各sは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、または21であり；

各tは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、または11であり；

各uは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、10、11、12、13、14、15、16、17、18、または19であり；

各vは、0、1、2、3、4、5、または6であり；

各wは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、21、22、23、または24であり；

各xは、0、1、2、3、4、5、6、または7であり；

各yは、0、1、または2であり；

m、n、p、q、r、s、t、u、v、w、x、およびyの合計は0ではなく；Pは、M、L、またはY^yに結合しており；Aは、AまたはLに結合しており；Mは、PまたはJに結合しており；Zは、Pに結合しており；Vは、Zに結合しており；そしてWが結合である場合、MはMに結合しており；

各Y¹は独立して、3 5 個までの原子を有する縮合九環系であり、この環系は、完全に芳香族であっても部分不飽和であってもよく、そしてC、N、O、およびSから選択される原子を含み、そしてこの環系は、H、オキソ、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

各Y²は独立して、3 2 個までの原子を有する縮合五環系であり、この環系は、完全に芳香族であっても部分不飽和であってもよく、そしてC、N、O、およびSから選択される原子を含み、そしてこの環系は、H、オキソ、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

各J¹は独立して、縮合二環式の飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、1 個以上の-N(R^{L7})C(=O)OR^{L7}で置換されており、そしてオキソ、ハロ、-R^{L7}、-OR^{L7}、-SR^{L7}、-CF₃、-CCl₃、-OCF₃、-CN、-NO₂、-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}、-C(=O)R^{L7}、-OC(=O)R^{L7}、-C(O)OR^{L7}、-C(=O)NR^{L7}、-S(=O)R^{L7}、-S(=O)₂OR^{L7}、-S(=O)₂R^{L7}、-OS(=O)₂OR^{L7}、-S(=O)₂NR^{L7}、アルコキシアルキル、アリアルアルコシカルボニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、-NR^{aRb}、(NR^{aRb})アルキル、および(NR^{aRb})カルボニルから独立して選択される1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

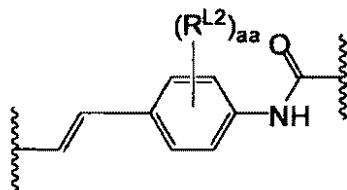
各R^{L7}は独立して、-H、アルキル、アリアル、アリアルアルキル、または複素環であり；

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

各L⁰は独立して：

【0 5 3 2】

【化 5】



【0 5 3 3】

であり、ここで：

各R^{L2}は独立して、水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択され；そして

各aaは独立して、1、2、3、または4であり；

各L¹は独立して：

【0 5 3 4】

10

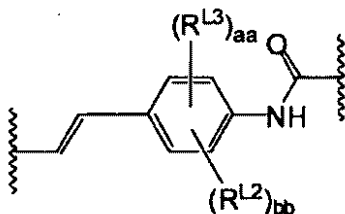
20

30

40

50

【化 6】



【 0 5 3 5 】

であり、ここで:

10

各 R^{L2} は独立して、水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択され;

各 R^{L3} は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、-アルキル SO_2R^4 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;そして

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

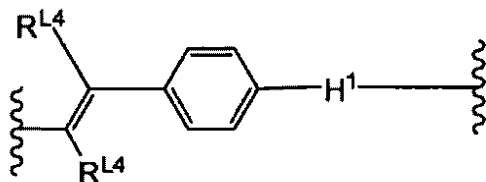
各 bb は、0、1、2、3、または4であり;各 aa は、1、2、3、または4であり;そして bb と aa との合計は、1、2、3、または4であり;

20

各 L^2 は独立して:

【 0 5 3 6 】

【化 7】



【 0 5 3 7 】

30

であり、ここで:

L^2 中に示されるフェニル環は、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、(NR^aR^b)アルキル、(NR^aR^b)カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、-アルキル SO_2R^4 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;

各 R^{L4} は独立して、-H、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり;

40

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

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

各 H^1 は、1個以上のヘテロ原子を含む、5員の飽和、部分不飽和、または芳香族の環であり;

各 L^3 は独立して、縮合二環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、ア

50

ルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、 (NR^aR^b) カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1 個以上のハロで必要に応じて置換されており；

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

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

各 L^4 は独立して、縮合三環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、オキソ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、 (NR^aR^b) カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1 個以上のハロで必要に応じて置換されており；

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

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

各 L^5 は独立して、 $-CR=CR-$ 縮合二環式飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、オキソ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、 (NR^aR^b) カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1 個以上のハロで必要に応じて置換されており；

各 R は独立して、Hまたはアルキルから選択され；

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

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

各 L^6 は独立して、 $-CR=CR-$ 縮合三環式飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、オキソ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、 (NR^aR^b) カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1 個以上のハロで必要に応じて置換されており；

各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

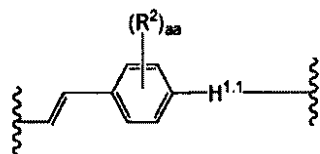
各R⁴は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され;そして

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

各L⁷は独立して:

【0538】

【化8】



10

【0539】

であり、ここで:

各H^{1.1}は独立して、1個以上のR²で必要に応じて置換されている、縮合二環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり;

各R²は独立して、ハロ、-R^{L7}、-OR^{L7}、-SR^{L7}、-N(R^{L7})₂、-CF₃、-CCl₃、-OCF₃、-CN、-NO₂、-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}、-C(=O)R^{L7}、-OC(=O)R^{L7}、-C(O)OR^{L7}、-C(=O)NR^{L7}、-S(=O)R^{L7}、-S(=O)₂OR^{L7}、-S(=O)₂R^{L7}、-OS(=O)₂OR^{L7}、および-S(=O)₂NR^{L7}から選択され;

20

各R^{L7}は独立して、-H、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり;そして

各aaは独立して、1、2、3、または4であり;

各L⁹は独立して、オキソ、ハロ、-R^{L7}、-OR^{L7}、-SR^{L7}、-CF₃、-CCl₃、-OCF₃、-CN、-NO₂、-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}、-C(=O)R^{L7}、-OC(=O)R^{L7}、-C(O)OR^{L7}、-C(=O)NR^{L7}、-S(=O)R^{L7}、-S(=O)₂OR^{L7}、-S(=O)₂R^{L7}、-OS(=O)₂OR^{L7}、-S(=O)₂NR^{L7}、アルコキシアルキル、アリールアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、-NR^{aRb}、(NR^{aRb})アルキル、および(NR^{aRb})カルボニルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、縮合四環式の飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり;

30

各R^{L7}は独立して、-H、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり;

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

各L¹⁰は独立して、オキソ、ハロ、-R^{L7}、-OR^{L7}、-SR^{L7}、-CF₃、-CCl₃、-OCF₃、-CN、-NO₂、-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}、-C(=O)R^{L7}、-OC(=O)R^{L7}、-C(O)OR^{L7}、-C(=O)NR^{L7}、-S(=O)R^{L7}、-S(=O)₂OR^{L7}、-S(=O)₂R^{L7}、-OS(=O)₂OR^{L7}、-S(=O)₂NR^{L7}、アルコキシアルキル、アリールアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、-NR^{aRb}、(NR^{aRb})アルキル、および(NR^{aRb})カルボニルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、縮合五環式の飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり;

40

各R^{L7}は独立して、-H、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり;

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

各L¹¹は独立して、オキソ、ハロ、-R^{L7}、-OR^{L7}、-SR^{L7}、-CF₃、-CCl₃、-OCF₃、-CN、-NO₂、-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}、-C(=O)R^{L7}、-OC(=O)R^{L7}、-C(O)OR^{L7}、-C(=O)NR^{L7}、-S(=O)R^{L7}、-S(=O)₂OR^{L7}、-S(=O)₂R^{L7}、-OS(=O)₂OR^{L7}、-S(=O)₂NR^{L7}、アルコキシアルキル、アリールアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、-NR^{aRb}、(NR^{aRb})アルキル、および(NR^{aRb})カルボニルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、六環の縮合した飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり;

50

各 R^{L7} は独立して、-H、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり；
 R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

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

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

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

各 R^9 は独立して、 $-N(R^{9a})-NHC(=O)O-R^{9b}$ であり、ここで各 R^{9a} は独立して、アリールアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、ハロシクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルコキシ、アルキル SO_2 アルキル、シクロアルキルアルキル SO_2 アルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコシアルキル、アルコシアルキルカルボニルアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコシアルキルカルボニルアルキル (aryalkoxyalkylcarbonylalkyl)、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、NRRCOアルキルであり、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；

そしてアリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個の基で必要に応じて置換されており；

そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル

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

そしてそのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでアリールアルキルおよびヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は、置換されておらず、そしてアリール、アリールアルキルのアリール部分;アリールカルボニルのアリール部分、第二のヘテロシクリル基、ならびにヘテロシクリルアルキルおよびヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており; R^{9b} は独立して、H、アルキル、アリール、ハロアルキル、またはアリールアルキルであり;

各 R_9^2 は独立して、 $-N(R^{9a})-NHC(=O)NR^{9b}_2$ であり;ここで各 R^{9a} は独立して、アリールアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、ハロシクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルコキシ、アルキル SO_2 アルキル、シクロアルキルアルキル SO_2 アルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され;

そしてアリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニル、オキソ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており;

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

そしてそのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニ

ル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでアリールアルキルおよびヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は、置換されておらず、そしてアリール、アリールアルキルのアリール部分;アリールカルボニルのアリール部分、第二のヘテロシクリル基、ならびにヘテロシクリルアルキルおよびヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており; R^{9b} は独立して、H、アルキル、アリール、ハロアルキル、またはアリールアルキルであり;

10

各 R^9 は独立して、 $-N(R^{9a})-NHC(=O)R^{9b}$ であり、ここで各 R^{9a} は独立して、アリールアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、ハロシクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルコキシ、アルキル SO_2 アルキル、シクロアルキルアルキル SO_2 アルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、NRRCOアルキルであり、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され;そしてアリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており;

20

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

30

そしてそのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでアリールアルキルおよびヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は、置換されておらず、そしてアリール、アリールアルキルのアリール部分;アリールカルボニルのアリール部分、第二のヘテロシクリル基、ならびにヘテロシクリルアルキルおよびヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており; R^{9b} は独立して、H、アルキル、アリール、ハロアルキル、またはアリールアルキルであり;

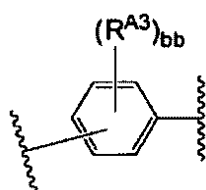
40

各 A^0 は独立して:

50

【0540】

【化9】



【0541】

であり、ここで:

10

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

各 bb は独立して、0、1、2、3、または4であるか;あるいは

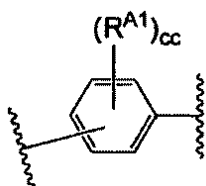
各 A^0 は独立して、1個、2個、または3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、この環は、1個、2個、3個、または4個の R^{A3} 基で必要に応じて置換されており;

20

各 A^1 は独立して:

【0542】

【化10】



【0543】

30

であり、ここで:

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

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

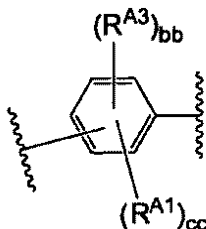
各 cc は独立して、1、2、3、または4であり、

各 A^2 は独立して:

【0544】

40

【化11】



【0545】

であり、ここで:

50

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

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

10

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

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

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

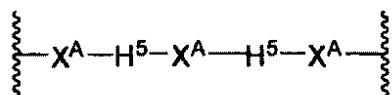
各 A^3 は独立して、1個、2個、または3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、この環は、1個以上の R^{A1} 基で置換されており、そしてこの環は、1個以上の R^{A3} 基で必要に応じて置換されており；

20

各 A^4 は独立して：

【0 5 4 6】

【化 1 2】



【0 5 4 7】

であり、ここで：

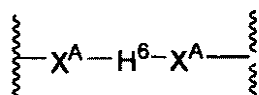
30

各 H^5 は独立して、フェニル環または六員ヘテロ芳香族環であり、この H^5 は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして各 X^A は独立して、0、NR、SO、 SO_2 、 $C(=O)$ 、 $NRC(=O)$ 、 $C(=O)NR$ 、 $CR=CR$ 、 $NRC(=O)NR$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各 R は独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 A^5 は独立して：

【0 5 4 8】

【化 1 3】



40

【0 5 4 9】

であり、ここで：

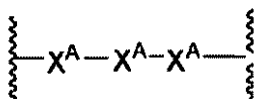
各 H^6 は独立して、フェニル環または六員ヘテロ芳香族環であり、この H^6 は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして各 X^A は独立して、0、NR、SO、 SO_2 、 $C(=O)$ 、 $NRC(=O)$ 、 $C(=O)NR$ 、 $CR=CR$ 、 $NRC(=O)NR$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず；ただし、少なくとも1個の X^A は存在し、そして各 R は独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 A^6 は独立して：

50

【0550】

【化14】



【0551】

であり、ここで:

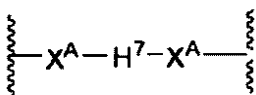
各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず;ただし、少なくとも1個の X^A は存在し、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

10

各 A^7 は独立して:

【0552】

【化15】



【0553】

であり、ここで:

20

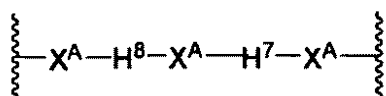
各 H^7 は独立して、五員ヘテロ芳香族環であり、この H^7 は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

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

各 A^8 は独立して:

【0554】

【化16】



30

【0555】

であり、ここで:

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

各 H^8 は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されているフェニル環であり;そして

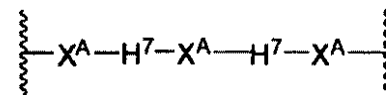
各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

40

各 A^9 は独立して:

【0556】

【化17】



【0557】

であり、ここで:

50

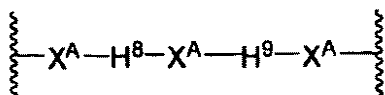
各 H^7 は独立して、五員ヘテロ芳香族環であり、この H^7 は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

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

各 A^{10} は独立して:

【0558】

【化18】



10

【0559】

であり、ここで:

各 H^8 は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されているフェニル環であり;

各 H^9 は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている六員ヘテロ芳香族環であり;そして

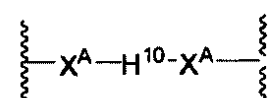
各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

20

各 A^{11} は独立して:

【0560】

【化19】



【0561】

であり、ここで:

30

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

各 H^{10} は独立して、5個~15個の炭素の不飽和、部分不飽和または飽和の二環式環系であり、この二環式環系は、必要に応じてアリアルに縮合しており、この H^{10} は、オキソ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリアルアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、-NR^aR^b、(NR^aR^b)アルキル、および(NR^aR^b)カルボニル、シアノ、ニトロ、SOR⁴、SO₂R⁴、-アルキルSO₂R⁴、ハロアルコキシ、シアノアルキル、NR⁴SO₂R⁴、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、および(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;そして

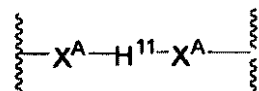
40

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

各 A^{12} は独立して:

【0562】

【化20】



50

【0563】

であり、ここで：

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

各 H^{11} は独立して、1個以上のヘテロ原子を含む5個～15個の炭素の不飽和、部分不飽和または飽和の二環式環系であり、この二環式環系は、必要に応じてアリールに縮合しており、この H^{11} は、オキソ、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、-NR^aR^b、(NR^aR^b)アルキル、および(NR^aR^b)カルボニル、シアノ、ニトロ、SOR⁴、SO₂R⁴、-アルキルSO₂R⁴、ハロアルコキシ、シアノアルキル、NR⁴SO₂R⁴、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、および(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；そして

10

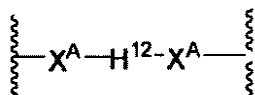
各R⁴は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され；そして

各A¹³は独立して：

【0564】

【化21】

20



【0565】

であり、ここで：

各 H^{12} は独立して、は、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、縮合芳香族二環式炭素環であり；そして

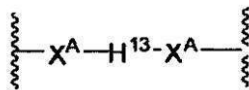
各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

30

各A¹⁴は独立して：

【0566】

【化22】



【0567】

であり、ここで：

各 H^{13} は独立して、縮合芳香族二環式複素環であり、この複素環は、その環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、この環系は、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

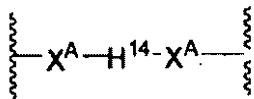
40

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

各A¹⁵は独立して：

【0568】

【化 2 3】



【0 5 6 9】

であり、ここで:

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

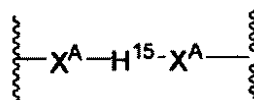
10

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

各 A^{16} は独立して:

【0 5 7 0】

【化 2 4】



20

【0 5 7 1】

であり、ここで:

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

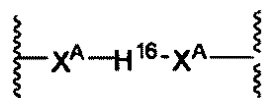
各 X^A は独立して、O、NR、SO、 SO_2 、 $C(=O)$ 、 $NRC(=O)$ 、 $C(=O)NR$ 、 $CR=CR$ 、 $NRC(=O)NR$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各 A^{17} は独立して:

【0 5 7 2】

30

【化 2 5】



【0 5 7 3】

であり、ここで:

各 H^{16} は独立して、1個の環が芳香族であり別の環が部分飽和または完全飽和である、縮合二環式炭素環式環系であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

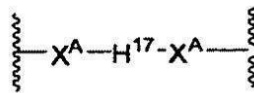
各 X^A は独立して、O、NR、SO、 SO_2 、 $C(=O)$ 、 $NRC(=O)$ 、 $C(=O)NR$ 、 $CR=CR$ 、 $NRC(=O)NR$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

40

各 A^{18} は独立して:

【0 5 7 4】

【化 2 6】



【0 5 7 5】

であり、ここで:

50

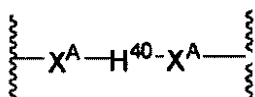
各 H^{17} は独立して、1個の環が芳香族であり別の環が部分飽和または完全飽和である、少なくとも1個のヘテロ原子を含む縮合二環式環系であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 A^{21} は独立して：

【0576】

【化27】



10

【0577】

であり、ここで：

各 H^{40} は独立して、反芳香族の単環式または縮合した炭素環式環系であり、この炭素環式環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

20

各 W^1 は独立して、 $-X^A-$ であり：

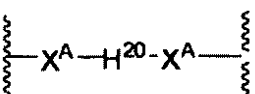
ここで：

各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 W^2 は独立して：

【0578】

【化28】



30

【0579】

であり、ここで：

各 H^{20} は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、縮合芳香族二環式炭素環であり；そして

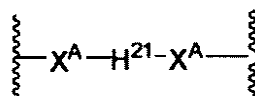
各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 W^3 は独立して：

40

【0580】

【化29】



【0581】

であり、ここで：

各 H^{21} は独立して、1個の環が芳香族であり別の環が部分飽和または完全飽和である、縮合二環式炭素環式環系であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

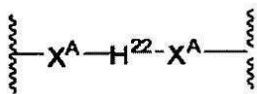
50

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

各 W^4 は独立して:

【0582】

【化30】



【0583】

10

であり、ここで:

各 H^{22} は独立して、縮合芳香族二環式複素環であり、この複素環は、その環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、この環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

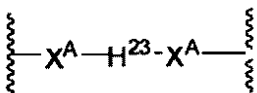
各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各 W^5 は独立して:

【0584】

【化31】

20



【0585】

であり、ここで:

各 H^{23} は独立して、1個の環が芳香族であり別の環が部分飽和または完全飽和である、少なくとも1個のヘテロ原子を含む縮合二環式環系であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

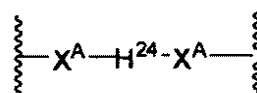
各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

30

各 W^6 は独立して:

【0586】

【化32】



【0587】

であり、ここで:

40

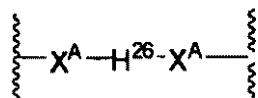
各 H^{24} は独立して、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式炭素環であり;そして

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

各 W^7 は独立して:

【0588】

【化 3 3】



【0 5 8 9】

であり、ここで:

各 H^{26} は独立して、5個～15個の炭素の不飽和、部分不飽和または飽和の二環式環系であり、この環系は、オキソ、 $\text{R}^{\text{A}1}$ および $\text{R}^{\text{A}3}$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

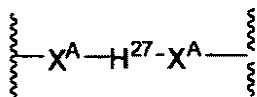
10

各 X^{A} は独立して、0、NR、SO、 SO_2 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}$ 、 $\text{CR}=\text{CR}$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})\text{NR}$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各 W^8 は独立して:

【0 5 9 0】

【化 3 4】



20

【0 5 9 1】

であり、ここで:

各 H^{27} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式複素環であり、この複素環は、その環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、この環系は、 $\text{R}^{\text{A}1}$ および $\text{R}^{\text{A}3}$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

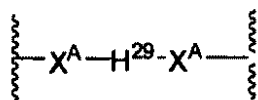
各 X^{A} は独立して、0、NR、SO、 SO_2 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}$ 、 $\text{CR}=\text{CR}$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})\text{NR}$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各 W^9 は独立して:

【0 5 9 2】

30

【化 3 5】



【0 5 9 3】

であり、ここで:

各 H^{29} は独立して、1個以上のヘテロ原子を含む、5個～15個の炭素の不飽和、部分不飽和または飽和の二環式環系であり;そして

各 X^{A} は独立して、0、NR、SO、 SO_2 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}$ 、 $\text{CR}=\text{CR}$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})\text{NR}$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

40

各 W^{10} は独立して、 $-\text{H}^{30}=\text{C}=\text{H}^{31}-$ であり、

ここで $-\text{H}^{30}$ および H^{31} の各々は独立して、1個以上のヘテロ原子を含む飽和6員複素環式環であり、この環は、必要に応じてオキソで置換されており;

各 W^{11} は独立して、 $-\text{H}^{32}=\text{C}=\text{H}^{33}-$ であり、

ここで $-\text{H}^{32}$ および H^{33} の各々は独立して、1個以上のヘテロ原子を含む飽和5員複素環式環であり、この環は、必要に応じてオキソで置換されており;

各 W^{12} は独立して、反芳香族の単環式または縮合した炭素環式環系であり、この炭素環式環系は、 $\text{R}^{\text{A}1}$ および $\text{R}^{\text{A}3}$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

50

各 W^{13} は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されているフェニル環であり；

各 W^{14} は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、5員または6員のヘテロアリール環であり；

各 W^{15} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の四環式炭素環式環であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 W^{16} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の四環式複素環であり、この複素環は、その環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 W^{17} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の五環式炭素環式環系であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 W^{18} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の五環式複素環であり、この複素環は、その環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 W^{19} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の六環式炭素環式環系であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 W^{20} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の六環式複素環であり、この複素環は、その環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 M^0 は独立して、1個以上のアルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ハロアルキル、 (NR^aR^b) カルボニルおよびトリアルキルシリルアルコシアルキルで必要に応じて置換された五員ヘテロアリール基であり；

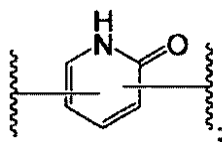
各 M^1 は独立して、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NH-C(R^M)_2-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(R^M)_2NHC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)NR^M-$ 、 $-NHC(=O)O-$ から選択され；ここで各 R^M は独立して、Hおよびアルキルから選択され；

各 M^2 は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている六員ヘテロ芳香族環であり；

各 M^3 は独立して：

【0594】

【化36】



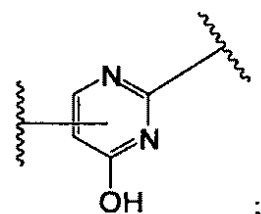
【0595】

であり；

各 M^4 は独立して：

【0596】

【化37】



【0597】

10

20

30

40

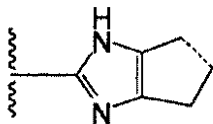
50

であり;

各 M^5 は独立して;

【0598】

【化38】



【0599】

であり、ここで---で表わされる結合は、Pについて定義される環に縮合しており;

10

各 M^6 は独立して、5個~15個の原子を含む二環式有橋環系であり、これらの原子のうちの少なくとも1個は、ヘテロ原子であり;

各 M^7 は独立して、ピリド-ジ-イルであり;

各 M^8 は独立して、1個以上のヘテロ原子を含み、1個または2個のオキソで必要に応じて置換されている、部分飽和または飽和の五員環であり;

各 M^9 は独立して、1個以上の R^{P11} で必要に応じて置換されている、縮合二環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり;

各 M^{10} は独立して、五員ヘテロアリール基であり、この五員ヘテロアリール基は、少なくとも1個のアルコキシ、シクロアルキル、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 NR^hR^h 、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルコキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルコキシアルコキシ、アリールオキシアルコキシ、ヘテロアリールオキシアルコキシ、ヘテロシクリルオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルコキシ、シアノアルコキシ、シクロアルコキシ、ヘテロシクリル、アルコキシアルキル、シクロアルコキシアルキル、(NR^hR^h)アルキルで置換されており、ここで各 R^h は独立して、-H、アルキル、アルコシミアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、およびスルホニルアルキルであり;そしてこの五員環はまた、1個以上のアルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ハロアルキル、および(NR^aR^b)カルボニルで必要に応じて置換されており;

20

30

各 M^{11} は独立して、縮合三環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この環系は、1個以上のオキソ、ハロ、 $-R^{M7}$ 、 $-OR^{M7}$ 、 $-SR^{M7}$ 、 $-N(R^{M7})_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$ 、 $-C(=O)R^{M7}$ 、 $-OC(=O)R^{M7}$ 、 $-C(O)OR^{M7}$ 、 $-C(=O)NR^{M7}$ 、 $-S(=O)R^{M7}$ 、 $-S(=O)_2OR^{M7}$ 、 $-S(=O)_2R^{M7}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{M7}$ 、または $-S(=O)_2NR^{M7}$ で必要に応じて置換されており;各 R^{M7} は独立して、-H、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり;

各 M^{12} は独立して、1個以上のオキソ、ハロ、 $-R^{M7}$ 、 $-OR^{M7}$ 、 $-SR^{M7}$ 、 $-N(R^{M7})_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$ 、 $-C(=O)R^{M7}$ 、 $-OC(=O)R^{M7}$ 、 $-C(O)OR^{M7}$ 、 $-C(=O)NR^{M7}$ 、 $-S(=O)R^{M7}$ 、 $-S(=O)_2OR^{M7}$ 、 $-S(=O)_2R^{M7}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{M7}$ 、または $-S(=O)_2NR^{M7}$ で必要に応じて置換されている、縮合した五環式、六環式、または七環式の、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり;

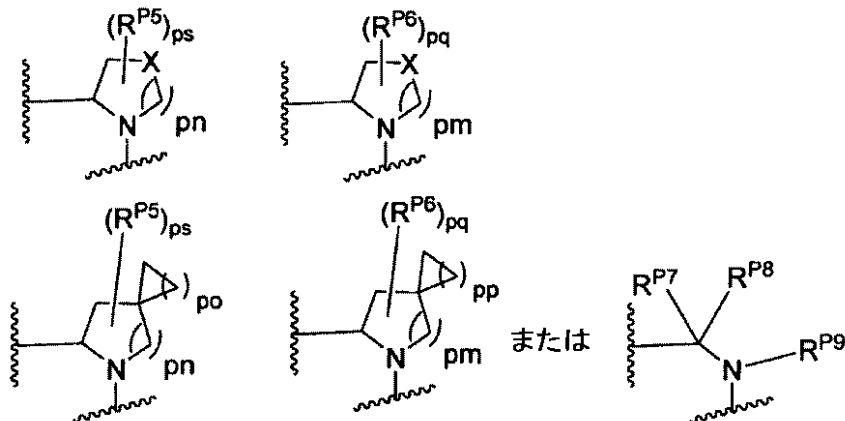
40

各 R^{M7} は独立して、-H、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり;

各 P^0 は独立して;

【0600】

【化 3 9】



10

【0601】

であり、ここで:

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

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

20

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、またはアリールアルキルであるか;あるいはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒になって複素環を形成し;

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり;

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり;

poおよびppは独立して、1、2、または3であり;

30

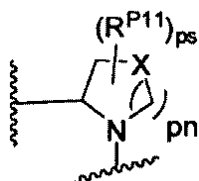
R^{P7}およびR^{P8}は各々独立して、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および(NR^{Pa}R^{Pb})アルキルから選択されるか;あるいはR^{P7}およびR^{P8}は、これらが結合している炭素原子と一緒になって、五員または六員の飽和環を形成し、この飽和環は、NR^{Pz}、O、およびSから選択される1個または2個のヘテロ原子を必要に応じて含み;ここでR^{Pz}は水素およびアルキルから選択され;

R^{P9}は水素およびアルキルから選択され;

各P¹は独立して:

【0602】

【化 4 0】



40

【0603】

であり、ここで:

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

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ

50

シ、および $\text{-NR}^{\text{Pa}}\text{R}^{\text{Pb}}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

少なくとも1個の R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルコキシアルキルオキシ (cycloalkoxyalkyloxy)、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $\text{-NR}^{\text{hh}}\text{R}^{\text{h}}$ 、 $(\text{NR}^{\text{hh}}\text{R}^{\text{h}})$ アルキル、 $(\text{NR}^{\text{hh}}\text{R}^{\text{h}})$ カルボニルから選択され、ここで各 R^{h} は独立して、 -H 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ (heterocycloxy)、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^{h} 基が存在する場合、これらの R^{h} 基は、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $\text{-S(=O)}_2\text{R}^{\text{h}}$ 、 $\text{-C(=O)R}^{\text{h}}$ 、 $\text{-C(=O)NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}}$ であり；そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルコキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^{h} は独立して、 -H 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^{h} 基が存在する場合、これらの R^{h} 基は、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

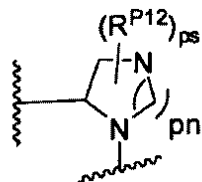
ps は、1、2、3、または4であり；

pn は、0、1、または2であり；

各 P^2 は独立して：

【0604】

【化41】



【0605】

であり、ここで：

各 R^{P12} は独立して、 R^{P5} 、 R^{P11} 、 $\text{-C(=O)OR}^{\text{h}}$ 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルコキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 $(\text{NR}^{\text{h}}\text{R}^{\text{h}})$ アルキルオキシ、シアノアル

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

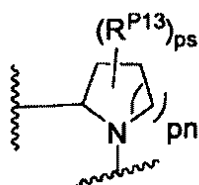
psは、1、2、3、または4であり;

pnは、0、1、または2であり;

各 P^3 は独立して、式:

【0606】

【化42】



10

【0607】

の環であり、ここで:

この環は、1個以上のオキソ基で置換されており;

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

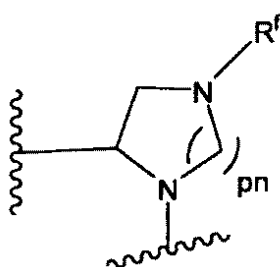
psは、0、1、2、3、または4であり;

pnは、0、1、または2であり;

各 P^4 は独立して、式:

【0608】

【化43】



40

【0609】

の環であり、ここで:

この環は、1個以上の基 R^{P14} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P14} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および- $NR^{Pa}R^{Pb}$ か

50

ら選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そして同じ炭素に結合している2個の基 R^{P14} が、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

pnは、0、1、または2であり；

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

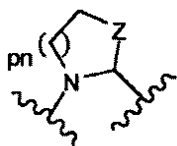
10

各 P^5 は独立して、式：

【0 6 1 0】

【化 4 4】

20



【0 6 1 1】

の環であり、ここで：

この環は、1個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^pR^b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そして同じ炭素に結合している2個の基 R^{P15} が、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

30

pnは、0、1、または2であり；

Zは、0、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

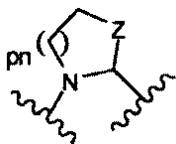
各 R^f は独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アル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

40

各 P^6 は独立して、式：

【0 6 1 2】

【化 4 5】



【0 6 1 3】

の環であり、ここで：

この環は、1 個以上のオキソで置換されており、そして 1 個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

10

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

pnは、0、1、または2であり；

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

20

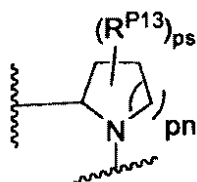
各 P^7 は、有橋5員～15員二環式複素環式環であり、この複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1 個のN結合および 1 個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^8 は独立して、式：

【0 6 1 4】

30

【化 4 6】



【0 6 1 5】

の環であり、ここで：

psは、2、3、4、5、または6であり；

40

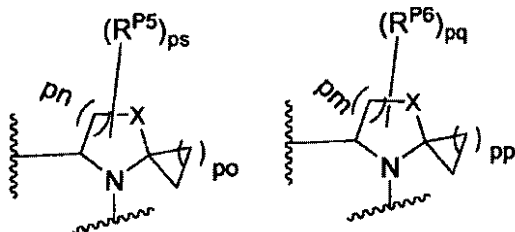
pnは、0、1または2であり；

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または 2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも 1 つの場合において、同じ炭素に結合している 2 個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒に、4員～6員の複素環式環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

【0 6 1 6】

【化 4 7】



【0 6 1 7】

10

であり、ここで：

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

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

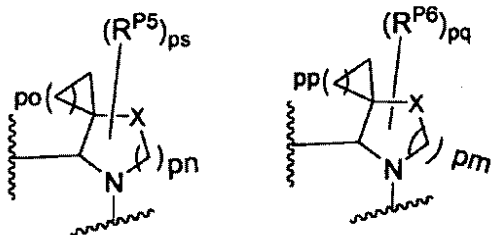
pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

各P¹¹は独立して：

【0 6 1 8】

【化 4 8】



30

【0 6 1 9】

であり、ここで：

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

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

40

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

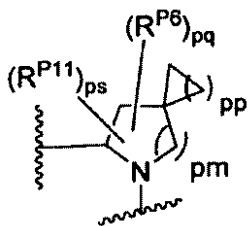
poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

50

各 P^{12} は独立して:

【0620】

【化49】



10

【0621】

であり、ここで:

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり;

pmは独立して、0、1、または2であり;

ppは独立して、1、2、または3であり;

psは、1、2、3、または4であり;

20

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

30

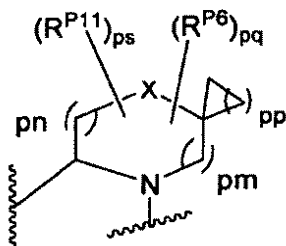
40

各 P^{13} は独立して:

【0622】

50

【化 5 0】



【 0 6 2 3 】

10

であり、ここで:

Xは、O、S、S(O)、SO₂、またはNR^hから選択され;

各R^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり;

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であるが、pnとpmとの合計は、0より大きく;

ppは独立して、1、2、または3であり;

psは、1、2、3、または4であり;

20

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

30

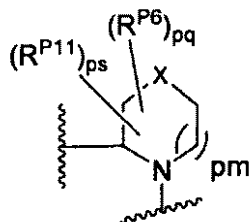
40

各P¹⁴は独立して:

【 0 6 2 4 】

50

【化 5 1】



【 0 6 2 5】

であり、ここで:

この環は、1 個以上のオキソ基で置換されており;

Xは、 NR^f であり;

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

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-\text{NR}^{Pa}\text{R}^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員~六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員~六員の環は、1 個または2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり;

pmは独立して、0、1、または2であり;

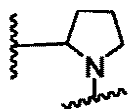
psは、1、2、3、または4であり;

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

各 P^{15} は、アルコシアルキル、ハロアルコシアルキル、アルキルスルファニル、アルキルスルファニルアルキル、シアノアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される1 個または2 個の基で置換されている、

【 0 6 2 6】

【化 5 2】



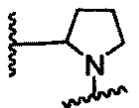
【0 6 2 7】

であり；

各P¹⁶は、メチレンで置換された：

【0 6 2 8】

【化 5 3】



10

【0 6 2 9】

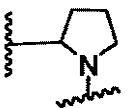
であり；

各P¹⁷は、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルケニル、およびシクロアルキルアルキニルから独立して選択される 1 個または 2 個の基で置換されている、

【0 6 3 0】

20

【化 5 4】



【0 6 3 1】

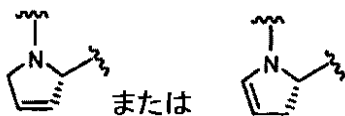
であり；

各P¹⁸は、ハロ、アルキル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、およびシクロアルキルアルキルから独立して選択される 1 個または 2 個の基で必要に応じて置換されている、

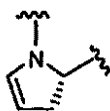
30

【0 6 3 2】

【化 5 5】



または



【0 6 3 3】

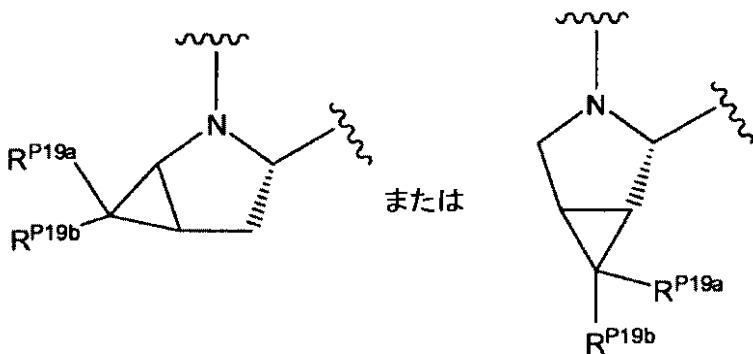
であり；

各P¹⁹は：

40

【0 6 3 4】

【化 5 6】



10

【0 6 3 5】

であり、ここで各 R^{P19a} は独立して、Hおよびハロから選択され;そして各 R^{P19b} は独立して、ハロから選択され;

各 $-Z^0-$ は、 $-C(=O)-$ または $-C(=S)-$ であり;

各 $-Z^1-$ は独立して、結合、または $-C(R^{Z1})_2-$ であり;ここで各 R^{Z1} は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、またはハロであり;

各 $-Z^2-$ は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、飽和または部分不飽和の($C_3 \sim C_8$)シクロアルキルであり;

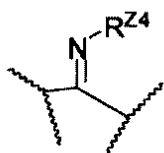
20

各 $-Z^3-$ は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、飽和、部分不飽和、または芳香族の4員~8員の複素環式環またはヘテロアリアル環であり;

各 $-Z^4-$ は独立して:

【0 6 3 6】

【化 5 7】



30

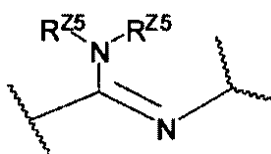
【0 6 3 7】

であり、ここで各 R^{Z4} は独立して、H、アルキル、シアノ、アリアル、またはヘテロアリアルであり;

各 $-Z^5-$ は独立して:

【0 6 3 8】

【化 5 8】



40

【0 6 3 9】

であり、ここで各 R^{Z5} は独立して、H、アルキル、シアノ、アリアル、またはヘテロアリアルであるか;あるいは2個の R^{Z5} が、これらが結合している窒素と一緒に、4員~8員の複素環式環を形成し、この複素環式環は、1個以上のオキソ、ならびに R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

各 $-Z^6-$ は独立して、 $-C(R^{Z1})-$ であり、そして炭素環式Pに二重結合しており;ここで R^{Z1}

50

は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、またはハロであり；

各 E^0 は独立して、 $-NR^{E^c}R^{E^d}$ であり、ここで

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

各 E^1 は独立して、 $-OC(=O)NR^{E^e}R^{E^f}$ であり、ここで各 R^{E^e} および R^{E^f} は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^{E^f}) アルキル、 (NR^{E^f}) アルキルカルボニル、 (NR^{E^f}) カルボニル、 (NR^{E^f}) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^XR^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてアリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、およびヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分は、1個の $-NR^{E^f}$ 基で必要に応じてさらに置換されており；そしてアリール、ならびにアリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、およびアリールスルホニルのアリール部分、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、およびヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されているか；あるいは R^{E^e} および R^{E^f} は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 E^2 は独立して、 $-NR^aR^b$ であり、ここで R^a はハロアルキルであり、そして R^b は、H、アルキル、アルコキシカルボニルまたはハロアルキルであり；

各 E^3 は独立して、 $-NR^{E^c}R^{E^3a}$ であり、ここで R^{E^3a} は、 $(C_3 \sim C_6)$ シクロアルキルオキシカルボニルであり；

各 E^4 は独立して、 $-OC(=O)OR^{E^4a}$ であり、ここで R^{E^4a} は、シクロアルキル、アリール、またはアルキルであり；

各 E^5 は独立して、 $-NR^{E^c}S(=O)_2OR^{E^5a}$ であり、ここで R^{E^5a} は、シクロアルキル、アリールまたはアルキルであり；

10

20

30

40

50

各 E^6 は独立して、 $-NR^{E^c}S(=O)_2R^{E^6a}$ であり、ここで R^{E^6a} は、シクロアルキル、アリール、またはアルキルであり；

各 E^7 は独立して、 $-NR^{E^c}OR^{E^7a}$ であり、ここで R^{E^7a} は、シクロアルキル、アリール、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキルまたはヘテロアリールであり；

各 V^0 は独立して、H、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、CO、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、NRRCOアルキルであり、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され；

そしてアリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ (alkylocarbonyloxy)、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個の基で必要に応じて置換されており；

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

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

各 V^1 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、シアノアルキルであり； R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され；

各 V^2 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ハロアルキルであり； R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され；

各 V^3 は独立して、1個以上のオキソで置換され、そしてシクロアルキル、ハロ、アリール、アルケニル、およびシアノから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、アルキルであり；

各 V^4 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1

10

20

30

40

50

各 V^{17} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、シクロアルキルアルキルオキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{18} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロシクロオキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{19} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロシクロアルキルオキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{20} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロアリールオキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{21} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロアリールアルキルオキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{22} は独立して、シクロアルケニルアルキルであり;

各 V^{23} は独立して、アリールアルキルであり、そのアリールは、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルキルアルキル、シアノアルキル、シクロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、 $-C(=O)NR^XR^Y$ 、 $S(=O)_2NR^XR^Y$ 、アルキルスルファニル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルファニル、ハロアルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アリールスルファニル、アリールスルホニル、アルコキシアルコキシ、アルキニル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルスルホニルアミノから独立して選択される1個以上の基で置換されており;

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

各 V^{24} は独立して、ヘテロシクロアルキルであり、その複素環は、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルキルアルキル、シアノアルキル、シクロアルコキシ、ヒドロキシアルコキシ、 $-C(=O)NR^XR^Y$ 、 $S(=O)_2NR^XR^Y$ 、アルキルスルファニル、アルキルスルホニル、ハロアルキルスルファニル、ハロアルキルスルホニル、アルキルスルホニルアルキル、アルキルスルホニルアルキル、アリールスルファニル、アリールスルホニル、アルコキシアルキルオキシ (alkoxyalkoxy)、アルキニル、アリールオキシ、ヘテロアリールオキシ、アルキルスルホニルアミノ (alkylfulfonylamino) から独立して選択される1個以上の基で置換されており;

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

各 T^1 は独立して、スピロ型、分岐型または縮合型のビスシクロアルキルであり;

各 T^2 は独立して、アリールであり;

各 T^3 は独立して、ヘテロアリールであり;

各 T^4 は独立して、アリールアルキルであり;

各 T^5 は独立して、ハロアルキルであり;

各 T^6 は独立して、ヘテロアリールアルキルであり;

10

20

30

40

50

各 T^7 は独立して、複素環であり;そして
 各 T^8 は独立して、ヘテロシクロアルキルである。

【0640】

別の特定の実施形態において、本発明は式(I):



の化合物を提供し、式(I)において:

Yは、-L-L-、-M-W-M-または Y^Y であり;

Jは、T-P-、-P-Tまたは J^m であり;

Wは、結合または $-W^F-$ であり;

Lは、-M-A-、-A-M-、または $-L^n$ であり;

Tは、 R^9-Z- 、 $-Z-R^9$ 、または $-T^P$ であり;

R^9 は、E-V-、または-V-E、または $-R^9^q$ であり;

各Aは、 $-A^s$ から選択され;

各Mは、 $-M^t$ から選択され;

各Pは、 $-P^u$ から選択され;

各Zは、 $-Z^v$ から選択され;

各Vは、 $-V^w$ から選択され;

各Eは、 $-E^x$ から選択され;

各mは1であり;

各nは、0、1、2、3、4、5、6、7、9、または10であり;

各pは、1、2、3、4、5、6、7、または8であり;

各qは、0、1、2、または3であり;

各rは、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20であり;

各sは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、または21であり;

各tは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、または11であり;

各uは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、10、11、12、13、または14であり;

各vは、0、1、2、3、4、5、または6であり;

各wは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または21であり;

各xは、0または1であり;

各yは、0、1、または2であり;

ここでm、n、p、q、r、s、t、u、v、w、x、およびyの合計は0ではなく;Pは、M、L、または Y^Y に結合しており;Aは、AまたはLに結合しており;Mは、PまたはJに結合しており;Zは、Pに結合しており;Vは、Zに結合しており;そしてWが結合である場合、MはMに結合しており;

各 Y^1 は独立して、35個までの原子を有する縮合九環系であり、この環系は、完全に芳香族であっても部分不飽和であってもよく、そしてC、N、O、およびSから選択される原子を含み、そしてこの環系は、H、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

各 Y^2 は独立して、32個までの原子を有する縮合五環系であり、この環系は、完全に芳香族であっても部分不飽和であってもよく、そしてC、N、O、およびSから選択される原子を含み、そしてこの環系は、H、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

各 J^1 は独立して、縮合二環式の飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、1個以上の $-N(R^{L7})C(=O)OR^{L7}$ で置換されており、そしてオキソ、ハロ、 $-R^{L7}$ 、 $-OR^{L7}$ 、 $-SR^{L7}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$ 、 $-C(=O)R^{L7}$ 、 $-OC(=O)R^{L7}$ 、 $-C(O)OR^{L7}$ 、 $-C(=O)NR^{L7}$ 、 $-S(=O)R^{L7}$ 、 $-S(=O)_2OR^{L7}$ 、 $-S(=O)_2R^{L7}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{L7}$ 、 $-S(=O)_2NR^{L7}$ 、アルコキシアルキル、アリールアルコキシカルボニル、ハロ、

10

20

30

40

50

ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 R^{L7} は独立して、 $-H$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり；

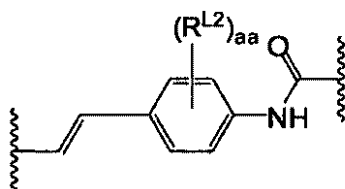
R^a および R^b は独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

各 L^0 は独立して：

【0641】

【化59】

10



【0642】

であり、ここで：

各 R^{L2} は独立して、水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択され；そして

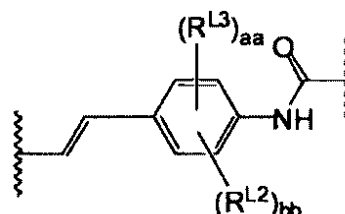
各 aa は独立して、1、2、3、または4であり；

20

各 L^1 は独立して：

【0643】

【化60】



30

【0644】

であり、ここで：

各 R^{L2} は独立して、水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択され；

各 R^{L3} は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；そして

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

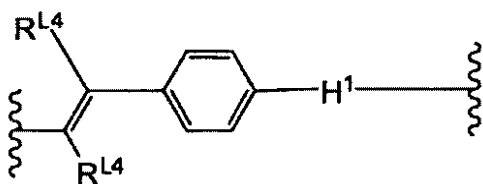
40

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

各 L^2 は独立して：

【0645】

【化 6 1】



【 0 6 4 6 】

であり、ここで:

L²中に示されるフェニル環は、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、-NR^aR^b、(NR^aR^b)アルキル、(NR^aR^b)カルボニル、シアノ、ニトロ、SOR⁴、SO₂R⁴、-アルキルSO₂R⁴、ハロアルコキシ、シアノアルキル、NR⁴SO₂R⁴、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;

各R^{L4}は独立して、-H、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり;

各R⁴は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され;

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

各H¹は、1個以上のヘテロ原子を含む、5員の飽和、部分不飽和、または芳香族の環であり;

各L³は独立して、縮合二環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、-NR^aR^b、(NR^aR^b)アルキル、(NR^aR^b)カルボニル、シアノ、ニトロ、SOR⁴、SO₂R⁴、-アルキルSO₂R⁴、ハロアルコキシ、シアノアルキル、NR⁴SO₂R⁴、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;

各R⁴は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され;そして

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

各L⁴は独立して、縮合三環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、オキソ、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、-NR^aR^b、(NR^aR^b)アルキル、(NR^aR^b)カルボニル、シアノ、ニトロ、SOR⁴、SO₂R⁴、-アルキルSO₂R⁴、ハロアルコキシ、シアノアルキル、NR⁴SO₂R⁴、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;

各R⁴は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルか

ら選択され;そして

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

各 L^5 は独立して、 $-\text{CR}=\text{CR}-$ 縮合二環式飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、オキソ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、 (NR^aR^b) カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-\text{アルキルSO}_2\text{R}^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;

10

各 R は独立して、 H またはアルキルから選択され;

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

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

20

各 L^6 は独立して、 $-\text{CR}=\text{CR}-$ 縮合三環式飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、オキソ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、 (NR^aR^b) カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-\text{アルキルSO}_2\text{R}^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;

各 R は独立して、 H またはアルキルから選択され;

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

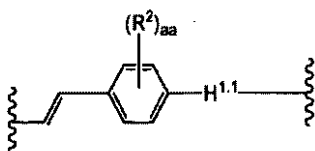
30

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

各 L^7 は独立して:

【0647】

【化62】



40

【0648】

であり、ここで:

各 $\text{H}^{1,1}$ は独立して、1個以上の R^2 で必要に応じて置換されている、縮合二環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり;

各 R^2 は独立して、ハロ、 $-\text{R}^{\text{L}7}$ 、 $-\text{OR}^{\text{L}7}$ 、 $-\text{SR}^{\text{L}7}$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}7})_2$ 、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CCl}_3$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{\text{L}7})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{L}7}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{\text{L}7}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{\text{L}7}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{\text{L}7}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{\text{L}7}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{R}^{\text{L}7}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{L}7}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{\text{L}7}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{\text{L}7}$ 、および $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{\text{L}7}$ から選択され;

各 $\text{R}^{\text{L}7}$ は独立して、 $-\text{H}$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり;

50

そして

各 a^a は独立して、1、2、3、または4であり；

各 L^9 は独立して、縮合四環式の飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、オキソ、ハロ、 $-R^{L7}$ 、 $-OR^{L7}$ 、 $-SR^{L7}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$ 、 $-C(=O)R^{L7}$ 、 $-OC(=O)R^{L7}$ 、 $-C(O)OR^{L7}$ 、 $-C(=O)NR^{L7}$ 、 $-S(=O)R^{L7}$ 、 $-S(=O)_2OR^{L7}$ 、 $-S(=O)_2R^{L7}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{L7}$ 、 $-S(=O)_2NR^{L7}$ 、アルコキシアルキル、アリーールアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 R^{L7} は独立して、 $-H$ 、アルキル、アリーール、アリーールアルキル、または複素環であり；

10

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

各 L^{10} は独立して、縮合五環式の飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、オキソ、ハロ、 $-R^{L7}$ 、 $-OR^{L7}$ 、 $-SR^{L7}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$ 、 $-C(=O)R^{L7}$ 、 $-OC(=O)R^{L7}$ 、 $-C(O)OR^{L7}$ 、 $-C(=O)NR^{L7}$ 、 $-S(=O)R^{L7}$ 、 $-S(=O)_2OR^{L7}$ 、 $-S(=O)_2R^{L7}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{L7}$ 、 $-S(=O)_2NR^{L7}$ 、アルコキシアルキル、アリーールアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

20

各 R^{L7} は独立して、 $-H$ 、アルキル、アリーール、アリーールアルキル、または複素環であり；

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

各 L^{11} は独立して、六環の縮合した飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、オキソ、ハロ、 $-R^{L7}$ 、 $-OR^{L7}$ 、 $-SR^{L7}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$ 、 $-C(=O)R^{L7}$ 、 $-OC(=O)R^{L7}$ 、 $-C(O)OR^{L7}$ 、 $-C(=O)NR^{L7}$ 、 $-S(=O)R^{L7}$ 、 $-S(=O)_2OR^{L7}$ 、 $-S(=O)_2R^{L7}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{L7}$ 、 $-S(=O)_2NR^{L7}$ 、アルコキシアルキル、アリーールアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

30

各 R^{L7} は独立して、 $-H$ 、アルキル、アリーール、アリーールアルキル、または複素環であり；

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

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

40

R^c および R^d は独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリーール、アリーールアルコキシカルボニル、アリーールアルキル、アリーールアルキルカルボニル、アリーールカルボニル、アリーールオキシカルボニル、アリーールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒ

50

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

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

各 R^9 は独立して、 $-N(R^{9a})-NHC(=O)O-R^{9b}$ であり、ここで各 R^{9a} は独立して、アリールアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、ハロシクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルコキシ、アルキル SO_2 アルキル、シクロアルキルアルキル SO_2 アルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；

そしてアリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；

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

そしてそのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^XR^Y$ 、 $-(NR^XR^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでアリールアルキルおよびヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は、置換されておらず、そしてアリール、アリールアルキルのアリール部分；アリールカルボニルのアリール部分、第二のヘテロシクリル基、ならびにヘテロシ

10

20

30

40

50

クリルアルキルおよびヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており; R^{9b} は独立して、H、アルキル、アリール、ハロアルキル、またはアリールアルキルであり;

各 R^9 は独立して、 $-N(R^{9a})-NHC(=O)NR^{9b}_2$ であり;ここで各 R^{9a} は独立して、アリールアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、ハロシクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルコキシ、アルキルSO₂アルキル、シクロアルキルアルキルSO₂アルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、NRRCOアルキルであり、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され;

そしてアリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており;

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

そしてそのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^XR^Y$ 、 $-(NR^XR^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでアリールアルキルおよびヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は、置換されておらず、そしてアリール、アリールアルキルのアリール部分;アリールカルボニルのアリール部分、第二のヘテロシクリル基、ならびにヘテロシクリルアルキルおよびヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており; R^{9b} は独立して、H、アルキル、アリール、ハロアルキル、またはアリールアルキルであり;

各 R^9 は独立して、 $-N(R^{9a})-NHC(=O)R^{9b}$ であり、ここで各 R^{9a} は独立して、アリールアルキル、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルケニル、アリールアルコキシ、ハロシクロアルキル、(シクロアルキル)アルケニル、(シクロアルキル)アルコキシ、アルキルSO₂アルキル、シクロアルキルアルキルSO₂アルキル、シアノアルキル、ハロアルキル、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロ

10

20

30

40

50

キシアルキル、NRRCOアルキルであり、ここで各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

そしてアリアルアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリアル基で置換され得、そしてアリアルアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており;

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

10

そしてそのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリアル、アリアルアルキル、アリアルカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^X R^Y$ 、 $-(NR^X R^Y)$ アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでアリアルアルキルおよびヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は、置換されておらず、そしてアリアル、アリアルアルキルのアリアル部分;アリアルカルボニルのアリアル部分、第二のヘテロシクリル基、ならびにヘテロシクリルアルキルおよびヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており; R^{9b} は独立して、H、アルキル、アリアル、ハロアルキル、またはアリアルアルキルであり;

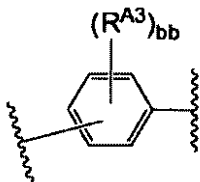
20

30

各 A^0 は独立して:

【0649】

【化63】



【0650】

40

であり、ここで:

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

各bbは独立して、0、1、2、3、または4であるか;あるいは

各 A^0 は独立して、1個、2個、または3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり

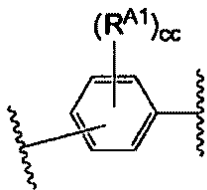
50

、この環は、1個、2個、3個、または4個の R^{A3} 基で必要に応じて置換されており；

各 A^1 は独立して：

【0651】

【化64】



10

【0652】

であり、ここで：

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

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

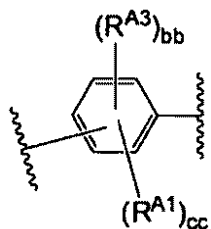
各 cc は独立して、1、2、3、または4であり；

各 A^2 は独立して：

20

【0653】

【化65】



【0654】

30

であり、ここで：

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

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

40

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

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

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

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

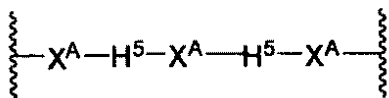
50

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

各 A^4 は独立して：

【0655】

【化66】



【0656】

10

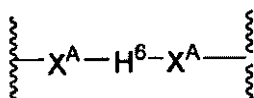
であり、ここで：

各 H^5 は独立して、フェニル環または六員ヘテロ芳香族環であり、この H^5 は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 A^5 は独立して：

【0657】

【化67】



20

【0658】

であり、ここで：

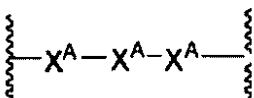
各 H^6 は独立して、フェニル環または六員ヘテロ芳香族環であり、この H^6 は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず；ただし、少なくとも1個の X^A は存在し、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

30

各 A^6 は独立して：

【0659】

【化68】



【0660】

であり、ここで：

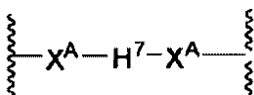
各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず；ただし、少なくとも1個の X^A は存在し、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

40

各 A^7 は独立して：

【0661】

【化69】



【0662】

であり、ここで：

各 H^7 は独立して、五員ヘテロ芳香族環であり、この H^7 は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選

50

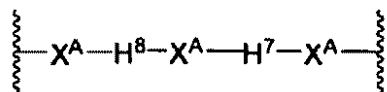
択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

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

各 A^8 は独立して:

【0663】

【化70】



10

【0664】

であり、ここで:

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

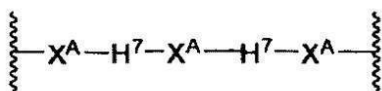
各 H^8 は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されているフェニル環であり;そして

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

各 A^9 は独立して:

【0665】

【化71】



20

【0666】

であり、ここで:

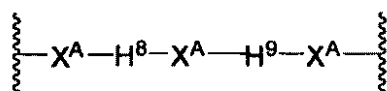
各 H^7 は独立して、五員ヘテロ芳香族環であり、この H^7 は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

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

各 A^{10} は独立して:

【0667】

【化72】



30

【0668】

であり、ここで:

各 H^8 は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されているフェニル環であり;

各 H^9 は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている六員ヘテロ芳香族環であり;そして

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

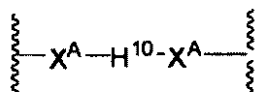
各 A^{11} は独立して:

【0669】

40

50

【化 7 3】



【0 6 7 0】

であり、ここで:

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

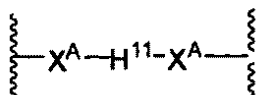
各 H^{10} は独立して、5個～15個の炭素の不飽和、部分不飽和または飽和の二環式環系であり、この二環式環系は、必要に応じてアリールに縮合しており、この H^{10} は、オキソ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $(\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})$ アルキル、および $(\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})$ カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-\text{アルキルSO}_2\text{R}^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、および(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;そして

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

各 A^{12} は独立して:

【0 6 7 1】

【化 7 4】



【0 6 7 2】

であり、ここで:

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

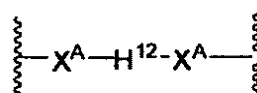
各 H^{11} は独立して、1個以上のヘテロ原子を含む5個～15個の炭素の不飽和、部分不飽和または飽和の二環式環系であり、この二環式環系は、必要に応じてアリールに縮合しており、この H^{11} は、オキソ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}}$ 、 $(\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})$ アルキル、および $(\text{NR}^{\text{a}}\text{R}^{\text{b}})$ カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-\text{アルキルSO}_2\text{R}^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $\text{NR}^4\text{SO}_2\text{R}^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、および(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;そして

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

各 A^{13} は独立して:

【0 6 7 3】

【化 7 5】



10

20

30

40

50

【0674】

であり、ここで:

各 H^{12} は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、縮合芳香族二環式炭素環であり;そして

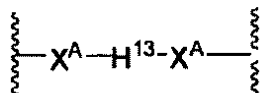
各 X^A は独立して、0、NR、SO、 SO_2 、 $C(=O)$ 、 $NRC(=O)$ 、 $C(=O)NR$ 、 $CR=CR$ 、 $NRC(=O)NR$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各 A^{14} は独立して:

【0675】

【化76】

10



【0676】

であり、ここで:

各 H^{13} は独立して、縮合芳香族二環式複素環であり、この複素環は、その環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、この環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

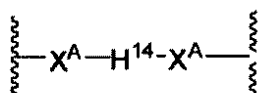
各 X^A は独立して、0、NR、SO、 SO_2 、 $C(=O)$ 、 $NRC(=O)$ 、 $C(=O)NR$ 、 $CR=CR$ 、 $NRC(=O)NR$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

20

各 A^{15} は独立して:

【0677】

【化77】



【0678】

であり、ここで:

30

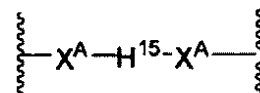
各 H^{14} は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式炭素環であり;そして

各 X^A は独立して、0、NR、SO、 SO_2 、 $C(=O)$ 、 $NRC(=O)$ 、 $C(=O)NR$ 、 $CR=CR$ 、 $NRC(=O)NR$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各 A^{16} は独立して:

【0679】

【化78】



40

【0680】

であり、ここで:

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

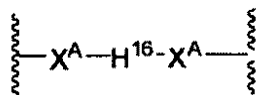
各 X^A は独立して、0、NR、SO、 SO_2 、 $C(=O)$ 、 $NRC(=O)$ 、 $C(=O)NR$ 、 $CR=CR$ 、 $NRC(=O)NR$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各 A^{17} は独立して:

50

【0681】

【化79】



【0682】

であり、ここで:

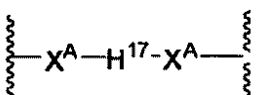
各 H^{16} は独立して、1個の環が芳香族であり別の環が部分飽和または完全飽和である、縮合二環式炭素環式環系であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

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

各 A^{18} は独立して:

【0683】

【化80】



【0684】

であり、ここで:

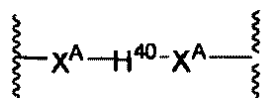
各 H^{17} は独立して、1個の環が芳香族であり別の環が部分飽和または完全飽和である、少なくとも1個のヘテロ原子を含む縮合二環式環系であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

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

各 A^{21} は独立して:

【0685】

【化81】



【0686】

であり、ここで:

各 H^{40} は独立して、反芳香族の単環式または縮合した炭素環式環系であり、この炭素環式環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

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

各 W^1 は独立して、 $-X^A-$ であり:

ここで:

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

各 W^2 は独立して:

【0687】

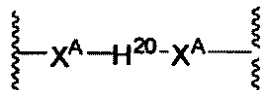
10

20

30

40

【化 8 2】



【0 6 8 8】

であり、ここで:

各 H^{20} は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、縮合芳香族二環式炭素環であり;そして

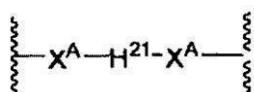
各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

10

各 W^3 は独立して:

【0 6 8 9】

【化 8 3】



【0 6 9 0】

であり、ここで:

各 H^{21} は独立して、1個の環が芳香族であり別の環が部分飽和または完全飽和である、縮合二環式炭素環式環系であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

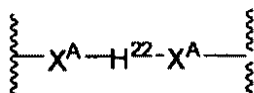
20

各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各 W^4 は独立して:

【0 6 9 1】

【化 8 4】



【0 6 9 2】

であり、ここで:

各 H^{22} は独立して、縮合芳香族二環式複素環であり、この複素環は、その環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、この環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

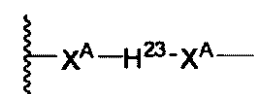
各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各 W^5 は独立して:

40

【0 6 9 3】

【化 8 5】



【0 6 9 4】

であり、ここで:

各 H^{23} は独立して、1個の環が芳香族であり別の環が部分飽和または完全飽和である、少なくとも1個のヘテロ原子を含む縮合二環式環系であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

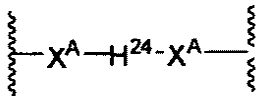
50

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

各 W^6 は独立して:

【0695】

【化86】



10

【0696】

であり、ここで:

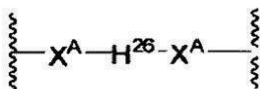
各 H^{24} は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式炭素環であり;そして

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

各 W^7 は独立して:

【0697】

【化87】



20

【0698】

であり、ここで:

各 H^{26} は独立して、5個~15個の炭素の不飽和、部分不飽和または飽和の二環式環系であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

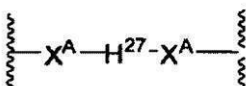
各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

30

各 W^8 は独立して:

【0699】

【化88】



【0700】

であり、ここで:

各 H^{27} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式複素環であり、この複素環は、その環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、この環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

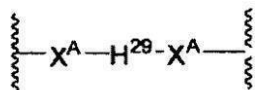
40

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

各 W^9 は独立して:

【0701】

【化 8 9】



【0702】

であり、ここで：

各 H^{29} は独立して、1個以上のヘテロ原子を含む、5個～15個の炭素の不飽和、部分不飽和または飽和の二環式環系であり；そして

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

10

各 W^{10} は独立して、 $-H^{30}=C=H^{31}-$ であり、

ここで $-H^{30}$ および H^{31} の各々は独立して、1個以上のヘテロ原子を含む飽和6員複素環式環であり、この環は、必要に応じてオキソで置換されており；

各 W^{11} は独立して、 $-H^{32}=C=H^{33}-$ であり、

ここで $-H^{32}$ および H^{33} の各々は独立して、1個以上のヘテロ原子を含む飽和5員複素環式環であり、この環は、必要に応じてオキソで置換されており；

各 W^{12} は独立して、反芳香族の単環式または縮合した炭素環式環系であり、この炭素環式環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

20

各 W^{13} は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されているフェニル環であり；

各 W^{14} は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、5員または6員のヘテロアリール環であり；

各 W^{15} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の四環式炭素環式環であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 W^{16} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の四環式複素環であり、この複素環は、その環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

30

各 W^{17} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の五環式炭素環式環系であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 W^{18} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の五環式複素環であり、この複素環は、その環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 W^{19} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の六環式炭素環式環系でありこの環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 W^{20} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の六環式複素環であり、この複素環は、その環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

40

各 M^0 は独立して、1個以上のアルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ハロアルキル、(NR^aR^b)カルボニルおよびトリアルキルシリルアルコシアルキルで必要に応じて置換された五員ヘテロアリール基であり；

各 M^1 は独立して、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NH-C(R^M)_2-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(R^M)_2NHC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)NR^M-$ 、 $-NHC(=O)O-$ から選択され；ここで各 R^M は独立して、Hおよびアルキルから選択され；

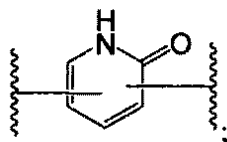
各 M^2 は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている六員ヘテロ芳香族環であり；

50

各 M^3 は独立して:

【0703】

【化90】



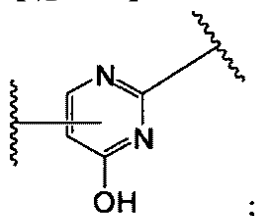
【0704】

であり、

各 M^4 は独立して:

【0705】

【化91】



10

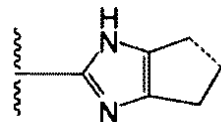
【0706】

であり;

各 M^5 は独立して:

【0707】

【化92】



20

【0708】

であり、ここで---で表わされる結合は、Pについて定義される環に縮合しており;

各 M^6 は独立して、5個~15個の原子を含む二環式有橋環系であり、これらの原子のうちの少なくとも1個は、ヘテロ原子であり;

各 M^7 は独立して、ピリド-ジ-イルであり;

各 M^8 は独立して、1個以上のヘテロ原子を含み、1個または2個のオキソで必要に応じて置換されている、部分飽和または飽和の五員環であり;

各 M^9 は独立して、1個以上の R^{P11} で必要に応じて置換されている、縮合二環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり;

各 M^{10} は独立して、五員ヘテロアリール基であり;

各 M^{11} は独立して、1個以上のオキソ、ハロ、 $-R^{M7}$ 、 $-OR^{M7}$ 、 $-SR^{M7}$ 、 $-N(R^{M7})_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$ 、 $-C(=O)R^{M7}$ 、 $-OC(=O)R^{M7}$ 、 $-C(O)OR^{M7}$ 、 $-C(=O)NR^{M7}$ 、 $-S(=O)R^{M7}$ 、 $-S(=O)_2OR^{M7}$ 、 $-S(=O)_2R^{M7}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{M7}$ 、または $-S(=O)_2NR^{M7}$ で必要に応じて置換されている縮合三環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり;

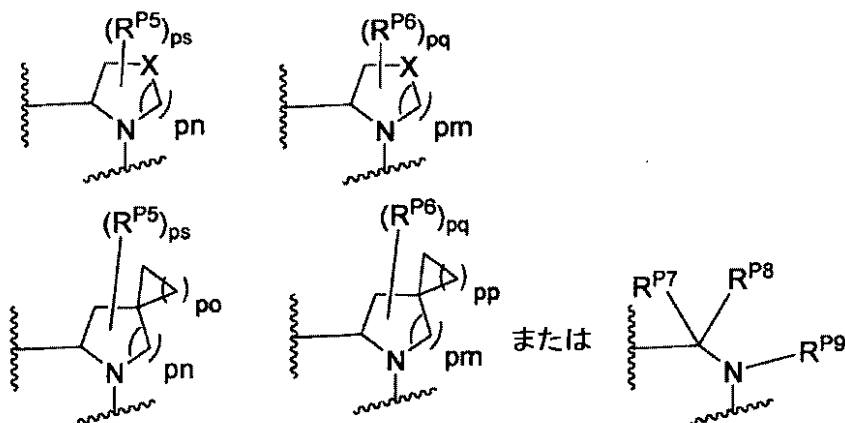
40

各 R^{M7} は独立して、 $-H$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり;

各 P^0 は独立して:

【0709】

【化 9 3】



10

【0710】

であり、ここで：

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

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、またはアリールアルキルであるか；あるいはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒になって複素環を形成し；

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

30

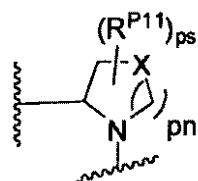
R^{P7}およびR^{P8}は各々独立して、水素、アルケニル、アルコキシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および(NR^{Pa}R^{Pb})アルキルから選択されるか；またはR^{P7}およびR^{P8}は、これらが結合している炭素原子と一緒になって、五員または六員の飽和環を形成し、この飽和環は、NR^{Pz}、O、およびSから選択される1個または2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここでR^{Pz}は水素およびアルキルから選択され；

R^{P9}は水素およびアルキルから選択され；

各P¹は独立して：

【0711】

【化 9 4】



40

【0712】

であり、ここで：

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

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ

50

シ、および $-NR^{P^a}R^{P^b}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

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

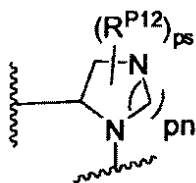
psは、1、2、3、または4であり；

pnは、0、1、または2であり；

各 P^2 は独立して：

【0713】

【化95】



【0714】

であり、ここで：

各 $R^{P^{12}}$ は独立して、 R^{P^5} 、 $R^{P^{11}}$ 、 $-C(=O)OR^h$ 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルコキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアル

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

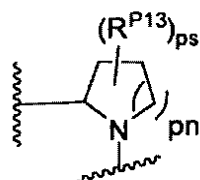
psは、1、2、3、または4であり;

pnは、0、1、または2であり;

各 P^3 は独立して、式:

【0715】

【化96】



10

【0716】

の環であり、ここで:

この環は、1個以上のオキソ基で置換されており;

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

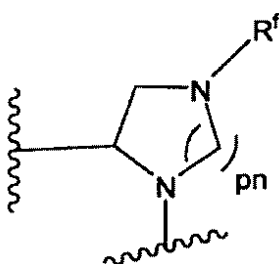
psは、0、1、2、3、または4であり;

pnは、0、1、または2であり;

各 P^4 は独立して、式:

【0717】

【化97】



40

【0718】

の環であり、ここで:

この環は、1個以上の基 R^{P14} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P14} は独立して、

50

アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そして同じ炭素に結合している2個の基 R^{P14} が、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

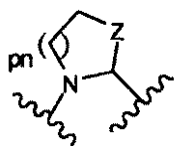
pn は、0、1、または2であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^h$ 10
 R^h 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらの R^h は、これらが結合している原子と一緒になって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^5 は独立して、式：

【0719】

【化98】 20



【0720】

の環であり、ここで：

この環は、1個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そして同じ炭素に結合している2個の基 R^{P15} が、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得； 30

pn は、0、1、または2であり；

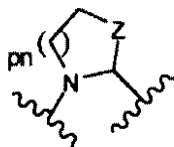
Z は、0、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^h$ 40
 R^h 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、これらの R^h は、これらが結合している原子と一緒になって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^6 は独立して、式：

【0721】

【化 9 9】



【0 7 2 2】

の環であり、ここで：

この環は、1個以上のオキソで置換されており、そして1個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

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

pnは、0、1、または2であり；

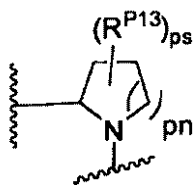
各 R^f は独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、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

各 P^7 は、有橋5員～15員二環式複素環式環であり、この複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^8 は独立して、式：

【0 7 2 3】

【化 1 0 0】



【0 7 2 4】

の環であり、ここで：

psは、2、3、4、5、または6であり；

pnは、0、1、または2であり；

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合において、同じ炭素に結合している2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒に、4員～6員の複素環式環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

【0 7 2 5】

10

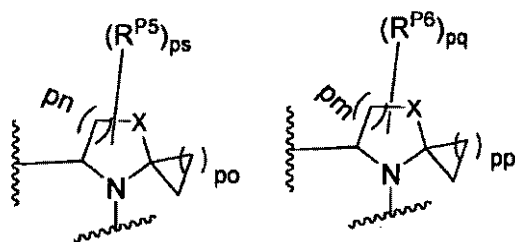
20

30

40

50

【化 1 0 1】



【 0 7 2 6 】

10

であり、ここで：

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

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

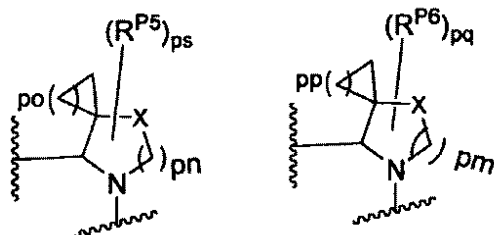
pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

各P¹¹は独立して：

【 0 7 2 7 】

【化 1 0 2】



30

【 0 7 2 8 】

であり、ここで：

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

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

40

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

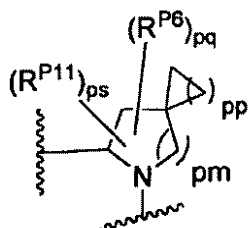
poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

50

各 P^{12} は独立して:

【0729】

【化103】



10

【0730】

であり、ここで:

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

pq は独立して、0、1、2、3、または4であり;

pm は独立して、0、1、または2であり;

pp は独立して、1、2、または3であり;

20

ps は、1、2、3、または4であり;

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

30

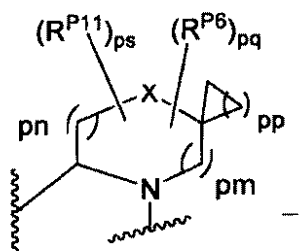
40

各 P^{13} は独立して:

50

【 0 7 3 1 】

【 化 1 0 4 】



10

【 0 7 3 2 】

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、またはNR^hから選択され；

各R^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であるが、pnとpmとの合計は、0より大きく；

ppは独立して、1、2、または3であり；

20

psは、1、2、3、または4であり；

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

30

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

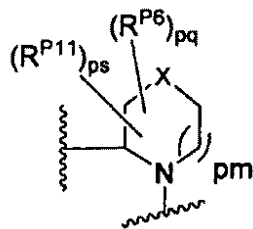
40

各P¹⁴は独立して：

50

【0733】

【化105】



【0734】

10

であり、ここで：

この環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

XはNR^fであり；

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

20

各R^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmは独立して、0、1、または2であり；

psは、1、2、3、または4であり；

30

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

40

各-Z⁰-は、-C(=O)-または-C(=S)-であり；

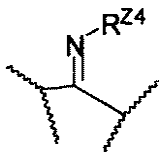
各-Z¹-は独立して、結合、または-C(R^{Z1})₂-であり；ここで各R^{Z1}は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、またはハロであり；

各-Z²-は独立して、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、飽和または部分不飽和の(C₃～C₈)シクロアルキルであり；

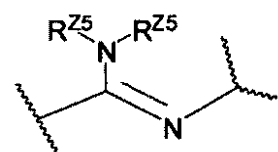
各-Z³-は独立して、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、飽和、部分不飽和、または芳香族の4員～8員の複素環式環またはヘテロ

50

アリール環であり;
 各-Z⁴-は独立して:
 【0735】
 【化106】



【0736】
 であり、ここで各R^{Z4}は独立して、H、アルキル、シアノ、アリール、またはヘテロアリールであり;
 各-Z⁵-は独立して:
 【0737】
 【化107】



【0738】
 であり、ここで各R^{Z5}は独立して、H、アルキル、シアノ、アリール、またはヘテロアリールであるか;あるいは2個のR^{Z5}が、これらが結合している窒素と一緒にあって、4員~8員の複素環式環を形成し、この複素環式環は、1個以上のオキソ、ならびにR^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;
 各-Z⁶-は独立して、-C(R^{Z1})-であり、そして炭素環式Pに二重結合しており;ここでR^{Z1}は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、またはハロであり;

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

各E¹は独立して、-OC(=O)NR^{Ec}R^{Ef}であり、ここで各R^{Ec}およびR^{Ef}は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシ

10

20

30

40

50

カルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^XR^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてアリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、およびヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分は、1個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じてさらに置換されており；そしてアリール、ならびにアリールアル

10

コキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、およびアリールスルホニルのアリール部分、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、およびヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されているか；あるいは R^{Ee} および R^{Ef} は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環を形成し；

20

各 V^0 は独立して、H、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、CO、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり、ここで各 R は独立して、水素およびアルキルから選択され；

そしてアリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個のさらなる基で必要に応じて置換されており；

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

30

40

そしてそのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、ニトロ、 $-NR^XR^Y$ 、 (NR^XR^Y) アルキル、およびオキソから独立して選択される1個、2個、3個、4個、または5個の置換基で置換され得、ここでアリールアルキルおよびヘテロシクリルアルキルのアルキル部分は、置換されておらず、そしてアリール、アリールアルキルのアリール部分；アリールカルボニルのアリール部分、第二のヘテロシクリル基、ならびにヘテロシクリルアルキルおよびヘテロシクリルカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独

50

10

20

30

40

50

50

50

50

50

50

50

50

50

各V¹³は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、およびNR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-から独立して選択される

1 個以上の基で必要に応じて置換されている、有橋二環式シクロアルキルアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{14} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、アリールオキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{15} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、アリールアルコキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{16} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、シクロアルキルオキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{17} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、シクロアルキルアルキルオキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{18} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロシクロオキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{19} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロシクロアルキルオキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{20} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロアリールオキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{21} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロアリールアルキルアルコキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 T^1 は独立して、スピロ型、分岐型または縮合型のビスシクロアルキルであり;

各 T^2 は独立して、アリールであり;

各 T^3 は独立して、ヘテロアリールであり;

各 T^4 は独立して、アリールアルキルであり;

各 T^5 は独立して、ハロアルキルであり;

各 T^6 は独立して、ヘテロアリールアルキルであり;

各 T^7 は独立して、複素環であり;そして

各 T^8 は独立して、複素環アルキルである。

【0739】

別の特定の実施形態において、本発明は、 M^0-W-M^0 、 M^0-W-M^9 、 M^9-W-M^0 、または M^9-W-M^9 、 $M^{10}-W-M^0$ 、 M^0-W-M^{10} 、 $M^{10}-W-M^9$ 、 M^9-W-M^{10} 、または $M^{10}-W-M^{10}$ を含む、式(I)の化合物を提供する。

【0740】

別の特定の実施形態において、本発明は、 W が W^2 である、式(I)の化合物を提供する。

【0741】

10

20

30

40

50

別の特定の実施形態において、本発明は、Wが W^8 である、式(I)の化合物を提供する。

【0742】

別の特定の実施形態において、本発明は、Wが W^{15} である、式(I)の化合物を提供する。

【0743】

別の特定の実施形態において、本発明は、Wが W^{16} である、式(I)の化合物を提供する。

【0744】

別の特定の実施形態において、本発明は、Wが W^{18} である、式(I)の化合物を提供する。

【0745】

別の特定の実施形態において、本発明は、 M^0 -A-A- M^0 、 M^0 -A-A- M^9 、 M^9 -A-A- M^0 、または M^9 -A-A- M^9 、 M^{10} -A-A- M^0 、 M^0 -A-A- M^{10} 、 M^{10} -A-A- M^9 、 M^9 -A-A- M^{10} 、または M^{10} -A-A- M^{10} を含む、式(I)の化合物を提供する。

10

【0746】

別の特定の実施形態において、本発明は、-A-A-が $-A^0-A^0-$ である、式(I)の化合物を提供する。

【0747】

別の特定の実施形態において、本発明は、-A-A-が $-A^0-A^5-$ である、式(I)の化合物を提供する。

【0748】

別の特定の実施形態において、本発明は、-A-A-が $-A^0-A^{13}-$ である、式(I)の化合物を提供する。

20

【0749】

別の特定の実施形態において、本発明は、-A-A-が $-A^{13}-A^{13}-$ である、式(I)の化合物を提供する。

【0750】

別の特定の実施形態において、本発明は、-A-A-が $-A^0-A^{11}-$ である、式(I)の化合物を提供する。

【0751】

別の特定の実施形態において、本発明は、-A-A-が $-A^{13}-A^6-$ である、式(I)の化合物を提供する。

【0752】

30

別の特定の実施形態において、本発明は、Wが W^6 である、式(I)の化合物を提供する。

【0753】

別の特定の実施形態において、本発明は、各 X^A が、存在しないことが可能である場合には存在しない、式(I)の化合物を提供する。

【0754】

別の特定の実施形態において、本発明は、1個または2個の X^A が存在し、そして X^A がアルキニルである、式(I)の化合物を提供する。

【0755】

別の特定の実施形態において、本発明は、1個または2個の X^A が存在し、そして X^A がアルケニルである、式(I)の化合物を提供する。

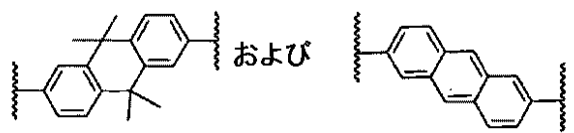
40

【0756】

別の特定の実施形態において、本発明は、 W^6 が：

【0757】

【化108】



【0758】

50

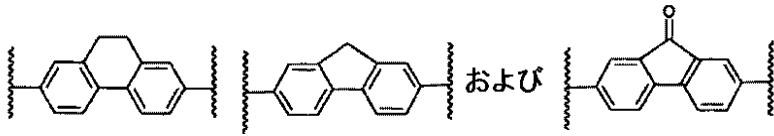
から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0759】

別の特定の実施形態において、本発明は、 W^6 が：

【0760】

【化109】



10

【0761】

から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0762】

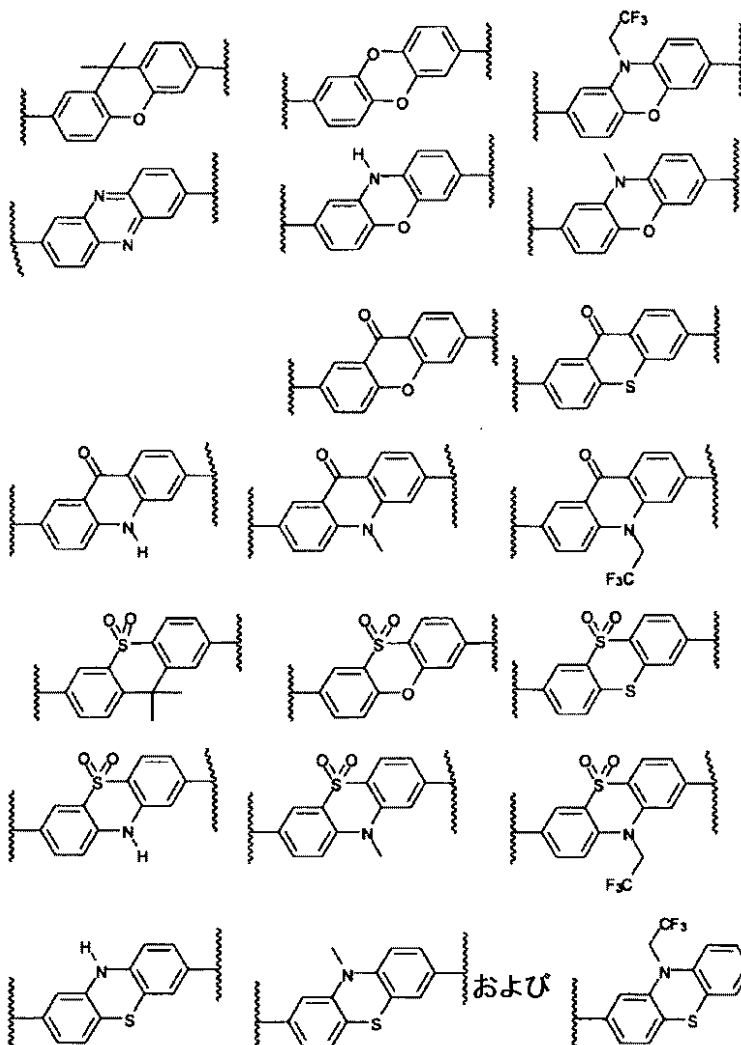
別の特定の実施形態において、本発明は、 W が W^8 である、式(I)の化合物を提供する。

【0763】

別の特定の実施形態において、本発明は、 W^8 が：

【0764】

【化110】



20

30

40

【0765】
から選択される、式(I)の化合物を提供する。

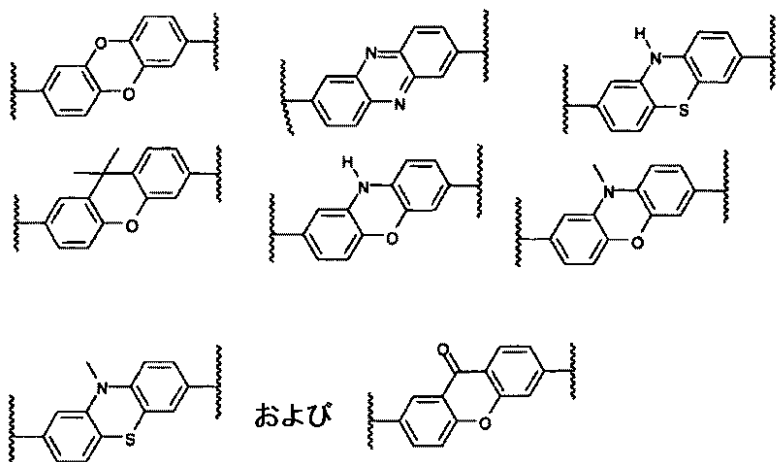
【0766】

50

別の特定の実施形態において、本発明は、 W^8 が：

【0767】

【化111】



10

【0768】

から選択される、式(I)の化合物を提供する。

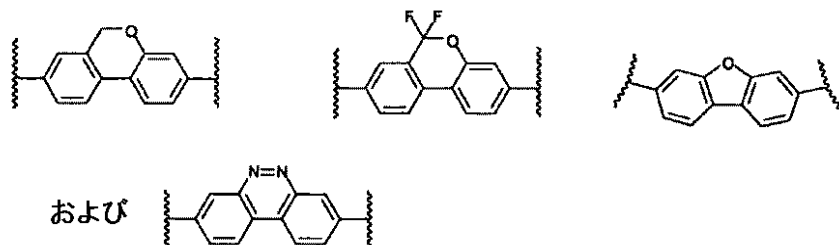
【0769】

20

別の特定の実施形態において、本発明は、 W^8 が：

【0770】

【化112】



30

【0771】

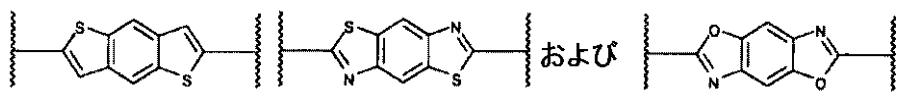
から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0772】

別の特定の実施形態において、本発明は、 W^8 が：

【0773】

【化113】



40

【0774】

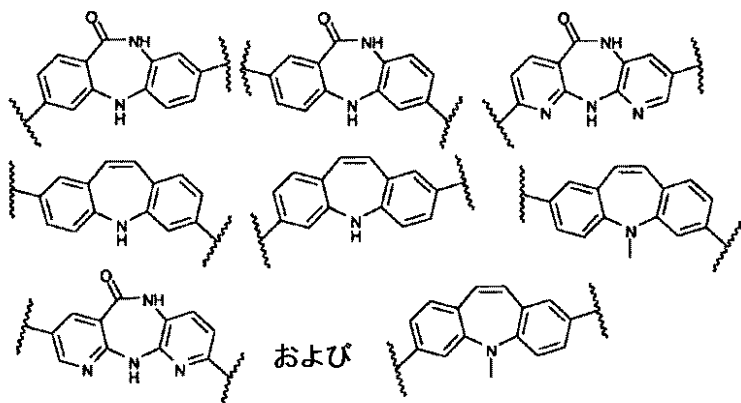
から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0775】

別の特定の実施形態において、本発明は、 W^8 が：

【0776】

【化 1 1 4】



10

【0 7 7 7】

から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0 7 7 8】

別の特定の実施形態において、本発明は、Wが置換されていない W^8 である、式(I)の化合物を提供する。

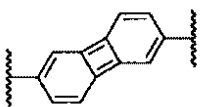
【0 7 7 9】

別の特定の実施形態において、本発明は、 W^{12} が：

20

【0 7 8 0】

【化 1 1 5】



【0 7 8 1】

である、式(I)の化合物を提供する。

【0 7 8 2】

別の特定の実施形態において、本発明は、Wが W^{15} または W^{16} である、式(I)の化合物を提供する。

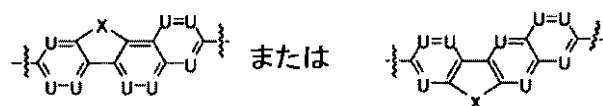
30

【0 7 8 3】

別の特定の実施形態において、本発明は、Wが式：

【0 7 8 4】

【化 1 1 6】



40

【0 7 8 5】

の環系であり、ここで：

UはCHまたはNであり；そして

Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり；

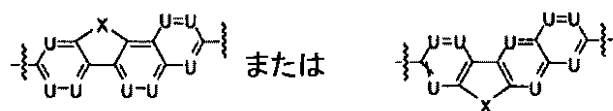
ここでこの環系が、1個以上の R^{A1} または R^{A3} が必要に応じて置換されている、式(I)の化合物を提供する。

【0 7 8 6】

別の特定の実施形態において、本発明は、Wが式：

【0 7 8 7】

【化 1 1 7】



【0 7 8 8】

の環系であり、ここで：

UはCHまたはNであり；そして

Xは、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2OCH_2-$ 、または CF_2 であり；

ここでこの環系が、1個以上の R^{A1} または R^{A3} で必要に応じて置換されている、式(I)の化合物を提供する。

10

【0 7 8 9】

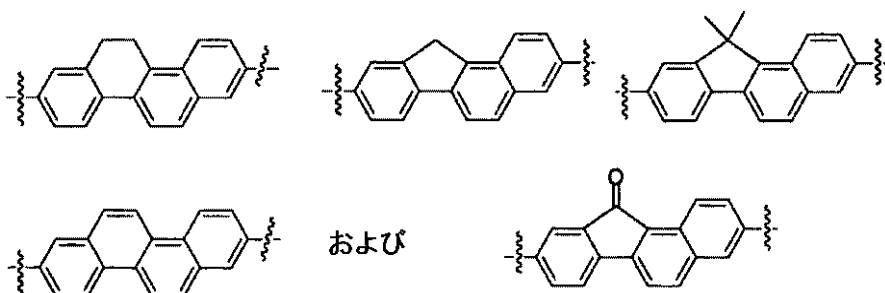
別の特定の実施形態において、本発明は、Wが W^{15} である、式(I)の化合物を提供する。

【0 7 9 0】

別の特定の実施形態において、本発明は、Wが：

【0 7 9 1】

【化 1 1 8】



20

【0 7 9 2】

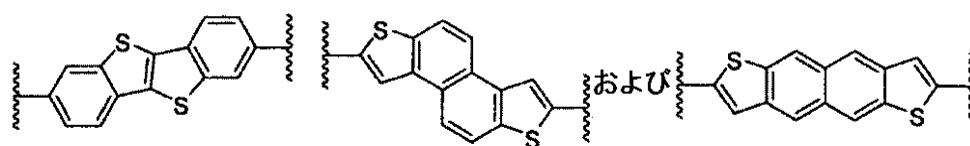
から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0 7 9 3】

別の特定の実施形態において、本発明は、Wが：

【0 7 9 4】

【化 1 1 9】



30

【0 7 9 5】

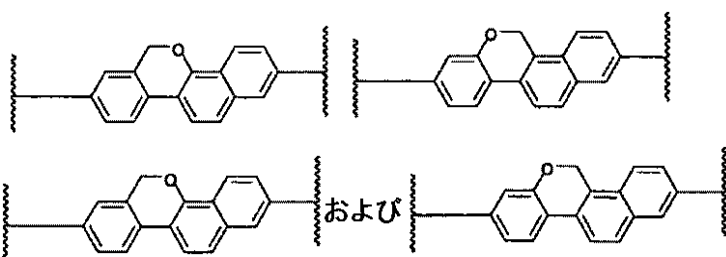
から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0 7 9 6】

別の特定の実施形態において、本発明は、Wが：

【0 7 9 7】

【化 1 2 0】



40

50

【0798】

から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0799】

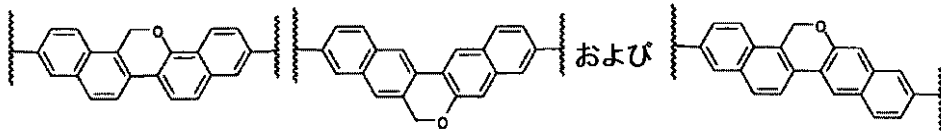
別の特定の実施形態において、本発明は、Wが W^{18} である、式(I)の化合物を提供する。

【0800】

別の特定の実施形態において、本発明は、Wが：

【0801】

【化121】



10

【0802】

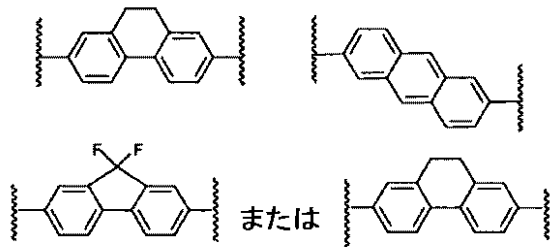
から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0803】

本発明の別の特定の実施形態において、Wは、

【0804】

【化122】



20

【0805】

である。

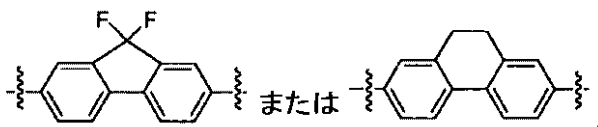
30

【0806】

本発明の別の特定の実施形態において、Wは、

【0807】

【化123】



【0808】

である。

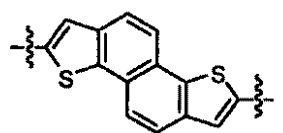
40

【0809】

本発明の別の特定の実施形態において、Wは、

【0810】

【化124】



50

【0811】

である。

【0812】

別の特定の実施形態において、本発明は、1個のAが A^0 であり、そして1個のAが A^5 であり、ここで A^5 における一方の X^A が存在せず、そして A^5 における他方の X^A がアルキニルである、式(I)の化合物を提供する。

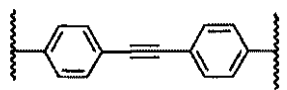
【0813】

別の特定の実施形態において、本発明は、 $-A^0-A^5-$ が以下の構造：

【0814】

【化125】

10



【0815】

を有する、式(I)の化合物を提供する。

【0816】

別の特定の実施形態において、本発明は、1個のAが A^0 であり、そして1個のAが A^{13} であり、ここで A^{13} における両方の X^A が存在しない、式(I)の化合物を提供する。

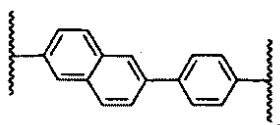
【0817】

別の特定の実施形態において、本発明は、 $-A^0-A^{13}-$ が以下の構造：

20

【0818】

【化126】



【0819】

を有する、式(I)の化合物を提供する。

【0820】

別の特定の実施形態において、本発明は、 $A^{13}-A^{13}$ を含み、両方の A^{13} における全ての X^A が存在しない、式(I)の化合物を提供する。

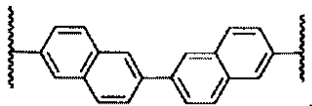
30

【0821】

別の特定の実施形態において、本発明は、 $-A^{13}-A^{13}-$ が以下の構造：

【0822】

【化127】



【0823】

を有する、式(I)の化合物を提供する。

40

【0824】

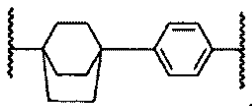
別の特定の実施形態において、本発明は、 A^0-A^{11} を含み、 A^0 と A^{11} との両方における全ての X^A が存在しないか、またはアルキニルである、式(I)の化合物を提供する。

【0825】

別の特定の実施形態において、本発明は、 $-A^0-A^{11}-$ が以下の構造：

【0826】

【化 1 2 8】



【0 8 2 7】

を有する、式(I)の化合物を提供する。

【0 8 2 8】

別の特定の実施形態において、本発明は、1個の A^{13} および1個の A^6 を含み、 A^{13} における全ての X^A が結合である、式(I)の化合物を提供する。

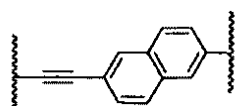
10

【0 8 2 9】

別の特定の実施形態において、本発明は、 $-A^{13}-A^6-$ が以下の構造：

【0 8 3 0】

【化 1 2 9】



【0 8 3 1】

を有する、式(I)の化合物を提供する。

【0 8 3 2】

20

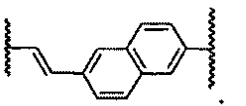
別の特定の実施形態において、本発明は、 W が W^2 であり、そしてこの W^2 において、1個の X^A が存在せず、そして1個の X^A が $RC=CR$ であり、そして各 R が独立して、 H またはアルキルから選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0 8 3 3】

別の特定の実施形態において、本発明は、 W^2 が以下の構造：

【0 8 3 4】

【化 1 3 0】



30

【0 8 3 5】

を有する、式(I)の化合物を提供する。

【0 8 3 6】

別の特定の実施形態において、本発明は、 W が W^2 であり、そしてこの W^2 において、1個の X^A が存在せず、そして1個の X^A が、存在しないか、またはアルキニルもしくは $RC=CR$ から選択され、そして各 R は独立して、 H またはアルキルから選択され；そして M が、 M^0 または M^9 から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0 8 3 7】

別の特定の実施形態において、本発明は、 M^0 がイミダゾリルであり、そして M^9 がベンゾイミダゾリルである、式(I)の化合物を提供する。

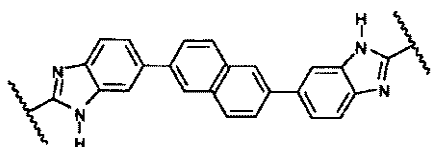
40

【0 8 3 8】

別の特定の実施形態において、本発明は、基 $M^9-W^2-M^9$ を含む、式(I)の化合物を提供する。別の特定の実施形態において、本発明は、基 $M^9-W^2-M^9$ が以下の構造：

【0 8 3 9】

【化 1 3 1】



【0 8 4 0】

を有する、式(I)の化合物を提供する。

【0 8 4 1】

別の特定の実施形態において、本発明は、Aが A^0 であり、そしてLが L^2 である、式(I)の化合物を提供する。

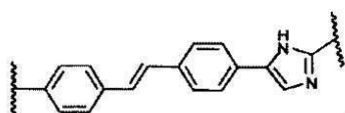
10

【0 8 4 2】

別の特定の実施形態において、本発明は、 A^0-L^2 が以下の構造：

【0 8 4 3】

【化 1 3 2】



【0 8 4 4】

を有する、式(I)の化合物を提供する。

20

【0 8 4 5】

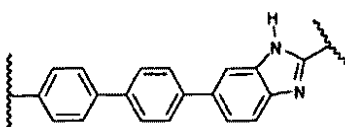
別の特定の実施形態において、本発明は、2個の A^0 を含み、そして1個のMが M^9 である、式(I)の化合物を提供する。

【0 8 4 6】

別の特定の実施形態において、本発明は、1個の A^0 を含み、そして1個のMが M^0 であり、そして別のMが M^9 である、式(I)の化合物を提供する。別の特定の実施形態において、本発明は、 $A^0-A^0-M^9$ が以下の構造：

【0 8 4 7】

【化 1 3 3】



【0 8 4 8】

を有する、式(I)の化合物を提供する。

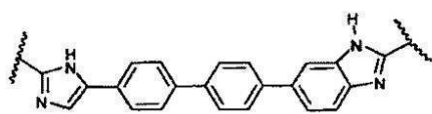
【0 8 4 9】

別の特定の実施形態において、本発明は、 $M^0-A^0-A^0-M^9$ を含む、式(I)の化合物を提供する。別の特定の実施形態において、本発明は、 $M^0-A^0-A^0-M^9$ が以下の構造：

【0 8 5 0】

【化 1 3 4】

40



【0 8 5 1】

を有する、式(I)の化合物を提供する。

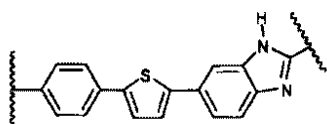
【0 8 5 2】

別の特定の実施形態において、本発明は、 $A^0-A^7-M^9$ を含む、式(I)の化合物を提供する。別の特定の実施形態において、本発明は、 $A^0-A^7-M^9$ が以下の構造：

50

【0853】

【化135】



【0854】

を有する、式(I)の化合物を提供する。

【0855】

別の特定の実施形態において、本発明は、1個または2個のMを含み、そして各Mが M^0 である、式(I)の化合物を提供する。

10

【0856】

別の特定の実施形態において、本発明は、1個または2個のMを含み、そして各Mがイミダゾリルである、式(I)の化合物を提供する。

【0857】

別の特定の実施形態において、本発明は、1個または2個のMを含み、そして各Mが M^9 である、式(I)の化合物を提供する。

【0858】

別の特定の実施形態において、本発明は、1個または2個のMを含み、そして各Mがベンゾイミダゾリルである、式(I)の化合物を提供する。

20

【0859】

別の特定の実施形態において、本発明は、2個のMを含み、ここで1個のMが M^0 であり、そして1個のMが M^9 である、式(I)の化合物を提供する。

【0860】

別の特定の実施形態において、本発明は、2個のMを含み、ここで1個のMがイミダゾリルであり、そして1個のMがベンゾイミダゾリルである、式(I)の化合物を提供する。

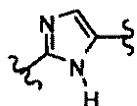
【0861】

本発明の別の特定の実施形態において、 M^0 は：

【0862】

【化136】

30



【0863】

である。

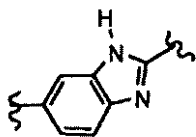
【0864】

本発明の別の特定の実施形態において、 M^9 は：

【0865】

【化137】

40



【0866】

である。

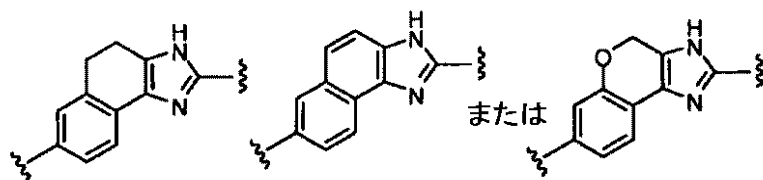
【0867】

本発明の別の特定の実施形態において、Mは M^{11} であり、そして：

【0868】

50

【化 1 3 8】



【0 8 6 9】

である。

【0 8 7 0】

別の特定の実施形態において、本発明は、1個または2個のLを含み、ここで各Lが L^3 である、式(I)の化合物を提供する。

【0 8 7 1】

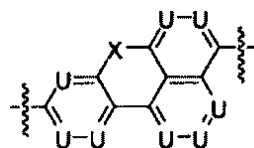
別の特定の実施形態において、本発明は、1個または2個のLを含み、ここで各Lがベンゾイミダゾリルである、式(I)の化合物を提供する。

【0 8 7 2】

別の特定の実施形態において、本発明は、Wが式：

【0 8 7 3】

【化 1 3 9】



【0 8 7 4】

の環系であり、ここで：

UはCHまたはNであり；そして

Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり；

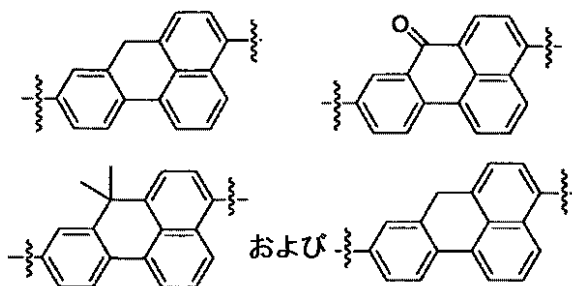
ここでこの環系が、1個以上の R^{A1} または R^{A3} が必要に応じて置換されている、式(I)の化合物を提供する。

【0 8 7 5】

別の特定の実施形態において、本発明は、Wが：

【0 8 7 6】

【化 1 4 0】



【0 8 7 7】

から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0 8 7 8】

別の特定の実施形態において、本発明は、A-Aが：

【0 8 7 9】

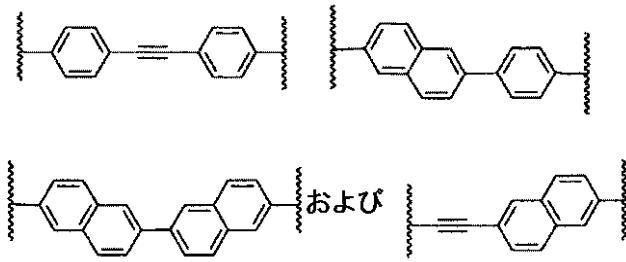
10

20

30

40

【化 1 4 1】



【0 8 8 0】

10

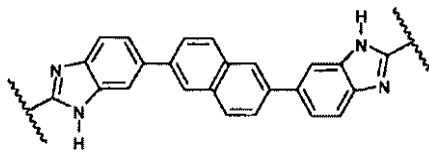
から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0 8 8 1】

別の特定の実施形態において、本発明は、M-W-Mが：

【0 8 8 2】

【化 1 4 2】



20

【0 8 8 3】

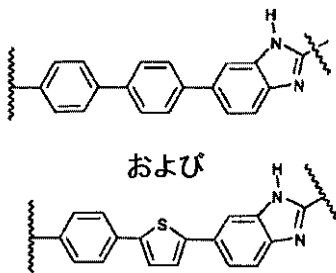
である、式(I)の化合物を提供する。

【0 8 8 4】

別の特定の実施形態において、本発明は、-A-L-が：

【0 8 8 5】

【化 1 4 3】



30

【0 8 8 6】

から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0 8 8 7】

別の特定の実施形態において、本発明は、式E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-Eを有する、式(I)の化合物を提供する。

40

【0 8 8 8】

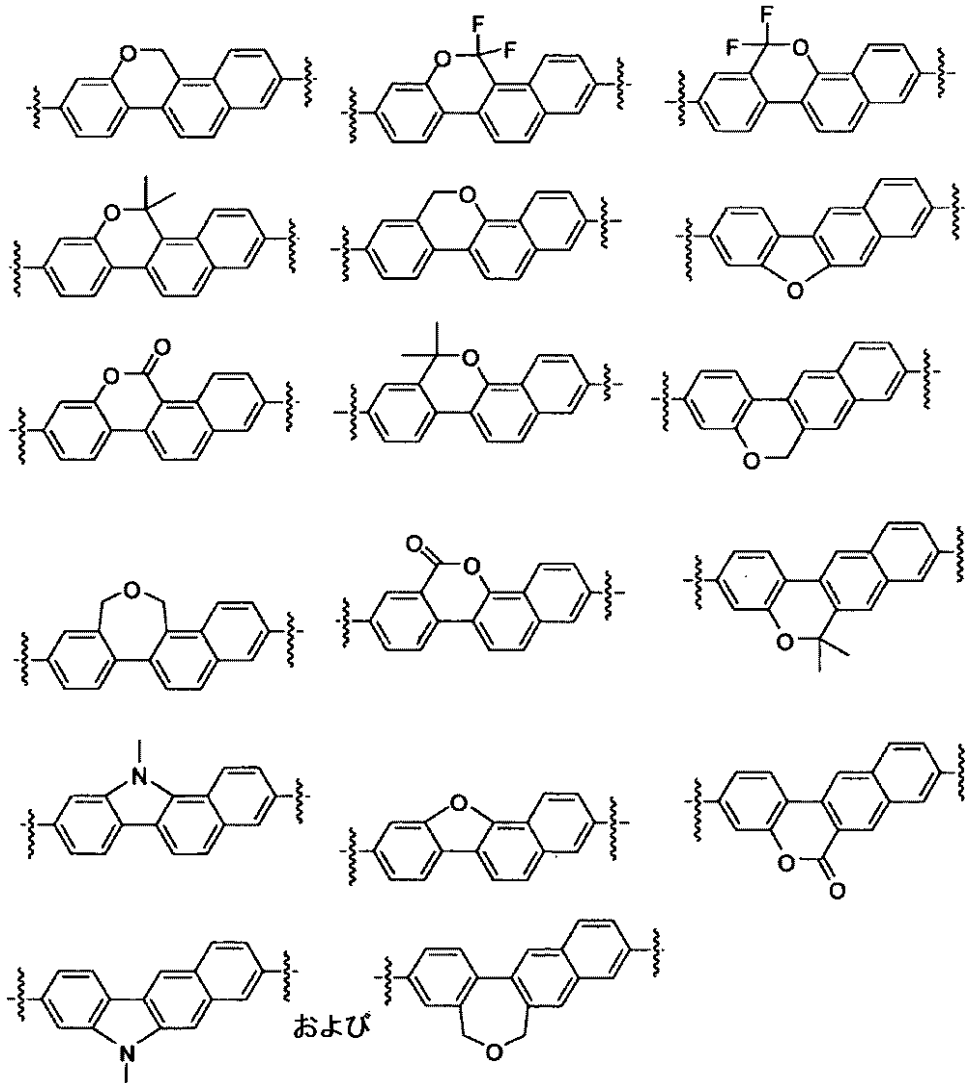
別の特定の実施形態において、本発明は、式E-V-Z-P-M-A-Lⁿ-P-Z-V-Eを有する、式(I)の化合物を提供する。

【0 8 8 9】

別の特定の実施形態において、本発明は、Wが：

【0 8 9 0】

【化 1 4 4】



10

20

30

【0 8 9 1】

から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0 8 9 2】

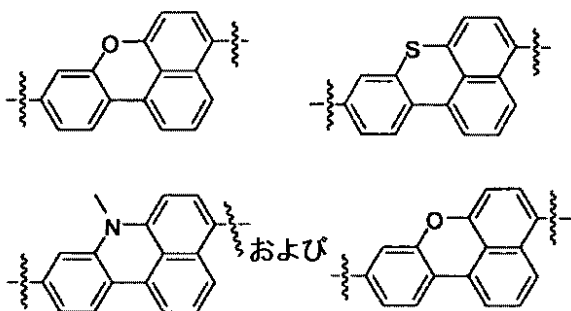
別の特定の実施形態において、本発明は、Wが W^{17} である、式(I)の化合物を提供する。

【0 8 9 3】

別の特定の実施形態において、本発明は、Wが：

【0 8 9 4】

【化 1 4 5】



40

【0 8 9 5】

から選択される、式(I)の化合物を提供する。

50

【0896】

別の特定の実施形態において、本発明は、式J-M-W-M-Jを有する、式(I)の化合物を提供する。

【0897】

別の特定の実施形態において、本発明は、式E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-Eを有する、式(I)の化合物を提供する。

【0898】

別の特定の実施形態において、本発明は、式E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-Eを有する、式(I)の化合物を提供する。

【0899】

別の特定の実施形態において、本発明は、式E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-Eを有する、式(I)の化合物を提供する。

【0900】

別の特定の実施形態において、本発明は、式E-V-Z-P-M-A-Lⁿ-P-Z-V-Eを有する、式(I)の化合物を提供する。

【0901】

別の特定の実施形態において、本発明は、-M-W-M-がM⁰-W-M⁰、M⁰-W-M⁹、M⁹-W-M⁰、およびM⁹-W-M⁹から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0902】

別の特定の実施形態において、本発明は、-M-W-M-がM¹⁰-W-M⁰、M⁰-W-M¹⁰、M¹⁰-W-M⁹、M⁹-W-M¹⁰、およびM¹⁰-W-M¹⁰から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0903】

別の特定の実施形態において、本発明は、-M-A-A-M-がM⁰-A-A-M⁰、M⁰-A-A-M⁹、M⁹-A-A-M⁰、およびM⁹-A-A-M⁹から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0904】

別の特定の実施形態において、本発明は、-M-W-M-がM¹⁰-A-A-M⁰、M⁰-A-A-M¹⁰、M¹⁰-A-A-M⁹、M⁹-A-A-M¹⁰、およびM¹⁰-A-A-M¹⁰から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0905】

別の特定の実施形態において、本発明は、各EがE⁰である、式(I)の化合物を提供する。

【0906】

別の特定の実施形態において、本発明は、各Eが-NHC(=O)Oアルキルである、式(I)の化合物を提供する。

【0907】

別の特定の実施形態において、本発明は、各Eがメトキシカルボニルアミノである、式(I)の化合物を提供する。

【0908】

別の特定の実施形態において、本発明は、各VがV⁰である、式(I)の化合物を提供する。

【0909】

別の特定の実施形態において、本発明は、各Vがアルキルである、式(I)の化合物を提供する。

【0910】

別の特定の実施形態において、本発明は、各Vがイソプロピルである、式(I)の化合物を提供する。

【0911】

別の特定の実施形態において、本発明は、各VがV²である、式(I)の化合物を提供する。

【0912】

別の特定の実施形態において、本発明は、各Vがハロアルキルである、式(I)の化合物を提供する。

【0913】

別の特定の実施形態において、本発明は、各ZがZ⁰である、式(I)の化合物を提供する。

【0914】

別の特定の実施形態において、本発明は、各Zが-C(=O)-である、式(I)の化合物を提供する。

【0915】

別の特定の実施形態において、本発明は、各Mが独立して5員ヘテロアリール環である、式(I)の化合物を提供する。

【0916】

別の特定の実施形態において、本発明は、各Mが2,4-イミダゾールジイルである、式(I)の化合物を提供する。

【0917】

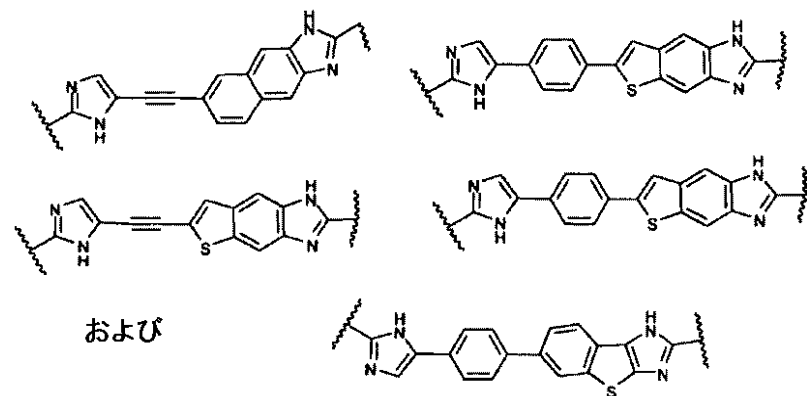
別の特定の実施形態において、本発明は、-M-A-L-が：

【0918】

【化146】

10

20



【0919】

から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0920】

別の特定の実施形態において、本発明は、MがM⁶である、式(I)の化合物を提供する。

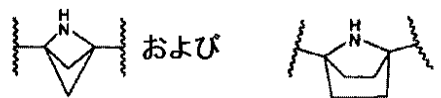
【0921】

別の特定の実施形態において、本発明は、Mが：

【0922】

【化147】

30



【0923】

から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0924】

別の特定の実施形態において、本発明は、MがM⁷である、式(I)の化合物を提供する。

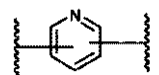
【0925】

別の特定の実施形態において、本発明は、Mが：

【0926】

【化148】

40



【0927】

である、式(I)の化合物を提供する。

【0928】

50

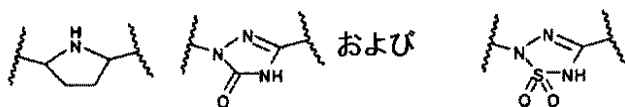
別の特定の実施形態において、本発明は、MがM⁸である、式(I)の化合物を提供する。

【0929】

別の特定の実施形態において、本発明は、Mが：

【0930】

【化149】



【0931】

10

である、式(I)の化合物を提供する。

【0932】

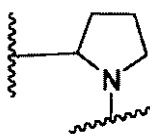
別の特定の実施形態において、本発明は、PがP⁰である、式(I)の化合物を提供する。

【0933】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが

【0934】

【化150】



20

【0935】

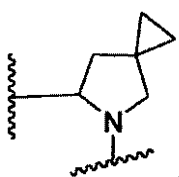
である、式(I)の化合物を提供する。

【0936】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが：

【0937】

【化151】



30

【0938】

である、式(I)の化合物を提供する。

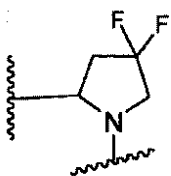
【0939】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが

【0940】

【化152】

40



【0941】

である、式(I)の化合物を提供する。

【0942】

別の特定の実施形態において、本発明は、PがP¹である、式(I)の化合物を提供する。

50

【0943】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが P^2 である、式(I)の化合物を提供する。

【0944】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが P^2 であり；そしてpnが1である、式(I)の化合物を提供する。

【0945】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが P^2 であり；pnが1であり；そして R^{P12} が独立して、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ 、 $-C(=O)OR^h$ 、およびハロアルキルから選択される、式(I)の化合物を提供する。

10

【0946】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが P^3 であり；pnが1であり、そしてpsが0である、式(I)の化合物を提供する。

【0947】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが P^5 である、式(I)の化合物を提供する。

【0948】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが P^5 であり；pnが1であり；そしてZが、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f である、式(I)の化合物を提供する。

【0949】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが P^5 であり；pnが1であり；そしてZがOまたはSである、式(I)の化合物を提供する。

20

【0950】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが P^6 である、式(I)の化合物を提供する。

【0951】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが P^6 であり；pnが1であり；そしてZが、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f である、式(I)の化合物を提供する。

【0952】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが P^7 であり、ここで P^7 が[2.2.1]環系または[2.2.2]環系である、式(I)の化合物を提供する。

【0953】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが P^7 であり、ここで P^7 が[2.2.1]環系である、式(I)の化合物を提供する。

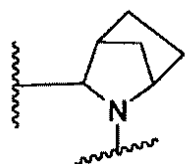
30

【0954】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている

【0955】

【化153】



40

【0956】

である、式(I)の化合物を提供する。

【0957】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている

【0958】

【化 1 5 4】



【0 9 5 9】

である、式(I)の化合物を提供する。

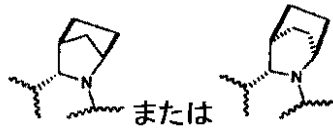
【0 9 6 0】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている

10

【0 9 6 1】

【化 1 5 5】



【0 9 6 2】

である、式(I)の化合物を提供する。

【0 9 6 3】

20

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが P^8 である、式(I)の化合物を提供する。

【0 9 6 4】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが P^8 であり；そしてpnが1である、式(I)の化合物を提供する。

【0 9 6 5】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが P^8 であり；pnが1であり；そしてpsが2である、式(I)の化合物を提供する。

【0 9 6 6】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが P^{10} である、式(I)の化合物を提供する。

【0 9 6 7】

30

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが P^{10} であり；pnが1であり；そしてXが、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 CHR^{P10} 、または $CH(R^{P10})_2$ である、式(I)の化合物を提供する。

【0 9 6 8】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが P^{10} であり；pnが1であり；poが1であり；そしてXが、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 CHR^{P10} 、または $CH(R^{P10})_2$ である、式(I)の化合物を提供する。

【0 9 6 9】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが P^{10} であり；pnが1であり；poが1であり；psが0であり；そしてXが、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 CHR^{P10} 、または $CH(R^{P10})_2$ である、式(I)の化合物を提供する。

40

【0 9 7 0】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが P^{11} である、式(I)の化合物を提供する。

【0 9 7 1】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが P^{11} であり；pnが1であり；poが1であり；psが0であり；そしてXが、O、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、 CHR^{P10} 、または $CH(R^{P10})_2$ である、式(I)の化合物を提供する。

【0 9 7 2】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが P^{12} である、式(I)の化合物を提供する。

【0 9 7 3】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが P^{12} であり；pmが1であり；そしてppが1であ

50

る、式(I)の化合物を提供する。

【0974】

別の特の実施形態において、本発明は、Pが P^{13} である、式(I)の化合物を提供する。

【0975】

別の特の実施形態において、本発明は、Pが P^{13} であり;pmが1であり;pnが0であり;psが0であり;ppが1であり;pqが0であり;そしてXが、O、S、または $S(=O)_2$ である、式(I)の化合物を提供する。

【0976】

別の特の実施形態において、本発明は、Pが P^{14} である、式(I)の化合物を提供する。

【0977】

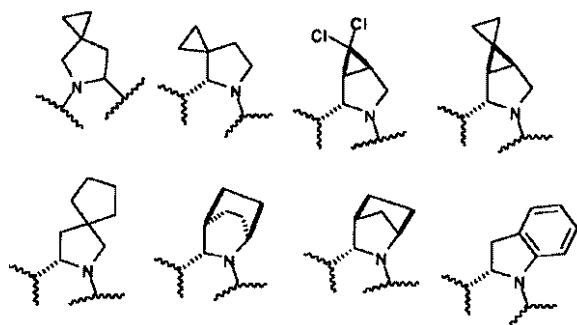
別の特の実施形態において、本発明は、Pが P^{14} であり;pmが0であり;そしてpqが0である、式(I)の化合物を提供する。

【0978】

別の特の実施形態において、本発明は、Pが:

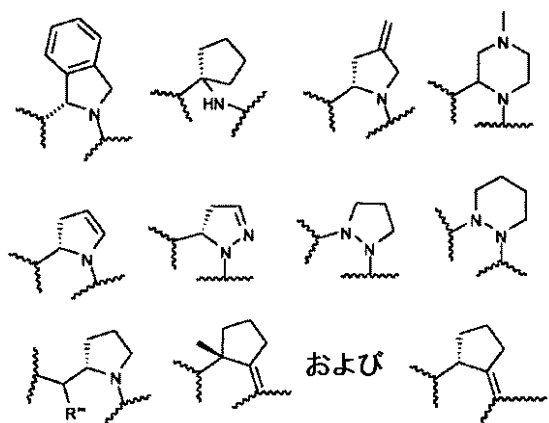
【0979】

【化156】



【0980】

【化157】



【0981】

から選択される、式(I)の化合物を提供する。

【0982】

別の特の実施形態において、本発明は:

T-P-Y-P-T; T-P-Y-J; J-Y-J; T-P-Y-P-Z-R9; R9-Z-P-Y-P-Z-R9; J-Y-P-Z-R9; T-P-Y-P-Z-V-E; E-V-Z-P-Y-P-Z-V-E; J-Y-P-Z-V-E; T-P-L-L-P-T; T-P-L-L-J; J-L-L-J; T-P-L-L-P-Z-R9; R9-Z-P-L-L-P-Z-R9; J-L-L-P-Z-R9; T-P-L-L-P-Z-V-E; E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E; J-L-L-P-Z-V-E; T-P-M-A-L-P-T; T-P-M-A-L-J; J-M-A-L-J; T-P-M-A-L-P-Z-R9; R9-Z-P-M-A-L-P-Z-R9; J-M-A-L-P-Z-R9; L-P-M-A-L-P-Z-V-E; E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E; J-M-A-L-P-Z-V-E; T-B-A-L-P-T; T-B-A-L-J; T-B-A-L-P-Z-R9; R9-Z-B-A-L-P-Z-R9; T-B-A-L-P-Z-V-E; E-V-Z-B-A-L-P-Z-V-E; T-P-M-A-A-M

10

20

30

40

50

-P-T;T-P-M-A-A-M-J;J-M-A-A-M-J;T-P-M-A-A-M-P-Z-R9;R9-Z-P-M-A-A-M-P-Z-R9;J-M-A-A-M-P-Z-R9;T-P-M-A-A-M-P-Z-V-E;E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E;J-M-A-A-M-P-Z-V-E;T-B-A-A-M-P-T;T-B-A-A-M-J;T-B-A-A-M-P-Z-R9;R9-Z-B-A-A-M-P-Z-R9;T-B-A-A-M-P-Z-V-E;E-V-Z-B-A-A-M-P-Z-V-E;T-P-M-A-A-B-T;T-P-M-A-A-B-Z-R9;R9-Z-P-M-A-A-B-Z-R9J-M-A-A-B-Z-R9;T-P-M-A-A-B-Z-V-E;E-V-Z-P-M-A-A-B-Z-V-E;J-M-A-A-B-Z-V-E;T-B-A-A-B-T;T-B-A-A-B-Z-R9;R9-Z-B-A-A-B-Z-R9;T-B-A-A-B-Z-V-E;E-V-Z-B-A-A-B-Z-V-E;T-P-M-W-M-P-T;T-P-M-W-M-J;J-M-W-M-J;T-P-M-W-M-P-Z-R9;R9-Z-P-M-W-M-P-Z-R9;J-M-W-M-P-Z-R9;T-P-M-W-M-P-Z-V-E;E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E;J-M-W-M-P-Z-V-E;T-B-W-M-P-T;T-B-W-M-J;T-B-W-M-P-Z-R9;R9-Z-B-W-M-P-Z-R9;T-B-W-M-P-Z-V-E;E-V-Z-B-W-M-P-Z-V-E;T-P-M-W-B-T;T-P-M-W-B-Z-R9;R9-Z-P-M-W-B-Z-R9;J-M-W-B-Z-R9;T-P-M-W-B-Z-V-E;E-V-Z-P-M-W-B-Z-V-EJ-M-W-B-Z-V-E;T-B-W-B-T;T-B-W-B-Z-R9;R9-Z-B-W-B-Z-R9;T-B-W-B-Z-V-E;E-V-Z-B-W-B-Z-V-E;T-P-M-M-P-T;T-P-M-M-J;J-M-M-J;T-P-M-M-P-Z-R9;R9-Z-P-M-M-P-Z-R9;J-M-M-P-Z-R9;T-P-M-M-P-Z-V-E;E-V-Z-P-M-M-P-Z-V-E;J-M-M-P-Z-V-E;T-B-M-P-T;T-B-M-J;T-B-M-P-Z-R9;R9-Z-B-M-P-Z-R9;T-B-M-P-Z-V-E;E-V-Z-B-M-P-Z-V-E;T-P-M-B-T;T-P-M-B-Z-R9;R9-Z-P-M-B-Z-R9;J-M-B-Z-R9;T-P-M-B-Z-V-E;E-V-Z-P-M-B-Z-V-E;J-M-B-Z-V-E;T-B-B-T;T-B-B-Z-R9;R9-Z-B-B-Z-R9;およびT-B-B-Z-V-E;E-V-Z-B-B-Z-V-E

から選択される式を有する、式(I)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。

【0983】

別の特定の実施形態において、本発明は：

T-P-Y-P-T;T-P-Y-J;J-Y-J;T-P-Y-P-Z-R9;R9-Z-P-Y-P-Z-R9;J-Y-P-Z-R9;T-P-Y-P-Z-V-E;E-V-Z-P-Y-P-Z-V-E;J-Y-P-Z-V-E;R9-Z-P-Y-P-Z-V-E;T-P-L-L-P-T;T-P-L-L-J;J-L-L-J;T-P-L-L-P-Z-R9;R9-Z-P-L-L-P-Z-R9;J-L-L-P-Z-R9;T-P-L-L-P-Z-V-E;E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E;J-L-L-P-Z-V-E;R9-Z-P-L-L-P-Z-V-E;T-P-M-A-L-P-T;T-P-M-A-L-J;J-M-A-L-J;T-P-M-A-L-P-Z-R9;R9-Z-P-M-A-L-P-Z-R9;J-M-A-L-P-Z-R9;T-P-M-A-L-P-Z-V-E;E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E;J-M-A-L-P-Z-V-E;J-M-A-L-P-T;R9-Z-P-M-A-L-J;R9-Z-P-M-A-L-P-T;R9-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E;E-V-Z-P-M-A-L-J;E-V-Z-P-M-A-L-P-T;E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-R9;T-P-M-A-A-M-P-T;T-P-M-A-A-M-J;J-M-A-A-M-J;T-P-M-A-A-M-P-Z-R9;R9-Z-P-M-A-A-M-P-Z-R9;J-M-A-A-M-P-Z-R9;T-P-M-A-A-M-P-Z-V-E;E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E;J-M-A-A-M-P-Z-V-E;R9-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E;T-P-M-W-M-P-T;T-P-M-W-M-J;J-M-W-M-J;T-P-M-W-M-P-Z-R9;R9-Z-P-M-W-M-P-Z-R9;J-M-W-M-P-Z-R9;T-P-M-W-M-P-Z-V-E;E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E;J-M-W-M-P-Z-V-E;R9-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E;T-P-M-M-P-T;T-P-M-M-J;J-M-M-J;T-P-M-M-P-Z-R9;R9-Z-P-M-M-P-Z-R9;J-M-M-P-Z-R9;T-P-M-M-P-Z-V-E;E-V-Z-P-M-M-P-Z-V-E;J-M-M-P-Z-V-E;R9-Z-P-M-M-P-Z-V-E

から選択される式を有する、式(I)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。

【0984】

別の特定の実施形態において、本発明は：

$T^p-P^u-Y^v-P^u-T^p$; $T^p-P^u-Y^v-J^m$; $J^m-Y^v-J^m$; $T^p-P^u-Y^v-P^u-Z^v-R9^q$; $R9^q-Z^v-P^u-Y^v-P^u-Z^v-R9^q$; $J^m-Y^v-P^u-Z^v-R9^q$; $T^p-P^u-Y^v-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $E^x-V^w-Z^v-P^u-Y^v-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $J^m-Y^v-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $R9^q-Z^v-P^u-Y^v-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $T^p-P^u-L^n-L^n-P^u-T^p$; $T^p-P^u-L^n-L^n-J^m$; $J^m-L^n-L^n-J^m$; $T^p-P^u-L^n-L^n-P^u-Z^v-R9^q$; $R9^q-Z^v-P^u-L^n-L^n-P^u-Z^v-R9^q$; $J^m-L^n-L^n-P^u-Z^v-R9^q$; $T^p-P^u-L^n-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $E^x-V^w-Z^v-P^u-L^n-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $J^m-L^n-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $R9^q-Z^v-P^u-L^n-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $T^p-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-T^p$; $T^p-P^u-M^t-A^s-L^n-J^m$; $J^m-M^t-A^s-L^n-J^m$; $T^p-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-R9^q$; $R9^q-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-R9^q$; $J^m-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-R9^q$; $T^p-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $J^m-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $J^m-M^t-A^s-L^n-P^u-T^p$; $R9^q-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-J^m$; $R9^q-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-T^p$; $R9^q-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-J^m$; $E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-T^p$; $E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-L^n-P^u-Z^v-R9^q$; $T^p-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-T^p$; $T^p-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-J^m$; $J^m-M^t-A^s-A^s-M^t-J^m$; $T^p-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-R9^q$; $R9^q-Z^v-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-R9^q$; $J^m-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-R9^q$; $T^p-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $J^m-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $R9^q-Z^v-P$

$^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $T^p-P^u-M^t-W^r-M^t-P^u-T^p$; $T^p-P^u-M^t-W^r-M^t-J^m$; $J^m-M^t-W^r-M^t-J^m$; $T^p-P^u-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-R^9q$; $R^9q-Z^v-P^u-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-R^9q$; $J^m-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-R^9q$; $T^p-P^u-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $J^m-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $R^9q-Z^v-P^u-M^t-W^r-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $T^p-P^u-M^t-M^t-P^u-T^p$; $T^p-P^u-M^t-M^t-J^m$; $J^m-M^t-M^t-J^m$; $T^p-P^u-M^t-M^t-P^u-Z^v-R^9q$; $R^9q-Z^v-P^u-M^t-M^t-P^u-Z^v-R^9q$; $J^m-M^t-M^t-P^u-Z^v-R^9q$; $T^p-P^u-M^t-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $J^m-M^t-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$; $R^9q-Z^v-P^u-M^t-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$

から選択される式を有する、式(I)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩を提供する。

【0985】

10

本発明の別の特定の実施形態において、sは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、13、14、15、16、17、18、19、20、または21である。

【0986】

本発明の別の特定の実施形態において、rは、1、2、3、4、5、6、8、13、14、15、16、17、18、19、または20である。

【0987】

別の特定の実施形態において、本発明は、式(I)の化合物のプロドラッグまたは薬学的に受容可能な塩である、化合物を提供する。

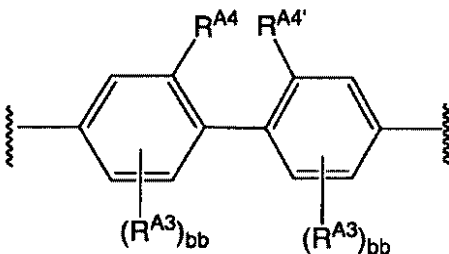
【0988】

1つの特定の実施形態において、本発明は、Wが以下の式：

20

【0989】

【化158】



30

【0990】

の基ではない、式(I)の化合物を提供し、この式において：

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

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

各bbは独立して、0、1、2、または3であり；そして

40

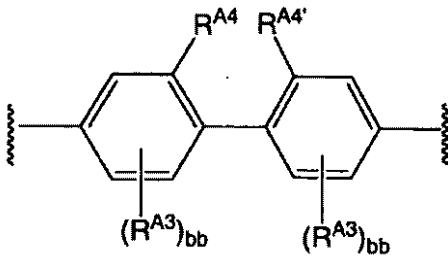
R^{A4} および $R^{A4'}$ は、これらが結合している原子と一緒にあって、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個以上のヘテロ原子を必要に応じて含む、五員～八員の不飽和環を形成し；この五員～八員の不飽和環は、 R^{A3} 、オキソおよびスピロ環から独立して選択される、1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換される。

【0991】

本発明の1つの特定の実施形態において、Wが以下の式：

【0992】

【化 1 5 9】



【0 9 9 3】

10

の基である場合、 m 、 n 、 p 、 q 、 s 、 t 、 u 、 v 、 w 、 x 、および y の合計は、0ではなく、この式において：

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

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

各 bb は独立して、0、1、2、または3であり；そして

20

R^{A4} および $R^{A4'}$ は、これらが結合している原子と一緒にあって、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1個以上のヘテロ原子を必要に応じて含む、五員～八員の不飽和環を形成し；この五員～八員の不飽和環は、 R^{A3} 、オキソおよびスピロ環から独立して選択される、1個、2個または3個の置換基で必要に応じて置換される。

【0 9 9 4】

1つの実施形態において、 M がイミダゾール環を含む場合、このイミダゾール環は、2位を介して P に結合する。

【0 9 9 5】

1つの実施形態において、 M または L がベンゾイミダゾールを含む場合、このベンゾイミダゾールは、2位を介して P に結合する。

30

【0 9 9 6】

(式(Ia)の化合物)

本発明の1つの実施形態において、式(I)の化合物は、式(Ia)：



の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグであり、式(Ia)において：

W は、結合または $-W^r-$ であり；

各 M は、 $-M^t$ から選択され；

各 P は、 $-P^u$ から選択され；

各 Z は、 $-Z^v$ から選択され；

40

各 V は、 $-V^w$ から選択され；

各 E は、 $-E^x$ から選択され；

各 r は、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20であり；

各 t は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、または11であり；

各 u は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、10、11、12、13、または14であり；

各 v は、0、1、2、3、4、5、または6であり；

各 w は、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20または21であり；

各 x は、0または1であり；

50

ここで r 、 t 、 u 、 v 、 w 、および x の合計は、0ではなく；

各 W^1 は独立して、 $-X^A-$ であり；

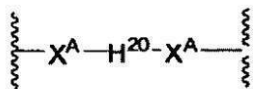
ここで：

各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 W^2 は独立して：

【0997】

【化160】



10

【0998】

であり、ここで：

各 H^{20} は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、縮合芳香族二環式炭素環であり；そして

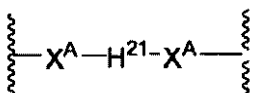
各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

20

各 W^3 は独立して：

【0999】

【化161】



【1000】

であり、ここで：

各 H^{21} は独立して、1個の環が芳香族であり別の環が部分飽和または完全飽和である、縮合二環式炭素環式環系であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

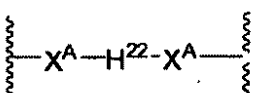
30

各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

各 W^4 は独立して：

【1001】

【化162】



40

【1002】

であり、ここで：

各 H^{22} は独立して、縮合芳香族二環式複素環であり、この複素環は、その環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、この環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

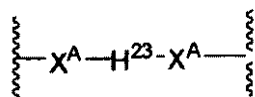
各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；

50

各 W^5 は独立して:

【1 0 0 3】

【化 1 6 3】



【1 0 0 4】

であり、ここで:

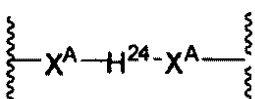
各 H^{23} は独立して、1個の環が芳香族であり別の環が部分飽和または完全飽和である、少なくとも1個のヘテロ原子を含む縮合二環式環系であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各 W^6 は独立して:

【1 0 0 5】

【化 1 6 4】



【1 0 0 6】

であり、ここで:

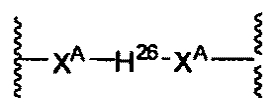
各 H^{24} は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式炭素環であり;そして

各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各 W^7 は独立して:

【1 0 0 7】

【化 1 6 5】



【1 0 0 8】

であり、ここで:

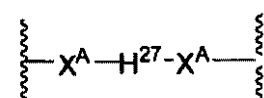
各 H^{26} は独立して、5個~15個の炭素の不飽和、部分不飽和または飽和の二環式環系であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各 W^8 は独立して:

【1 0 0 9】

【化 1 6 6】



【1 0 1 0】

であり、ここで:

各 H^{27} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式複素環であり、この複素環は、その環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、この環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

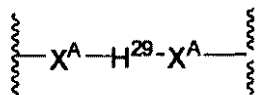
各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各 W^9 は独立して:

【1 0 1 1】

【化 1 6 7】

10



【1 0 1 2】

であり、ここで:

各 H^{29} は独立して、1個以上のヘテロ原子を含む、5個~15個の炭素の不飽和、部分不飽和または飽和の二環式環系であり;そして

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

20

各 W^{10} は独立して、 $-H^{30}=C=H^{31}-$ であり、

ここで $-H^{30}$ および H^{31} の各々は独立して、1個以上のヘテロ原子を含む飽和6員複素環式環であり、この環は、必要に応じてオキソで置換されており;

各 W^{11} は独立して、 $-H^{32}=C=H^{33}-$ であり、

ここで $-H^{32}$ および H^{33} の各々は独立して、1個以上のヘテロ原子を含む飽和5員複素環式環であり、この環は、必要に応じてオキソで置換されており;

各 W^{12} は独立して、反芳香族の単環式または縮合した炭素環式環系であり、この炭素環式環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

30

各 W^{13} は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、フェニル環であり;

各 W^{14} は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、5員または6員のヘテロアリール環であり;

各 W^{15} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の四環式炭素環式環であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

各 W^{16} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の四環式複素環でありこの複素環は、その環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

40

各 W^{17} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の五環式炭素環式環系であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

各 W^{18} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の五環式複素環でありこの複素環は、その環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

各 W^{19} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の六環式炭素環式環系であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

各 W^{20} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の六環式複素環であり、こ

50

の複素環は、その環系に少なくとも 1 個のヘテロ原子を含み、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 M^0 は独立して、1 個以上のアルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ハロアルキル、 (NR^aR^b) カルボニルおよびトリアルキルシリルアルコシアルキルで必要に応じて置換された五員ヘテロアリール基であり；

各 M^1 は独立して、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NH-C(R^M)_2-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(R^M)_2NHC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)NR^M-$ 、 $-NHC(=O)O-$ から選択され；ここで各 R^M は独立して、H およびアルキルから選択され；

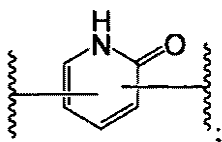
各 M^2 は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている六員ヘテロ芳香族環であり；

10

各 M^3 は独立して：

【1 0 1 3】

【化 1 6 8】



【1 0 1 4】

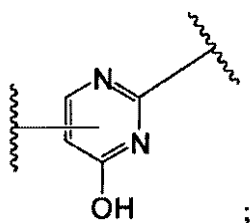
であり；

各 M^4 は独立して：

20

【1 0 1 5】

【化 1 6 9】



【1 0 1 6】

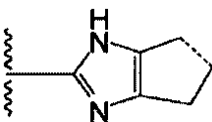
であり；

各 M^5 は独立して：

30

【1 0 1 7】

【化 1 7 0】



【1 0 1 8】

であり、ここで---で表わされる結合は、Pについて定義される環に縮合しており；

40

各 M^6 は独立して、5 個～15 個の原子を含む二環式有橋環系であり、これらの原子のうちの少なくとも 1 個は、ヘテロ原子であり；

各 M^7 は独立して、ピリド-ジ-イルであり；

各 M^8 は独立して、1 個以上のヘテロ原子を含み、1 個または 2 個のオキソで必要に応じて置換されている、部分飽和または飽和の五員環であり；

各 M^9 は独立して、1 個以上の R^{P11} で必要に応じて置換されている、縮合二環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり；

各 M^{10} は独立して、五員ヘテロアリール基であり；

各 M^{11} は独立して、1 個以上のオキソ、ハロ、 $-R^{M7}$ 、 $-OR^{M7}$ 、 $-SR^{M7}$ 、 $-N(R^{M7})_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$ 、 $-C(=O)R^{M7}$ 、 $-OC(=O)R^{M7}$ 、 $-C(O)OR^{M7}$ 、 $-C(=O)$

50

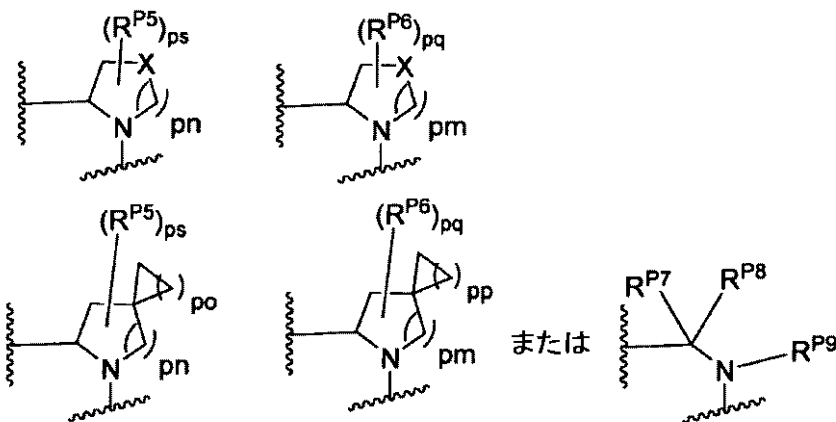
)NR^{M7}、-S(=O)R^{M7}、-S(=O)₂OR^{M7}、-S(=O)₂R^{M7}、-OS(=O)₂OR^{M7}、または-S(=O)₂NR^{M7}で必要に応じて置換されている、縮合三環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり；

各R^{M7}は独立して、-H、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり；

各P⁰は独立して：

【1019】

【化171】



10

【1020】

20

であり、ここで：

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

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、またはアリールアルキルであるか；あるいはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒になって複素環を形成し；

30

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

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

40

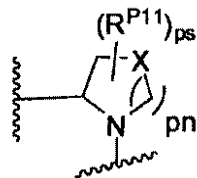
み；ここでR^{Pz}は水素およびアルキルから選択され；

R^{P9}は水素およびアルキルから選択され；

各P¹は独立して：

【1021】

【化 1 7 2】



【1 0 2 2】

であり、ここで:

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

10

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

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

20

30

40

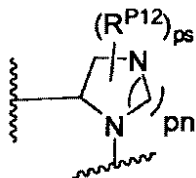
psは、1、2、3、または4であり;

pnは、0、1、または2であり;

各P²は独立して:

【1 0 2 3】

【化 1 7 3】



【1 0 2 4】

であり、ここで:

各 R^{P12} は独立して、 R^{P5} 、 R^{P11} 、 $C(=O)OR^h$ 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルコキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され;ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり;そして2個の R^h 基が存在する場合、これらの R^h 基は、これらが結合している原子と一緒に、4員~15員の複素環式環を形成し得;

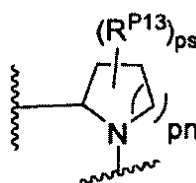
ps は、1、2、3、または4であり;

pn は、0、1、または2であり;

各 P^3 は独立して、式:

【1 0 2 5】

【化 1 7 4】



【1 0 2 6】

の環であり、ここで:

この環は、1個以上のオキソ基で置換されており;

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

ps は、0、1、2、3、または4であり;

pn は、0、1、または2であり;

各 P^4 は独立して、式:

10

20

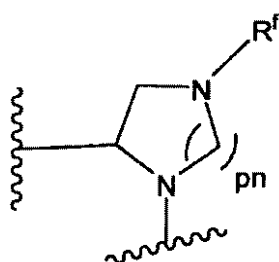
30

40

50

【1027】

【化175】



10

【1028】

の環であり、ここで：

この環は、1個以上の基 R^{P14} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P14} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そして同じ炭素に結合している2個の基 R^{P14} が、これらが結合している炭素と一緒にする場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

pnは、0、1、または2であり；

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

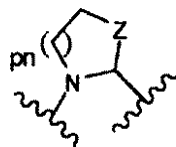
20

30

各 P^5 は独立して、式：

【1029】

【化176】



【1030】

の環であり、ここで：

40

この環は、1個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そして同じ炭素に結合している2個の基 R^{P15} が、これらが結合している炭素と一緒にする場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

pnは、0、1、または2であり；

Zは、0、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

各 R^f は独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシ

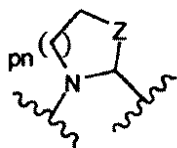
50

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

各 P^6 は独立して、式：

【1031】
【化177】

10



【1032】

の環であり、ここで：

この環は、1個以上のオキソで置換されており、そして1個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

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

pnは、0、1、または2であり；

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

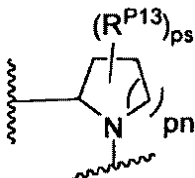
30

各 P^7 は、有橋5員～15員二環式複素環式環であり、この複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

40

各 P^8 は独立して、式：

【1033】
【化178】



【1034】

50

の環であり、ここで：

psは、2、3、4、5、または6であり；

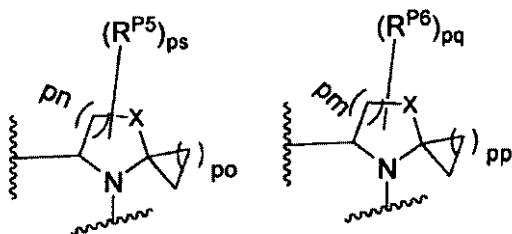
各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合において、同じ炭素に結合している2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒に、4員～6員の複素環式環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

【1035】

【化179】

10



【1036】

20

であり、ここで：

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

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

30

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

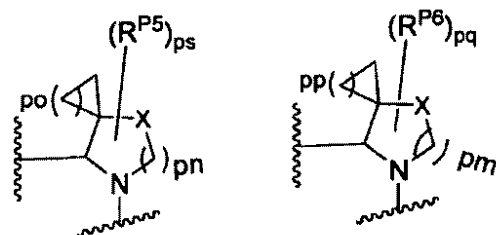
pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

各 P^{11} は独立して：

【1037】

【化180】



40

【1038】

であり、ここで：

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

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

50

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

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

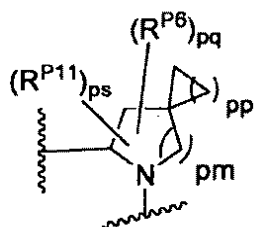
pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

各 P^{12} は独立して：

【1039】

【化181】



【1040】

であり：

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmは独立して、0、1、または2であり；

ppは独立して、1、2、または3であり；

psは、1、2、3、または4であり；

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

10

20

30

40

50

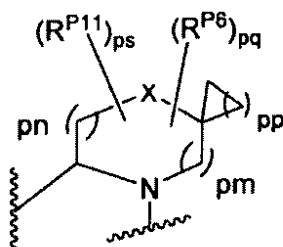
アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらの R^h 基は、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^{13} は独立して：

【1041】

【化182】

10



【1042】

であり、ここで：

20

Xは、O、S、S(O)、SO₂、またはNR^hから選択され；

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であるが、pnとpmとの合計は、0より大きく；

ppは独立して、1、2、または3であり；

psは、1、2、3、または4であり；

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

30

40

50

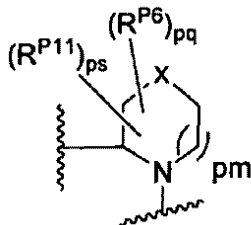
、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルであり；ここで各 R^h は独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらの R^h 基は、これらが結合している原子と一緒に becoming、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各 P^{14} は独立して：

【1043】

【化183】

10



【1044】

であり、ここで：

この環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

20

Xは NR^f であり；

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

30

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmは独立して、0、1、または2であり；

psは、1、2、3、または4であり；

R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルコキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、-H、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、またはスルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらの R^h 基は、これらが結合している原子と一緒に becoming

40

50

て、4員～15員の複素環式環を形成し得；

各-Z⁰-は、-C(=O)-または-C(=S)-であり；

各-Z¹-は独立して、結合、または-C(R^{Z1})₂-であり；ここで各R^{Z1}は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、またはハロであり；

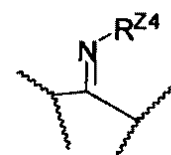
各-Z²-は独立して、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、飽和または部分不飽和の(C₃～C₈)シクロアルキルであり；

各-Z³-は独立して、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、飽和、部分不飽和、または芳香族の4員～8員の複素環式環またはヘテロアリール環であり；

各-Z⁴-は独立して：

【1045】

【化184】



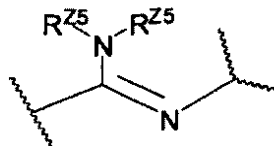
【1046】

であり、ここで各R^{Z4}は独立して、H、アルキル、シアノ、アリール、またはヘテロアリールであり；

各-Z⁵-は独立して：

【1047】

【化185】



【1048】

であり、ここで各R^{Z5}は独立して、H、アルキル、シアノ、アリール、またはヘテロアリールであるか；あるいは2個のR^{Z5}が、これらが結合している窒素と一緒に、4員～8員の複素環式環を形成し、この複素環式環は、1個以上のオキソ、ならびにR^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各-Z⁶-は独立して、-C(R^{Z1})-であり、そしてPに二重結合しており；ここでR^{Z1}は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、またはハロであり；

各E⁰は独立して、-NR^{Ec}R^{Ed}であり、ここで

R^{Ec}およびR^{Ed}は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^{ef})アルキル、(NR^{ef})アルキルカルボニル、(NR^{ef})カルボニル、(NR^{ef})スルホニル、-C(NCN)OR'、および-C(NCN)NR^XR^Yから選択され、ここでR'は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてアリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、およびヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分は、1個の-NR^{ef}基で必要に応じてさらに置換されており；そしてアリール、ならびにアリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、およびアリール

10

20

30

40

50

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

各 E^1 は独立して、 $-OC(=O)NR^{E^e}R^{E^f}$ であり、ここで各 R^{E^e} および R^{E^f} は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリアル、アリアルアルコキシカルボニル、アリアルアルキル、アリアルアルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アリアルオキシカルボニル、アリアルスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^{E^f}) アルキル、 (NR^{E^f}) アルキルカルボニル、 (NR^{E^f}) カルボニル、 (NR^{E^f}) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^XR^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてアリアルアルキル、アリアルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、およびヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分は、1個の $-NR^{E^f}$ 基で必要に応じてさらに置換されており；そしてアリアル、ならびにアリアルアルコキシカルボニル、アリアルアルキル、アリアルアルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アリアルオキシカルボニル、およびアリアルスルホニルのアリアル部分、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、およびヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されているか；あるいは R^{E^e} および R^{E^f} は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環を形成し；

各 V^0 は独立して、H、アルキル、アリアルアルキル、アルケニル、CO、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリアルアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり；

そしてアリアルアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリアル基で置換され得、そしてアリアルアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個の基で必要に応じて置換されており；

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

そしてそのヘテロシクリルは、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリアル、アリアルアルキル、アリアルカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、第二のヘテロシクリル基、ヘテロシク

10

20

30

40

50

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

各 V^1 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、シアノアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

10

各 V^2 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ハロアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^3 は独立して、1個以上のオキソで置換されており、そしてシクロアルキル、ハロ、アリール、アルケニル、およびシアノから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、アルキルであり;

各 V^4 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ハロアルコキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

20

各 V^5 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、アルキルスルホニルアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^6 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、アリールスルホニルアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

30

各 V^7 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロシクロスルホニルアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^8 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、スピロシクロアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^9 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、スピロシクロアルキルアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

40

各 V^{10} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、縮合二環式シクロアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{11} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、縮合二環式シクロアルキルアルキルであり

50

;R^{Va}およびR^{Vb}は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各V¹²は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、およびNR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、有橋二環式シクロアルキルであり;R^{Va}およびR^{Vb}は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各V¹³は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、およびNR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、有橋二環式シクロアルキルアルキルであり;R^{Va}およびR^{Vb}は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各V¹⁴は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、およびNR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、アリーロキシアルキルであり;R^{Va}およびR^{Vb}は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各V¹⁵は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、およびNR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、アリールアルコキシアルキルであり;R^{Va}およびR^{Vb}は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各V¹⁶は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、およびNR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、シクロアルキルオキシアルキルであり;R^{Va}およびR^{Vb}は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各V¹⁷は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、およびNR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、シクロアルキルアルキルオキシアルキルであり;R^{Va}およびR^{Vb}は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各V¹⁸は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、およびNR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロシクロオキシアルキルであり;R^{Va}およびR^{Vb}は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各V¹⁹は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、およびNR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロシクロアルキルオキシアルキルであり;R^{Va}およびR^{Vb}は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各V²⁰は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、およびNR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロアリーロキシアルキルであり;R^{Va}およびR^{Vb}は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;そして

各V²¹は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、およびNR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロアリールアルキルアルコキシアルキルであり;R^{Va}およびR^{Vb}は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択される。

【1049】

本発明の別の特定の実施形態において、rは、1、2、3、4、5、6、8、13、14、15、16、17、18、19、または20である。

【1050】

本発明の別の特定の実施形態において、WはW²である。

【1051】

本発明の別の特定の実施形態において、WはW⁴である。

【1052】

10

20

30

40

50

本発明の別の特定の実施形態において、WはW⁸である。

【1053】

本発明の別の特定の実施形態において、WはW⁶である。

【1054】

本発明の別の特定の実施形態において、WはW¹⁵である。

【1055】

本発明の別の特定の実施形態において、WはW¹⁶である。

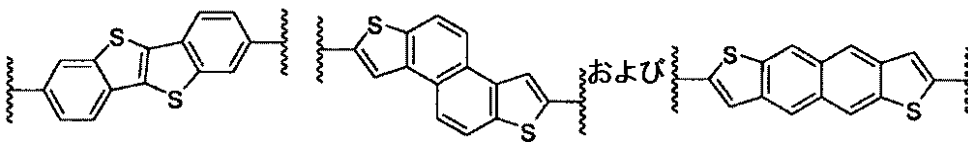
【1056】

本発明の別の特定の実施形態において、W¹⁶は:

【1057】

【化186】

10



【1058】

から選択される。

【1059】

本発明の別の特定の実施形態において、WはW¹⁷である。

20

【1060】

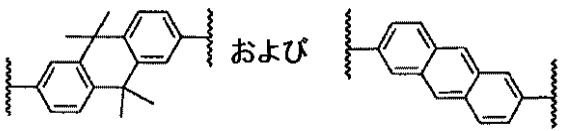
本発明の別の特定の実施形態において、WはW¹⁸である。

【1061】

本発明の別の特定の実施形態において、W⁶は:

【1062】

【化187】



30

【1063】

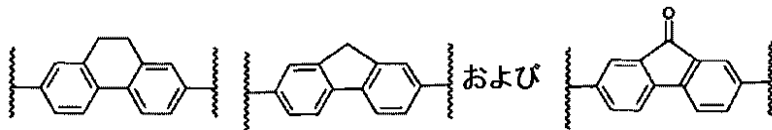
から選択される。

【1064】

本発明の別の特定の実施形態において、W⁶は:

【1065】

【化188】



40

【1066】

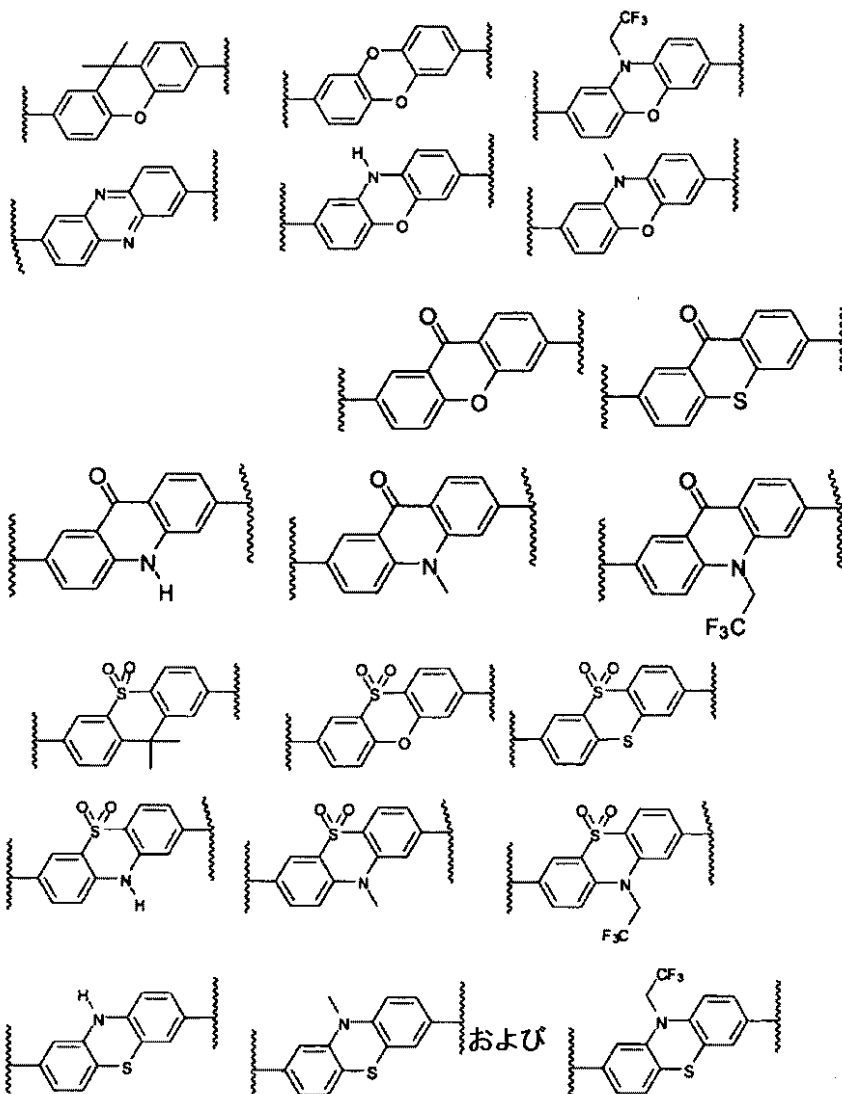
から選択される。

【1067】

本発明の別の特定の実施形態において、W⁸は:

【1068】

【化 1 8 9】



10

20

30

【 1 0 6 9 】

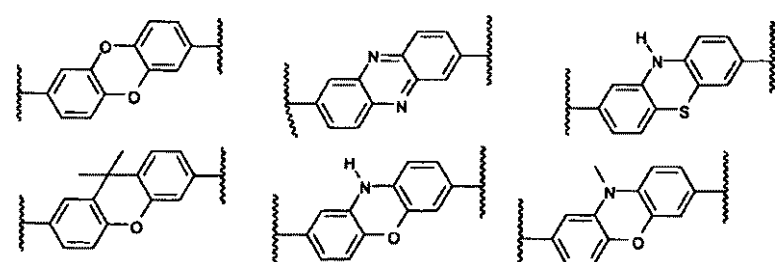
から選択される。

【 1 0 7 0 】

本発明の別の特定の実施形態において、 W^8 は:

【 1 0 7 1 】

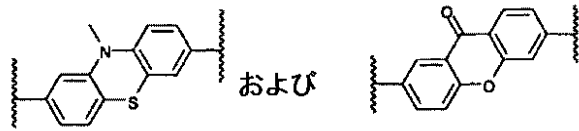
【化 1 9 0】



40

【 1 0 7 2 】

【化 1 9 1】



【1 0 7 3】

から選択される。

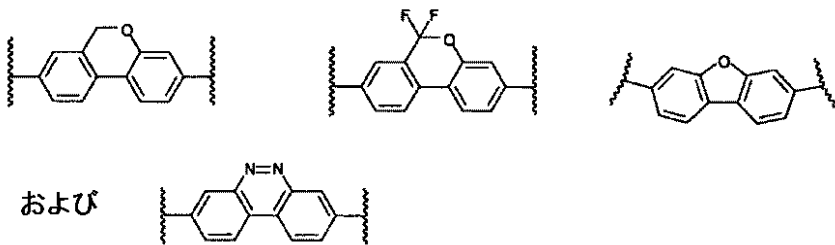
【1 0 7 4】

本発明の別の特定の実施形態において、 W^8 は：

10

【1 0 7 5】

【化 1 9 2】



20

【1 0 7 6】

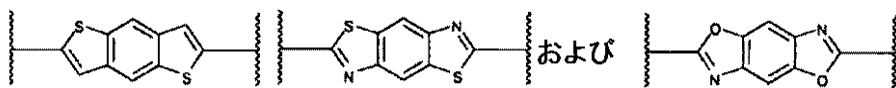
から選択される。

【1 0 7 7】

本発明の別の特定の実施形態において、 W^8 は：

【1 0 7 8】

【化 1 9 3】



30

【1 0 7 9】

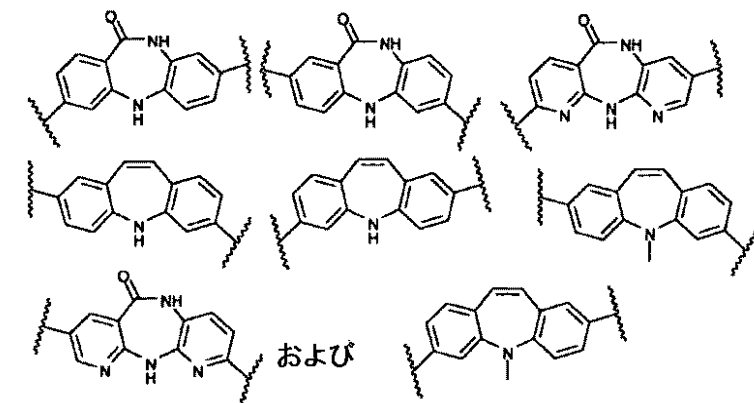
から選択される。

【1 0 8 0】

本発明の別の特定の実施形態において、 W^8 は：

【1 0 8 1】

【化 1 9 4】



40

【1 0 8 2】

から選択される。

50

【1083】

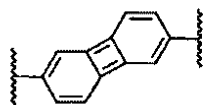
本発明の別の特定の実施形態において、Wは、置換されていないW⁸である。

【1084】

本発明の別の特定の実施形態において、W¹²は：

【1085】

【化195】



10

【1086】

である。

【1087】

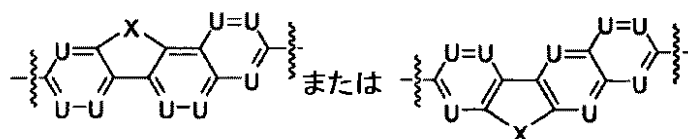
本発明の別の特定の実施形態において、Wは、W¹⁵またはW¹⁶である。

【1088】

本発明の別の特定の実施形態において、Wは、式：

【1089】

【化196】



20

【1090】

の環系であり、ここで：

UはCHまたはNであり；そして

Xは、-CH₂-、-C(=O)-、-CH₂CH₂-、-CH₂CH₂CH₂-、または-CH=CH-であり；

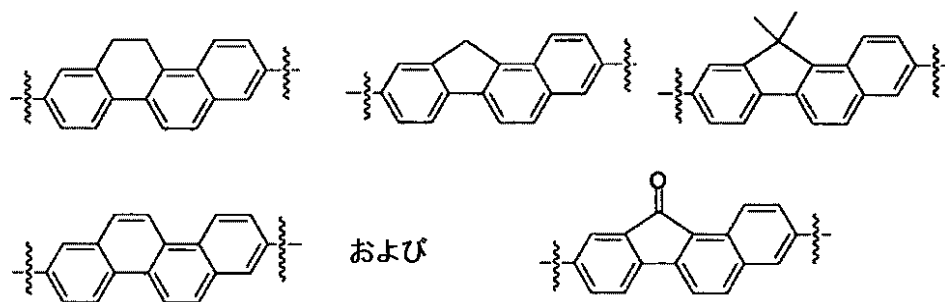
ここでこの環系は、1個以上のR^{A1}またはR^{A3}で必要に応じて置換されている。

【1091】

本発明の別の特定の実施形態において、Wは：

【1092】

【化197】



40

【1093】

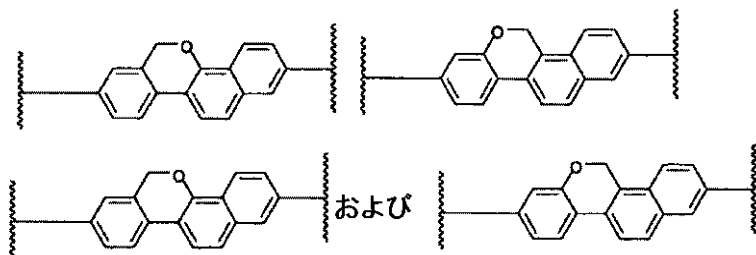
から選択される。

【1094】

本発明の別の特定の実施形態において、Wは：

【1095】

【化 1 9 8】



【1 0 9 6】

10

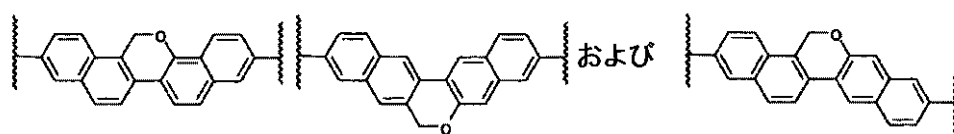
から選択される。

【1 0 9 7】

本発明の別の特定の実施形態において、Wは：

【1 0 9 8】

【化 1 9 9】



20

【1 0 9 9】

から選択される。

【1 1 0 0】

本発明の別の特定の実施形態において、Wは W^2 であり、そしてこの W^2 において、1個の X^A が存在せず、そして1個の X^A が $RC=CR$ であり、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択される。

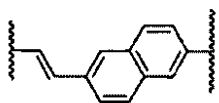
【1 1 0 1】

本発明の別の特定の実施形態において、 W^2 は、以下の構造：

【1 1 0 2】

【化 2 0 0】

30



【1 1 0 3】

を有する。

【1 1 0 4】

本発明の別の特定の実施形態において、Wは W^2 であり、そしてこの W^2 において、1個の X^A が存在せず、そして1個の X^A は、存在しないか、またはアルキニル、もしくは $RC=CR$ から選択され、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され；そしてMは、 M^0 または M^9 から選択される。

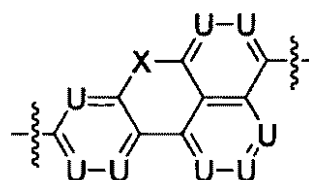
40

【1 1 0 5】

本発明の別の特定の実施形態において、Wは、式：

【1 1 0 6】

【化 2 0 1】



50

【1107】

の環系であり、ここで：

UはCHまたはNであり；そして

Xは、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、または $-\text{CH}=\text{CH}-$ であり；

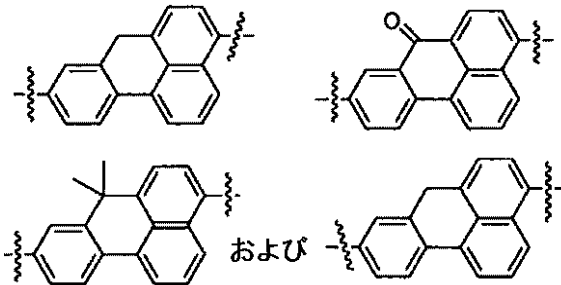
ここでこの環系が、1個以上の $\text{R}^{\text{A}1}$ または $\text{R}^{\text{A}3}$ で必要に応じて置換されている。

【1108】

本発明の別の特定の実施形態において、Wは：

【1109】

【化202】



10

【1110】

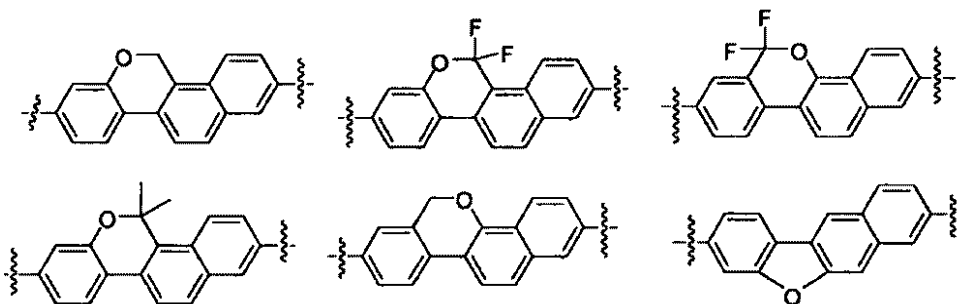
から選択される。

【1111】

本発明の別の特定の実施形態において、Wは：

【1112】

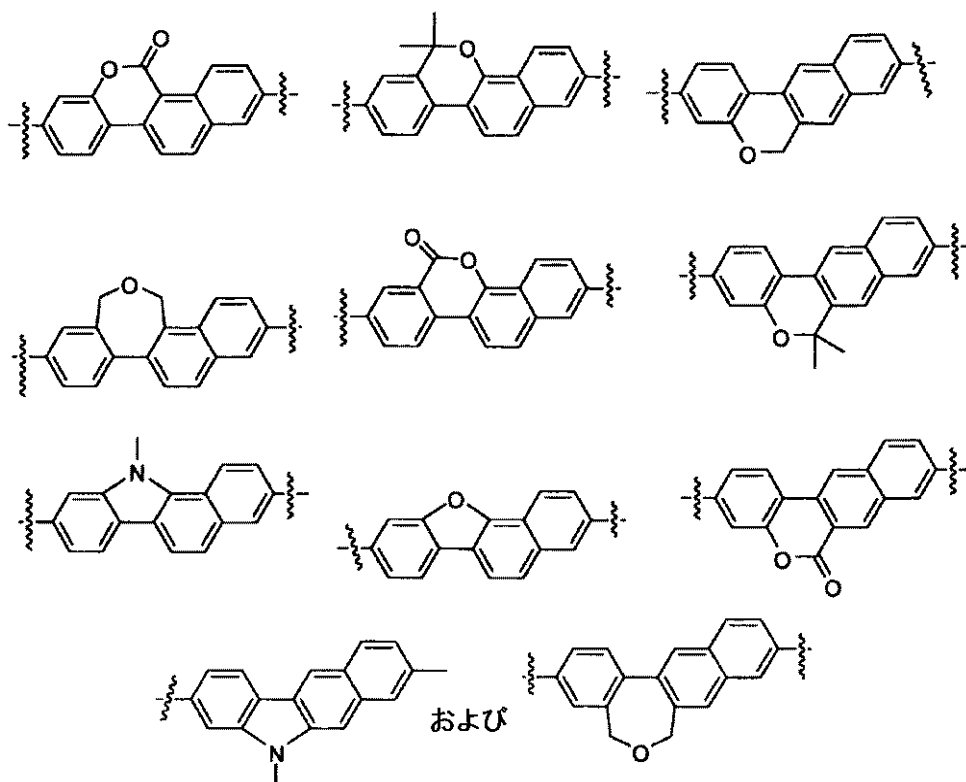
【化203】



30

【1113】

【化 2 0 4】



【 1 1 1 4】

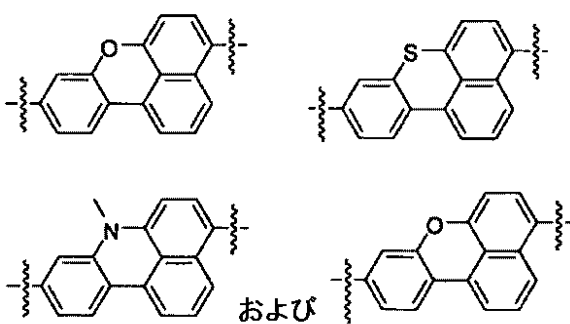
から選択される。

【 1 1 1 5】

本発明の別の特定の実施形態において、Wは：

【 1 1 1 6】

【化 2 0 5】



【 1 1 1 7】

から選択される。

【 1 1 1 8】

本発明の別の特定の実施形態において、Wは、

【 1 1 1 9】

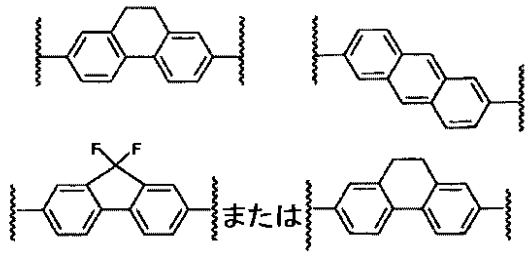
10

20

30

40

【化 2 0 6】



【 1 1 2 0】

10

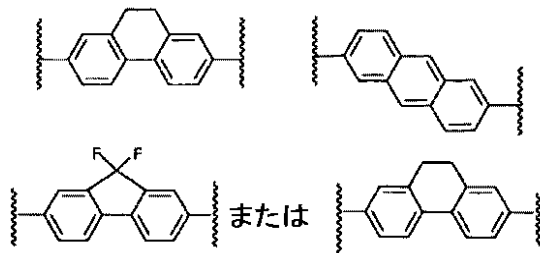
である。

【 1 1 2 1】

本発明の別の特定の実施形態において、Wは、

【 1 1 2 2】

【化 2 0 7】



20

【 1 1 2 3】

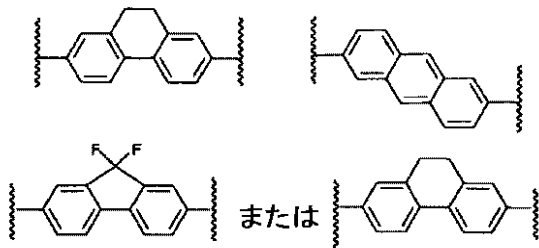
である。

【 1 1 2 4】

本発明の別の特定の実施形態において、Wは、

【 1 1 2 5】

【化 2 0 8】



30

【 1 1 2 6】

である。

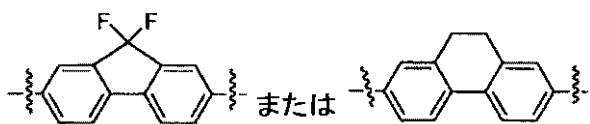
【 1 1 2 7】

40

本発明の別の特定の実施形態において、Wは、

【 1 1 2 8】

【化 2 0 9】



【 1 1 2 9】

である。

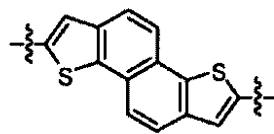
50

【1130】

本発明の別の特定の実施形態において、Wは、

【1131】

【化210】



【1132】

である。

10

【1133】

本発明の別の特定の実施形態において、Wにおける各 X^A は存在しない。

【1134】

本発明の別の特定の実施形態において、tは、0、9、10、または11である。

【1135】

本発明の別の特定の実施形態において、 M^0 はイミダゾリルであり、そして M^9 はベンゾイミダゾリルである。

【1136】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia)の化合物は、基 $M^9-W^2-M^9$ を含む。

【1137】

本発明の別の特定の実施形態において、Mは M^0 である。

20

【1138】

本発明の別の特定の実施形態において、Mはイミダゾリルである。

【1139】

本発明の別の特定の実施形態において、Mは M^9 である。

【1140】

本発明の別の特定の実施形態において、各Mはベンゾイミダゾリルである。

【1141】

本発明の別の特定の実施形態において、1個のMは M^0 であり、そして1個のMは M^9 である。

30

【1142】

本発明の別の特定の実施形態において、1個のMはイミダゾリルであり、そして1個のMはベンゾイミダゾリルである。

【1143】

本発明の別の特定の実施形態において、各Mは独立して、5員ヘテロアリール環である。

【1144】

本発明の別の特定の実施形態において、各Mは2,4-イミダゾールジイルである。

【1145】

本発明の別の特定の実施形態において、Mは M^6 である。

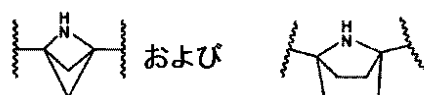
【1146】

本発明の別の特定の実施形態において、Mは：

40

【1147】

【化211】



【1148】

から選択される。

【1149】

50

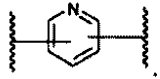
本発明の別の特定の実施形態において、MはM⁷である。

【1150】

本発明の別の特定の実施形態において、Mは：

【1151】

【化212】



【1152】

である。

10

【1153】

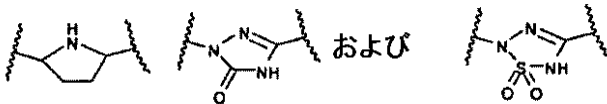
本発明の別の特定の実施形態において、MはM⁸である。

【1154】

本発明の別の特定の実施形態において、Mは：

【1155】

【化213】



20

【1156】

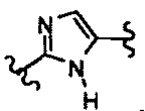
である。

【1157】

本発明の別の特定の実施形態において、M⁰は：

【1158】

【化214】



30

【1159】

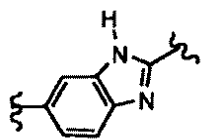
である。

【1160】

本発明の別の特定の実施形態において、M⁹は：

【1161】

【化215】



40

【1162】

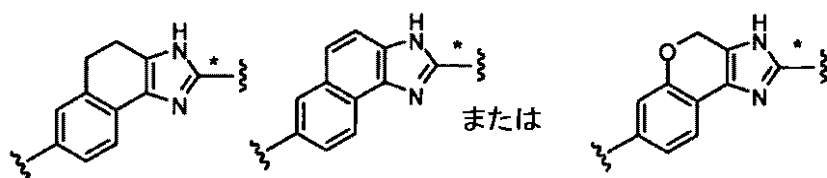
である。

【1163】

本発明の別の特定の実施形態において、MはM¹¹であり、そして：

【1164】

【化 2 1 6】



【1 1 6 5】

であり、ここで*は、Pへの結合部位を表わす。

【1 1 6 6】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia)の化合物は、式(Ia1):E-V-Z-P-M⁰-W⁶-M⁹-P-Z-V-E (Ia1)の化合物である。

【1 1 6 7】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia)の化合物は、式(Ia2):E⁰-V⁰-Z⁰-P-M⁰-W⁶-M⁹-P-Z⁰-V⁰-E⁰ (Ia2)の化合物である。

【1 1 6 8】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia)の化合物は、式(Ia3):E-V-Z-P⁰-M⁰-W⁶-M⁹-P⁷-Z-V-E (Ia3)の化合物である。

【1 1 6 9】

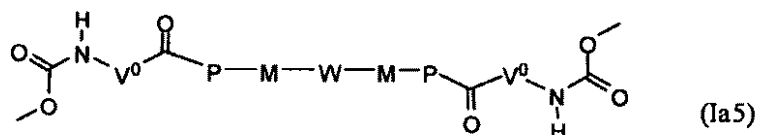
本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia)の化合物は、式(Ia4):E⁰-V⁰-Z⁰-P⁰-M⁰-W⁶-M⁹-P⁷-Z⁰-V⁰-E⁰ (Ia4)の化合物である。

【1 1 7 0】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia)の化合物は、式(Ia5):

【1 1 7 1】

【化 2 1 7】



【1 1 7 2】

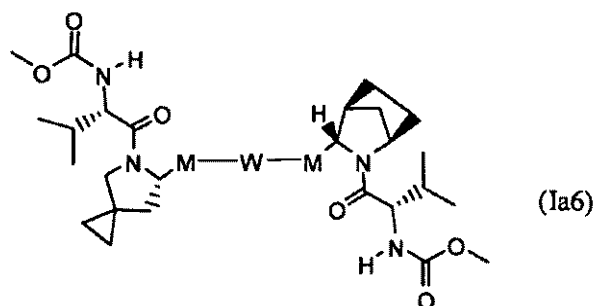
の化合物である。

【1 1 7 3】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia)の化合物は、式(Ia6):

【1 1 7 4】

【化 2 1 8】



【1 1 7 5】

の化合物である。

【1 1 7 6】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia)の化合物は、式(Ia7):

【1 1 7 7】

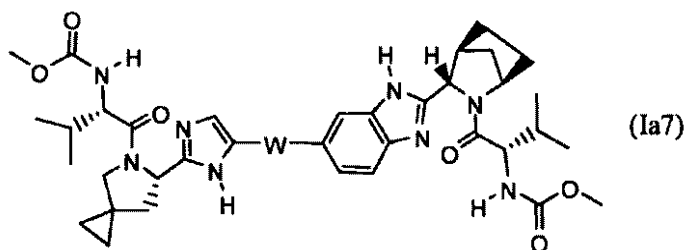
10

30

40

50

【化 2 1 9】



【1 1 7 8】

10

の化合物である。

【1 1 7 9】

別の特定の実施形態において、本発明は、Wが W^2 である、式(Ia5)、式(Ia6)または式(Ia7)の化合物を提供する。

【1 1 8 0】

別の特定の実施形態において、本発明は、Wが W^6 である、式(Ia5)、式(Ia6)または式(Ia7)の化合物を提供する。

【1 1 8 1】

別の特定の実施形態において、本発明は、Wが W^8 である、式(Ia5)、式(Ia6)または式(Ia7)の化合物を提供する。

20

【1 1 8 2】

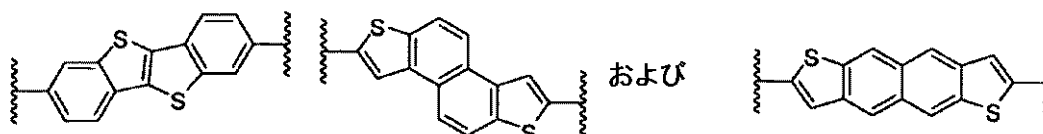
別の特定の実施形態において、本発明は、Wが W^{16} である、式(Ia5)、式(Ia6)または式(Ia7)の化合物を提供する。

【1 1 8 3】

別の特定の実施形態において、本発明は、 W^{16} が：

【1 1 8 4】

【化 2 2 0】



30

【1 1 8 5】

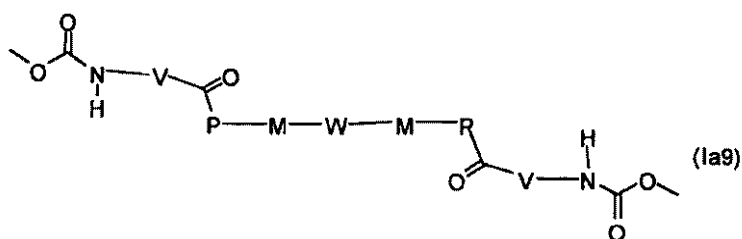
から選択される、式(Ia5)、式(Ia6)または式(Ia7)の化合物を提供する。

【1 1 8 6】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia)の化合物は、式(Ia9)：

【1 1 8 7】

【化 2 2 1】



40

【1 1 8 8】

の化合物である。

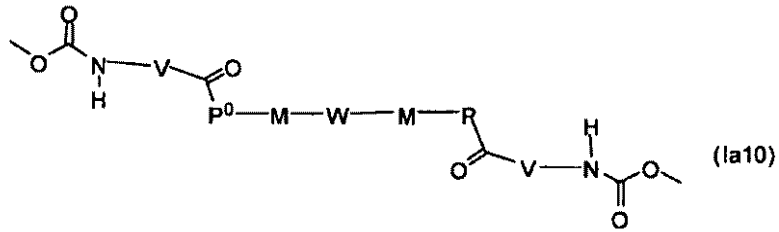
【1 1 8 9】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia)の化合物は、式(Ia10)：

【1 1 9 0】

50

【化 2 2 2】



【1 1 9 1】

の化合物である。

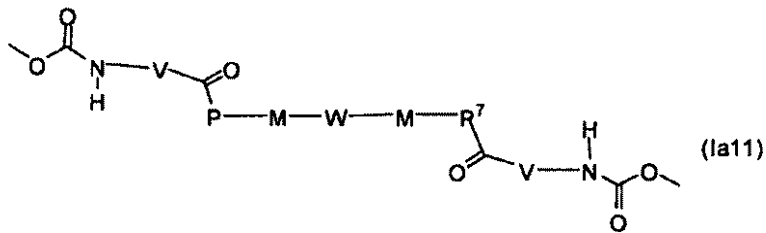
10

【1 1 9 2】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia)の化合物は、式(Ia11):

【1 1 9 3】

【化 2 2 3】



20

【1 1 9 4】

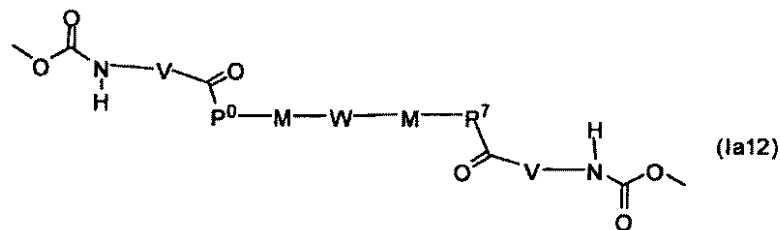
の化合物である。

【1 1 9 5】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia)の化合物は、式(Ia12):

【1 1 9 6】

【化 2 2 4】



30

【1 1 9 7】

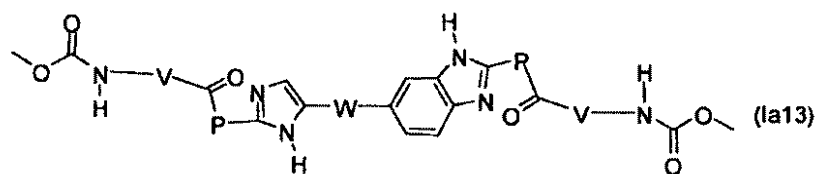
の化合物である。

【1 1 9 8】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia)の化合物は、式(Ia13):

【1 1 9 9】

【化 2 2 5】



40

【1 2 0 0】

の化合物である。

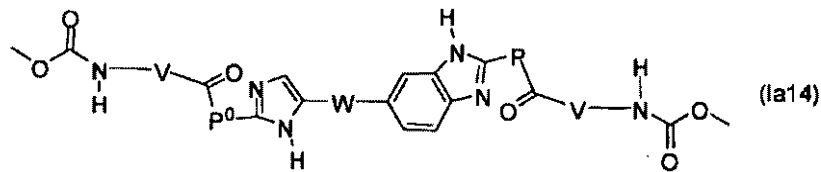
【1 2 0 1】

50

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia)の化合物は、式(Ia14):

【1202】

【化226】



【1203】

10

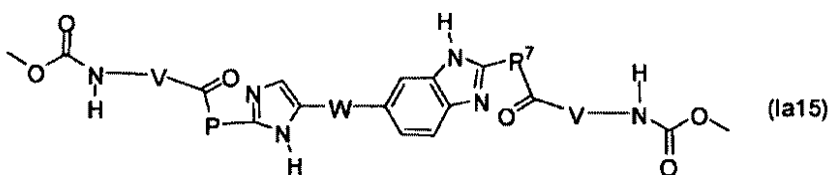
の化合物である。

【1204】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia)の化合物は、式(Ia15):

【1205】

【化227】



20

【1206】

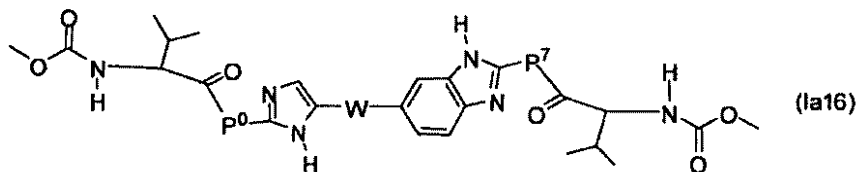
の化合物である。

【1207】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia)の化合物は、式(Ia16):

【1208】

【化228】



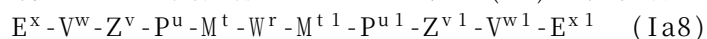
30

【1209】

の化合物である。

【1210】

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は、式(Ia8):



の化合物であり、ここで:

rは、2、4、6、8、または16であり;tは、0または10であり;uは、0、1、3、5、7、8、10、または11であり;vは0であり;wは、0、1、2、3、4、または5であり;xは0であり;t1は9であり;u1は、0、1、3、5、7、8、10、または11であり;v1は0であり;w1は、0、1、2、3、4、または5であり;そしてx1は0である。

40

【1211】

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は、rが6であり;tが、0または10であり;uが、0、1、3、5、7、8、10、または11であり;vが0であり;wが、0、1、2、3、4、または5であり;xが0であり;t1が9であり;u1が、0、1、3、5、7、8、10、または11であり;v1が0であり;w1が、0、1、2、3、4、または5であり;そしてx1が0である、式(Ia8)の化合物である。

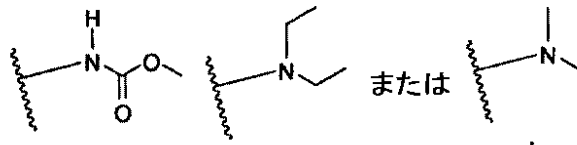
【1212】

50

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は、 E^0 が:

【1 2 1 3】

【化 2 2 9】



【1 2 1 4】

10

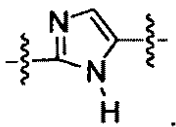
である、式(Ia8)の化合物である。

【1 2 1 5】

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は、 M^0 が:

【1 2 1 6】

【化 2 3 0】



【1 2 1 7】

20

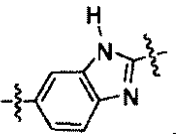
である、式(Ia8)の化合物である。

【1 2 1 8】

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は、 M^9 が:

【1 2 1 9】

【化 2 3 1】



【1 2 2 0】

30

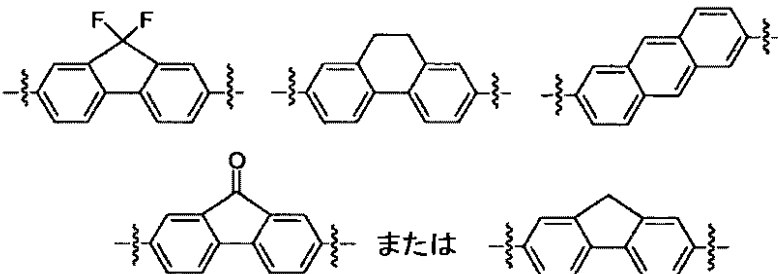
である、式(Ia8)の化合物である。

【1 2 2 1】

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は、 r が6であり、そして W^6 が:

【1 2 2 2】

【化 2 3 2】



40

【1 2 2 3】

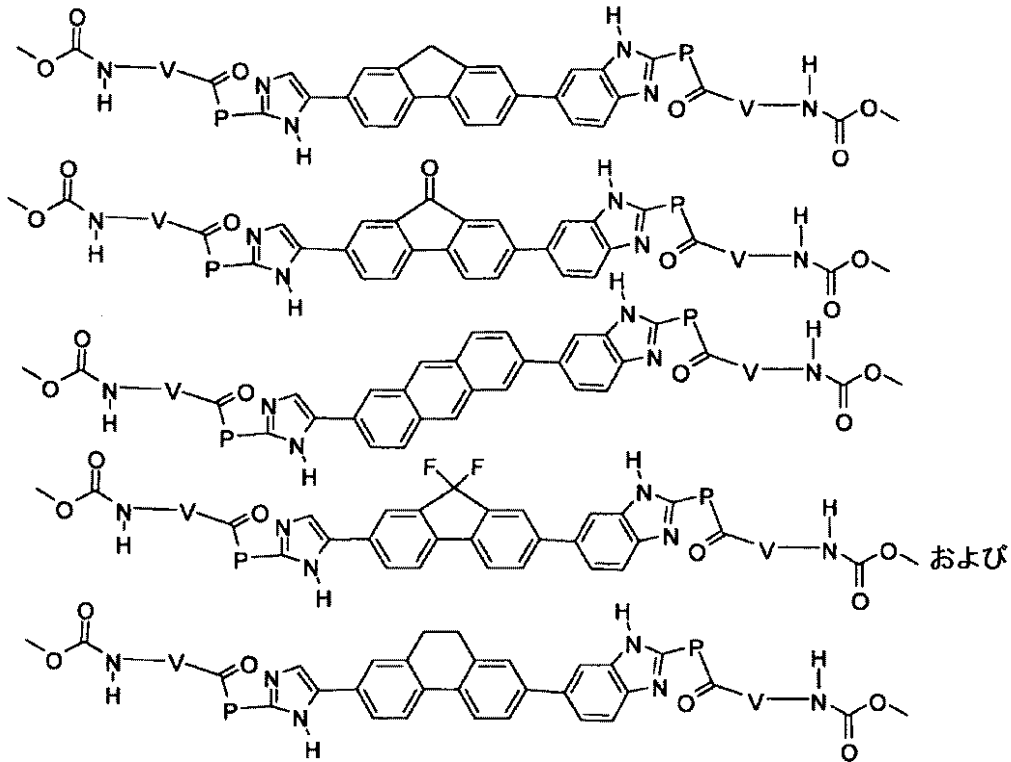
である、式(Ia8)の化合物である。

【1 2 2 4】

本発明の1つの実施形態において:

【1 2 2 5】

【化 2 3 3】



10

20

【1 2 2 6】

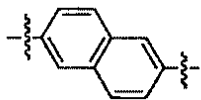
から選択される、式(Ia)の化合物である。

【1 2 2 7】

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は、 r が2であり、そして W^2 が：

【1 2 2 8】

【化 2 3 4】



30

【1 2 2 9】

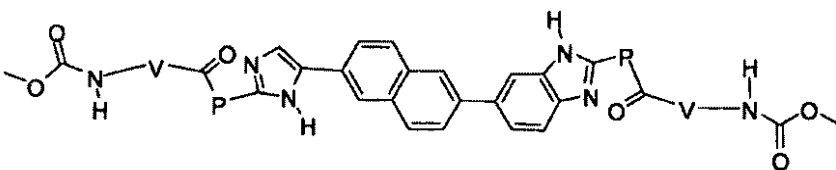
である、式(Ia8)の化合物である。

【1 2 3 0】

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は：

【1 2 3 1】

【化 2 3 5】



40

【1 2 3 2】

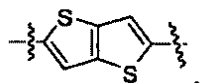
である、式(Ia8)の化合物である。

【1 2 3 3】

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は、 r が4であり、そして W^4 が：

【1 2 3 4】

【化 2 3 6】



【 1 2 3 5 】

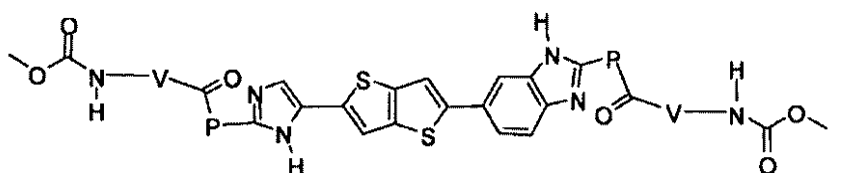
である、式(Ia8)の化合物である。

【 1 2 3 6 】

本発明の 1 つの実施形態において、式 (Ia) の化合物は：

【 1 2 3 7 】

【化 2 3 7】



10

【 1 2 3 8 】

である、式(Ia8)の化合物である。

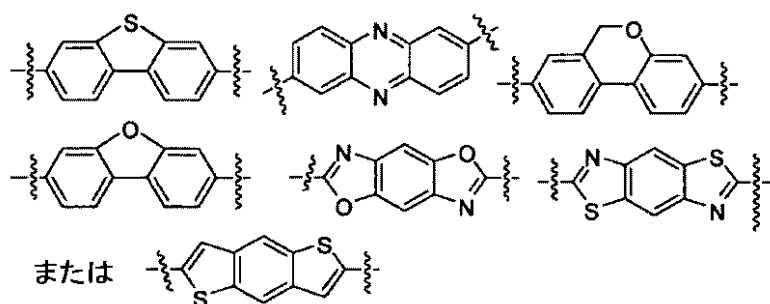
【 1 2 3 9 】

本発明の 1 つの実施形態において、式 (Ia) の化合物は、 r が 8 であり、そして W^8 が:

【 1 2 4 0 】

20

【化 2 3 8】



30

【 1 2 4 1 】

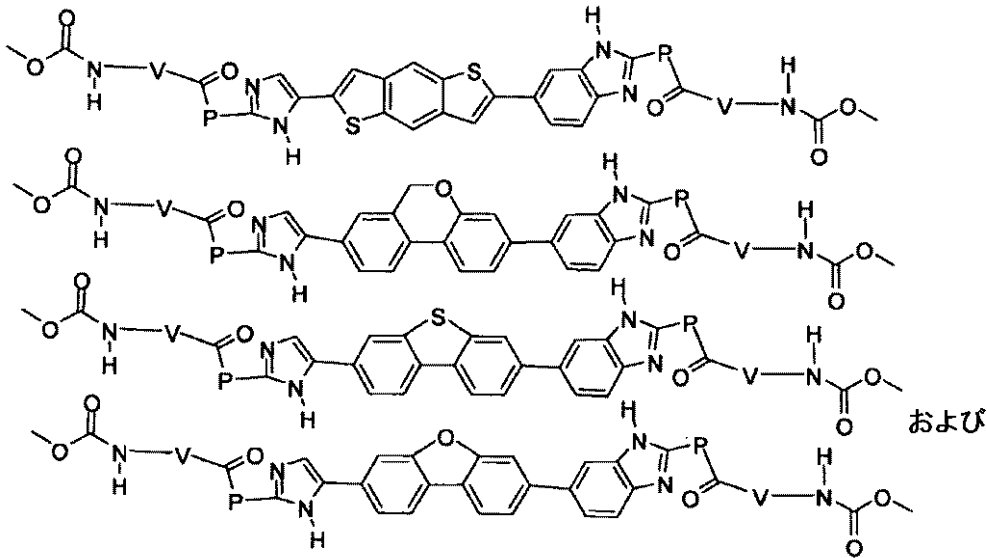
である、式(Ia8)の化合物である。

【 1 2 4 2 】

本発明の 1 つの実施形態において、式 (Ia) の化合物は：

【 1 2 4 3 】

【化 2 3 9】



【1 2 4 4】

から選択される、式(Ia8)の化合物である。

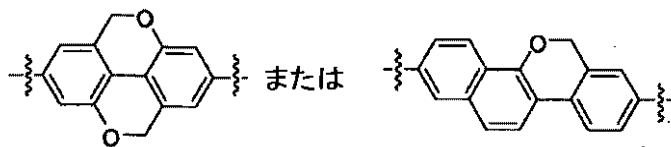
【1 2 4 5】

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は、 r が16であり、そして W^{16} が：

20

【1 2 4 6】

【化 2 4 0】



【1 2 4 7】

である、式(Ia8)の化合物である。

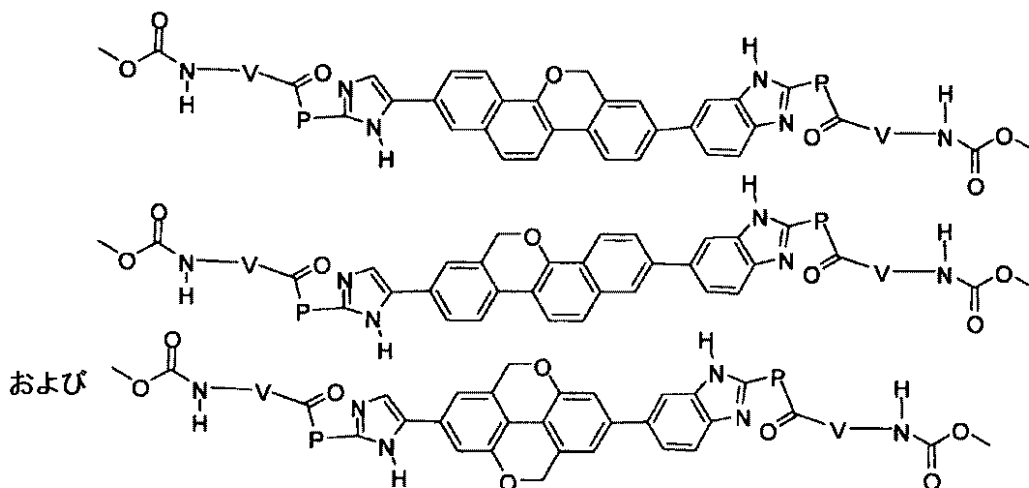
【1 2 4 8】

30

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は：

【1 2 4 9】

【化 2 4 1】



【1 2 5 0】

から選択される、式(Ia8)の化合物である。

【1 2 5 1】

50

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は、rが、6または8であり;tが、0または10であり;uが、0、1、3、5、7、8、10、または11であり;vが0であり;wが、0、1、2、3、4、または5であり;xが0であり;t1が9であり;u1が、0、1、3、5、7、8、10、または11であり;v1が0であり;w1が、0、1、2、3、4、または5であり;そしてx1が0である、式(Ia8)の化合物である。

【1252】

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は、rが、6または8であり;tが、0または10であり;uが、0、1、3、5、7、8、10、または11であり;vが0であり;wが、1、2、3、4、または5であり;xが0であり;t1が9であり;u1が、0、1、3、5、7、8、10、または11であり;v1が0であり;w1が、0、1、2、3、4、または5であり;そしてx1が0である、式(Ia8)の化合物である。

10

【1253】

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は、rが6または8であり;tが、0または10であり;uが、0、1、3、5、7、8、10、または11であり;vが0であり;wが、0、1、2、3、4、または5であり;xが0であり;t1が9であり;u1が、1、3、5、7、8、10、または11であり;v1が0であり;w1が、0、1、2、3、4、または5であり;そしてx1が0である、式(Ia8)の化合物である。

【1254】

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は、rが、6または8であり;tが、0または10であり;uが、0、1、3、5、7、8、10、または11であり;vが0であり;wが、1、2、3、4、または5であり;xが0であり;t1が9であり;u1が、1、3、5、7、8、10、または11であり;v1が0であり;w1が、0、1、2、3、4、または5であり;そしてx1が0である、式(Ia8)の化合物である。

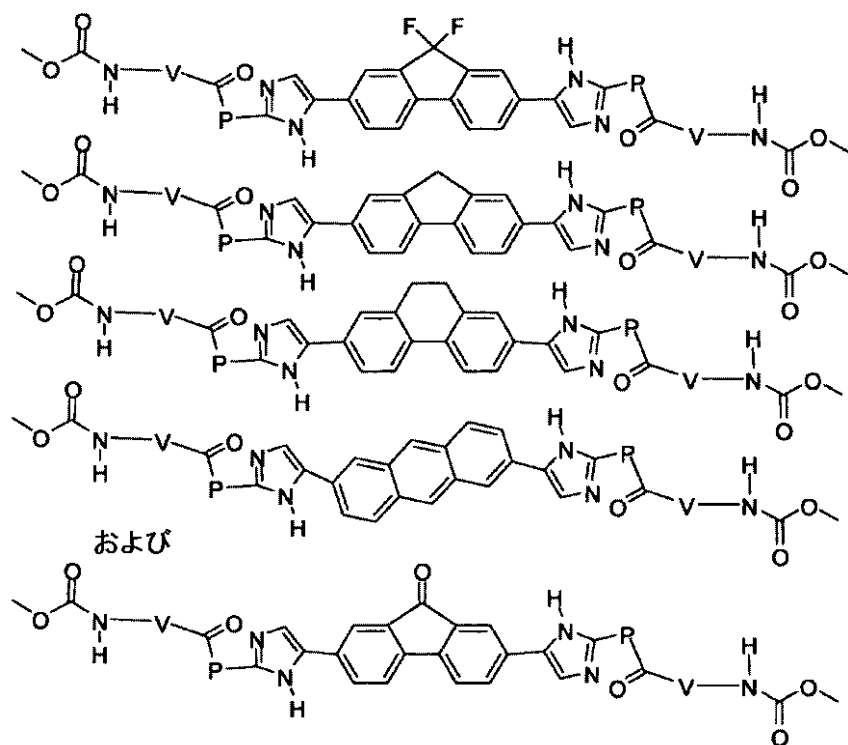
20

【1255】

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は:

【1256】

【化242】



30

40

【1257】

から選択される、式(Ia8)の化合物である。

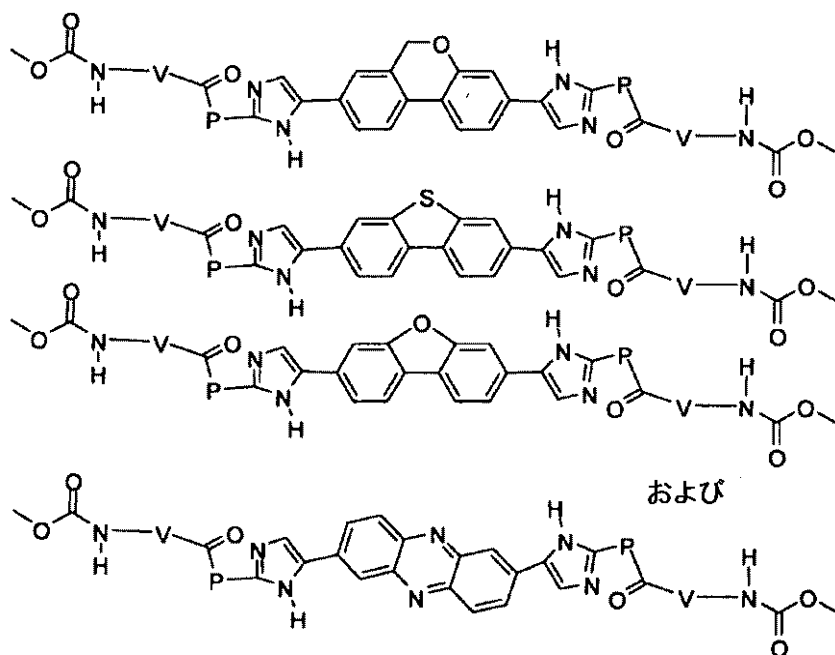
【1258】

50

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は:

【1259】

【化243】



10

20

【1260】

から選択される、式(Ia8)の化合物である。

【1261】

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は、rが、6または8であり;tが、0または10であり;uが、0、1、3、5、7、8、10、または11であり;vが0であり;wが、0、1、2、3、4、または5であり;xが0であり;t1は、0または10であり;u1が、1、3、5、7、8、10、または11であり;v1が0であり;w1が、0、1、2、3、4、または5であり;そしてx1が0である、式(Ia8)の化合物である。

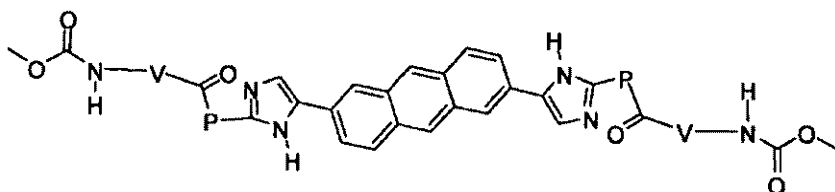
30

【1262】

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は、式:

【1263】

【化244】



40

【1264】

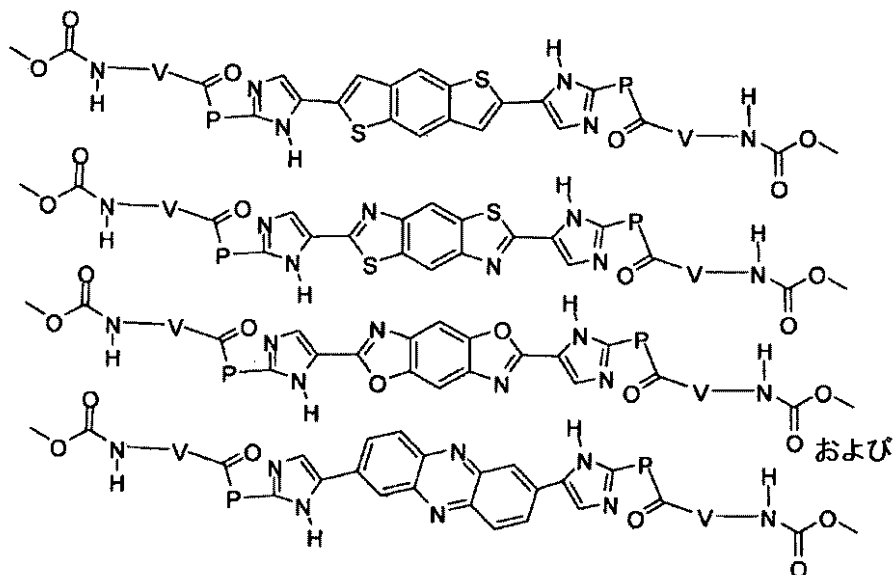
を有する、式(Ia8)の化合物である。

【1265】

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は:

【1266】

【化 2 4 5】



10

【1 2 6 7】

から選択される、式(Ia8)の化合物である。

【1 2 6 8】

20

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は、 r が、16または18であり； t が、0または10であり； u が、0、1、3、5、7、8、10、または11であり； v が0であり； w が、0、1、2、3、4、または5であり； x が0であり； t_1 が、0または10であり； u_1 が、0、1、3、5、7、8、10、または11であり； v_1 が0であり； w_1 が、0、1、2、3、4、または5であり；そして x_1 が0である、式(Ia8)の化合物である。

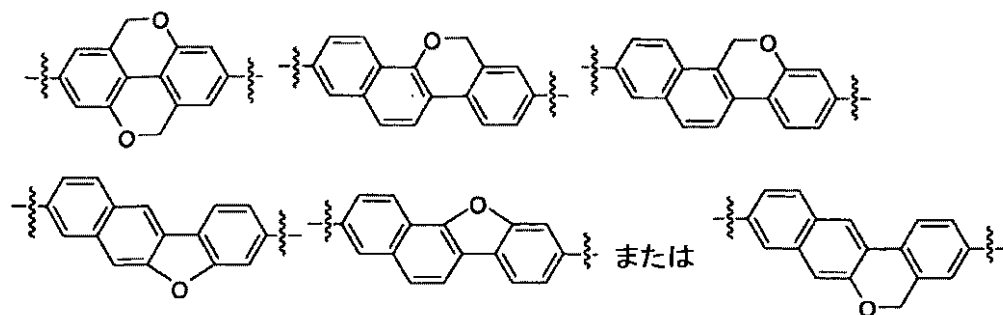
【1 2 6 9】

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は、 r が16であり、そして W^{16} が：

【1 2 7 0】

【化 2 4 6】

30



【1 2 7 1】

である、式(Ia8)の化合物である。

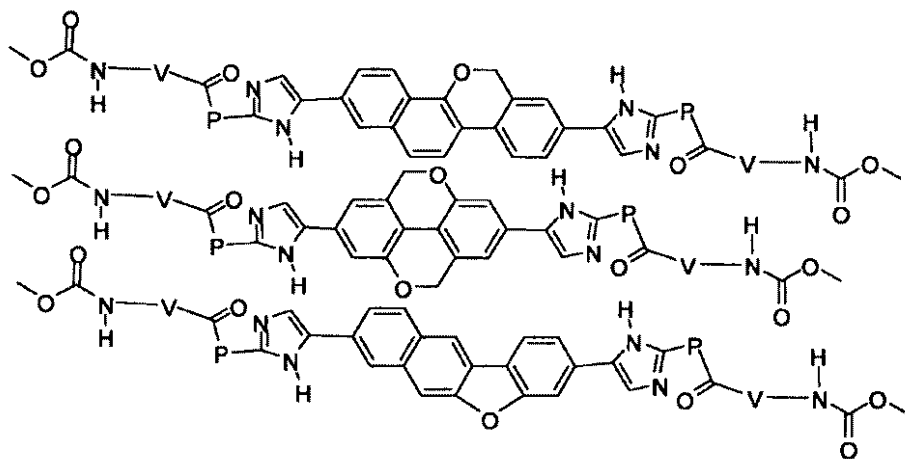
40

【1 2 7 2】

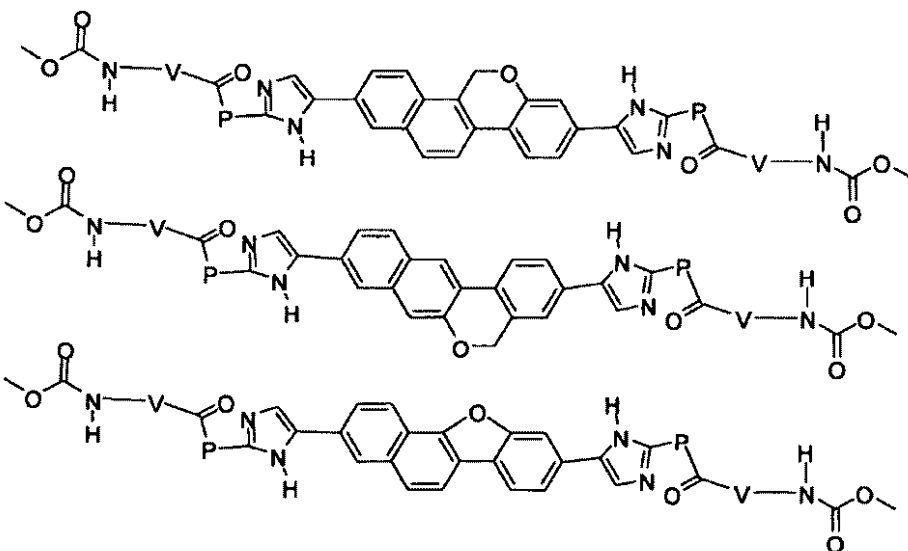
本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は：

【1 2 7 3】

【化 2 4 7】



10

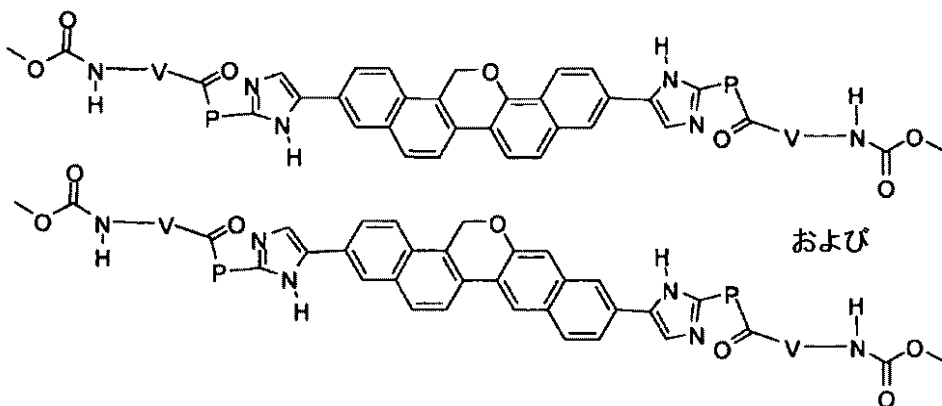


20

【 1 2 7 4】

【化 2 4 8】

30



40

【 1 2 7 5】

から選択される、式(Ia8)の化合物である。

【 1 2 7 6】

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は、 r が18であり、そして W^{18} が：

【 1 2 7 7】

【化 2 4 9】

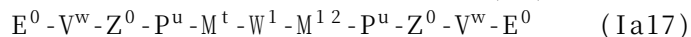


【1 2 7 8】

である、式(Ia8)の化合物である。

【1 2 7 9】

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は、式(Ia17):



の化合物であり、式(Ia17)において:

各uは独立して、0、1、3、5、7、8、10、または11であり;

各wは独立して、0、1、2、3、4、または5であり;

tは、0、9、10、または11であり;

W^1 は、結合であり;

M^{12} は、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の六環式複素環であり、この複素環は、その環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

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

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

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

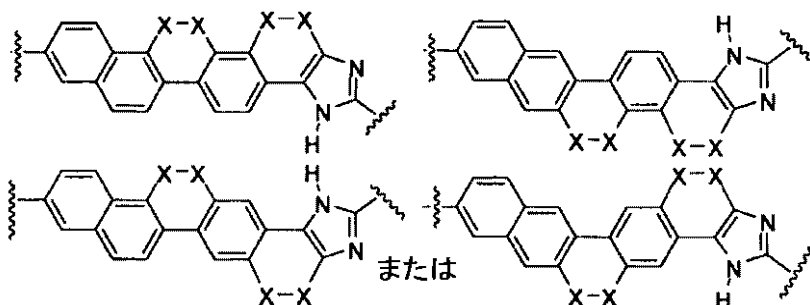
R^a および R^b は独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択される。

【1 2 8 0】

1つの実施形態において、本発明は、 M^{12} が:

【1 2 8 1】

【化 2 5 0】



【1 2 8 2】

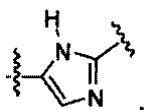
であり、ここでX-Xは、O、CH₂、CH=CH、CH₂-CH₂、CH₂-O、O-CH₂、CH₂-CH₂-CH₂、およびCH₂-O-CH₂から選択される、式(Ia17)の化合物を提供する。

【1283】

1つの実施形態において、本発明は、M⁰が：

【1284】

【化251】



10

【1285】

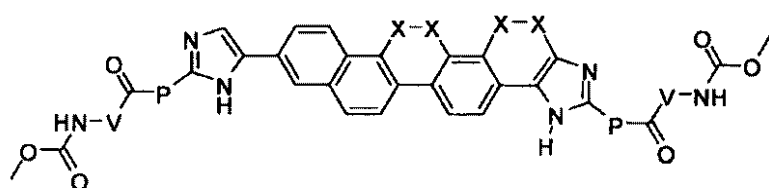
である、式(Ia17)の化合物を提供する。

【1286】

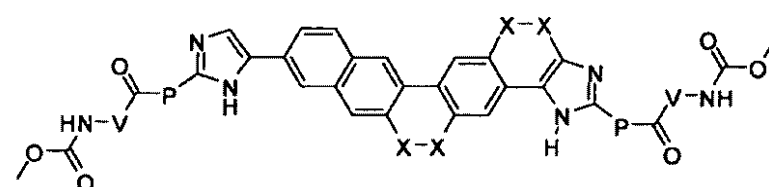
1つの実施形態において、本発明は：

【1287】

【化252】

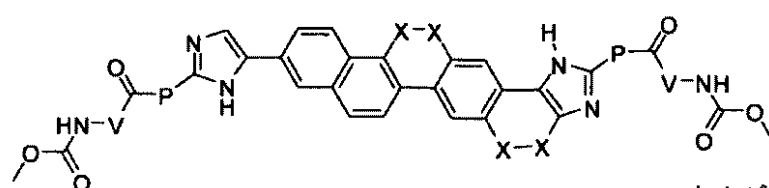


20

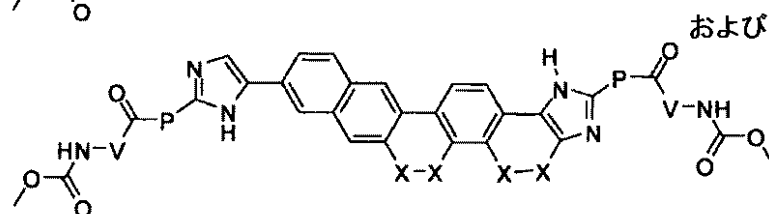


【1288】

【化253】



30



40

【1289】

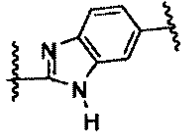
から選択される、式(Ia17)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供し、式(Ia17)において、X-Xは、O、CH₂、CH=CH、CH₂-CH₂、CH₂-O、O-CH₂、CH₂-CH₂-CH₂、およびCH₂-O-CH₂から選択される。

【1290】

1つの実施形態において、本発明は、M⁹が：

【1291】

【化 2 5 4】



【1 2 9 2】

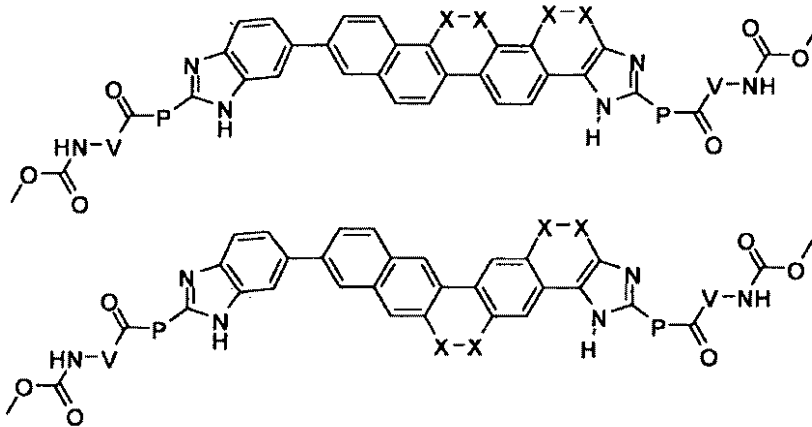
である、式(Ia17)の化合物を提供する。

【1 2 9 3】

1つの実施形態において、本発明は：

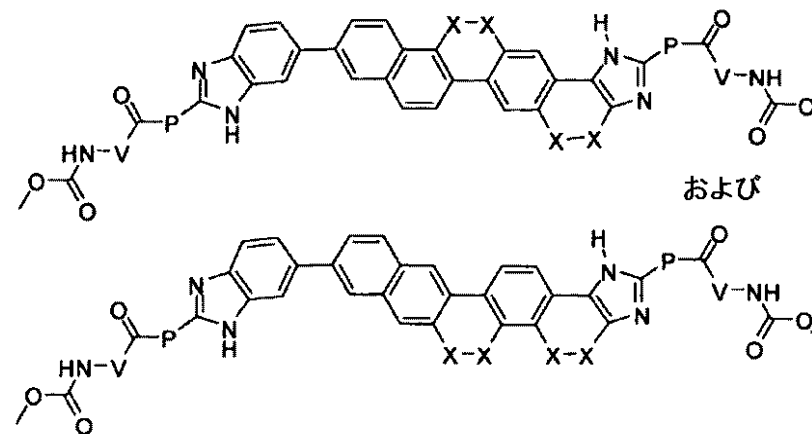
【1 2 9 4】

【化 2 5 5】



【1 2 9 5】

【化 2 5 6】



【1 2 9 6】

から選択される、式(Ia17)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供し、式(Ia17)において、X-Xは、O、CH₂、CH=CH、CH₂-CH₂、CH₂-O、O-CH₂、C H₂-CH₂-CH₂、およびCH₂-O-CH₂から選択される。

【1 2 9 7】

1つの実施形態において、本発明は、M¹¹が：

【1 2 9 8】

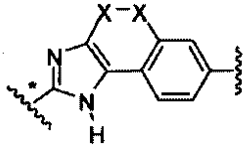
10

20

30

40

【化 2 5 7】



【1 2 9 9】

であり、ここでX-Xは、O、CH₂、CH=CH、CH₂-CH₂、CH₂-O、O-CH₂、CH₂-CH₂-CH₂、およびCH₂-O-CH₂から選択され；そして*は、Pへの結合部位を表わす、式(Ia17)の化合物を提供する。

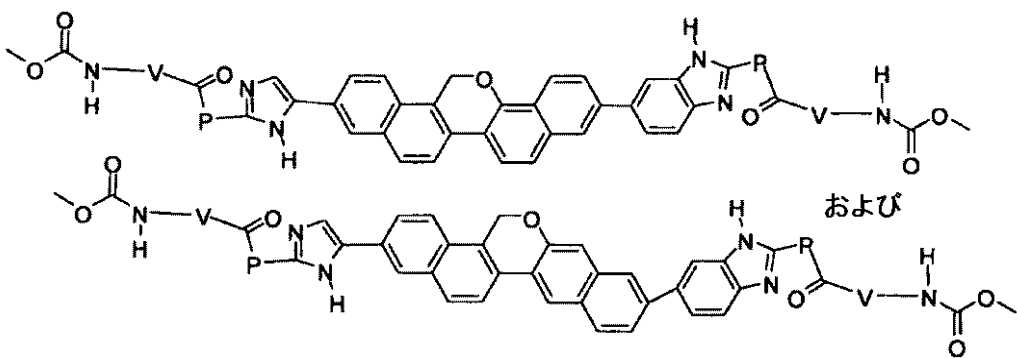
10

【1 3 0 0】

本発明の1つの実施形態において、式(Ia)の化合物は：

【1 3 0 1】

【化 2 5 8】



20

【1 3 0 2】

から選択される。

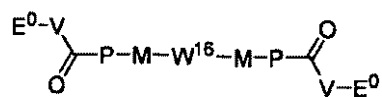
【1 3 0 3】

1つの実施形態において、本発明は、式(Ia18)：

【1 3 0 4】

【化 2 5 9】

30



(Ia18)

【1 3 0 5】

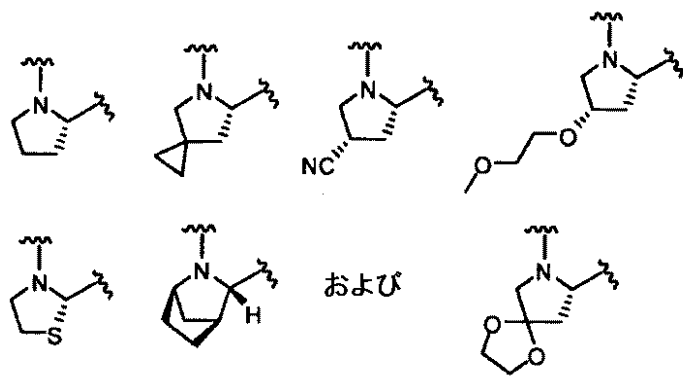
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩あるいはプロドラッグを提供し、式(Ia18)において：

各Pは独立して：

【1 3 0 6】

40

【化 2 6 0】



10

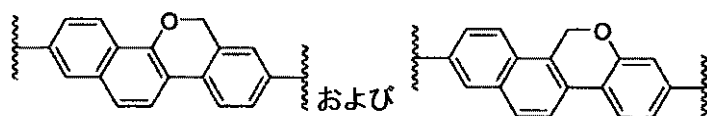
【1 3 0 7】

から選択され;

各Mは独立して、 M^0 、 M^9 、または M^{10} であり;そして
 W^{16} は:

【1 3 0 8】

【化 2 6 1】



20

【1 3 0 9】

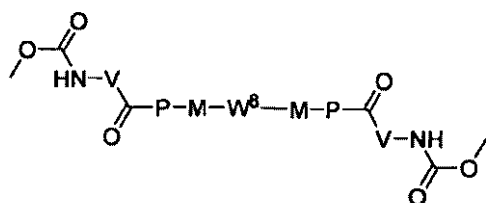
から選択される。

【1 3 1 0】

1つの実施形態において、本発明は、式(Ia19):

【1 3 1 1】

【化 2 6 2】



(Ia19)

30

【1 3 1 2】

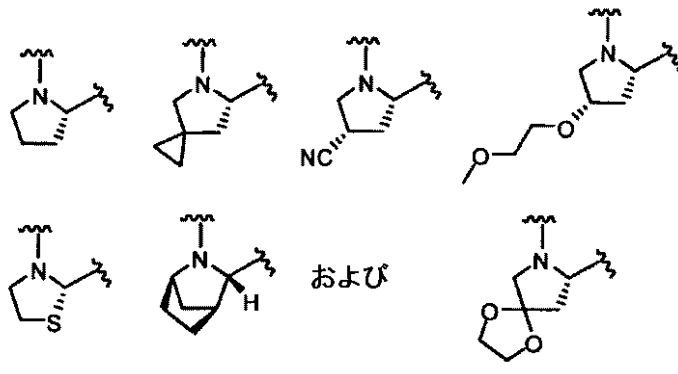
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩あるいはプロドラッグを提供し、式(Ia19)において:

各Pは独立して:

【1 3 1 3】

40

【化 2 6 3】



10

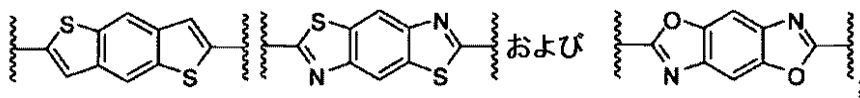
【1 3 1 4】

から選択され;

各Mは独立して、 M^0 、 M^9 、または M^{10} であり;そして W^8 は:

【1 3 1 5】

【化 2 6 4】



20

【1 3 1 6】

から選択される。

【1 3 1 7】

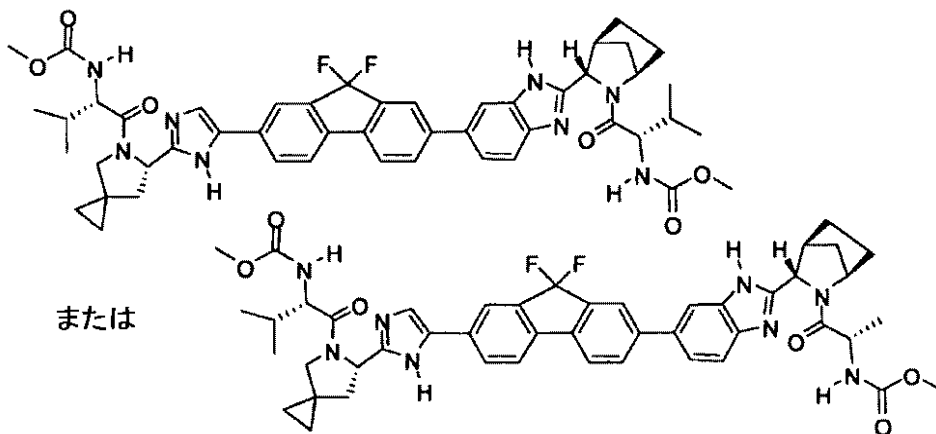
1つの実施形態において、本発明は、各 E^0 がメトキシカルボニルアミノである、式(Ia18)または式(Ia19)の化合物を提供する。

【1 3 1 8】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia)の化合物は:

【1 3 1 9】

【化 2 6 5】



40

【1 3 2 0】

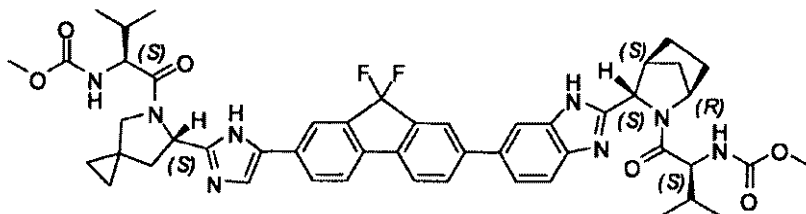
またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。

【1 3 2 1】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia)の化合物は:

【1 3 2 2】

【化 2 6 6】



【1 3 2 3】

またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。

10

【1 3 2 4】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia)の化合物は、式:R⁹-Z-P-M-W-M-P-Z-R⁹の化合物である。

【1 3 2 5】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia)の化合物は、式:R⁹-Z-P-M⁰-W⁶-M⁹-P-Z-R⁹の化合物である。

【1 3 2 6】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia)の化合物は、式:R⁹-Z-P⁰-M⁰-W⁶-M⁹-P⁷-Z-R⁹の化合物である。

【1 3 2 7】

別の特定の実施形態において、本発明は、t、u、v、w、およびxの合計が0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

20

【1 3 2 8】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、t、u、v、w、およびxのうちの少なくとも2つが0以外である、式(Ia)の化合物を提供する。

【1 3 2 9】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、t、u、v、w、およびxのうちの少なくとも3つが0以外である、式(Ia)の化合物を提供する。

【1 3 3 0】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、t、u、v、w、およびxのうちの少なくとも4つが0以外である、式(Ia)の化合物を提供する。

30

【1 3 3 1】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、t、u、v、w、およびxのうちの少なくとも5つが0以外である、式(Ia)の化合物を提供する。

【1 3 3 2】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、t、u、v、wまたはxのうちの2つが0ではなく、そして少なくとも1つのtが0、1、2、3、4、5、6、7、8、10、および11から選択される、式(Ia)の化合物を提供する。

【1 3 3 3】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、t、u、v、wおよびxのうちの少なくとも2つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない(例えば、1個のwおよび2個のuが非ゼロであり得るが、2個のuが非ゼロであり、そして残りのr、t、v、w、およびxの値が全てゼロであることは、許されない)、式(Ia)の化合物を提供する。

40

【1 3 3 4】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1 3 3 5】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3

50

つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも3つが同じ文字ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1336】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1337】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも3つが同じ文字ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

10

【1338】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも4つが同じ文字ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1339】

別の特定の実施形態において、本発明は、t、u、v、wまたはxの合計が0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1340】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、u、v、wまたはxの合計が0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

20

【1341】

別の特定の実施形態において、本発明は、rが、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11であり、そして少なくとも1個のtが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1342】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個のuが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1343】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、および少なくとも1個のtおよび少なくとも1個のuが全て0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1344】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、wおよびtのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

30

【1345】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、u、およびwのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1346】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、u、およびwが0のうちの少なくとも2つではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1347】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくともrおよび両方のuが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

40

【1348】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wおよびxのうちの少なくとも2つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1349】

別の特定の実施形態において、本発明は、uおよびまたはwのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1350】

50

別の特定の実施形態において、本発明は、uおよびまたはwのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1351】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1352】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも2個のuが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1353】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個のwが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

10

【1354】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも2個のwが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1355】

別の特定の実施形態において、本発明は、両方のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1356】

別の特定の実施形態において、本発明は、両方のtが9であり、そしてrが、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、15、16、17、18、19、または20である、式(Ia)の化合物を提供する。

20

【1357】

別の特定の実施形態において、本発明は、rが、1、13、または14であり；1個のtが、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、または11であり；そして他のtが、0、1、2、3、4、5、6、7、8、10、または11である、式(Ia)の化合物を提供する。

【1358】

別の特定の実施形態において、本発明は、1個のtが0であり；他のtが11であり；そしてrが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、14、15、16、17、18、19、または20である、式(Ia)の化合物を提供する。

【1359】

別の特定の実施形態において、本発明は、rが13であり；1個のtが0であり；そして他のtが、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である、式(Ia)の化合物を提供する。

30

【1360】

別の特定の実施形態において、本発明は、rが13であり；1個のtが11であり；そして他のtが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、または11である、式(Ia)の化合物を提供する。

【1361】

別の特定の実施形態において、本発明は、両方のtが11であり；そしてWが結合ではないか、またはrが2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20である、式(Ia)の化合物を提供する。

【1362】

別の特定の実施形態において、本発明は、Wが結合であるかまたはW¹が存在しない場合、1個のtが0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、または11であり、そして他のtが0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10である、式(Ia)の化合物を提供する。

40

【1363】

別の特定の実施形態において、本発明は、WがW^rでありrが6または8である場合、少なくとも1個のtが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1364】

別の特定の実施形態において、本発明は、両方のtが0である場合、rが、1、2、3、4、5、7、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、または20である、式(Ia)の化合物を提供する。

50

【1365】

別の特定の実施形態において、本発明は、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1366】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1367】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、t、u、wまたはxのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1368】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1369】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1370】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、t、u、wまたはxのうちの少なくとも2つが0ではなく、そして少なくとも1個のtが0、1、2、3、4、5、6、7、8、10、11から選択される、式(Ia)の化合物を提供する。

【1371】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、t、u、wまたはxのうちの少なくとも2つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1372】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1373】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも3つが同じ文字ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1374】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1375】

別の特定の実施形態において、本発明は、t、u、v、wまたはxの合計が0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1376】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、u、v、wまたはxの合計が0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1377】

別の特定の実施形態において、本発明は、rが、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11であり、そして少なくとも1個のtが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1378】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個のuが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1379】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、および少なくとも1個のt、および少なくとも1個のuが全て0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1380】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、wおよびtのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1381】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、u、およびwのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1382】

別の特定の実施形態において、本発明は、r、u、およびwのうちの少なくとも2つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

10

【1383】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくともrおよび両方のuが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1384】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、wまたはxのうちの少なくとも2つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1385】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wおよびxの合計が0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

20

【1386】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、またはwのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1387】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、またはwのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1388】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1389】

別の特定の実施形態において、本発明は、両方のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

30

【1390】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個のuが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1391】

別の特定の実施形態において、本発明は、uの両方が0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1392】

別の特定の実施形態において、本発明は、wのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

40

【1393】

別の特定の実施形態において、本発明は、両方のwが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

【1394】

別の特定の実施形態において、本発明は、以下の式(Ia35): $E^x - V^w - Z^v - P^u - M^9 - W^r - M^9 - P^u - Z^v - V^w - E^x$ (Ia35)の化合物を提供し、ここでrは、1、13、または14である。

【1395】

別の特定の実施形態において、本発明は、式(Ia35)の化合物について、u、wまたはxのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Ia)の化合物を提供する。

50

【1396】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia35)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも2つは、0ではない。

【1397】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia35)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つは、0ではない。

【1398】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia35)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つは、0ではない。

【1399】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia35)の化合物について、少なくとも2個のu、v、wまたはxが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない。

10

【1400】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia35)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つは0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない。

【1401】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia35)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つは0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも3つが同じ文字ではない。

20

【1402】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia35)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つは0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない。

【1403】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia35)の化合物について、u、v、wおよびxの合計は、0ではない。

【1404】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia35)の化合物について、u、またはwのうちの少なくとも1つは、0ではない。

30

【1405】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia35)の化合物について、u、またはwのうちの少なくとも2つは、0ではない。

【1406】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia35)の化合物について、少なくとも1個のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない。

【1407】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia35)の化合物について、両方のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない。

40

【1408】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia35)の化合物について、少なくとも1個のuが0ではない。

【1409】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia35)の化合物について、uの両方が0ではない。

【1410】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia35)の化合物について、wのうちの少なくとも1つは0ではない。

【1411】

50

I 本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia35)の化合物について、両方のwが0ではない。

【1412】

別の特定の実施形態において、本発明は、以下の式(Ia36): $E^x-V^w-Z^v-P^u-M^0-W^{13}-M^{11}-P^u-Z^v-V^w-E^x$ (Ia36)の化合物を提供する。

【1413】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia36)の化合物について、u、wまたはxのうちの少なくとも1つは0ではない。

【1414】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia36)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも2つは0ではない。

10

【1415】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia36)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つは0ではない。

【1416】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia36)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つは0ではない。

【1417】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia36)の化合物について、少なくとも2個のu、v、wまたはxが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない。

20

【1418】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia36)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つは0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない。

【1419】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia36)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つは0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも3つが同じ文字ではない。

【1420】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia36)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つは0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない。

30

【1421】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia36)の化合物について、u、v、wおよびxの合計は0ではない。

【1422】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia36)の化合物について、uまたはwのうちの少なくとも1つは0ではない。

【1423】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia36)の化合物について、uまたはwのうちの少なくとも2つは0ではない。

40

【1424】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia36)の化合物について、少なくとも1個のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない。

【1425】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia36)の化合物について、両方のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない。

【1426】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia36)の化合物について、少なくとも1個の

50

uが0ではない。

【1427】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia36)の化合物について、uの両方が0ではない。

【1428】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia36)の化合物について、wのうちの少なくとも1つは0ではない。

【1429】

I 本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia36)の化合物について、両方のwが0ではない。

10

【1430】

別の特定の実施形態において、本発明は、以下の式(Ia37): $E^x-V^w-Z^v-P^u-M^{11}-M^{11}-P^u-Z^v-V^w-E^x$ (Ia37)の化合物を提供する。

【1431】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia37)の化合物について、u、wまたはxのうちの少なくとも1つは0ではない。

【1432】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia37)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも2つは0ではない。

【1433】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia37)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つは0ではない。

20

【1434】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia37)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つは0ではない。

【1435】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia37)の化合物について、少なくとも2個のu、v、wまたはxが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない。

【1436】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia37)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つは0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない。

30

【1437】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia37)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つは0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも3つが同じ文字ではない。

【1438】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia37)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つは0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない。

40

【1439】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia37)の化合物について、u、v、wおよびxの合計は0ではない。

【1440】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia37)の化合物について、u、またはwのうちの少なくとも1つは0ではない。

【1441】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia37)の化合物について、u、またはwのうちの少なくとも2つは0ではない。

50

【1442】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia37)の化合物について、少なくとも1個のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない。

【1443】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia37)の化合物について、両方のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない。

【1444】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia37)の化合物について、少なくとも1個のuが0ではない。

【1445】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia37)の化合物について、uの両方が0ではない。

【1446】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia37)の化合物について、wのうちの少なくとも1つは0ではない。

【1447】

I 本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia37)の化合物について、両方のwが0ではない。

【1448】

別の特定の実施形態において、本発明は、以下の式(Ia38): $E^x-V^w-Z^v-P^u-M^0-W^r-M^0-P^u-Z^v-V^w-E^x$ (Ia38)の化合物を提供し、ここでrは、6または8である。

【1449】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia38)の化合物について、u、wまたはxのうちの少なくとも1つは0ではない。

【1450】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia38)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも2つは0ではない。

【1451】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia38)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つは0ではない。

【1452】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia38)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つは0ではない。

【1453】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia38)の化合物について、少なくとも2個のu、v、wまたはxが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない。

【1454】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia38)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つは0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない。

【1455】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia38)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つは0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも3つが同じ文字ではない。

【1456】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia38)の化合物について、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つは0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない。

【1457】

10

20

30

40

50

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia38)の化合物について、u、v、wおよびxの合計は0ではない。

【1458】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia38)の化合物について、u、またはwのうちの少なくとも1つは0ではない。

【1459】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia38)の化合物について、uまたはwのうちの少なくとも2つは0ではない。

【1460】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia38)の化合物について、少なくとも1個のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない。 10

【1461】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia38)の化合物について、両方のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない。

【1462】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia38)の化合物について、少なくとも1個のuが0ではない。

【1463】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia38)の化合物について、uの両方が0ではない。 20

【1464】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia38)の化合物について、wのうちの少なくとも1つは0ではない。

【1465】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ia38)の化合物について、両方のwが0ではない。

【1466】

(式(Ib)の化合物)

本発明の1つの実施形態において、式(I)の化合物は、式(Ib):

E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E (Ib)

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグであり、式(Ib)において: 30

Lは $-L^n$ であり;

各Aは、 $-A^s$ から選択され;

各Mは、 $-M^t$ から選択され;

各Pは、 $-P^u$ から選択され;

各Zは、 $-Z^v$ から選択され;

各Vは、 $-V^w$ から選択され;

各Eは、 $-E^x$ から選択され;

各nは、0、1、2、3、4、5、6、7、9、または10であり;

各sは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18または21であり;

各tは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、または11であり;

各uは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、10、11、12、13、または14であり;

各vは、0、1、2、3、4、5、または6であり;

各wは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20または21であり;

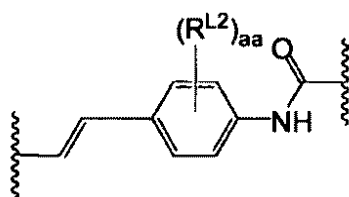
各xは、0または1であり;

ここでn、s、t、u、v、w、およびxの合計は0ではなく;

各 L^0 は独立して: 50

【 1 4 6 7 】

【 化 2 6 7 】



【 1 4 6 8 】

10

であり、ここで:

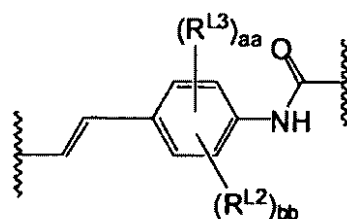
各 R^{L2} は独立して、水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択され;そして

各 aa は独立して、1、2、3、または4であり;

各 L^1 は独立して:

【 1 4 6 9 】

【 化 2 6 8 】



20

【 1 4 7 0 】

であり、ここで:

各 R^{L2} は独立して、水素、アルケニル、アルコキシ、アルキル、ハロ、およびハロアルキルから選択され;

各 R^{L3} は独立して、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、-アルキル SO_2R^4 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;そして

30

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

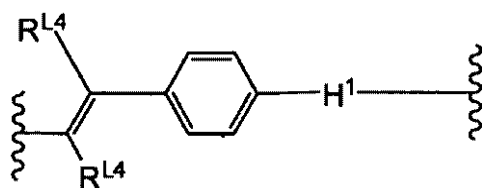
各 bb は、0、1、2、3、または4であり;各 aa は、1、2、3、または4であり;そして bb と aa との合計は、1、2、3、または4であり;

各 L^2 は独立して:

【 1 4 7 1 】

【 化 2 6 9 】

40



【 1 4 7 2 】

であり、ここで:

L^2 中に示されるフェニル環は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアル

50

キル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、 (NR^aR^b) カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1 個以上のハロで必要に応じて置換されており；

各 R^{L4} は独立して、 $-H$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり；

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

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

10

各 H^1 は、1 個以上のヘテロ原子を含む、5員の飽和、部分不飽和、または芳香族の環であり；

各 L^3 は独立して、縮合二環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、 (NR^aR^b) カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1 個以上のハロで必要に応じて置換されており；

20

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

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

30

各 L^4 は独立して、縮合三環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、オキソ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、 (NR^aR^b) カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1 個以上のハロで必要に応じて置換されており；

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

40

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

各 L^5 は独立して、 $-CR=CR-$ 縮合二環式飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、オキソ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、 (NR^aR^b) カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換され

50

ており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；

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

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

各 L^6 は独立して、 $-CR=CR-$ 縮合三環式飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、オキソ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、 (NR^aR^b) カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており；

10

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

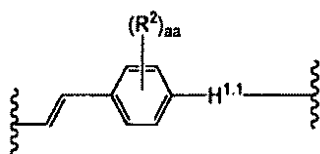
R^a および R^b は独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

20

各 L^7 は独立して：

【1473】

【化270】



30

【1474】

であり、ここで：

各 $H^{1.1}$ は独立して、1個以上の R^2 で必要に応じて置換されている、縮合二環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり；

各 R^2 は独立して、ハロ、 $-R^{L7}$ 、 $-OR^{L7}$ 、 $-SR^{L7}$ 、 $-N(R^{L7})_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$ 、 $-C(=O)R^{L7}$ 、 $-OC(=O)R^{L7}$ 、 $-C(O)OR^{L7}$ 、 $-C(=O)NR^{L7}$ 、 $-S(=O)R^{L7}$ 、 $-S(=O)_2OR^{L7}$ 、 $-S(=O)_2R^{L7}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{L7}$ 、および $-S(=O)_2NR^{L7}$ から選択され；

各 R^{L7} は独立して、 $-H$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり；そして

各 aa は独立して、1、2、3、または4であり；

40

各 L^9 は独立して、縮合四環式の飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、オキソ、ハロ、 $-R^{L7}$ 、 $-OR^{L7}$ 、 $-SR^{L7}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$ 、 $-C(=O)R^{L7}$ 、 $-OC(=O)R^{L7}$ 、 $-C(O)OR^{L7}$ 、 $-C(=O)NR^{L7}$ 、 $-S(=O)R^{L7}$ 、 $-S(=O)_2OR^{L7}$ 、 $-S(=O)_2R^{L7}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{L7}$ 、 $-S(=O)_2NR^{L7}$ 、アルコキシアルキル、アリールアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 R^{L7} は独立して、 $-H$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり；

R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキ

50

ルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

各 L^{10} は独立して、縮合五環式の飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、オキソ、ハロ、 $-R^{L7}$ 、 $-OR^{L7}$ 、 $-SR^{L7}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$ 、 $-C(=O)R^{L7}$ 、 $-OC(=O)R^{L7}$ 、 $-C(O)OR^{L7}$ 、 $-C(=O)NR^{L7}$ 、 $-S(=O)R^{L7}$ 、 $-S(=O)_2OR^{L7}$ 、 $-S(=O)_2R^{L7}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{L7}$ 、 $-S(=O)_2NR^{L7}$ 、アルコキシアルキル、アリールアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 R^{L7} は独立して、 $-H$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり；

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

各 L^{11} は独立して、六環の縮合した飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、オキソ、ハロ、 $-R^{L7}$ 、 $-OR^{L7}$ 、 $-SR^{L7}$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}$ 、 $-C(=O)R^{L7}$ 、 $-OC(=O)R^{L7}$ 、 $-C(O)OR^{L7}$ 、 $-C(=O)NR^{L7}$ 、 $-S(=O)R^{L7}$ 、 $-S(=O)_2OR^{L7}$ 、 $-S(=O)_2R^{L7}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{L7}$ 、 $-S(=O)_2NR^{L7}$ 、アルコキシアルキル、アリールアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

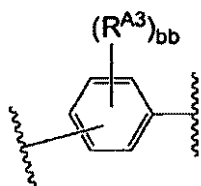
各 R^{L7} は独立して、 $-H$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり；

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

各 A^0 は独立して：

【1475】

【化271】



【1476】

であり、ここで：

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

各 bb は独立して、0、1、2、3、または4であるか；あるいは

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

各 A^1 は独立して：

【1477】

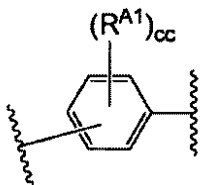
10

20

30

40

【化 2 7 2】



【1 4 7 8】

であり、ここで:

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

10

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

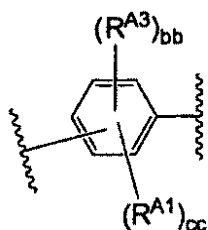
各 cc は独立して、1、2、3、または4であり、

各 A^2 は独立して:

【1 4 7 9】

【化 2 7 3】

20



【1 4 8 0】

であり、ここで:

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

30

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

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

40

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

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

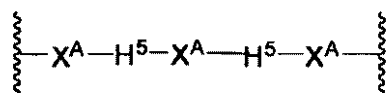
各 A^3 は独立して、1個、2個、または3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、この環は、1個以上の R^{A1} 基で置換されており、そしてこの環は、1個以上の R^{A3} 基で必要に応じて置換されており;

各 A^4 は独立して:

50

【 1 4 8 1 】

【 化 2 7 4 】



【 1 4 8 2 】

であり、ここで:

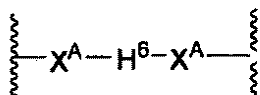
各H⁵は独立して、フェニル環または六員ヘテロ芳香族環であり、このH⁵は、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして各X^Aは独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

10

各A⁵は独立して:

【 1 4 8 3 】

【 化 2 7 5 】



20

【 1 4 8 4 】

であり、ここで:

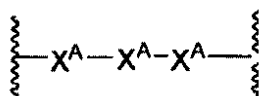
各H⁶は独立して、フェニル環または六員ヘテロ芳香族環であり、このH⁶は、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして各X^Aは独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず;ただし、少なくとも1個のX^Aは存在し、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各A⁶は独立して:

【 1 4 8 5 】

【 化 2 7 6 】

30



【 1 4 8 6 】

であり、ここで:

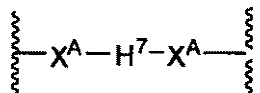
各X^Aは独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず;ただし、少なくとも1個のX^Aは存在し、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各A⁷は独立して:

40

【 1 4 8 7 】

【 化 2 7 7 】



【 1 4 8 8 】

であり、ここで:

各H⁷は独立して、五員ヘテロ芳香族環であり、このH⁷は、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

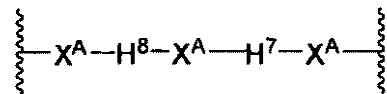
50

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

各 A^8 は独立して:

【1489】

【化278】



10

【1490】

であり、ここで:

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

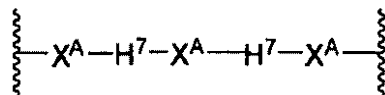
各 H^8 は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されているフェニル環であり;そして

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

各 A^9 は独立して:

【1491】

【化279】



20

【1492】

であり、ここで:

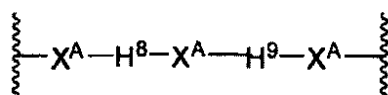
各 H^7 は独立して、五員ヘテロ芳香族環であり、この H^7 は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

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

各 A^{10} は独立して:

【1493】

【化280】



30

【1494】

であり、ここで:

各 H^8 は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されているフェニル環であり;

各 H^9 は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている六員ヘテロ芳香族環であり;そして

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

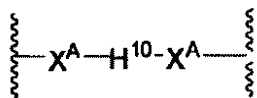
各 A^{11} は独立して:

【1495】

40

50

【化 2 8 1】



【1 4 9 6】

であり、ここで:

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

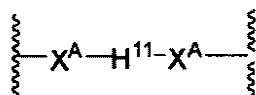
各 H^{10} は独立して、5個～15個の炭素の不飽和、部分不飽和または飽和の二環式環系であり、この二環式環系は、必要に応じてアリールに縮合しており、この H^{10} は、オキソ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、-NR^aR^b、(NR^aR^b)アルキル、および(NR^aR^b)カルボニル、シアノ、ニトロ、SOR⁴、SO₂R⁴、-アルキルSO₂R⁴、ハロアルコキシ、シアノアルキル、NR⁴SO₂R⁴、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、および(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;

各R⁴は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され、

各A¹²は独立して:

【1 4 9 7】

【化 2 8 2】



【1 4 9 8】

であり、ここで:

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

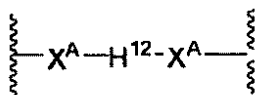
各 H^{11} は独立して、1個以上のヘテロ原子を含む5個～15個の炭素の不飽和、部分不飽和または飽和の二環式環系であり、この二環式環系は、必要に応じてアリールに縮合しており、この H^{11} は、オキソ、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、-NR^aR^b、(NR^aR^b)アルキル、および(NR^aR^b)カルボニル、シアノ、ニトロ、SOR⁴、SO₂R⁴、-アルキルSO₂R⁴、ハロアルコキシ、シアノアルキル、NR⁴SO₂R⁴、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、および(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;

各R⁴は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され;

各A¹³は独立して:

【1 4 9 9】

【化 2 8 3】



【1 5 0 0】

であり、ここで:

各 H^{12} は独立して、 R^1 および R^3 から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、縮合芳香族二環式炭素環であり;そして

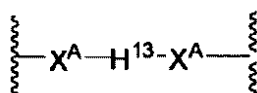
各 X^{A} は独立して、0、NR、SO、 SO_2 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}$ 、 $\text{CR}=\text{CR}$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})\text{NR}$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

10

各 A^{14} は独立して:

【1 5 0 1】

【化 2 8 4】



【1 5 0 2】

であり、ここで:

20

各 H^{13} は独立して、縮合芳香族二環式複素環であり、この複素環は、その環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、この環系は、 $\text{R}^{\text{A}1}$ および $\text{R}^{\text{A}3}$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

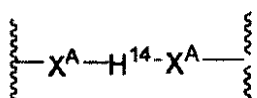
各 X^{A} は独立して、0、NR、SO、 SO_2 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}$ 、 $\text{CR}=\text{CR}$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})\text{NR}$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

各 A^{15} は独立して:

【1 5 0 3】

【化 2 8 5】

30



【1 5 0 4】

であり、ここで:

各 H^{14} は独立して、 $\text{R}^{\text{A}1}$ および $\text{R}^{\text{A}3}$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式炭素環であり;そして

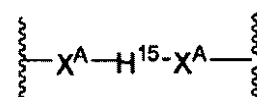
各 X^{A} は独立して、0、NR、SO、 SO_2 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}$ 、 $\text{CR}=\text{CR}$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})\text{NR}$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

40

各 A^{16} は独立して:

【1 5 0 5】

【化 2 8 6】



【1 5 0 6】

であり、ここで:

各 H^{15} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式複素環であり、こ

50

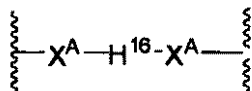
の複素環は、その環系に少なくとも 1 個のヘテロ原子を含み、この環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

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

各 A^{17} は独立して:

【1507】

【化287】



10

【1508】

であり、ここで:

各 H^{16} は独立して、1 個の環が芳香族であり別の環が部分飽和または完全飽和である、縮合二環式炭素環式環系であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

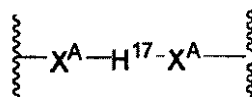
各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、そして各Rは独立して、Hまたはアルキルから選択され;

20

各 A^{18} は独立して:

【1509】

【化288】



【1510】

であり、ここで:

各 H^{17} は独立して、1 個の環が芳香族であり別の環が部分飽和または完全飽和である、少なくとも 1 個のヘテロ原子を含む縮合二環式環系であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

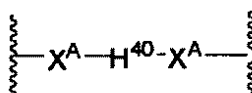
30

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

各 A^{21} は独立して:

【1511】

【化289】



40

【1512】

であり、ここで:

各 H^{40} は独立して、反芳香族の単環式または縮合した炭素環式環系であり、この炭素環式環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

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

50

各 M^0 は独立して、1個以上のアルコシカルボニル、アルキル、アリアルアルコシカルボニル、カルボキシ、ハロアルキル、(NR^aR^b)カルボニルおよびトリアルキルシリルアルコシアルキルで必要に応じて置換された五員ヘテロアリアル基であり；

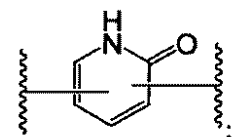
各 M^1 は独立して、 $-C(=O)NH-$ 、 $-C(=O)NH-C(R^M)_2-$ 、 $-NHC(=O)-$ 、 $-C(R^M)_2NHC(=O)-$ 、 $-NHC(=O)NR^M-$ 、 $-NHC(=O)O-$ から選択され；ここで各 R^M は独立して、Hおよびアルキルから選択され；

各 M^2 は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている六員ヘテロ芳香族環であり；

各 M^3 は独立して：

【1 5 1 3】

【化 2 9 0】



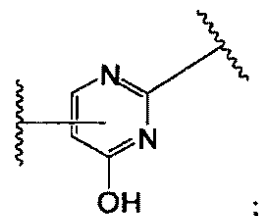
【1 5 1 4】

であり；

各 M^4 は独立して：

【1 5 1 5】

【化 2 9 1】



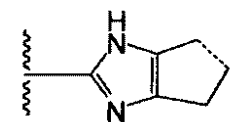
【1 5 1 6】

であり；

各 M^5 は独立して：

【1 5 1 7】

【化 2 9 2】



【1 5 1 8】

であり、ここで---で表わされる結合は、Pについて定義される環に縮合しており；

各 M^6 は独立して、5個～15個の原子を含む二環式有橋環系であり、これらの原子のうちの少なくとも1個は、ヘテロ原子であり；

各 M^7 は独立して、ピリド-ジ-イルであり；

各 M^8 は独立して、1個以上のヘテロ原子を含み、1個または2個のオキソで必要に応じて置換されている、部分飽和または飽和の五員環であり；

各 M^9 は独立して、1個以上の R^{P11} で必要に応じて置換されている、縮合二環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり；

各 M^{10} は独立して、五員ヘテロアリアル基であり；

各 M^{11} は独立して、1個以上のオキソ、ハロ、 $-R^{M7}$ 、 $-OR^{M7}$ 、 $-SR^{M7}$ 、 $-N(R^{M7})_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$ 、 $-C(=O)R^{M7}$ 、 $-OC(=O)R^{M7}$ 、 $-C(O)OR^{M7}$ 、 $-C(=O)NR^{M7}$ 、 $-S(=O)R^{M7}$ 、 $-S(=O)_2OR^{M7}$ 、 $-S(=O)_2R^{M7}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{M7}$ 、または $-S(=O)_2NR^{M7}$ で必要に応じて置換されている、縮合三環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環

10

20

30

40

50

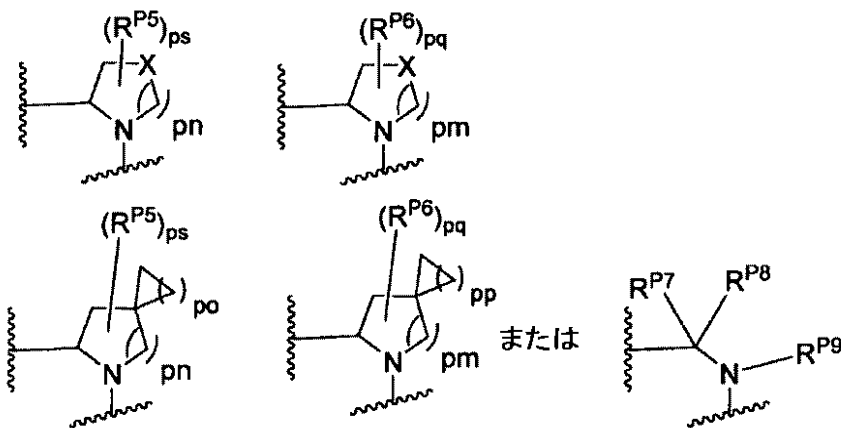
系であり;

各 R^{M7} は独立して、-H、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり;

各 P^0 は独立して:

【1519】

【化293】



10

【1520】

であり、ここで:

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

20

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^aR^bから選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員~六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員~六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^aR^bから選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員~六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員~六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており; R^a および R^b は各々独立して、H、アルキル、アリール、またはアリールアルキルであるか;あるいは R^a および R^b は、これらが結合している原子と一緒になって複素環を形成し;

30

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり;

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり;

poおよびppは独立して、1、2、または3であり;

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

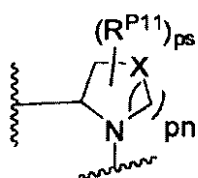
R^{P9} は水素およびアルキルから選択され;

40

各 P^1 は独立して:

【1521】

【化294】



【1522】

50

であり、ここで:

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

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

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

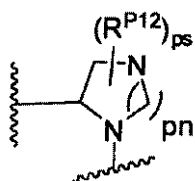
psは、1、2、3、または4であり;

pnは、0、1、または2であり;

各P²は独立して:

【1 5 2 3】

【化 2 9 5】



【1 5 2 4】

であり、ここで:

各R^{P12}は独立して、R^{P5}、R^{P11}、-C(=O)OR^h、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル

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

10

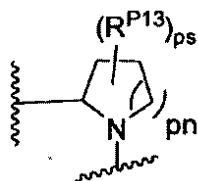
psは、1、2、3、または4であり;

pnは、0、1、または2であり;

各 P^3 は独立して、式:

【1 5 2 5】

【化 2 9 6】



20

【1 5 2 6】

の環であり、ここで:

この環は、1個以上のオキソ基で置換されており;

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

30

psは、0、1、2、3、または4であり;

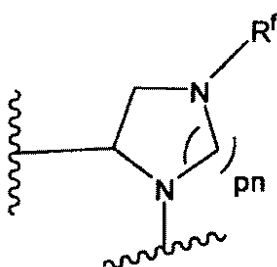
pnは、0、1、または2であり;

各 P^4 は独立して、式:

【1 5 2 7】

【化 2 9 7】

40



【1 5 2 8】

50

の環であり、ここで：

この環は、1個以上の基 R^{P14} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P14} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そして同じ炭素に結合している2個の基 R^{P14} が、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

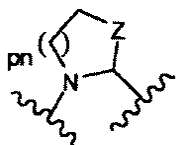
pnは、0、1、または2であり；

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

各 P^5 は独立して、式：

【1529】

【化298】



【1530】

の環であり、ここで：

この環は、1個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そして同じ炭素に結合している2個の基 R^{P15} が、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

pnは、0、1、または2であり；

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

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

各 P^6 は独立して、式：

【1531】

10

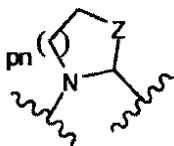
20

30

40

50

【化 2 9 9】



【1 5 3 2】

の環であり、ここで：

この環は、1個以上のオキソで置換されており、そして1個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

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

pnは、0、1、または2であり；

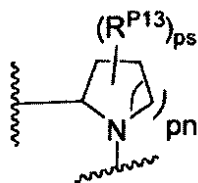
各 R^f は独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、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

各 P^7 は、有橋5員～15員二環式複素環式環であり、この複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^8 は独立して、式：

【1 5 3 3】

【化 3 0 0】



【1 5 3 4】

の環であり、ここで：

psは、2、3、4、5、または6であり；

各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合において、同じ炭素に結合している2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒に、4員～6員の複素環式環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

【1 5 3 5】

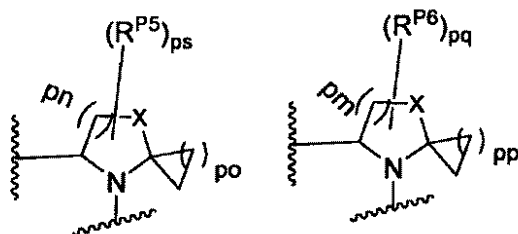
10

20

30

40

【化 3 0 1】



【1 5 3 6】

であり、ここで:

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

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり;

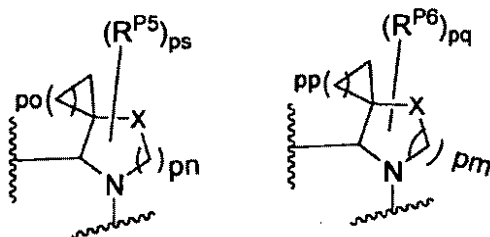
pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり;

poおよびppは独立して、1、2、または3であり;

各P¹¹は独立して:

【1 5 3 7】

【化 3 0 2】



【1 5 3 8】

であり、ここで:

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

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり;

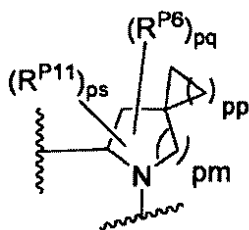
pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり;

poおよびppは独立して、1、2、または3であり;

各P¹²は独立して:

【1539】

【化303】



【1540】

10

であり、ここで：

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

pq は独立して、0、1、2、3、または4であり；

pm は独立して、0、1、または2であり；

pp は独立して、1、2、または3であり；

ps は、1、2、3、または4であり；

20

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

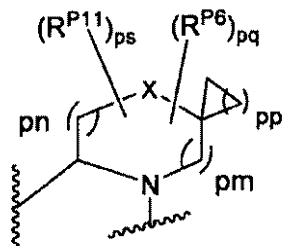
30

40

各 P^{13} は独立して：

【1541】

【化 3 0 4】



【 1 5 4 2 】

10

であり、ここで：

Xは、O、S、S(O)、SO₂、またはNR^hから選択され；

各R^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であるが、pnとpmとの合計は、0より大きく；

ppは独立して、1、2、または3であり；

psは、1、2、3、または4であり；

20

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

30

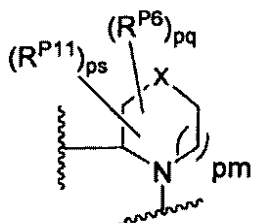
40

各P¹⁴は独立して：

【 1 5 4 3 】

50

【化 3 0 5】



【 1 5 4 4 】

であり、ここで:

この環は、1 個以上のオキソ基で置換されており;

Xは NR^f であり;

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

各 R^p は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-\text{NR}^p\text{R}^p$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員~六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員~六員の環は、1 個または2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり;

pmは独立して、0、1、または2であり;

psは、1、2、3、または4であり;

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

各 $-\text{Z}^0-$ は、 $-\text{C}(=\text{O})-$ または $-\text{C}(=\text{S})-$ であり;

各 $-\text{Z}^1-$ は独立して、結合、または $-\text{C}(\text{R}^{\text{Z}1})_2-$ であり;ここで各 $\text{R}^{\text{Z}1}$ は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、またはハロであり;

各 $-\text{Z}^2-$ は独立して、 $\text{R}^{\text{A}1}$ および $\text{R}^{\text{A}3}$ から独立して選択される1 個以上の基で必要に応じて置換されている、飽和または部分不飽和の $(\text{C}_3\sim\text{C}_8)$ シクロアルキルであり;

各 $-\text{Z}^3-$ は独立して、 $\text{R}^{\text{A}1}$ および $\text{R}^{\text{A}3}$ から独立して選択される1 個以上の基で必要に応じて置換されている、飽和、部分不飽和、または芳香族の4員~8員の複素環式環またはヘテロアリール環であり;

10

20

30

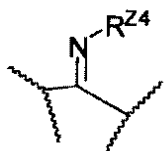
40

50

各-Z⁴-は独立して:

【1545】

【化306】



【1546】

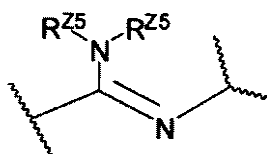
であり、ここで各R^{Z4}は独立して、H、アルキル、シアノ、アリール、またはヘテロアリールであり;

10

各-Z⁵-は独立して:

【1547】

【化307】



【1548】

であり、ここで各R^{Z5}は独立して、H、アルキル、シアノ、アリール、またはヘテロアリールであるか;あるいは2個のR^{Z5}が、これらが結合している窒素と一緒にあって、4員~8員の複素環式環を形成し、この複素環式環は、1個以上のオキソ、ならびにR^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

20

各-Z⁶-は独立して、-C(R^{Z1})-であり、そしてPに二重結合しており;ここでR^{Z1}は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、またはハロであり;

各E⁰は独立して、-NR^{Ec}R^{Ed}であり、ここで

R^{Ec}およびR^{Ed}は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^{Ec}R^f)アルキル、(NR^{Ec}R^f)アルキルカルボニル、(NR^{Ec}R^f)カルボニル、(NR^{Ec}R^f)スルホニル、-C(NCN)OR', および-C(NCN)NR^XR^Yから選択され、ここでR'は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてアリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、およびヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分は、1個の-NR^{Ec}R^f基で必要に応じてさらに置換されており;

30

40

そしてアリール、ならびにアリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、およびアリールスルホニルのアリール部分、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、およびヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており;

50

各E¹は独立して、-OC(=O)NR^{Ec}R^{Ed}であり、ここで各R^{Ec}およびR^{Ed}は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシ

カルボニル、アリアルアルキル、アリアルアルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アリアルオキシカルボニル、アリアルスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^eR^f) アルキル、 (NR^eR^f) アルキルカルボニル、 (NR^eR^f) カルボニル、 (NR^eR^f) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^XR^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてアリアルアルキル、アリアルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、およびヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分は、1個の $-NR^eR^f$ 基で必要に応じてさらに置換されており；そしてアリアル、ならびにアリアルアル

10

コキシカルボニル、アリアルアルキル、アリアルアルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アリアルオキシカルボニル、およびアリアルスルホニルのアリアル部分、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、およびヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されているか；あるいは R^{Ee} および R^{Ef} は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環を形成し；

20

各 V^0 は独立して、H、アルキル、アリアルアルキル、アルケニル、CO、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリアルアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、 $NRRCO$ アルキルであり；

そしてアリアルアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリアル基で置換され得、そしてアリアルアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個の基で必要に応じて置換されており；

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

30

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

40

50

各V¹³は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、およびNR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、有橋二環式シクロアルキルアルキルであり

50

;R^{Va}およびR^{Vb}は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各V¹⁴は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、およびNR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、アリールオキシアルキルであり;R^{Va}およびR^{Vb}は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各V¹⁵は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、およびNR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、アリールアルコキシアルキルであり;R^{Va}およびR^{Vb}は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各V¹⁶は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、およびNR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、シクロアルキルオキシアルキルであり;R^{Va}およびR^{Vb}は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各V¹⁷は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、およびNR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、シクロアルキルアルキルオキシアルキルであり;R^{Va}およびR^{Vb}は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各V¹⁸は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、およびNR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロシクロオキシアルキルであり;R^{Va}およびR^{Vb}は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各V¹⁹は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、およびNR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロシクロアルキルオキシアルキルであり;R^{Va}およびR^{Vb}は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各V²⁰は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、およびNR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロアリールオキシアルキルであり;R^{Va}およびR^{Vb}は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;そして

各V²¹は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、およびNR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロアリールアルキルアルコキシアルキルであり;R^{Va}およびR^{Vb}は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択される。

【1549】

本発明の別の特定の実施形態において、LはL³である。

【1550】

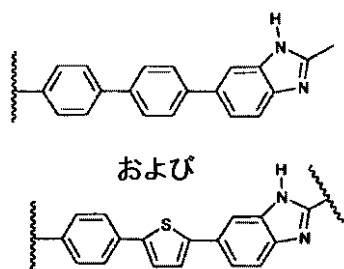
本発明の別の特定の実施形態において、Lはベンゾイミダゾリルである。

【1551】

本発明の別の特定の実施形態において、-A-L-は:

【1552】

【化308】



10

20

30

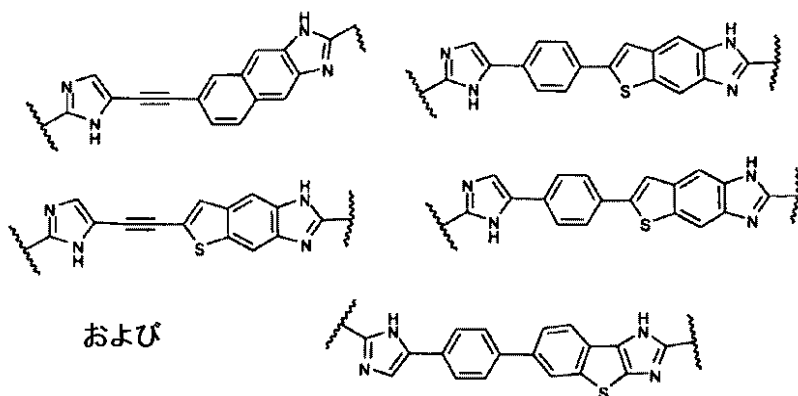
40

50

【1553】
から選択される。

【1554】
本発明の別の特定の実施形態において、-M-A-L-は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている：

【1555】
【化309】



10

【1556】
から選択される。

【1557】
本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式(Ib1): $E^0-V^0-Z^0-P-M-A^{15}$ -L-P-Z⁰-V⁰-E⁰ (Ib1)の化合物である。

【1558】
本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式(Ib2): $E^0-V^0-Z^0-P-M-A^{15}$ -L³-P-Z⁰-V⁰-E⁰ (Ib2)の化合物である。

【1559】
本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式(Ib3): $E^0-V^0-Z^0-P-M^0-A^1$ ⁵-L³-P-Z⁰-V⁰-E⁰ (Ib3)の化合物である。

【1560】
本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式(Ib4): $E^0-V^0-Z^0-P-M-A^{16}$ -L-P-Z⁰-V⁰-E⁰ (Ib4)の化合物である。

【1561】
本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式(Ib5): $E^0-V^0-Z^0-P-M-A^{16}$ -L³-P-Z⁰-V⁰-E⁰ (Ib5)の化合物である。

【1562】
本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式(Ib6): $E^0-V^0-Z^0-P-M^0-A^1$ ⁶-L³-P-Z⁰-V⁰-E⁰ (Ib6)の化合物である。

【1563】
本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式(Ib7): $E^0-V^0-Z^0-P-M^9-A^1$ ⁶-L³-P-Z⁰-V⁰-E⁰ (Ib7)の化合物である。

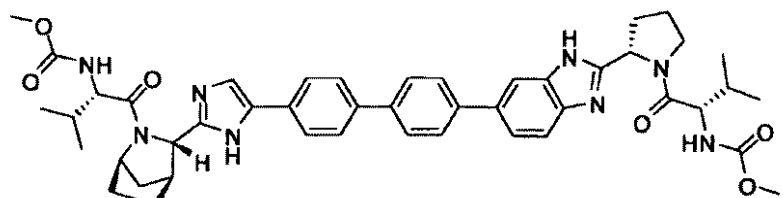
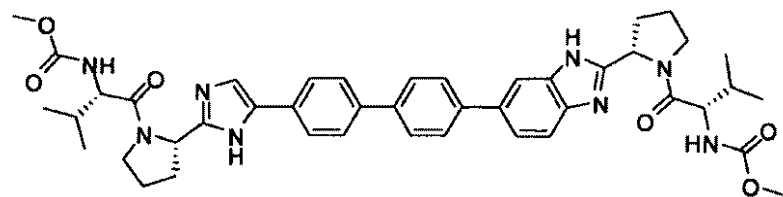
【1564】
本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は：

【1565】

20

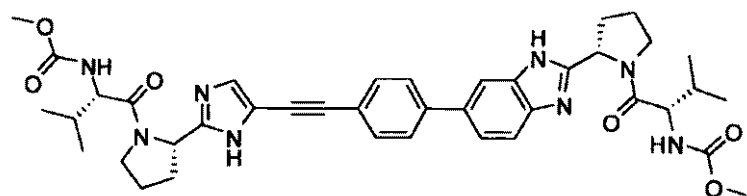
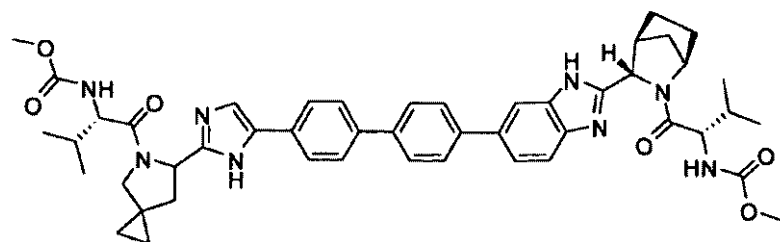
30

40

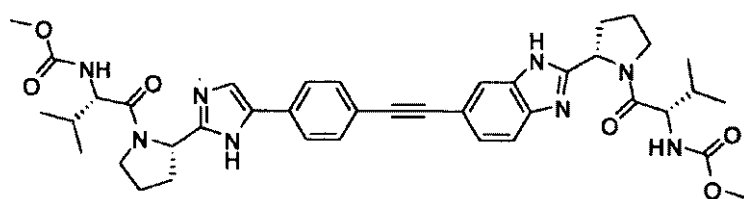
CC(C)[C@H](NC(=O)OC)C(=O)N[C@@H]1CC[C@H](C1)Cn2cnc(c2)C3=CC=C(C=C3)-C4=CC=C(C=C4)-C5=CC=C(C=C5)c6c[nH]c7c6cnc7[C@H]8CC[C@H](C8)C(=O)N[C@@H](C)C(=O)OC

【 1 5 6 6 】

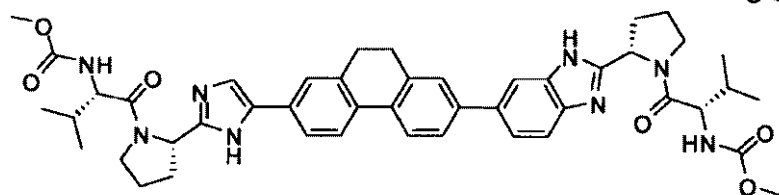
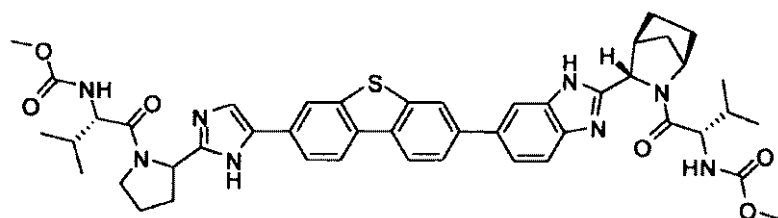
【化 3 1 1】



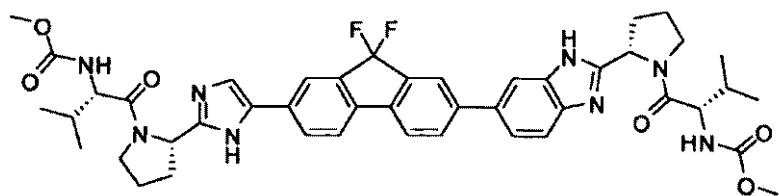
10



20



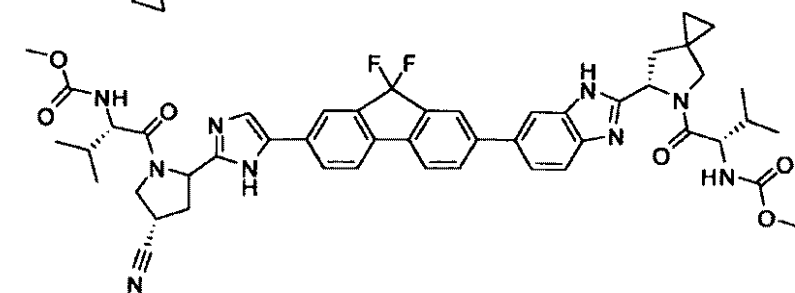
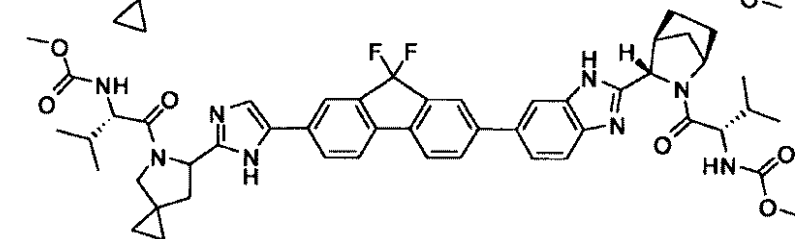
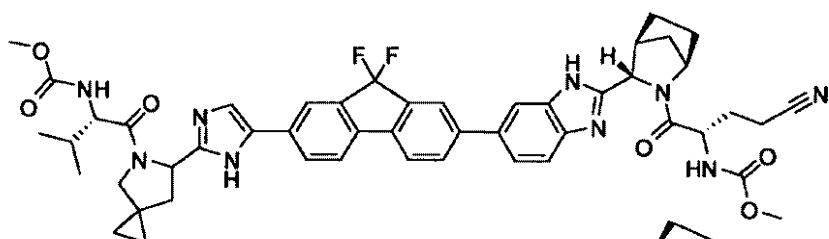
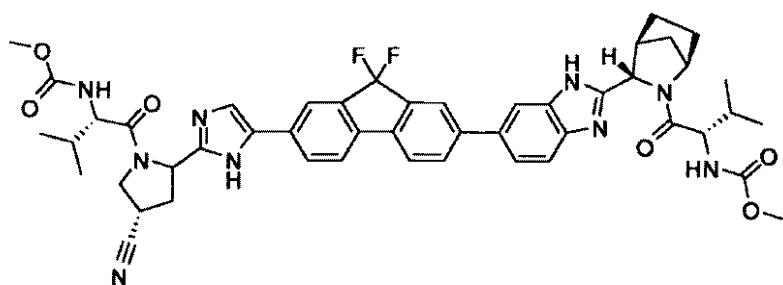
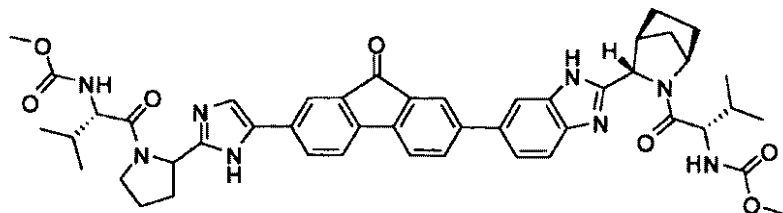
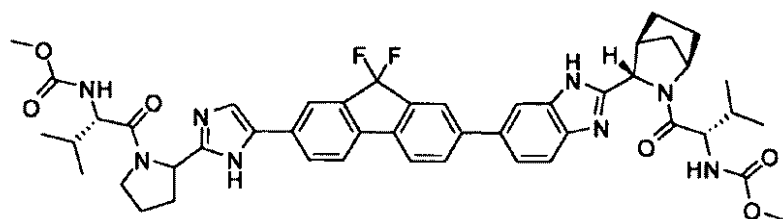
30



【 1 5 6 7】

40

【化 3 1 2】



10

20

30

40

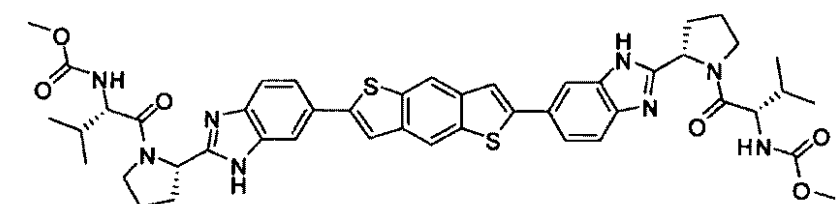
【 1 5 6 8】

10



40

または



50

またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。

【1571】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式(Ib60): $E^0-V-Z^0-P-M-A^{15}-L-P-Z^0-V-E^0$ (Ib60)の化合物である。

【1572】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式(Ib61): $E^0-V-Z^0-P-M-A^{16}-L-P-Z^0-V-E^0$ (Ib61)の化合物である。

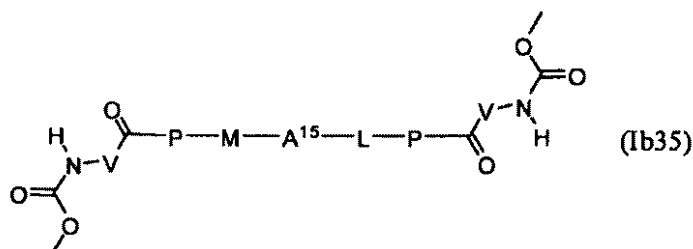
【1573】

別の特定の実施形態において、本発明は、式(Ib35):

【1574】

【化315】

10



【1575】

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供し、式(Ib35)において:

20

Vはアルキルであり;

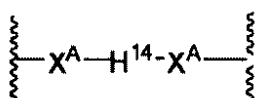
Lはベンゾイミダゾリルであり;

Mは5員ヘテロアリール環であり;

A^{15} は:

【1576】

【化316】



30

【1577】

であり、

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

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

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

40

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

各 R^4 は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルか

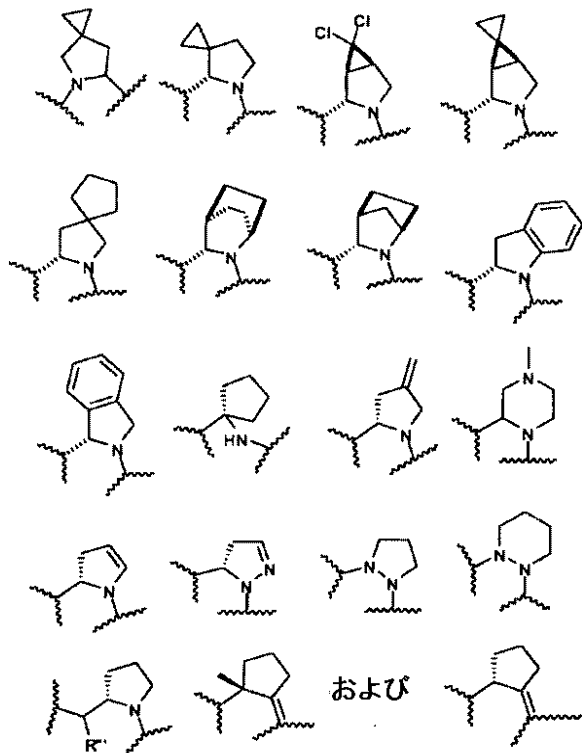
50

ら選択され;そして

各Pは独立して:

【 1 5 7 8 】

【化 3 1 7】



【 1 5 7 9 】

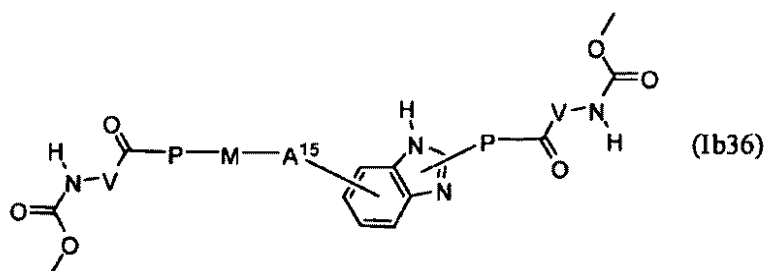
から選択される。

【 1 5 8 0 】

別の特定の実施形態において、本発明は、式(Ib36):

【 1 5 8 1 】

【化 3 1 8】



【 1 5 8 2 】

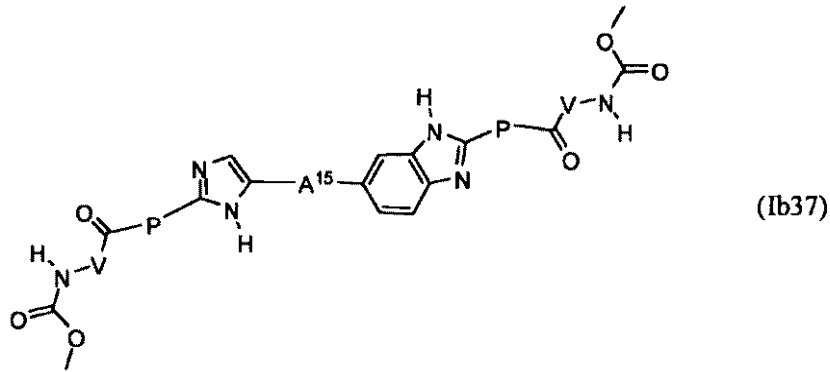
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

【 1 5 8 3 】

別の特定の実施形態において、本発明は、式(Ib37):

【 1 5 8 4 】

【化 3 1 9】



10

【1 5 8 5】

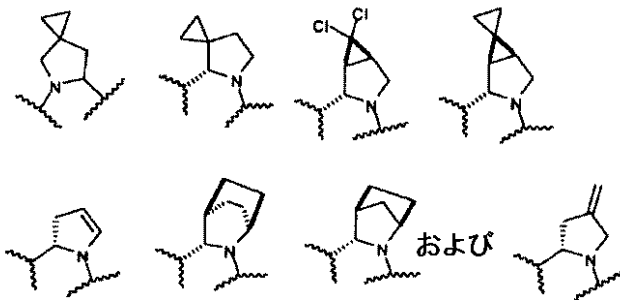
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

【1 5 8 6】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが：

【1 5 8 7】

【化 3 2 0】



20

【1 5 8 8】

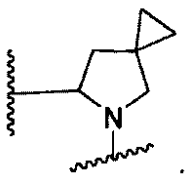
から選択される、式(Ib35)、式(Ib36)、または式(Ib37)の化合物を提供する。

【1 5 8 9】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが：

【1 5 9 0】

【化 3 2 1】



30

【1 5 9 1】

である、式(Ib35)、式(Ib36)、または式(Ib37)の化合物を提供する。

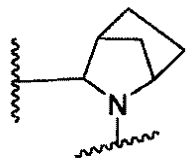
【1 5 9 2】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている：

【1 5 9 3】

40

【化 3 2 2】



【1 5 9 4】

であり;

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており; R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、またはアリールアルキルであるか;あるいは R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒になって複素環を形成し;

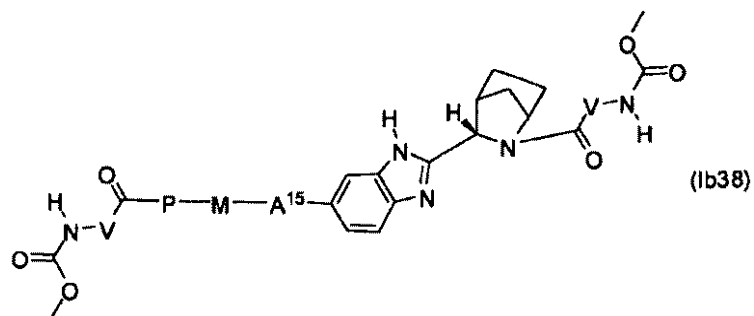
各 R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルコキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^{hh}R^h$ 、 $(NR^{hh}R^h)$ アルキル、 $(NR^{hh}R^h)$ カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコシアマミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり;そして2個の R^h 基が存在する場合、これらの R^h 基は、これらが結合している原子と一緒になって、4員～15員の複素環式環を形成し得;ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、および $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ である、式(Ib35)、式(Ib36)、または式(Ib37)の化合物を提供する。

【1 5 9 5】

別の特の実施形態において、本発明は、式(Ib38):

【1 5 9 6】

【化 3 2 3】



【1 5 9 7】

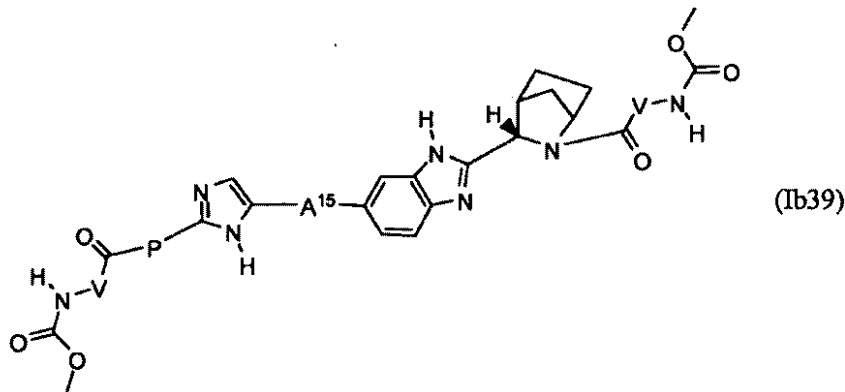
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

【1 5 9 8】

別の特の実施形態において、本発明は、式(Ib39):

【1599】

【化324】



10

【1600】

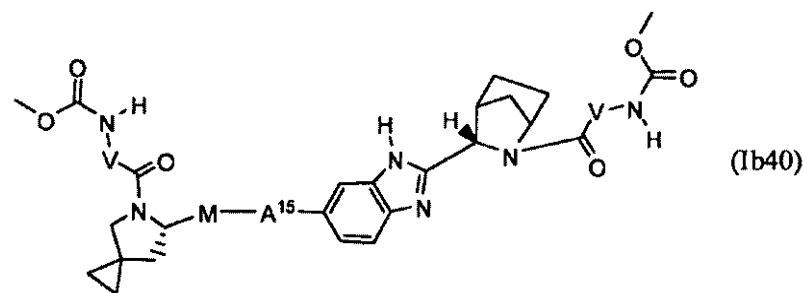
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

【1601】

別の特定の実施形態において、本発明は、式(Ib40):

【1602】

【化325】



20

【1603】

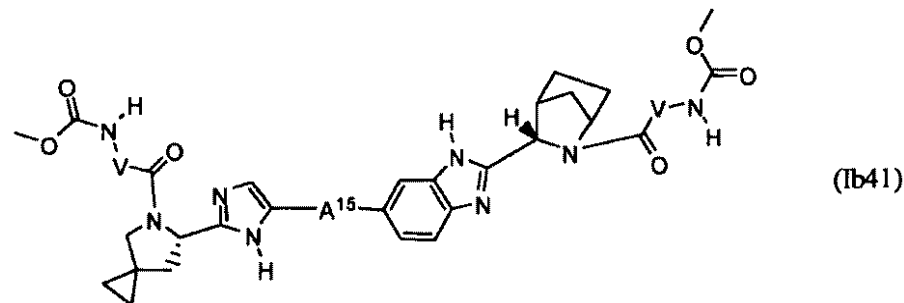
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

【1604】

別の特定の実施形態において、本発明は、式(Ib41):

【1605】

【化326】



40

【1606】

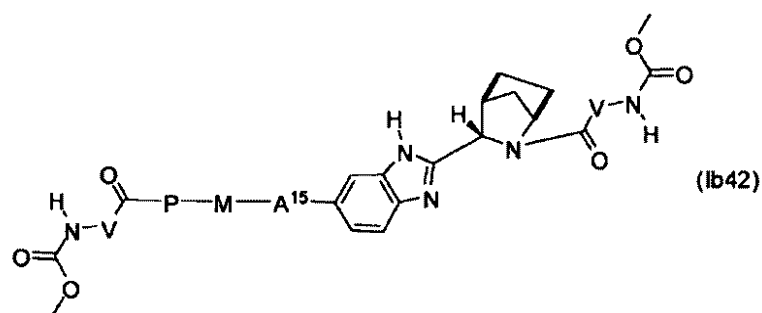
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

【1607】

別の特定の実施形態において、本発明は、式(Ib42):

【1608】

【化 3 2 7】



10

【1 6 0 9】

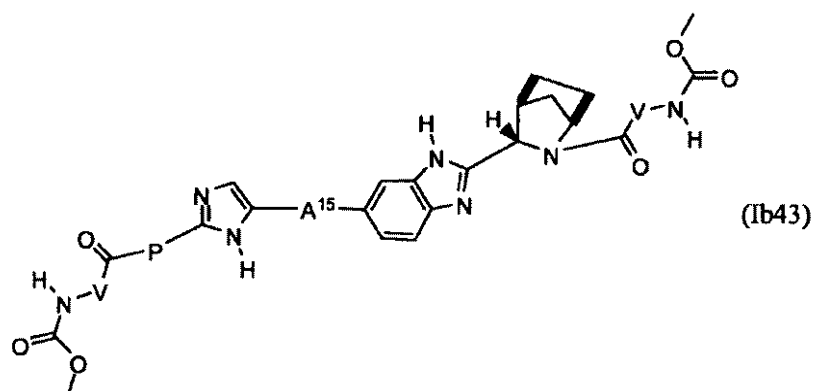
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

【1 6 1 0】

別の特定の実施形態において、本発明は、式(Ib43):

【1 6 1 1】

【化 3 2 8】



20

【1 6 1 2】

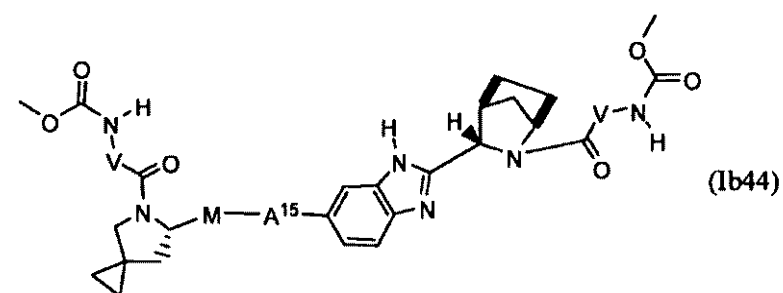
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

【1 6 1 3】

別の特定の実施形態において、本発明は、式(Ib44):

【1 6 1 4】

【化 3 2 9】



40

【1 6 1 5】

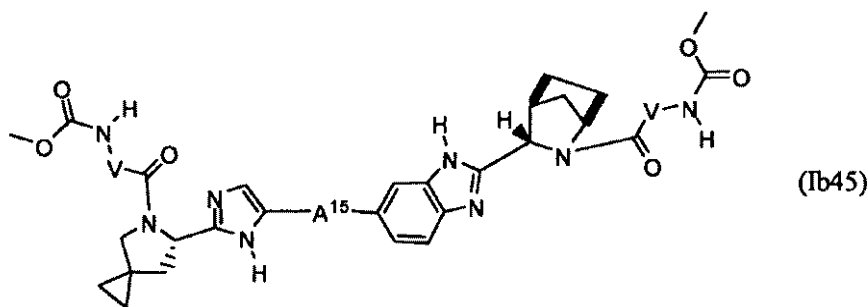
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

【1 6 1 6】

別の特定の実施形態において、本発明は、式(Ib45):

【1 6 1 7】

【化 3 3 0】



10

【1 6 1 8】

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

【1 6 1 9】

別の特定の実施形態において、本発明は、存在しないことが可能である各 X^A が存在しない、式(Ib35)、式(Ib36)、式(Ib37)、式(Ib38)、式(Ib39)、式(Ib40)、式(Ib41)、式(Ib42)、式(Ib43)、式(Ib44)、または式(Ib45)の化合物を提供する。

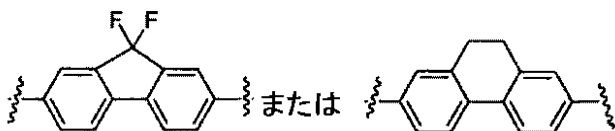
【1 6 2 0】

別の特定の実施形態において、本発明は、 A^{15} が：

【1 6 2 1】

【化 3 3 1】

20



【1 6 2 2】

から選択される、式(Ib35)、式(Ib36)、式(Ib37)、式(Ib38)、式(Ib39)、式(Ib40)、式(Ib41)、式(Ib42)、式(Ib43)、式(Ib44)、または式(Ib45)の化合物を提供する。

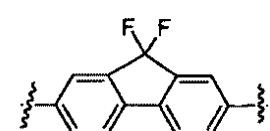
【1 6 2 3】

別の特定の実施形態において、本発明は、 A^{15} が：

【1 6 2 4】

30

【化 3 3 2】



【1 6 2 5】

から選択される、式(Ib35)、式(Ib36)、式(Ib37)、式(Ib38)、式(Ib39)、式(Ib40)、式(Ib41)、式(Ib42)、式(Ib43)、式(Ib44)、または式(Ib45)の化合物を提供する。

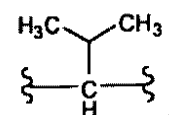
【1 6 2 6】

別の特定の実施形態において、本発明は、各Vが：

【1 6 2 7】

40

【化 3 3 3】



【1 6 2 8】

である、式(Ib35)、式(Ib36)、式(Ib37)、式(Ib38)、式(Ib39)、式(Ib40)、式(Ib41)、式(Ib42)、式(Ib43)、式(Ib44)、または式(Ib45)の化合物を提供する。

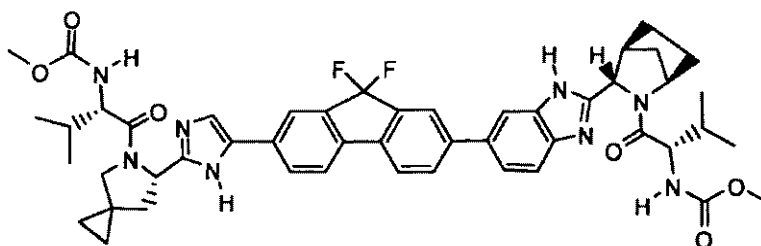
【1 6 2 9】

50

別の特定の実施形態において、本発明は：

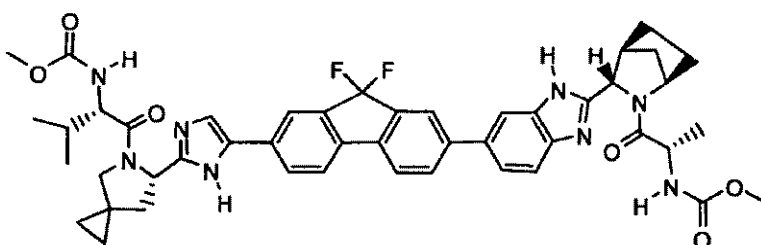
【1630】

【化334】



10

または



20

【1631】

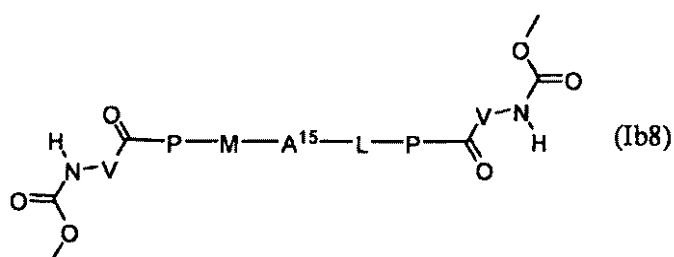
またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである化合物を提供する。

【1632】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式(Ib8)

【1633】

【化335】



30

【1634】

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグであり、式(Ib8)において：

Vはアルキルであり；

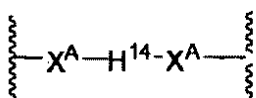
Lはベンゾイミダゾリルであり；

Mは5員ヘテロアリアル環であり；

A¹⁵は：

【1635】

【化336】



40

【1636】

であり

各H¹⁴は独立して、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて

50

置換されている、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式炭素環であり;そして

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

各 R^{A1} は独立して、シアノ、ニトロ、SOR⁴、SO₂R⁴、-アルキルSO₂R⁴、ハロアルコキシ、シアノアルキル、NR⁴SO₂R⁴、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから選択され、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;

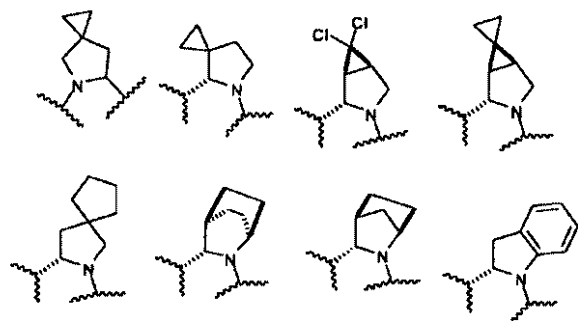
各 R^{A3} は独立して、アルコキシ、アルコキシアルキル、アルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、-NR^aR^b、(NR^aR^b)アルキル、および(NR^aR^b)カルボニルから選択され;R^aおよびR^bは各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され;

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

Pは:

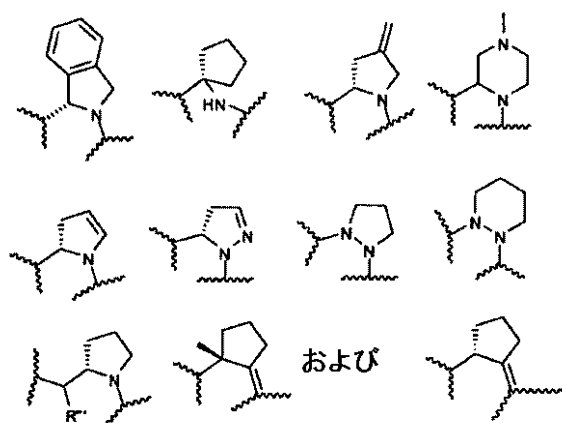
【1637】

【化337】



【1638】

【化338】



【1639】

から選択される。

【1640】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式(Ib9):

【1641】

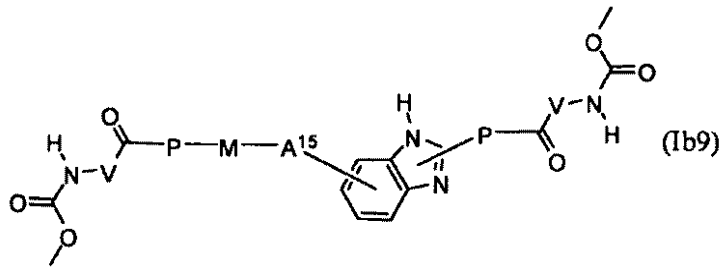
10

20

30

40

【化 3 3 9】



【1 6 4 2】

10

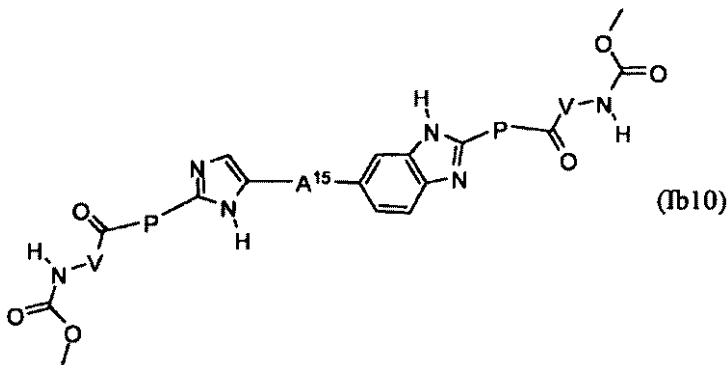
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。

【1 6 4 3】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式(Ib10)：

【1 6 4 4】

【化 3 4 0】



20

【1 6 4 5】

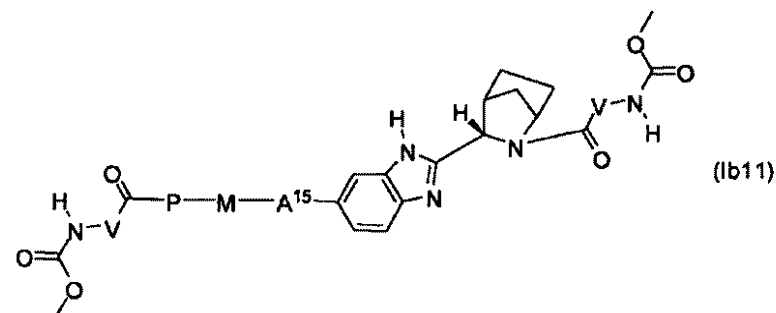
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。

【1 6 4 6】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式(Ib11)：

【1 6 4 7】

【化 3 4 1】



40

【1 6 4 8】

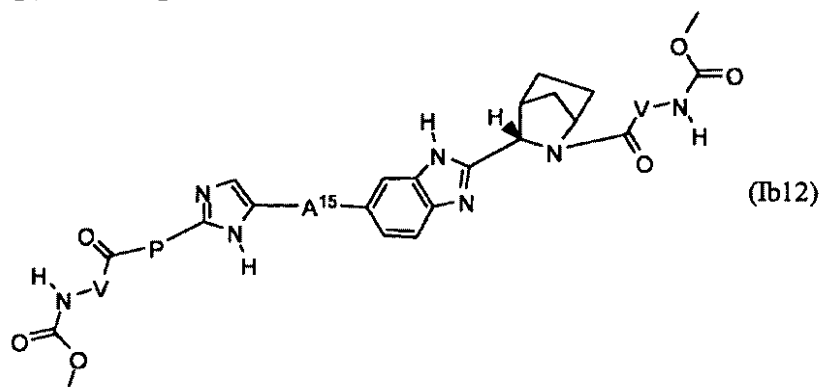
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。

【1 6 4 9】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式(Ib12)：

【1 6 5 0】

【化 3 4 2】



10

【1 6 5 1】

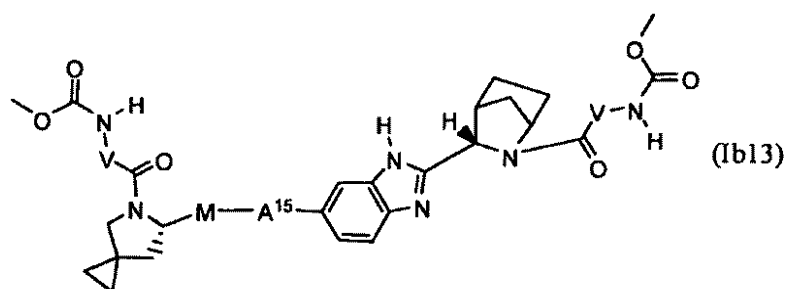
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。

【1 6 5 2】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式(Ib13)：

【1 6 5 3】

【化 3 4 3】



20

【1 6 5 4】

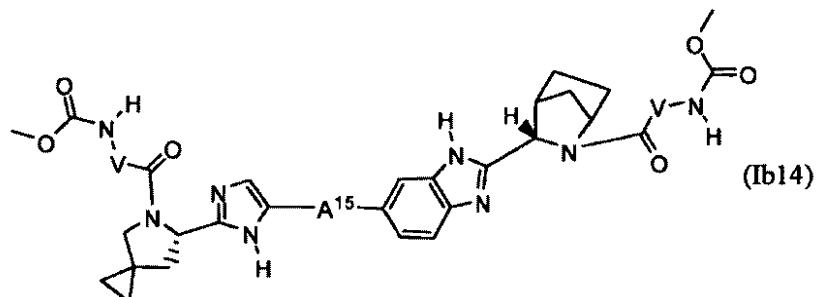
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。

【1 6 5 5】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式(Ib14)：

【1 6 5 6】

【化 3 4 4】



40

【1 6 5 7】

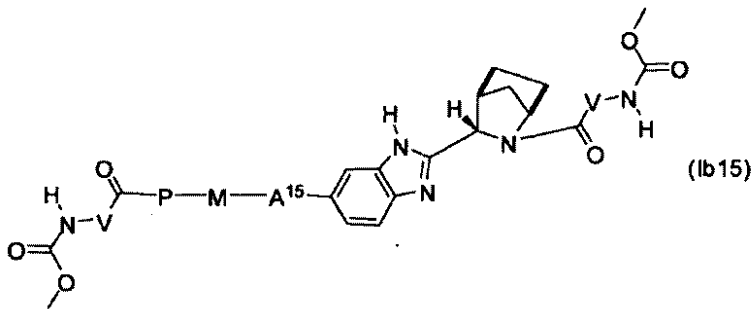
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。

【1 6 5 8】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式(Ib15)：

【1 6 5 9】

【化 3 4 5】



10

【1 6 6 0】

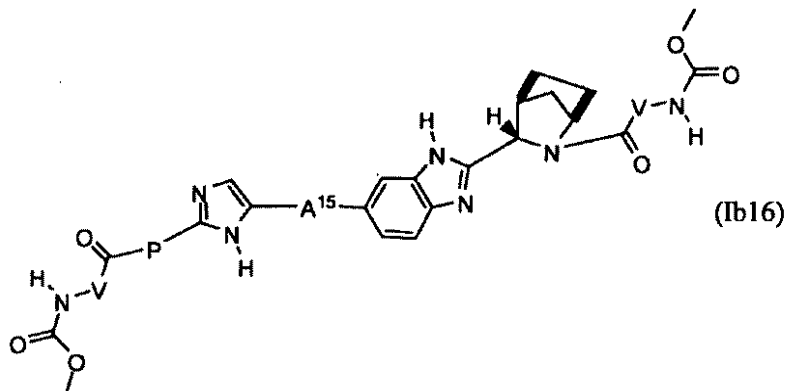
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。

【1 6 6 1】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式(Ib16):

【1 6 6 2】

【化 3 4 6】



20

【1 6 6 3】

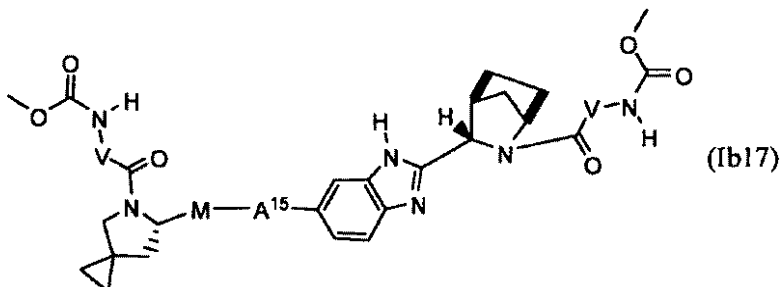
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。

【1 6 6 4】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式(Ib17):

【1 6 6 5】

【化 3 4 7】



40

【1 6 6 6】

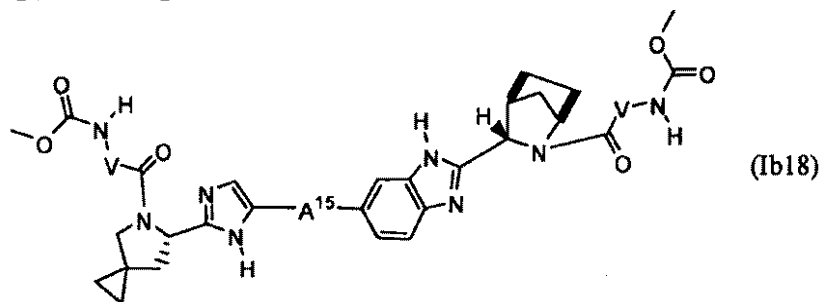
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。

【1 6 6 7】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式(Ib18):

【1 6 6 8】

【化 3 4 8】



【1 6 6 9】

10

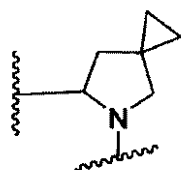
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。

【1 6 7 0】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが

【1 6 7 1】

【化 3 4 9】



20

【1 6 7 2】

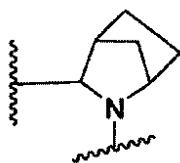
である、式(Ib)の化合物を提供する。

【1 6 7 3】

別の特定の実施形態において、本発明は、Pが、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている

【1 6 7 4】

【化 3 5 0】



30

【1 6 7 5】

であり；

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており； R^{Pa} および R^{Pb} は各々独立して、H、アルキル、アリール、またはアリールアルキルであるか；あるいは R^{Pa} および R^{Pb} は、これらが結合している原子と一緒になって複素環を形成し；

40

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

50

ル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらの R^h 基は、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、および $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ である、式(Ib)の化合物を提供する。

10

【1676】

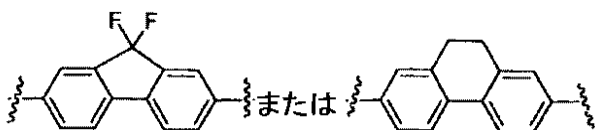
別の特定の実施形態において、本発明は、存在しないことが可能である各 X^A が存在しない、式(Ib)の化合物を提供する。

【1677】

別の特定の実施形態において、本発明は、 A^{15} が：

【1678】

【化351】



20

【1679】

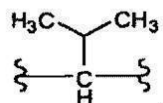
から選択される、式(Ib)の化合物を提供する。

【1680】

別の特定の実施形態において、本発明は、各Vが：

【1681】

【化352】



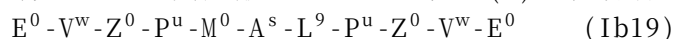
30

【1682】

である、式(Ib)の化合物を提供する。

【1683】

本発明の1つの実施形態において、式(I)の化合物は、式(Ib19)：



の化合物であり、式(Ib19)において：

各uは独立して、0、1、3、5、7、8、10、または11であり；各wは独立して、0、1、2、3、4、または5であり；そして各sは、0、6、13、または14である。

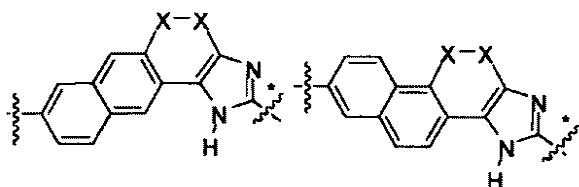
40

【1684】

1つの実施形態において、本発明は、 L^9 が：

【1685】

【化353】



50

【1686】

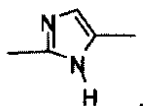
であり、ここでX-Xは、O、CH₂、CH=CH、CH₂-CH₂、CH₂-O、O-CH₂、CH₂-CH₂-CH₂、およびCH₂-O-CH₂から選択され；ここで*は、Pへの結合部位を表わす、式(Ib19)の化合物を提供する。

【1687】

1つの実施形態において、本発明は、M⁰が：

【1688】

【化354】



10

【1689】

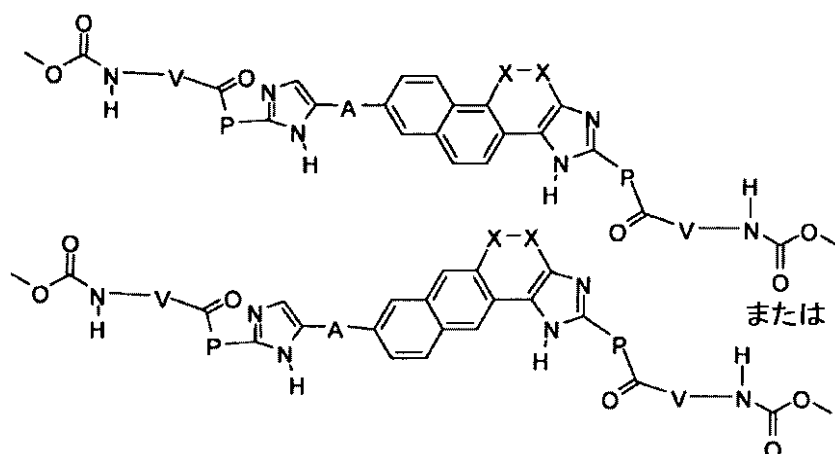
である、式(Ib19)の化合物を提供する。

【1690】

1つの実施形態において、本発明は：

【1691】

【化355】



20

30

【1692】

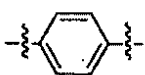
またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである、式(Ib19)の化合物を提供する。

【1693】

1つの実施形態において、本発明は、A⁰が：

【1694】

【化356】



40

【1695】

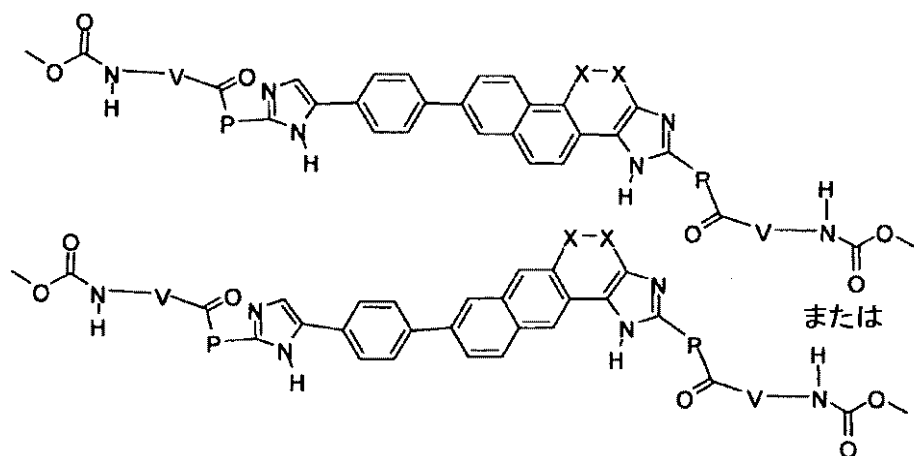
である、式(Ib19)の化合物を提供する。

【1696】

1つの実施形態において、本発明は：

【1697】

【化 3 5 7】



【1 6 9 8】

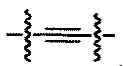
またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである、式(Ib19)の化合物を提供する。

【1 6 9 9】

1つの実施形態において、本発明は、A⁶が：

【1 7 0 0】

【化 3 5 8】



【1 7 0 1】

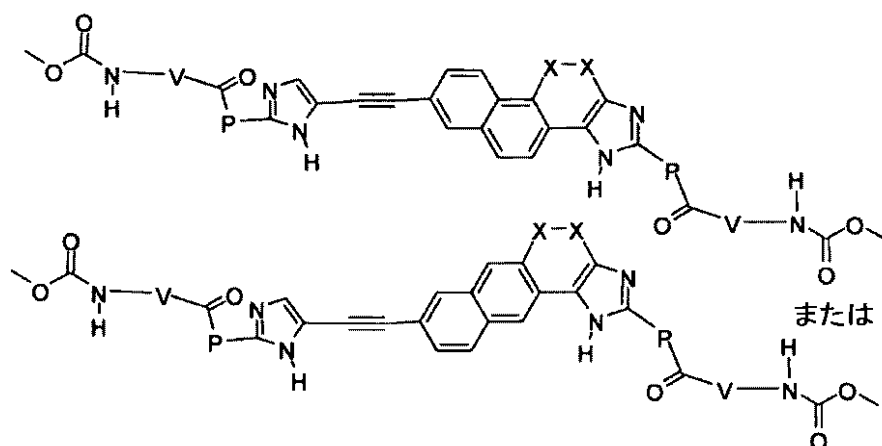
である、式(Ib19)の化合物を提供する。

【1 7 0 2】

1つの実施形態において、本発明は：

【1 7 0 3】

【化 3 5 9】



【1 7 0 4】

またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである、式(Ib19)の化合物を提供する。

【1 7 0 5】

1つの実施形態において、本発明は、A¹³が：

【1 7 0 6】

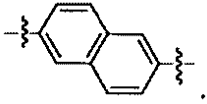
10

20

30

40

【化 3 6 0】



【1 7 0 7】

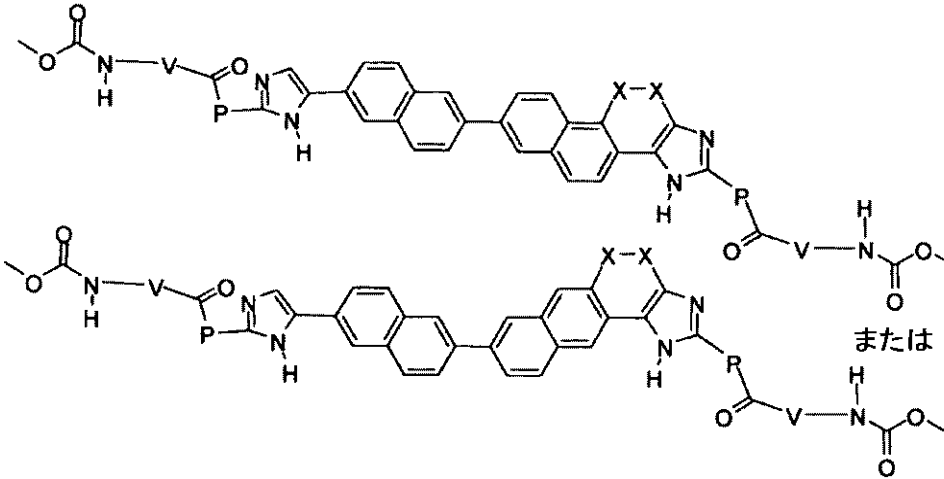
である、式(Ib19)の化合物を提供する。

【1 7 0 8】

1つの実施形態において、本発明は：

【1 7 0 9】

【化 3 6 1】



【1 7 1 0】

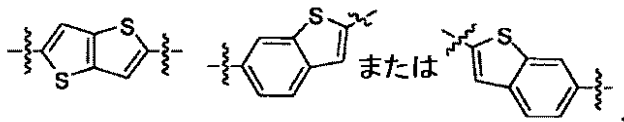
またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである、式(Ib19)の化合物を提供する。

【1 7 1 1】

1つの実施形態において、本発明は、 A^{14} が：

【1 7 1 2】

【化 3 6 2】



【1 7 1 3】

である、式(Ib19)の化合物を提供する。

【1 7 1 4】

1つの実施形態において、本発明は：

【1 7 1 5】

10

20

30

40

10



30

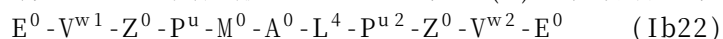
40

50

各 u_1 は、1、3、5、7、8、10、または11であり; u_2 は、0、1、3、5、7、8、10、または11であり;そして各 w は独立して、0、1、2、3、4、または5である。

【1719】

本発明の1つの実施形態において、式(I)の化合物は、式(Ib22):

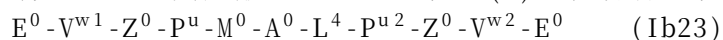


の化合物であり、式(Ib22)において:

各 u は独立して、0、1、3、5、7、8、10、または11であり;各 u_2 は独立して、0、1、3、5、7、8、10、または11であり; w_1 は独立して、0、1、2、3、4、または5であり;そして各 w_2 は独立して、1、2、3、4、または5である。

【1720】

本発明の1つの実施形態において、式(I)の化合物は、式(Ib23):



の化合物であり、式(Ib23)において:

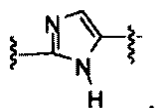
各 u は独立して、0、1、3、5、7、8、10、または11であり;各 u_2 は独立して、0、1、3、5、7、8、10、または11であり; w_1 は独立して、1、2、3、4、または5であり;そして各 w_2 は独立して、0、1、2、3、4、または5である。

【1721】

1つの実施形態において、本発明は、 M^0 が:

【1722】

【化364】



【1723】

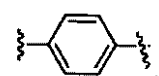
である、式(Ib20)～式(Ib23)の化合物を提供する。

【1724】

1つの実施形態において、本発明は、 A^0 が:

【1725】

【化365】



【1726】

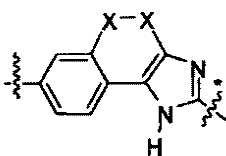
である、式(Ib20)～式(Ib23)の化合物を提供する。

【1727】

1つの実施形態において、本発明は、 L^4 が:

【1728】

【化366】

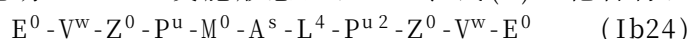


【1729】

であり、ここで $X-X$ は、 O 、 CH_2 、 $CH=CH$ 、 CH_2-CH_2 、 CH_2-O 、 $O-CH_2$ 、 $CH_2-CH_2-CH_2$ 、および CH_2-O-CH_2 から選択され;そして*は、 P への結合部位を表わす、式(Ib20)～式(Ib23)の化合物を提供する。

【1730】

本発明の1つの実施形態において、式(I)の化合物は、式(Ib24):



10

20

30

40

50

の化合物であり、式(1b24)において:

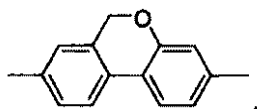
各uは独立して、0、1、3、5、7、8、10、または11であり;各u₂は独立して、0、1、3、5、7、8、10、または11であり;各wは独立して、0、1、2、3、4、または5であり;そしてsは、5、6、13、14、15、または16である。

【1731】

1つの実施形態において、本発明は、sが16であり、そしてA¹⁶が:

【1732】

【化367】



10

【1733】

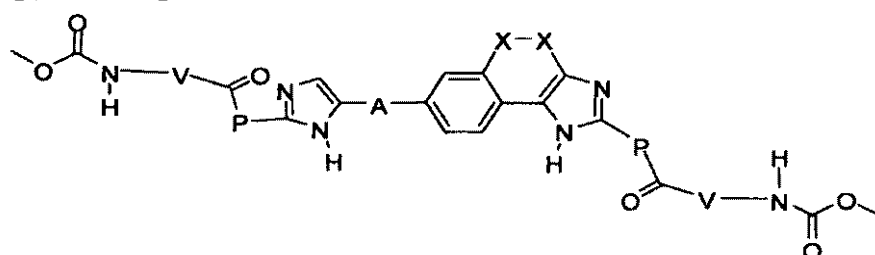
である、式(1b24)の化合物を提供する。

【1734】

1つの実施形態において、本発明は、式:

【1735】

【化368】



20

【1736】

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供し、この式において、X-Xは、0、CH₂、CH=CH、CH₂-CH₂、CH₂-O、O-CH₂、CH₂-CH₂-CH₂、およびCH₂-O-CH₂から選択され;そしてAはA⁰はである。

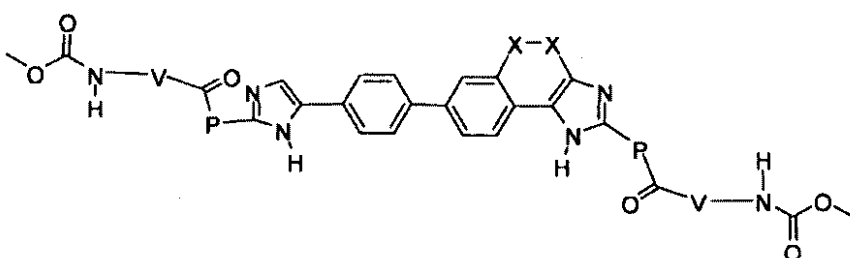
30

【1737】

1つの実施形態において、本発明は、式:

【1738】

【化369】



40

【1739】

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供し、この式において、X-Xは、0、CH₂、CH=CH、CH₂-CH₂、CH₂-O、O-CH₂、CH₂-CH₂-CH₂、およびCH₂-O-CH₂から選択される。

【1740】

1つの実施形態において、本発明は、sが6であり、そしてA⁶が:

【1741】

【化 3 7 0】



【1 7 4 2】

である、式(Ib24)の化合物を提供する。

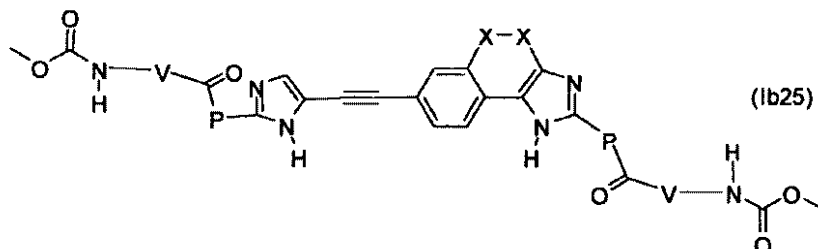
【1 7 4 3】

1つの実施形態において、本発明は、式(Ib25):

【1 7 4 4】

【化 3 7 1】

10



【1 7 4 5】

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供し、式(Ib25)において、X-Xは、O、CH₂、CH=CH、CH₂-CH₂、CH₂-O、O-CH₂、CH₂-CH₂-CH₂、およびCH₂-O-CH₂から選択される。

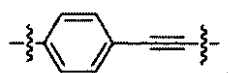
20

【1 7 4 6】

1つの実施形態において、本発明は、sが5であり、そしてA⁵が:

【1 7 4 7】

【化 3 7 2】



【1 7 4 8】

である、式(Ib24)の化合物を提供する。

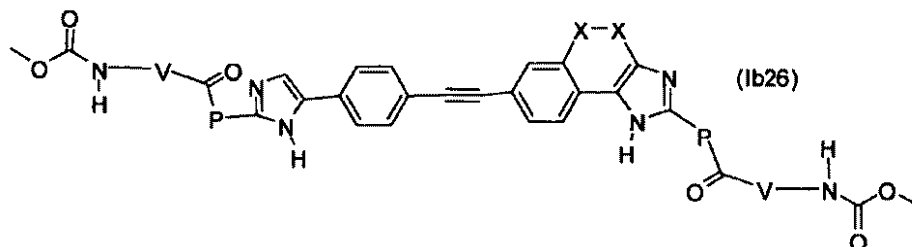
30

【1 7 4 9】

1つの実施形態において、本発明は、式(Ib26):

【1 7 5 0】

【化 3 7 3】



40

【1 7 5 1】

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供し、式(Ib26)において、X-Xは、O、CH₂、CH=CH、CH₂-CH₂、CH₂-O、O-CH₂、CH₂-CH₂-CH₂、およびCH₂-O-CH₂から選択される。

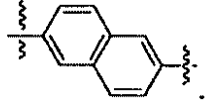
【1 7 5 2】

1つの実施形態において、本発明は、sが13であり、そしてA¹³が:

【1 7 5 3】

50

【化 3 7 4】



【1 7 5 4】

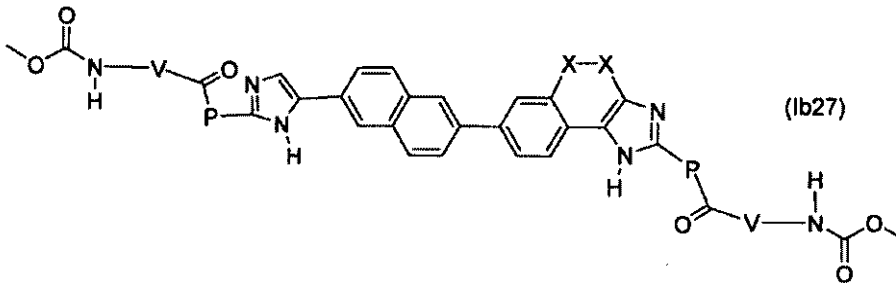
である、式(Ib24)の化合物を提供する。

【1 7 5 5】

1つの実施形態において、本発明は、式(Ib27)：

【1 7 5 6】

【化 3 7 5】



【1 7 5 7】

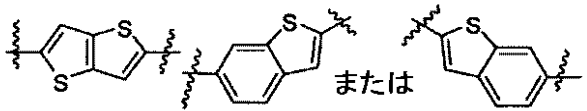
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供し、式(Ib27)において、X-Xは、O、CH₂、CH=CH、CH₂-CH₂、CH₂-O、O-CH₂、CH₂-CH₂-CH₂、およびCH₂-O-CH₂から選択される。

【1 7 5 8】

1つの実施形態において、本発明は、sが14であり、そしてA¹⁴が：

【1 7 5 9】

【化 3 7 6】



【1 7 6 0】

である、式(Ib24)の化合物を提供する。

【1 7 6 1】

1つの実施形態において、本発明は、式：

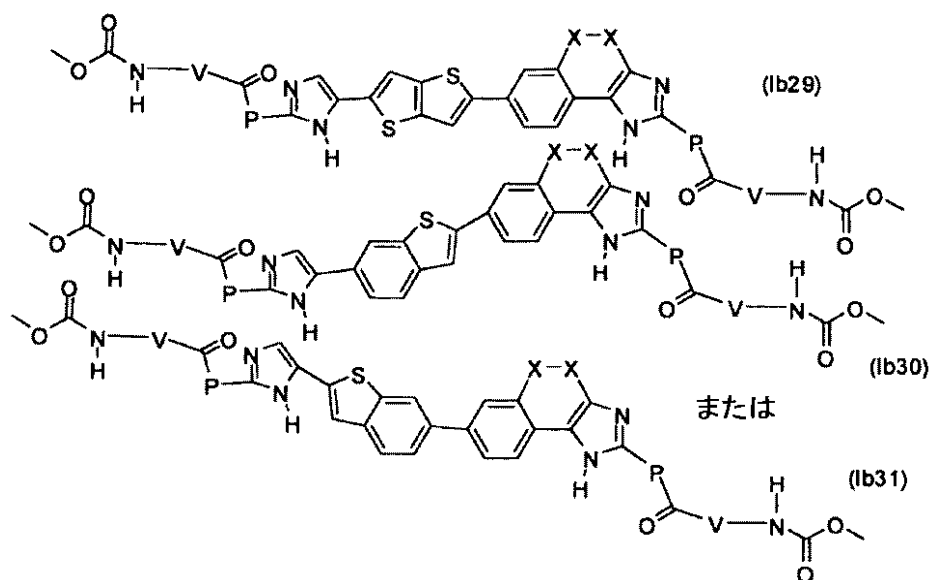
【1 7 6 2】

10

20

30

【化 3 7 7】



10

【1 7 6 3】

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供し、この式において、X-Xは、O、CH₂、CH=CH、CH₂-CH₂、CH₂-O、O-CH₂、CH₂-CH₂-CH₂、およびCH₂-O-CH₂

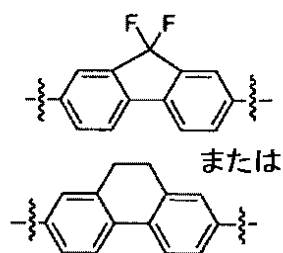
20

【1 7 6 4】

1つの実施形態において、本発明は、sが15であり、そしてA¹⁵が：

【1 7 6 5】

【化 3 7 8】



30

【1 7 6 6】

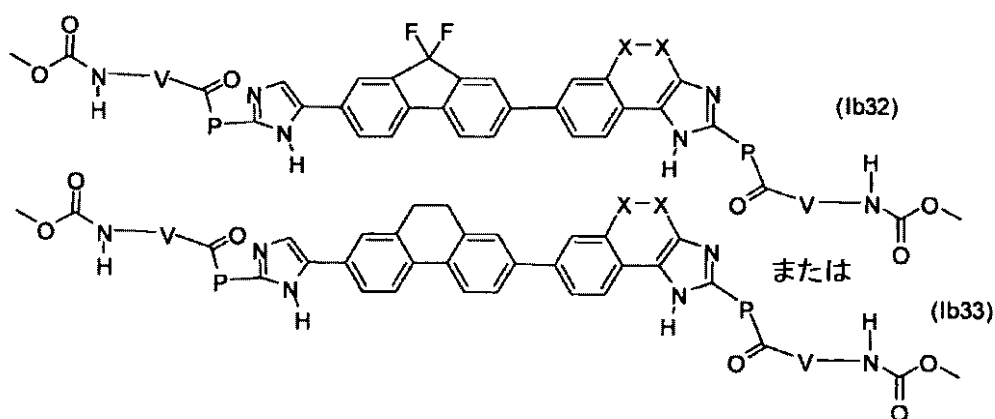
である、式(Ib24)の化合物を提供する。

【1 7 6 7】

1つの実施形態において、本発明は、式：

【1 7 6 8】

【化 3 7 9】



40

50

【1769】

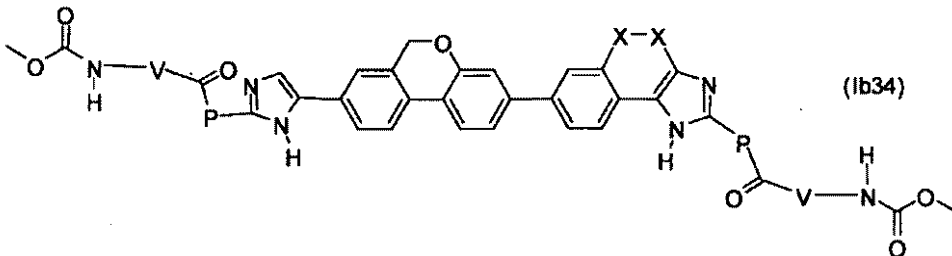
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供し、この式において、X-Xは、O、CH₂、CH=CH、CH₂-CH₂、CH₂-O、O-CH₂、CH₂-CH₂-CH₂、およびCH₂-O-CH₂から選択される。

【1770】

1つの実施形態において、本発明は、式(Ib34)：

【1771】

【化380】



10

【1772】

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供し、式(Ib34)において、X-Xは、O、CH₂、CH=CH、CH₂-CH₂、CH₂-O、O-CH₂、CH₂-CH₂-CH₂、およびCH₂-O-CH₂から選択される。

20

【1773】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式：R⁹-Z-P-M-A¹⁵-L-P-Z-R⁹の化合物である。

【1774】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式：R⁹-Z-P-M-A¹⁵-L³-P-Z-R⁹の化合物である。

【1775】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式：R⁹-Z-P-M⁰-A¹⁵-L³-P-Z-R⁹の化合物である。

【1776】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式：R⁹-Z-P-M-A¹⁶-L-P-Z-R⁹の化合物である。

30

【1777】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式：R⁹-Z-P-M-A¹⁶-L³-P-Z-R⁹の化合物である。

【1778】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式：R⁹-Z-P-M⁰-A¹⁶-L³-P-Z-R⁹の化合物である。

【1779】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ib)の化合物は、式：R⁹-Z-P-M⁹-A¹⁶-L³-P-Z-R⁹の化合物である。

40

【1780】

別の特定の実施形態において、本発明は、以下の式(Ib50)：E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-Lⁿ-P^u-Z^v-V^w-E^x (Ib50)の化合物を提供し、式(Ib50)において、t、s、n、u、v、wおよびxの合計は0ではない。

【1781】

別の特定の実施形態において、本発明は、n、s、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1782】

別の特定の実施形態において、本発明は、n、s、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも

50

も 3 つが 0 ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1783】

別の特定の実施形態において、本発明は、n、s、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも 2 つが 0 ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも 2 つが同じ文字ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1784】

別の特定の実施形態において、本発明は、n、s、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも 3 つが 0 ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも 2 つが同じ文字ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1785】

別の特定の実施形態において、本発明は、n、s、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも 3 つが 0 ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも 3 つが同じ文字ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1786】

別の特定の実施形態において、本発明は、n、s、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも 4 つが 0 ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1787】

別の特定の実施形態において、本発明は、n、s、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも 4 つが 0 ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも 2 つが同じ文字ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1788】

別の特定の実施形態において、本発明は、n、s、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも 4 つが 0 ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも 3 つが同じ文字ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1789】

別の特定の実施形態において、本発明は、n、s、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも 4 つが 0 ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも 4 つが同じ文字ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1790】

別の特定の実施形態において、本発明は、n、t、u、v、wまたはxの合計が 0 ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1791】

別の特定の実施形態において、本発明は、s、u、v、wまたはxの合計が 0 ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1792】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも 1 個のuが 0 ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1793】

別の特定の実施形態において、本発明は、s、および少なくとも 1 個のt、および少なくとも 1 個のuが全て 0 ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1794】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、wおよびtのうちの少なくとも 2 つが 0 ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1795】

別の特定の実施形態において、本発明は、s、u、およびwのうちの少なくとも 2 つが 0 ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1796】

別の特定の実施形態において、本発明は、s、u、およびwのうちの少なくとも 2 つが 0 ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも 2 つが同じ文字ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1797】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくともsおよび両方のuが0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1798】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも2つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1799】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、またはwのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

10

【1800】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、またはwのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1801】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1802】

別の特定の実施形態において、本発明は、uのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1803】

別の特定の実施形態において、本発明は、wのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

20

【1804】

別の特定の実施形態において、本発明は、wのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1805】

別の特定の実施形態において、本発明は、両方のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1806】

別の特定の実施形態において、本発明は、tが、0または10であり;nが、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり;そしてsが、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、または21である、式(Ib50)の化合物を提供する。

30

【1807】

別の特定の実施形態において、本発明は、tが、0または10であり;nが、0、1、2、4、5、6、7、8、9、または10であり;そしてsが、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、21である、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1808】

別の特定の実施形態において、本発明は、tが9であり;nが3であり;そしてsが、3、4、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、または21である、式(Ib50)の化合物を提供する。

40

【1809】

別の特定の実施形態において、本発明は、tが、0、1、2、4、5、6、7、8、9、10、または11であり;nが、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、または10であり;そしてsが、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、21である、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1810】

別の特定の実施形態において、本発明は、tが0であり;nが、0、1、2、3、5、6、7、8、9、または10であり;そしてsが、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、または20である、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1811】

50

別の特定の実施形態において、本発明は、 t が、1、2、4、5、6、7、8、9、10、または11であり; n が4であり;そして s が、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、または21である、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1812】

別の特定の実施形態において、本発明は、 u 、 v 、 w または x のうちの少なくとも1つが0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1813】

別の特定の実施形態において、本発明は、 n 、 s 、 t 、 u 、 v 、 w または x のうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1814】

別の特定の実施形態において、本発明は、 n 、 s 、 t 、 u 、 v 、 w または x のうちの少なくとも3つが0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1815】

別の特定の実施形態において、本発明は、 n 、 s 、 t 、 u 、 v 、 w または x のうちの少なくとも2つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1816】

別の特定の実施形態において、本発明は、 n 、 s 、 t 、 u 、 v 、 w または x のうちの少なくとも3つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1817】

別の特定の実施形態において、本発明は、 n 、 s 、 t 、 u 、 v 、 w または x のうちの少なくとも3つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも3つが同じ文字ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1818】

別の特定の実施形態において、本発明は、 n 、 s 、 t 、 u 、 v 、 w または x のうちの少なくとも4つが0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1819】

別の特定の実施形態において、本発明は、 n 、 s 、 t 、 u 、 v 、 w または x のうちの少なくとも4つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1820】

別の特定の実施形態において、本発明は、 n 、 s 、 t 、 u 、 v 、 w または x のうちの少なくとも4つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも3つが同じ文字ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1821】

別の特定の実施形態において、本発明は、 n 、 s 、 t 、 u 、 v 、 w または x のうちの少なくとも4つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも4つが同じ文字ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1822】

別の特定の実施形態において、本発明は、 n 、 t 、 u 、 v 、 w または x の合計が0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1823】

別の特定の実施形態において、本発明は、 s 、 u 、 v 、 w または x の合計が0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1824】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個の u が0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1825】

別の特定の実施形態において、本発明は、 s 、および少なくとも1個の t 、および少なく

10

20

30

40

50

とも1個のuが全て0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1826】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、wおよびtのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1827】

別の特定の実施形態において、本発明は、s、u、およびwのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1828】

別の特定の実施形態において、本発明は、s、u、およびwのうちの少なくとも2つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

10

【1829】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくともsおよび両方のuが0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1830】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも2つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1831】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、またはwのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

20

【1832】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、またはwのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1833】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1834】

別の特定の実施形態において、本発明は、uのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

30

【1835】

別の特定の実施形態において、本発明は、wのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1836】

別の特定の実施形態において、本発明は、wのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1837】

別の特定の実施形態において、本発明は、両方のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない、式(Ib50)の化合物を提供する。

【1838】

40

別の特定の実施形態において、本発明は、以下の式(Ib51): $E^x - V^w - Z^v - P^u - M^9 - A^s - L^3 - P^u - Z^v - V^w - E^x$ (Ib51)の化合物を提供し、式(Ib51)において、sは、0、1、2、5、6、または7である。

【1839】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Ib51)の化合物を提供する。

【1840】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ib51)の化合物を提供する。

【1841】

50

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つが0ではない、式(Ib51)の化合物を提供する。

【1842】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つが0ではない、式(Ib51)の化合物を提供する。

【1843】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも2個のu、v、wまたはxが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ib51)の化合物を提供する。

【1844】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ib51)の化合物を提供する。

【1845】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも3つが同じ文字ではない、式(Ib51)の化合物を提供する。

【1846】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ib51)の化合物を提供する。

【1847】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wおよびxの合計が0ではない、式(Ib51)の化合物を提供する。

【1848】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、またはwのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Ib51)の化合物を提供する。

【1849】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、またはwのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ib51)の化合物を提供する。

【1850】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない、式(Ib51)の化合物を提供する。

【1851】

別の特定の実施形態において、本発明は、両方のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない、式(Ib51)の化合物を提供する。

【1852】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個のuが0ではない、式(Ib51)の化合物を提供する。

【1853】

別の特定の実施形態において、本発明は、uの両方が0ではない、式(Ib51)の化合物を提供する。

【1854】

別の特定の実施形態において、本発明は、wのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Ib51)の化合物を提供する。

【1855】

別の特定の実施形態において、本発明は、両方のwが0ではない、式(Ib51)の化合物を提供する。

【1856】

別の特定の実施形態において、本発明は、以下の式(Ib52): $E^x - V^w - Z^v - P^u - M^0 - A^0 - L^4 - P^u - Z$

10

20

30

40

50

$v-v^w-E^x$ (Ib52) の化合物を提供する。

【1857】

別の特定の実施形態において、本発明は、 u 、 v 、 w または x のうちの少なくとも1つが0ではない、式(Ib52)の化合物を提供する。

【1858】

別の特定の実施形態において、本発明は、 u 、 v 、 w または x のうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ib52)の化合物を提供する。

【1859】

別の特定の実施形態において、本発明は、 u 、 v 、 w または x のうちの少なくとも3つが0ではない、式(Ib52)の化合物を提供する。

10

【1860】

別の特定の実施形態において、本発明は、 u 、 v 、 w または x のうちの少なくとも4つが0ではない、式(Ib52)の化合物を提供する。

【1861】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも2個の u 、 v 、 w または x が0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ib52)の化合物を提供する。

【1862】

別の特定の実施形態において、本発明は、 u 、 v 、 w または x のうちの少なくとも3つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ib52)の化合物を提供する。

20

【1863】

別の特定の実施形態において、本発明は、 u 、 v 、 w または x のうちの少なくとも3つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも3つが同じ文字ではない、式(Ib52)の化合物を提供する。

【1864】

別の特定の実施形態において、本発明は、 u 、 v 、 w または x のうちの少なくとも4つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ib52)の化合物を提供する。

【1865】

別の特定の実施形態において、本発明は、 u 、 v 、 w および x の合計が0ではない、式(Ib52)の化合物を提供する。

30

【1866】

別の特定の実施形態において、本発明は、 u 、または w のうちの少なくとも1つが0ではない、式(Ib52)の化合物を提供する。

【1867】

別の特定の実施形態において、本発明は、 u 、または w のうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ib52)の化合物を提供する。

【1868】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個の u が0ではなく、そして少なくとも1個の w が0ではない、式(Ib52)の化合物を提供する。

40

【1869】

別の特定の実施形態において、本発明は、両方の u が0ではなく、そして少なくとも1個の w が0ではない、式(Ib52)の化合物を提供する。

【1870】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個の u が0ではない、式(Ib52)の化合物を提供する。

【1871】

別の特定の実施形態において、本発明は、 u の両方が0ではない、式(Ib52)の化合物を提供する。

50

【1872】

別の特定の実施形態において、本発明は、wのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Ib52)の化合物を提供する。

【1873】

別の特定の実施形態において、本発明は、両方のwが0ではない、式(Ib52)の化合物を提供する。

【1874】

(式(Ic)の化合物)

本発明の1つの実施形態において、式(I)の化合物は、式(Ic):



10

の化合物であり、式(Ic)において:

各Aは、 $-A^s$ から選択され;

各Mは、 $-M^t$ から選択され;

各Pは、 $-P^u$ から選択され;

各Zは、 $-Z^v$ から選択され;

各Vは、 $-V^w$ から選択され;

各Eは、 $-E^x$ から選択され;

各sは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または21であり;

各tは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、または11であり;

20

各uは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、10、11、12、13、または14であり;

各vは、0、1、2、3、4、5、または6であり;

各wは、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20または21であり;

各xは、0または1であり;

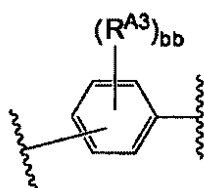
ここでs、t、u、v、w、およびxの合計は0ではなく;

各 A^0 は独立して:

【1875】

【化381】

30



【1876】

であり、ここで:

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

40

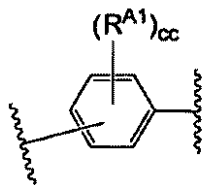
各bbは独立して、0、1、2、3、または4であるか;あるいは

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

各 A^1 は独立して:

【1877】

【化 3 8 2】



【1 8 7 8】

であり、ここで:

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

10

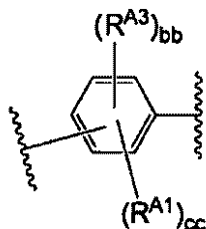
各 R^4 は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され;

各 cc は独立して、1、2、3、または4であり;

各 A^2 は独立して:

【1 8 7 9】

【化 3 8 3】



20

【1 8 8 0】

であり、ここで:

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

30

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

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

40

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

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

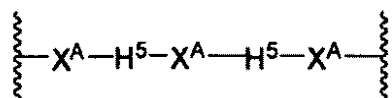
各 A^3 は独立して、1個、2個、または3個の窒素原子を含む六員ヘテロ芳香族環であり、この環は、1個以上の R^{A1} 基で置換されており、そしてこの環は、1個以上の R^{A3} 基で必要に応じて置換されており;

各 A^4 は独立して:

50

【 1 8 8 1 】

【 化 3 8 4 】



【 1 8 8 2 】

であり、ここで:

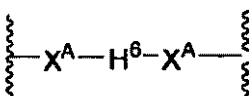
各 H^5 は独立して、フェニル環または六員ヘテロ芳香族環であり、この H^5 は、 $\text{R}^{\text{A}1}$ および $\text{R}^{\text{A}3}$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして各 X^{A} は独立して、0、NR、SO、 SO_2 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}$ 、 $\text{CR}=\text{CR}$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})\text{NR}$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、

10

各 A^5 は独立して:

【 1 8 8 3 】

【 化 3 8 5 】



【 1 8 8 4 】

であり、ここで:

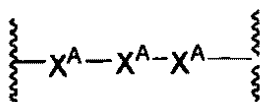
20

各 H^6 は独立して、フェニル環または六員ヘテロ芳香族環であり、この H^6 は、 $\text{R}^{\text{A}1}$ および $\text{R}^{\text{A}3}$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして各 X^{A} は独立して、0、NR、SO、 SO_2 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}$ 、 $\text{CR}=\text{CR}$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})\text{NR}$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず;ただし、少なくとも1個の X^{A} は存在し;

各 A^6 は独立して:

【 1 8 8 5 】

【 化 3 8 6 】



30

【 1 8 8 6 】

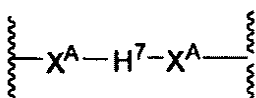
であり、ここで:

各 X^{A} は独立して、0、NR、SO、 SO_2 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}$ 、 $\text{CR}=\text{CR}$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず;ただし、少なくとも1個の X^{A} は存在し;

各 A^7 は独立して:

【 1 8 8 7 】

【 化 3 8 7 】



40

【 1 8 8 8 】

であり、ここで:

各 H^7 は独立して、五員ヘテロ芳香族環であり、この H^7 は、 $\text{R}^{\text{A}1}$ および $\text{R}^{\text{A}3}$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

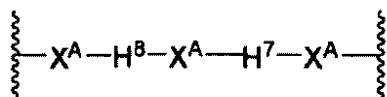
各 X^{A} は独立して、0、NR、SO、 SO_2 、 $\text{C}(=\text{O})$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})$ 、 $\text{C}(=\text{O})\text{NR}$ 、 $\text{CR}=\text{CR}$ 、 $\text{NRC}(=\text{O})\text{NR}$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず;

各 A^8 は独立して:

【 1 8 8 9 】

50

【化 3 8 8】



【1 8 9 0】

であり、ここで:

各 H^7 は独立して、五員ヘテロ芳香族環であり、この H^7 は、 $\text{R}^{\text{A}1}$ および $\text{R}^{\text{A}3}$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

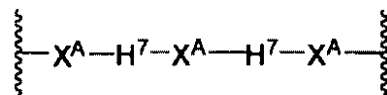
各 H^8 は独立して、 $\text{R}^{\text{A}1}$ および $\text{R}^{\text{A}3}$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されているフェニル環であり;そして

各 X^{A} は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず;

各 A^9 は独立して:

【1 8 9 1】

【化 3 8 9】



【1 8 9 2】

であり、ここで:

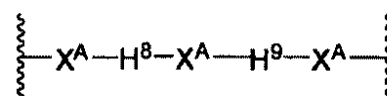
各 H^7 は独立して、五員ヘテロ芳香族環であり、この H^7 は、 $\text{R}^{\text{A}1}$ および $\text{R}^{\text{A}3}$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

各 X^{A} は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず;

各 A^{10} は独立して:

【1 8 9 3】

【化 3 9 0】



【1 8 9 4】

であり、ここで:

各 H^8 は独立して、 $\text{R}^{\text{A}1}$ および $\text{R}^{\text{A}3}$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されているフェニル環であり;

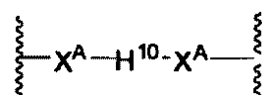
各 H^9 は独立して、 $\text{R}^{\text{A}1}$ および $\text{R}^{\text{A}3}$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている六員ヘテロ芳香族環であり;そして

各 X^{A} は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず、

各 A^{11} は独立して:

【1 8 9 5】

【化 3 9 1】



【1 8 9 6】

であり、ここで:

各 X^{A} は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず;

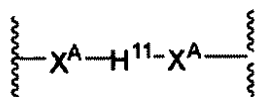
各 H^{10} は独立して、5個～15個の炭素の不飽和、部分不飽和または飽和の二環式環系であり、この二環式環系は、必要に応じてアリールに縮合しており、この H^{10} は、オキソ、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、および(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;そして

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

各 A^{12} は独立して:

【1897】

【化392】



【1898】

であり、ここで:

各 X^A は独立して、O、NR、SO、 SO_2 、 $C(=O)$ 、 $NRC(=O)$ 、 $C(=O)NR$ 、 $CR=CR$ 、 $NRC(=O)NR$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず;

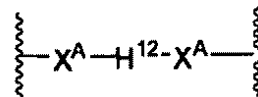
各 H^{11} は独立して、1個以上のヘテロ原子を含む5個～15個の炭素の不飽和、部分不飽和または飽和の二環式環系であり、この二環式環系は、必要に応じてアリールに縮合しており、この H^{11} は、オキソ、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニル、シアノ、ニトロ、 SOR^4 、 SO_2R^4 、 $-アルキルSO_2R^4$ 、ハロアルコキシ、シアノアルキル、 $NR^4SO_2R^4$ 、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、および(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;そして

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

各 A^{13} は独立して:

【1899】

【化393】



【1900】

であり、ここで:

各 H^{12} は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、縮合芳香族二環式炭素環であり;そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、 SO_2 、 $C(=O)$ 、 $NRC(=O)$ 、 $C(=O)NR$ 、 $CR=CR$ 、 $NRC(=O)NR$ 、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず;

各 A^{14} は独立して:

【1901】

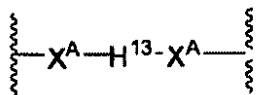
10

20

30

40

【化 3 9 4】



【1 9 0 2】

であり、ここで:

各 H^{13} は独立して、縮合芳香族二環式複素環であり、この複素環は、その環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、この環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

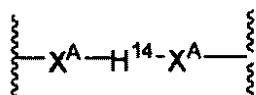
10

各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず;

各 A^{15} は独立して:

【1 9 0 3】

【化 3 9 5】



【1 9 0 4】

であり、ここで:

20

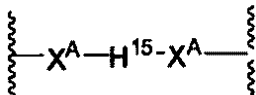
各 H^{14} は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式炭素環であり;そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず;

各 A^{16} は独立して:

【1 9 0 5】

【化 3 9 6】



【1 9 0 6】

であり、ここで:

30

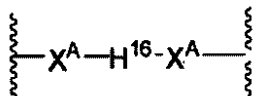
各 H^{15} は独立して、縮合した不飽和、部分不飽和または飽和の三環式複素環であり、この複素環は、その環系に少なくとも1個のヘテロ原子を含み、この環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず;

各 A^{17} は独立して:

【1 9 0 7】

【化 3 9 7】



【1 9 0 8】

であり、ここで:

40

各 H^{16} は独立して、1個の環が芳香族であり別の環が部分飽和または完全飽和である、縮合二環式炭素環式環系であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;そして

各 X^A は独立して、O、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、ア

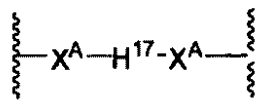
50

レニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず；

各 A^{18} は独立して：

【1909】

【化398】



【1910】

であり、ここで：

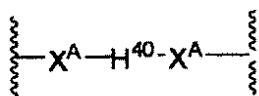
各 H^{17} は独立して、1個の環が芳香族であり別の環が部分飽和または完全飽和である、少なくとも1個のヘテロ原子を含む縮合二環式環系であり、この環系は、オキソ、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず；

各 A^{21} は独立して：

【1911】

【化399】



【1912】

であり、ここで：

各 H^{40} は独立して、反芳香族の単環式または縮合した炭素環式環系であり、この炭素環式環系は、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；そして

各 X^A は独立して、0、NR、SO、SO₂、C(=O)、NRC(=O)、C(=O)NR、CR=CR、NRC(=O)NR、アレニル、もしくはアルキニルであるか、または存在せず；

各 M^0 は独立して、1個以上のアルコキシカルボニル、アルキル、アリールアルコキシカルボニル、カルボキシ、ハロアルキル、(NR^aR^b)カルボニルおよびトリアルキルシリルアルコキシアルキルで必要に応じて置換された五員ヘテロアリール基であり；

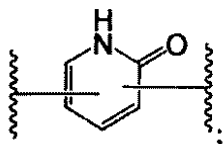
各 M^1 は独立して、-C(=O)NH-、-C(=O)NH-C(R^M)₂-、-NHC(=O)-、-C(R^M)₂NHC(=O)-、-NHC(=O)NR^M-、-NHC(=O)O-から選択され；ここで各 R^M は独立して、Hおよびアルキルから選択され；

各 M^2 は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている六員ヘテロ芳香族環であり；

各 M^3 は独立して：

【1913】

【化400】



【1914】

であり；

各 M^4 は独立して：

【1915】

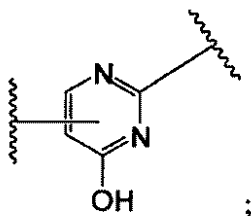
10

20

30

40

【化 4 0 1】



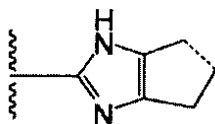
【1 9 1 6】

であり;

各 M^5 は独立して;

【1 9 1 7】

【化 4 0 2】



【1 9 1 8】

であり、ここで---で表わされる結合は、Pについて定義される環に縮合しており;

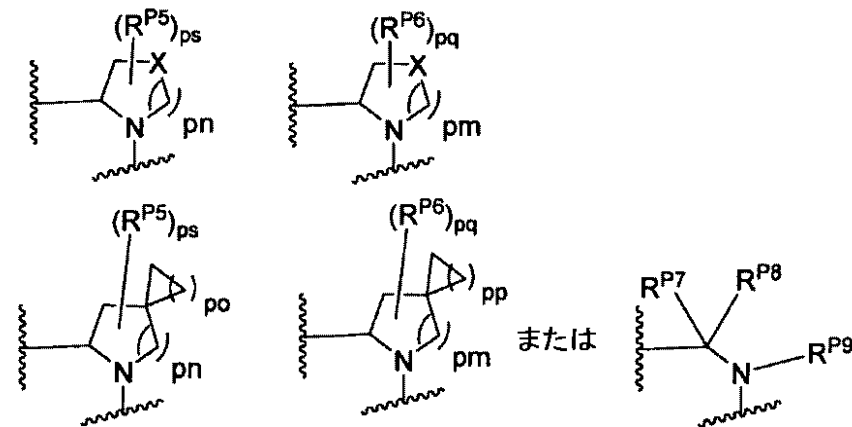
各 M^6 は独立して、5個~15個の原子を含む二環式有橋環系であり、これらの原子のうちの少なくとも1個は、ヘテロ原子であり;各 M^7 は独立して、ピリド-ジ-イルであり;各 M^8 は独立して、1個以上のヘテロ原子を含み、1個または2個のオキソで必要に応じて置換されている、部分飽和または飽和の五員環であり;各 M^9 は独立して、1個以上の R^{P11} で必要に応じて置換されている、縮合二環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり;各 M^{10} は独立して、五員ヘテロアリアル基であり;

各 M^{11} は独立して、1個以上のオキソ、ハロ、 $-R^{M7}$ 、 $-OR^{M7}$ 、 $-SR^{M7}$ 、 $-N(R^{M7})_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CCl_3$ 、 $-OCF_3$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-N(R^{M7})C(=O)R^{M7}$ 、 $-C(=O)R^{M7}$ 、 $-OC(=O)R^{M7}$ 、 $-C(O)OR^{M7}$ 、 $-C(=O)NR^{M7}$ 、 $-S(=O)R^{M7}$ 、 $-S(=O)_2OR^{M7}$ 、 $-S(=O)_2R^{M7}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{M7}$ 、または $-S(=O)_2NR^{M7}$ で必要に応じて置換されている、縮合三環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり;

各 R^{M7} は独立して、 $-H$ 、アルキル、アリアル、アリアルアルキル、または複素環であり;各 P^0 は独立して;

【1 9 1 9】

【化 4 0 3】



【1 9 2 0】

であり、ここで:

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

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;R^{Pa}およびR^{Pb}は各々独立して、H、アルキル、アリール、またはアリールアルキルであるか;あるいはR^{Pa}およびR^{Pb}は、これらが結合している原子と一緒になって複素環を形成し;

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり;

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり;

poおよびppは独立して、1、2、または3であり;

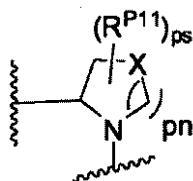
R^{P7}およびR^{P8}は各々独立して、水素、アルケニル、アルコシアルキル、アルキル、ハロアルキル、および(NR^{Pa}R^{Pb})アルキルから選択されるか;あるいはR^{P7}およびR^{P8}は、これらが結合している炭素原子と一緒になって、五員または六員の飽和環を形成し、この飽和環は、NR^{Pz}、O、およびSから選択される1個または2個のヘテロ原子を必要に応じて含み;ここでR^{Pz}は水素およびアルキルから選択され;

R^{P9}は水素およびアルキルから選択され;

各P¹は独立して:

【1921】

【化404】



【1922】

であり、ここで:

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

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

少なくとも1個のR^{P11}は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、(NR^hR^h)スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルコシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、(NR^hR^h)アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、-NR^{hh}R^h、(NR^{hh}R^h)アルキル、(NR^{hh}R^h)カルボニルから選択され、ここで各R^hは独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり;そして2個のR^h基が存在する

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

10

psは、1、2、3、または4であり；

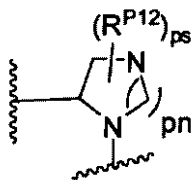
pnは、0、1、または2であり；

20

各 P^2 は独立して：

【1 9 2 3】

【化 4 0 5】



【1 9 2 4】

30

であり、ここで：

各 R^{P12} は独立して、 R^{P5} 、 R^{P11} 、 $-C(=O)OR^h$ 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^hR^h) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコキシアルキルオキシ、ハロアルコキシアルキルオキシ、シクロアルコキシアルキルオキシ、アリールオキシアルキルオキシ、ヘテロアリールオキシアルキルオキシ、ヘテロシクロオキシアルキルオキシ、 (NR^hR^h) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され；ここで各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり；そして2個の R^h 基が存在する場合、これらの R^h 基は、これらが結合している原子と一緒に、4員～15員の複素環式環を形成し得；

40

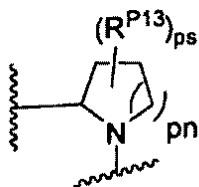
psは、1、2、3、または4であり；

pnは、0、1、または2であり；

各 P^3 は独立して、式：

【1 9 2 5】

【化 4 0 6】



【1 9 2 6】

の環であり、ここで：

この環は、1 個以上のオキソ基で置換されており；

10

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

20

て、4員～15員の複素環式環を形成し得；

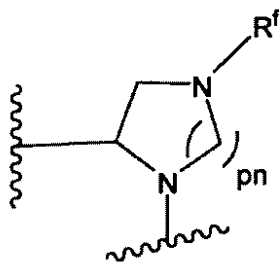
psは、0、1、2、3、または4であり；

pnは、0、1、または2であり；

各 P^4 は独立して、式：

【1 9 2 7】

【化 4 0 7】



30

【1 9 2 8】

の環であり、ここで：

この環は、1 個以上の基 R^{P14} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P14} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そして同じ炭素に結合している2 個の基 R^{P14} が、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

40

pnは、0、1、または2であり；

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

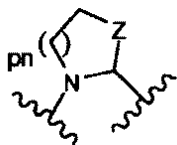
50

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

各 P^5 は独立して、式：

【1929】

【化408】



10

【1930】

の環であり、ここで：

この環は、1個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そして同じ炭素に結合している2個の基 R^{P15} が、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

20

pnは、0、1、または2であり；

Zは、0、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

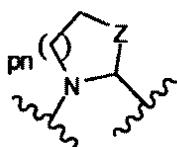
各 R^f は独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニ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

30

各 P^6 は独立して、式：

【1931】

【化409】



40

【1932】

の環であり、ここで：

この環は、1個以上のオキソで置換されており、そして1個以上の基 R^{P16} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P16} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

Zは、0、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

50

pnは、0、1、または2であり；

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

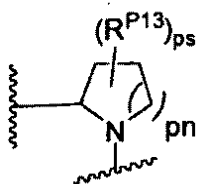
10

各 P^7 は、有橋5員～15員二環式複素環式環であり、この複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P^6} および $R^{P^{11}}$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^8 は独立して、式：

【1 9 3 3】

【化 4 1 0】



20

【1 9 3 4】

の環であり、ここで：

psは、2、3、4、5、または6であり；

pnは、0、1または2であり；

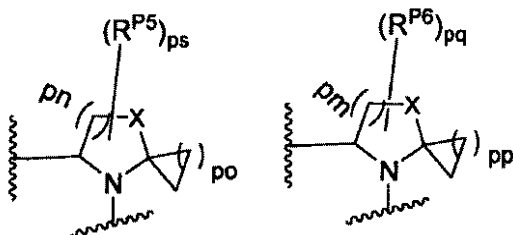
各 $R^{P^{13}}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{P^a}R^{P^b}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合において、同じ炭素に結合している2個の基 $R^{P^{13}}$ は、これらが結合している炭素と一緒にあり、4員～6員の複素環式環を形成し；

30

各 P^{10} は独立して：

【1 9 3 5】

【化 4 1 1】



40

【1 9 3 6】

であり、ここで：

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

各 $R^{P^{10}}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキ

50

シ、および $\text{-NR}^{\text{Pa}}\text{R}^{\text{Pb}}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $\text{-NR}^{\text{Pa}}\text{R}^{\text{Pb}}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

pq および ps は独立して、0、1、2、3、または4であり；

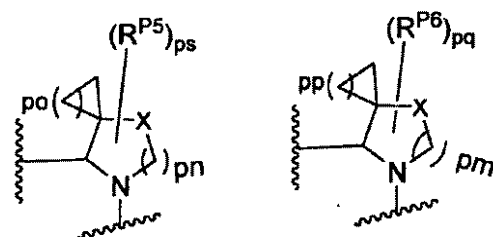
pm および pn は独立して、0、1、または2であり；

po および pp は独立して、1、2、または3であり；

各 P^{11} は独立して：

【1937】

【化412】



10

20

【1938】

であり、ここで：

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

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $\text{-NR}^{\text{Pa}}\text{R}^{\text{Pb}}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $\text{-NR}^{\text{Pa}}\text{R}^{\text{Pb}}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

30

pq および ps は独立して、0、1、2、3、または4であり；

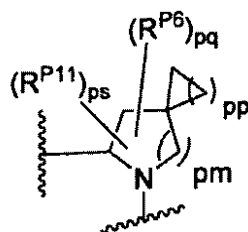
pm および pn は独立して、0、1、または2であり；

po および pp は独立して、1、2、または3であり；

各 P^{12} は独立して：

【1939】

【化413】



40

【1940】

であり、ここで：

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $\text{-NR}^{\text{Pa}}\text{R}^{\text{Pb}}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した

50

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

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmは独立して、0、1、または2であり；

ppは独立して、1、2、または3であり；

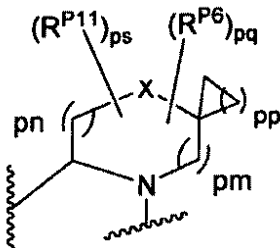
psは、1、2、3、または4であり；

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

各 P^{13} は独立して：

【1 9 4 1】

【化 4 1 4】



【1 9 4 2】

であり、ここで：

Xは、O、S、 $S(O)$ 、 SO_2 、または NR^h から選択され；

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^aR^b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個

10

20

30

40

50

のアルキル基で必要に応じて置換されており；

pqは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であるが、pnとpmとの合計は、0より大きく；

ppは独立して、1、2、または3であり；

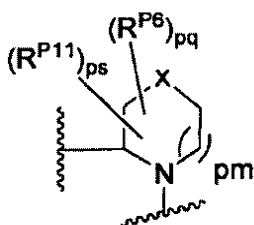
psは、1、2、3、または4であり；

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

各 P^{14} は独立して：

【1 9 4 3】

【化 4 1 5】



【1 9 4 4】

であり、ここで：

この環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

Xは NR^f であり；

各 R^f は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、

10

20

30

40

50

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

各 R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

pq は独立して、0、1、2、3、または4であり；

pm は独立して、0、1、または2であり；

ps は、1、2、3、または4であり；

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

各 $-Z^0$ -は、 $-C(=O)$ -または $-C(=S)$ -であり；

各 $-Z^1$ -は独立して、結合、または $-C(R^{Z1})_2$ -であり；ここで各 R^{Z1} は独立して、 H 、アルキル、ハロアルキル、またはハロであり；

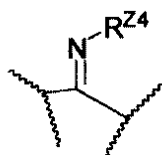
各 $-Z^2$ -は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、飽和または部分不飽和の $(C_3 \sim C_8)$ シクロアルキルであり；

各 $-Z^3$ -は独立して、 R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、飽和、部分不飽和、または芳香族の4員～8員の複素環式環またはヘテロアリール環であり；

各 $-Z^4$ -は独立して：

【1945】

【化416】



【1946】

であり、ここで各 R^{Z4} は独立して、 H 、アルキル、シアノ、アリール、またはヘテロアリールであり；

各 $-Z^5$ -は独立して：

【1947】

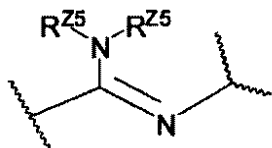
10

20

30

40

【化 4 1 7】



【1 9 4 8】

であり、ここで各 R^{Z5} は独立して、H、アルキル、シアノ、アリール、またはヘテロアリールであるか;あるいは2個の R^{Z5} が、これらが結合している窒素と一緒にあって、4員~8員の複素環式環を形成し、この複素環式環は、1個以上のオキソ、ならびに R^{A1} および R^{A3} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

各 Z^6 -は独立して、 $-C(R^{Z1})-$ であり、そしてPに二重結合しており;ここで R^{Z1} は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、またはハロであり;

各 E^0 は独立して、 $-NR^{Ec}R^{Ed}$ であり、ここで

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

各 E^1 は独立して、 $-OC(=O)NR^{Ee}R^{Ef}$ であり、ここで各 R^{Ee} および R^{Ef} は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、 (NR^{Ef}) アルキル、 (NR^{Ef}) アルキルカルボニル、 (NR^{Ef}) カルボニル、 (NR^{Ef}) スルホニル、 $-C(NCN)OR'$ 、および $-C(NCN)NR^XR^Y$ から選択され、ここで R' は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてアリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、およびヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分は、1個の $-NR^{Ef}$ 基で必要に応じてさらに置換されており;そしてアリール、ならびにアリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、およびアリールスルホニルのアリール部分、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、およびヘテロシクリルオキシ

カルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、アルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されているか;あるいは R^{Ee} および R^{Ef} は、これらが結合している窒素原子と一緒にあって、複素環を形成し;

各 V^0 は独立して、H、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、CO、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、NRRCOアルキルであり、ここで各Rは独立して、水素およびアルキルから選択され;

10

ここでアリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個の基で必要に応じて置換されており;

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

20

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

30

各 V^1 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、シアノアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

40

各 V^2 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ハロアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^3 は独立して、1個以上のオキソで置換されており、そしてシクロアルキル、ハロ、アリール、アルケニル、およびシアノから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、アルキルであり;

各 V^4 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NRaRbC(=O)O-$ から独立して選択される1個

50

各 V^{17} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、シクロアルキルアルキルオキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{18} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロシクロオキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{19} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロシクロアルキルオキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

各 V^{20} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロアリールオキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;そして

各 V^{21} は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ヘテロアリールアルキルアルコキシアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択される。

10

20

【1949】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、 $M^0-A-A-M^0$ 、 $M^0-A-A-M^9$ 、 $M^9-A-A-M^0$ 、または $M^9-A-A-M^9$ 、 $M^{10}-A-A-M^0$ 、 $M^0-A-A-M^{10}$ 、 $M^{10}-A-A-M^9$ 、 $M^9-A-A-M^{10}$ 、または $M^{10}-A-A-M^{10}$ を含む。

【1950】

本発明の別の特定の実施形態において、 $-A-A-$ は $-A^0-A^5-$ である。

【1951】

本発明の別の特定の実施形態において、 $-A-A-$ は $-A^0-A^{13}-$ である。

【1952】

本発明の別の特定の実施形態において、 $-A-A-$ は $-A^{13}-A^{13}-$ である。

30

【1953】

本発明の別の特定の実施形態において、 $-A-A-$ は $-A^0-A^{11}-$ である。

【1954】

本発明の別の特定の実施形態において、 $-A-A-$ は $-A^{13}-A^6-$ である。

【1955】

本発明の別の特定の実施形態において、1個のAは A^0 であり、そして1個のAは A^5 であり、ここで A^5 における1個の X^A は存在せず、そして A^5 における他の X^A はアルキニルである。

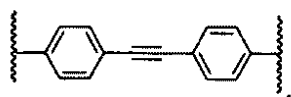
【1956】

本発明の別の特定の実施形態において、 $-A^0-A^5-$ は、以下の構造:

40

【1957】

【化418】



【1958】

を有する。

【1959】

本発明の別の特定の実施形態において、1個のAは A^0 であり、そして1個のAは A^{13} であ

50

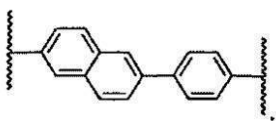
り、ここで A^{13} における両方の X^A は存在しない。

【1960】

本発明の別の特定の実施形態において、 $-A^0-A^{13}-$ は、以下の構造：

【1961】

【化419】



【1962】

10

を有する。

【1963】

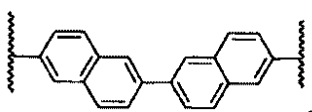
本発明の別の特定の実施形態において、 $A-A$ は $A^{13}-A^{13}$ であり、ここで両方の A^{13} における全ての X^A は存在しない。

【1964】

本発明の別の特定の実施形態において、 $-A^{13}-A^{13}-$ は、以下の構造：

【1965】

【化420】



20

【1966】

を有する。

【1967】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A-A$ は A^0-A^{11} であり、ここで A^0 と A^{11} との両方における全ての X^A は、存在しないかまたはアルキニルである。

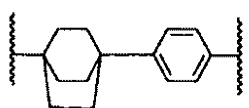
【1968】

本発明の別の特定の実施形態において、 $-A^0-A^{11}-$ は、以下の構造：

【1969】

30

【化421】



【1970】

を有する。

【1971】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、 A^{13} における全ての X^A が存在しない、1個の A^{13} および1個の A^6 を含む。

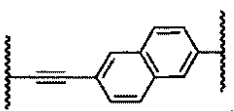
40

【1972】

本発明の別の特定の実施形態において、 $-A^{13}-A^6-$ は、以下の構造：

【1973】

【化422】



【1974】

を有する。

50

【1975】

本発明の別の特定の実施形態において、 M^0 はイミダゾリルであり、そして M^9 はベンゾイミダゾリルである。

【1976】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、2個の A^0 を含み、そして1個のMは M^9 である。

【1977】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、2個の A^0 を含み、そして1個のMは M^0 であり、そして別のMは M^9 である。

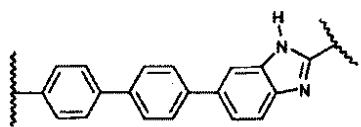
【1978】

10

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、以下の構造：

【1979】

【化423】



【1980】

を有する $A^0-A^0-M^9$ を含む。

20

【1981】

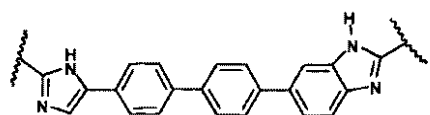
本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、 $M^0-A^0-A^0-M^9$ を含む。

【1982】

本発明の別の特定の実施形態において、 $M^0-A^0-A^0-M^9$ は、以下の構造：

【1983】

【化424】



30

【1984】

を有する。

【1985】

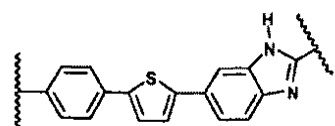
本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、 $A^0-A^7-M^9$ を含む。

【1986】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^0-A^7-M^9$ は、以下の構造：

【1987】

【化425】



40

【1988】

を有する。

【1989】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、1個または2個のMを含み、そして各Mは M^0 である。

【1990】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、1個または2個のMを含み

50

、そして各Mはイミダゾリルである。

【1991】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、1個または2個のMを含み、そして各Mは M^9 である。

【1992】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、1個または2個のMを含み、そして各Mはベンゾイミダゾリルである。

【1993】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、2個のMを含み、ここで1個のMは M^0 であり、そして1個のMは M^9 である。

10

【1994】

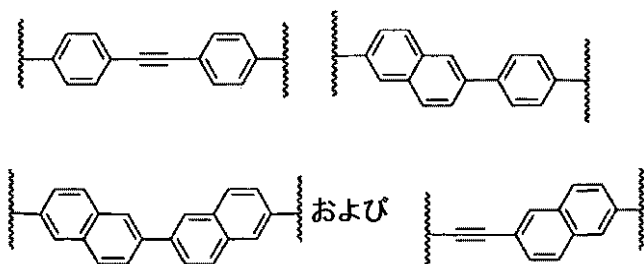
本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、2個のMを含み、ここで1個のMはイミダゾリルであり、そして1個のMはベンゾイミダゾリルである。

【1995】

本発明の別の特定の実施形態において、A-Aは：

【1996】

【化426】



20

【1997】

から選択される。

【1998】

本発明の別の特定の実施形態において、-M-A-A-M-は、 M^0 -A-A- M^0 、 M^0 -A-A- M^9 、 M^9 -A-A- M^0 、および M^9 -A-A- M^9 から選択される。

30

【1999】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物M-A-A-Mは、 M^{10} -A-A- M^0 、 M^0 -A-A- M^{10} 、 M^{10} -A-A- M^9 、 M^9 -A-A- M^{10} 、および M^{10} -A-A- M^{10} から選択される。

【2000】

本発明の別の特定の実施形態において、各Mは独立して、5員ヘテロアリアル環である。

【2001】

本発明の別の特定の実施形態において、各Mは2,4-イミダゾールジイルである。

【2002】

本発明の別の特定の実施形態において、Mは M^6 である。

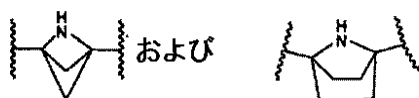
【2003】

40

本発明の別の特定の実施形態において、Mは：

【2004】

【化427】



【2005】

から選択される。

【2006】

50

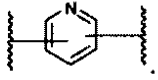
本発明の別の特定の実施形態において、MはM⁷である。

【2007】

本発明の別の特定の実施形態において、Mは：

【2008】

【化428】



【2009】

である。

【2010】

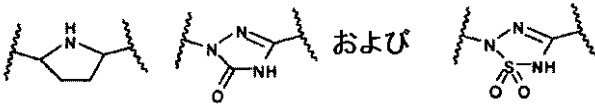
本発明の別の特定の実施形態において、MはM⁸である。

【2011】

本発明の別の特定の実施形態において、Mは：

【2012】

【化429】



【2013】

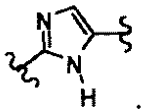
からなる群より選択される。

【2014】

本発明の別の特定の実施形態において、M⁰は：

【2015】

【化430】



【2016】

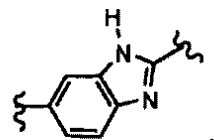
である。

【2017】

本発明の別の特定の実施形態において、Mは：

【2018】

【化431】



【2019】

であるM⁹である。

【2020】

本発明の別の特定の実施形態において、s、t、u、v、w、およびxの合計は0ではない。

【2021】

本発明の別の特定の実施形態において、s、t、u、v、w、およびxのうちの少なくとも2つは0以外である。

【2022】

10

20

30

40

50

本発明の別の特定の実施形態において、s、t、u、v、w、およびxのうちの少なくとも3つは0以外である。

【2023】

本発明の別の特定の実施形態において、s、t、u、v、w、およびxのうちの少なくとも4つは0以外である。

【2024】

本発明の別の特定の実施形態において、s、t、u、v、w、およびxのうちの少なくとも5つは0以外である。

【2025】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、式(Ic1): $E^0-V^0-Z^0-P-M^0-A^{13}-A^6-M-P-Z^0-V^0-E^0$ (Ic1)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。 10

【2026】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、式(Ic2): $E^0-V^0-Z^0-P-M^9-A^{13}-A^6-M-P-Z^0-V^0-E^0$ (Ic2)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。

【2027】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、式(Ic3): $E^0-V^0-Z^0-P-M^{10}-A^{13}-A^6-M-P-Z^0-V^0-E^0$ (Ic3)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。 20

【2028】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、式(Ic4): $E^0-V^0-Z^0-P-M^{11}-A^{13}-A^6-M-P-Z^0-V^0-E^0$ (Ic4)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。

【2029】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、式(Ic5): $E^0-V^0-Z^0-P-M^0-A^{13}-A^0-M-P-Z^0-V^0-E^0$ (Ic5)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。

【2030】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、式(Ic6): $E^0-V^0-Z^0-P-M^9-A^{13}-A^0-M-P-Z^0-V^0-E^0$ (Ic6)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。 30

【2031】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、式(Ic7): $E^0-V^0-Z^0-P-M^{10}-A^{13}-A^0-M-P-Z^0-V^0-E^0$ (Ic7)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。

【2032】

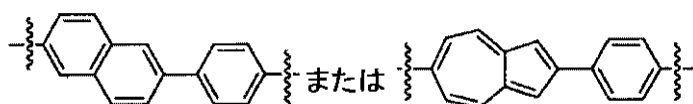
本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、式(Ic8): $E^0-V^0-Z^0-P-M^{11}-A^{13}-A^0-M-P-Z^0-V^0-E^0$ (Ic8)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。 40

【2033】

本発明の別の特定の実施形態において、 $A^{13}-A^0$ は:

【2034】

【化432】



【2035】

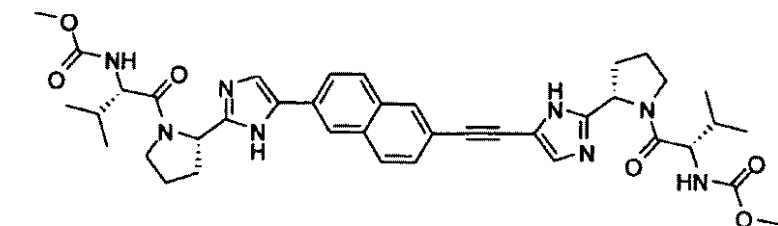
である。

【2036】

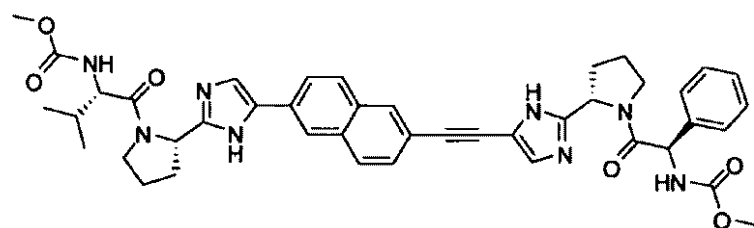
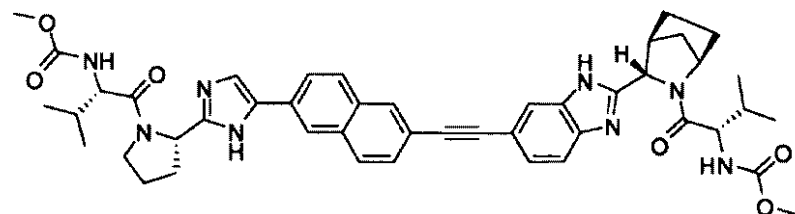
本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は：

【2037】

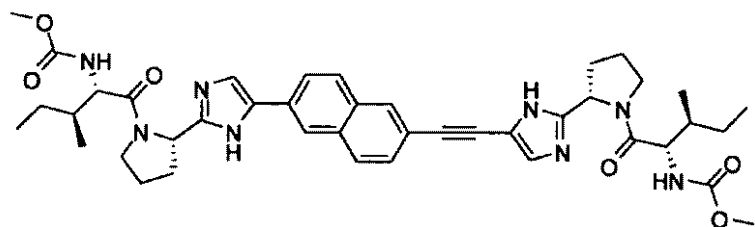
【化433】



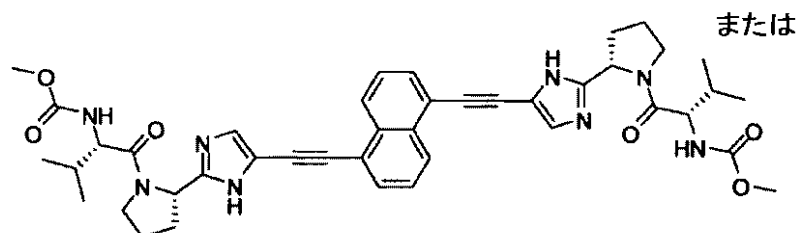
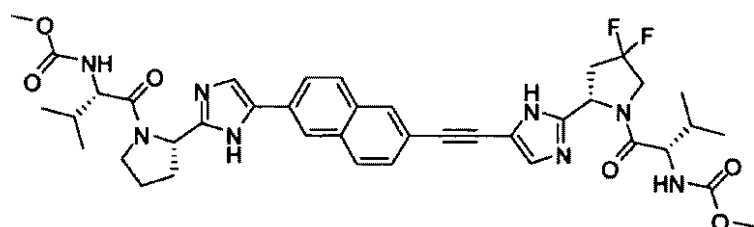
10



20



30



40

【2038】

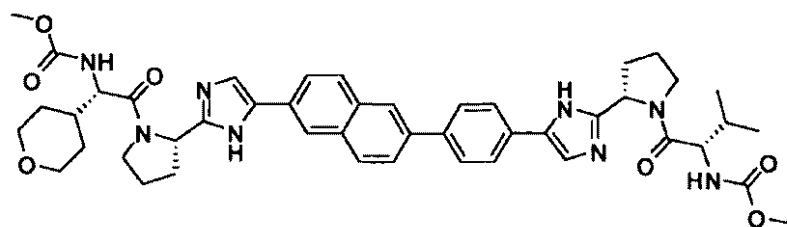
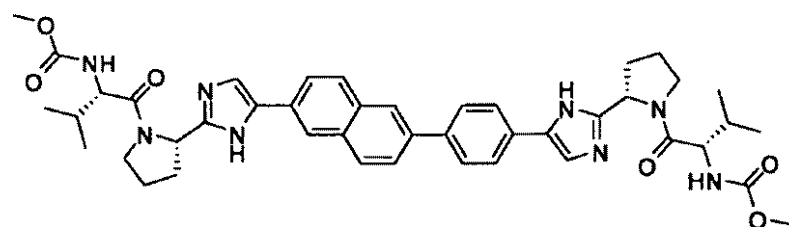
またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。

【2039】

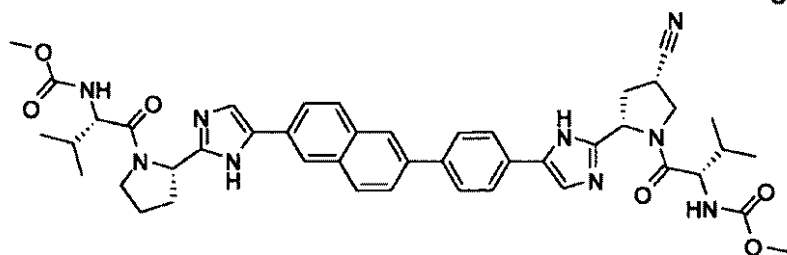
本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は：

【2040】

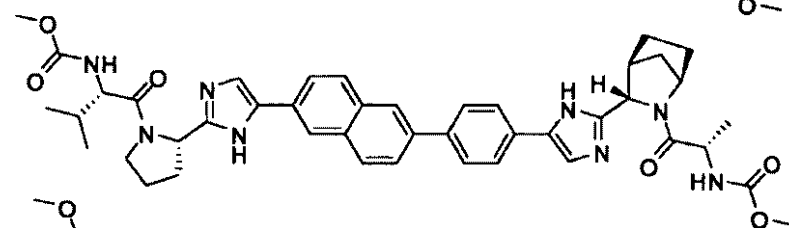
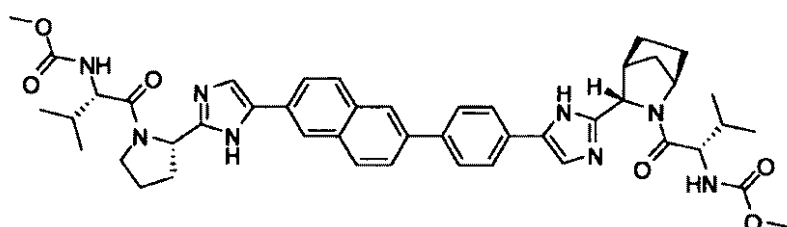
【化 4 3 4】



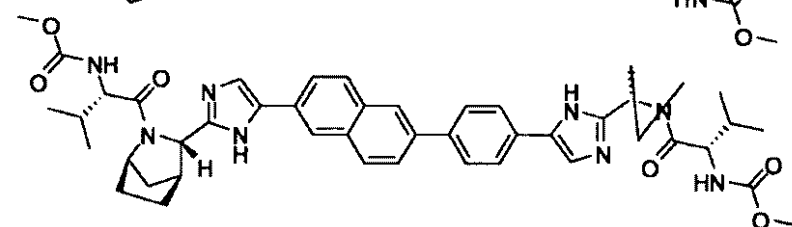
10



20

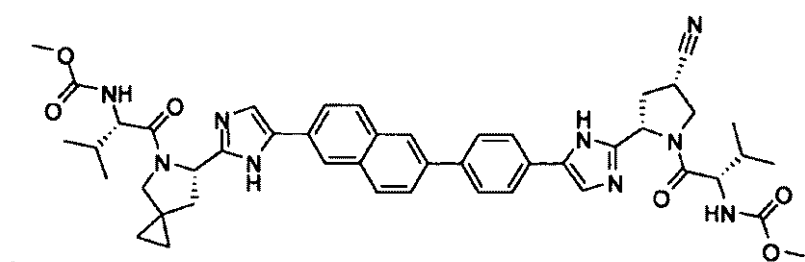


30

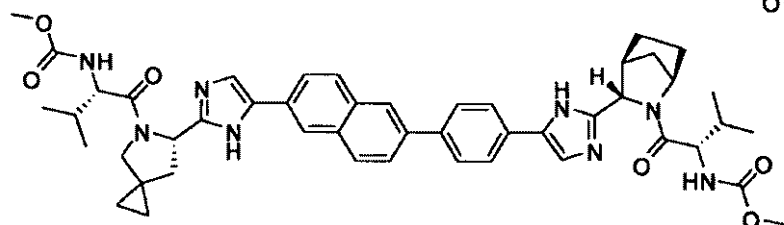


【 2 0 4 1】

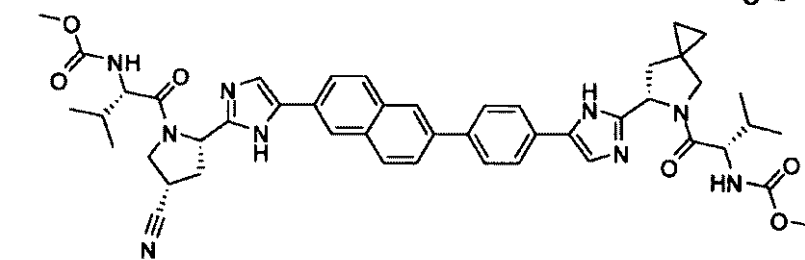
【化 4 3 5】



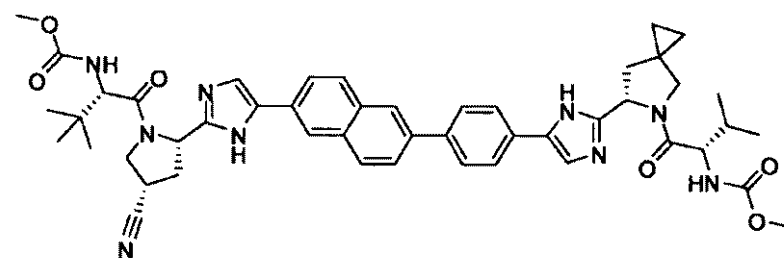
10



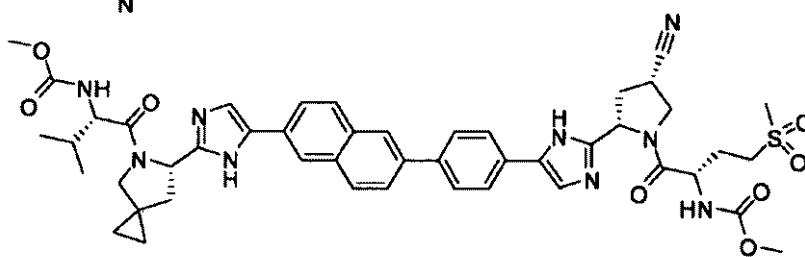
20



30

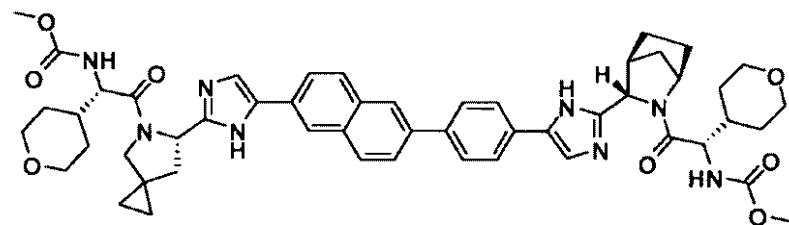
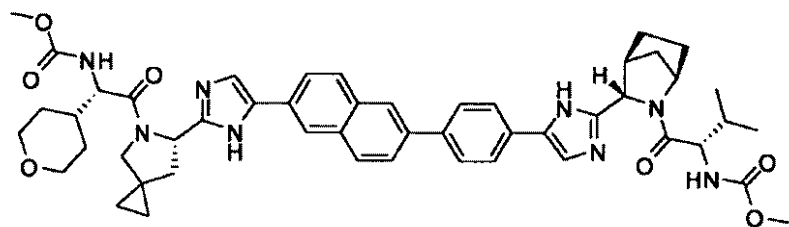


40

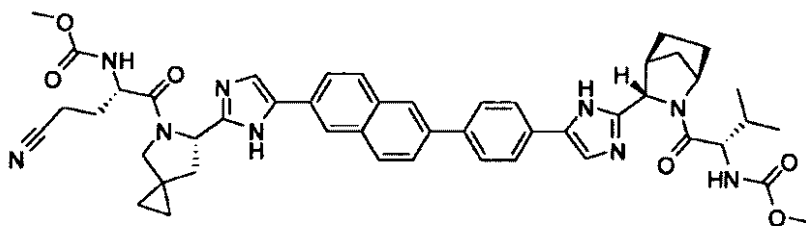


【 2 0 4 2 】

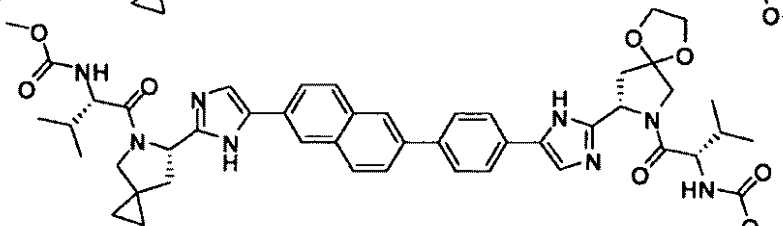
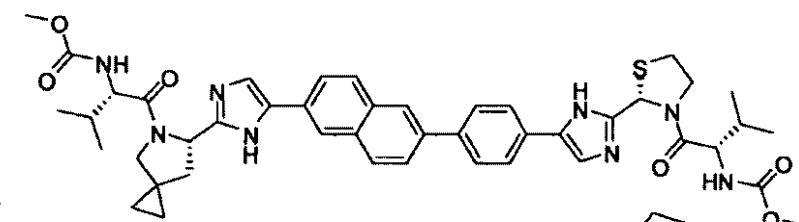
【化 4 3 6】



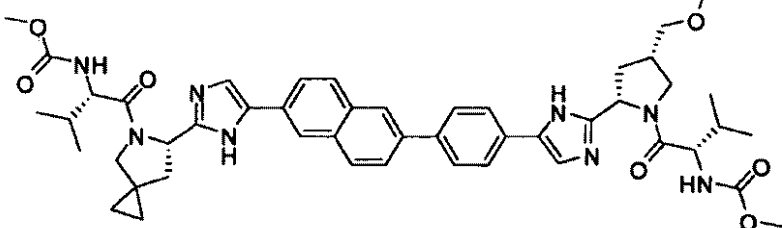
10



20



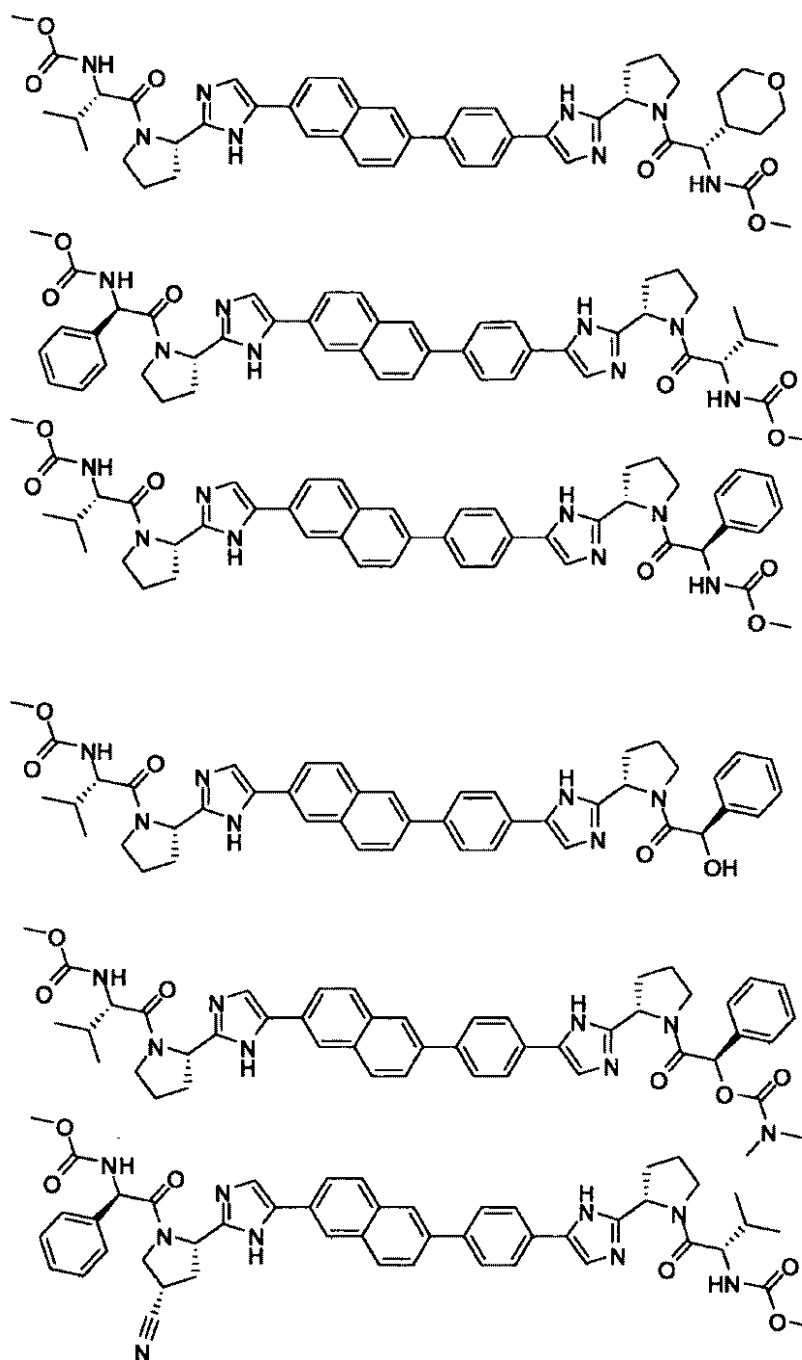
30



40

【 2 0 4 3 】

【化 4 3 7】



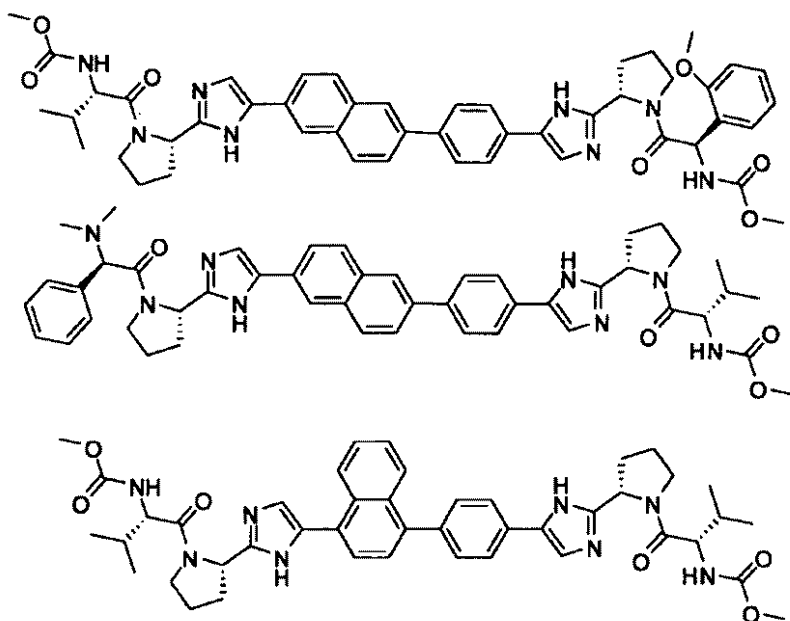
10

20

30

【 2 0 4 4】

【化 4 3 8】



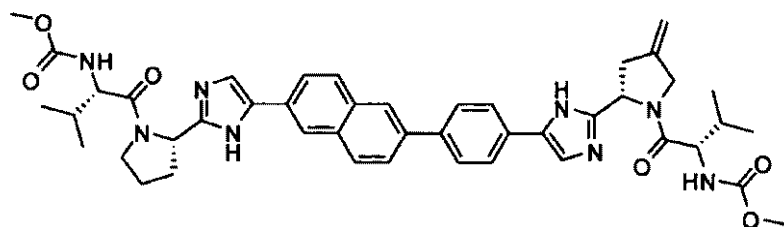
10

20

30

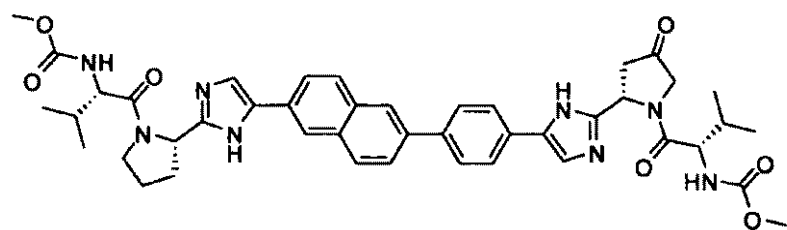
【 2 0 4 5】

【化 4 3 9】



40

または



50

【2046】

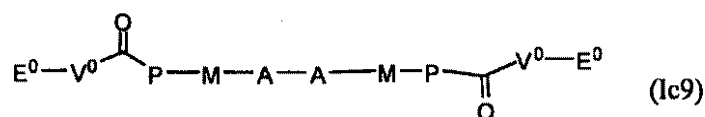
またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。

【2047】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、式(Ic9)：

【2048】

【化440】



10

【2049】

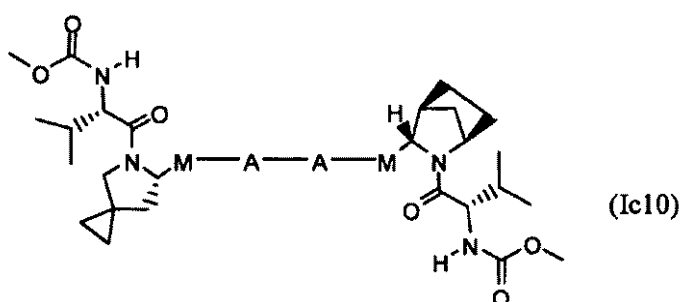
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。

【2050】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、式(Ic10)：

【2051】

【化441】



20

【2052】

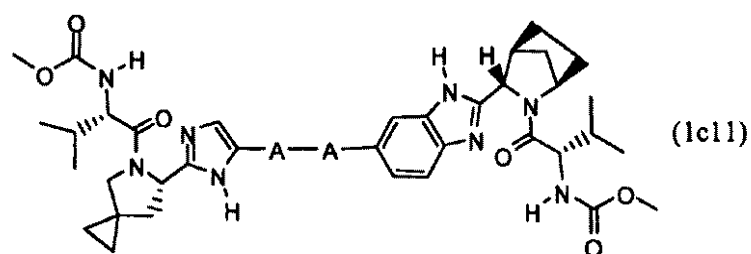
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。

【2053】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、式(Ic11)：

【2054】

【化442】



30

【2055】

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグである。

【2056】

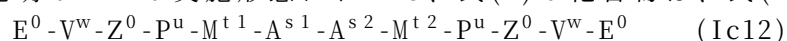
本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、-A-A-が-A¹³-A⁶-である、式(Ic9)、式(Ic10)、または(Ic11)の化合物である。

【2057】

本発明の別の特定の実施形態において、式(Ic)の化合物は、-A-A-が-A¹³-A⁰-である、式(Ic9)、式(Ic10)、または(Ic11)の化合物である。

【2058】

本発明の1つの実施形態において、式(I)の化合物は、式(Ic12)：



の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグであり、式(Ic12)に

40

50

において:

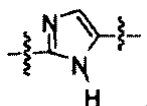
各uは独立して、0、1、3、5、7、8、10、または11であり;各wは独立して、0、1、2、3、4、または5であり;各t1は、0または10であり;各t2は、0または10であり;各s1は、4、5、6、13、14、15、または16であり;そして各s2は、0、4、または13である。

【2059】

1つの実施形態において、本発明は、 M^0 が:

【2060】

【化443】



10

【2061】

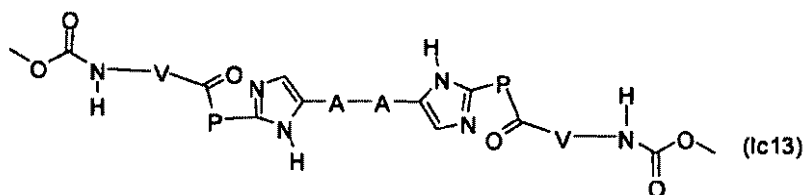
である、式(Ic12)の化合物を提供する。

【2062】

1つの実施形態において、本発明は、式(Ic13)

【2063】

【化444】



20

【2064】

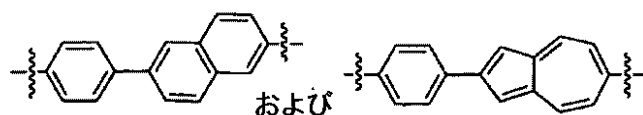
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

【2065】

1つの実施形態において、本発明は、A-Aが A^0 - A^{13} であり:

【2066】

【化445】



30

【2067】

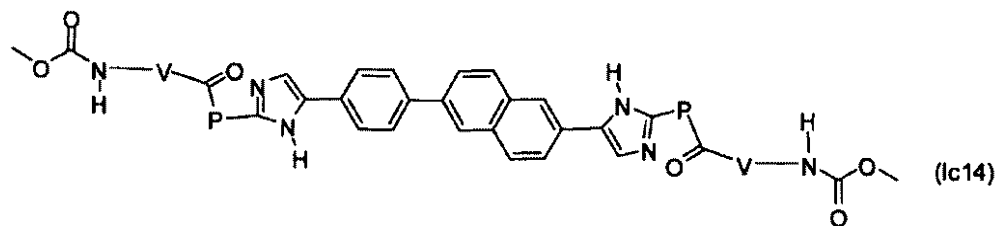
から選択される、式(Ic13)の化合物を提供する。

【2068】

1つの実施形態において、本発明は、式(Ic14)

【2069】

【化446】



40

【2070】

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

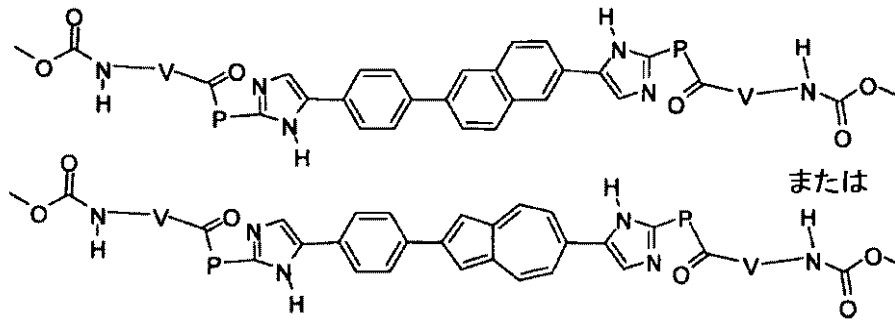
50

【2071】

1つの実施形態において、本発明は：

【2072】

【化447】



【2073】

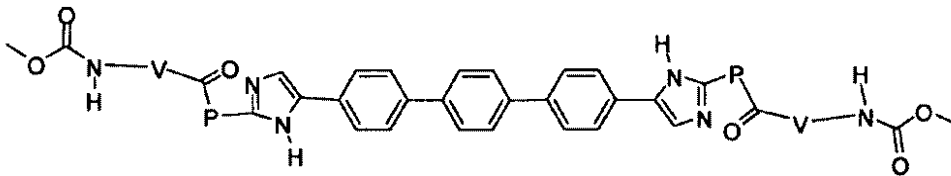
である式(Ic12)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

【2074】

1つの実施形態において、本発明は：

【2075】

【化448】



【2076】

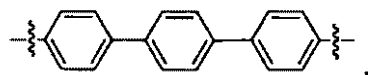
である式(Ic12)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

【2077】

1つの実施形態において、本発明は、A-AがA⁰-A⁴であり：

【2078】

【化449】



【2079】

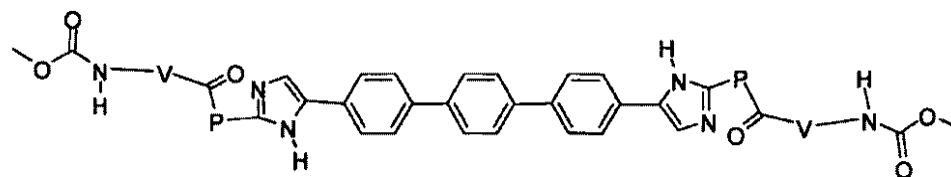
である、式(Ic13)の化合物を提供する。

【2080】

1つの実施形態において、本発明は：

【2081】

【化450】



【2082】

である、式(Ic12)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

【2083】

10

20

30

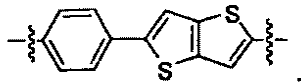
40

50

1つの実施形態において、本発明は、A-Aが A^0-A^{14} であり：

【2084】

【化451】



【2085】

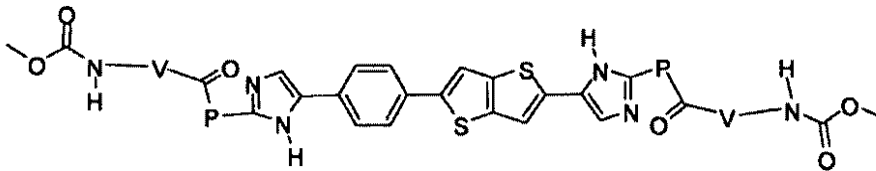
である、式(Ic13)の化合物を提供する。

【2086】

1つの実施形態において、本発明は：

【2087】

【化452】



【2088】

である、式(Ic12)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを

10

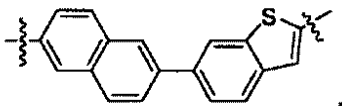
20

【2089】

1つの実施形態において、本発明は、A-Aが $A^{13}-A^{14}$ であり：

【2090】

【化453】



【2091】

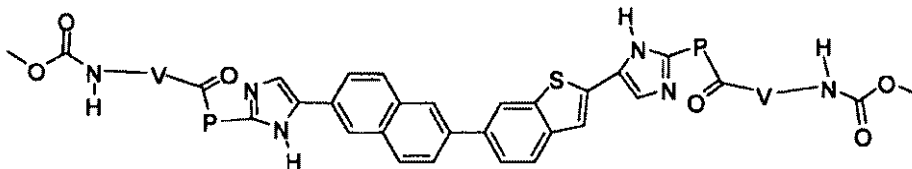
である、式(Ic13)の化合物を提供する。

【2092】

1つの実施形態において、本発明は：

【2093】

【化454】



【2094】

である、式(Ic12)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを

30

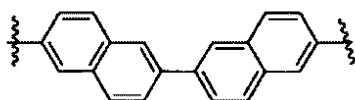
40

【2095】

1つの実施形態において、本発明は、A-Aが $A^{13}-A^{13}$ であり：

【2096】

【化 4 5 5】



【2 0 9 7】

である、式(Ic13)の化合物を提供する。

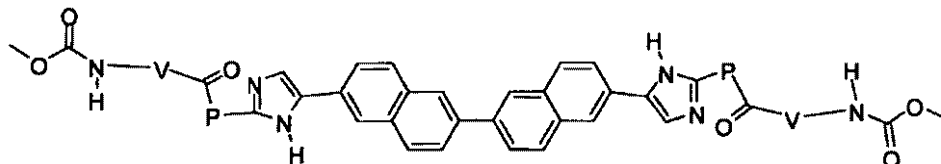
【2 0 9 8】

1つの実施形態において、本発明は：

【2 0 9 9】

10

【化 4 5 6】



【2 1 0 0】

である、式(Ic12)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

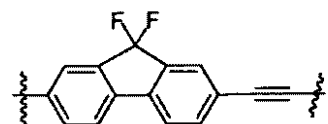
【2 1 0 1】

20

1つの実施形態において、本発明は、A-AがA¹⁵-A⁶であり：

【2 1 0 2】

【化 4 5 7】



【2 1 0 3】

である、式(Ic13)の化合物を提供する。

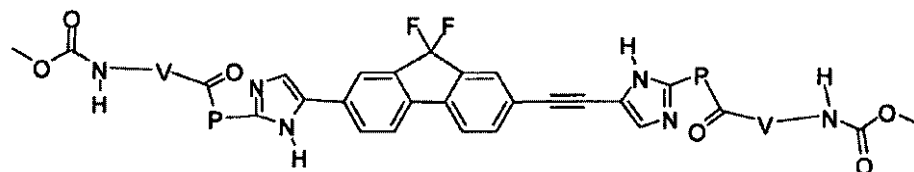
【2 1 0 4】

30

1つの実施形態において、本発明は：

【2 1 0 5】

【化 4 5 8】



【2 1 0 6】

である、式(Ic12)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

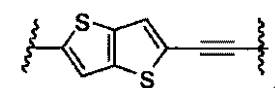
40

【2 1 0 7】

1つの実施形態において、本発明は、A-AがA¹⁴-A⁶であり：

【2 1 0 8】

【化 4 5 9】



【2 1 0 9】

である、式(Ic13)の化合物を提供する。

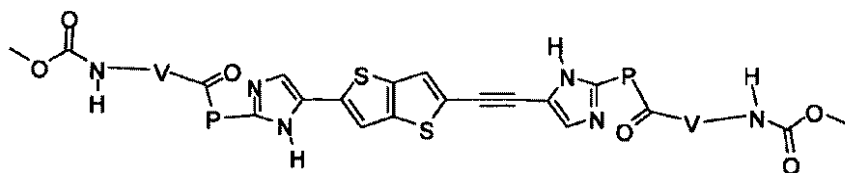
50

【2110】

1つの実施形態において、本発明は：

【2111】

【化460】



【2112】

10

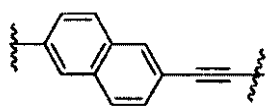
である、式(Ic12)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

【2113】

1つの実施形態において、本発明は、A-Aが A^{13} - A^6 であり：

【2114】

【化461】



20

【2115】

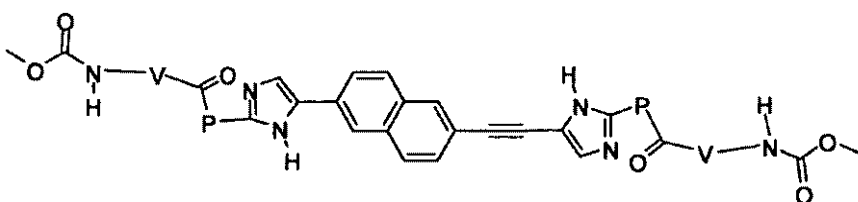
である、式(Ic13)の化合物を提供する。

【2116】

1つの実施形態において、本発明は：

【2117】

【化462】



30

【2118】

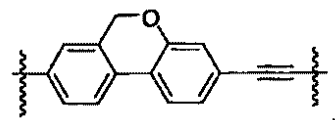
である、式(Ic12)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

【2119】

1つの実施形態において、本発明は、A-Aが A^{16} - A^6 であり：

【2120】

【化463】



40

【2121】

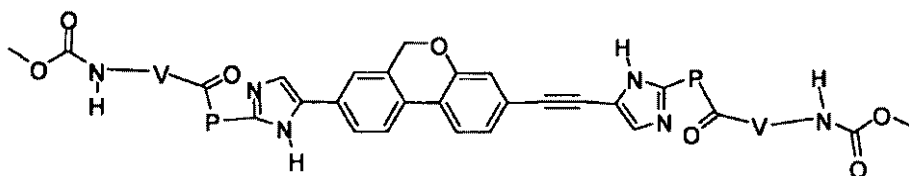
である、式(Ic13)の化合物を提供する。

【2122】

1つの実施形態において、本発明は：

【2123】

【化 4 6 4】



【2 1 2 4】

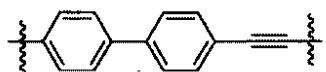
である、式(Ic12)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

【2 1 2 5】

1つの実施形態において、本発明は、A-AがA⁰-A⁵であり：

【2 1 2 6】

【化 4 6 5】



【2 1 2 7】

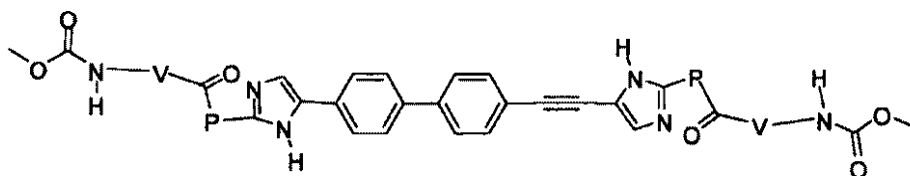
である、式(Ic13)の化合物を提供する。

【2 1 2 8】

1つの実施形態において、本発明は：

【2 1 2 9】

【化 4 6 6】



【2 1 3 0】

である、式(Ic12)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

【2 1 3 1】

1つの実施形態において、本発明は、A-AがA⁰-A⁵であり：

【2 1 3 2】

【化 4 6 7】



【2 1 3 3】

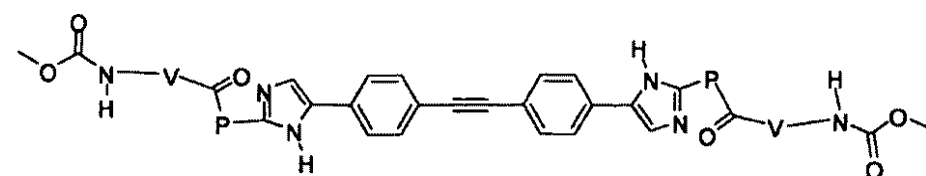
である、式(Ic13)の化合物を提供する。

【2 1 3 4】

1つの実施形態において、本発明は：

【2 1 3 5】

【化 4 6 8】



【2 1 3 6】

である、式(Ic12)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを

10

20

30

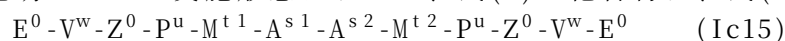
40

50

提供する。

【2137】

本発明の1つの実施形態において、式(I)の化合物は、式(Ic15):

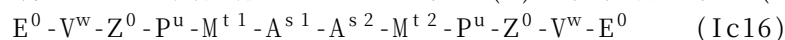


の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグであり、式(Ic15)において:

各uは独立して、0、1、3、5、7、8、10、または11であり;各wは独立して、0、1、2、3、4、または5であり;各t1は、0、10、または13であり;t2は9であり;s1は、4、5、6、13、14、15、または16であり;そしてs2は、0、4、または13である。

【2138】

本発明の1つの実施形態において、式(I)の化合物は、式(Ic16):



の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグであり、式(Ic16)において:

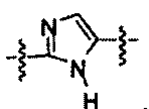
各uは独立して、0、1、3、5、7、8、10、または11であり;各wは独立して、0、1、2、3、4、または5であり;各t1は9であり;t2は、0、10、または13であり;s1は、4、5、6、13、14、15、または16であり;そしてs2は、0、4、または13である。

【2139】

1つの実施形態において、本発明は、 M^0 が:

【2140】

【化469】



【2141】

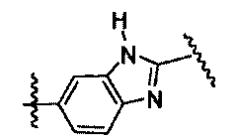
である、式(Ic15)または式(Ic16)の化合物を提供する。

【2142】

1つの実施形態において、本発明は、 M^9 が:

【2143】

【化470】



【2144】

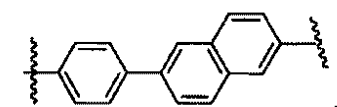
である、式(Ic15)または式(Ic16)の化合物を提供する。

【2145】

1つの実施形態において、本発明は、A-Aが A^0-A^{13} であり:

【2146】

【化471】



【2147】

である、式(Ic15)または式(Ic16)の化合物を提供する。

【2148】

1つの実施形態において、本発明は:

【2149】

10

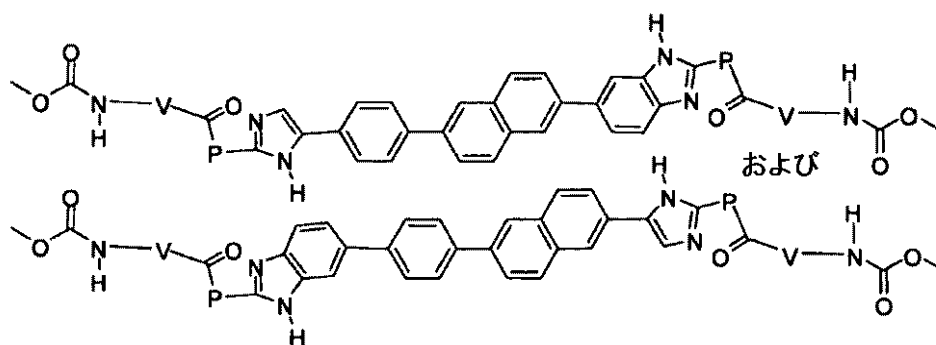
20

30

40

50

【化 4 7 2】



10

【2 1 5 0】

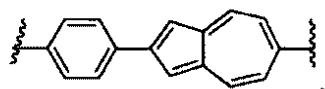
から選択される、式(Ic15)または式(Ic16)の化合物、およびその薬学的に受容可能な塩ならびにプロドラッグを提供する。

【2 1 5 1】

1つの実施形態において、本発明は、A-Aが A^0 - A^{13} であり：

【2 1 5 2】

【化 4 7 3】



20

【2 1 5 3】

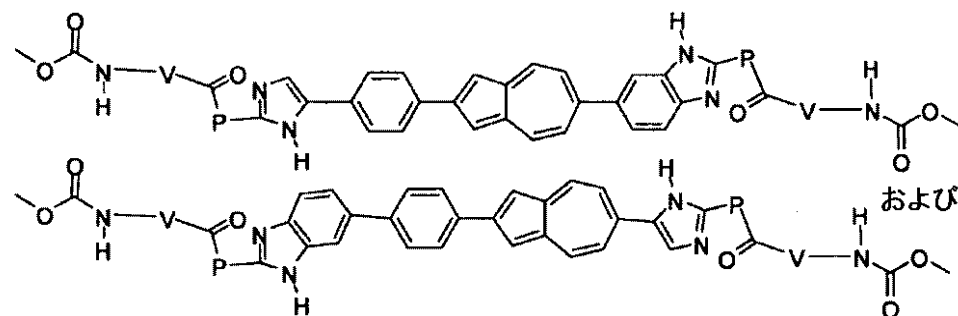
である、式(Ic15)または式(Ic16)の化合物を提供する。

【2 1 5 4】

1つの実施形態において、本発明は：

【2 1 5 5】

【化 4 7 4】



30

【2 1 5 6】

から選択される、式(Ic15)または式(Ic16)の化合物、およびその薬学的に受容可能な塩ならびにプロドラッグを提供する。

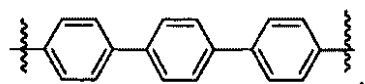
40

【2 1 5 7】

1つの実施形態において、本発明は、A-Aが A^0 - A^4 であり：

【2 1 5 8】

【化 4 7 5】



【2 1 5 9】

である、式(Ic15)または式(Ic16)の化合物を提供する。

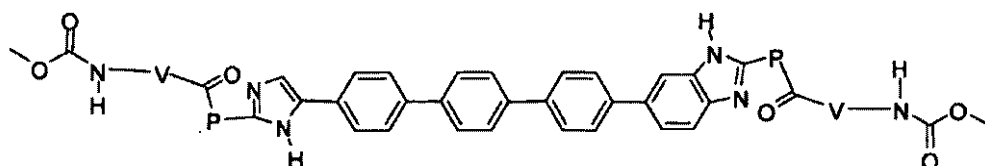
【2 1 6 0】

50

1つの実施形態において、本発明は、式(Ic15)または式(Ic16):

【2161】

【化476】



【2162】

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩あるいはプロドラッグを提供する。

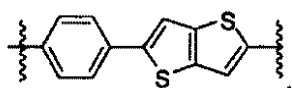
10

【2163】

1つの実施形態において、本発明は、A-AがA⁰-A⁴であり:

【2164】

【化477】



【2165】

である、式(Ic15)または式(Ic16)の化合物を提供する。

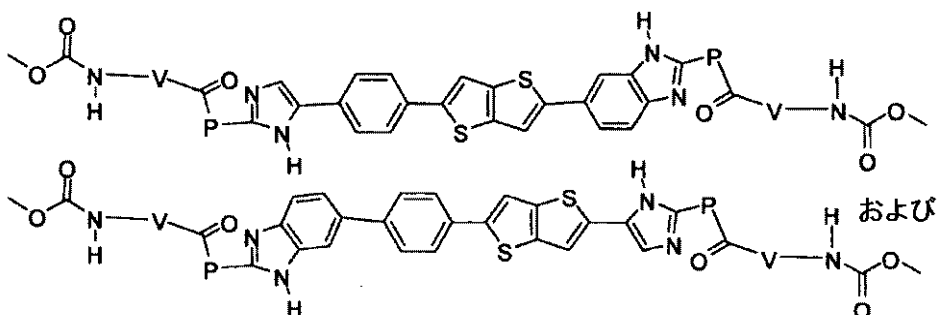
【2166】

20

1つの実施形態において、本発明は:

【2167】

【化478】



30

【2168】

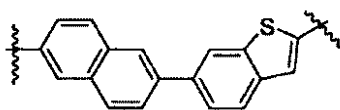
から選択される、式(Ic15)または式(Ic16)の化合物、およびその薬学的に受容可能な塩ならびにプロドラッグを提供する。

【2169】

1つの実施形態において、本発明は、A-AがA¹³-A¹⁴であり:

【2170】

【化479】



40

【2171】

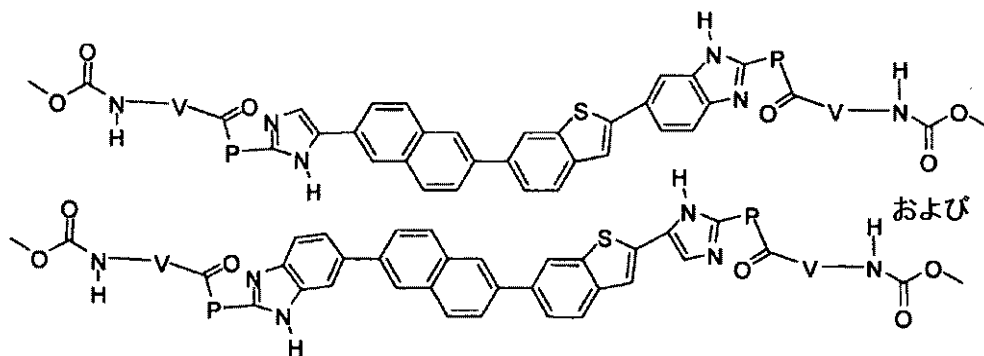
である、式(Ic15)または式(Ic16)の化合物を提供する。

【2172】

1つの実施形態において、本発明は:

【2173】

【化 4 8 0】



10

【 2 1 7 4】

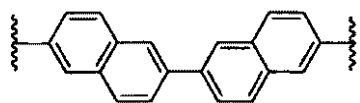
から選択される、式(Ic15)または式(Ic16)の化合物、およびその薬学的に受容可能な塩ならびにプロドラッグを提供する。

【 2 1 7 5】

1つの実施形態において、本発明は、A-Aが A^{13} - A^{13} であり：

【 2 1 7 6】

【化 4 8 1】



20

【 2 1 7 7】

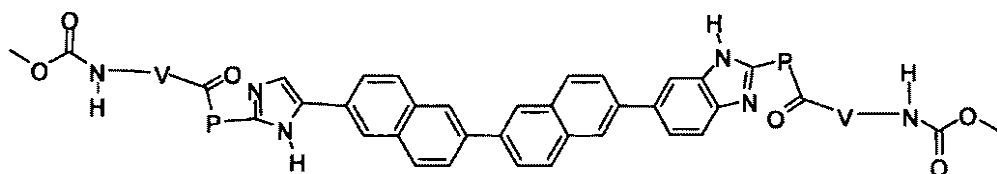
である、式(Ic15)または式(Ic16)の化合物を提供する。

【 2 1 7 8】

1つの実施形態において、本発明は、式(Ic15)または式(Ic16)：

【 2 1 7 9】

【化 4 8 2】



30

【 2 1 8 0】

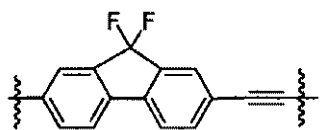
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩あるいはプロドラッグを提供する。

【 2 1 8 1】

1つの実施形態において、本発明は、A-Aが A^{15} - A^6 であり：

【 2 1 8 2】

【化 4 8 3】



40

【 2 1 8 3】

である、式(Ic15)または式(Ic16)の化合物を提供する。

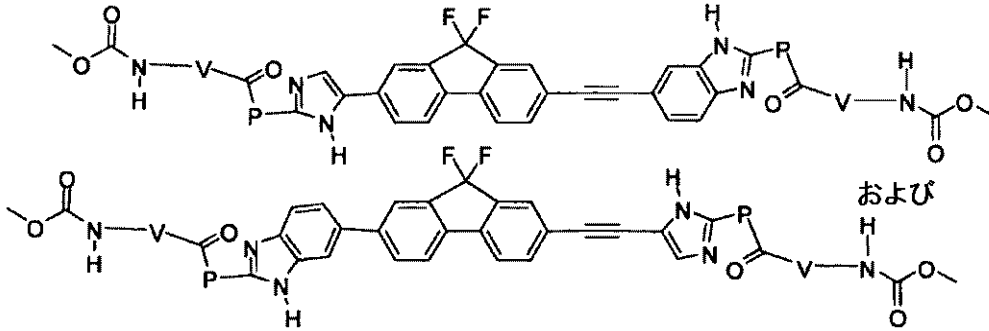
【 2 1 8 4】

1つの実施形態において、本発明は：

【 2 1 8 5】

50

【化 4 8 4】



10

【2 1 8 6】

から選択される、式(Ic15)または式(Ic16)の化合物、およびその薬学的に受容可能な塩ならびにプロドラッグを提供する。

【2 1 8 7】

1つの実施形態において、本発明は、A-Aが A^0 - A^5 であり：

【2 1 8 8】

【化 4 8 5】



20

【2 1 8 9】

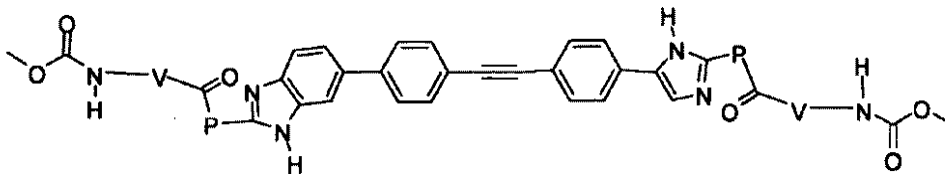
である、式(Ic15)または式(Ic16)の化合物を提供する。

【2 1 9 0】

1つの実施形態において、本発明は、式(Ic15)または式(Ic16)：

【2 1 9 1】

【化 4 8 6】



30

【2 1 9 2】

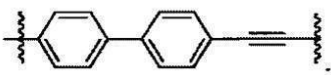
の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩あるいはプロドラッグを提供する。

【2 1 9 3】

1つの実施形態において、本発明は、A-Aが A^0 - A^5 であり：

【2 1 9 4】

【化 4 8 7】



40

【2 1 9 5】

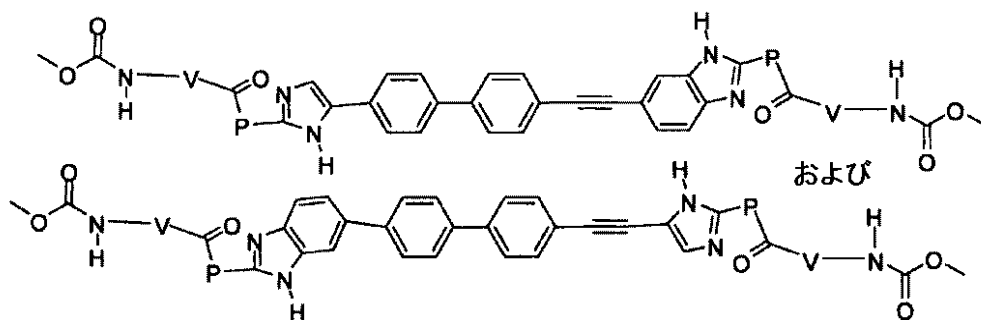
である、式(Ic15)または式(Ic16)の化合物を提供する。

【2 1 9 6】

1つの実施形態において、本発明は：

【2 1 9 7】

【化 4 8 8】



10

【2 1 9 8】

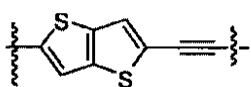
から選択される、式(Ic15)または式(Ic16)の化合物、およびその薬学的に受容可能な塩ならびにプロドラッグを提供する。

【2 1 9 9】

1つの実施形態において、本発明は、A-AがA¹⁴-A⁶であり：

【2 2 0 0】

【化 4 8 9】



20

【2 2 0 1】

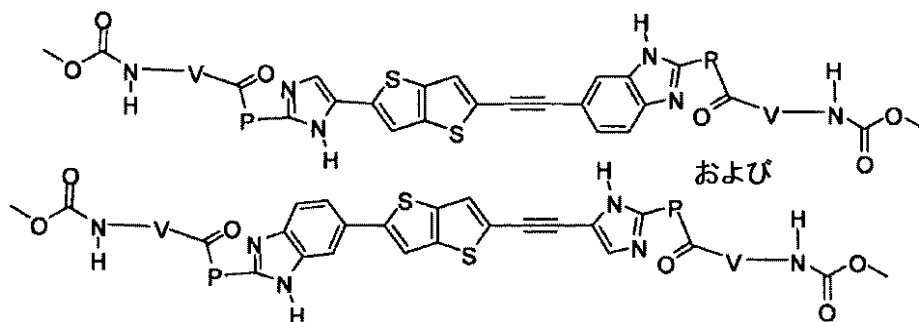
である、式(Ic15)または式(Ic16)の化合物を提供する。

【2 2 0 2】

1つの実施形態において、本発明は：

【2 2 0 3】

【化 4 9 0】



30

【2 2 0 4】

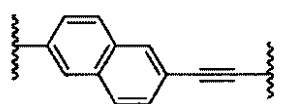
から選択される、式(Ic15)または式(Ic16)の化合物、およびその薬学的に受容可能な塩ならびにプロドラッグを提供する。

【2 2 0 5】

1つの実施形態において、本発明は、A-AがA¹³-A⁶であり：

【2 2 0 6】

【化 4 9 1】



【2 2 0 7】

である、式(Ic15)または式(Ic16)の化合物を提供する。

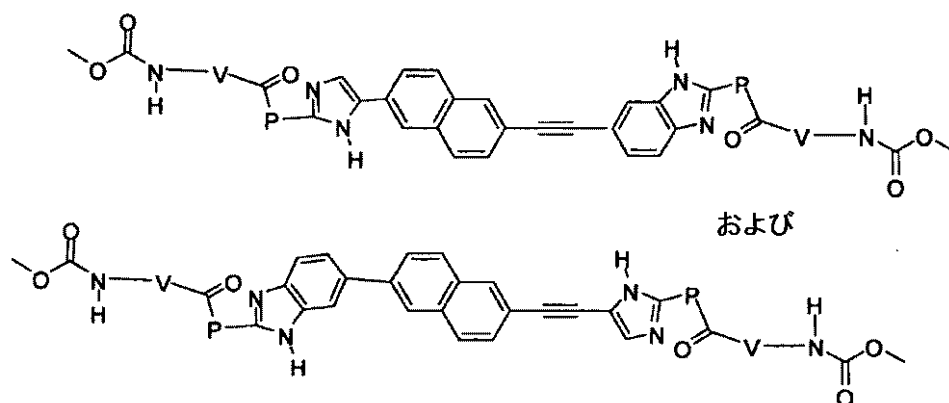
【2 2 0 8】

50

1つの実施形態において、本発明は：

【2209】

【化492】



10

【2210】

から選択される、式(Ic15)または式(Ic16)の化合物、およびその薬学的に受容可能な塩ならびにプロドラッグを提供する。

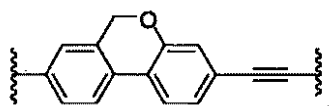
【2211】

1つの実施形態において、本発明は、A-Aが $A^{16}-A^6$ であり：

【2212】

【化493】

20



【2213】

である、式(Ic15)または式(Ic16)の化合物を提供する。

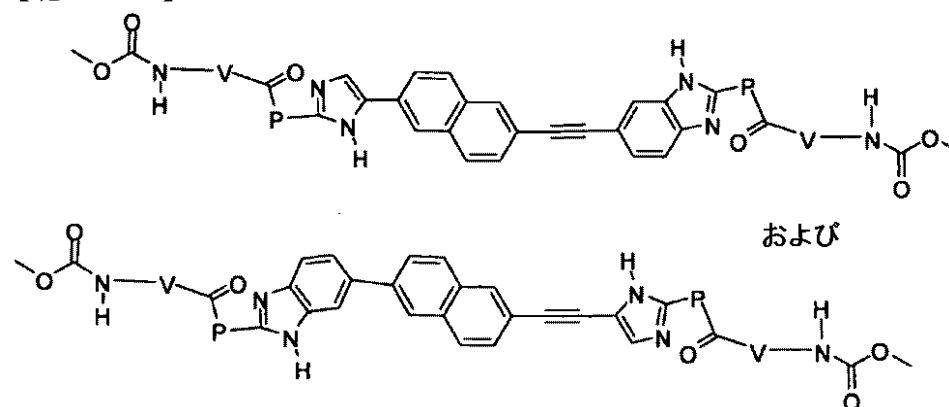
【2214】

1つの実施形態において、本発明は：

【2215】

【化494】

30



40

【2216】

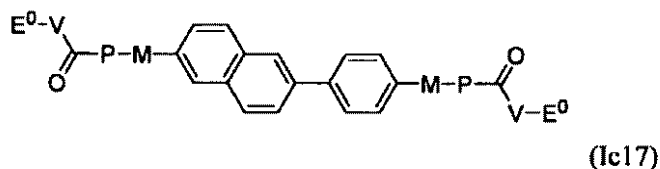
から選択される、式(Ic15)または式(Ic16)の化合物、およびその薬学的に受容可能な塩ならびにプロドラッグを提供する。

【2217】

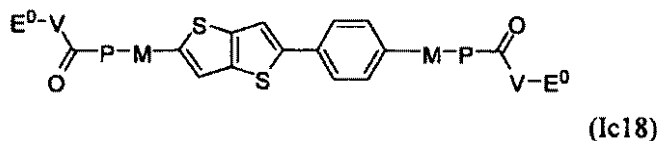
1つの実施形態において、本発明は、式(Ic17)または式(Ic18)

【2218】

【化 4 9 5】



または



10

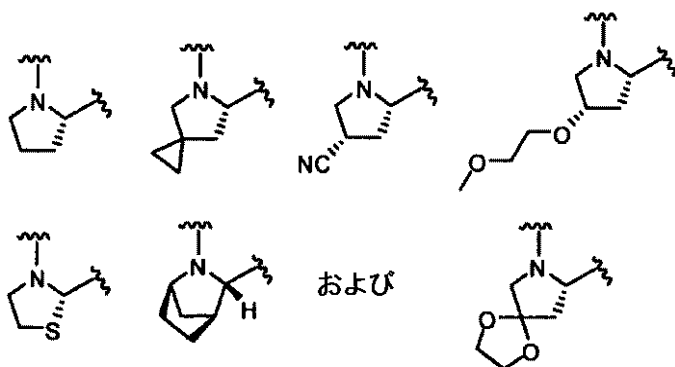
【 2 2 1 9 】

の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩あるいはプロドラッグを提供し、式(Ic17)および式(Ic18)において：

各Pは独立して：

【 2 2 2 0 】

【化 4 9 6】



20

【 2 2 2 1 】

から選択され；そして

各Mは独立して、 M^0 、 M^9 、または M^{10} である。

【 2 2 2 2 】

1つの実施形態において、本発明は、各 E^0 がメトキシカルボニルアミノである、式(Ic17)または式(Ic18)の化合物を提供する。

【 2 2 2 3 】

1つの実施形態において、本発明は、少なくとも1個の E^0 が $-NR^{E^c}R^{E^d}$ であり、ここで R^{E^c} は、H、アルキルまたはシクロアルキルであり、そして R^{E^d} は複素環である、式(Ic17)または式(Ic18)の化合物を提供する。

【 2 2 2 4 】

別の特定の実施形態において、本発明は、以下の式(Ic30): $E^x-V^w-Z^v-P^u-M^t-A^s-A^s-M^t-P^u-Z^v-V^w-E^x$ (Ic30)の化合物を提供し、ここでs、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも2つは、0ではない。

40

【 2 2 2 5 】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

【 2 2 2 6 】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個のtが0または10である、式(Ic30)の化合物を提供する。

【 2 2 2 7 】

別の特定の実施形態において、本発明は、両方のtが9であり；1個のsが0であり；そして

50

1 個のsが、0、1、2、3、4、5、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または21である、式(Ic30)の化合物を提供する。

【2 2 2 8】

別の特定の実施形態において、本発明は、両方のtが9であり；1 個のsが1、2、3、4、5、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または21であり；そして1 個のsが、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または21である、式(Ic30)の化合物を提供する。

【2 2 2 9】

別の特定の実施形態において、本発明は、s、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも2つが0ではなく、そして少なくとも1 個のtが、0、1、2、3、4、5、6、7、8、10、11から選択される、式(Ic30)の化合物を提供する。

10

【2 2 3 0】

別の特定の実施形態において、本発明は、s、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つが0ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

【2 2 3 1】

別の特定の実施形態において、本発明は、s、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも2つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

【2 2 3 2】

別の特定の実施形態において、本発明は、s、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

20

【2 2 3 3】

別の特定の実施形態において、本発明は、s、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも3つが同じ文字ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

【2 2 3 4】

別の特定の実施形態において、本発明は、s、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つが0ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

【2 2 3 5】

別の特定の実施形態において、本発明は、s、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

30

【2 2 3 6】

別の特定の実施形態において、本発明は、s、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも3つが同じ文字ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

【2 2 3 7】

別の特定の実施形態において、本発明は、s、t、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも4つが同じ文字ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

40

【2 2 3 8】

別の特定の実施形態において、本発明は、t、u、v、wまたはxの合計が0ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

【2 2 3 9】

別の特定の実施形態において、本発明は、s、u、v、wまたはxの合計が0ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

【2 2 4 0】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1 個のuが0ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

50

【2241】

別の特定の実施形態において、本発明は、s、および少なくとも1個のt、および少なくとも1個のuが全て0ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

【2242】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、wおよびtのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

【2243】

別の特定の実施形態において、本発明は、s、u、およびwのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

【2244】

別の特定の実施形態において、本発明は、s、u、およびwのうちの少なくとも2つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

【2245】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくともsおよび両方のuが0ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

【2246】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも2つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

【2247】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、またはwのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

【2248】

別の特定の実施形態において、本発明は、uまたはwのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

【2249】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

【2250】

別の特定の実施形態において、本発明は、uのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

【2251】

別の特定の実施形態において、本発明は、wのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

【2252】

別の特定の実施形態において、本発明は、wのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

【2253】

別の特定の実施形態において、本発明は、両方のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない、式(Ic30)の化合物を提供する。

【2254】

別の特定の実施形態において、本発明は、両方のtが9であり；1個のsが0であり；そして1個のsが、0、1、2、3、4、5、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または21である、式(Ic30)の化合物を提供する。

【2255】

別の特定の実施形態において、本発明は、両方のtが9である；1個のsが、1、2、3、4、5、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または21であり；そして1個のsが、0、1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14、15、16、17、18、19、20、または21である、式(Ic30)の化合物を提供する。

10

20

30

40

50

【2256】

別の特定の実施形態において、本発明は、以下の式(Ic31): $E^x-V^w-Z^v-P^u-M^9-A^s-A^s-M^9-P^u-Z^v-V^w-E^x$ (Ic31)の化合物を提供し、ここで1個のsは、0または6であり、そして1個のsは6である。

【2257】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Ic31)の化合物を提供する。

【2258】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ic31)の化合物を提供する。

10

【2259】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つが0ではない、式(Ic31)の化合物を提供する。

【2260】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つが0ではない、式(Ic31)の化合物を提供する。

【2261】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも2個のu、v、wまたはxが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ic31)の化合物を提供する。

20

【2262】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ic31)の化合物を提供する。

【2263】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも3つが同じ文字ではない、式(Ic31)の化合物を提供する。

【2264】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Ic31)の化合物を提供する。

30

【2265】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wおよびxの合計が0ではない、式(Ic31)の化合物を提供する。

【2266】

別の特定の実施形態において、本発明は、uまたはwのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Ic31)の化合物を提供する。

【2267】

別の特定の実施形態において、本発明は、uまたはwのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Ic31)の化合物を提供する。

40

【2268】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない、式(Ic31)の化合物を提供する。

【2269】

別の特定の実施形態において、本発明は、両方のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない、式(Ic31)の化合物を提供する。

【2270】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個のuが0ではない、式(Ic31)の化合物を提供する。

50

【2271】

別の特定の実施形態において、本発明は、uの両方が0ではない、式(Ic31)の化合物を提供する。

【2272】

別の特定の実施形態において、本発明は、wのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Ic31)の化合物を提供する。

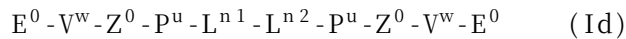
【2273】

別の特定の実施形態において、本発明は、両方のwが0ではない、式(Ic31)の化合物を提供する。

【2274】

(式(Id)の化合物)

本発明の1つの実施形態において、式(I)の化合物は、式(Id):



の化合物であり、式(Id)において:

n1は、3、4、または9であり;

n2は9であり;

各uは、0、1、3、5、7、8、10、または11であり;

各wは、0、1、2、3、4、または5であり;

各L³は独立して、縮合二環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、-NR^aR^b、(NR^aR^b)アルキル、(NR^aR^b)カルボニル、シアノ、ニトロ、SOR⁴、SO₂R⁴、-アルキルSO₂R⁴、ハロアルコキシ、シアノアルキル、NR⁴SO₂R⁴、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;

各R⁴は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され;そして

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

各L⁴は独立して、縮合三環式の、飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、オキソ、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アリールアルコシカルボニル、カルボキシ、ホルミル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、-NR^aR^b、(NR^aR^b)アルキル、(NR^aR^b)カルボニル、シアノ、ニトロ、SOR⁴、SO₂R⁴、-アルキルSO₂R⁴、ハロアルコキシ、シアノアルキル、NR⁴SO₂R⁴、シクロアルキル、(ハロ)シクロアルキル、複素環、(シクロアルキル)アルキル、(複素環)アルキルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており、ここで各アルキル、複素環およびシクロアルキルは、1個以上のハロで必要に応じて置換されており;

各R⁴は独立して、H、アルキル、ハロアルキル、アリール、およびアリールアルキルから選択され;および

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

各L⁹は独立して、縮合四環式の飽和、部分不飽和、または芳香族の複素環式環系であり、この複素環式環系は、オキソ、ハロ、-R^{L7}、-OR^{L7}、-SR^{L7}、-CF₃、-CCl₃、-OCF₃、-CN、-NO₂、-N(R^{L7})C(=O)R^{L7}、-C(=O)R^{L7}、-OC(=O)R^{L7}、-C(O)OR^{L7}、-C(=O)NR^{L7}、-S(=O)R^{L7}、-S(=O)₂OR^{L7}、-S(=O)₂R^{L7}、-OS(=O)₂OR^{L7}、-S(=O)₂NR^{L7}、アルコシアルキル、アリー

10

20

30

40

50

ルアルコキシカルボニル、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシアリル、 $-NR^aR^b$ 、 (NR^aR^b) アルキル、および (NR^aR^b) カルボニルから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 R^{L7} は独立して、 $-H$ 、アルキル、アリール、アリールアルキル、または複素環であり；

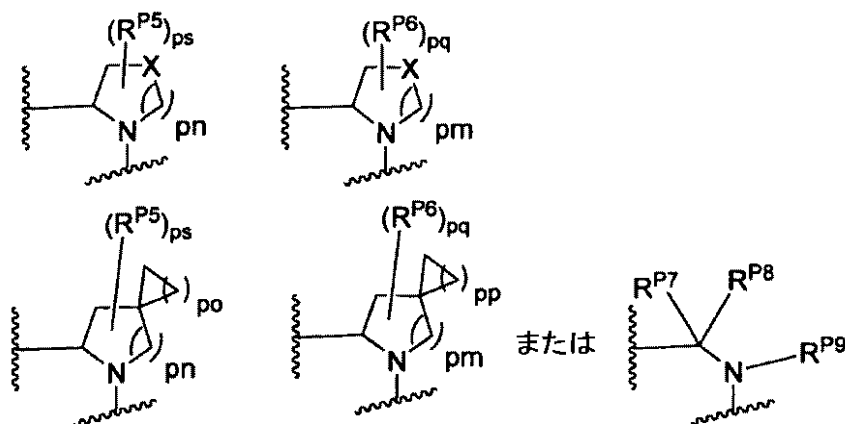
R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

各 P^0 は独立して：

【2275】

【化497】

10



20

【2276】

であり、ここで：

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

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^aR^b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

30

各 R^P5 および R^P6 は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^aR^b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており； R^Pa および R^Pb は各々独立して、 H 、アルキル、アリール、またはアリールアルキルであるか；あるいは R^Pa および R^Pb は、これらが結合している原子と一緒になって複素環を形成し；

pq および ps は独立して、0、1、2、3、または4であり；

pm および pn は独立して、0、1、または2であり；

po および pp は独立して、1、2、または3であり；

40

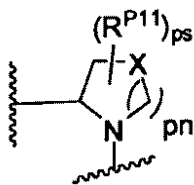
R^P7 および R^P8 は各々独立して、水素、アルケニル、アルコキシアリル、アルキル、ハロアルキル、および (NR^aR^b) アルキルから選択されるか；あるいは R^P7 および R^P8 は、これらが結合している炭素原子と一緒になって、五員または六員の飽和環を形成し、この飽和環は、 NR^Pz 、 O 、および S から選択される1個または2個のヘテロ原子を必要に応じて含み；ここで R^Pz は水素およびアルキルから選択され；

R^P9 は水素およびアルキルから選択され；

各 P^1 は独立して：

【2277】

【化 4 9 8】



【 2 2 7 8 】

であり、ここで:

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

10

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

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

20

30

40

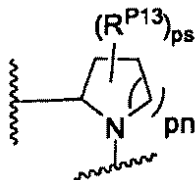
psは、1、2、3、または4であり;

pnは、0、1、または2であり;

各P³は独立して、式:

【 2 2 7 9 】

【化 4 9 9】



【 2 2 8 0】

の環であり、ここで：

この環は、1 個以上のオキソ基で置換されており；

10

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

20

て、4員～15員の複素環式環を形成し得；

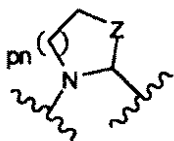
psは、0、1、2、3、または4であり；

pnは、0、1、または2であり；

各 P^5 は独立して、式：

【 2 2 8 1】

【化 5 0 0】



30

【 2 2 8 2】

の環であり、ここで：

この環は、1 個以上の基 R^{P15} で必要に応じて置換されており、この基 R^{P15} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および- $NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1 個または2 個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そして同じ炭素に結合している2 個の基 R^{P15} が、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

40

pnは、0、1、または2であり；

Zは、0、S、 $S(=O)$ 、 $S(=O)_2$ 、または NR^f であり；

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

50

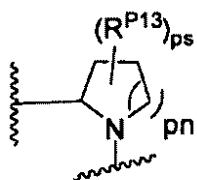
キルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか;または2個の R^h 基が存在する場合、これらの R^h は、これらが結合している原子と一緒にあって、4員～15員の複素環式環を形成し得;

各 P^7 は、有橋5員～15員二環式複素環式環であり、この複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており;ここでこの環は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

各 P^8 は独立して、式:

【2283】

【化501】



10

【2284】

の環であり、ここで:

psは、2、3、4、5、または6であり;

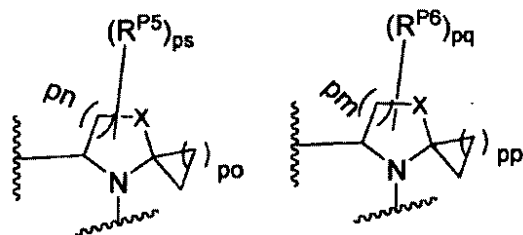
各 R^{P13} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;ここで少なくとも1つの場合において、同じ炭素に結合している2個の基 R^{P13} は、これらが結合している炭素と一緒に、4員～6員の複素環式環を形成し;

20

各 P^{10} は独立して:

【2285】

【化502】



30

【2286】

であり、ここで:

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

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

40

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり;

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり;

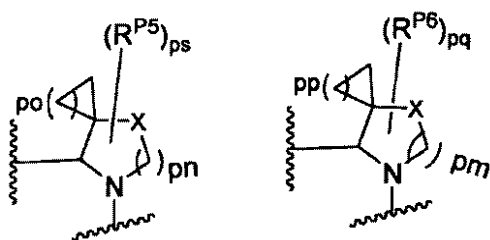
poおよびppは独立して、1、2、または3であり;

各 P^{11} は独立して:

50

【 2 2 8 7 】

【 化 5 0 3 】



10

【 2 2 8 8 】

であり、ここで：

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

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

20

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

各-Z⁰-は、-C(=O)-または-C(=S)-であり；

各E⁰は独立して、-NR^{Ec}R^{Ed}であり、ここで

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

30

40

各V⁰は独立して、H、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、CO、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコシアルキル、アルコシアルキルカルボニルアルキル、アルコシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロ

50

シクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、NRRCOアルキルであり；

そしてアリアルアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリアル基で置換され得、そしてアリアルアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される1個または2個の基で必要に応じて置換されており；

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

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

各 V^1 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリアル、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、シアノアルキルであり； R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され；

各 V^2 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリアル、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ハロアルキルであり； R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され；

各 V^3 は独立して、1個以上のオキソで置換されており、そしてシクロアルキル、ハロ、アリアル、アルケニル、およびシアノから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、アルキルであり；そして

各 V^4 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリアル、ヒドロキシ、および $NR^a R^b C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ハロアルコキシアルキルであり； R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され；そして

各 V^5 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリアル、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、アルキルスルホニルアルキルであり； R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択される。

【2289】

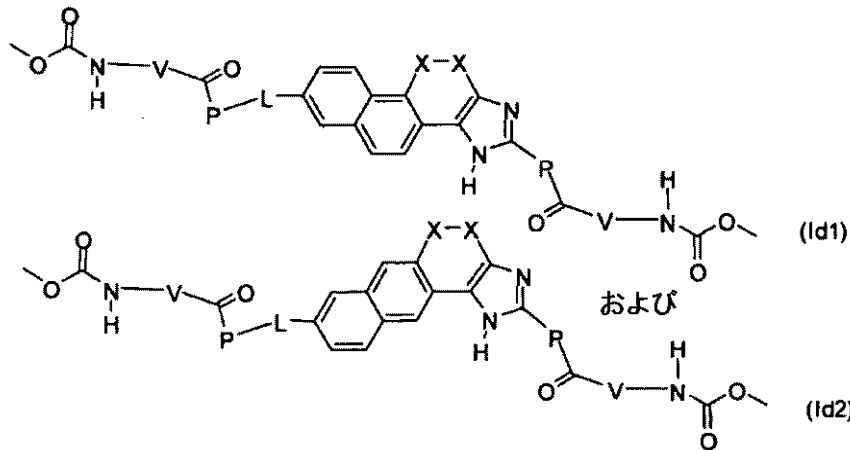
1つの実施形態において、本発明は、各Lがベンゾイミダゾリルである、式(Id)の化合物を提供する。

【2290】

1つの実施形態において、本発明は:

【2291】

【化504】



10

【2292】

から選択され、ここでX-Xは、0、CH₂、CH=CH、CH₂-CH₂、CH₂-O、O-CH₂、CH₂-CH₂-CH₂、およびCH₂-O-CH₂から選択される、式(Id1)もしくは(Id2)の化合物、またはその薬学的に受

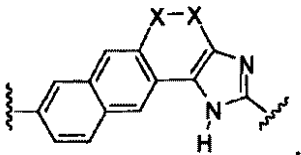
20

【2293】

1つの実施形態において、本発明は、L⁹が:

【2294】

【化505】



30

【2295】

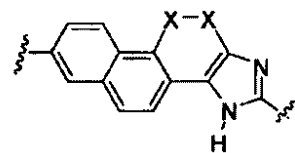
である、式(Id)の化合物を提供する。

【2296】

1つの実施形態において、本発明は、L⁹が:

【2297】

【化506】



40

【2298】

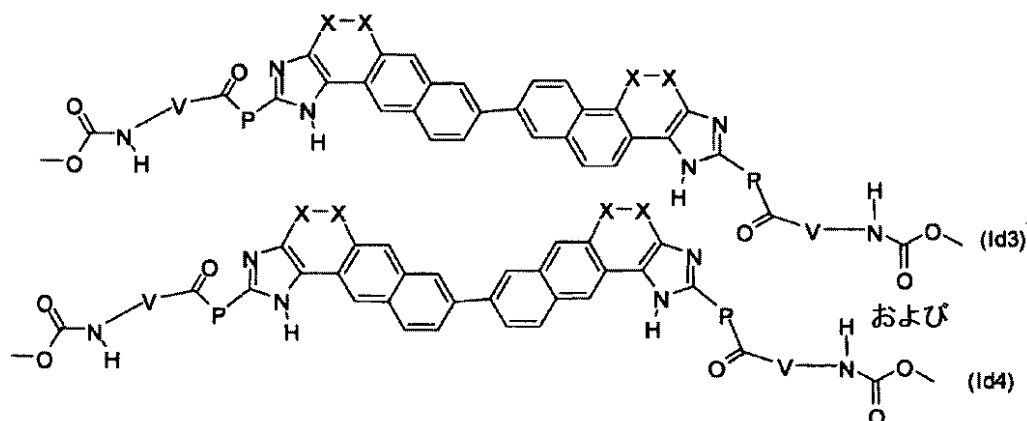
である、式(Id)の化合物を提供する。

【2299】

1つの実施形態において、本発明は:

【2300】

【化 5 0 7】



【 2 3 0 1 】

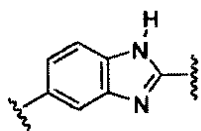
から選択され、ここでX-Xは、O、CH₂、CH=CH、CH₂-CH₂、CH₂-O、O-CH₂、CH₂-CH₂-CH₂、およびCH₂-O-CH₂から選択される、式(Id3)または式(Id4)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

【 2 3 0 2 】

1つの実施形態において、本発明は、 L^3 が:

【 2 3 0 3 】

【化 5 0 8】



【 2 3 0 4 】

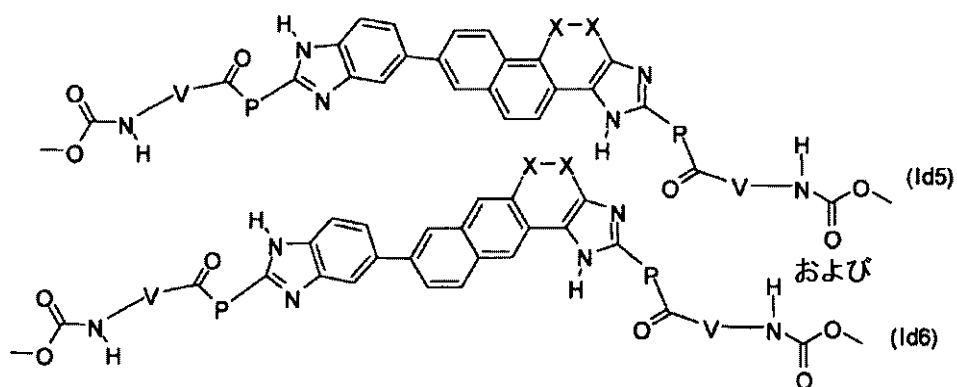
である、式(Id)の化合物を提供する。

【 2 3 0 5 】

1つの実施形態において、本発明は：

【 2 3 0 6 】

【化 5 0 9】



【 2 3 0 7 】

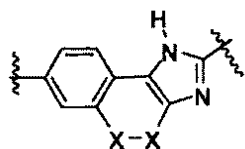
から選択され、ここでX-Xは、O、CH₂、CH=CH、CH₂-CH₂、CH₂-O、O-CH₂、CH₂-CH₂-CH₂、およびCH₂-O-CH₂から選択される、式(Id5)もしくは式(Id6)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

【 2 3 0 8 】

1つの実施形態において、本発明は、 L^4 が:

【 2 3 0 9 】

【化 5 1 0】



【 2 3 1 0】

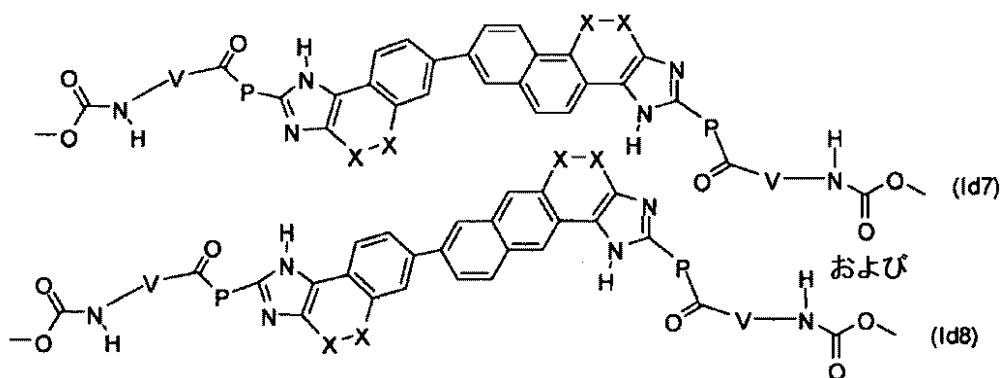
である、式 (Id) の化合物を提供する。

【 2 3 1 1】

1 つの実施形態において、本発明は：

【 2 3 1 2】

【化 5 1 1】



【 2 3 1 3】

から選択され、ここでX-Xは、0、CH₂、CH=CH、CH₂-CH₂、CH₂-O、O-CH₂、CH₂-CH₂-CH₂、およびCH₂-O-CH₂から選択される、式 (Id5) もしくは式 (Id6) の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

【 2 3 1 4】

別の特定の実施形態において、本発明は、以下の式 (Id30): E^x-V^w-Z^v-P^u-Lⁿ-Lⁿ-P^u-Z^v-V^w-E^x (Id30); の化合物を提供し、式 (Id30) において、u、v、wまたはxのうちの少なくとも1つは0ではない。

【 2 3 1 5】

別の特定の実施形態において、本発明は、1 個のnが、0、1、2、4、5、6、7、8、9、または10であり;そして1 個のnが、1、2、3、5、6、7、8、9、または10である、式 (Id30) の化合物を提供する。

【 2 3 1 6】

別の特定の実施形態において、本発明は、n、u、v、wまたはxのうちの少なくとも2つが0ではない、式 (Id30) の化合物を提供する。

【 2 3 1 7】

別の特定の実施形態において、本発明は、n、u、v、wまたはxのうちの少なくとも2つが0ではなく、そして少なくとも1 個のnが、0、1、2、4、5、6、7、8、および10から選択される、式 (Id30) の化合物を提供する。

【 2 3 1 8】

別の特定の実施形態において、本発明は、n、u、v、wまたはxのうちの少なくとも2つが0ではなく、そして少なくとも1 個のnが、0、1、2、3、5、6、7、8、および10から選択される、式 (Id30) の化合物を提供し、

ここでn、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つは、0ではない。

【 2 3 1 9】

別の特定の実施形態において、本発明は、n、u、v、wまたはxのうちの少なくとも2つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式 (Id30) の化合物を提供する。

10

20

30

40

50

【2320】

別の特定の実施形態において、本発明は、n、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Id30)の化合物を提供する。

【2321】

別の特定の実施形態において、本発明は、n、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも3つが同じ文字ではない、式(Id30)の化合物を提供する。

【2322】

別の特定の実施形態において、本発明は、n、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つが0ではない、式(Id30)の化合物を提供する。 10

【2323】

別の特定の実施形態において、本発明は、n、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Id30)の化合物を提供する。

【2324】

別の特定の実施形態において、本発明は、n、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも3つが同じ文字ではない、式(Id30)の化合物を提供する。

【2325】

別の特定の実施形態において、本発明は、n、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも4つが同じ文字ではない、式(Id30)の化合物を提供する。 20

【2326】

別の特定の実施形態において、本発明は、n、u、v、wまたはxの合計が0ではない、式(Id30)の化合物を提供する。

【2327】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxの合計が0ではない、式(Id30)の化合物を提供する。

【2328】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個のuが0ではない、式(Id30)の化合物を提供する。 30

【2329】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個のn、および少なくとも1個のuが全て0ではない、式(Id30)の化合物を提供する。

【2330】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、wおよびnのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Id30)の化合物を提供する。

【2331】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、およびwのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Id30)の化合物を提供する。 40

【2332】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、およびwのうちの少なくとも2つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Id30)の化合物を提供する。

【2333】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくともwおよび両方のuが0ではない、式(Id30)の化合物を提供する。

【2334】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも2つが0 50

ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Id30)の化合物を提供する。

【2 3 3 5】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、またはwのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Id30)の化合物を提供する。

【2 3 3 6】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、またはwのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Id30)の化合物を提供する。

【2 3 3 7】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない、式(Id30)の化合物を提供する。

10

【2 3 3 8】

別の特定の実施形態において、本発明は、uのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Id30)の化合物を提供する。

【2 3 3 9】

別の特定の実施形態において、本発明は、wのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Id30)の化合物を提供する。

【2 3 4 0】

別の特定の実施形態において、本発明は、wのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Id30)の化合物を提供する。

20

【2 3 4 1】

別の特定の実施形態において、本発明は、両方のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない、式(Id30)の化合物を提供する。

【2 3 4 2】

別の特定の実施形態において、本発明は、以下の式(Id31): $E^x - V^w - Z^v - P^u - L^3 - L^3 - P^u - Z^v - V^w - E^x$ (Id31)の化合物を提供する。

【2 3 4 3】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Id31)の化合物を提供する。

【2 3 4 4】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Id31)の化合物を提供する。

30

【2 3 4 5】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つが0ではない、式(Id31)の化合物を提供する。

【2 3 4 6】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つが0ではない、式(Id31)の化合物を提供する。

【2 3 4 7】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも2個のu、v、wまたはxが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Id31)の化合物を提供する。

40

【2 3 4 8】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Id31)の化合物を提供する。

【2 3 4 9】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも3つが同じ文字ではない、式(Id31)の化合物を提供する。

50

【2350】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Id31)の化合物を提供する。

【2351】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wおよびxの合計が0ではない、式(Id31)の化合物を提供する。

【2352】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、またはwのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Id31)の化合物を提供する。

10

【2353】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、またはwのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Id31)の化合物を提供する。

【2354】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない、式(Id31)の化合物を提供する。

【2355】

別の特定の実施形態において、本発明は、両方のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない、式(Id31)の化合物を提供する。

【2356】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個のuが0ではない、式(Id31)の化合物を提供する。

20

【2357】

別の特定の実施形態において、本発明は、uの両方が0ではない、式(Id31)の化合物を提供する。

【2358】

別の特定の実施形態において、本発明は、wのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Id31)の化合物を提供する。

【2359】

別の特定の実施形態において、本発明は、両方のwが0ではない、式(Id31)の化合物を提供する。

30

【2360】

別の特定の実施形態において、本発明は、以下の式(Id32): $E^x - V^w - Z^v - P^u - L^4 - L^4 - P^u - Z^v - V^w - E^x$ (Id32)の化合物を提供する。

【2361】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Id32)の化合物を提供する。

【2362】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Id32)の化合物を提供する。

40

【2363】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つが0ではない、式(Id32)の化合物を提供する。

【2364】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つが0ではない、式(Id32)の化合物を提供する。

【2365】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも2個のu、v、wまたはxが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Id32)の化合物を提供する。

50

【2366】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Id32)の化合物を提供する。

【2367】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも3つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも3つが同じ文字ではない、式(Id32)の化合物を提供する。

【2368】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wまたはxのうちの少なくとも4つが0ではなく、そして非ゼロの群のうちの少なくとも2つが同じ文字ではない、式(Id32)の化合物を提供する。

10

【2369】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、v、wおよびxの合計が0ではない、式(Id32)の化合物を提供する。

【2370】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、またはwのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Id32)の化合物を提供する。

【2371】

別の特定の実施形態において、本発明は、u、またはwのうちの少なくとも2つが0ではない、式(Id32)の化合物を提供する。

20

【2372】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない、式(Id32)の化合物を提供する。

【2373】

別の特定の実施形態において、本発明は、両方のuが0ではなく、そして少なくとも1個のwが0ではない、式(Id32)の化合物を提供する。

【2374】

別の特定の実施形態において、本発明は、少なくとも1個のuが0ではない、式(Id32)の化合物を提供する。

30

【2375】

別の特定の実施形態において、本発明は、uの両方が0ではない、式(Id32)の化合物を提供する。

【2376】

別の特定の実施形態において、本発明は、wのうちの少なくとも1つが0ではない、式(Id32)の化合物を提供する。

【2377】

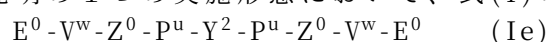
別の特定の実施形態において、本発明は、両方のwが0ではない、式(Id32)の化合物を提供する。

【2378】

40

(式(Ie)の化合物)

本発明の1つの実施形態において、式(I)の化合物は、式(Ie):



の化合物であり、式(Ie)において:

各uは、0、1、3、5、7、8、10、または11であり;

各wは、0、1、2、3、4、または5であり;

各Y²は独立して、32個までの原子を有する縮合五環系であり、この縮合五環系は、完全に芳香族であっても部分不飽和であってもよく、そしてC、N、O、S、SO₂、SOから選択される原子を含み、そしてこの環系は、H、オキソ、R^{A1}およびR^{A3}から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており;

50

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

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

10

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

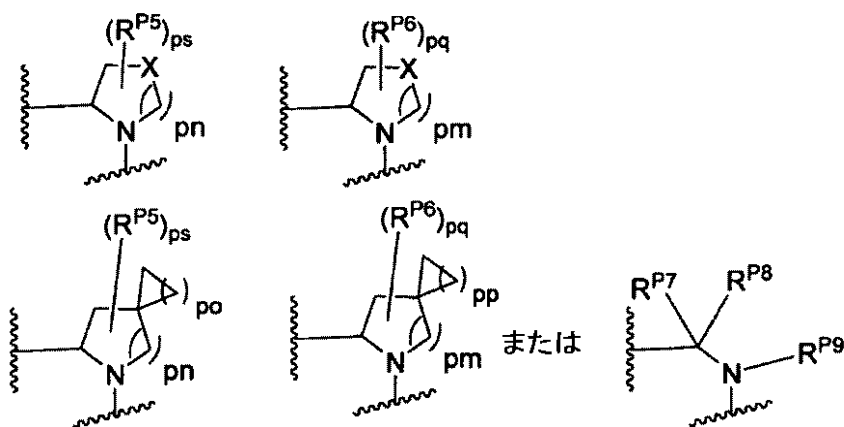
R^a および R^b は独立して、水素、アルケニル、アルキル、アルキルカルボニル、アリール、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ヘテロシクリル、およびヘテロシクリルアルキルからなる群より選択され；

各 P^0 は独立して：

【2379】

【化512】

20



30

【2380】

であり、ここで：

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

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^aR^b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

40

各 R^{P5} および R^{P6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^aR^b$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており； R^a および R^b は各々独立して、H、アルキル、アリール、またはアリールアルキルであるか；あるいは R^a および R^b は、これらが結合している原子と一緒になって複素環を形成し；

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

R^{P7} および R^{P8} は各々独立して、水素、アルケニル、アルコシアルキル、アルキル、ハ

50

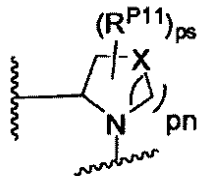
ロアルキル、および $(NR^{Pa}R^{Pb})$ アルキルから選択されるか;あるいは R^{P7} および R^{P8} は、これらが結合している炭素原子と一緒にあって、五員または六員の飽和環を形成し、この飽和環は、 NR^{Pz} 、O、およびSから選択される1個または2個のヘテロ原子を必要に応じて含み;ここで R^{Pz} は水素およびアルキルから選択され;

R^{P9} は水素およびアルキルから選択され;

各 P^1 は独立して:

【2 3 8 1】

【化 5 1 3】



10

【2 3 8 2】

であり、ここで:

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

各 R^{P10} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{Pa}R^{Pb}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員~六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員~六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており;

20

少なくとも1個の R^{P11} は独立して、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 (NR^{hh}) スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルコシアルキルオキシ、アリールオシアルキルオキシ、ヘテロアリールオシアルキルオキシ、ヘテロシクロオシアルキルオキシ、 (NR^{hh}) アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリル、 $-NR^{hh}R^h$ 、 $(NR^{hh}R^h)$ アルキル、 $(NR^{hh}R^h)$ カルボニルから選択され、ここで各 R^h は独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり;そして2個の R^h 基が存在する場合、これらの R^h 基は、これらが結合している原子と一緒にあって、4員~15員の複素環式環を形成し得;ここで各 R^{hh} は独立して、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $(NR^{hh}R^h)$ スルホニル、ヘテロアリールスルホニル、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $-C(=O)R^h$ 、 $-C(=O)NR^{hh}R^h$ であり;そして残りの R^{P11} は独立して、 R^{P5} 、シアノ、アルキルスルホニル、アリールスルホニル、 $(NR^{hh}R^h)$ スルホニル、ヘテロシクリルスルホニル、ヘテロアリールスルホニル、ハロアルコキシ、アルコシアルキルオキシ、ハロアルコシアルキルオキシ、シクロアルコシアルキルオキシ、アリールオシアルキルオキシ、ヘテロアリールオシアルキルオキシ、ヘテロシクロオシアルキルオキシ、 $(NR^{hh}R^h)$ アルキルオキシ、シアノアルコキシ、シアノシクロアルキルオキシ、シクロアルキルオキシ、オキソ、ヘテロシクリルから選択され;ここで各 R^h は独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであり;そして2個の R^h 基が存在する場合、これらの R^h 基は、これらが結合している原子と一緒にあって、4員~15員の複素

30

40

50

環式環を形成し得；

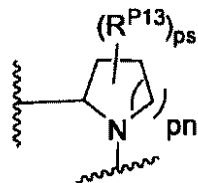
psは、1、2、3、または4であり；

pnは、0、1、または2であり；

各P³は独立して、式：

【2 3 8 3】

【化 5 1 4】



10

【2 3 8 4】

の環であり、ここで：

この環は、1個以上のオキソ基で置換されており；

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

20

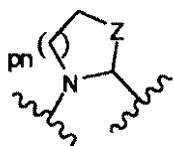
psは、0、1、2、3、または4であり；

pnは、0、1、または2であり；

各P⁵は独立して、式：

【2 3 8 5】

【化 5 1 5】



30

【2 3 8 6】

の環であり、ここで：

この環は、1個以上の基R^{P15}で必要に応じて置換されており、この基R^{P15}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；そして同じ炭素に結合している2個の基R^{P15}が、これらが結合している炭素と一緒になる場合、3員～6員の炭素環式環または複素環式環を形成し得；

40

pnは、0、1、または2であり；

Zは、0、S、S(=O)、S(=O)₂、またはNR^fであり；

各R^fは独立して、-H、アルキル、アルコシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコキシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコキシアルキル、アミノアルキル、

50

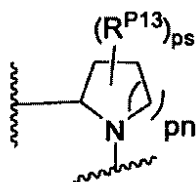
アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキル、 $-S(=O)_2NR^h$ 、 $-S(=O)_2R^h$ 、 $C(=O)R^h$ 、 $C(=O)OR^h$ 、 $-C(=O)NR^hR^h$ であり；各 R^h は独立して、 $-H$ 、アルキル、アルコキシアミノ、アリール、アリールアルキル、複素環、ヘテロシクリルオキシ、アルケニル、アルケニルオキシ、アルキニル、アルコシアルキル、ハロアルキル、シアノアルキル、ハロアルコシアルキル、アミノアルキル、アルキルアミノアルキル、ジアルキルアミノアルキル、スルホニルアルキルであるか；または2個の R^h 基が存在する場合、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

各 P^7 は、有橋5員～15員二環式複素環式環であり、この複素環式環は、式Iの化合物の残りの部分に、1個のN結合および1個のC結合を介して結合しており；ここでこの環は、 R^{P^6} および $R^{P^{11}}$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されており；

各 P^8 は独立して、式：

【2 3 8 7】

【化 5 1 6】



【2 3 8 8】

の環であり、ここで：

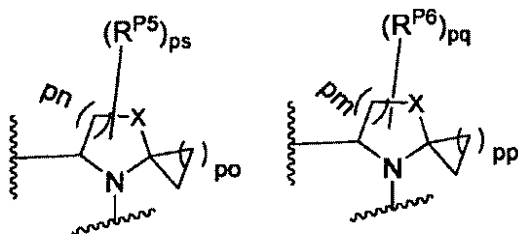
ps は、2、3、4、5、または6であり；

各 $R^{P^{13}}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{P^a}R^{P^b}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；ここで少なくとも1つの場合において、同じ炭素に結合している2個の基 $R^{P^{13}}$ は、これらが結合している炭素と一緒にあり、4員～6員の複素環式環を形成し；

各 P^{10} は独立して：

【2 3 8 9】

【化 5 1 7】



【2 3 9 0】

であり、ここで：

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

各 $R^{P^{10}}$ は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{P^a}R^{P^b}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各 R^{P^5} および R^{P^6} は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および $-NR^{P^a}R^{P^b}$ から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と

縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

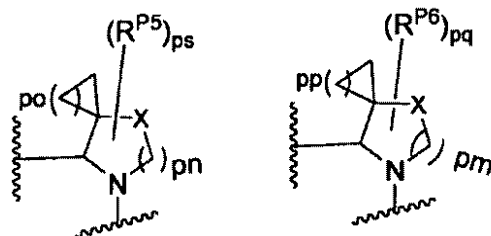
pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

各 P^{11} は独立して；

【2 3 9 1】

【化 5 1 8】



10

【2 3 9 2】

であり、ここで；

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

20

各R^{P10}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

各R^{P5}およびR^{P6}は独立して、アルコキシ、アルキル、アリール、ハロ、ハロアルキル、ヒドロキシ、および-NR^{Pa}R^{Pb}から選択され、ここでこのアルキルは、隣接する炭素原子と縮合した三員～六員の環を必要に応じて形成し得、ここでこの三員～六員の環は、1個または2個のアルキル基で必要に応じて置換されており；

pqおよびpsは独立して、0、1、2、3、または4であり；

pmおよびpnは独立して、0、1、または2であり；

30

poおよびppは独立して、1、2、または3であり；

各-Z⁰-は、-C(=O)-または-C(=S)-であり；

各E⁰は独立して、-NR^{Ec}R^{Ed}であり、ここで

R^{Ec}およびR^{Ed}は各々独立して、水素、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシアルキルカルボニル、アルコキシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、アルキルスルホニル、アリール、アリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、アリールスルホニル、シクロアルキル、シクロアルキルスルホニル、ホルミル、ハロアルコキシカルボニル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、ヘテロシクリルオキシカルボニル、ヒドロキシアルキルカルボニル、(NR^{ef})アルキル、(NR^{ef})アルキルカルボニル、(NR^{ef})カルボニル、(NR^{ef})スルホニル、-C(NCN)OR'、および-C(NCN)NR^XR^Yから選択され、ここでR'は、アルキルおよび非置換フェニルから選択され、そしてアリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、およびヘテロシクリルアルキルカルボニルのアルキル部分は、1個の-NR^{ef}基で必要に応じてさらに置換されており；そしてアリール、ならびにアリールアルコキシカルボニル、アリールアルキル、アリールアルキルカルボニル、アリールカルボニル、アリールオキシカルボニル、およびアリールスルホニルのアリール部分、ヘテロシクリル、ならびにヘテロシクリルアルコキシカルボニル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルアルキルカルボニル、ヘテロシクリルカルボニル、およびヘテロシクリルオキシカルボニルのヘテロシクリル部分は、さらに、ア

40

50

ルコキシ、アルキル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、およびニトロから独立して選択される1個、2個、または3個の置換基で必要に応じて置換されており；

各 V^0 は独立して、H、アルキル、アリールアルキル、アルケニル、CO、シクロアルキルアルキル、シクロアルキル、アルコキシアルキル、アルコキシアルキルカルボニルアルキル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルスルファニルアルキル、アリールアルコキシアルキルカルボニルアルキル、カルボキシアルキル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニルアルキル、ヒドロキシアルキル、NRRCOアルキルであり；

そしてアリールアルキルにおいて、そのアルキルは、3個までのアリール基で置換され得、そしてアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して

10

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

20

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

30

各 V^1 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、シアノアルキルであり； R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され；

各 V^2 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^{Va}R^{Vb}C(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ハロアルキルであり； R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され；

40

各 V^3 は独立して、1個以上のオキソで置換されており、そしてシクロアルキル、ハロ、アリール、アルケニル、およびシアノから独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、アルキルであり；

各 V^4 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $NR^aR^bC(=O)O-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ハロアルコキシアルキルであり； R^a および R^b は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され；そして

各 V^5 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、

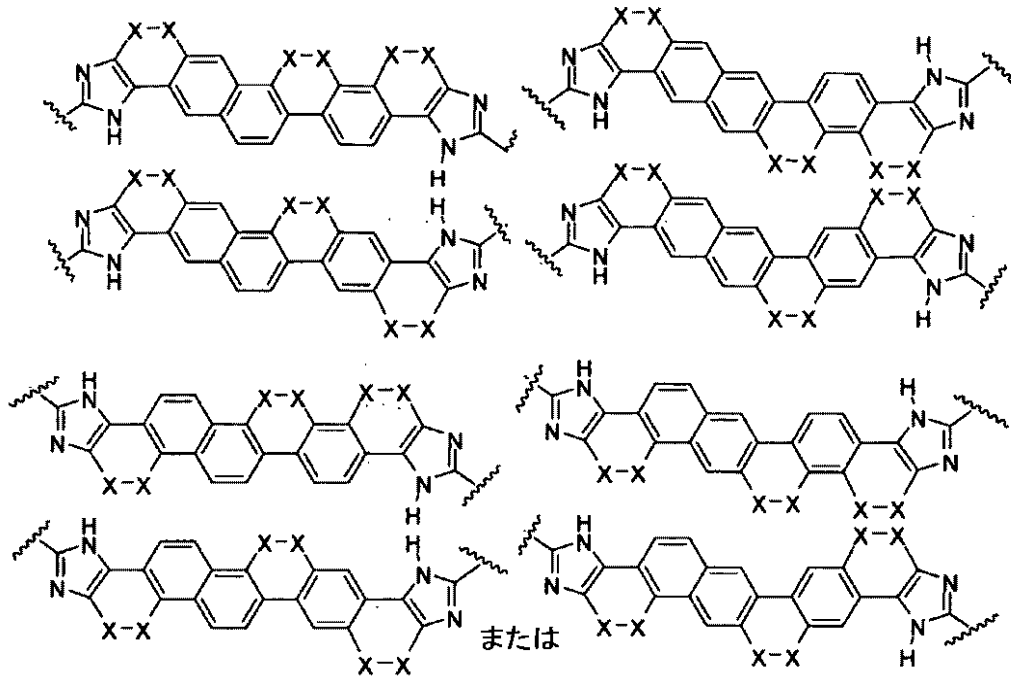
50

複素環、ヘテロアリール、ヒドロキシ、および $\text{NR}^{\text{Va}}\text{R}^{\text{Vb}}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、アルキルスルホニルアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され;

1つの実施形態において、本発明は、 Y^2 が:

【2393】

【化519】



10

20

【2394】

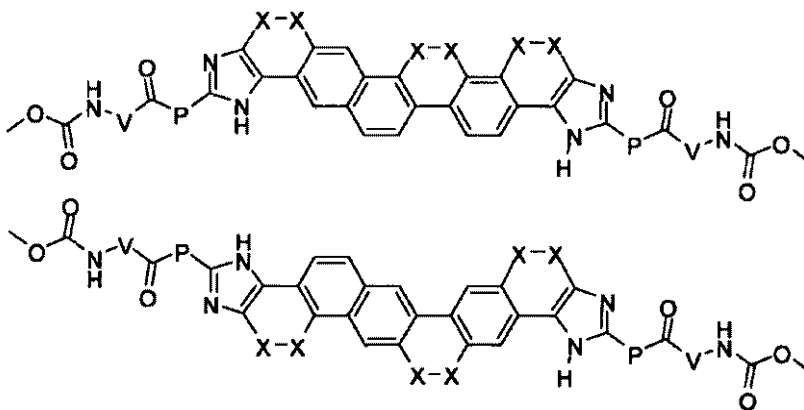
であり、ここで X-X は、 O 、 CH_2 、 CH=CH 、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2$ 、 $\text{CH}_2\text{-O}$ 、 O-CH_2 、 $\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-CH}_2$ 、および $\text{CH}_2\text{-O-CH}_2$ から選択される、式(Ie)の化合物を提供する。

【2395】

1つの実施形態において、本発明は:

【2396】

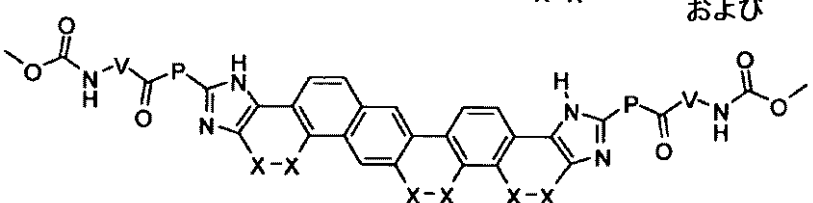
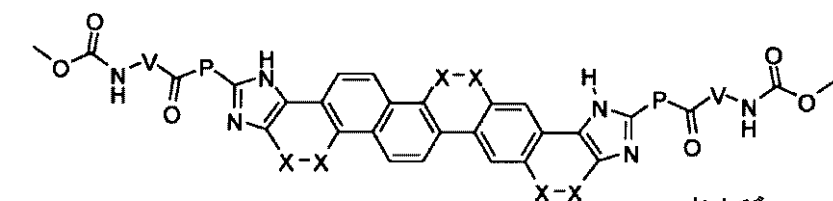
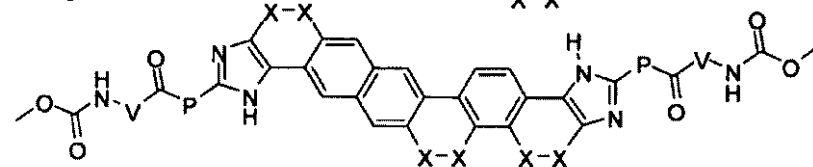
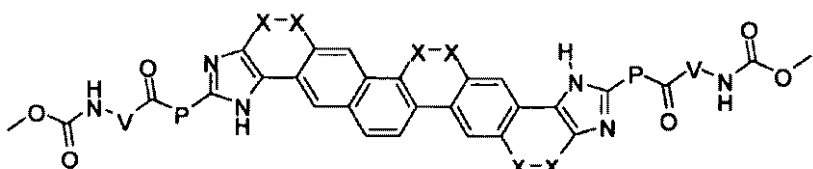
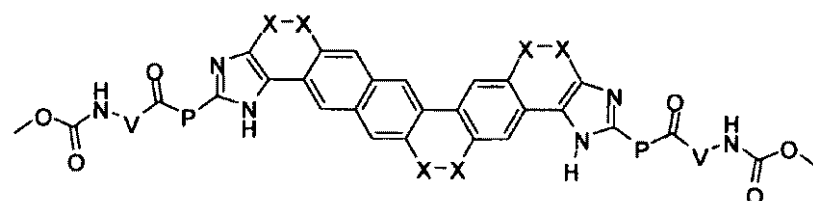
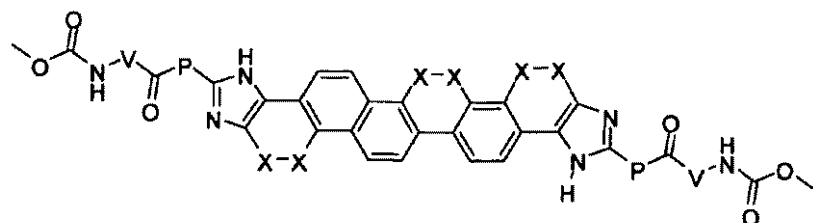
【化520】



40

【2397】

【化 5 2 1】



および

【 2 3 9 8】

から選択され、ここでX-Xは、O、CH₂、CH=CH、CH₂-CH₂、CH₂-O、O-CH₂、CH₂-CH₂-CH₂、およびCH₂-O-CH₂から選択される、式(1e)の化合物、またはその薬学的に受容可能な塩、あるいはプロドラッグを提供する。

【 2 3 9 9】

(E、P、V、およびZについての具体的な値)

本発明の別の特定の実施形態において、各EはE⁰である。

【 2 4 0 0】

本発明の別の特定の実施形態において、各Eは-NHC(=O)Oアルキルである。

【 2 4 0 1】

本発明の別の特定の実施形態において、E⁰はメトキシカルボニルアミノである。

【 2 4 0 2】

本発明の1つの実施形態において、E⁰は、-NH₂、アルキルアミノまたはジアルキルアミノである。

【 2 4 0 3】

1つの実施形態において、本発明は、E⁰は、シクロアルキルアミノまたはシクロアルキル(アルキル)アミノ、あるいはジシクロアルキルアミノである。

【2404】

1つの実施形態において、本発明は、 E^0 はヘテロシクリルである。

【2405】

1つの実施形態において、本発明は、 E^0 はヘテロシクリルアミノであり、ここでこのアミノは、アルキルで必要に応じて置換されている。

【2406】

1つの実施形態において、本発明は、少なくとも1個の E^0 が $-NR^{E^c}R^{E^d}$ であり、ここで R^{E^c} はHであり、そして R^{E^d} はメトキシカルボニルである、式(I)の化合物を提供する。

【2407】

1つの実施形態において、本発明は、少なくとも1個の E^0 が $-NR^{E^c}R^{E^d}$ であり、ここで R^{E^c} は、Hまたはアルキルであり、そして R^{E^d} はHまたはアルキルである、式(I)の化合物を提供する。

10

【2408】

1つの実施形態において、本発明は、少なくとも1個の E^0 が $-NR^{E^c}R^{E^d}$ でありここで R^{E^c} は、H、アルキルまたはシクロアルキルであり、そして R^{E^d} はシクロアルキルである、式(I)の化合物を提供する。

【2409】

1つの実施形態において、本発明は、少なくとも1個の E^0 がNで結合したヘテロシクリルである、式(I)の化合物を提供する。

【2410】

1つの実施形態において、本発明は、少なくとも1個の E^0 が $-NR^{E^c}R^{E^d}$ であり、ここで R^{E^c} は、H、アルキル、またはシクロアルキルであり；そして R^{E^d} は複素環である、式(I)の化合物を提供する。

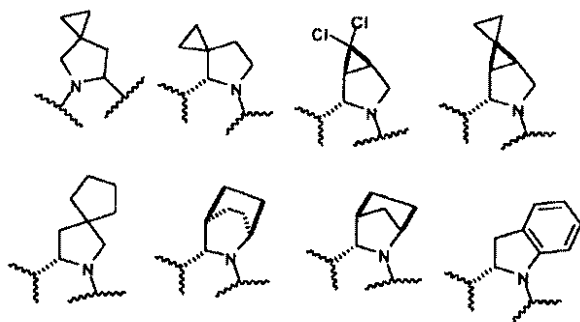
20

【2411】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは：

【2412】

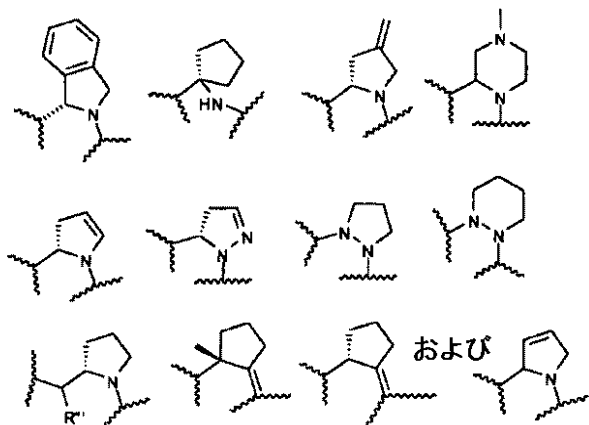
【化522】



30

【2413】

【化 5 2 3】



10

【2 4 1 4】

から選択され、ここでR' ' 'は水素またはメチルである。

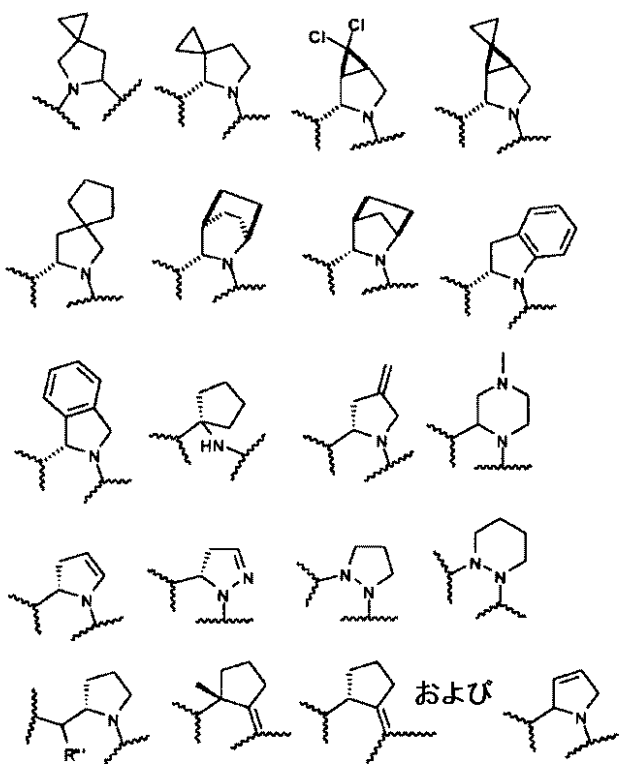
【2 4 1 5】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは

【2 4 1 6】

【化 5 2 4】

20



30

40

【2 4 1 7】

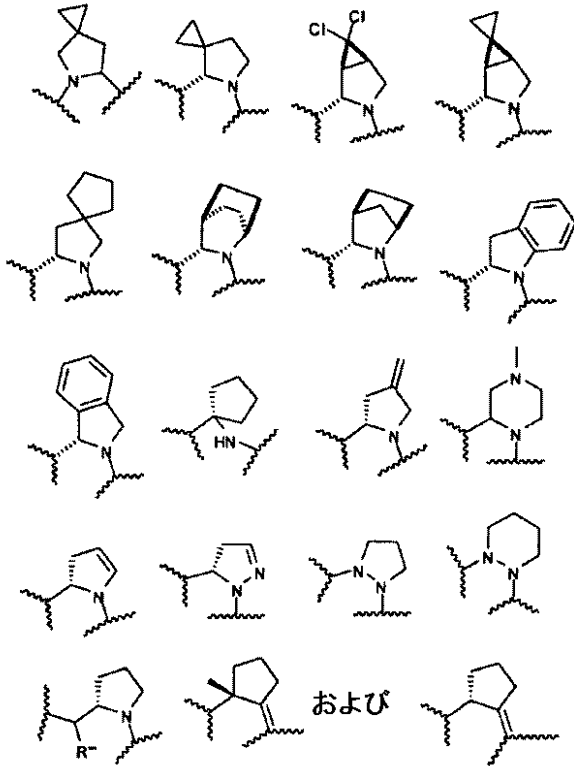
から選択され、そして別のPはP⁰である。

【2 4 1 8】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは、

【2 4 1 9】

【化 5 2 5】



10

20

【2 4 2 0】

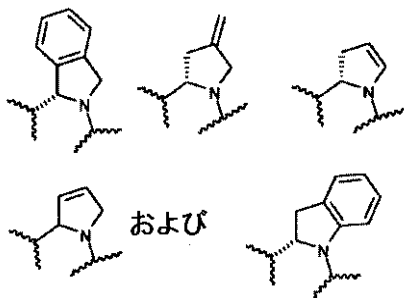
から選択され、ここでR' ' 'は水素またはメチルであり；そして別のPはP⁰である。

【2 4 2 1】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは：

【2 4 2 2】

【化 5 2 6】



30

【2 4 2 3】

から選択される。

【2 4 2 4】

本発明の別の特定の実施形態において、少なくとも1個のPはP⁷であり：

【2 4 2 5】

【化 5 2 7】



【2 4 2 6】

である。

40

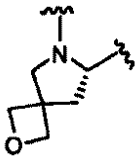
50

【2427】

本発明の別の特定の実施形態において、少なくとも1個のPはP⁸であり：

【2428】

【化528】



【2429】

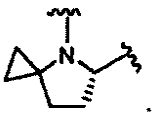
である。

【2430】

本発明の別の特定の実施形態において、PはP¹⁰であり：

【2431】

【化529】



【2432】

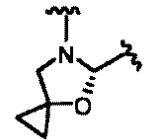
である。

【2433】

本発明の別の特定の実施形態において、PはP¹¹であり：

【2434】

【化530】



【2435】

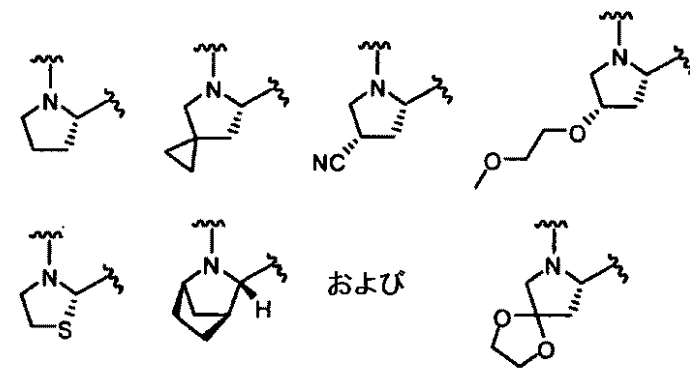
である。

【2436】

本発明の別の特定の実施形態において、各Pは独立して：

【2437】

【化531】



【2438】

から選択される。

【2439】

10

20

30

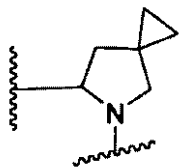
40

50

本発明の別の特定の実施形態において、 P^0 は

【2 4 4 0】

【化 5 3 2】



【2 4 4 1】

10

である。

【2 4 4 2】

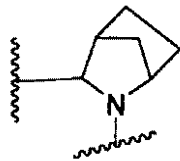
本発明の別の特定の実施形態において、 P^7 は、[2.2.1]環系または[2.2.2]環系である。

【2 4 4 3】

本発明の別の特定の実施形態において、 P^7 は、 R^{P6} および R^{P11} から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換される

【2 4 4 4】

【化 5 3 3】



20

【2 4 4 5】

である。

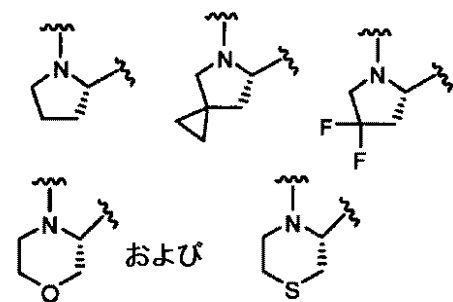
【2 4 4 6】

本発明の別の特定の実施形態において、 P は：

【2 4 4 7】

【化 5 3 4】

30



【2 4 4 8】

40

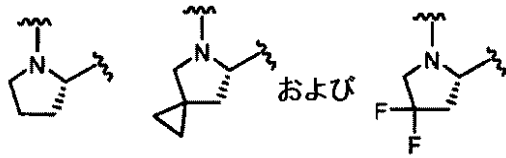
から選択される。

【2 4 4 9】

本発明の別の特定の実施形態において、 P は：

【2 4 5 0】

【化 5 3 5】



【 2 4 5 1】

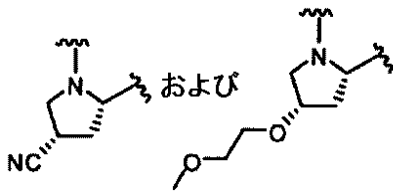
から選択される。

【 2 4 5 2】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは：

【 2 4 5 3】

【化 5 3 6】



【 2 4 5 4】

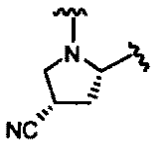
から選択される。

【 2 4 5 5】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは：

【 2 4 5 6】

【化 5 3 7】



【 2 4 5 7】

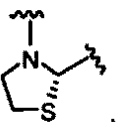
である。

【 2 4 5 8】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは：

【 2 4 5 9】

【化 5 3 8】



【 2 4 6 0】

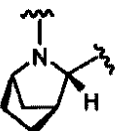
である。

【 2 4 6 1】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは：

【 2 4 6 2】

【化 5 3 9】



10

20

30

40

50

【2463】

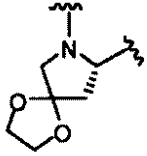
である。

【2464】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは：

【2465】

【化540】



10

【2466】

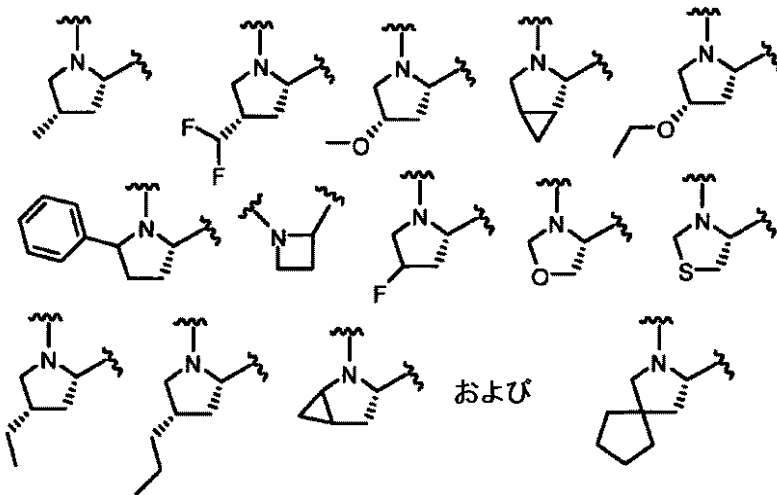
である。

【2467】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは：

【2468】

【化541】



20

【2469】

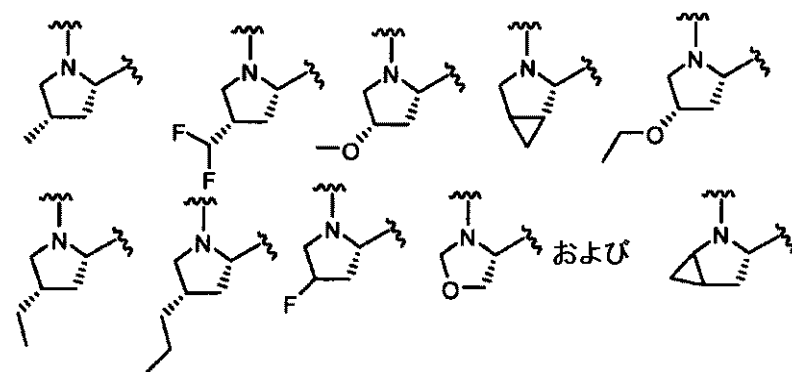
から選択される。

【2470】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは：

【2471】

【化542】



40

【2472】

から選択される。

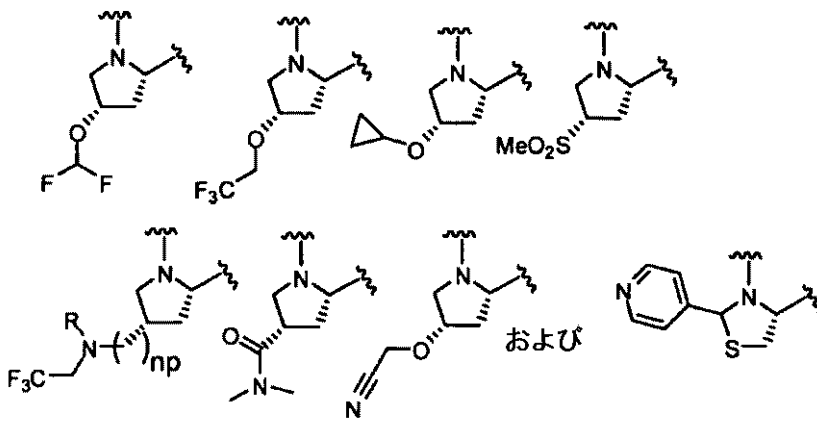
【2473】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは：

50

【 2 4 7 4 】

【 化 5 4 3 】



10

【 2 4 7 5 】

から選択され、ここでRは水素またはメチルであり、そしてnpは0または1である。

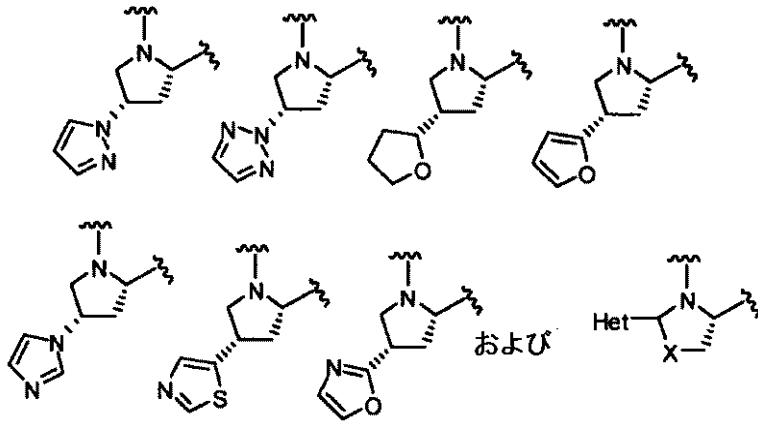
【 2 4 7 6 】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは：

【 2 4 7 7 】

【 化 5 4 4 】

20



30

【 2 4 7 8 】

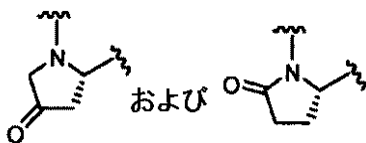
から選択され、ここでXはOまたはSであり；そしてHetは複素環である。

【 2 4 7 9 】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは：

【 2 4 8 0 】

【 化 5 4 5 】



40

【 2 4 8 1 】

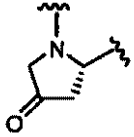
から選択される。

【 2 4 8 2 】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは：

【 2 4 8 3 】

【化 5 4 6】



【 2 4 8 4】

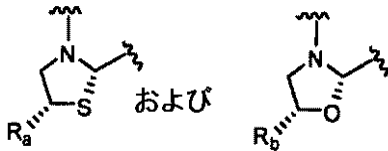
である。

【 2 4 8 5】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは：

【 2 4 8 6】

【化 5 4 7】



【 2 4 8 7】

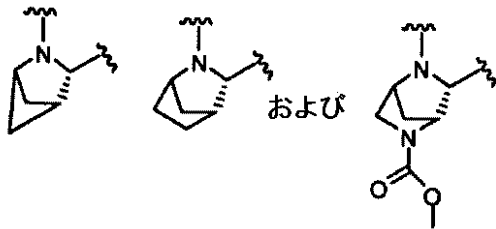
から選択され、ここでR_aは水素またはメチルであり、そしてR_bは、メチル、またはエチルである。

【 2 4 8 8】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは：

【 2 4 8 9】

【化 5 4 8】



【 2 4 9 0】

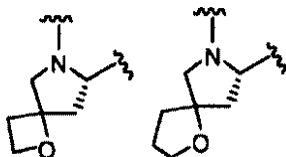
から選択される。

【 2 4 9 1】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは：

【 2 4 9 2】

【化 5 4 9】



【 2 4 9 3】

から選択される。

【 2 4 9 4】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは：

【 2 4 9 5】

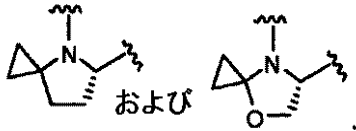
10

20

30

40

【化 5 5 0】



【2 4 9 6】

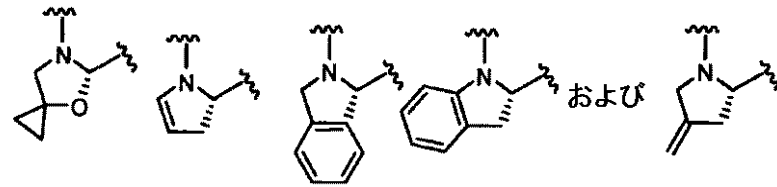
から選択される。

【2 4 9 7】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは：

【2 4 9 8】

【化 5 5 1】



【2 4 9 9】

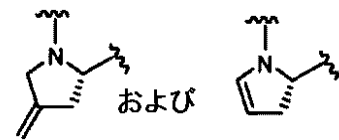
から選択される。

【2 5 0 0】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは：

【2 5 0 1】

【化 5 5 2】



【2 5 0 2】

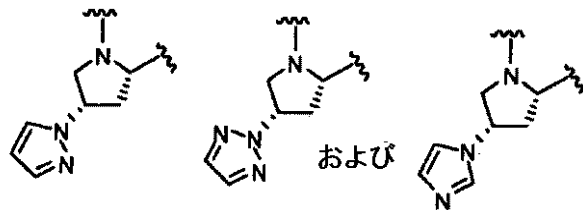
から選択される。

【2 5 0 3】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは：

【2 5 0 4】

【化 5 5 3】



【2 5 0 5】

から選択される。

【2 5 0 6】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは：

【2 5 0 7】

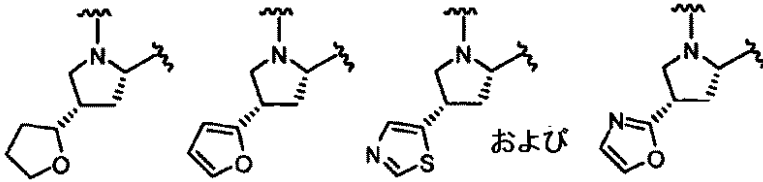
10

20

30

40

【化 5 5 4】



【2 5 0 8】

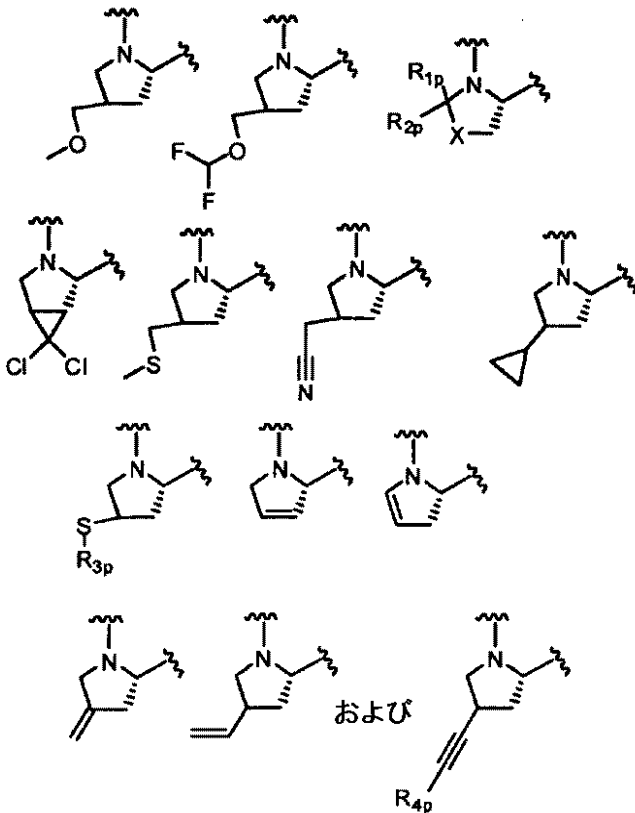
から選択される。

【2 5 0 9】

本発明の別の特定の実施形態において、Pは：

【2 5 1 0】

【化 5 5 5】



【2 5 1 1】

から選択され、ここでXは、OまたはSであり； R_{1p} および R_{2p} は、炭素で結合しており、そして一緒になる場合、4員～6員の複素環を形成し； R_{3p} は、アルキルまたはシクロアルキルであり；そして R_{4p} は、水素、メチル、またはシクロプロピルである。

【2 5 1 2】

本発明の別の特定の実施形態において、Pが P^0 であり：

【2 5 1 3】

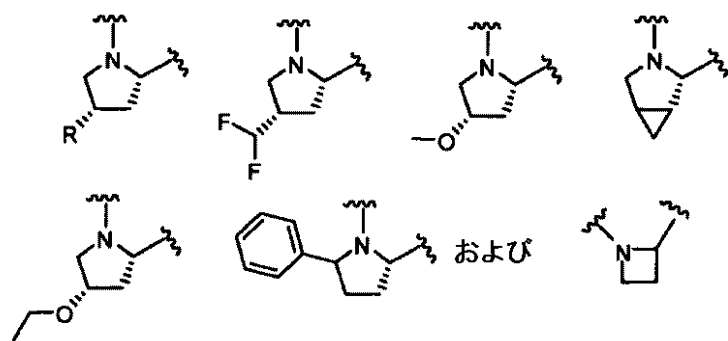
10

20

30

40

【化 5 5 6】



10

【2 5 1 4】

から選択され、ここでRはアルキルである。

【2 5 1 5】

本発明の別の特定の実施形態において、Pが二価であって、Pの窒素およびPの炭素を介して結合している場合、Zに結合しているのは、Pの窒素である。

【2 5 1 6】

本発明の別の特定の実施形態において、各Vは V^0 である。

【2 5 1 7】

本発明の別の特定の実施形態において、各Vはアルキルである。

20

【2 5 1 8】

本発明の別の特定の実施形態において、各Vはイソプロピルである。

【2 5 1 9】

本発明の別の特定の実施形態において、各Vはイソブチルである。

【2 5 2 0】

本発明の別の特定の実施形態において、各Vは V^2 である。

【2 5 2 1】

本発明の別の特定の実施形態において、各Vはハロアルキルである。

【2 5 2 2】

本発明の別の特定の実施形態において、各Vは独立して、 V^0 、 V^1 、 V^2 、 V^3 、 V^4 、および V^5 から選択される。

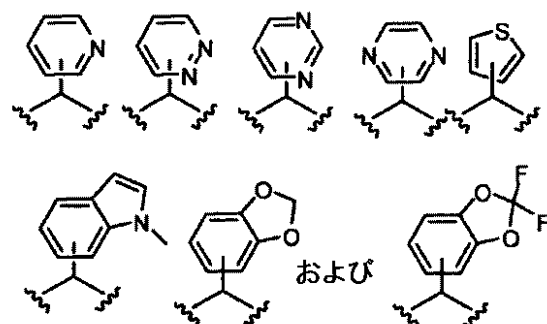
30

【2 5 2 3】

本発明の別の特定の実施形態において、少なくとも1個のVは：

【2 5 2 4】

【化 5 5 7】



40

【2 5 2 5】

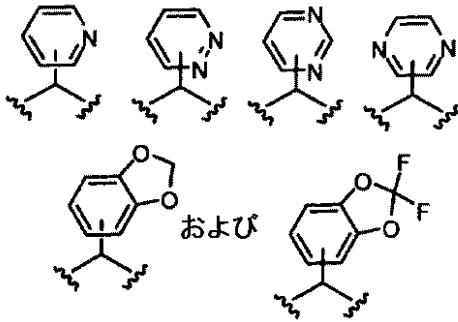
から選択される。

【2 5 2 6】

本発明の別の特定の実施形態において、少なくとも1個のVは：

【2 5 2 7】

【化 5 5 8】



10

【2 5 2 8】

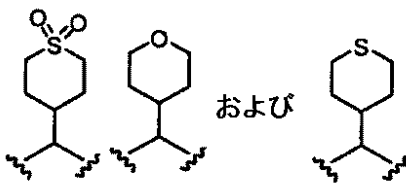
から選択される。

【2 5 2 9】

本発明の別の特定の実施形態において、少なくとも 1 個の V は:

【2 5 3 0】

【化 5 5 9】



20

【2 5 3 1】

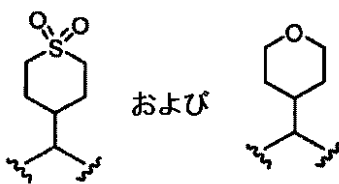
から選択される。

【2 5 3 2】

本発明の別の特定の実施形態において、少なくとも 1 個の V は:

【2 5 3 3】

【化 5 6 0】



30

【2 5 3 4】

から選択される。

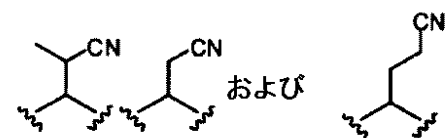
【2 5 3 5】

本発明の別の特定の実施形態において、少なくとも 1 個の V は:

【2 5 3 6】

【化 5 6 1】

40



【2 5 3 7】

から選択される。

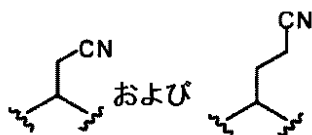
【2 5 3 8】

本発明の別の特定の実施形態において、少なくとも 1 個の V は:

【2 5 3 9】

50

【化 5 6 2】



【 2 5 4 0】

から選択される。

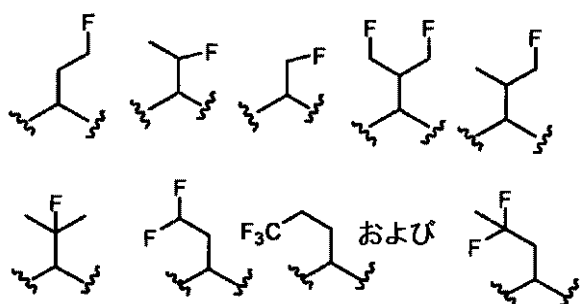
【 2 5 4 1】

本発明の別の特定の実施形態において、少なくとも 1 個の V は：

10

【 2 5 4 2】

【化 5 6 3】



20

【 2 5 4 3】

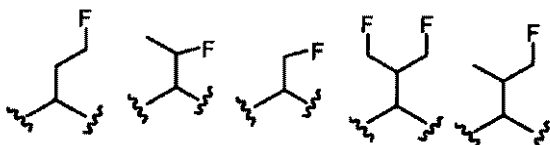
から選択される。

【 2 5 4 4】

本発明の別の特定の実施形態において、少なくとも 1 個の V は：

【 2 5 4 5】

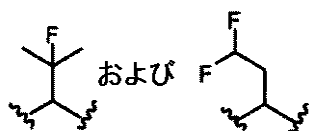
【化 5 6 4】



30

【 2 5 4 6】

【化 5 6 5】



【 2 5 4 7】

から選択される。

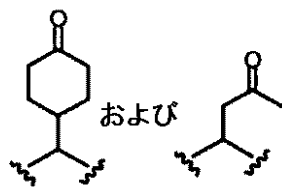
【 2 5 4 8】

本発明の別の特定の実施形態において、少なくとも 1 個の V は：

40

【 2 5 4 9】

【化 5 6 6】



【2 5 5 0】

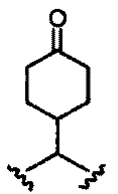
から選択される。

【2 5 5 1】

本発明の別の特定の実施形態において、少なくとも 1 個の V は：

【2 5 5 2】

【化 5 6 7】



【2 5 5 3】

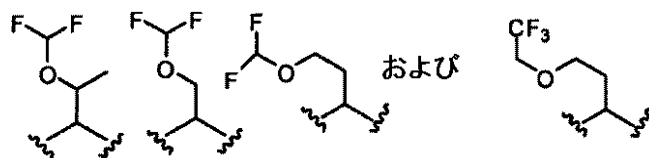
である。

【2 5 5 4】

本発明の別の特定の実施形態において、少なくとも 1 個の V は：

【2 5 5 5】

【化 5 6 8】



【2 5 5 6】

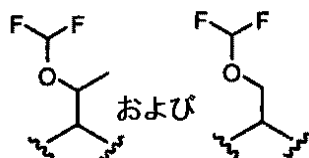
から選択される。

【2 5 5 7】

本発明の別の特定の実施形態において、少なくとも 1 個の V は：

【2 5 5 8】

【化 5 6 9】



【2 5 5 9】

から選択される。

【2 5 6 0】

本発明の別の特定の実施形態において、少なくとも 1 個の V は：

【2 5 6 1】

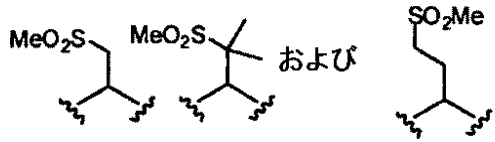
10

20

30

40

【化 5 7 0】



【 2 5 6 2 】

から選択される。

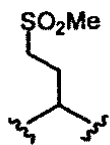
【 2 5 6 3 】

本発明の別の特定の実施形態において、少なくとも 1 個の V は：

10

【 2 5 6 4 】

【化 5 7 1】



【 2 5 6 5 】

である。

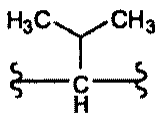
【 2 5 6 6 】

20

本発明の別の特定の実施形態において、各 V は：

【 2 5 6 7 】

【化 5 7 2】



【 2 5 6 8 】

である。

【 2 5 6 9 】

30

本発明の別の特定の実施形態において、各 V^2 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、ヒドロキシ、および $\text{NR}^{\text{Va}}\text{R}^{\text{Vb}}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、ハロアルキルであり； R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択され；そして各 V^4 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、ヒドロキシ、および $\text{NR}^{\text{Va}}\text{R}^{\text{Vb}}\text{C}(=\text{O})\text{O}-$ から独立して選択される 1 個以上の基で必要に応じて置換されている、ハロアルコシアルキルであり； R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択される。

【 2 5 7 0 】

本発明の別の特定の実施形態において、各 V^0 は独立して、アリールアルキルまたはヘテロシクリルアルキルであり、ここでアリールアルキルは、3 個までのアリール基で置換され得、そしてアリールアルキルのアルキル部分はさらに、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヒドロキシから独立して選択される 1 個または 2 個の基で必要に応じて置換されており；そしてそのアリール部分は、アルコキシ、アルコシアルキル、アルコシカルボニル、アルキル、アルキルカルボニル、第二のアリール基、アリールアルコキシ、アリールアルキル、アリールカルボニル、シアノ、ハロ、ハロアルコキシ、ハロアルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロシクリルカルボニル、ヒドロキシ、ヒドロシアルキル、ニトロ、 $-\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}}$ 、 $-(\text{NR}^{\text{X}}\text{R}^{\text{Y}})\text{アルキル}$ 、オキソ、および $-\text{P}(\text{O})\text{OR}_2$ から独立して選択される 1 個、2 個、3 個、4 個、または 5 個の置換基で置換され得、ここで各 R は独立して、水素およびアルキル

40

50

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

【2571】

本発明の別の特定の実施形態において、各Vはイソブチルである。

【2572】

本発明の別の特定の実施形態において、少なくとも1個のVはイソブチルである。

【2573】

本発明の別の特定の実施形態において、少なくとも1個のVは、フェニルメチルであり、ここでZ基およびE基はそれぞれ、メチル基に結合される(すなわち、 $-\text{CH}(\text{Ph})-$)。

【2574】

本発明の別の特定の実施形態において、少なくとも1個のVは V^0 であり、そして少なくとも1個の V^0 は、フェニルメチルであり、ここでZ基およびE基はそれぞれ、メチル基に結合しており、そしてこのフェニルは、 V^0 のアリール基についての説明において記載されたように置換され得る。

【2575】

本発明の別の特定の実施形態において、少なくとも1個の V^0 は、アリールメチルであり、ここでZ基およびE基はそれぞれ、メチル基に結合しており、そしてこのアリール V^0 のアリール基についての説明において記載されたように置換され得る。

【2576】

本発明の別の特定の実施形態において、少なくとも1個のVは V^0 であり、そして少なくとも1個の V^0 はヘテロシクリルメチルであり、ここでZ基およびE基はそれぞれ、メチル基に結合している。

【2577】

本発明の別の特定の実施形態において、少なくとも1個のVは V^0 であり、そして少なくとも1個の V^0 はヘテロシクリルメチルであり、ここでZ基およびE基はそれぞれ、メチル基に結合しており、そしてこのヘテロシクリル基は、 V^0 のヘテロシクリル基についての説明において記載されたように置換され得る。

【2578】

本発明の別の特定の実施形態において、各 V^2 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、ヒドロキシ、および $\text{NR}^{Va} \text{R}^{Vb} \text{C}(=\text{O})\text{O}-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ハロアルキルであり; R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択される。

【2579】

本発明の別の特定の実施形態において、各 V^4 は独立して、シクロアルキル、アルコキシ、ハロアルコキシ、シクロアルケニル、ヒドロキシ、および $\text{NR}^{Va} \text{R}^{Vb} \text{C}(=\text{O})\text{O}-$ から独立して選択される1個以上の基で必要に応じて置換されている、ハロアルコキシアルキルであり;ここで R^{Va} および R^{Vb} は各々独立して、水素、アルケニル、およびアルキルから選択される。

【2580】

本発明の別の特定の実施形態において、各Zは Z^0 である。

【2581】

本発明の別の特定の実施形態において、各Zは $-\text{C}(=\text{O})-$ である。

【2582】

本明細書中に記載される式(I)の化合物（式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、および式(Ie)の化合物を含む）について、可変物E、P、V、およびZについての上記特定の値または実施形態のうちの任意のものが、適用され得る。従って、本発明はまた、本明細書中に記載されるJ、T、P、W、L、M、A、R₉、E、P、V、およびZについての特定の値または実施形態のうちの1つ以上が、式(Ia)、式(Ib)、式(Ic)、式(Id)、および式(Ie)のうちの1つと組み合わせられて、本発明の特定の実施形態を表す化合物のサブセットを提供する、特定の実施形態を包含する。

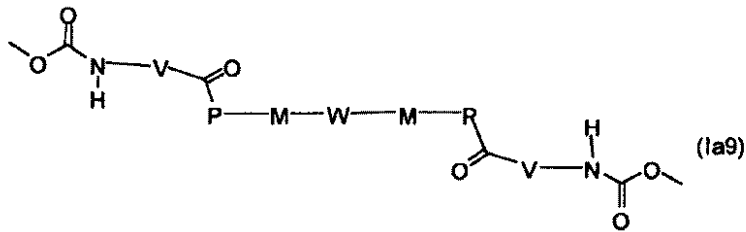
【2583】

例えば、上記式(Ia₉)の化合物を、本明細書中で識別されるP、M、W、およびVについての特定の値と一緒に選択することによって、式(Ia₉):

10

【2584】

【化573】



【2585】

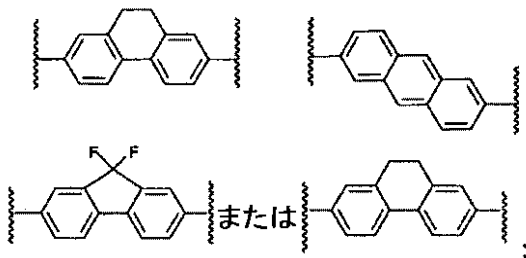
の化合物であって:

20

Wが

【2586】

【化574】



30

【2587】

であり;

1個のMがイミダゾリルであり、そして1個のMがベンゾイミダゾリルであり;

1個のPがP⁷であって:

【2588】

【化575】



40

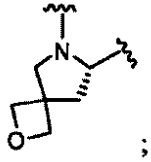
【2589】

であり;

1個のPがP⁸であって:

【2590】

【化 5 7 6】



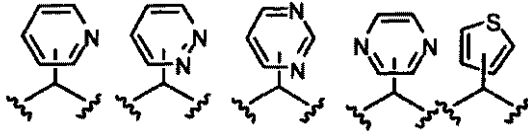
【 2 5 9 1】

であり;

1 個のVが:

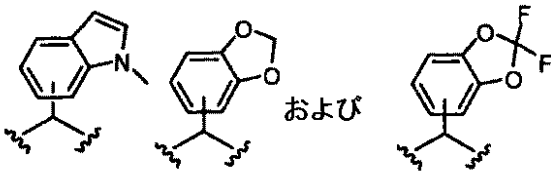
【 2 5 9 2】

【化 5 7 7】



【 2 5 9 3】

【化 5 7 8】



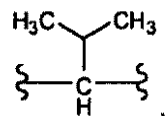
【 2 5 9 4】

から選択され;そして

1 個のVが:

【 2 5 9 5】

【化 5 7 9】



【 2 5 9 6】

である、化合物である、本発明の特定の実施形態を識別し得る。

【 2 5 9 7】

本発明は、全てのこのような組み合わせを、本発明の特定の実施形態として提供する。

【 2 5 9 8】

(合成中間体)

本発明はまた、本明細書中に開示される、合成プロセスおよび新規合成中間体を提供する。例えば、本発明は、式(I)の化合物を調製するために有用な、以下の特定の間mediate化合物を提供する:

【 2 5 9 9】

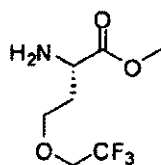
10

20

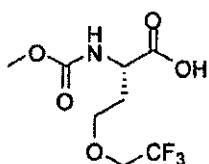
30

40

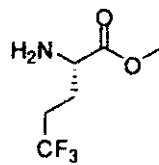
【化 5 8 0】



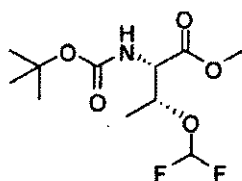
2-アミノ-4-(2, 2, 2-トリフル
オロ-エトキシ)-酪酸
メチルエステル



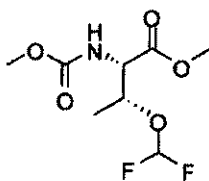
2-メトキシカルボニルアミノ-
4-(2, 2, 2-トリフルオロ-
エトキシ)-酪酸



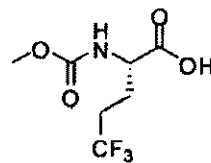
2-アミノ-5, 5, 5-トリフ
ルオロ-ペンタン酸
メチルエステル



2-tert-ブトキシカルボニルアミノ
-3-ジフルオロメトキシ酪酸メチル
エステル



3-ジフルオロメトキシ-
2-メトキシカルボニル
アミノ-酪酸
メチルエステル

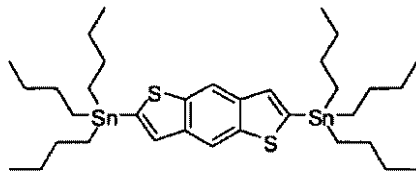


5, 5, 5-トリフルオロ-2-メトキ
シーカルボニルアミノ-ペンタン酸

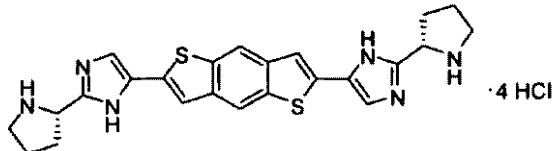
10

【 2 6 0 0】

【化 5 8 1】

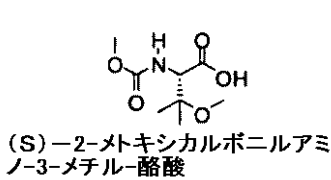


2, 6-ビス(トリ-*n*-ブチルスタンニル)-ベンゾ[1, 2-*b*:4, 5-*b'*]ジチオフェン

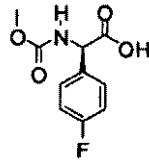


2-[5-(6-[2-[ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ベンゾ[1,2-*b*:4,5-*b'*]ジチオフェン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン四塩酸塩

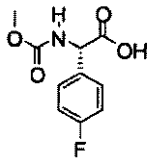
10



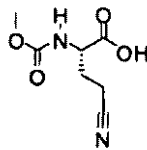
(S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸



(R)-(4-フルオロ-フェニル)-メトキシカルボニルアミノ-酪酸

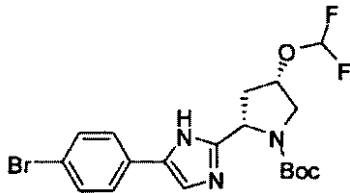


(S)-(4-フルオロ-フェニル)-メトキシカルボニルアミノ-酪酸

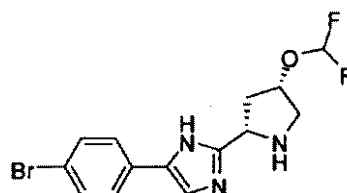


(S)-4-シアノー-2-メトキシカルボニル-アミノ酪酸

20

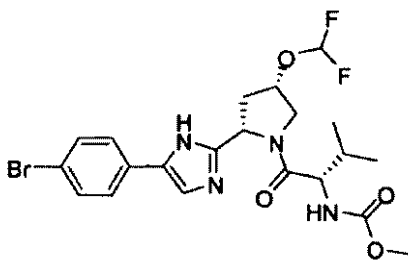


2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ジフルオロメトキシ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

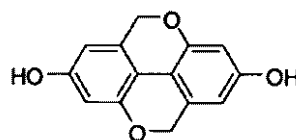


5-(4-ブロモ-フェニル)-2-(4-ジフルオロメトキシ-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール

30



(1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ジフルオロメトキシ-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

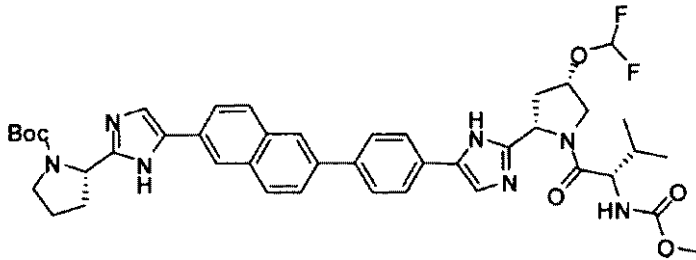


5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-*cde*]クロメン-2,7-ジオール

40

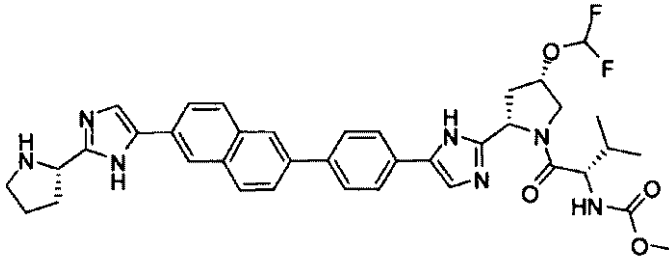
【2 6 0 1】

【化 5 8 2】



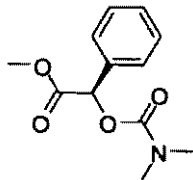
2-[5-[6-(4-[2-[4-(2-フルオロメチル)-1-(2-メチルカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)]-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

10

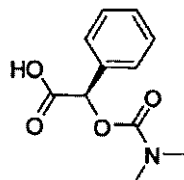


[1-[4-(2-フルオロメチル)-2-(5-[4-[6-(2-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

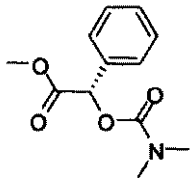
20



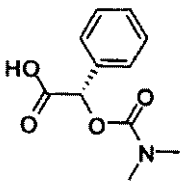
ジメチルカルバモイルオキシフェニル酢酸メチルエステル



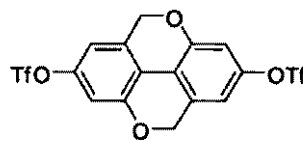
ジメチルカルバモイルオキシフェニル酢酸



ジメチルカルバモイルオキシフェニル酢酸メチルエステル

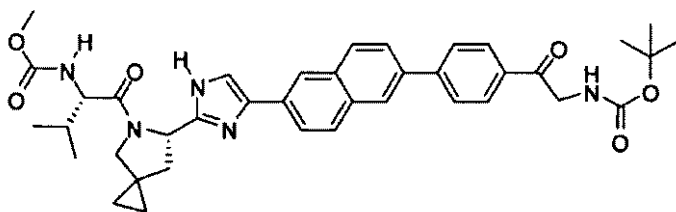


ジメチルカルバモイルオキシフェニル酢酸



トリフルオロ-メタンスルホン酸7-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-5,10-ジヒドロクロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イルエステル

30

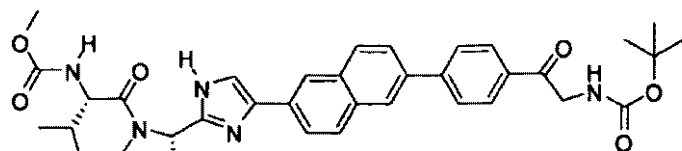


[1-[6-(4-[6-(4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

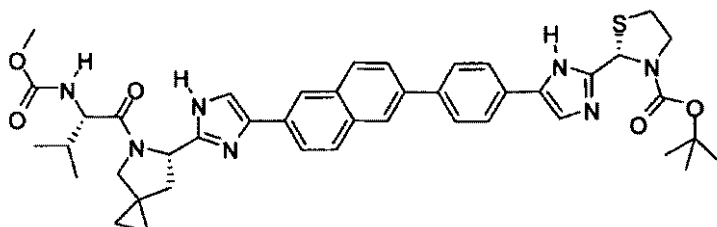
40

【 2 6 0 2 】

【化 5 8 3】

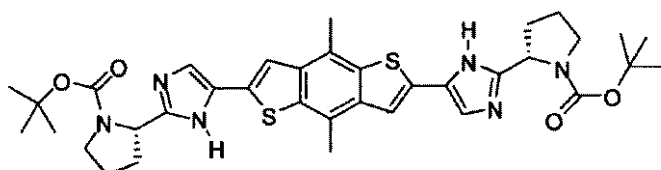


1-[2-(4-(6-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル-カルバミン酸メチルエステル



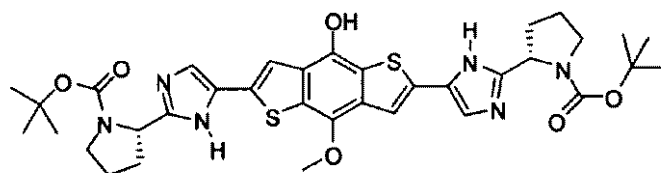
10

2-[5-(4-(6-[2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-チアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル



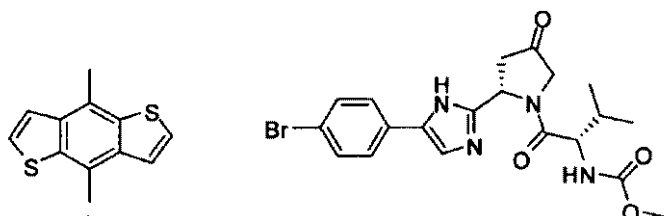
20

1-[2-[5-(6-[2-[1-カルバミン酸tert-ブチルエステル-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-4,8-ジメチル-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルバミン酸tert-ブチルエステル



30

1-[2-[5-(6-[2-[1-カルバミン酸tert-ブチルエステル-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-4,8-ジメチル-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルバミン酸tert-ブチルエステル



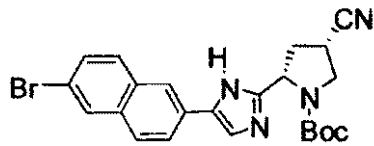
4, 8-ジメチル-
1, 5-ジチア-s-
インダセン

(1-[2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-オキソ-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

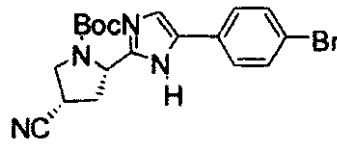
40

【 2 6 0 3】

【化 5 8 4】

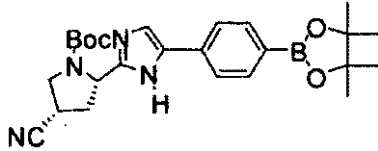


2-[5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-1H-イミ
ダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-
カルボン酸tert-ブチルエステル

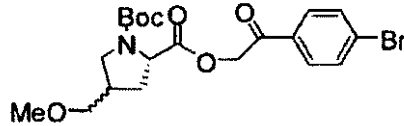


2-[5-(4-ブromoフェイル)-1H-イミダゾール-2-イ
ル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチ
ルエステル

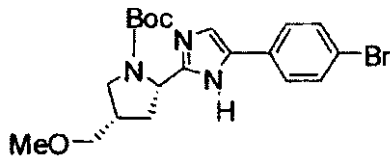
10



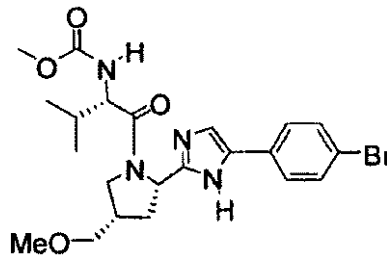
4-シアノ-2-[5-{4-[4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサ
ポロラン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル]-
ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



4-メトキシメチル-ピロリジン-1,2-ジカルボン
酸2-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチ
ル]エステル1-tert-ブチルエステル

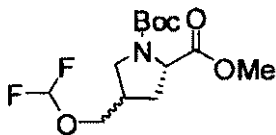


2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾー
ル-2-イル]-4-メトキシメチル-ピロリジン
-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

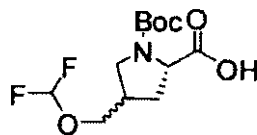


(1-{2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イ
ル]-4-メトキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチ
ル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

20



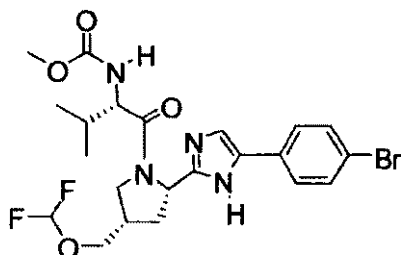
4-ジフルオロメトキシメチル-ピロリジン 4-ジフルオロメトキシメチル-ピロリジン-
-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエス 1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル
テル2-メチルエステル



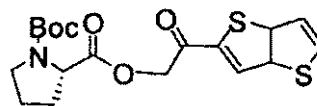
30

【 2 6 0 4】

【化 5 8 5】

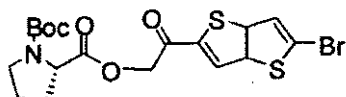


(1-[2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ジフルオロメトキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

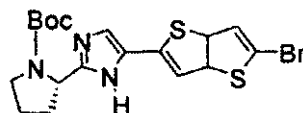


ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチル
エステル 2-[2-(3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]
チオフェン-2-イル)-2-オキソ-エチル]
エステル

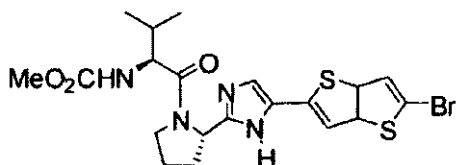
10



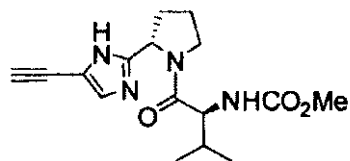
ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 2-[2-(5-ブromo-
3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル)-
2-オキソ-エチル]エステル 1-tert-ブチルエステル



2-[5-(5-ブromo-3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフ
エン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン
-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

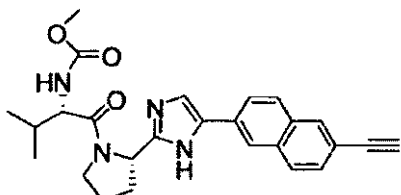


(1-[2-[5-(5-ブromo-3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チ
オフェン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリ
ジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン
酸メチルエステル

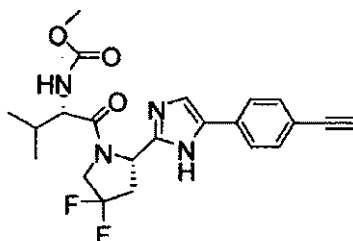


(1-[2-(5-エチニル-1H-イミダゾール-
2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-
メチル-プロピル)-カルバミン酸
メチルエステル

20



(1-[2-[5-(6-エチニル-ナフタレン-2-イル)-
1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カル
ボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メ
チルエステル

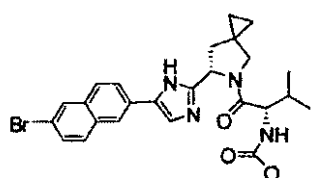


(1-[2-[5-(4-エチニル-フェニル)-1H-イミダゾ
ール-2-イル]-4,4-ジフルオロ
ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル
-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

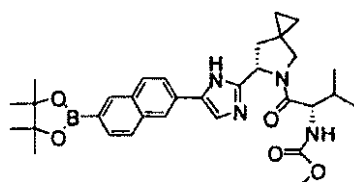
30

【2 6 0 5】

【化 5 8 6】

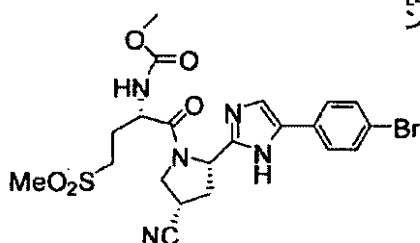


(1-[6-[5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

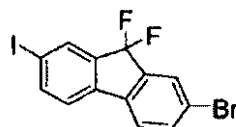


[2-メチル-1-(6-[5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサスピロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

10

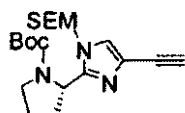


(1-[2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボニル]-3-メタンスルホニル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

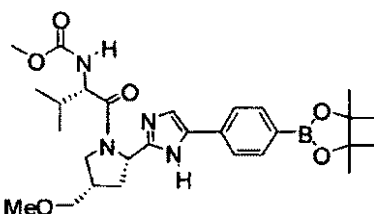


2-ブromo-9,9-ジフルオロ-7-ヨード-9H-フルオレン

20

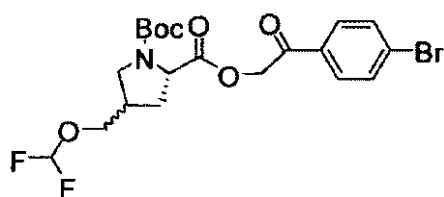


2-[4-エチニル-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

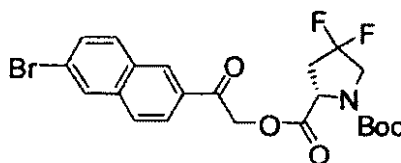


[1-(4-メトキシメチル-2-[5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサスピロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

30



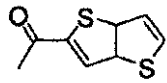
4-ジフルオロメトキシメチル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル



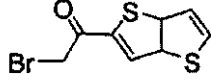
4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル

【 2 6 0 6】

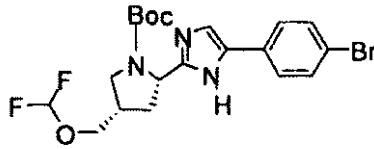
【化 5 8 7】



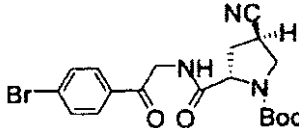
1-(3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル)-エタノン



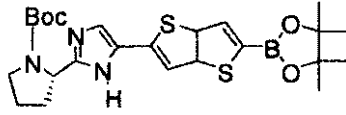
2-ブromo-1-(3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル)-エタノン



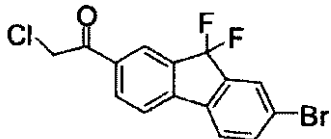
2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4,4-ジフルオロピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



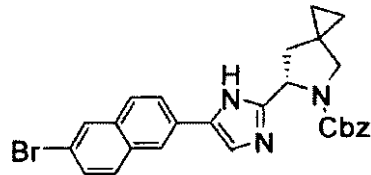
2-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



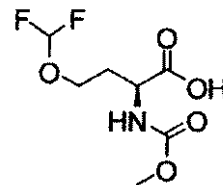
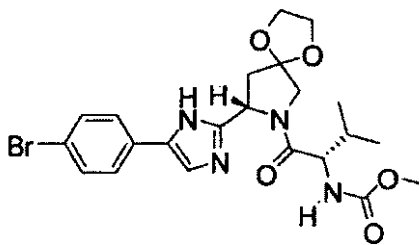
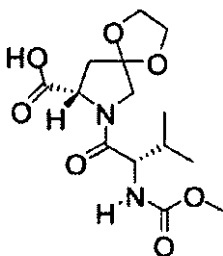
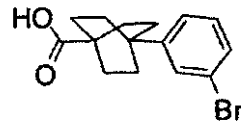
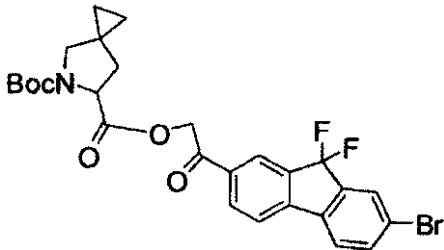
2-[5-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



1-(7-ブromo-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-2-クロロ-エタノン



6-[5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステル



【2 6 0 7】

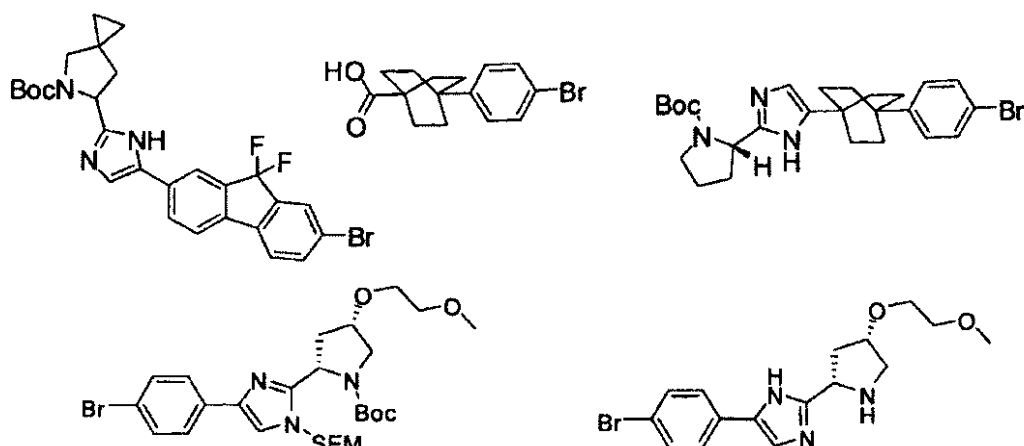
10

20

30

40

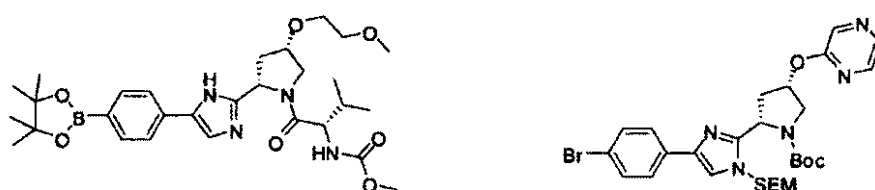
【化 5 8 8】



10

2-[4-(4-ブロモ-フェニル)-1-(2-トリメチルシリ
ル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-
4-(2-メトキシ-エトキシ)-ピロリジン-1-カルボン
酸tert-ブチルエステル

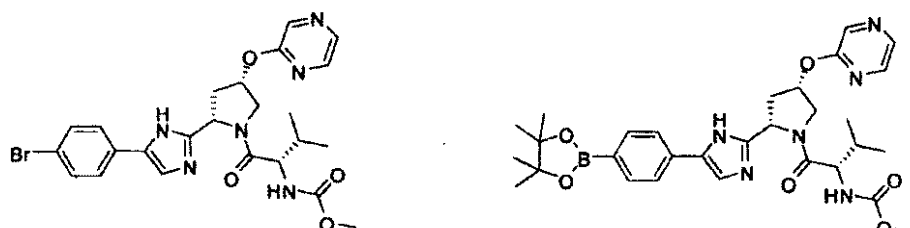
5-(4-ブロモ-フェニル)-2-[4-(2-メト
キシ-エトキシ)-ピロリジン-2-イル]-
1H-イミダゾール



20

[1-[4-(2-メトキシ-エトキシ)-2-[5-[4-(4,4,5,5-テトラメ
チル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イ
ミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メ
チル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

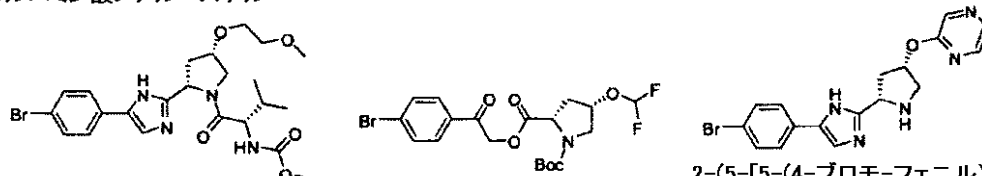
2-[4-(4-ブロモ-フェニル)-1-(2-トリメチルシリ
ル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イ
ル]-4-(ピラジン-2-イルオキシ)-ピロリジン-1-
カルボン酸tert-ブチルエステル



30

[1-[2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾー
ル-2-イル]-4-(ピラジン-2-イルオキシ)-ピ
ロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル
]-カルバミン酸メチルエステル

[2-メチル-1-(4-ピラジン-2-イルオキシ)-2-[5-[4-(4,4,5,5-テトラメ
チル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール
-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-プロピル]-カルバミン酸メチル
エステル



40

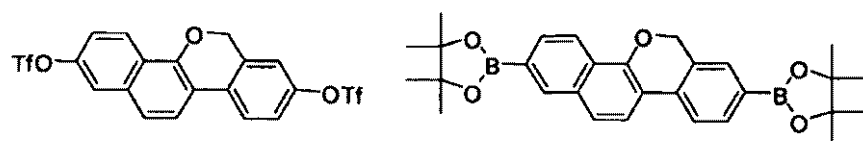
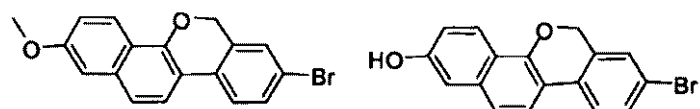
(1-[2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イ
ミダゾール-2-イル]-4-(2-メトキ
シ-エトキシ)-ピロリジン-1-カルボニ
ル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン
酸メチルエステル

4-ジフルオロメチル-ピロリジ
ン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(4-ブ
ロモ-フェニル)-2-オキソ-エチ
ル]エステル
1-tert-ブチルエステル

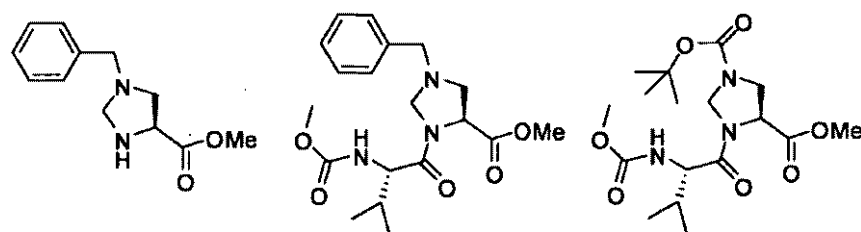
2-[5-[5-(4-ブロモ-フェニル)
-1H-イミダゾール-2-イル]-ピ
ロリジン-3-イルオキシ]-
ピラジン

【 2 6 0 8 】

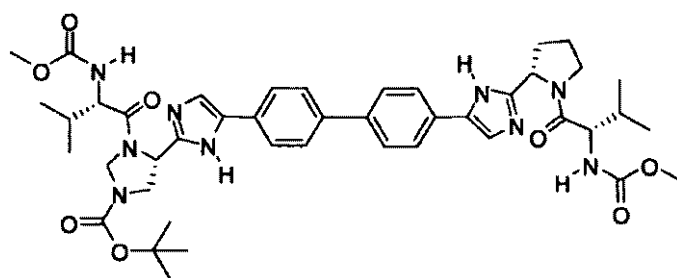
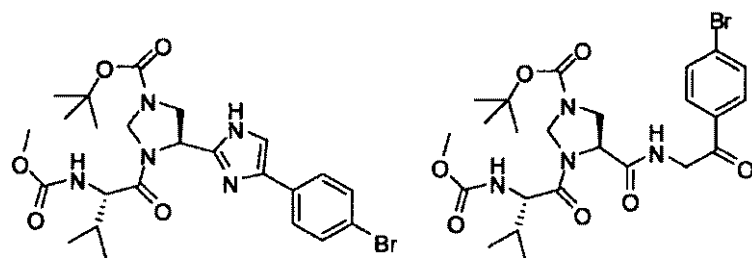
【化 5 8 9】



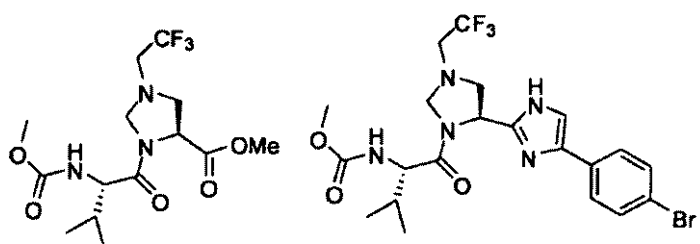
10



20



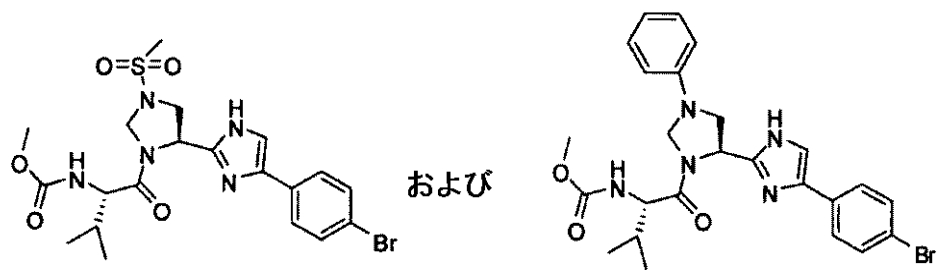
30



40

【 2 6 0 9】

【化 5 9 0】



10

【2 6 1 0】

(本発明の化合物を作製するための例示的な方法)

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

20

【2 6 1 1】

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

【2 6 1 2】

一般に、反応条件（例えば、温度、反応時間、溶媒、および後処理手順など）は、実施されるべき特定の反応について、当該分野において一般的なものである。引用文献の材料は、その文献に引用される材料と一緒に、このような条件の詳細な説明を含む。代表的に、温度は、-100℃～200℃であり、溶媒は、非プロトン性またはプロトン性であり、そして反応時間は、10秒間～10日間である。後処理は、代表的に、あらゆる未反応試薬のクエンチ、続いて水/有機層系の間での分配(抽出)、および生成物を含む層の分離からなる。

30

【2 6 1 3】

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

40

【2 6 1 4】

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

【2 6 1 5】

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

50

【2616】

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

10

【2617】

20

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

【2618】

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

30

【2619】

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

40

【2620】

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

【2621】

その立体異性体を実質的に含まない単一の立体異性体(例えば、エナンチオマー)は、光学的に活性な分割剤を使用してジアステレオマーの形成などの方法を使用して、ラセミ

50

混合物を分割することにより、得られ得る(Stereochemistry of Carbon Compounds,(1962)E.L.Eliel,McGraw Hill;Lochmuller,C.H.,(1975)J.Chromatogr.,113,3)283-302)。本発明のキラルな化合物のラセミ混合物は、任意の適切な方法によって、分離および単離され得る。これらの方法としては、以下が挙げられる：(1)イオン性のジアステレオマー塩をキラル化合物と形成し、分別晶出または他の方法により分離すること、(2)ジアステレオマー化合物をキラルな誘導体化試薬と形成し、これらのジアステレオマーを分離し、そして純粋な立体異性体に転換させること、および(3)実質的に純粋化または富化された立体異性体を、キラル条件下で直接分離すること。

【2622】

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

【2623】

あるいは、方法(2)によって、分割されるべき物質は、キラル化合物の1つのエナンチオマーと反応させられて、ジアステレオマー対を形成する(Eliel,E.およびWilens,S.(1994)Stereochemistry of Organic Compounds,John Wiley & Sons,Inc.,p.322)。ジアステレオマー化合物は、非対称化合物を、エナンチオマー的に純粋なキラル誘導体化試薬（例えば、メンチル誘導体）と反応させ、続いてこれらのジアステレオマーを分離し、そして加水分解して、遊離のエナンチオマー的に富化された物質を得ることによって、形成され得る。光学純度を決定する方法は、ラセミ混合物のキラルエステル（例えば、メンチルエステルであり、例えば、(-)クロロギ酸メンチル）を、塩基またはMosherエステル（酢酸 α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニル）(Jacob III.(1982)J.Org.Chem.47:4165)の存在下で作製し、そして2つのアトロプ異性体ジアステレオマーの存在についてNMRスペクトルを分析することを包含する。アトロプ異性体化合物の安定なジアステレオマーは、順相または逆相のクロマトグラフィーによって、アトロプ異性体のナフチル-イソキノリンの分離についての方法に従って、分離および単離され得る(Hoye,T.,WO 96/15111)。方法(3)によって、2つのエナンチオマーのラセミ混合物は、キラル静止相を使用するクロマトグラフィーによって、分離され得る(Chiral Liquid Chromatography(1989)W.J.Lough編,Chapman and Hall,New York;Okamoto,(1990)J.of Chromatogr.513:375-378)。富化または精製されたエナンチオマーは、不斉炭素原子を有する他のキラル分子を区別するために使用される方法（例えば、旋光および円偏光二色性）によって、区別され得る。

【2624】

(スキームおよび実施例)

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

【2625】

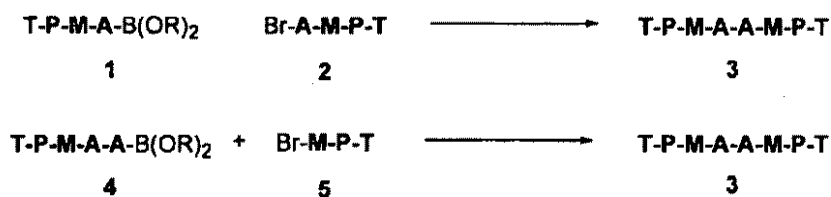
本発明の化合物の調製のための多数の例示的な方法が、本明細書中に、例えば、本明細書中以下の実施例に提供される。これらの方法は、このような調製の性質を説明することを意図されるのであり、応用可能な方法の範囲を限定することは意図されない。本発明の特定の化合物は、本発明の他の化合物の調製のための中間体として使用され得る。本明細書中に記載される例示的な方法において、フラグメントE-V--は、R9-とも書かれ得る。その結果、フラグメントE-V-Z-またはR9-Z-は、T-と書かれ得る。フラグメントE-V-Z-P、R9-Z-P-、またはT-P--は全て、J-と書かれ得る。

【2626】

スキーム1: T-P-M-A-A-M-P-Tの代表的な合成

【2627】

【化591】



10

【2628】

スキーム1は、本発明のT-P-M-A-A-M-P-T分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応が利用されて、A-A結合および／またはA-M結合を構築する。例示の目的でSuzuki反応が、Br-M-P-Tと $(\text{RO})_2\text{B-A-A-M-P-T}$ 中間体、またはBr-A-M-P-Tと $(\text{RO})_2\text{B-A-M-P-T}$ 中間体とをカップリングするために使用される。ボロン酸エステル1(または4)が、適切なカップリングパートナー(例えば、アリールブロミド2または5)と、パラジウム触媒(例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)を使用してカップリングされて、3を与える。A-A結合の形成を可能にするが、代替のカップリングパートナーおよび試薬を使用する、パラジウムにより媒介されるクロスカップリング反応としては、例えば、Ne

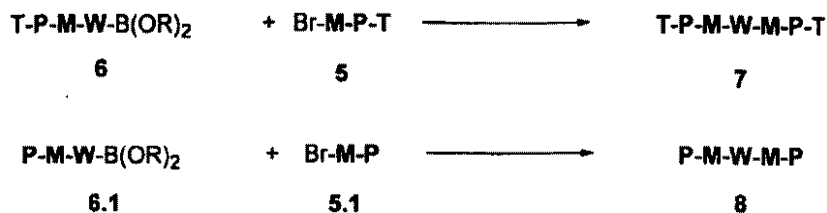
20

【2629】

スキーム1a: T-P-M-W-M-P-Tの代表的な合成

【2630】

【化592】



30

【2631】

スキーム1aは、本発明のT-P-M-W-M-P-T分子およびP-M-W-M-P分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応が利用されて、W-M結合を構築する。例示の目的でSuzuki反応が、Br-M-P-Tと $(\text{RO})_2\text{B-W-M-P-T}$ 中間体、またはBr-M-P-PGと $(\text{RO})_2\text{B-W-M-P-PG}$ 中間体とをカップリングするために使用される。ボロン酸エステル6(または6.1)が、適切なカップリングパートナー(例えば、アリールブロミド5または5.1)と、パラジウム触媒(例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)を使用してカップリングされて、7および8を与える。A-A結合の形成を可能にするが、代替のカップリングパートナーおよび試薬を使用する、パラジウムにより媒介されるクロスカップリング反応としては、例えば、Negishi反応、Kumada反応、Sonagashira反応およびStille反応が挙げられる。

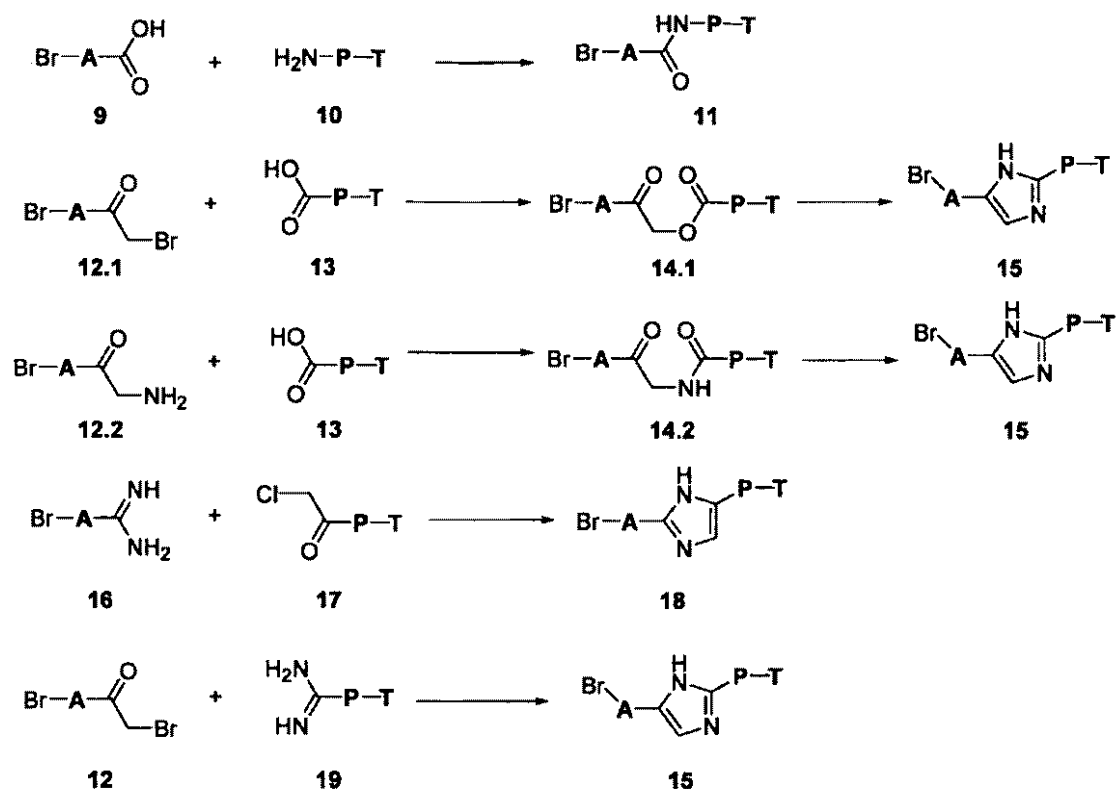
40

【2632】

スキーム2: A-M-P-Tの代表的な合成

【2633】

【化 5 9 3】



10

20

【 2 6 3 4】

スキーム2は、本発明のA-M-P-T分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Mは、アミドまたはイミダゾールである。アミン10と酸9とのカップリングは、ペプチドカップリング試薬(例えば、HATU)を使用して達成されて、アミドを含む11を与える。

酸13は、 α -ハロケトン(例えば、 α -プロモケトン12.1)と、塩基性条件下(例えば、 Et_3N)でカップリングされて、14.1を与える。あるいは、酸13は、 α -アミノケトン12.2と、アミド形成条件下(例えば、EDC、 Et_3N)でカップリングされて、14.2を与える。14.1または14.2と、アミンまたはアミン塩(例えば、酢酸アンモニウム)との反応は、イミダゾール含有分子Br-A-M-P-Tを与える。

ベンズアミジン16は、 α -ハロケトン(例えば、 α -クロロケトン17)と、塩基性条件下(例えば、 K_2CO_3)でカップリングされて、イミダゾール含有分子Br-A-M-P-T 18を与える。A-M-P-T 15は、同様に調製され得る。

【 2 6 3 5】

スキーム3:A-M-P-Tの代表的な合成

【 2 6 3 6】

【化 5 9 4】



【 2 6 3 7】

スキーム3は、本発明のA-M-P-T分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、ボレートまたはボロン酸1.1は、プロミド2.1から合成され得る。

【 2 6 3 8】

スキーム4:A-M-P-Z-R9の代表的な合成

【 2 6 3 9】

30

40

50

【化 5 9 5】



【2 6 4 0】

スキーム4は、本発明のA-M-P-Z-R9フラグメントの一般合成を示し、このスキームにおいて、例示の目的で、Pはピロリジンであり、そしてZはカルボニルである。アミン20と酸21とのカップリングは、ペプチドカップリング試薬(例えば、HATU)を使用して達成されて、22を与える。

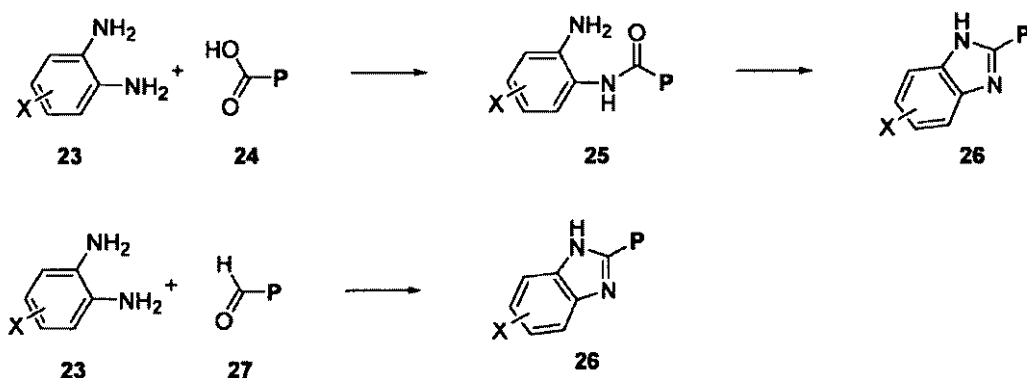
10

【2 6 4 1】

スキーム5:L-Pの代表的な合成

【2 6 4 2】

【化 5 9 6】



20

【2 6 4 3】

スキーム5は、本発明のL-P分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Lはベンゾイミダゾールである。酸24は、ペプチドカップリング試薬(例えば、HATU)を使用して23とカップリングされて、25を与える。溶媒中での加熱(例えば、エタノールでの還流)は、L-Pフラグメント26を与える。

あるいは、L-Pフラグメント26は、ジアミン(例えば、23)とカルボニル化合物(例えば、アルデヒド27)との、溶媒中加熱条件下(例えば、マイクロ波加熱しているエタノール)での反応により、得られる。

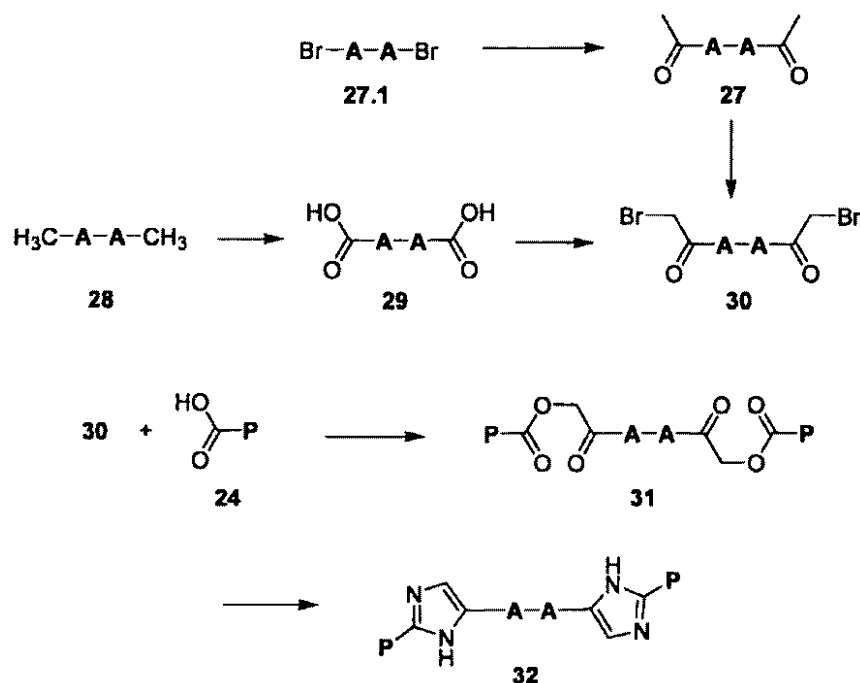
30

【2 6 4 4】

スキーム6:P-M-A-A-M-Pフラグメント

【2 6 4 5】

【化597】



10

20

【2646】

スキーム6は、本発明のP-M-A-A-M-P分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Mはイミダゾールである。例えば、ジケトン27が、臭素を使用して30に転換される。化合物27は、市販で入手可能であり得るか、またはビニルスズ試薬（例えば、トリブチル(エトキシビニル)スタンナン)をパラジウムと一緒に用いるカップリングによって、ジプロミド27.1から調製され得る。30と酸24との、塩基性条件下（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）でのカップリングは、ジエステル31を与える。イミダゾール形成は、31を酢酸アンモニウムで処理することにより達成されて、イミダゾール含有分子P-M-A-A-M-Pを提供する。

30

あるいは、プロミド30は、28から合成され得る。メチル化合物28は、酸化剤として過マンガン酸カリウムを使用して、対応する二酸29に転換され得る。

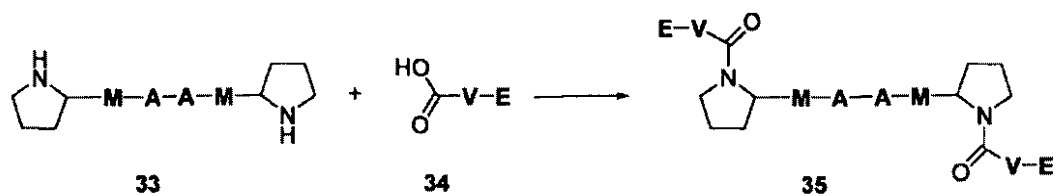
29から30への転換は、最初に、29を塩化オキサリルで処理し、次いで、トリメチルシリルジアゾメタン、次いで臭化水素酸で処理する多工程反応により達成されて、化合物30を与え得る。

【2647】

スキーム7:E-V-P-M-A-A-M-P-V-Eの代表的な合成

【2648】

【化598】



40

【2649】

スキーム7は、本発明のE-V-P-M-A-A-M-P-V-E分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Pはピロリジンであり、そしてZはカルボニルである。アミン33と酸34とのカップリングは、ペプチドカップリング試薬（例えば、HATU）を使用して達成されて、35を与える。

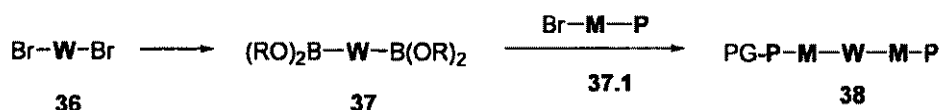
【2650】

50

スキーム8:P-M-W-M-Pの代表的な合成

【 2 6 5 1 】

【化 5 9 9】



【 2 6 5 2 】

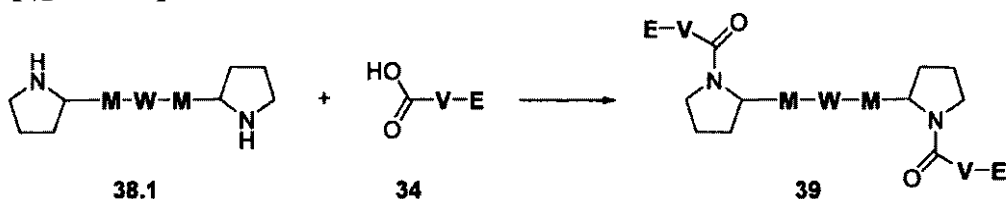
スキーム8は、本発明のP-M-W-M-P分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Wは多環式である。36から37への転換は、遷移金属により媒介される反応を使用して達成された。ジボロン酸エステルまたは酸37を適切な反応パートナー（例えば、ブロミド37.1）と、Suzukiカップリング条件を使用してカップリングさせて、38を得る。

【 2 6 5 3 】

スキーム9:E-V-P-M-W-M-P-V-Eの代表的な合成

【 2 6 5 4 】

【化 6 0 0】



【 2 6 5 5 】

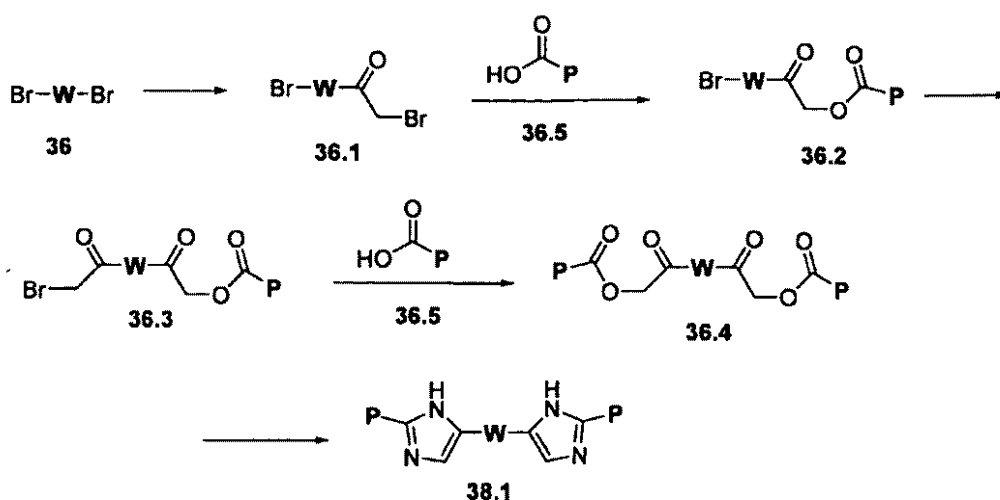
スキーム9は、本発明のE-V-P-M-W-M-P-V-E分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Pはピロリジンであり、そしてZはカルボニルである。アミン38.1と酸34とのカップリングは、ペプチドカップリング試薬（例えば、HATU）を使用して達成されて、39を与える。

【 2 6 5 6 】

スキーム9a:P-M-W-M-Pの代表的な合成

【 2 6 5 7 】

【化 6 0 1】



【 2 6 5 8 】

スキーム9aは、本発明のP-M-W-M-P分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Mはイミダゾールであり、Wは多環式である。化合物36を、ビニルスズ試薬（例えば、トリブチル（エトキシビニル）スタンナン）とパラジウムを用いてカップリングさ

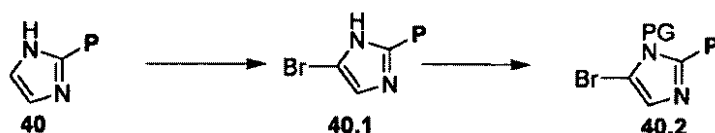
せ、続いて臭素化、ならびにNBSおよび水を用いる加水分解によって、ブロモケトン36.1を得た。プロミド36.1とカルボン酸(36.5)との、塩基性条件下での反応は、エステル36.2を生成した。同じ反応順序に従って、化合物36.2をジエステル36.4に転換した。36.4から38.1への転換は、アンモニア試薬（例えば、酢酸アンモニウム）を用いて、高温で達成された。

【2659】

スキーム10:M-Pの代表的な合成

【2660】

【化602】



【2661】

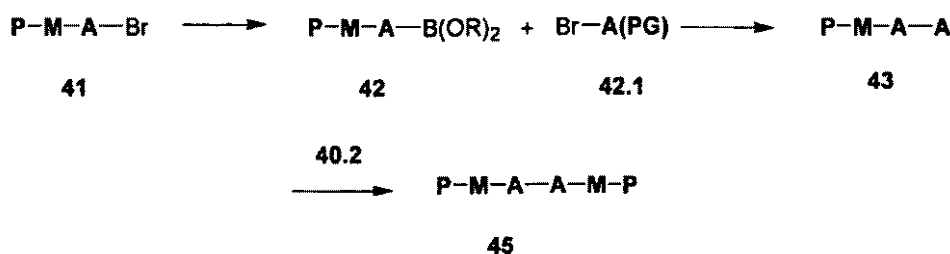
スキーム10は、本発明のM-P分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、PGは保護基である。イミダゾール40は、例えば、N-ブロモスクシンイミドの作用下でハロゲン化されて、プロモイミダゾール40.1を与え得る。プロモイミダゾール40.1は、標準的な条件を使用して保護されて、40.2（例えば、PGがSEMである場合、SEM-Clおよび水素化ナトリウム）を与え得る。

【2662】

スキーム11:P-M-A-A-M-Pの代表的な合成

【2663】

【化603】



【2664】

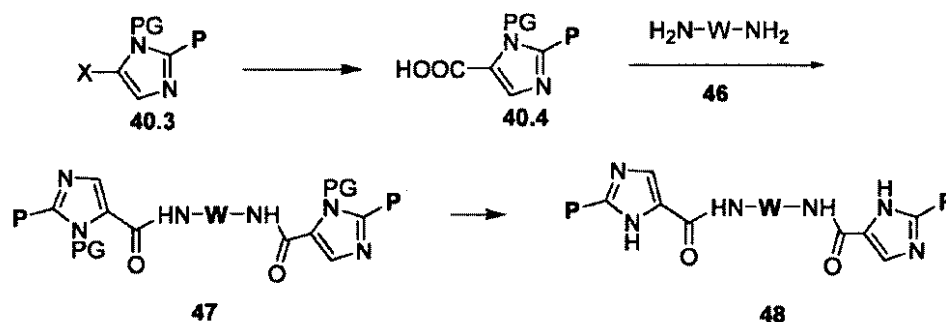
スキーム11は、本発明のP-M-A-A-M-P分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Mはイミダゾールである。ボロン酸エステル42（これは、41から調製され得る）は、適切に保護された適切なカップリングパートナー（例えば、必要に応じてPGで保護されたアリールブロミド42.1）と、パラジウム触媒（例えば、Pd(PPh₃)₄）を使用してカップリングされて、43を与える。A-A結合の形成を可能にするが、代替のカップリングパートナーおよび試薬を使用する、パラジウムにより媒介されるクロスカップリング反応としては、例えば、Negishi反応、Kumada反応およびStille反応が挙げられる。必要に応じて保護されている場合、保護基(PG)の除去（例えば、ベンジルエーテルの触媒的水素化）は、脱保護された化合物43を提供する。43と、適切に保護されたイミダゾール40.2（例えば、PG=SEMエーテル）との、金属触媒（例えば、CuI）を使用するカップリングは、保護されたP-M-A-A-M-P(45)を与える。脱保護（例えば、TFAなどの酸を使用するSEMエーテルの脱保護）は、イミダゾール含有フラグメントP-M-A-A-M-P 45を提供する。

【2665】

スキーム12:P-M-W-M-Pの代表的な合成

【2666】

【化604】



10

【2667】

スキーム12は、本発明のP-M-W-M-P分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Xはハロゲンまたはトリフレートであり、Mはイミダゾールであり、そしてWは46であり、PGは保護基である。ハロイミダゾール40.3（例えば、プロモイミダゾール）が、金属-ハロゲン交換反応（例えば、THF中のBuLi）に供され、次いで、CO₂源（例えば、固体CO₂）で処理されて、40.4を与える。40.4と46との、ペプチドカップリング条件（例えば、HATU）を使用するカップリングは、47を与える。PG脱保護（SEM基のTFA脱保護）は、化合物P-M-W-M-P 48を与える。

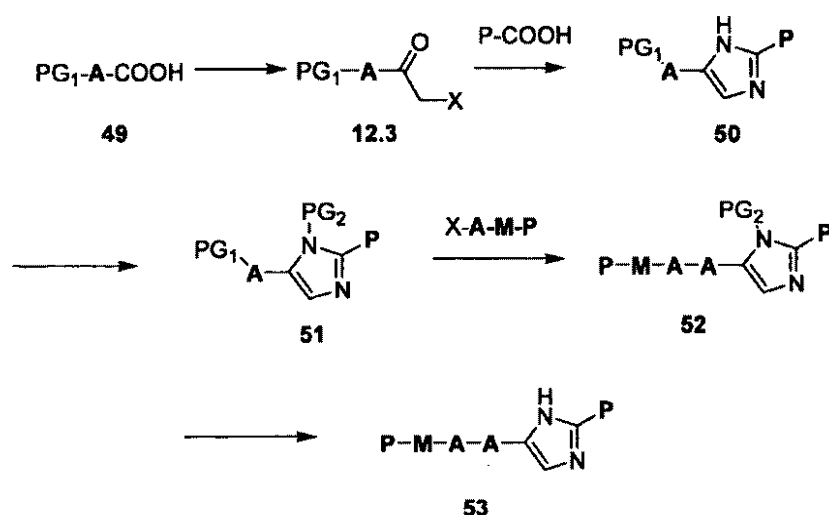
20

【2668】

スキーム13:P-M-A-A-M-Pの代表的な合成

【2669】

【化605】



30

【2670】

スキーム13は、本発明のP-M-A-A-M-P分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Xは、ハロゲン、アミンまたはトリフレートであり、Mはイミダゾールであり、PG₁およびPG₂は保護基である。保護された酸49(PG₁は、適切な保護基（例えば、Cbz）である）がα-ハロメチルケトン12.3に転換され、これが次いで、12.1および12.2の15への転換と類似の条件を使用して、PG₁-A-M-P 50に転換される。このイミダゾールが、保護（例えばSEMで）に供されて、51を与え、これが脱保護されて（例えば、H₂およびPdを用いてCbzを除去され）、続いて例えば、標準的なPdカップリング条件を使用してフラグメントX-A-M-Pとカップリングされて、52を与える。PG脱保護（例えば、SEM基のTFA脱保護）は、化合物P-M-A-A-M-P 53を与える。

40

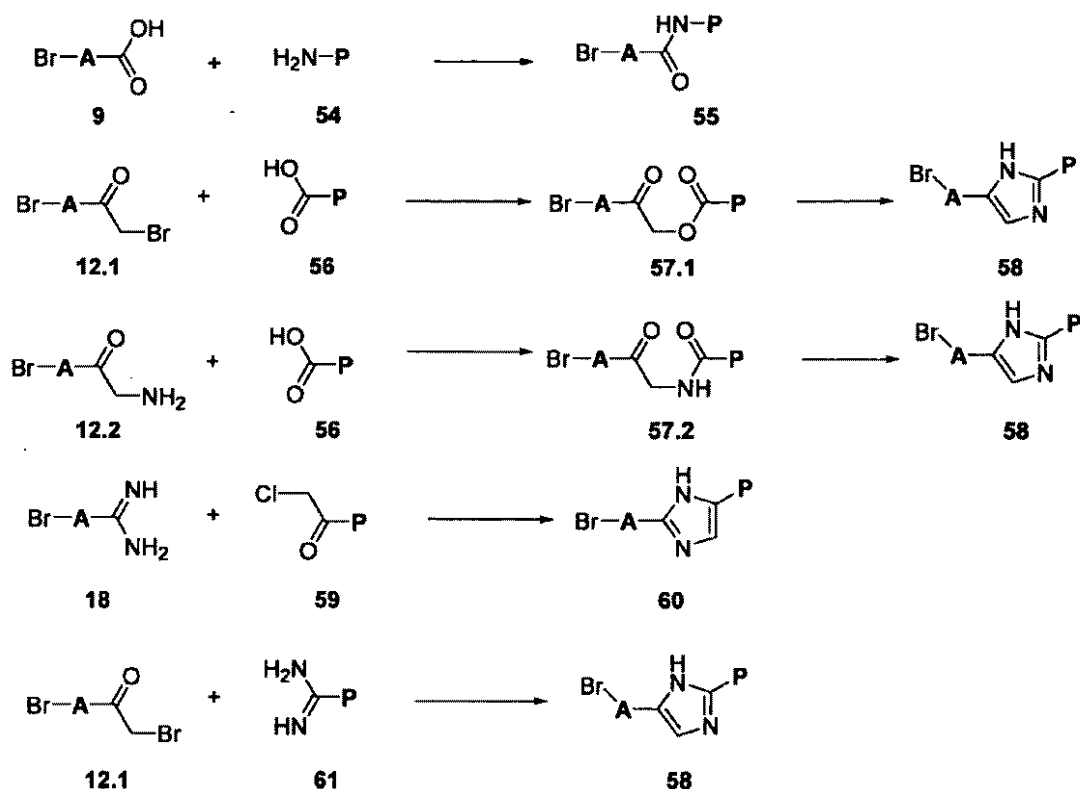
【2671】

スキーム14:A-M-Pの代表的な合成

50

【 2 6 7 2 】

【 化 6 0 6 】



10

20

【 2 6 7 3 】

スキーム14は、本発明のA-M-P分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Mは、アミド結合またはイミダゾールである。アミン54と酸9のカップリングは、ペプチドカップリング試薬(例えば、HATU)を使用して達成されて、アミンを含有する55を与える。

酸56は、 α -ハロケトン(例えば、 α -プロモケトン12.1)と、塩基性条件下(例えば、 Et_3N)でカップリングされて、57.1を与える。あるいは、酸56は、 α -アミノケトン12.2とアミド形成条件下(例えば、EDC、 Et_3N)でカップリングされて、57.2を与える。57.1および57.2と、アミンまたはアミン塩(例えば、酢酸アンモニウム)との反応は、イミダゾール含有分子A-M-Pを与える。

ベンズアミジン18は、 α -ハロケトン(例えば、 α -クロロケトン59)と塩基性条件下(例えば、 K_2CO_3)でカップリングされて、イミダゾール含有分子A-M-P 60を与える。A-M-P 58は、同様に調製され得る。

【 2 6 7 4 】

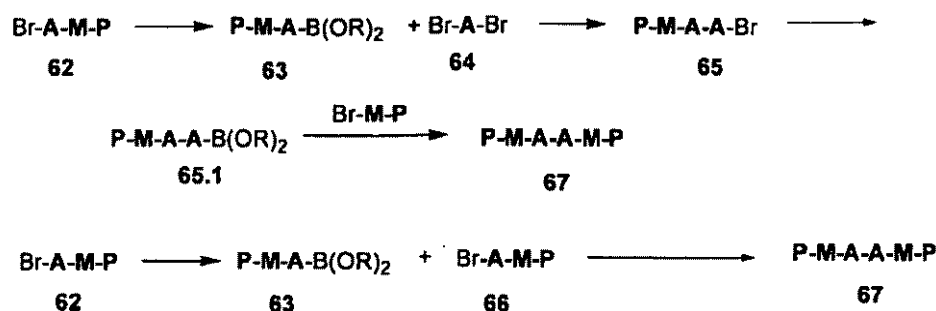
スキーム15:P-M-A-A-M-Pの代表的な合成

【 2 6 7 5 】

30

40

【化 6 0 7】



10

【2 6 7 6】

スキーム15は、本発明のP-M-A-A-M-P分子の一般合成を示す。ボロン酸またはそのエステル63が、ブロミド62から、パラジウム触媒（例えば、Pd(PPh₃)₄）およびボロン試薬（例えば、ビス（ピナコラト）ジボロン）を使用して調製され得、これが過剰な適切なカップリングパートナー（例えば、ジ-ハロ-芳香族部分またはジ-ハロ-ヘテロ芳香族部分64）と、パラジウム触媒（例えば、Pd(PPh₃)₄）を使用してカップリングされて、ブロミド65を与え、これが次いで、ボロン酸またはエステル65.1に転換される。A-A結合の形成を可能にするが、代替のカップリングパートナーおよび試薬を使用する、パラジウムにより媒介されるクロスカップリング反応としては、例えば、Negishi反応、Kumada反応およびStille反応が挙げられる。65.1とハロ-イミダゾール（例えば、ブromo-イミダゾール）との、パラジウム触媒（例えば、Pd(PPh₃)₄）を使用するSuzukiカップリングは、P-M-A-A-M-Pフラグメント67を与える。

20

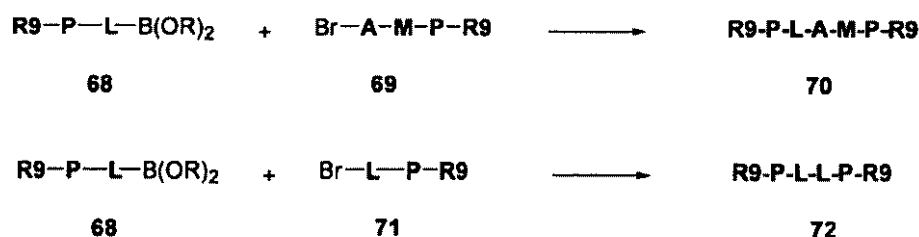
あるいは、63とハロ-A-M-Pフラグメントとの、パラジウム触媒（例えば、Pd(PPh₃)₄）を使用するSuzukiカップリングは、P-M-A-A-M-Pフラグメント67を与える。

【2 6 7 7】

スキーム16: R₉-P-L-A-M-P-R₉およびR₉-P-L-L-P-R₉の代表的な合成

【2 6 7 8】

【化 6 0 8】



30

【2 6 7 9】

スキーム16は、本発明のR₉-P-L-A-M-P-R₉分子およびR₉-P-L-L-P-R₉分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応が利用されて、A-A結合を構築する。例示の目的でSuzuki反応が、(RO)₂B-L-P-R₉とBr-A-M-P-R₉とをカップリングさせるために使用される。ボロン酸エステル68が、適切なカップリングパートナー（例えば、アリールブロミド69）と、パラジウム触媒（例えば、Pd(PPh₃)₄）を使用してカップリングされて、70を与える。同様に、R₉-P-L-L-P-R₉ 72が、化合物68と化合物71とをカップリングさせることにより、調製される。

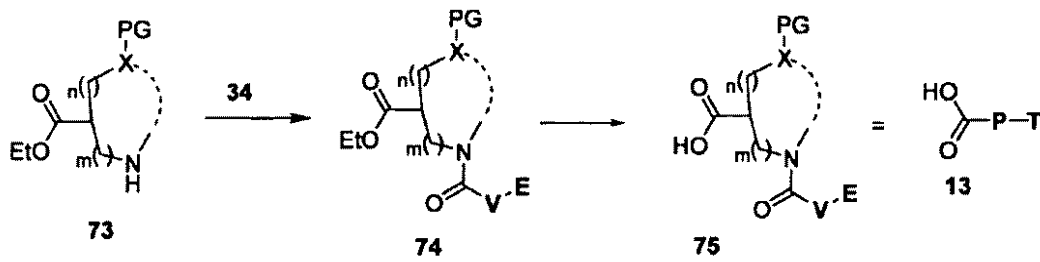
40

【2 6 8 0】

スキーム17: P-Tの代表的な合成

【2 6 8 1】

【化 6 0 9】



10

【2 6 8 2】

スキーム17は、本発明のP-T分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Pは、非環状アミノエステルまたは環状アミノエステルのいずれか(例えば、エチルエステル)であり、必要であれば、PGで必要に応じて保護されており、Zはカルボニルであり、Xは、炭素またはヘテロ原子であり、そしてmおよびnは独立して、0~5である。アミン73と酸34とのカップリングは、ペプチドカップリング試薬(例えば、HATU)を使用して達成されて、75を与え、これは、エチル基の除去後、P-T化合物を提供する。

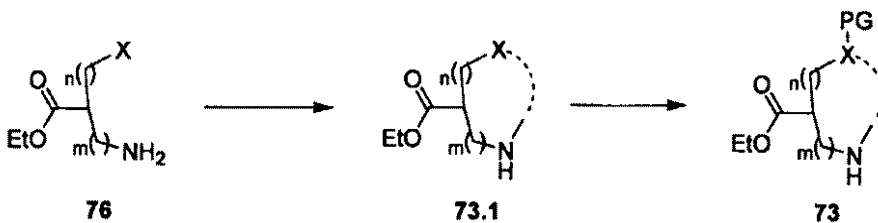
【2 6 8 3】

スキーム18:Pの代表的な合成

【2 6 8 4】

20

【化 6 1 0】



【2 6 8 5】

スキーム18は、Xが炭素またはヘテロ原子であり、そしてmおよびnが独立して0~5である、本発明のP分子の一般合成を示す。例示の目的で、Pは、エトキシカルボニル基で置換されている。市販のアミノエステル(例えば、エチルエステル)が、例えば、還元的アミノ化またはMitsunobu反応によって、置換または環化されたアミノエステル73.1に転換される。化合物73.1は、必要であれば、保護されて化合物73を与え得る。

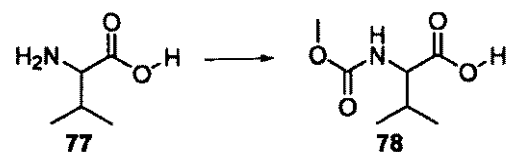
30

【2 6 8 6】

スキーム19:E-Vの代表的な合成

【2 6 8 7】

【化 6 1 1】



40

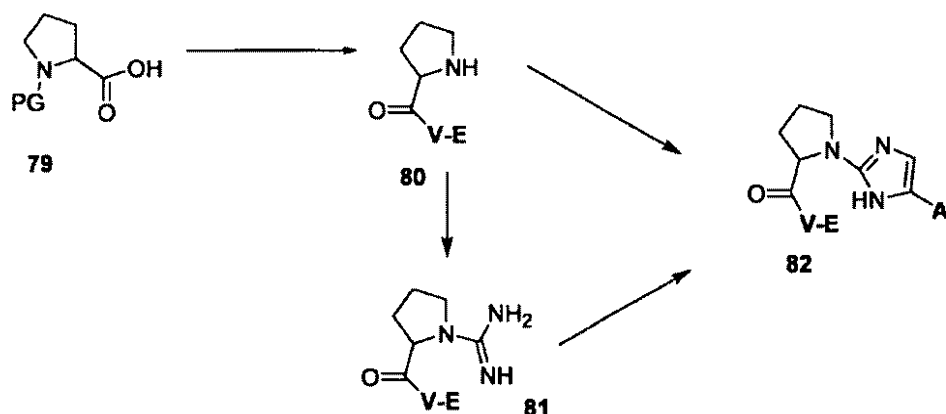
【2 6 8 8】

スキーム19は、本発明のE-V分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Vはイソブチルであり、そしてEはメトキシカルボニルアミノである。アミノ酸77は、対応するカルバメート78(例えば、カルバミン酸メチル)に、クロロギ酸メチルでの塩基性条件下(重炭酸ナトリウム)での反応により、転換され得る。

【2 6 8 9】

50

スキーム20:E-V-Z-P-M-Aの合成
 【2690】
 【化612】



10

【2691】

スキーム20は、本発明のE-V-Z-P-M-A分子の合成を示し、このスキームにおいて、例示の目的で、Mはイミダゾールであり、Pはピロリジンであり、そしてZはカルボニルである。アミノ酸誘導体が、N-保護されたプロリン誘導体と、カップリング試薬（例えば、HATU）を使用する反応条件で反応させられ、得られたカップリング生成物を、例えばtert-ブトキシカルボニルの場合には、プロトン源（例えば、HCl）での処理により脱保護して、化合物80を与え得る。80のE-V-Z-P-M-A(82)への転換は、求核芳香族置換の反応条件下（例えば、塩基性条件下高温でのスルホン酸メチルの交換）で得られ得る。あるいは、例示の目的で、アミノ酸誘導体80は、グアニジル化試薬との反応により、グアニジニウム含有化合物81に転換され得る。E-V-Z-P-M-A化合物82は、1,2ジ-求電子剤（例えば、 α -ハロゲン化カルボニル基）との塩基性条件下での反応により、得られ得る。

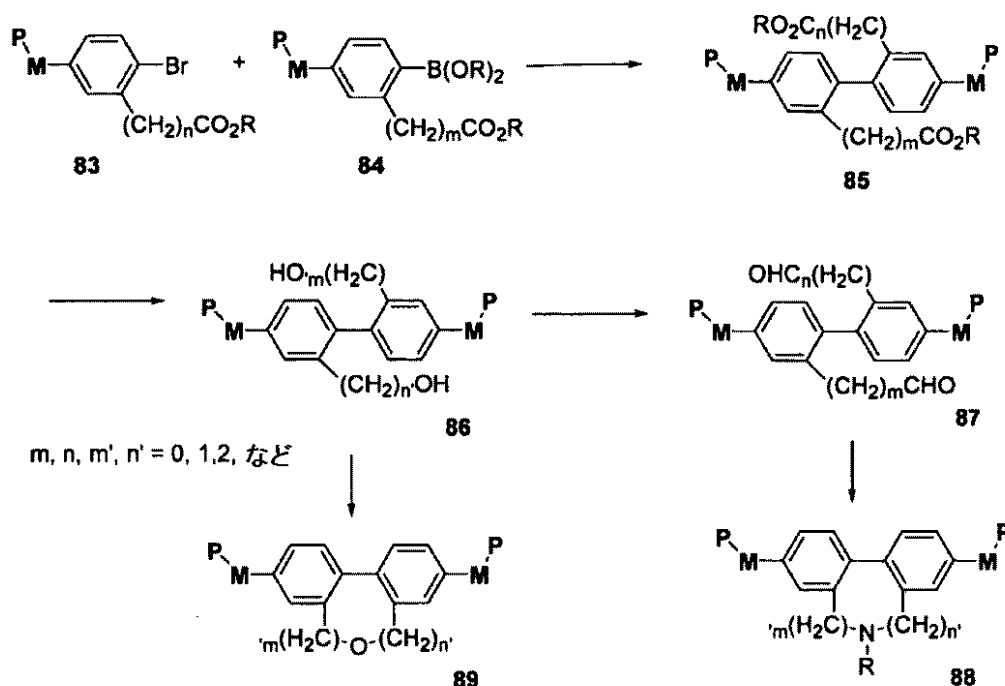
20

【2692】

スキーム21:P-M-W-M-Pの代表的な合成

【2693】

【化613】



30

40

【2694】

50

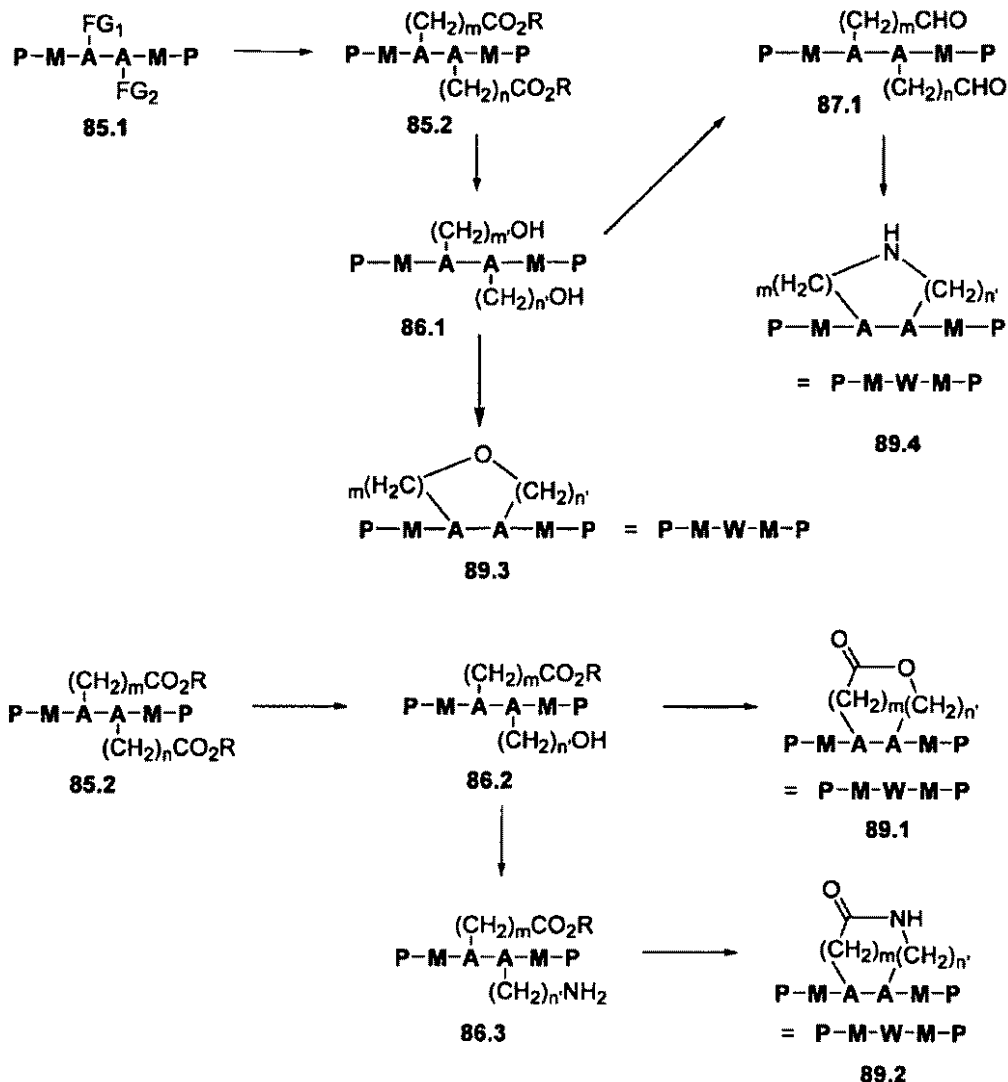
スキーム21は、本発明のP-M-W-M-P分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、ボロン酸エステル84は、適切なカップリングパートナー(例えば、アリールブロミド83)と、パラジウム触媒(例えば、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$)を使用してカップリングされて、85を与える。カルボキシレート85は、DIBAL-Hなどの試薬で還元されて、ジオール86を与える。ジオール86を酸(例えば H_3PO_4)で高温で処理すると、P-M-W-M-P化合物89を生成する。あるいは、ジオール86は、ピリジン-三酸化硫黄などの試薬で酸化されて、ジアルデヒド87を形成し得、これは還元剤(例えば、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$)の存在下でアミンと反応して、P-M-W-M-P化合物88を提供し得る。

【2695】

スキーム21a:P-M-W-M-Pの代表的な合成

【2696】

【化614】



【2697】

スキーム21aは、本発明のP-M-W-M-P分子の一般合成を示す。例示の目的で FG_1 および FG_2 は、A基に結合したエステルに転換され得る。カルボキシレート85.2は、DIBAL-Hなどの試薬で還元されて、ジオール86.1を与える。ジオール86.1を酸(例えば、 H_3PO_4)で高温で処理すると、P-M-W-M-P化合物89.3を生成する。あるいは、ジオール86.1は、ピリジン-三酸化硫黄などの試薬で酸化されて、ジアルデヒド87.1を形成し得、これは $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ などの還元剤の存在下でアミンと反応して、P-M-W-M-P化合物89.4を提供する。カルボキシレート85.2は、選択的に還元させられて、ヒドロキシルエステル86.2を提供し、これは環化

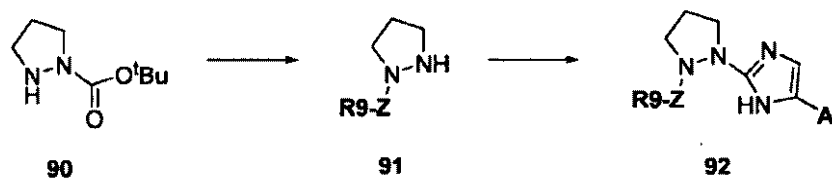
させられて、P-M-W-M-P化合物89.1を形成し得る。化合物86.1は、例えば、アジド形成および水素化による還元により、アミンエステル86.3に転換される。化合物86.3は、環化させられて、P-M-W-M-P化合物89.2を形成し得る。

【2698】

スキーム22: R9-Z-P-M-Aの構築

【2699】

【化615】



10

【2700】

スキーム22は、R9-Z-P-M-A分子の一般合成を示し、例示の目的で、tert-ブトキシカルボニル誘導体90で開始する(J. Am. Chem. Soc. 2003, 1221)。化合物90は、Zがカルボニルである置換基Tで、HATUなどのカップリング試薬を使用する反応条件によってアシル化され得る。保護基の除去(例えば、tert-ブトキシカルボニルの場合は、HClなどのプロトン源での処理による)は、化合物91を与える。91などの化合物は、求核芳香族置換の反応条件下(例えば、塩基性条件下高温でのスルホン酸メチルの置換)で得られて、R9-Z-P-M-A化合物92を提供し得る。あるいは、91は、グアニジニウム誘導体に転換され得る。適切に置換される場合、環化は、R9-Z-P-M-A化合物92を提供する。

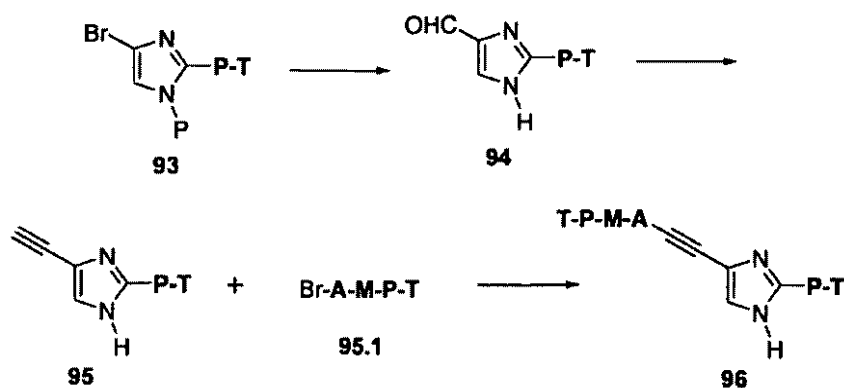
20

【2701】

スキーム23: T-P-M-A-A-M-P-Tの代表的な合成

【2702】

【化616】



30

【2703】

スキーム23は、本発明のT-P-M-A-A-M-P-T分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Mはイミダゾールであり、そしてAはアルキンである。プロモイミダゾール93が、リチウム化およびホルメート等価物(例えば、DMF)でのトラップにより、アルキニル化される。アルデヒド94は、リンベースの試薬(例えば、Ohira-Bestmann試薬)を使用して、アルキン95に転換される。化合物95は、Sonagashira条件下でBr-A-M-P-Tとカップリングされて、アルキン含有化合物96を与える。

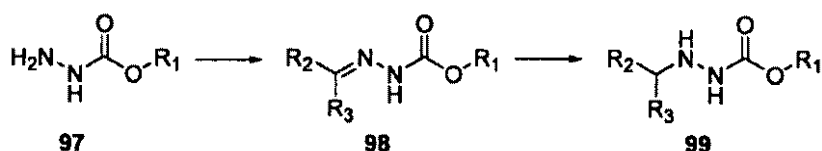
40

【2704】

スキーム24: R9フラグメントの代表的な合成

【2705】

【化 6 1 7】



【2 7 0 6】

スキーム24は、本発明のR9分子の一般合成を示す。カルボン酸ヒドラジン97と、ケトンまたはアルデヒド（例えば、アセトン）との、酸性条件下（例えば、AcOH）での反応は、イミン98を与える。還元条件下（例えば、PtO₂および水素ガス）での98の反応は、置換されたヒドラジンカルボキシレート99を与える。

10

【2 7 0 7】

スキーム25:E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-Eの代表的な合成

【2 7 0 8】

【化 6 1 8】



20

【2 7 0 9】

スキーム25は、本発明のE-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応が利用されて、A-A結合および／またはA-M結合を構築する。例示の目的で、Suzuki反応が、Br-M-P-Z-V-Eと(RO)₂B-A-A-M-P-Z-V-E、または(RO)₂B-A-M-P-Z-V-EとBr-A-M-P-Z-V-Eとをカップリングさせるために使用される。ボロン酸エステル25a(または25d)が、適切なカップリングパートナー（例えば、アリールブロミド25bまたは25e）と、パラジウム触媒（例えば、Pd(PPh₃)₄）を使用してカップリングされて、25cを与える。複数のA-M-結合の形成は、類似の様式で実施され得る。例えば、Suzuki反応はまた、(RO)₂B-A-A-B(OR)₂(25f)と2当量のBr-M-P-Z-V-Eとをカップリングさせるために使用され得る。遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応の各々について、求核試薬と求電子試薬との役割が逆転して、同じカップリング生成物を提供し得る。A-A結合および／またはA-M結合の形成を可能にするが、代替のカップリングパートナーおよび試薬を使用する、パラジウムにより媒介されるクロスカップリング反応としては、例えば、Negishi反応、Kumada反応、Sonagashira反応およびStille反応が挙げられる。

30

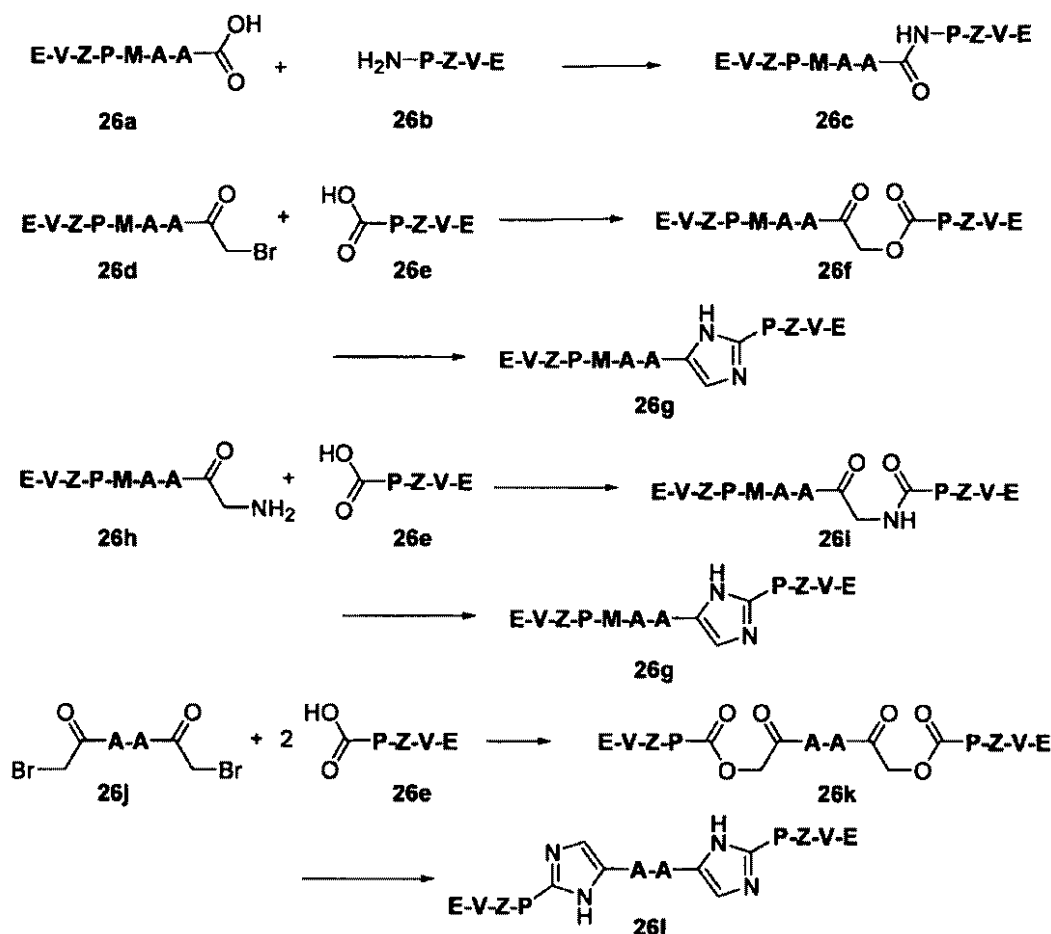
【2 7 1 0】

スキーム26:E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-Eの代表的な合成

【2 7 1 1】

40

【化 6 1 9】



10

20

【 2 7 1 2 】

スキーム26は、本発明のE-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Mは、アミドまたはイミダゾールである。酸26aとアミン26bとのカップリングは、ペプチドカップリング試薬(例えば、HATU)を使用して達成されて、アミド生成物26cを与える。

30

イミダゾールの形成は、酸26dとα-ハロケトン(例えば、α-プロモケトン26e)とを塩基性条件下(例えば、Et₃N)でカップリングさせることにより達成されて、26fを与える。あるいは、酸26dは、α-アミノケトン26hと、アミド形成条件下(例えば、EDC、Et₃N)でカップリングされて、26iを与える。26fまたは26iと、アミンまたはアミン塩(例えば、酢酸アンモニウム)との反応は、イミダゾール含有分子26gを与える。複数のイミダゾールの形成は、ビス-α-ハロケトン(例えば、α-プロモケトン26j)で出発して同じ様式で実施されて、分子26lを提供する。

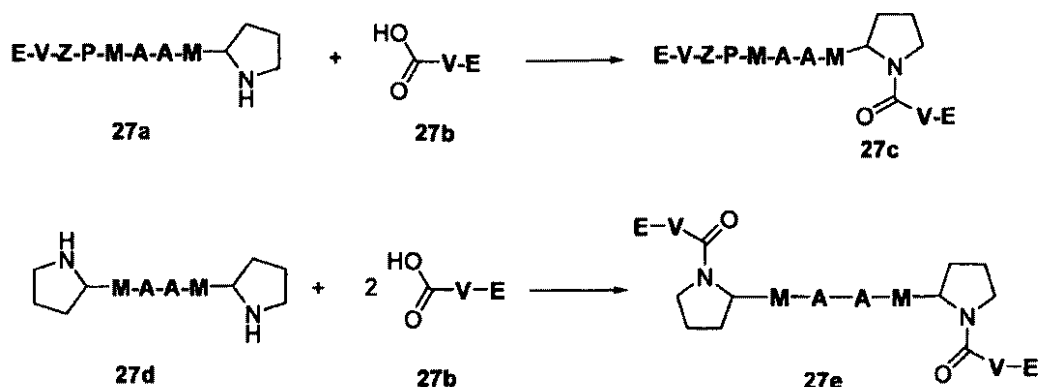
【 2 7 1 3 】

40

スキーム27:E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-Eの代表的な合成

【 2 7 1 4 】

【化 6 2 0】



10

【 2 7 1 5】

スキーム27は、本発明のE-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Pはピロリジンであり、そしてZはカルボニルである。アミン27aと酸27bとのカップリングは、ペプチドカップリング試薬(例えば、HATU)を使用して達成されて、27cを与える。あるいは、アミン27dは、2当量の27bと類似の条件下でカップリングされて、27eを提供する。

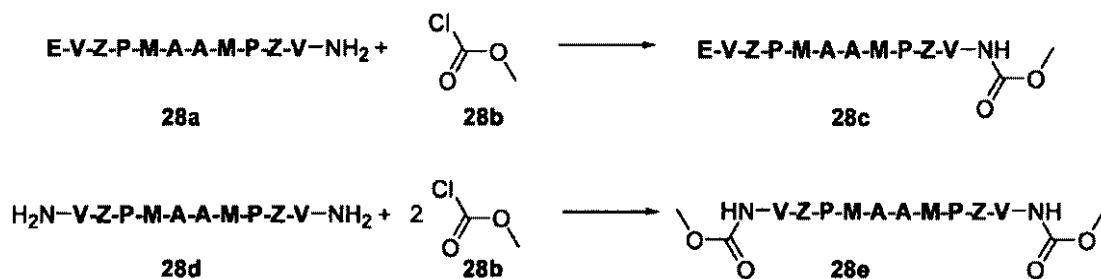
20

【 2 7 1 6】

スキーム28:E-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-Eの代表的な合成

【 2 7 1 7】

【化 6 2 1】



30

【 2 7 1 8】

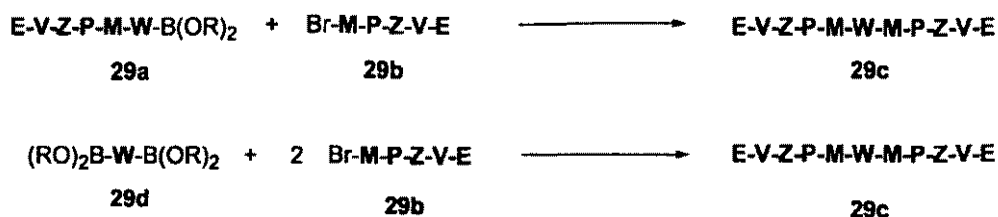
スキーム28は、本発明のE-V-Z-P-M-A-A-M-P-Z-V-E分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Eはメトキシカルボニルアミノである。28aまたは28dのいずれかの、それぞれ1当量または2当量の28bでの、塩基性条件下(例えば、重炭酸ナトリウム)での処理は、分子28cまたは28eを提供する。

【 2 7 1 9】

スキーム29:E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-Eの代表的な合成

【 2 7 2 0】

【化 6 2 2】



40

【 2 7 2 1】

スキーム29は、本発明のE-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E分子の一般合成を示す。このスキーム

50

において、遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応が利用されて、W-M結合を構築する。例示の目的で、Suzuki反応が、Br-M-P-Z-V-Eを、 $(RO)_2B-W-M-P-Z-V-E$ 分子または $(RO)_2B-W-B(OR)_2$ 分子にカップリングさせるために使用される。ボロン酸エステル29a(または29d)は、適切なカップリングパートナー(例えば、アリールブロミド29b)と、パラジウム触媒(例えば、 $Pd(PPh_3)_4$)を使用してカップリングされて、29cを与える。遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応の各々について、求核試薬と求電子試薬との役割が逆転して、同じカップリング生成物を提供し得る。M-W結合形成を可能にするが、代替のカップリングパートナーおよび試薬を使用する、パラジウムにより媒介されるクロスカップリング反応としては、例えば、Negishi反応、Kumada反応、Sonagashira反応およびStille反応が挙げられる。

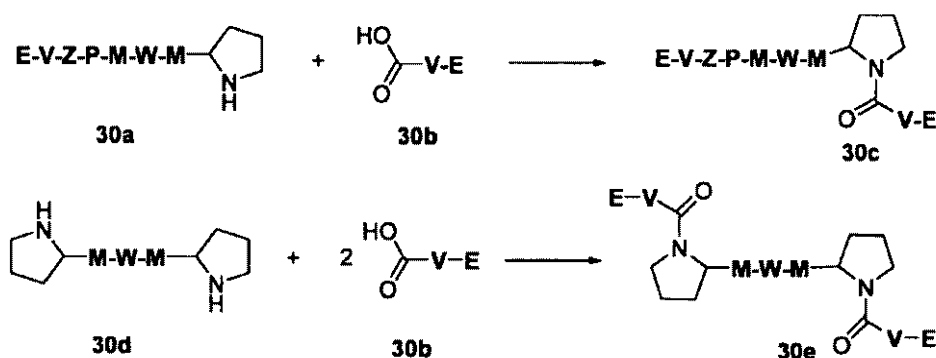
10

【2722】

スキーム30:E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-Eの代表的な合成

【2723】

【化623】



20

【2724】

スキーム30は、本発明のE-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Pはピロリジンであり、そしてZはカルボニルである。アミン30aと酸30bとのカップリングは、ペプチドカップリング試薬(例えば、HATU)を使用して達成されて、30cを与える。あるいは、アミン30dは、2当量の30bと類似の条件下でカップリングされて、30eを提供する。

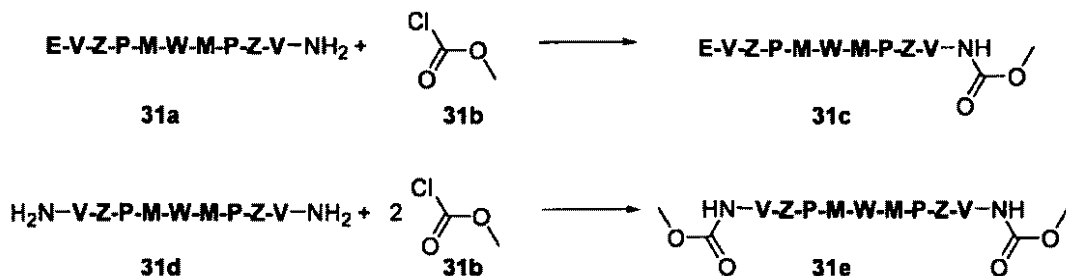
30

【2725】

スキーム31:E-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-Eの代表的な合成

【2726】

【化624】



40

【2727】

スキーム31は、本発明のE-V-Z-P-M-W-M-P-Z-V-E分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Eはメトキシカルボニルアミノである。31aまたは31dのいずれかの、それぞれ1当量または2当量の31bでの、塩基性条件下(例えば、重炭酸ナトリウム)での処理は、分子31cまたは31eを提供する。

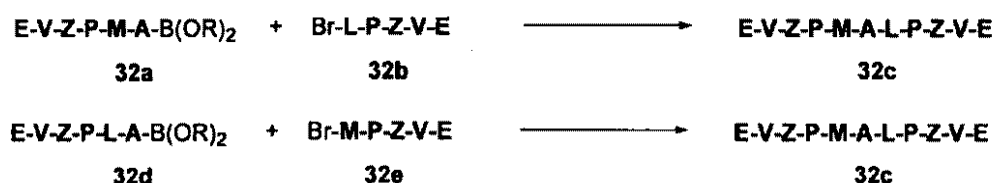
【2728】

スキーム32:E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-Eの代表的な合成

50

【 2 7 2 9 】

【 化 6 2 5 】



【 2 7 3 0 】

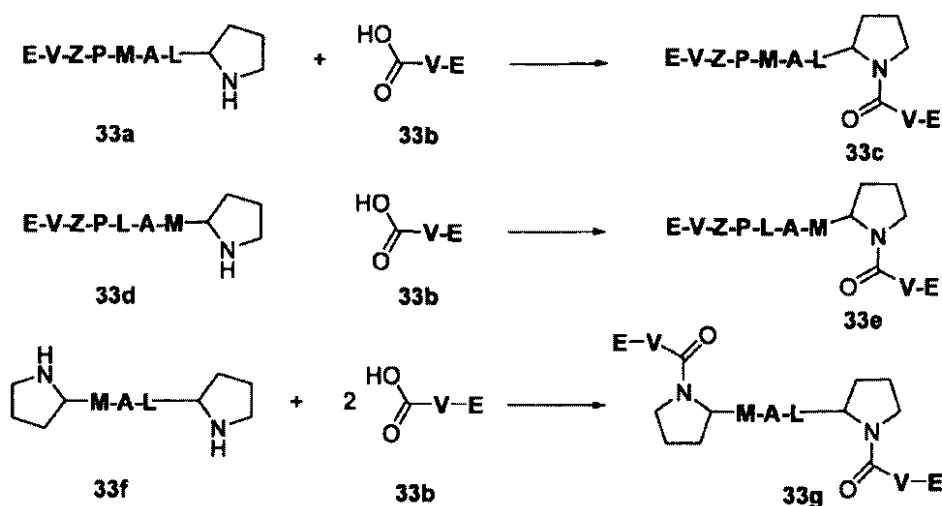
スキーム32は、本発明のE-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応が利用されて、M-A結合またはA-L結合を構築する。例示の目的でSuzuki反応が、ボロン酸エステルとアリールプロミドとをカップリングするために使用される。ボロン酸エステル32a(または32d)が、適切なカップリングパートナー(例えば、アリールプロミド32bまたは32e)と、パラジウム触媒(例えば、Pd(PPh₃)₄)を使用してカップリングされて、32cを与える。遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応の各々について、求核試薬と求電子試薬との役割が逆転して、同じカップリング生成物を提供し得る。M-A結合またはA-L結合のいずれかの形成を可能にするが、代替のカップリングパートナーおよび試薬を使用する、パラジウムにより媒介されるクロスカップリング反応としては、例えば、Negishi反応、Kumada反応、Sonagashira反応およびStille反応が挙げられる。

【 2 7 3 1 】

スキーム33:E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-Eの代表的な合成

【 2 7 3 2 】

【 化 6 2 6 】



【 2 7 3 3 】

スキーム33は、本発明のE-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Pはピロリジンであり、そしてZはカルボニルである。アミン33aまたは33dと酸33bとのカップリングは、ペプチドカップリング試薬(例えば、HATU)を使用して達成されて、それぞれ33cまたは33eを与える。あるいは、アミン33fは、2当量の33bと類似の条件下でカップリングされて、33gを提供する。

【 2 7 3 4 】

スキーム34:E-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-Eの代表的な合成

【 2 7 3 5 】

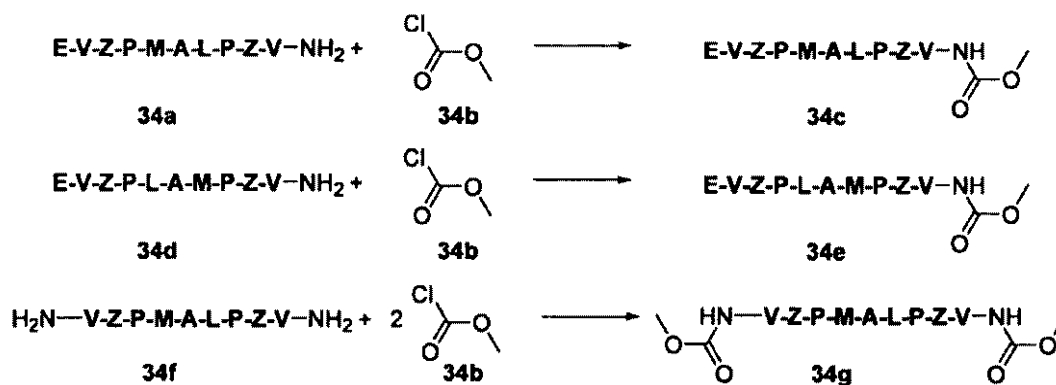
10

20

30

40

【化 6 2 7】



10

【 2 7 3 6 】

スキーム34は、本発明のE-V-Z-P-M-A-L-P-Z-V-E分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Eはメトキシカルボニルアミノである。34aまたは34dのいずれかの、34bでの塩基性条件下(例えば、重炭酸ナトリウム)での処理は、分子34cまたは34eを提供する。これに対応して、34fを2当量の34bで処理すると、34gを類似の条件下で提供する。

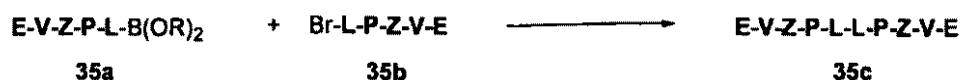
【 2 7 3 7 】

20

スキーム35:E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-Eの代表的な合成

【 2 7 3 8 】

【化 6 2 8】



【 2 7 3 9 】

スキーム35は、本発明のE-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応が利用されて、L-L結合を構築する。例示の目的でSuzuki反応が、ボロン酸エステルとアリールブロミドとをカップリングするために使用される。ボロン酸エステル35aが、適切なカップリングパートナー(例えば、アリールブロミド35b)と、パラジウム触媒(例えば、Pd(PPh₃)₄)を使用してカップリングされて、35cを与える。遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応の各々について、求核試薬と求電子試薬との役割が逆転して、同じカップリング生成物を提供し得る。いずれかのL-L結合の形成を可能にするが、代替のカップリングパートナーおよび試薬を使用する、パラジウムにより媒介されるクロスカップリング反応としては、例えば、Negishi反応、Kumada反応、Sonagashira反応およびStille反応が挙げられる。

30

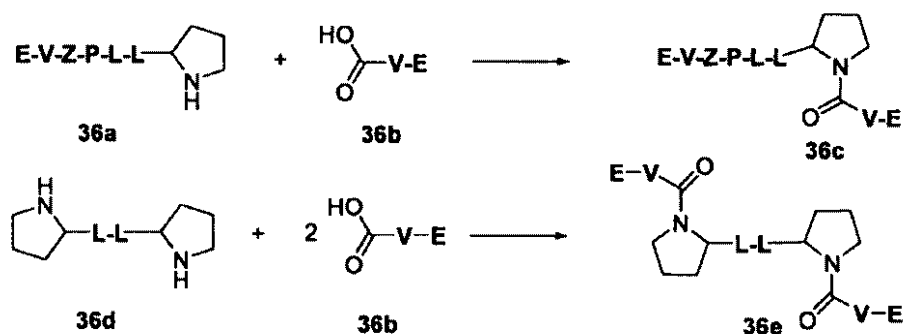
【 2 7 4 0 】

スキーム36:E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-Eの代表的な合成

40

【 2 7 4 1 】

【化 6 2 9】



10

【 2 7 4 2】

スキーム36は、本発明のE-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Pはピロリジンであり、そしてZはカルボニルである。アミン36aと酸36bとのカップリングは、ペプチドカップリング試薬(例えば、HATU)を使用して達成されて、36cを与える。あるいは、アミン36dは、2当量の36bと類似の条件下でカップリングされて、36eを提供する。

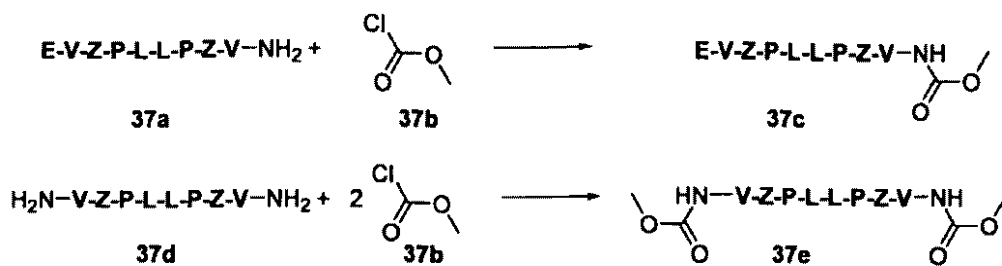
【 2 7 4 3】

スキーム37:E-V-Z-P-L-L-P-Z-V-Eの代表的な合成

【 2 7 4 4】

20

【化 6 3 0】



【 2 7 4 5】

30

スキーム37は、本発明のE-V-Z-P-L-L-P-Z-V-E分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Eはメトキシカルボニルアミノである。37aまたは37dのいずれかの、37bでの塩基性条件下(例えば、重炭酸ナトリウム)での処理は、分子37cまたは37eを提供する。

【 2 7 4 6】

スキーム38:R-A-M-P-R¹の代表的な合成

【 2 7 4 7】

10



30

40

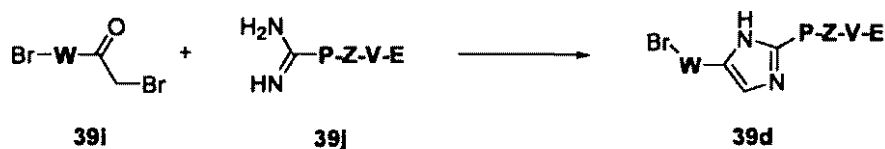
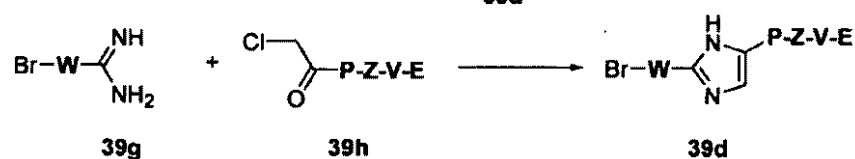
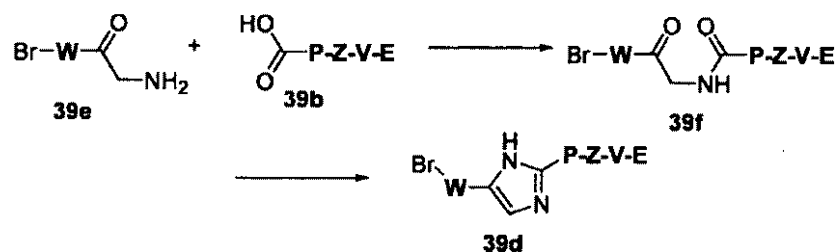
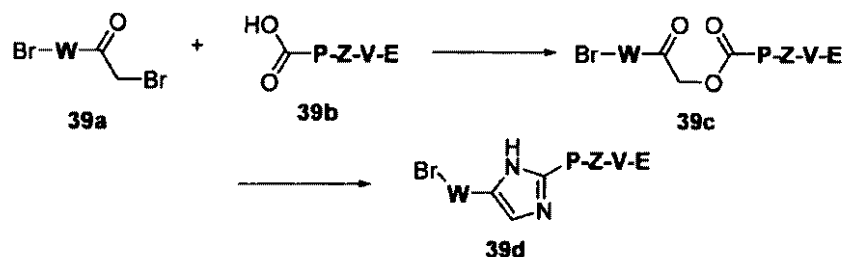
40

【 2 7 4 9 】

スキーム39: R-W-M-P-R¹の代表的な合成

【 2 7 5 0 】

【化 6 3 2】



【2 7 5 1】

スキーム39は、本発明のR-W-M-P-R¹中間体の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Mは、アミドまたはイミダゾールであり、Rは、Brとして図示される一般的な基であり、そしてR¹は、-Z-V-Eとして図示される一般的な基である。酸39bは、α-ハロケトン（例えば、α-プロモケトン39a）と塩基性条件下（例えば、Et₃N）でカップリングされて、39cを与える。あるいは、酸39bは、α-アミノケトン39eとアミド形成条件下（例えば、EDC、Et₃N）でカップリングされて、39fを与える。39cまたは39fと、アミンまたはアミン塩（例えば、酢酸アンモニウム）との反応は、イミダゾール含有中間体Br-A-M-P-Z-V-E (39d)を与える。

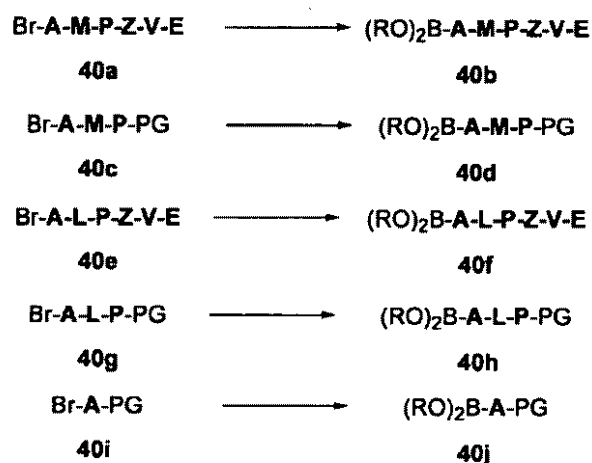
ベンズアミジン39gは、α-ハロケトン（例えば、α-クロロケトン39h）と塩基性条件下（例えば、K₂CO₃）でカップリングされて、39dを与える。Br-A-M-P-Z-V-E中間体は、39iと39jとのカップリングから、同様に調製され得る。

【2 7 5 2】

スキーム40: R-A-R¹の代表的な合成

【2 7 5 3】

【化 6 3 3】



10

【 2 7 5 4】

スキーム40は、本発明のR-A-R¹中間体の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Rは、ボロン酸エステルとして図示される一般的な基であり、そしてR¹は、-M-P-Z-V-E、-M-P-PG、-L-P-Z-V-E、-L-P-PG、または保護基として図示される一般的な基である。遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応が利用されて、ボロン酸エステルをA基に導入する。対応するアリールブロミドをパラジウム触媒（例えば、PdCl₂(dppf)）およびホウ素源（例えば、ビス(ピナコラト)ジボラン）で処理すると、ボロン酸エステル40b、40d、40f、40h、または40jを提供する。

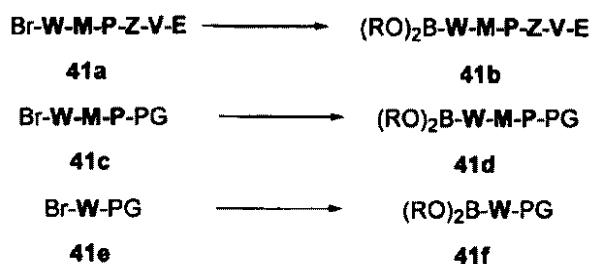
20

【 2 7 5 5】

スキーム41: R-W-R¹の代表的な合成

【 2 7 5 6】

【化 6 3 4】



30

【 2 7 5 7】

スキーム41は、本発明のR-W-R¹中間体の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Rは、ボロン酸エステルとして図示される一般的な基であり、そしてR¹は、-M-P-Z-V-E、-M-P-PG、または保護基として図示される一般的な基である。遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応が利用されて、ボロン酸エステルをW基に導入する。対応するアリールブロミドをパラジウム触媒（例えば、PdCl₂(dppf)）およびホウ素源（例えば、ビス(ピナコラト)ジボラン）で処理すると、ボロン酸エステル41b、41d、または41fを提供する。

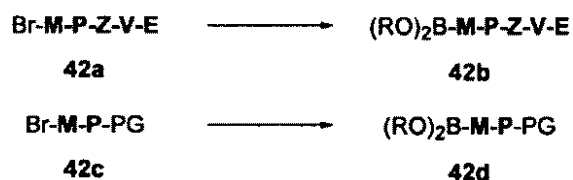
40

【 2 7 5 8】

スキーム42: R-M-R¹の代表的な合成

【 2 7 5 9】

【化 6 3 5】



【2 7 6 0】

スキーム42は、本発明のR-M-R¹中間体の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Rは、ボロン酸エステルとして図示される一般的な基であり、そしてR¹は、-P-Z-V-Eまたは-P-PGとして図示される一般的な基である。遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応が利用されて、ボロン酸エステルをM基に導入する。対応するアリールブロミドをパラジウム触媒（例えば、PdCl₂(dppf)）およびホウ素源（例えば、ビス(ピナコラト)ジボラン）で処理すると、ボロン酸エステル42bまたは42dを提供する。

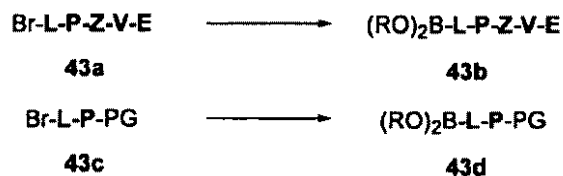
10

【2 7 6 1】

スキーム43: R-L-R¹の代表的な合成

【2 7 6 2】

【化 6 3 6】



20

【2 7 6 3】

スキーム43は、本発明のR-L-R¹中間体の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Rは、ボロン酸エステルとして図示される一般的な基であり、そしてR¹は、-P-Z-V-Eまたは-P-PGとして図示される一般的な基である。遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応が利用されて、ボロン酸エステルをL基に導入する。対応するアリールブロミドをパラジウム触媒（例えば、PdCl₂(dppf)）およびホウ素源（例えば、ビス(ピナコラト)ジボラン）で処理すると、ボロン酸エステル43bまたは43dを提供する。

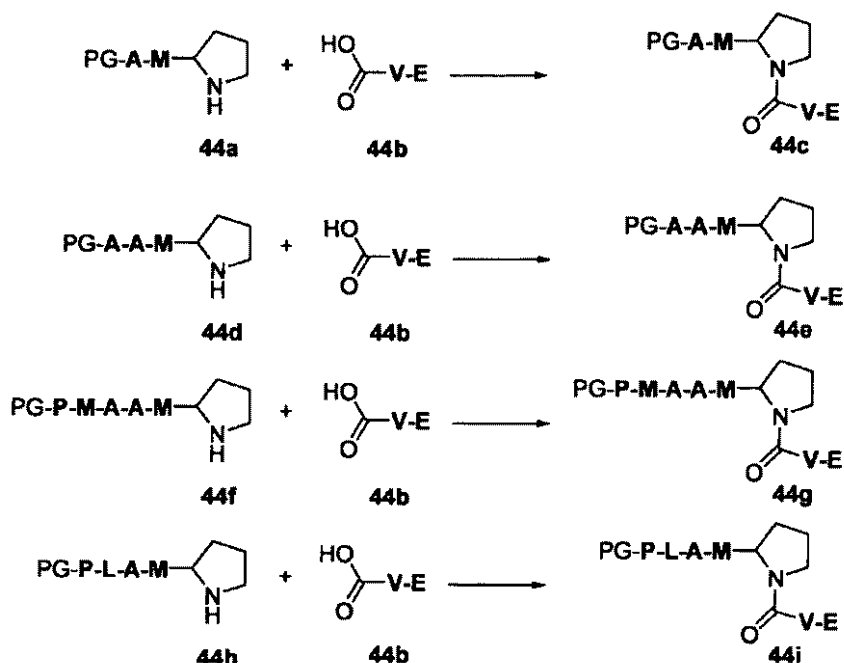
30

【2 7 6 4】

スキーム44: R-A-M-P-Z-V-Eの代表的な合成

【2 7 6 5】

【化 6 3 7】



10

20

【2 7 6 6】

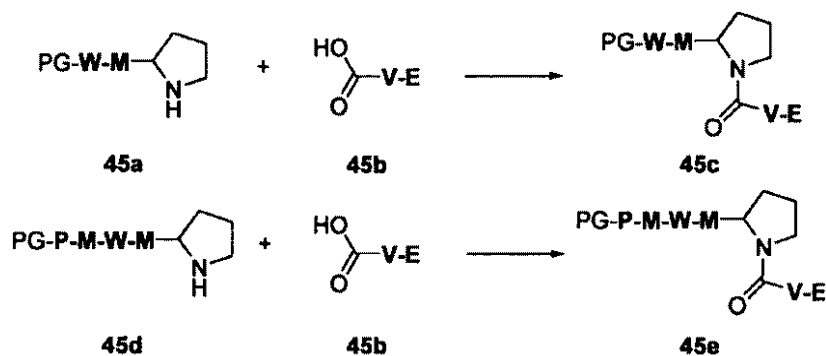
スキーム44は、本発明のR-A-M-P-Z-V-E中間体の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Pはピロリジンであり、Zはカルボニルであり、そしてRは、-A-PG、-A-M-P-PG、-L-P-PG、または保護基のいずれかとして図示される一般的な基である。アミン44a、44d、44f、または44hと酸44bとのカップリングは、ペプチドカップリング試薬(例えば、HATU)を使用して達成されて、それぞれ44c、44e、44g、または44iを与える。

【2 7 6 7】

スキーム45: R-W-M-P-Z-V-Eの代表的な合成

【2 7 6 8】

【化 6 3 8】



30

40

【2 7 6 9】

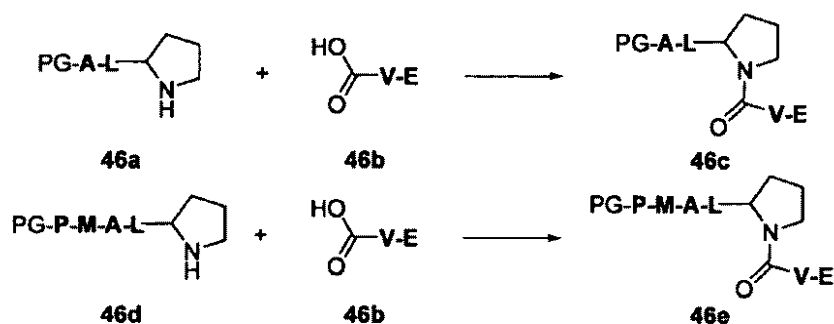
スキーム45は、本発明のR-W-M-P-Z-V-E中間体の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Pはピロリジンであり、Zはカルボニルであり、そしてRは、-M-P-PGまたは保護基のいずれかとして図示される一般的な基である。アミン45aまたは45dと酸45bとのカップリングは、ペプチドカップリング試薬(例えば、HATU)を使用して達成されて、それぞれ45cまたは45eを与える。

【2 7 7 0】

スキーム46: R-A-L-P-Z-V-Eの代表的な合成

【2 7 7 1】

【化 6 3 9】



10

【 2 7 7 2 】

スキーム46は、本発明のR-A-L-P-Z-V-E中間体の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Pはピロリジンであり、Zはカルボニルであり、そしてRは、-M-P-PGまたは保護基のいずれかとして図示される一般的な基である。アミン46aまたは46dと酸46bとのカップリングは、ペプチドカップリング試薬(例えば、HATU)を使用して達成されて、それぞれ46cまたは46eを与える。

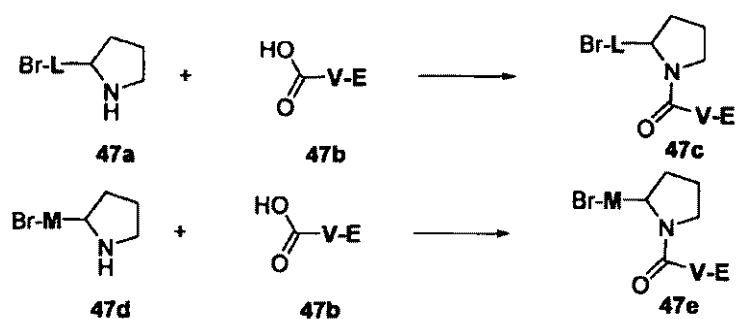
【 2 7 7 3 】

スキーム47: R-L-P-Z-V-EおよびR-M-P-Z-V-Eの代表的な合成

【 2 7 7 4 】

20

【化 6 4 0】



30

【 2 7 7 5 】

スキーム47は、本発明のR-L-P-Z-V-E中間体またはR-M-P-Z-V-E中間体の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Pはピロリジンであり、Zはカルボニルであり、そしてRは、Brとして図示される一般的な基である。アミン47aまたは47dと酸47bとのカップリングは、ペプチドカップリング試薬(例えば、HATU)を使用して達成されて、それぞれ47cまたは47eを与える。

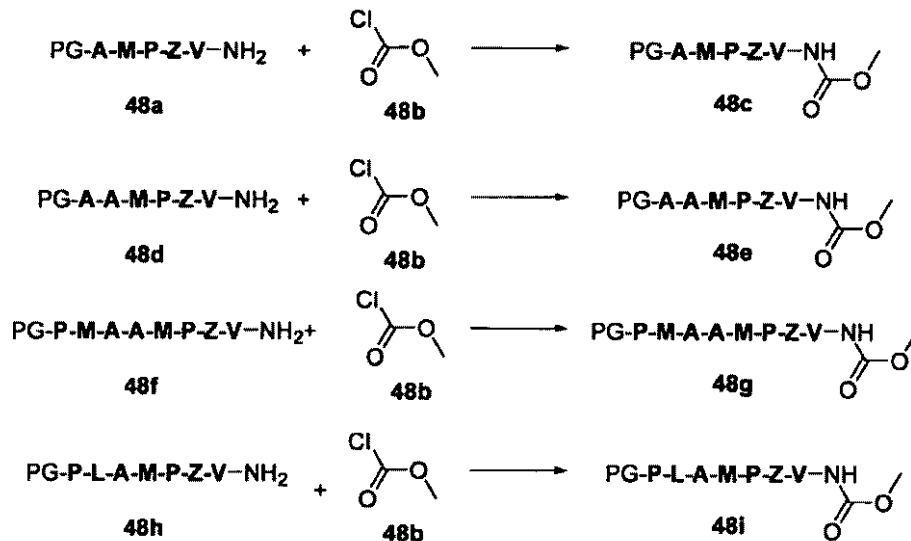
【 2 7 7 6 】

スキーム48: R-A-M-P-Z-V-Eの代表的な合成

【 2 7 7 7 】

40

【化 6 4 1】



【2 7 7 8】

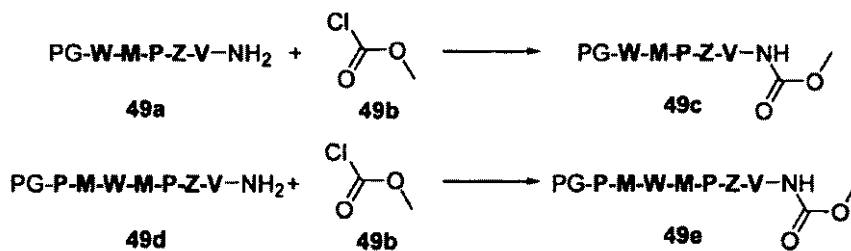
スキーム48は、本発明のR-A-M-P-Z-V-E中間体の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Eはメトキシカルボニルアミノであり、そしてRは、-A-PG、-A-M-P-PG、-L-P-PG、または保護基のいずれかとして図示される一般的な基である。48a、48d、48f、または48hを、48bで塩基性条件下(例えば、重炭酸ナトリウム)で処理すると、それぞれ中間体48c、48e、48g、または48iを提供する。

【2 7 7 9】

スキーム49:R-W-M-P-Z-V-Eの代表的な合成

【2 7 8 0】

【化 6 4 2】



【2 7 8 1】

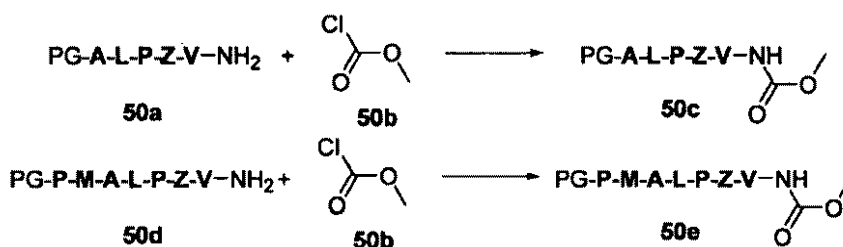
スキーム49は、本発明のR-W-M-P-Z-V-E中間体の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Eはメトキシカルボニルアミノであり、そしてRは、-M-P-PGまたは保護基のいずれかとして図示される一般的な基である。49aまたは49dを49bで塩基性条件下(例えば、重炭酸ナトリウム)で処理すると、それぞれ中間体49cまたは49eを提供する。

【2 7 8 2】

スキーム50:R-A-L-P-Z-V-Eの代表的な合成

【2 7 8 3】

【化 6 4 3】



【2784】

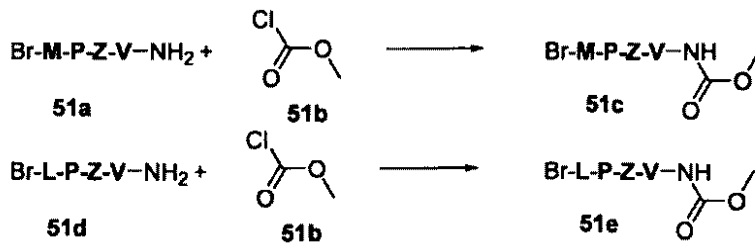
スキーム50は、本発明のR-A-L-P-Z-V-E中間体の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Eはメトキシカルボニルアミノであり、そしてRは、-M-P-PGまたは保護基のいずれかとして図示される一般的な基である。50aまたは50dを50bで塩基性条件下(例えば、重炭酸ナトリウム)で処理すると、それぞれ中間体50cまたは50eを提供する。

【2785】

スキーム51: R-A-L-P-Z-V-Eの代表的な合成

【2786】

【化644】



10

【2787】

スキーム51は、本発明のR-L-P-Z-V-E中間体またはR-M-P-Z-V-E中間体の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Eはメトキシカルボニルアミノであり、そしてRは、Brとして図示される一般的な基である。51aまたは51dを51bで塩基性条件下(例えば、重炭酸ナトリウム)で処理すると、それぞれ中間体51cまたは51eを提供する。

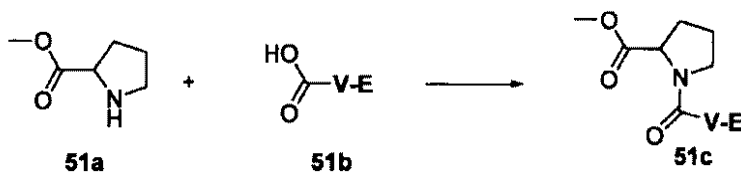
20

【2788】

スキーム51a: R-P-Z-V-Eの代表的な合成

【2789】

【化645】



30

【2790】

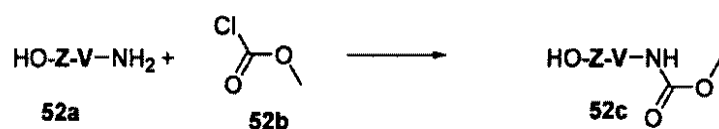
スキーム51aは、本発明のR-P-Z-V-E中間体の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Pはピロリジンであり、Zはカルボニルであり、そしてRは、メトキシカルボニルとして図示される一般的な基である。アミン51aと酸51bとのカップリングは、ペプチドカップリング試薬(例えば、HATU)を使用して達成されて、51cを与える。

【2791】

スキーム52: R-Z-V-Eの代表的な合成

【2792】

【化646】



40

【2793】

スキーム52は、本発明のR-Z-V-E中間体の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Eはメトキシカルボニルアミノであり、そしてRは、ヒドロキシルとして図示される一般的な基である。52aを塩基性条件下(例えば、重炭酸ナトリウム)で52bで処理すると、中間体52cを提供する。

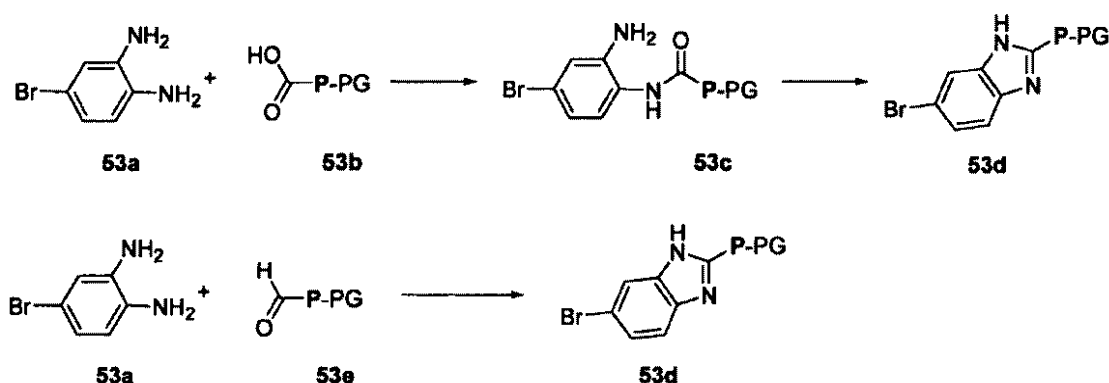
50

【2794】

スキーム53: R-L-P-R¹の代表的な合成

【2795】

【化647】



10

【2796】

スキーム53は、本発明のR-L-P-R¹中間体の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Lはベンゾイミダゾールであり、Rは、プロミドとして図示される一般的な基であり、そしてR¹は保護基である。酸53bは、ペプチドカップリング試薬（例えば、HAT U）を使用して53aとカップリングされて、53cを与える。溶媒中での加熱（例えば、エタノールでの還流）は、R-L-P-R¹中間体53dを与える。

20

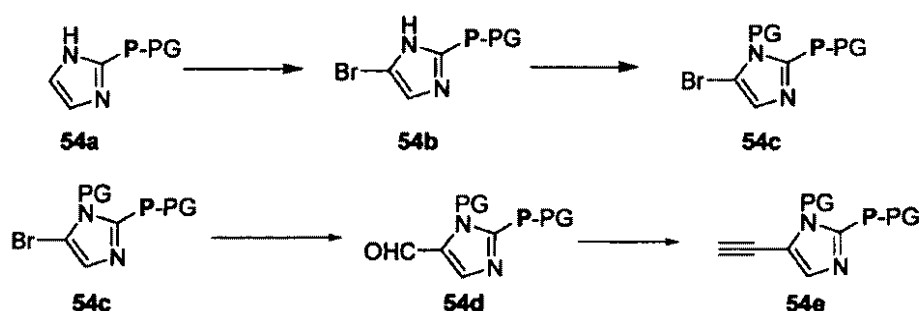
あるいは、R-L-P-R¹中間体53dは、ジアミン（例えば、53a）とカルボニル化合物（例えば、アルデヒド53e）との、溶媒中加熱条件下での反応（例えば、マイクロ波を照射しているエタノール）により得られる。

【2797】

スキーム54: R-M-P-R¹の代表的な合成

【2798】

【化648】



30

【2799】

スキーム54は、本発明のR-M-P-R¹中間体の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Mはイミダゾールであり、Rは、プロミド、アルデヒド、またはアルキンとして図示される一般的な基であり、そしてR¹は保護基である。イミダゾール54aは、例えば、N-ブロモスクシンイミドの作用下でハロゲン化されて、プロモイミダゾール54bを与え得る。プロモイミダゾール54bは、標準的な条件を使用して保護されて、54c（例えば、PG=SEMである場合にはSEM-Clおよび水素化ナトリウム）を与え得る。プロモイミダゾール54bは、例えば、対応するアルデヒドまたはアルキンに、さらに作り変えられ得る。54cのリチウム化およびホルメート等価物（例えば、DMF）との縮合は、アルデヒド54dを提供する。アルデヒド54dは、リンベースの試薬（例えば、Ohira-Bestmann試薬）を使用して、アルキン54eに転換される。

40

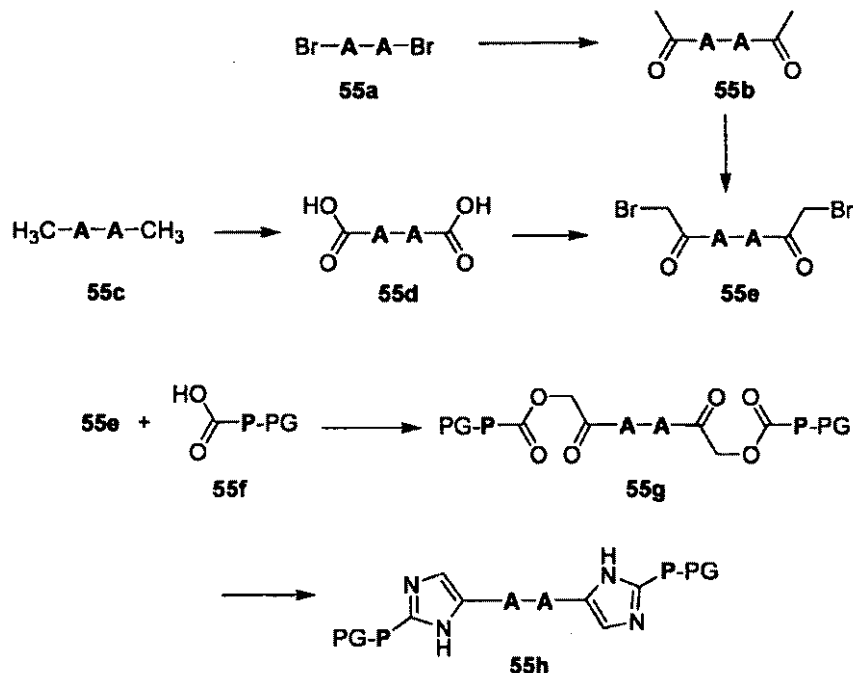
【2800】

50

スキーム55: R-P-M-A-A-M-P-Rの代表的な合成

【2801】

【化649】



10

20

【2802】

スキーム55は、本発明のR-P-M-A-A-M-P-R中間体の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Mはイミダゾールであり、そしてRは、保護基として図示される一般的な基である。例えば、ジケトン55bは、臭素を使用して55eに転換される。化合物55bは、市販で入手可能であり得るか、または対応するジプロミド55aから、ビニルスズ試薬（例えば、トリブチル(エトキシビニル)スタナン）との、パラジウム触媒の存在下でのカップリングにより調製され得る。55eと酸55fとの、塩基性条件下（例えば、ジイソプロピルエチルアミン）でのカップリングは、ジエステル55gを与える。イミダゾールの形成は、55gを酢酸アンモニウムで処理することにより達成されて、イミダゾール含有中間体R-P-M-A-A-M-P-R(55h)を提供する。

30

あるいは、プロミド55eは、55cから合成され得る。ジメチル化合物55cを、酸化剤として過マンガン酸カリウムを使用して、対応する二酸55dに転換し得る。

55dの55eへの転換は、多工程ホモログ化により達成され得る。例えば、55dを塩化オキサリルで処理し、続いてトリメチルシリルジアゾメタン、次いで臭化水素酸で処理すると、化合物55eを与え得る。

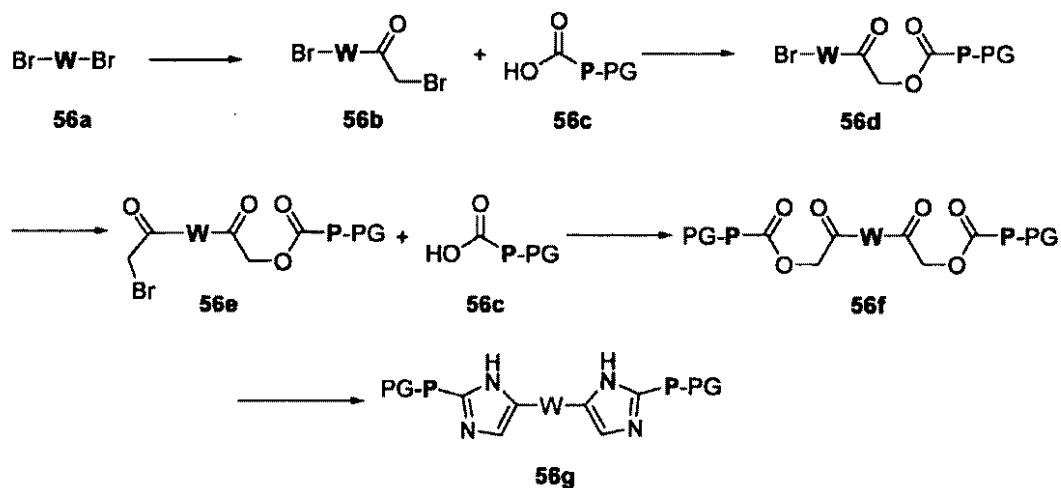
【2803】

スキーム56: R-P-M-W-M-P-Rの代表的な合成

【2804】

40

【化 6 5 0】



10

【2 8 0 5】

スキーム56は、本発明のR-P-M-W-M-P-R中間体の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Mはイミダゾールであり、そしてRは、保護基として図示される一般的な基である。化合物56aは、ビニルスズ試薬（例えば、トリブチル(エトキシビニル)スタンナン）と、パラジウム触媒の存在下でカップリングされ、続いてNBSおよび水で臭素化および加水分解されて、プロモケトン56bを与える。プロミド56bとカルボン酸との、塩基性条件下での反応は、エステル56dを生成する。同じ反応順序に従って、化合物56dは、ジエステル56fに作り直され得る。56fの56gへの転換は、アンモニア試薬（例えば、酢酸アンモニウム）を用いて高温で達成される。

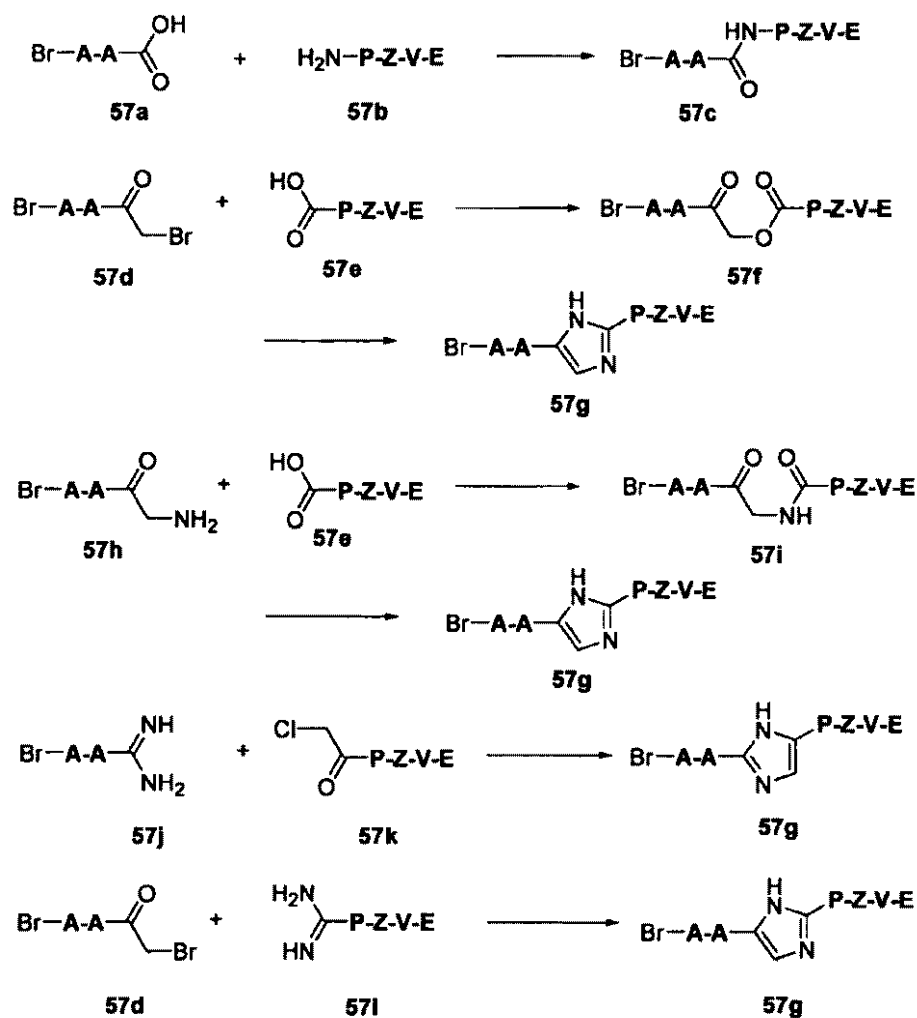
20

【2 8 0 6】

スキーム57: R-A-A-M-P-R¹の代表的な合成

【2 8 0 7】

【化 6 5 1】



10

20

30

40

【2808】

スキーム57は、本発明のR-A-A-M-P-R¹中間体の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Mは、アミドまたはイミダゾールであり、Rは、Brとして図示される一般的な基であり、そしてR¹は、-Z-V-Eとして図示される一般的な基である。アミン57bと酸57aとのカップリングは、ペプチドカップリング試薬(例えば、HATU)を使用して達成されて、アミドを含む57cを与える。

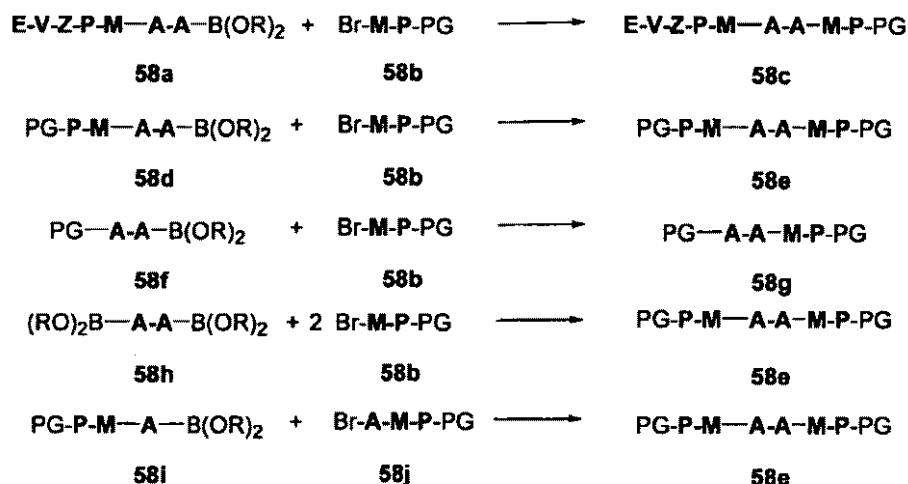
酸57eは、α-ハロケトン(例えば、α-プロモケトン57d)と塩基性条件下(例えば、Et₃N)でカップリングされて、57fを与える。あるいは、酸57eは、α-アミノケトン57hとアミド形成条件下(例えば、EDC、Et₃N)でカップリングされて、57iを与える。57fまたは57iと、アミンまたはアミン塩(例えば、酢酸アンモニウム)との反応は、イミダゾール含有中間体Br-A-M-P-Z-V-E(57g)を与える。適切な条件下での、57jと57kとのカップリング、および代替例において、57dと57lとのカップリングはまた、中間体Br-A-M-P-Z-V-E(57g)の調製において使用され得る。

【2809】

スキーム58: R-A-A-M-P-R¹の代表的な合成

【2810】

【化 6 5 2】



10

【 2 8 1 1】

スキーム58は、本発明のR-A-A-M-P-R¹分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応が利用されて、A-A結合またはA-M結合を構築する。例示の目的で、Suzuki反応は、2つの対応する中間体をカップリングさせるために使用され、Rは、-M-P-Z-V-E、-M-P-PG、または保護基として図示される一般的な基であり、そしてR¹は、保護基として図示される一般的な基である。ボロン酸エステル58a、58d、58fまたは58iが、適切なカップリングパートナー(例えば、アリールブロミド58bまたは58j)と、パラジウム触媒(例えば、Pd(PPh₃)₄)を使用してカップリングされて、58c、58e、または58gを与える。複数のA-M結合の形成は、類似の様式で実施され得る。例えば、Suzuki反応は、(RO)₂B-A-A-B(OR)₂(58h)と2当量のBr-M-P-PGとをカップリングさせるためにもまた使用され得る。遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応の各々について、求核試薬と求電子試薬との役割が逆転して、同じカップリング生成物を提供し得る。A-A結合および/またはA-M結合の形成を可能にするが、代替のカップリングパートナーおよび試薬を使用する、パラジウムにより媒介されるクロスカップリング反応としては、例えば、Negishi反応、Kumada反応、Sonagashira反応およびStille反応が挙げられる。

20

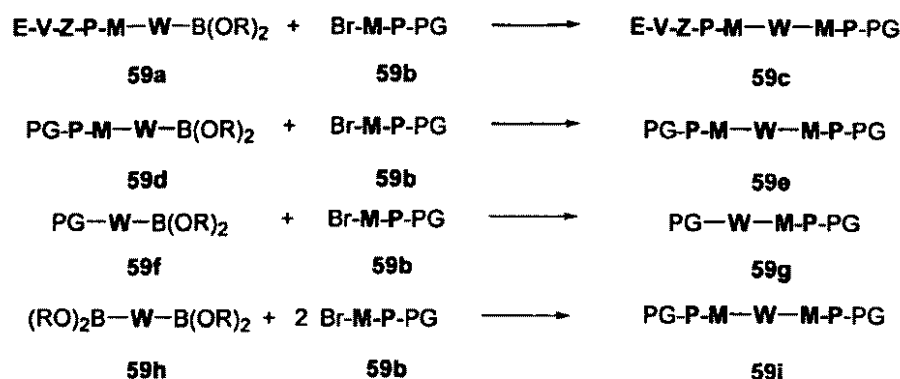
30

【 2 8 1 2】

スキーム59:R-W-M-P-R¹の代表的な合成

【 2 8 1 3】

【化 6 5 3】



40

【 2 8 1 4】

スキーム59は、本発明のR-W-M-P-R¹分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応が利用されて、W-M結合を構築する。例

50

示の目的で、Suzuki反応は、2つの対応する中間体をカップリングさせるために使用され、Rは、-M-P-Z-V-E、-M-P-PG、または保護基として図示される一般的な基であり、そしてR¹は、保護基として図示される一般的な基である。ボロン酸エステル59a、59d、または59fが、適切なカップリングパートナー(例えば、アリールブロミド59b)と、パラジウム触媒(例えば、Pd(PPh₃)₄)を使用してカップリングされて、59c、59e、または59gを与える。複数のW-M結合の形成は、類似の様式で実施され得る。例えば、Suzuki反応は、(RO)₂B-W-B(OR)₂(59h)と2当量のBr-M-P-PGとをカップリングさせるためにもまた使用され得る。遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応の各々について、求核試薬と求電子試薬との役割が逆転して、同じカップリング生成物を提供し得る。W-M結合の形成を可能にするが、代替のカップリングパートナーおよび試薬を使用する、パラジウムにより媒介されるクロスカップリング反応としては、例えば、Negishi反応、Kumada反応、Sonagashira反応およびStille反応が挙げられる。

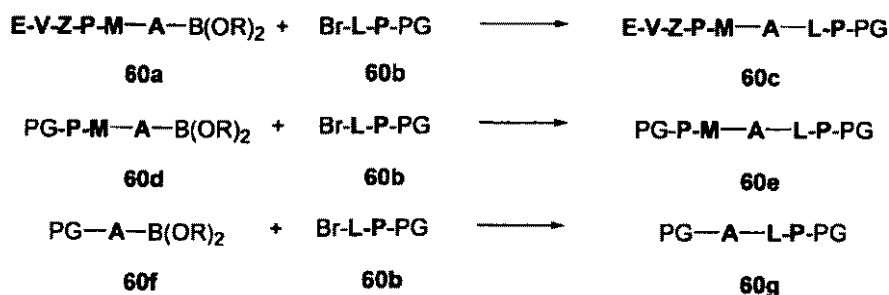
10

【2815】

スキーム60: R-A-L-P-R¹の代表的な合成

【2816】

【化654】



20

【2817】

スキーム60は、本発明のR-A-L-P-R¹分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応が利用されて、A-L結合を構築する。例示の目的で、Suzuki反応は、2つの対応する中間体をカップリングさせるために使用され、Rは、-M-P-Z-V-E、-M-P-PG、または保護基として図示される一般的な基であり、そしてR¹は、保護基として図示される一般的な基である。ボロン酸エステル60a、60d、または60fが、適切なカップリングパートナー(例えば、アリールブロミド60b)と、パラジウム触媒(例えば、Pd(PPh₃)₄)を使用してカップリングされて、60c、60e、または60gを与える。遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応の各々について、求核試薬と求電子試薬との役割が逆転して、同じカップリング生成物を提供し得る。A-L結合の形成を可能にするが、代替のカップリングパートナーおよび試薬を使用する、パラジウムにより媒介されるクロスカップリング反応としては、例えば、Negishi反応、Kumada反応、Sonagashira反応およびStille反応が挙げられる。

30

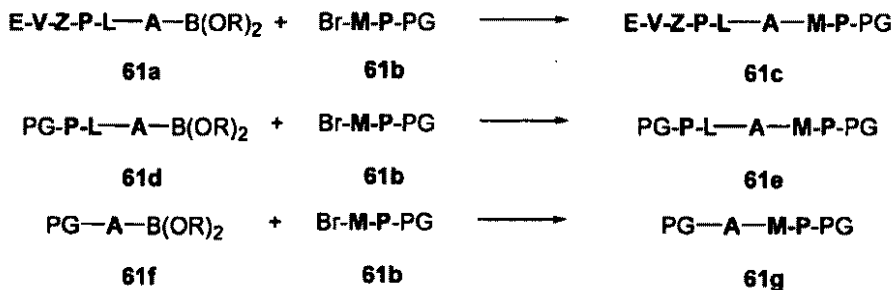
【2818】

スキーム61: R-A-M-P-R¹の代表的な合成

40

【2819】

【化 6 5 5】



10

【2 8 2 0】

スキーム61は、本発明のR-A-M-P-R¹分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応が利用されて、A-M結合を構築する。例示の目的で、Suzuki反応は、2つの対応する中間体をカップリングさせるために使用され、Rは、-L-P-Z-V-E、-L-P-PG、または保護基として図示される一般的な基であり、そしてR¹は、保護基として図示される一般的な基である。ボロン酸エステル61a、61d、または61fが、適切なカップリングパートナー(例えば、アリールブロミド61b)と、パラジウム触媒(例えば、Pd(PPh₃)₄)を使用してカップリングされて、61c、61e、または61gを与える。遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応の各々について、求核試薬と求電子試薬との役割が逆転して、同じカップリング生成物を提供し得る。A-M結合の形成を可能にするが、代替のカップリングパートナーおよび試薬を使用する、パラジウムにより媒介されるクロスカップリング反応としては、例えば、Negishi反応、Kumada反応、Sonagashira反応およびStille反応が挙げられる。

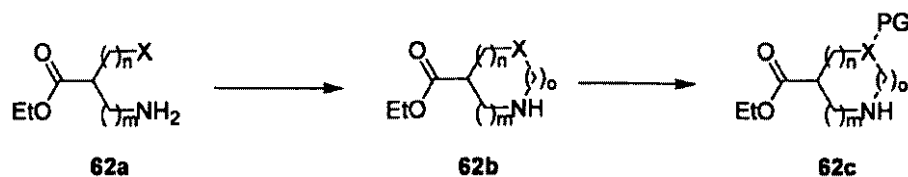
20

【2 8 2 1】

スキーム62:R-P-Hの代表的な合成

【2 8 2 2】

【化 6 5 6】



30

【2 8 2 3】

スキーム62は、本発明のR-P-H分子の一般合成を示す。このスキームにおいて、例示の目的で、Rは、エトキシカルボニルとして図示される一般的な基であり、そしてPは、炭素環式環または複素環式環であり(例えば、Xは炭素またはヘテロ原子である)、そしてm、n、およびoは、それぞれ0~3である。アミノエステル62aが、例えば、還元的アミノ化またはMitsunobu反応を介して、置換または環化されたアミノエステル62bに転換される。化合物62bは、必要であれば、保護されて化合物62cを提供し得る。

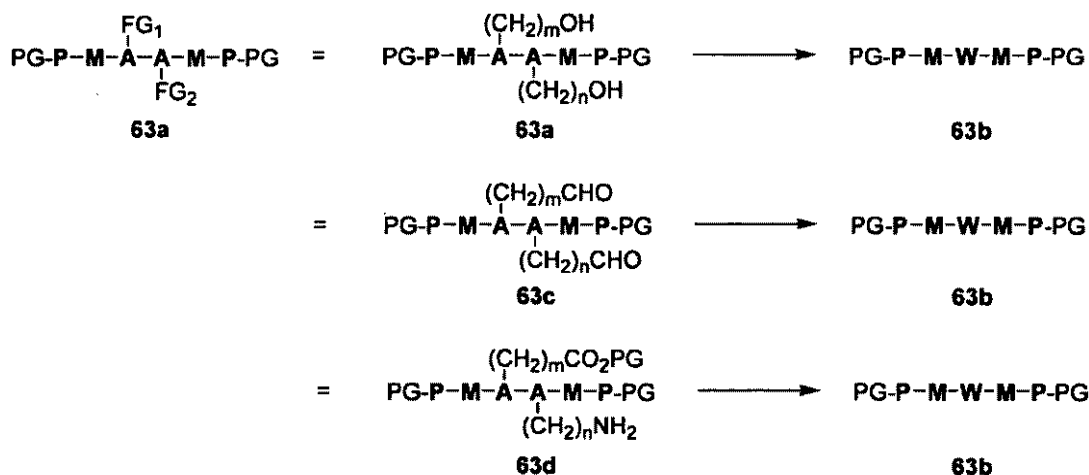
【2 8 2 4】

スキーム63:R-P-M-W-M-P-Rの代表的な合成

【2 8 2 5】

40

【化 6 5 7】



10

【2 8 2 6】

スキーム63は、本発明のR-P-M-W-M-P-R中間体の一般合成を示し、このスキームにおいて、例示の目的で、Rは、保護基として図示される一般的な基であり、そしてAは、ヒドロキシアルキル、アミノアルキル、カルボニルアルキル、またはアルコキシカルボニルアルキルのいずれかとして図示される基で官能基化されている。63a、63c、および63dの環化は、数種の官能基転換を介して実施され得、これらの転換としては、Mitsunobu反応、還元的アミノ化、およびラクタム化が挙げられるが、これらに限定されない。

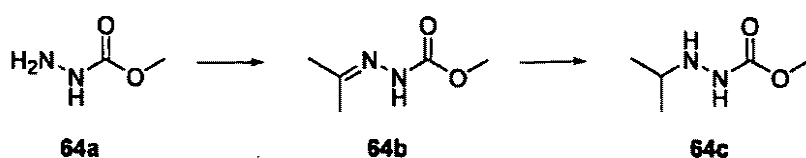
20

【2 8 2 7】

スキーム64:H-V-Eの代表的な合成

【2 8 2 8】

【化 6 5 8】



30

【2 8 2 9】

スキーム64は、本発明のH-V-E中間体の一般合成を示し、このスキームにおいて、例示の目的で、Eはメトキシカルボニルアミノであり、そしてVはイソプロピルアミノである。カルボン酸ヒドラジン64aとケトンまたはアルデヒド（例えば、アセトン）との、酸性条件下（例えば、AcOH）での反応は、イミン64bを与える。還元条件下（例えば、PtO₂および水素ガス）での64bの反応は、置換されたヒドラジンカルボキシレート64cを与える。

【2 8 3 0】

本発明は、ここで以下の非限定的な実施例によって説明される。

【実施例】

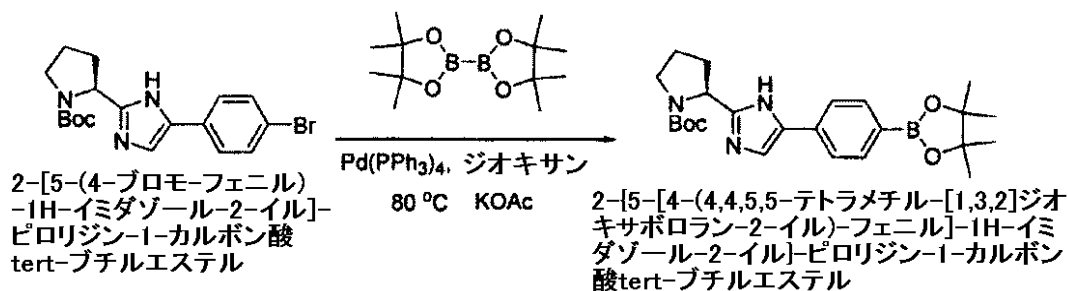
40

【2 8 3 1】

（実施例AA）

【2 8 3 2】

【化 6 5 9】



【 2 8 3 3 】

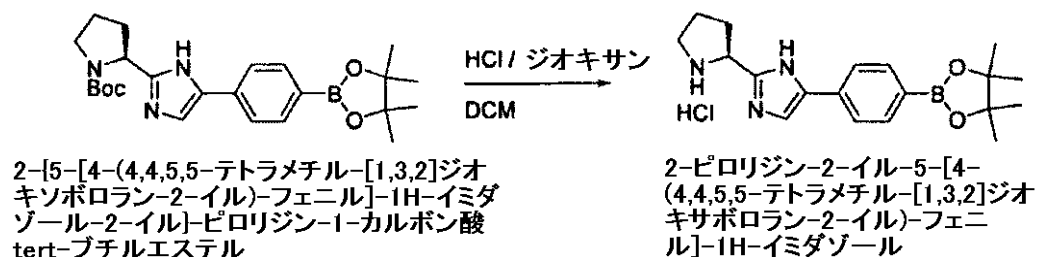
(S)-2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:1,4-ジオキサン(300mL)を、(S)-2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(21.1g, 53.7mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(27.3g, 107.5mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(3.10g, 2.68mmol)、および酢酸カリウム(15.02g, 153.0mmol)の混合物に添加し、そして80°Cで16時間加熱した。この混合物を冷却し、そして生じた固体を濾過した。1,4-ジオキサンの大部分を、減圧下で濾液から除去し、そして得られた残渣を酢酸エチル(300mL)に取った。その有機相を飽和重炭酸ナトリウム(2×150mL)、ブライン(100mL)で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、その溶媒を減圧下で濾液から除去した。得られた油状物を、330gのISCOカラムならびに20%~100%の酢酸エチルおよびヘキサンの溶出液を使用する、シリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、(S)-2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(18g, 76%)および淡黄色の固体を得た。

【 2 8 3 4 】

(実施例AB)

【 2 8 3 5 】

【化 6 6 0】



【 2 8 3 6 】

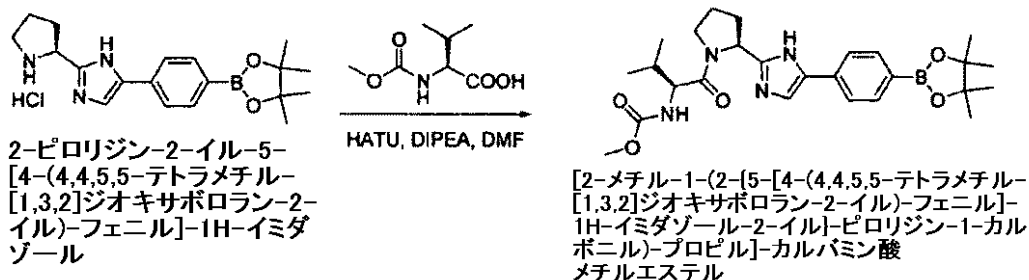
(S)-2-ピロリジン-2-イル-5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール塩酸塩:1,4-ジオキサン(4N, 75mL)中の塩化水素の溶液を、(S)-2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(7.0g, 15.9mmol)のジクロロメタン(50mL)中の溶液に添加した。気体の発生が観察された。30分後、固体が形成された。1.5時間後、得られた固体を、ジエチルエーテルで洗浄しながら濾過により単離した。あらゆる残留溶媒を減圧下で除去して、(S)-2-ピロリジン-2-イル-5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール塩酸塩(5.6g, 95%)をオフホワイトの固体として得た。

【 2 8 3 7 】

(実施例AC)

【 2 8 3 8 】

【化 6 6 1】



【 2 8 3 9】

10

(S,S)-[2-メチル-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: ジイソプロピルエチルアミン(7.63mL, 43.8mmol)を、(S)-2-ピロリジン-2-イル-5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール塩酸塩(7.33g, 19.5mmol)、0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート(7.6g, 19.9mmol)および(S)-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(3.59g, 20.5mmol)の、ジメチルホルムアミド(75mL)中の懸濁物に添加した。全ての固体を溶解させた。30分後、この反応混合物を酢酸エチル(300mL)で希釈し、そして半飽和塩化ナトリウム(1×300mL)、半飽和重炭酸ナトリウム(2×150mL)およびブライン(1×100mL)で洗浄した。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。得られた褐色泡状物を、20%~100%の酢酸エチルおよびヘキサンの溶出液を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに供して、(S,S)-[2-メチル-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(6.6g, 68%)を白色泡状物として得た: 1H (DMSO-d₆): δ = 11.81(br s, 1H), 7.72(m, 2H), 7.61(m, 2H), 7.51(br s, 1H), 7.27(d, J=8.4Hz, 1H), 5.05(m, 1H), 4.04(m, 2H), 3.78(m, 2H), 3.52(s, 3H), 2.11(m, 2H), 1.93(m, 2H), 1.28(s, 12H), 0.85(dd, J₁=6.6 Hz, J₂=11.4Hz, 6H)。

20

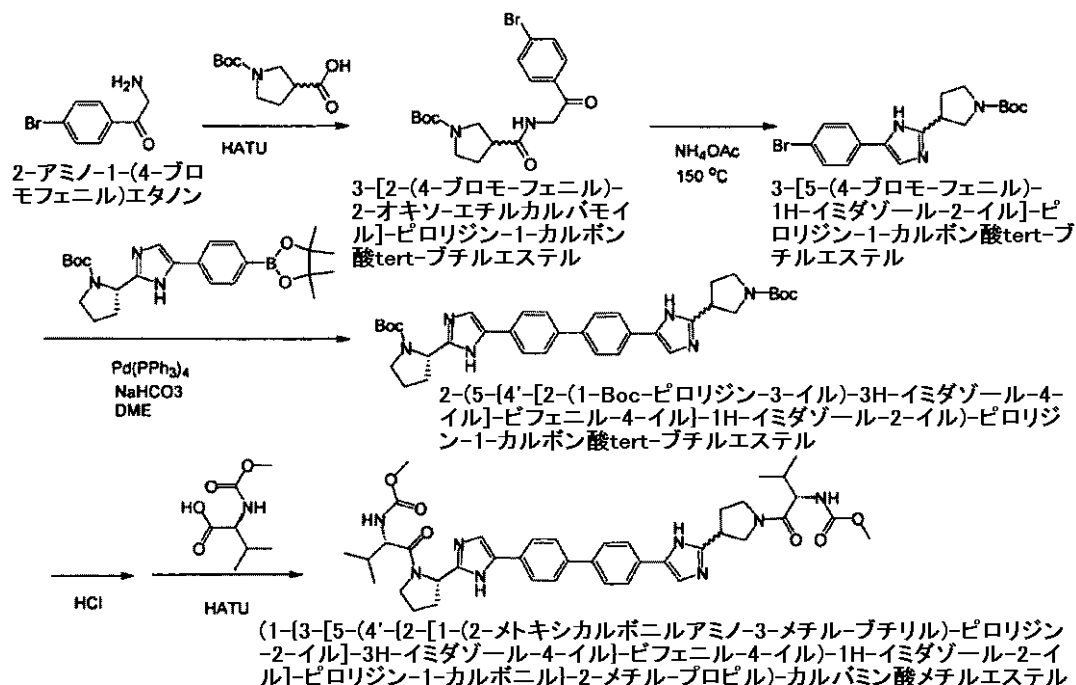
【 2 8 4 0】

(実施例AD)

30

【 2 8 4 1】

【化 6 6 2】



10

20

【2 8 4 2】

3-[2-(4-ブロモフェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:N,N-ジイソプロピルエチルアミン(5.3mL, 30.6mmol)を、ピロリジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(2.2g, 10.1mmol)、HATU(4.0g, 10.5mmol)、2-アミノ-1-(4-ブロモフェニル)エタノールのHCl塩(2.4g, 9.6mmol)、およびDMF(40mL)の混合物に滴下により添加し、そして周囲温度で1時間撹拌した。ほとんどの揮発性成分を減圧中で除去し、そして得られた残渣を酢酸エチル(150mL)に溶解し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を白色泡状物様固体として得た(3.5g, 90%)。m/z 432.9, 434.9 (M + Na)⁺。

30

【2 8 4 3】

3-[5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:3-[2-(4-ブロモフェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.5g, 3.6mmol)と酢酸アンモニウム(1.4g, 18.2mmol)との、キシレン(15mL)中の混合物を、密封チューブ内で140°Cで2時間加熱した。揮発性成分を減圧中で除去し、そしてその残渣を酢酸エチル(150mL)に溶解し、NaHCO₃溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を白色固体として得た(795mg, 56%)。m/z 391.8, 393.8 (M + H)⁺。

【2 8 4 4】

2-(5-{4'-[2-(1-Boc-ピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: Pd(Ph₃)₄(54mg, 0.046mmol)を、3-[5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(378mg, 0.97mmol)、2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(408mg, 0.93mmol)、NaHCO₃(273mg, 3.26mmol)の、1,2-ジメトキシエタン(8mL)および水(2mL)中の混合物に添加した。この反応混合物を窒素でフラッシュし、80°Cで6時間加熱し、次いで、揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、NaHCO₃溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより

40

50

精製して、所望の生成物を白色固体として得た(370mg, 64%)。m/z 625.1 (M + H)⁺。

【2845】

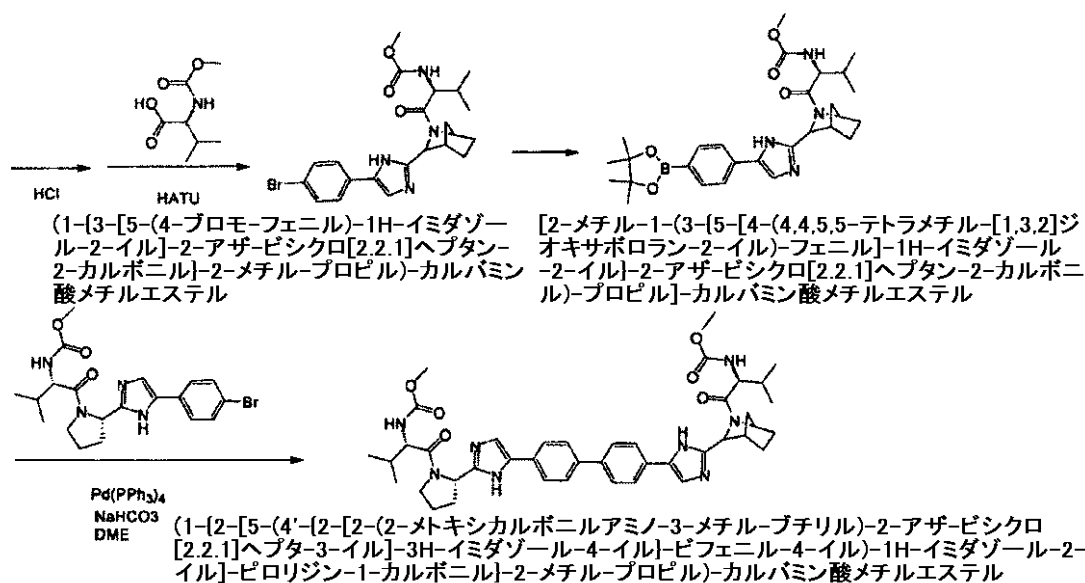
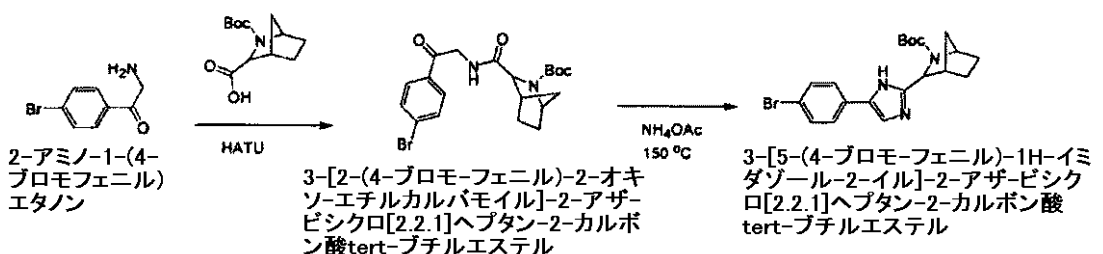
(1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2-(5-{4'-[2-(1-Boc-ピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(200mg, 0.232mmol)のメタノール(5mL)中の溶液に、ジオキサン中4.0MのHCl溶液(1mL, 過剰)を添加した。この混合物を50℃で3時間攪拌し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をエーテルで処理して、過剰なHClを除去した。得られた白色の固体をDMF(5mL)に溶解した。この溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(123mg, 0.71mmol)、HATU(285mg, 0.75mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.14mL, 0.77mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで、揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、1NのNaOH溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を白色固体として得た(100mg, 42%)。¹H-NMR(300MHz, CD₃OD) δ 8.00-7.80(m, 10H), 5.26(t, 1H), 4.40-3.42(m, 15H), 2.65-2.00(m, 8H), 1.50-0.93(m, 12H); m/z 739.3 (M + H)⁺。

【2846】

(実施例AE)

【2847】

【化663】



【2848】

3-[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステルをピロリジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステルの代わりに使用したこと以外は、化合物3-[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを調製するために使用した手順に

従った。

【2849】

3-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル:3-[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを3-[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用したこと以外は、化合物3-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを調製するために使用した手順に従った。

【2850】

(1-{3-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:3-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.0g, 2.4mmol)のメタノール(20mL)中の溶液に、ジオキササン中4.0MのHCl溶液(4.0mL, 過剰)を添加した。この混合物を50℃で3時間攪拌し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をエーテルで処理して、過剰なHClを除去した。得られた白色固体をDMF(20mL)に溶解した。この溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.46g, 2.6mmol)、HATU(1.0g, 2.6mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(2.5mL, 14.4mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで、揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣を酢酸エチル(200mL)に溶解し、1NのNaOH溶液、水およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を白色固体として得た(1.0g, 89%)。m/z 475.1, 477.1 (M + H)⁺。

【2851】

[2-メチル-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: Pd(PPh₃)₄(73mg, 0.06mmol)を、(1-{3-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(600mg, 1.27mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(675mg, 2.66mmol)、酢酸カリウム(324mg, 3.3mmol)および1,4-ジオキササン(15mL)の混合物を含む密封チューブに添加した。この反応混合物を窒素でフラッシュし、80℃で16時間加熱し、次いで、揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、NaHCO₃溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を白色固体として得た(440mg, 66%)。m/z 523.2 (M + H)⁺。

【2852】

(1-{2-[5-(4'-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル: [2-メチル-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルおよび(1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを、2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび3-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用したこと以外は、化合物2-(5-{4'-[2-(1-Boc-ピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを調製するために使用した手順に従った。¹H-NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.90-7.70(m, 10H), 7.20-7.10(m, 1H), 5.24(t, 1H), 4.63(s, 1H), 4.40-3.80(m, 4H)

, 3.68(s, 3H), 3.66(s, 3H), 2.60-1.60(m, 13H), 1.05-0.90(m, 12H); m/z 765.2 (M + H)⁺.

【2853】

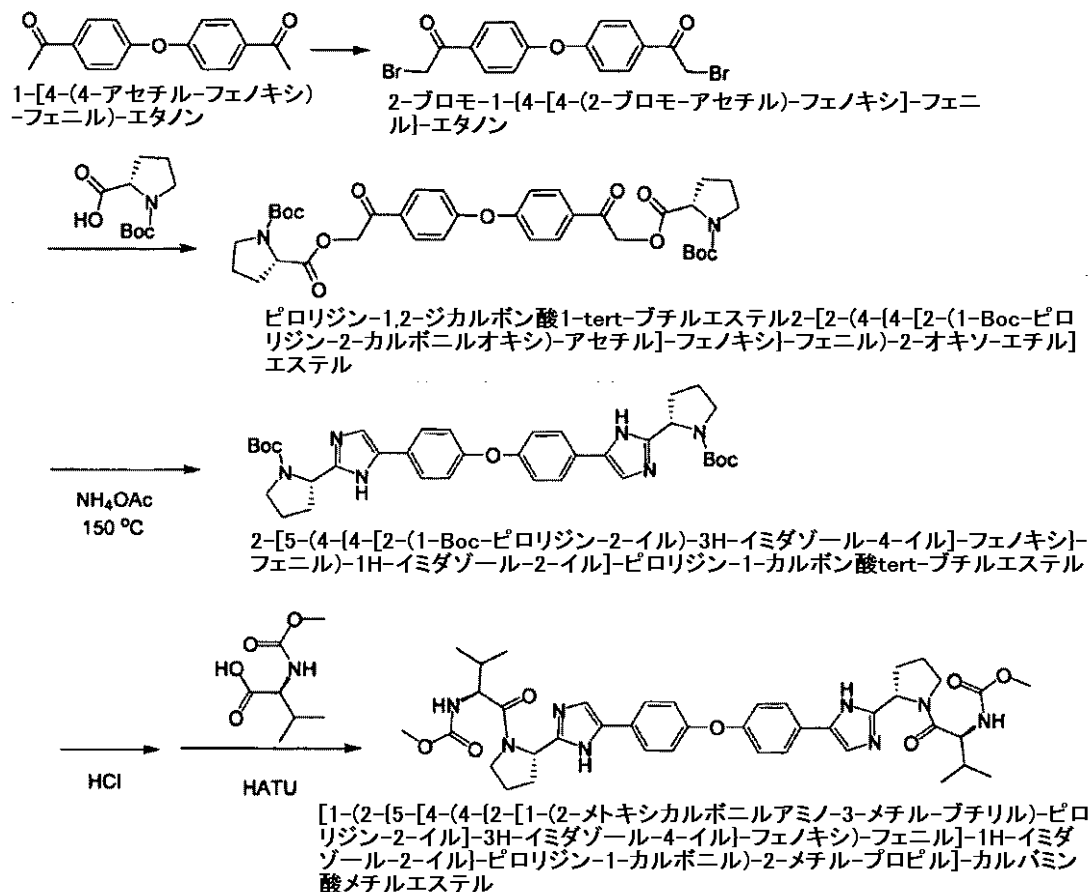
(1-{3-[5-(4'-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:[2-メチル-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルおよび(1-{3-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを、2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび3-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用したこと以外は、化合物2-(5-{4'-[2-(1-Boc-ピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを調製するために使用した手順に従った。¹H-NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.90-7.20(m, 10H), 4.83-4.25(m, 5H), 3.90-3.40(m, 6H), 2.90-2.70(m, 2H), 2.40-2.10(m, 3H), 2.10-1.40(m, 11H), 1.10-0.90(m, 12H); m/z 791.3 (M + H)⁺.

【2854】

(実施例AF)

【2855】

【化664】



【2856】

2-ブromo-1-{4-[4-(2-ブromo-アセチル)-フェノキシ]-フェニル}-エタノン:ジクロロメタン(25mL)中の臭素(2.02mL, 39.3mmol)を、4-アセチルフェニルエーテル(5.0g, 19.7mmol)

のジクロロメタン(65mL)中の攪拌溶液に30℃でゆっくり添加した。この混合物を周囲温度で16時間攪拌し、次いで、揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣をエタノール(40mL)から再結晶して、黄色の結晶様生成物を得た(2.3g, 29%)。

【2857】

ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-[2-(4-{4-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-アセチル]-フェノキシ}-フェニル)-2-オキシ-エチル]エステル: 2-ブロモ-1-{4-[4-(2-ブロモ-アセチル)-フェノキシ]-フェニル}-エタノン(2.0g, 4.9mmol)およびピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(2.2g, 10.2mmol)の、アセトニトリル(20mL)中の攪拌溶液に、DIPEA(1.76mL, 10.1mmol)を添加した。そのスラリーを周囲温度で3時間攪拌した。この混合物を酢酸エチル(150mL)で希釈し、水およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を白色固体として得た(2.2g, 65%)。m/z 703.1 (M + Na)⁺。

【2858】

2-[5-(4-{4-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェノキシ}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-[2-(4-{4-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-アセチル]-フェノキシ}-フェニル)-2-オキシ-エチル]エステル(250mg, 0.37mmol)と酢酸アンモニウム(570mg, 7.3mmol)との、キシレン(8mL)中の混合物を、マイクロ波機で140℃で80分間加熱した。揮発性成分を減圧中で除去し、そしてその残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、NaHCO₃溶液、水およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を白色固体として得た(62mg, 26%)。m/z 641.1 (M + H)⁺。

【2859】

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェノキシ)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:2-[5-(4-{4-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェノキシ}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを2-(5-{4'-[2-(1-Boc-ピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用したこと以外は、化合物(1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した手順に従った。¹H-NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.80-7.60(m, 4H), 7.30-7.20(m, 2H), 7.10-0.95(m, 4H), 5.16(t, 1H), 4.30-3.50(m, 12H), 2.40-1.90(m, 10H), 1.10-0.90(m, 12H); m/z 755.2 (M + H)⁺。

【2860】

(実施例AG)

【2861】

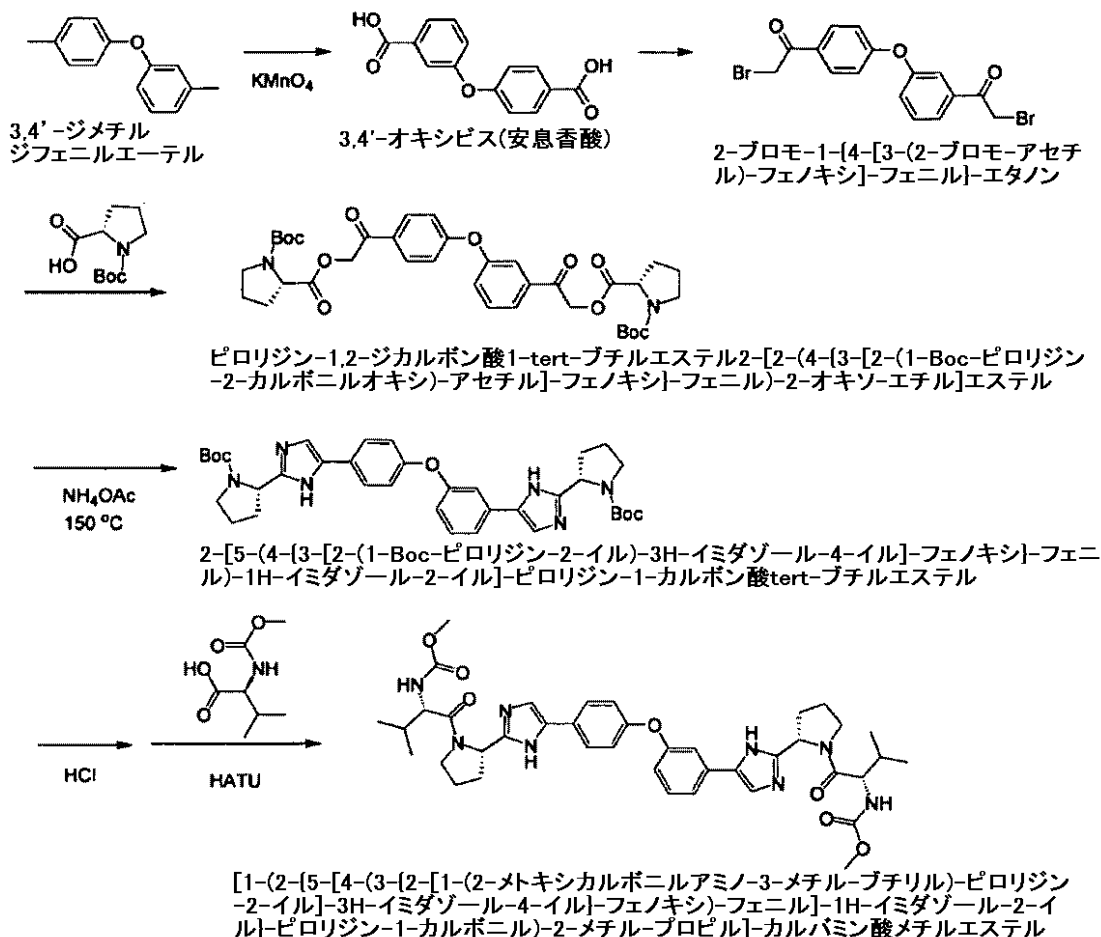
10

20

30

40

【化 6 6 5】



10

20

【2 8 6 2】

3,4'-オキシビス(安息香酸):3,4'-ジメチルジフェニルエーテル(1.7g,8.6mmol)と過マンガン酸カリウム(6.0g,38mmol)との、水(200mL)中の混合物を、6時間還流した。この熱溶液を濾過し、冷却し、そしてクロロホルムで抽出した。その水層を、2NのHClで酸性化した。その沈殿物を濾別し、そして水で洗浄して、白色固体を得た(0.55g,25%)。m/z 257.1 (M - H)⁻。

30

【2 8 6 3】

2-ブロモ-1-[4-[3-(2-ブロモ-アセチル)-フェノキシ]-フェニル]-エタノン:3,4'-オキシビス(安息香酸)(0.55g,2.1mmol)と塩化オキサリル(10.6mL,21.3mmol)との、DMF(4滴)を含むジクロロメタン(40mL)中の混合物を、周囲温度で4時間攪拌し、次いで濃縮し、そしてトルエン(3倍)と一緒にエバポレートし、そして高真空下で乾燥させた。得られた残渣を0℃でジクロロメタン(15mL)に懸濁させ、そしてエーテル中2.0Mのトリメチルシリルジアゾメタン(3.2mL,6.4mmol)で15分間処理して、褐色混合物を得た。反応混合物を一晩かけて室温まで温め、次いで濃縮した。得られた褐色の固体を酢酸エチル(15mL)に懸濁させ、そして0℃まで冷却した。酢酸中のHBr(1.2mL,33%w,6.4mmol)を5分間かけて添加し、そして反応混合物を1時間かけて周囲温度まで温めた。固体の重炭酸ナトリウム(0.3g)を添加し、そして30分間攪拌した。水を添加して、褐色沈殿物との二相混合物を得た。その固体を濾過により除去し、そしてその濾液をジクロロメタンで抽出し、MgSO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィーにより精製して褐色固体を得た(0.47g)。

40

【2 8 6 4】

ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-[2-(4-[3-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-アセチル]-フェノキシ]-フェニル)-2-オキソ-エチル]エステル:

50

2-ブロモ-1-{4-[3-(2-ブロモ-アセチル)-フェノキシ]-フェニル}-エタノンを2-ブロモ-1-{4-[4-(2-ブロモ-アセチル)-フェノキシ]-フェニル}-エタノンの代わりに使用したこと以外は、化合物(1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した手順に従った。 m/z 703.1 ($M + Na$)⁺。

【2865】

2-[5-(4-{3-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェノキシ}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-[2-(4-{3-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-アセチル]-フェノキシ}-フェニル)-2-オキソ-エチル]エステルをピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-[2-(4-{4-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-アセチル]-フェノキシ}-フェニル)-2-オキソ-エチル]エステルの代わりに使用したこと以外は、化合物2-[5-(4-{4-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェノキシ}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを調製するために使用した手順に従った。 m/z 641.0 ($M + H$)⁺。

【2866】

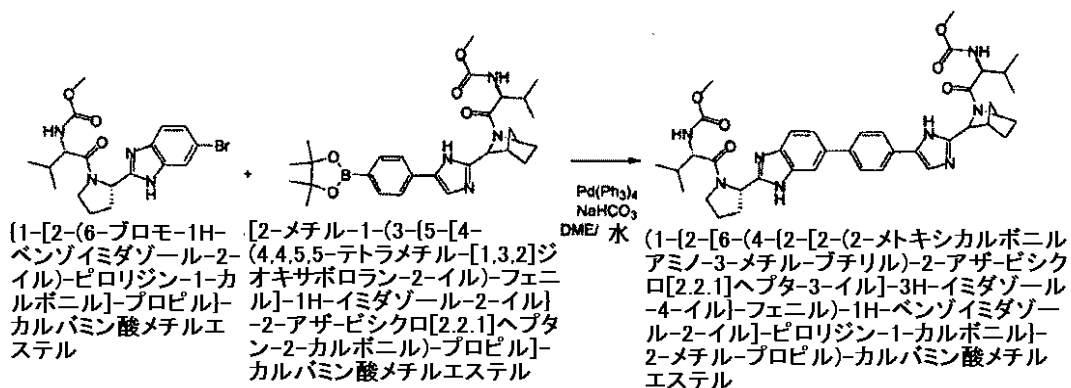
[1-(2-{5-[4-(3-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェノキシ)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:2-[5-(4-{3-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェノキシ}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを2-(5-{4'-[2-(1-Boc-ピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用したこと以外は、化合物(1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した手順に従った。¹H-NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.80-7.10(m, 10H), 5.30-5.15(m, 2H), 4.30-4.20(m, 2H), 4.18-4.05(m, 2H), 3.95-3.80(m, 2H), 3.70-3.60(m, 6H), 2.65-2.45(m, 2H), 2.40-2.00(m, 8H), 1.05-0.85(m, 12H); m/z 755.3 ($M + H$)⁺。

【2867】

(実施例AH)

【2868】

【化666】



【2869】

(1-{2-[6-(4-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル: [

2-メチル-1-(3-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルおよび{1-[2-(6-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを、2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび3-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用したこと以外は、化合物2-(5-{4'-[2-(1-Boc-ピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを調製するために使用した手順に従った。¹H-NMR(300MHz,CD₃OD) δ 8.10-7.80(m,7H), 5.42-5.30(m,1H), 4.65(s,1H), 4.40-4.25(m,2H), 4.20-3.90(m,2H, 3.80-3.60(m,6H), 3.00-2.80(m,1H), 2.70-2.55(m,1H), 2.50-1.60(m,12H), 1.10-0.80(m,12H); m/z 739.3 (M + H)⁺。

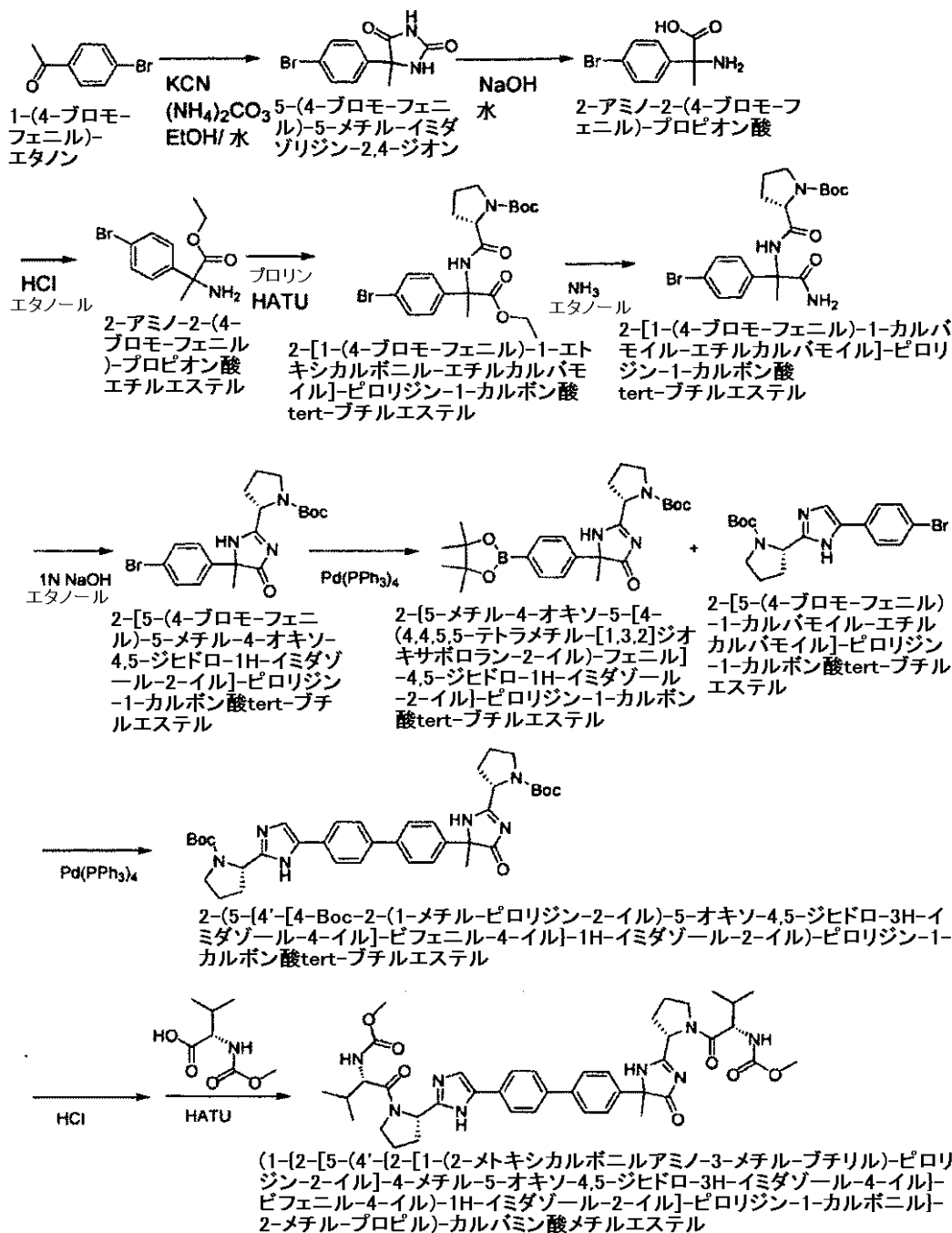
10

【2870】

(実施例AI)

【2871】

【化 6 6 7】



【 2 8 7 2 】

5-(4-ブromo-フェニル)-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン:4-ブromoアセトフェノン(8.0g,40.2mmol)、炭酸アンモニウム(40g,402mmol)およびシアン化カリウム(3.4g,52.3mmol)の、エタノール(90mL)と水(90mL)との混合溶媒中の混合物を、55℃で5時間攪拌し、次いで周囲温度で12時間攪拌した。この溶液を、6NのHClを用いて注意深くpH=6に調整し、そして引き続いて、室温で2時間攪拌した。その沈殿物を濾別し、水で洗浄した。集めた白色固体を減圧下で乾燥させて、生成物を得た(9.2g,85%)。m/z 267.1、269.1 (M⁺-H)。

【 2 8 7 3 】

2-アミノ-2-(4-ブromo-フェニル)-プロピオン酸:5-(4-ブromo-フェニル)-5-メチル-イミダゾリジン-2,4-ジオン(4.0g,14.9mmol)および3NのNaOH(50mL)の混合物を、密封チューブ内で145℃で2日間加熱し、次いで水(100mL)で希釈した。この溶液を、6NのHClを用いて注意深くpH=4に調整し、そして引き続いて、室温で2時間攪拌した。その沈殿物を濾別

し、水で洗浄した。集めた白色固体を減圧下で乾燥させて、生成物を得た(2.5g,65%)。m/z 243.7、245.7 (M + H)⁺。

【2874】

2-アミノ-2-(4-ブromo-フェニル)-プロピオン酸エチルエステル:2-アミノ-2-(4-ブromo-フェニル)-プロピオン酸(1.0g,4.1mmol)のエタノール(20mL)中の溶液に、HClガスを5分間吹き込んだ。この混合物を周囲温度で24時間攪拌し、次いで、18時間還流した。揮発性成分を減圧中で除去し、そしてその残渣を酢酸エチル(150mL)に溶解し、NaHCO₃溶液、水およびブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た(800mg,72%)。m/z 271.7、273.7 (M + H)⁺。

10

【2875】

2-[1-(4-ブromo-フェニル)-1-エトキシカルボニル-エチルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:N,N-ジイソプロピルエチルアミン(4.1mL,23.6mmol)を、ピロリジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(0.7g,3.2mmol)、HATU(1.2g,3.2mmol)および2-アミノ-2-(4-ブromo-フェニル)-プロピオン酸エチルエステル(0.8g,2.9mmol)のDMF(20mL)中の混合物に滴下により添加し、そして周囲条件で3時間攪拌した。ほとんどの揮発性成分を減圧中で除去し、そして得られた残渣を酢酸エチル(150mL)に溶解し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を無色の油状物として得た(0.8g,58%)。m/z 490.9, 492.9 (M + Na)⁺。

20

【2876】

2-[1-(4-ブromo-フェニル)-1-カルバモイル-エチルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[1-(4-ブromo-フェニル)-1-エトキシカルボニル-エチルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(280mg,0.6mmol)のエタノール(8mL)中の攪拌溶液に、NH₃ガスを5分間、-78℃で吹き込んだ。この溶液を、周囲温度で3日間、密封チューブ内で攪拌した。ほとんどの揮発性成分を減圧中で除去し、そして得られた残渣を酢酸エチル(150mL)に溶解し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を無色の油状物として得た(169mg,64%)。m/z 439.8, 441.8 (M + H)⁺。

30

【2877】

2-[5-(4-ブromo-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[1-(4-ブromo-フェニル)-1-カルバモイル-エチルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(160mg,0.36mmol)のエタノール(10mL)中の攪拌溶液に、1NのNaOH(5mL)を添加し、そして周囲条件で3時間攪拌した。ほとんどの揮発性成分を減圧中で除去し、そして得られた残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を白色固体として得た(120mg,79%)。m/z 421.8, 423.8 (M + H)⁺。

【2878】

40

2-{5-メチル-4-オキソ-5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:Pd(PPh₃)₄(31mg,0.03mmol)を、2-[5-(4-ブromo-フェニル)-5-メチル-4-オキソ-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(113mg,0.27mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(144mg,0.57mmol)、酢酸カリウム(66mg,0.68mmol)および1,4-ジオキサン(3mL)の混合物を含む密封チューブに添加した。この反応混合物を窒素でフラッシュし、80℃で16時間加熱し、次いで、揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、NaHCO₃溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を無色の油状物として得た(100mg,79%)

50

。m/z 470.0 (M + H)⁺。

【2879】

2-(5-{4'-[4-Boc-2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-{5-メチル-4-オキソ-5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用したこと以外は、化合物2-(5-{4'-[2-(1-Boc-ピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを調製するために使用した手順に従った。m/z 655.1 (M + H)⁺。

10

【2880】

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-4-メチル-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2-(5-{4'-[4-Boc-2-(1-メチル-ピロリジン-2-イル)-5-オキソ-4,5-ジヒドロ-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを2-(5-{4'-[2-(1-Boc-ピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用したこと以外は、化合物(1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した手順に従った。¹H-NMR(300MHz,CD₃OD) δ 7.90-7.50(m,9H),5.25(t,1H),4.23(d,2H),4.18-3.75(m,4H),3.75-3.30(m,6H),2.65-2.40(m,2H),2.40-1.70(m,12H),1.10-0.80(m,12H); m/z 769.2 (M + H)⁺。

20

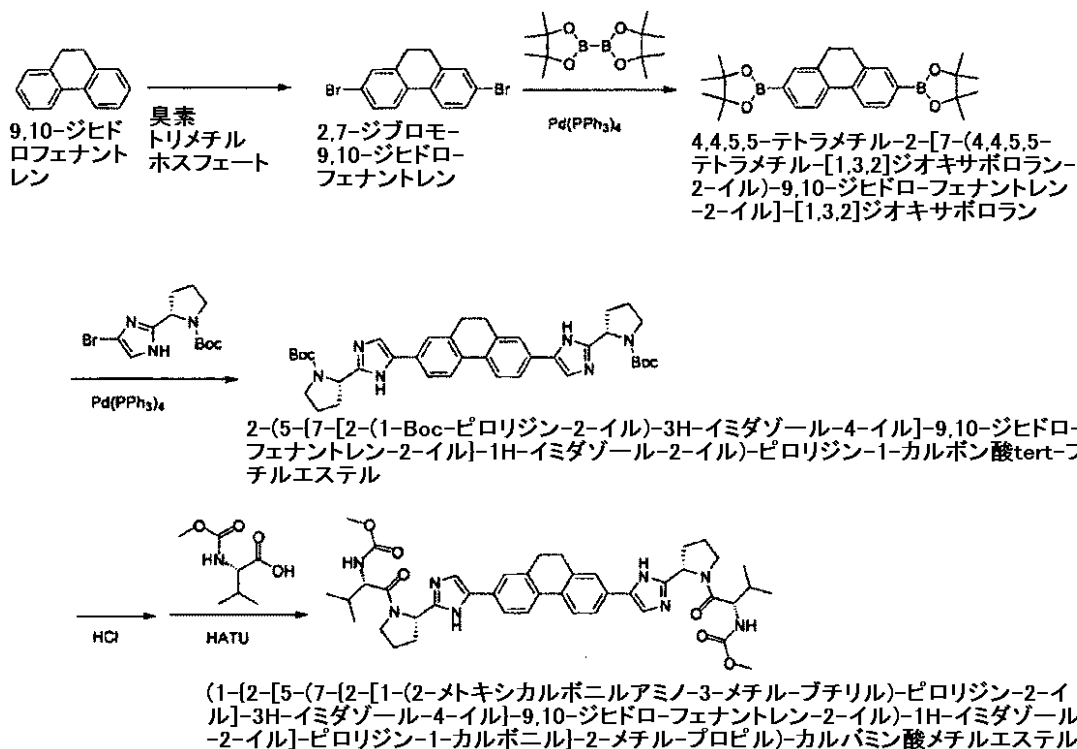
【2881】

(実施例AJ)

【2882】

30

【化 6 6 8】



10

20

【2883】

2,7-ジブロモ-9,10-ジヒドロフェナントレン:9,10-ジヒドロフェナントレン(10g,55.5mmol)のトリメチルホスフェート(60mL)中の攪拌溶液に、臭素(6.13mL,119.3mmol)のトリメチルホスフェート(40mL)中の溶液をゆっくりと添加した。添加後、この混合物を、周囲温度で18時間攪拌し揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣をクロロホルムから再結晶して、白色結晶を得た(9.45g,51%)。

【2884】

4,4,5,5-テトラメチル-2-[7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル]-[1,3,2]ジオキサボロラン: $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (24mg,0.03mmol)を、2,7-ジブロモ-9,10-ジヒドロフェナントレン(1.0g,3.0mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(3.8g,14.9mmol)、酢酸カリウム(1.5g,14.9mmol)および1,4-ジオキサン(30mL)の混合物を含む密封チューブに添加した。この反応混合物を窒素でフラッシュし、80℃で16時間加熱し、次いで、揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣を酢酸エチル(300mL)に溶解し、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を白色固体として得た(1.2g,93%)。m/z 432.8 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

30

【2885】

2-(5-{7-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (31mg,0.03mmol)を、4,4,5,5-テトラメチル-2-[7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-9,10-ジヒドロフェナントレン-2-イル]-[1,3,2]ジオキサボロラン(115mg,0.27mmol)、2-(4-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(173mg,0.55mmol)、 NaHCO_3 (159mg,1.9mmol)の、1,2-ジメトキシエタン(5mL)および水(1mL)中の混合物に添加した。この反応混合物を窒素でフラッシュし、80℃で6時間加熱し、次いで、揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、 NaHCO_3 溶液、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を白色固体として得た(42mg,24%)。m/z 651.0 ($\text{M} + \text{H}$)⁺。

40

50

)⁺。

【2886】

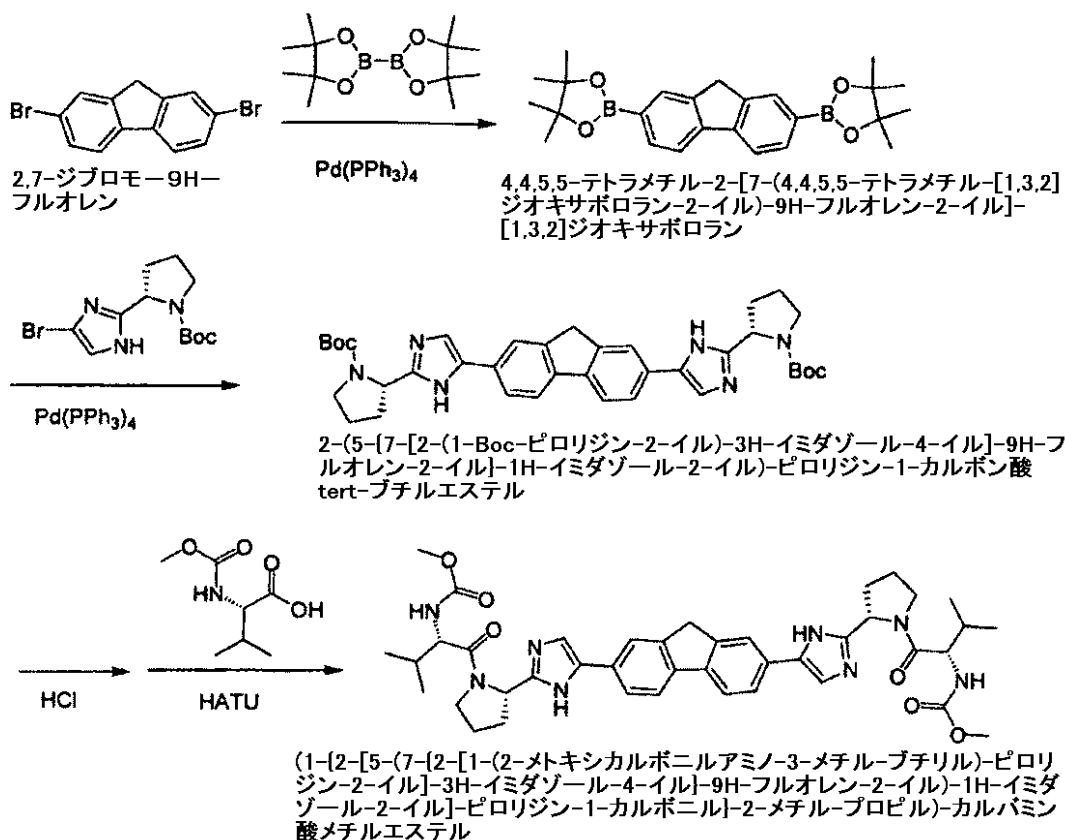
(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2-(5-{7-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを2-(5-{4'-[2-(1-Boc-ピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用したこと以外は、化合物(1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した手順に従った。¹H-NMR(300MHz, CD₃OD) δ 7.99(d, 2H), 7.88(s, 2H), 7.80-7.65(m, 4H), 5.30-5.20(m, 2H), 4.24(d, 2H), 4.20-4.05(m, 2H), 3.95-3.80(m, 2H), 3.75-3.60(m, 6H), 3.00(s, H), 2.65-2.50(m, 2H), 2.40-2.00(m, 8H), 1.05-0.80(m, 12H); m/z 765.3 (M + H)⁺。

【2887】

(実施例AK)

【2888】

【化669】



【2889】

4,4,5,5-テトラメチル-2-[7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-9H-フルオレン-2-イル]-[1,3,2]ジオキサボロラン:2,7-ジブロモフルオレンを2,7-ジブロモ-9,10-ジヒドロ-フェナントレンの代わりに使用したこと以外は、4,4,5,5-テトラメチル-2-[7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル]-[1,3,2]ジオキサボロランを調製するために使用した手順に従った。¹H-NMR(300MHz, CDCl₃) δ 8.01(s, 2H), 7.84(s, 4H), 3.90(s, 2H), 1.38(s, 24H)。

【2890】

2-(5-{7-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-9H-フルオレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:4,4,5,5-テトラメチル-2-[7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-9H-フルオレン-2-イル]-[1,3,2]ジオキサボロランを4,4,5,5-テトラメチル-2-[7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル]-[1,3,2]ジオキサボロランの代わりに使用したこと以外は、化合物2-(5-{7-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを調製するために使用した手順に従った。 m/z 637.1 ($M + H$)⁺。

【2891】

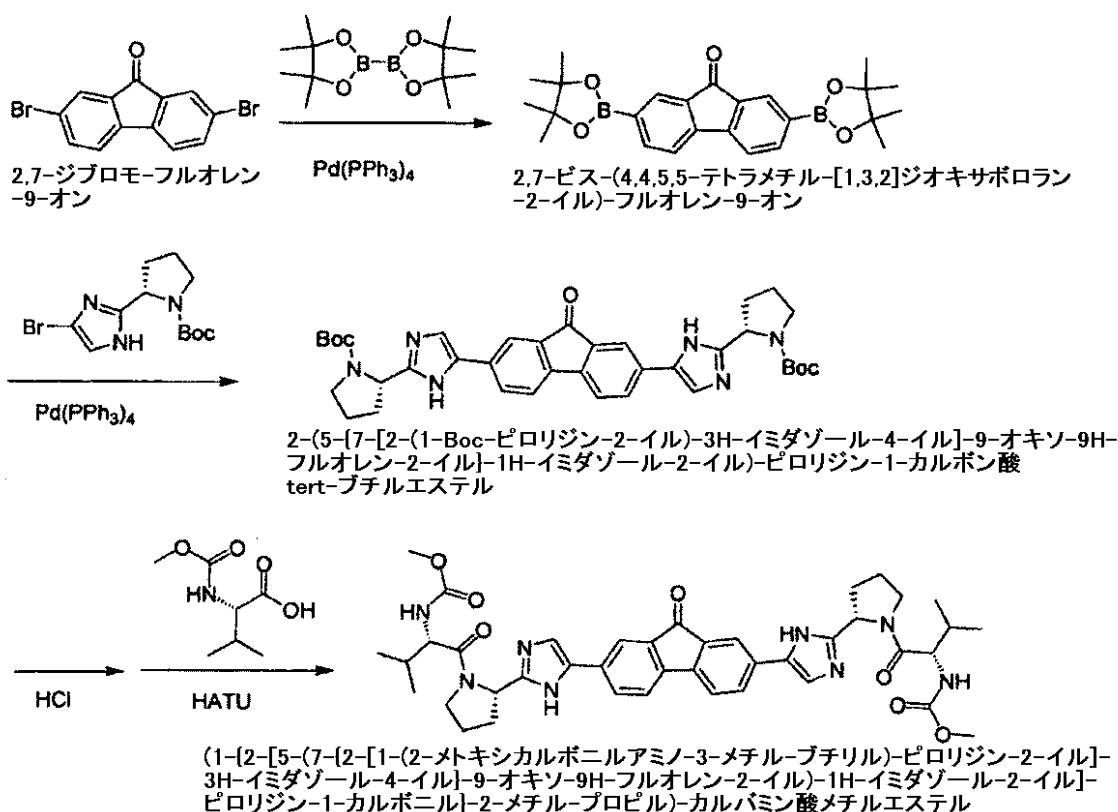
(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2-(5-{7-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-9H-フルオレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを2-(5-{4'-[2-(1-Boc-ピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用したこと以外は、化合物(1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した手順に従った。¹H-NMR(300MHz,CD₃OD) δ 8.03(d,2H),7.96(s,2H),7.88(s,2H),7.77(d,2H),5.26(t,2H),4.24(d,2H),4.20-4.05(m,4H),3.95-3.80(m,2H),3.75-3.60(m,6H),2.65-2.50(m,2H),2.40-2.00(m,8H),1.05-0.90(m,12H); m/z 751.3 ($M + H$)⁺。

【2892】

(実施例AL)

【2893】

【化670】



【2894】

2,7-ビス-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フルオレン-9-オン:2,7-ジブromo-9-フルオレノン を2,7-ジブromo-9,10-ジヒドロ-フェナントレンの代わりに使用したこと以外は、4,4,5,5-テトラメチル-2-[7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル]-[1,3,2]ジオキサボロランを調製するために使用した手順に従った。

【2895】

2-(5-{7-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-9-オキソ-9H-フルオレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2,7-ビス-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フルオレン-9-オンを4,4,5,5-テトラメチル-2-[7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル]-[1,3,2]ジオキサボロランの代わりに使用したこと以外は、化合物2-(5-{7-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを調製するために使用した手順に従った。 m/z 650.9 ($M + H$)⁺。

10

【2896】

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9-オキソ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2-(5-{7-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-9-オキソ-9H-フルオレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを2-(5-{4'-[2-(1-Boc-ピロリジン-3-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用したこと以外は、化合物(1-{3-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した手順に従った。¹H-NMR(300MHz,CD₃OD) δ 8.05-7.85(m, 8H), 5.22(t, 2H), 4.23(d, 2H), 4.20-4.05(m, 2H), 3.95-3.80(m, 2H), 3.67(s, 6H), 2.65-2.50(m, 2H), 2.40-2.00(m, 8H), 1.05-0.90(m, 12H); m/z 765.3 ($M + H$)⁺。

20

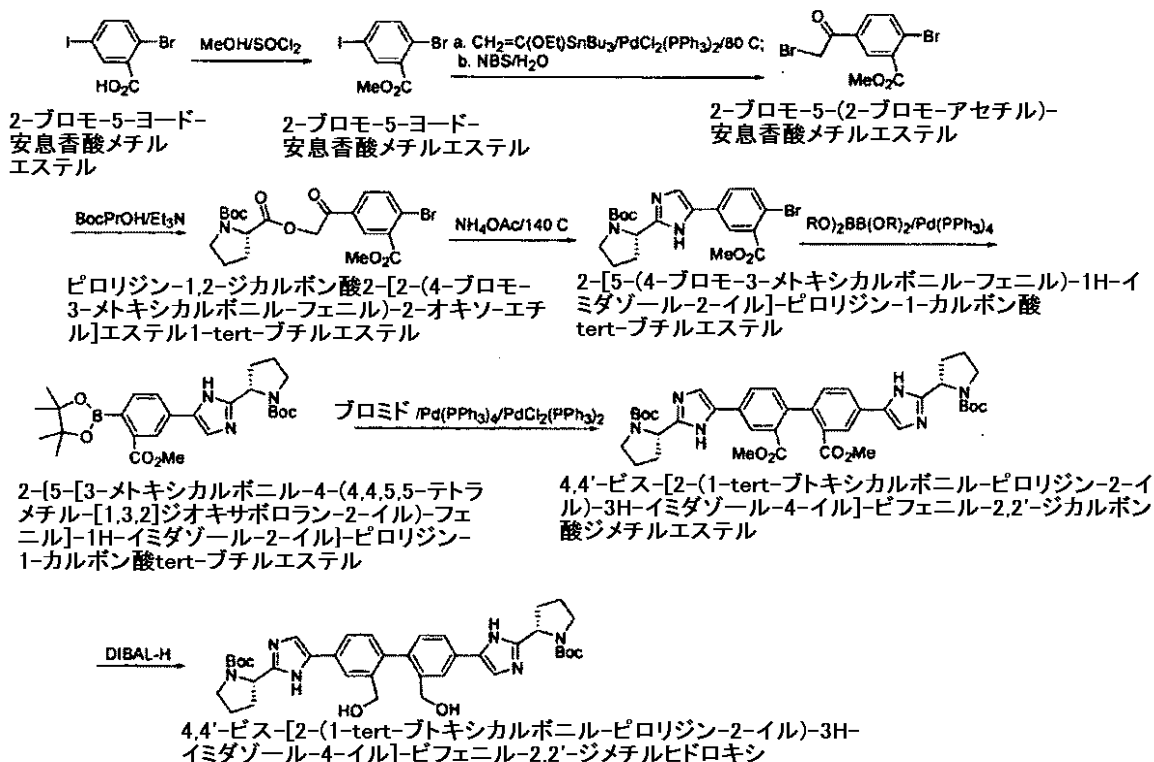
30

【2897】

(実施例AM)

【2898】

【化 6 7 1】



10

20

【2899】

2-ブロモ-5-ヨード-安息香酸メチルエステル:2-ブロモ-5-ヨード-安息香酸(10g,31mmol)のメタノール(100ml)中の溶液に、塩化チオニル(5ml,68mmol)を添加した。この混合物を55℃で12時間加熱した。その溶媒および試薬を減圧下で除去し、そしてこの混合物をEtOAcで希釈した。その有機溶液を飽和重炭酸ナトリウム、水、およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して、2-ブロモ-5-ヨード-安息香酸メチルエステルを得た(10.5g)。

【2900】

2-ブロモ-5-(2-ブロモ-アセチル)-安息香酸メチルエステル:2-ブロモ-5-ヨード-安息香酸メチルエステル(4.33g,12.7mmol)およびトリブチル(エトキシビニル)スタナン(4.79g,13.3mmol)のジオキサン(56ml)中の溶液に、PdCl₂(PPh₃)₂(322mg)を添加した。この混合物を80℃で17時間加熱し、そして0℃まで冷却した。水(19ml)を添加し、続いてNBS(2.33g,12.9mmol)を10分間かけてゆっくりと添加した。この混合物を、0℃でさらに40分間攪拌し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。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、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc=2/1)による精製により、2-ブロモ-5-(2-ブロモ-アセチル)-安息香酸メチルエステルを得た(3.48g)。

【2901】

ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(4-ブロモ-3-メトキシカルボニル-フェニル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル:(s)Boc-PrOH(2.5g,11.6mmol)およびトリエチルアミン(1.55ml,11.1mmol)のアセトニトリル(34ml)中の溶液に、2-ブロモ-5-(2-ブロモ-アセチル)-安息香酸メチルエステル(3.48g,10.4mmol)のアセトニトリル(17ml)中の溶液を添加した。この混合物を10時間攪拌し、そしてその溶媒をエバポレートした。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、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc=1/1.5)により精製して、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(4-ブロモ-3-メトキシカルボニル-フェニル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステルを得た(3.9g): m/z: 491.9 (M + Na)⁺。

30

40

50

【2902】

2-[5-(4-プロモ-3-メトキシカルボニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(4-プロモ-3-メトキシカルボニル-フェニル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル(460mg, 1mmol)および酢酸アンモニウム(860mg, 11mmol)の、キシレン(5ml)中の混合物を、140℃で80分間、マイクロ波下で加熱した。この混合物を水でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。その有機相を水およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc)による精製により、2-[5-(4-プロモ-3-メトキシカルボニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(320mg)。m/z: 449.8 (M + H)⁺, 448.1 (M - H)⁻。

10

【2903】

2-{5-[3-メトキシカルボニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[5-(4-プロモ-3-メトキシカルボニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(200mg, 0.44mmol)およびビス(ピナコラト)ジボロン(225mg, 0.89mmol)の、1,4-ジオキサン(3.4ml)およびDMF(2ml)中の溶液に、酢酸カリウム(110g, 1.1mmol)を添加し、続いてPd(PPh₃)₄(20mg)およびPdCl₂(dppf)CH₂Cl₂(20mg)を添加した。この混合物を80℃で12時間加熱した。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、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc)による精製により、2-{5-[3-メトキシカルボニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(168mg)。m/z: 498.0 (M + H)⁺。

20

【2904】

4,4'-ビス-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-2,2'-ジカルボン酸ジメチルエステル:2-[5-(4-プロモ-3-メトキシカルボニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(158mg, 0.35mmol)および2-{5-[3-メトキシカルボニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(166mg, 0.33mmol)の、1,2-ジメトキシエーテル(3ml)および水(1ml)中の溶液に、重炭酸ナトリウム(91mg, 1.1mmol)を添加し、続いてPd(PPh₃)₄(15mg)およびPdCl₂(dppf)CH₂Cl₂(15mg)を添加した。この混合物を80℃で7時間加熱した。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、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc)による精製により、4,4'-ビス-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-2,2'-ジカルボン酸ジメチルエステルを得た(85mg)。m/z: 741.0 (M + H)⁺, 370.9 (M + 2H)⁺/2。

30

【2905】

4,4'-ビス-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-2,2'-ジメチルヒドロキシ:4,4'-ビス-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-2,2'-ジカルボン酸ジメチルエステル(85mg, 0.11mmol)のTHF(2ml)中の溶液に、-78℃で、DIBAL-HのTHF溶液(1.4ml, 1.4mmol)を添加した。この混合物を25℃まで温め、そして5時間攪拌した。この混合物を0℃まで冷却し、そして2.0NのNaOH溶液で、PH=11になるまでクエンチした。この混合物をEtOAcで抽出した。その有機相を水およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH)による精製により、4,4'-ビス-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-2,2'-ジメチルヒドロキシを得た(54mg)。m/z: 685.1 (M + H)⁺, 343.0 (M + 2H)⁺/2。

40

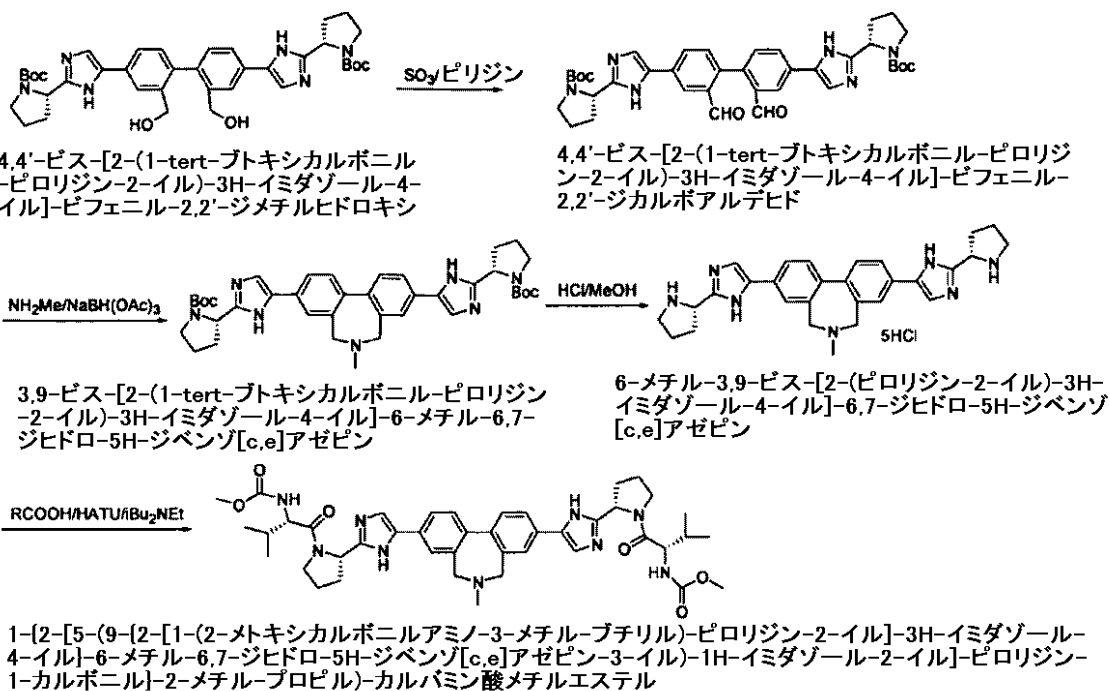
50

【2906】

(実施例AN)

【2907】

【化672】



10

20

【2908】

4,4'-ビス-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-2,2'-ジカルボアルデヒド:4,4'-ビス-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-2,2'-ジメチルヒドロキシ (54mg, 0.08mmol) のDMSO (1.2ml) 中の溶液に、トリエチルアミン (0.14ml) を添加した。この混合物を5分間攪拌し、ピリジン-三酸化硫黄 (170mg) を添加した。この混合物を90分間攪拌し、そして氷水でクエンチした。攪拌をさらに30分間続け、そしてこの混合物をEtOAcで抽出した。その有機相を水およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して、4,4'-ビス-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-2,2'-ジカルボアルデヒドを得た (40mg)。m/z: 681.0 (M + H)⁺。

30

【2909】

3,9-ビス-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c,e]アゼピン:4,4'-ビス-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-2,2'-ジカルボアルデヒド (40mg, 0.06mmol) のMeOH/THF (2.5ml/0.5ml) 中の溶液に、メチルアミンのメタノール溶液 (29 μl, 0.06mmol) を添加し、続いて酢酸 (14 μl, 0.23mmol) およびNaBH(OAc)₃ (50mg, 0.23mmol) を添加した。この混合物を12時間攪拌し、そして水でクエンチした。この混合物をEtOAcで抽出した。その有機相を1.0Nの水酸化ナトリウム溶液、水、およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM/MeOH) による精製により、化合物3,9-ビス-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c,e]アゼピンを得た (24mg)。m/z: 680.3 (M + H)⁺。

40

【2910】

3,9-ビス-[2-(ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-6-メチル-6,7-ジヒドロ-

50

5H-ジベンゾ[c,e]アゼピン:3,9-ビス-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c,e]アゼピン(24mg)のDCM/MeOH(1.6ml/0.75ml)中の溶液に、ジオキサン中の塩酸(0.44ml,1.7mmol)を添加した。この混合物を50℃で3時間加熱し、そしてその溶媒を減圧下でエバポレートした。この混合物を水およびアセトニトリルで希釈し、そしてフリーズドライして、3,9-ビス-[2-(ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c,e]アゼピンを褐色粉末として得た(25mg)。m/z: 480.1 (M + H)⁺。

【2911】

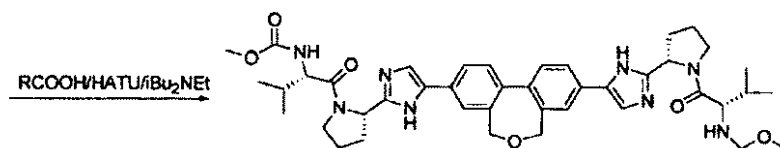
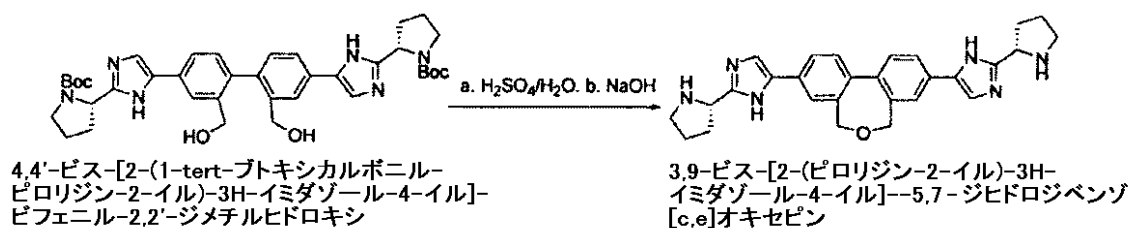
1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c,e]アゼピン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:3,9-ビス-[2-(ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c,e]アゼピン(25mg,0.035mmol)およびMeOCO-Val-OH(13mg,0.074mmol)のDMF(1.2ml)中の溶液に、HATU(28mg,0.074mmol)を添加し、続いてジイソプロピルエチルアミン(61μl,0.35mmol)を添加した。この混合物を90分間攪拌し、そしてEtOAcで希釈した。その有機相を1NのNaOH溶液、水、およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびHPLC(0.1%TFA/CH₃CN/0.1%TFA/H₂O)による精製により、(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c,e]アゼピン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(24mg)。m/z: 794.3 (M + H)⁺, 397.8 (M + 2H)⁺/2。¹H NMR(CD₃OD, 300 MHz) δ 8.0-7.9 (8H,m), 5.27 (2H,m), 4.3-4.2 (2H,m), 4.2-3.8 (8H,m), 3.66 (6H,s), 3.08 (3H,s), 2.7-2.5 (2H,m), 2.4-1.9 (8H,m), 0.94-0.90 (12H,m)。

【2912】

(実施例A0)

【2913】

【化673】



(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

【2914】

3,9-ビス-[2-(ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-5,7ジヒドロジベンゾ[c,e]オキセピン:4,4'-ビス-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-2,2'-ジメチルヒドロキシ(8mg,0.011mmol)の水(1.5ml)中の懸濁物に、硫酸(1.5ml)を添加した。この混合物を60℃で14時間加熱した。この混合物を0℃まで冷却し、そして2Nの水酸化ナトリウム溶液を、pH=7になるまで添加した。この混合物をフリーズドライして、3,9-ビス-[2-(ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-

)のTHF(4ml)中の溶液に、-78℃で、DIBAL-HのTHF溶液(3.33ml,3.33mmol)を添加した。この混合物を25℃まで温め、そして5時間攪拌した。この混合物を0℃まで冷却し、そして2.0NのNaOH溶液で、PH=11になるまでクエンチした。この混合物をEtOAcで抽出した。その有機相を水およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して、2-[5-(4-ブromo-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(196mg)。m/z: 421.9 (M + H)⁺, 420.2 (M - H)⁻。

【2919】

2-[5-(4-ブromo-3-ホルミル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[5-(4-ブromo-3-ヒドロキシメチル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(196mg,0.46mmol)のDMSO(3.5ml)中の溶液に、トリエチルアミン(0.40ml)を添加した。この混合物を30分間攪拌し、そしてピロリジン-三酸化硫黄(500mg)を添加した。この混合物を2時間攪拌し、そして氷水でクエンチした。攪拌をさらに30分間続け、そしてこの混合物をEtOAcで抽出した。その有機相を水およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して、2-[5-(4-ブromo-3-ホルミル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(180mg)。

【2920】

2-(5-{4-ブromo-3-[(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-メチル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[5-(4-ブromo-3-ホルミル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(180mg,0.46mmol)のMeOH/THF(2.5ml/2.5ml)中の溶液に、メチルアミンのメタノール溶液(0.69ml,1.38mmol)を添加し、続いて酢酸(110μl,1.84mmol)およびNaBH(OAc)₃(975mg,4.6mmol)を添加した。この混合物を12時間攪拌し、そして1Nの水酸化ナトリウム溶液でクエンチした。この混合物をEtOAcで抽出した。その有機相を水およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して、中間体(171mg)を得た。上記中間体(171mg,0.39mmol)のDCM(4ml)中の溶液に、ジ炭酸ジ-tert-ブチル(86mg,0.39mmol)を添加し、続いてジイソプロピルエチルアミン(135μl,0.78mmol)を添加した。この混合物を12時間攪拌し、そしてその溶媒および試薬をエバポレートした。フラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)により精製して、2-(5-{4-ブromo-3-[(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-メチル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(142mg)。m/z: 535 (M + H)⁺。

【2921】

4,4'-ビス-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-2-[(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-2'-カルボン酸ジメチルエステル:2-(5-{4-ブromo-3-[(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-メチル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(142mg,0.27mmol)および2-[5-[3-メトキシカルボニル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(125mg,0.25mmol)の、1,2-ジメトキシエーテル(2.3ml)および水(0.7ml)中の溶液に、重炭酸ナトリウム(63mg,0.75mmol)を添加し、続いてPd(PPh₃)₄(12mg)およびPdCl₂(dppf)CH₂Cl₂(12mg)を添加した。この混合物を80℃で20時間加熱した。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、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)による精製により、4,4'-ビス-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-2-[(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-2'-カルボン酸ジメチルエステルを得た(82mg)。m/z: 826 (M + H)⁺, 413.6 (M + 2H)^{+/2}。

【2922】

2'-メチルアミノメチル-4,4'-ビス-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-2-カルボン酸メチルエステル:4,4'-ビス-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-

ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-2-[(tert-ブトキシカルボニル-メチル-アミノ)-2'-カルボン酸ジメチルエステル(77mg, 0.09mmol)のDCM(3ml)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(3ml)を添加した。この混合物を2時間攪拌し、そしてその溶媒および試薬を減圧下で除去した。この混合物をアセトニトリルおよび水で希釈し、フリーズドライして、2'-メチルアミノメチル-4,4'-ビス-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-2-カルボン酸メチルエステルを白色粉末として得た(90mg)。m/z: 526.1 (M + H)⁺。

【2923】

6-メチル-3,9-ビス-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-6,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]アゼピン-5-オン:2'-メチルアミノメチル-4,4'-ビス-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-2-カルボン酸メチルエステル(90mg)のピリジン(5ml)中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(1ml)を添加した。この混合物を100℃で2時間加熱した。その溶媒をエバポレートした。この混合物をアセトニトリルおよび水で希釈し、フリーズドライして、6-メチル-3,9-ビス-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-6,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]アゼピン-5-オンを褐色粉末として得た。m/z: 494.1 (M + H)⁺。

【2924】

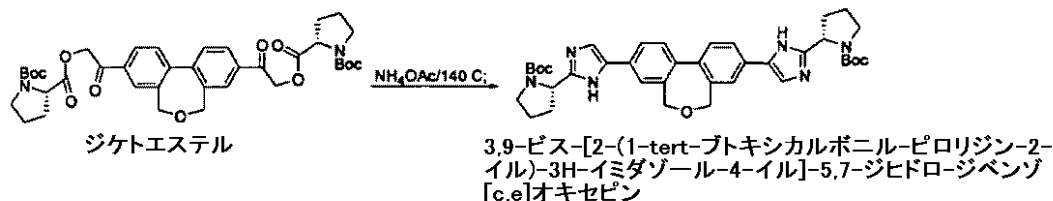
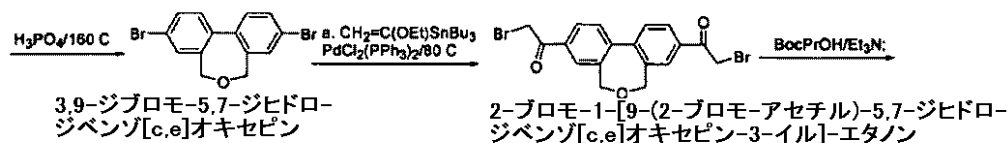
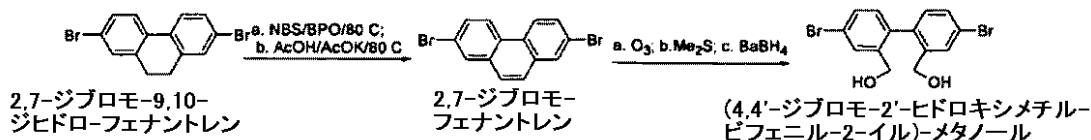
(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-6-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c,e]アゼピン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:6-メチル-3,9-ビス-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-6,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]アゼピン-5-オン(0.09mmol)およびMeOCO-Va1-OH(33mg, 0.19mmol)のDMF(3ml)中の溶液に、HATU(71mg, 0.19mmol)を添加し、続いてジイソプロピルエチルアミン(323 μl, 1.86mmol)を添加した。この混合物を60分間攪拌し、そしてEtOAcで希釈した。その有機相を1NのNaOH溶液、水、およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびHPLC(0.1%TFA/CH₃CN/0.1%TFA/H₂O)による精製により、(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-6-メチル-5-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c,e]アゼピン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(16mg)。m/z: 808.2 (M+1), 404.8 (M+2)/2, 806.3 (M-1). ¹H NMR(CD₃OD, 300 MHz) δ 8.1-7.8 (8H, m), 5.4-5.2 (2H, m), 4.6-4.2 (4H, m), 4.2-4.0 (2H, m), 3.95-3.80 (2H, m), 3.64 (6H, m), 3.25 (3H, s), 2.65-2.45 (2H, m), 2.35-2.0 (8H, m), 1.05-0.9 (12H, m)。

【2925】

(実施例AQ)

【2926】

【化 6 7 5】



(1-[2-[5-(9-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

【 2 9 2 7 】

2,7-ジブロモ-フェナントレン:2,7-ジブロモ-9,10-ジヒドロ-フェナントレン(2.4g,7.1mmol)、NBS(1.4g,7.8mmol)、および過酸化ベンゾイル(0.2g)の四塩化炭素(300ml)中の混合物を、2時間還流した。酢酸カリウム(3.6g)および酢酸(3.2ml)を添加し、そして還流をさらに2時間続けた。この混合物を冷却し、そしてEtOAcで希釈した。その有機相を水、飽和重炭酸ナトリウム、およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して、2,7-ジブロモ-フェナントレンを得た(2.3g)。

【 2 9 2 8 】

(4,4'-ジブロモ-2'-ヒドロキシメチル-ビフェニル-2-イル)-メタノール:2,7-ジブロモ-フェナントレン(3.8g)のDCM/MeOH(120ml/1ml)中の溶液を-78°Cまで冷却すると、懸濁物になった。オゾン(20分間吹き込むと、この混合物は青色になった。酸素を5分間吹き込み、そして硫化ジメチル(3ml)を添加した。この混合物を25°Cまで温め、そして12時間攪拌した。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)による精製により、4,4'-ジブロモ-ビフェニル-2,2'-ジカルバルデヒドを得た(600mg)。4,4'-ジブロモ-ビフェニル-2,2'-ジカルバルデヒド(600mg,1.7mmol)のTHF/MeOH(10ml/10ml)中の溶液に、0°Cで、水素化ホウ素ナトリウム(320mg,8.2mmol)を添加した。この混合物を25°Cまで温め、そして12時間攪拌した。この混合物を水でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。その有機相を水およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して、(4,4'-ジブロモ-2'-ヒドロキシメチル-ビフェニル-2-イル)-メタノールを得た(550mg)。

【 2 9 2 9 】

3,9-ジブロモ-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン:(4,4'-ジブロモ-2'-ヒドロキシメチル-ビフェニル-2-イル)-メタノール(460mg)のリン酸(25ml)中の懸濁物を、160°Cで4時間加熱した。この混合物を冷却し、そして水(100ml)で希釈し、そしてEtOAcで抽出した。その有機相を水、飽和重炭酸ナトリウム、およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮により、3,9-ジブロモ-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピンを得た(416mg)。

【2930】

2-ブロモ-1-[9-(2-ブロモ-アセチル)-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル]-エタノン:3,9-ジブロモ-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン(416mg,1.2mmol)およびトリブチル(エトキシビニル)スタンナン(878 μ l,2.6mmol)のジオキサン(6ml)中の溶液に、PdCl₂(PPh₃)₂(30mg)を添加した。この混合物を80℃で16時間加熱し、そして0℃まで冷却した。水(2ml)を添加し、続いてNBS(464mg,2.6mmol)を5分間かけてゆっくりと添加した。この混合物を、0℃でさらに40分間攪拌し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。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、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)による精製により、2-ブロモ-1-[9-(2-ブロモ-アセチル)-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル]-エタノンを得た(160mg)。

10

【2931】

ジケトエステル:(S)-Boc-Pro-OH(275mg,1.28mmol)およびトリエチルアミン(154 μ l,1.11mmol)のアセトニトリル(3.4ml)中の溶液に、2-ブロモ-1-[9-(2-ブロモ-アセチル)-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル]-エタノン(160mg,0.37mmol)のDMF(6ml)中の溶液を添加した。この混合物を10時間攪拌し、そしてその溶媒をエバポレートした。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、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して、中間体であるジケトエステルを得た。m/z: 729.1 (M + Na)⁺。

【2932】

3,9-ビス-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン:上記ジケトエステル(0.37mmol)と酢酸アンモニウム(860mg,11mmol)との、キシレン(5ml)中の混合物を、140℃で80分間、マイクロ波下で加熱した。この混合物を水でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。その有機相を水およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/EtOAc)による精製により、3,9-ビス-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピンを得た(195mg)。m/z: 667.1 (M + H)⁺。

20

【2933】

(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:3,9-ビス-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン(190mg)のDCM(3ml)中の溶液に、TFA(1.5ml)を添加した。この混合物を60分間攪拌し、そしてその溶媒および試薬を減圧下で除去した。この混合物をアセトニトリルおよび水で希釈し、そしてフリーズドライして、ジピロリジンを得た。ジピロリジン(0.29mmol)および(S)-Moc-Val-OH(100mg,0.57mmol)のDMF(8ml)中の溶液に、HATU(227mg,0.60mmol)を添加し、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.5ml,2.9mmol)を添加した。この混合物を90分間攪拌し、そしてEtOAcで希釈した。その有機相を1NのNaOH溶液、水、およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびHPLC(0.1%TFA/CH₃CN/0.1%TFA/H₂O)による精製により、(1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(142mg)。m/z: 781.3 (M+1), 779.3 (M-1), 391.3 (M+2)/2. ¹H NMR(CD₃OD, 300 MHz) δ 7.9-7.8 (8H,m), 5.27 (2H,m), 4.44 (4H,s), 4.22 (2H,m), 4.17-4.05 (2H,m), 3.95-3.83 (2H,m), 5.67 (6H,s), 2.65-2.50 (2H,m), 2.35-1.95 (8H,m), 0.99-0.89 (12H,m)。

30

40

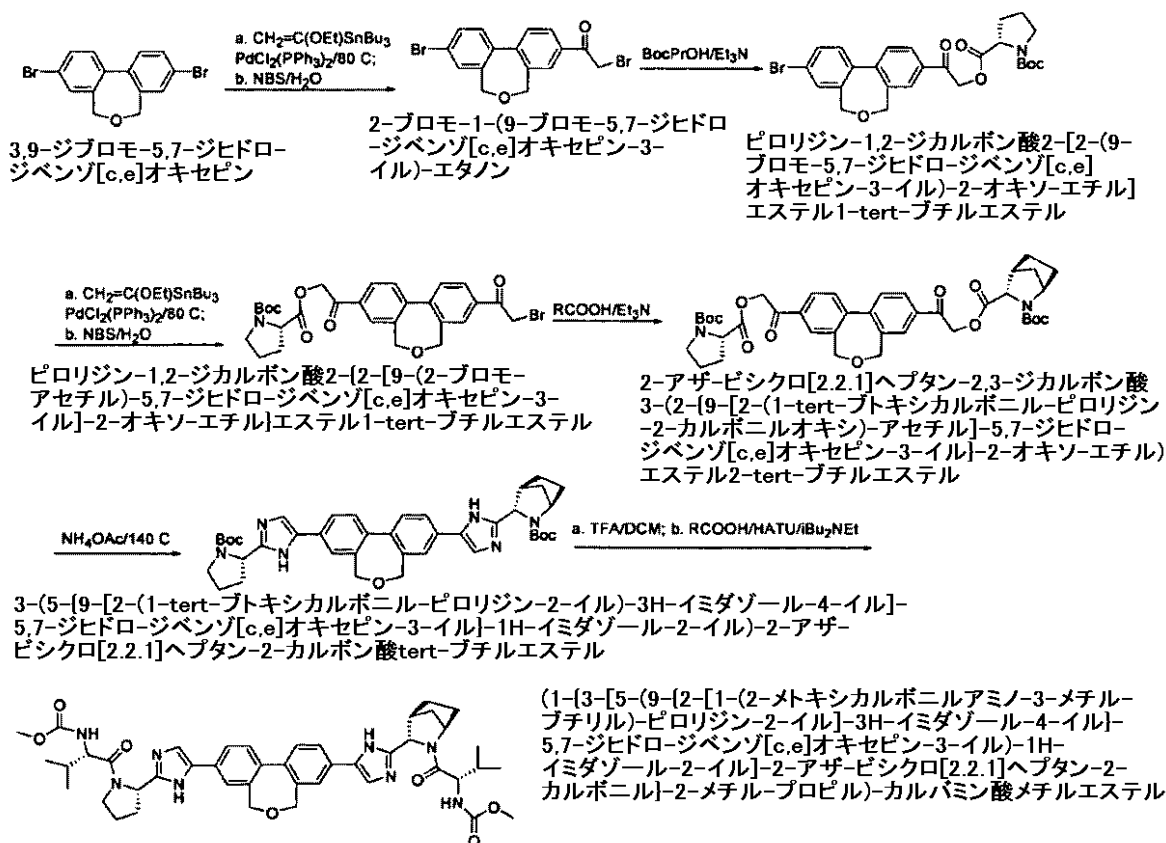
【2934】

(実施例AR)

50

【2935】

【化676】



10

20

【2936】

2-ブロモ-1-(9-ブロモ-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル)-エタノン: 3,9-ジブロモ-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン (416mg, 1.2mmol) およびトリブチル(エトキシビニル)スタナン (878μl, 2.6mmol) のジオキサン (6ml) 中の溶液に、PdCl₂(PPh₃)₂ (30mg) を添加した。この混合物を80°Cで16時間加熱し、そして0°Cまで冷却した。水 (2ml) を添加し、続いてNBS (464mg, 2.6mmol) を5分間分間かけてゆっくりと添加した。この混合物を、0°Cでさらに40分間攪拌し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。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、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc) による精製により、2-ブロモ-1-(9-ブロモ-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル)-エタノンを得た (120mg)。

30

【2937】

ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(9-ブロモ-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル: (S)-Boc-Pro-OH (118mg, 0.55mmol) およびトリエチルアミン (65μl, 0.46mmol) のアセトニトリル (2ml) 中の溶液に、2-ブロモ-1-(9-ブロモ-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル)-エタノン (120mg, 0.31mmol) のDMF (4ml) 中の溶液を添加した。この混合物を10時間攪拌し、そしてその溶媒をエバポレートした。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、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(9-ブロモ-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステルを得た (160mg)。m/z: 553.8 (M + Na)⁺。

40

【2938】

ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-{2-[9-(2-ブロモ-アセチル)-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル]-2-オキソ-エチル}エステル1-tert-ブチルエステル: ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(9-ブロモ-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル)-2-オ

50

キソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル(160mg,0.30)およびトリブチル(エトキシビニル)スタンナン(112 μ l,0.33mmol)のジオキサン(2ml)中の溶液に、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (8mg)を添加した。この混合物を80℃で16時間加熱し、そして0℃まで冷却した。水(0.7ml)を添加し、続いてNBS(59,0.33mmol)を5分間かけてゆっくりと添加した。この混合物を、0℃でさらに40分間攪拌し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。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、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)による精製により、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-{2-[9-(2-ブromo-アセチル)-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル]-2-オキソ-エチル}エステル1-tert-ブチルエステルを得た(156mg)。m/z: 593.9 (M + Na)⁺。

10

【2939】

2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸3-(2-{9-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-アセチル]-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル}-2-オキソ-エチル)エステル2-tert-ブチルエステル:2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル(100mg,0.42mmol)およびトリエチルアミン(50 μ l,0.36mmol)のアセトニトリル(2ml)中の溶液に、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-{2-[9-(2-ブromo-アセチル)-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル]-2-オキソ-エチル}エステル1-tert-ブチルエステル(136mg,0.24mmol)のDMF(4ml)中の溶液を添加した。この混合物を10時間攪拌し、そしてその溶媒をエバポレートした。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、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して、2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸3-(2-{9-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-アセチル]-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル}-2-オキソ-エチル)エステル2-tert-ブチルエステルを得た(142mg)。m/z: 731.3 (M - H)⁻, 755.2 (M + Na)⁺。

20

【2940】

3-(5-{9-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸3-(2-{9-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-アセチル]-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル}-2-オキソ-エチル)エステル2-tert-ブチルエステル(142mg,0.19mmol)と酢酸アンモニウム(860mg,11mmol)との、キシレン(5ml)中の混合物を、140℃で80分間、マイクロ波下で加熱した。この混合物を水でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。その有機相を水およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/EtOAc)による精製により、3-(5-{9-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(86mg)。m/z: 693.1 (M + H)⁺。

30

【2941】

(1-{3-[5-(9-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:3-(5-{9-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(86mg)のDCM(3ml)中の溶液に、TFA(1.5ml)を添加した。この混合物を60分間攪拌し、そしてその溶媒および試薬を減圧下で除去した。この混合物をアセトニトリルおよび水で希釈し、そしてフリーズドライして、褐色粉末を得た。上記粉末(0.12mmol)および(S)-Moc-Val-OH(44mg,0.25mmol)のDMF(4ml)中の溶液に、HATU(99mg,0.26mmol)を添加し、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.22ml,1.2mmol)を添加した。この混合物を90分間攪拌し、

40

50

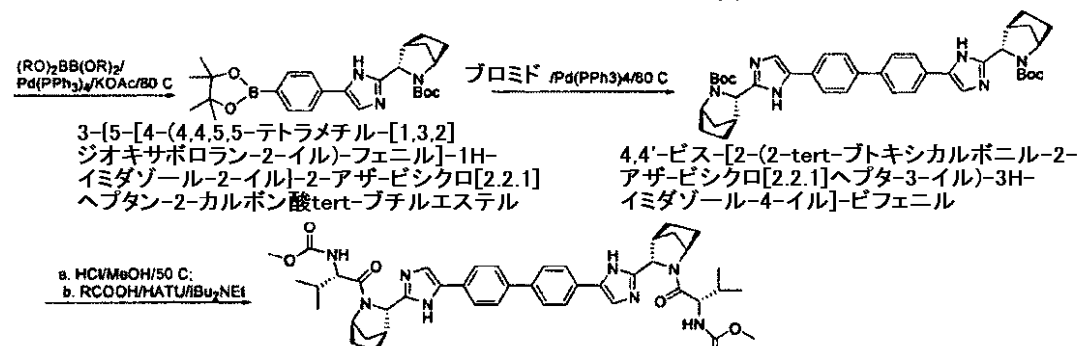
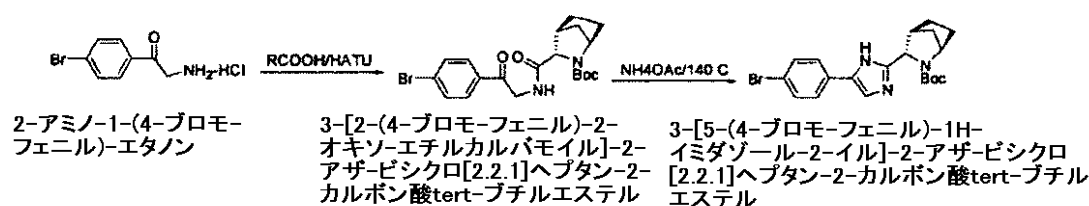
そしてEtOAcで希釈した。その有機相を1NのNaOH溶液、水、およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびHPLC(0.1%TFA/CH₃CN/0.1%TFA/H₂O)による精製により、(1-{3-[5-(9-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(84mg)。m/z: 807.4 (M+1), 805.3 (M-1), 404.4 (M+2)/2. ¹H NMR(CD₃OD, 300 MHz) δ 8.0-7.8 (8H,m), 5.26 (2H,m), 4.66 (1H,m), 4.44 (4H,m), 4.35 (1H,m), 4.25 (1H,m), 4.15 (1H, m), 3.89 (1H,m), 3.67 (6H,m), 2.85 (2H,m), 2.60 (2H, m)、2.3-1.4 (9H,m), 1.05-0.85 (12H,m)。

【2942】

(実施例AS)

【2943】

【化677】



(1-{3-[5-(4'-[2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

【2944】

3-[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-アミノ-1-(4-ブロモ-フェニル)-エタノン(HCl塩、1.0g,4mmol)および2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル(0.98g,4mmol)のDMF(13ml)中の溶液に、HATU(1.64g,4.3mmol)を添加し、続いてジイソプロピルエチルアミン(2.2ml,12.7mmol)をゆっくりと添加した。この混合物を4時間攪拌し、そしてEtOAcで希釈した。その有機相を1NのNaOH溶液、水、およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)による精製により、3-[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(1.7g)。m/z: 460.9 (M + Na)⁺。

【2945】

3-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル:3-[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.7g,4mmol)、酢酸(24μl)、および酢酸アンモニウム(1.54g,20mmol)のキシレン(20ml)中の混合物を、140°Cで20時間加熱した。この混合物を飽和炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。その有機相を水およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウム

で乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)による精製により、3-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(1.21g)。m/z: 417.9 (M + H)⁺。

【2946】

3-[5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル:3-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(667mg,1.6mmol)およびビス(ピナコラト)ジボロン(813mg,3.2mmol)の、1,4-ジオキサン(12.5ml)中の溶液に、酢酸カリウム(401mg,4.1mmol)を添加し、続いてPd(PPh₃)₄(78mg)を添加した。この混合物を80℃で12時間加熱した。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、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)による精製により、3-[5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(560mg)。m/z: 466.1 (M + H)⁺。

【2947】

4,4'-ビス-[2-(2-tert-ブトキシカルボニル-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル:3-[5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(560mg,1.22mmol)および3-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(535mg,1.28mmol)の、1,2-ジメトキシエーテル(11ml)および水(3.5ml)中の溶液に、重炭酸ナトリウム(343mg,4mmol)を添加し、続いてPd(PPh₃)₄(55mg)を添加した。この混合物を80℃で7時間加熱した。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、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH)による精製により、4,4'-ビス-[2-(2-tert-ブトキシカルボニル-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニルを得た(50mg)。m/z: 677.2 (M + H)⁺。

【2948】

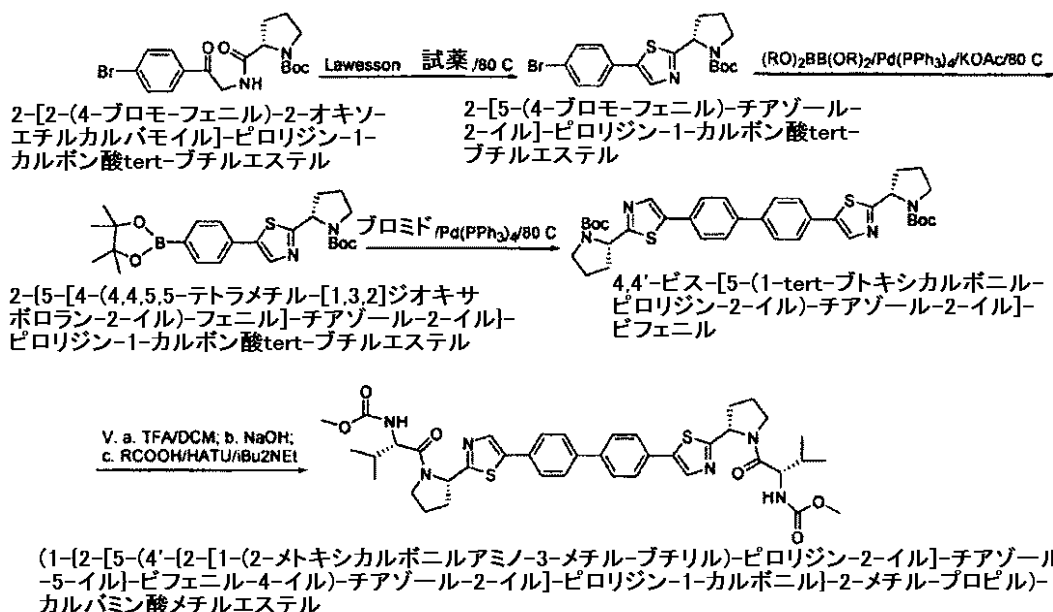
(1-{3-[5-(4'-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:4,4'-ビス-[2-(2-tert-ブトキシカルボニル-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル(50mg,0.07mmol)のMeOH(2ml)中の溶液に、塩酸(0.24ml,1.48mmol)を添加し、この混合物を50℃で5時間加熱し、そしてその溶媒および試薬を減圧下で除去した。この混合物をアセトニトリルおよび水で希釈し、そしてフリーズドライして、褐色粉末を得た。m/z: 477.2 (M+1)、239.1 (M+2)/2。上記粉末(29mg,0.047mmol)およびMeOCO-Val-OH(20mg,0.0113mmol)のDMF(1.5ml)中の溶液に、HATU(40mg,0.10mmol)を添加し、続いてジイソプロピルエチルアミン(50ml,0.28mmol)を添加した。この混合物を90分間攪拌し、そしてEtOAcで希釈した。その有機相を1NのNaOH溶液、水、およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびHPLC(0.1%TFA/CH₃CN/0.1%TFA/H₂O)による精製により、(1-{3-[5-(4'-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(15mg)。m/z: 791.2 (M+1), 396.5 (M+2)/2。¹H NMR(CD₃OD, 300 MHz) δ 7.92-7.82 (10H,m), 4.82 (2H,m), 4.32 (2H,m), 4.05 (2H,m), 3.65 (6H,m), 2.85 (2H,m), 2.3-1.6 (14H,m), 1.05-0.85 (12H,m)。

【2949】

(実施例AT)

【2950】

【化678】



10

20

【2951】

2-[5-(4-ブromo-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.0g,2.44mmol)とLawesson試薬(1.23g,3.0mmol)とのTHF(16ml)中の混合物を、80℃で4時間加熱した。その溶媒を減圧下で除去し、そしてこの混合物をEtOAcで希釈した。その有機相を飽和重炭酸ナトリウム、水、およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)による精製により、2-[5-(4-ブromo-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(655mg)。m/z: 410.7 (M + H)⁺

30

【2952】

2-[5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[5-(4-ブromo-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(380mg,0.93mmol)およびビス(ピナコラト)ジボロン(500mg,2.0mmol)の1,4-ジオキサン(7ml)中の溶液に、酢酸カリウム(240mg,2.1mmol)を添加し、続いてPd(PPh₃)₄(46mg)を添加した。この混合物を80℃で20時間加熱した。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、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)による精製により、2-[5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(400mg)。m/z: 479.0 (M + Na)⁺。

40

【2953】

4,4'-ビス-[5-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-チアゾール-2-イル]-ビフェニル:2-[5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(242mg,0.53mmol)および2-[5-(4-ブromo-フェニル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(224mg,0.55mmol)の、1,2-ジメトキシエーテル(4.7ml)および水(1.5ml)中の溶液に、重炭酸ナトリウム(150mg,1.8mmol)を添加し、続いてPd(PPh₃)₄(24mg)を添加した。この混合物を80℃で7時間加熱した。この混合物をEtOAcで希釈し、そして水およびブ

50

ラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/MeOH)による精製により、4,4'-ビス-[5-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-チアゾール-2-イル]-ビフェニルを得た(270mg)。

【2954】

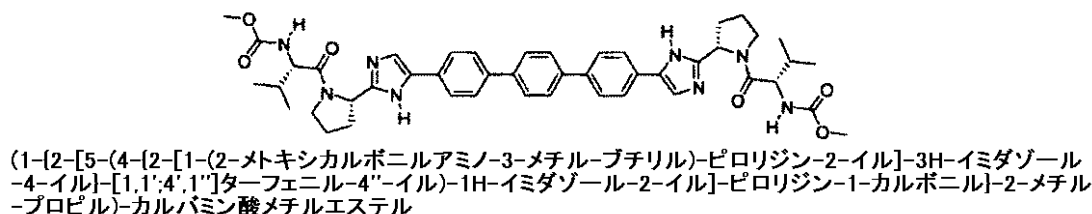
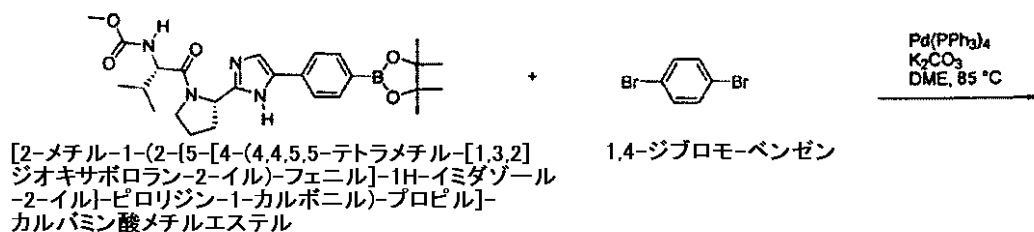
(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-チアゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:4,4'-ビス-[5-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-チアゾール-2-イル]-ビフェニル(270mg)のDCM(4ml)中の溶液に、TFA(2ml)を添加し、この混合物を4時間攪拌し、そしてその溶媒および試薬を減圧下で除去した。この混合物をDCMで希釈し、そして1.0Nの水酸化ナトリウム溶液を、pH 11になるまで添加した。その有機相を分離し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して、白色固体を得た(182mg)。上記粉末(46mg,0.1mmol)およびMeOCO-Val-OH(42mg,0.24mmol)のDMF(3ml)中の溶液に、HATU(84mg,0.22mmol)を添加し、続いてジイソプロピルエチルアミン(100 μ l,0.6mmol)を添加した。この混合物を90分間攪拌し、そしてEtOAcで希釈した。その有機相を1NのNaOH溶液、水、およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/EtOAc)による精製により、(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-チアゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-チアゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(57mg)。m/z: 773.3 (M+1). ^1H NMR(DMSO- d_6 , 300 MHz) δ 8.14 (2H,s), 7.8-7.6 (8H,m), 7.37 (2H,d, J=8.6 Hz), 5.32 (2H,m), 4.11 (2H,m), 3.80 (4H,m), 3.51 (6H,s), 2.3-1.9 (10H,m), 0.90 (12H,m)。

【2955】

(実施例AU)

【2956】

【化679】



【2957】

(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-[1,1';4',1'']ターフェニル-4''-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:[2-メチル-1-(2-[5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(300mg,0.60mmol)、1,4-ジブromo-ベンゼン(95mg,0.40mmol)および水性 K_2CO_3 (800 μ lの2M溶液)の、ジメトキシエタン(4mL)中の溶液を、 N_2 ガスで20分間脱気した。この脱気した溶液に $\text{Pd(PPh}_3)_4$ を添加し、そしてこの反応物を一晩かけて85 $^\circ\text{C}$ まで

加熱した。室温まで冷却した後に、この反応を酢酸でクエンチし、濾過し、次いで濃縮した。その粗製生成物を逆相分取HPLC(10%~85% MeCN-H₂O;0.1%ギ酸調節剤)により精製して、一置換生成物である(1-{2-[5-(4'-ブromo-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(111mg,0.21mmol,収率53%)と、所望のビス置換生成物である(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-[1,1';4',1'']ターフェニル-4''-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(24mg,0.074mmol,収率19%)との両方を得た: ¹H-NMR: 400MHz, (DMSO-d₆) δ:11.79(s,2H),7.85-7.62(m,12H),7.53(s,2H),7.29(d,2H),5.02(m,2H),4.07(t,2H),3.82(m,4H),3.54(s,6H),2.15-1.90(m,10H),0.91(d,6H),0.86(d,6H)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₆H₅₅N₈O₆: 815.4 (M+H⁺); Found: 815.7 (M + H)⁺。

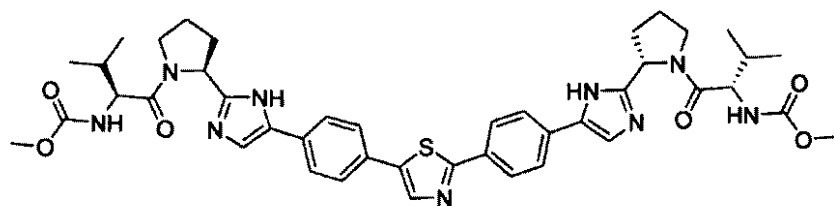
10

【2958】

(実施例AV)

【2959】

【化680】



20

[1-[2-(5-[4-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-チアゾール-2-イル]-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

【2960】

{1-[2-(5-[4-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-チアゾール-2-イル]-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:表題化合物を、(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-[1,1';4',1'']ターフェニル-4''-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルについて詳述した方法に従って、2,5-ジブromo-チアゾールを2,6-ジブromoベンゼンの代わりに使用して、調製した: ¹H (DMSO-d₆): δ=8.09(s,2H),7.85(m,8 H),7.71(s,2H),7.33(d,J=11.2Hz,2H),5.13(t,J=8.8Hz,2H),4.11(t,J=10.4Hz,2H),3.84(m,2H),3.53(s,6H),2.38(m,2H),2.15(m,3H),2.03(m,6H),0.82 (m 1 2H). C₄₃H₅₁N₉O₆S calculated 821.4 observed [M + H]⁺ 822.6; rt=1.61 min.

30

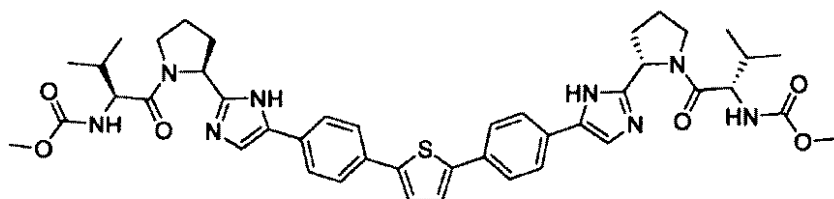
【2961】

(実施例AW)

【2962】

40

【化 6 8 1】



1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-チオフェン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル-カルバミン酸メチルエステル

10

【2 9 6 3】

{1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-チオフェン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル: 表題化合物を、(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-[1,1';4',1'']ターフェニル-4''-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルについて詳述した方法に従って、2,5-ジブromo-チオフェンを2,6-ジブromoベンゼンの代わりに使用して、調製した: ^1H (DMSO- d_6): δ = 8.47(s, 2H), 8.09(m, 4H), 7.89(m, 6H), 7.33 (d, J =10.4Hz, 2H), 5.12(t, J =10.0 ZH, 2H), 4.10(t, J =11.2Hz, 2H), 3.82(m, 2H), 3.61(m, 4H), 2.37(m, 2H), 2.10(m, 9H), 0.822(m, 12H)。C₄₄H₅₂N₈O₆S calculated 820.4 observed $[M + 1]^+$ 821.8; rt=1.66 min.。

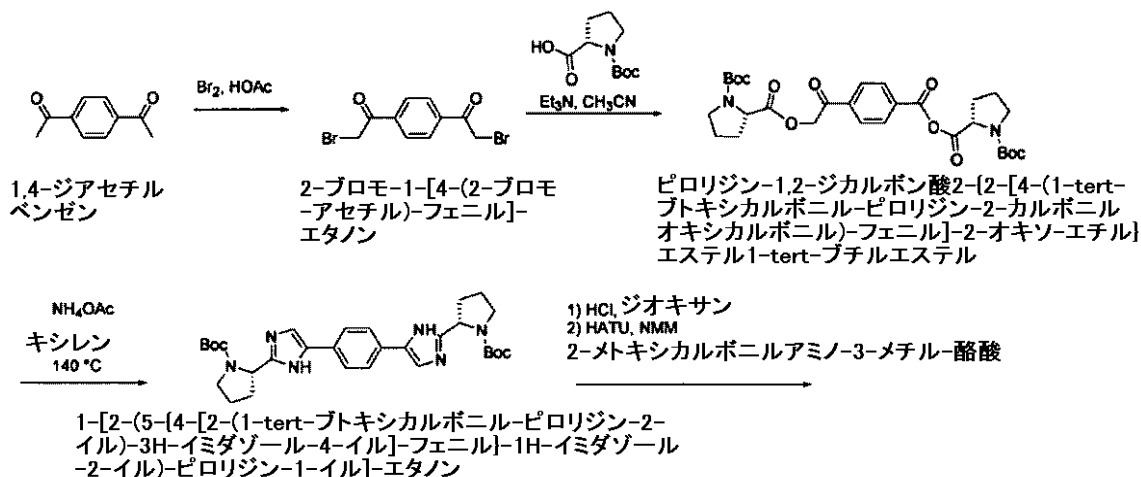
20

【2 9 6 4】

(実施例AX)

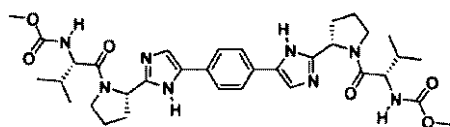
【2 9 6 5】

【化 6 8 2】



30

40



(1-[2-(5-{4-[2-(1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

【2 9 6 6】

2-ブロモ-1-[4-(2-ブロモ-アセチル)-フェニル]-エタノン: Br₂ (1.27mL, 24.66mmol) のHOAc (12mL) 中の溶液に、1,4-ジアセチルベンゼン (2.00g, 12.33mmol) を添加した。2時間攪拌

50

した後に、この反応物を水で希釈し、そしてその沈殿物を濾過により集めた。次いで、その粗製生成物をトルエンから再結晶して、2-ブロモ-1-[4-(2-ブロモ-アセチル)-フェニル]-エタノンを得た(2.87g, 8.97mmol, 収率73%)。¹H-NMR: 400MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.13(s, 4H), 5.01(s, 4H)。

【2967】

ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-{2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニルオキシカルボニル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}エステル1-tert-ブチルエステル:2-ブロモ-1-[4-(2-ブロモ-アセチル)-フェニル]-エタノン(2.87g, 8.97mmol)のCH₃CN(15mL)中の懸濁物を、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(3.85g, 17.9mmol)およびトリエチルアミン(2.49mL, 17.9mmol)のCH₃CN(30mL)中の溶液に滴下により添加した。この反応物を4時間攪拌し、次いで濃縮し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー(20%~60% EtOAc-ヘキサン勾配)により精製して、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-{2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニルオキシカルボニル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}エステル1-tert-ブチルエステルを得た(4.91g, 8.34mmol, 収率93%)。¹H-NMR: 400MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.11(s, 4H), 5.69-5.50(m, 4H), 4.37-4.32(m, 2H), 3.42-3.29(m, 6H), 2.34-2.24(m, 2H), 2.14-2.10(m, 2H), 1.92-1.82(m, 4H), 1.40(s, 9H), 1.37(s, 9H)。

【2968】

1-[2-(5-{4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-イル]-エタノン:ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-{2-[4-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニルオキシカルボニル)-フェニル]-2-オキソ-エチル}エステル1-tert-ブチルエステル(4.91g, 8.35mmol)および酢酸アンモニウム(6.44g, 8.36mmol)の、キシレン(42mL)中の溶液を、140℃で一晩、密封耐圧フラスコ内で加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物をEtOAcで希釈し、そして飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、次いで濃縮した。その粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィー(3%~10% MeOH-CH₂Cl₂勾配)により精製して、1-[2-(5-{4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-イル]-エタノンを得た(1.58g, 2.87mmol, 収率34%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₀H₄₁N₆O₄: 549.3 (M+H⁺); Found: 549.3 (M+H⁺)。

【2969】

(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:ジオキサソ(5mL)中の1-[2-(5-{4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-イル]-エタノン(500mg, 0.91mmol)に、ジオキサソ中4NのHCl(3mL)を添加した。この懸濁物を2時間攪拌し、次いで濃縮して、粗製アミンのHCl塩を得た(530mg)。DMF(2mL)中のこの粗製アミンの一部分(200mg, 0.41mmol)に、N-メチルモルホリン(270 μl, 2.44mmol)を添加した。全ての材料が溶解した後に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(144mg, 0.82mmol)およびHATU(312mg, 0.82mmol)を添加した。1時間攪拌した後に、この反応をAcOHでクエンチし、次いで逆相分取HPLC(10%~85% MeCN-H₂O; 0.1%ギ酸調節剤)により精製して、(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(56mg, 0.085mmol, 収率21%)。¹H-NMR: 400MHz, (DMSO-d₆) δ: 11.68(s, 2H), 7.62(m, 4H), 7.41(s, 2H), 7.27(d, 2H), 5.07-5.05(m, 2H), 4.06(t, 2H), 3.80(m, 4H), 3.54(s, 6H), 2.13(m, 4H), 1.95(m, 6H), 0.90(d, 6H), 0.85(d, 6H)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₄H₄₇N₈O₆: 663.4 (M+H⁺); Found: 663.1 (M+H⁺)。

【2970】

(実施例AY)

【2971】

10

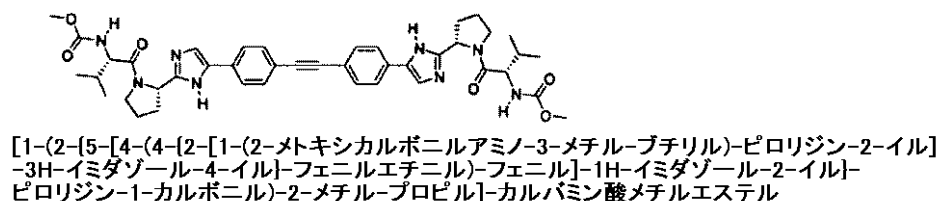
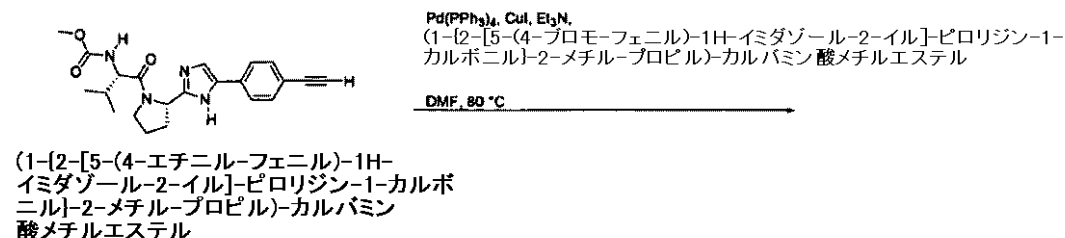
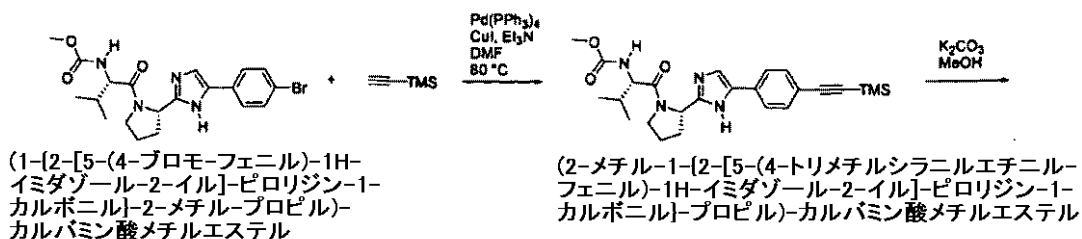
20

30

40

50

【化 6 8 3】



10

20

【 2 9 7 2】

(2-メチル-1-{2-[5-(4-トリメチルシラニルエチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:(1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(5.00g, 11.1mmol)、TMS-アセチレン(7.90mL, 55.5mmol)およびトリエチルアミン(4.64mL, 33.3mmol)のDMF(56mL)中の溶液を、N₂ガスで20分間脱気した。この脱気した溶液に、Pd(PPh₃)₄(1.28g, 1.11mmol)およびCuI(106mg, 0.56mmol)を添加した。この耐圧フラスコを密封し、次いで80℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を濃縮し、次いでEtOAcで希釈し、そして水で洗浄した。その水相を2回逆抽出し、次いでその有機相を合わせ、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。濃縮後、その粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィー(10%~80% EtOAc-ヘキサン勾配)により精製して、(2-メチル-1-{2-[5-(4-トリメチルシラニルエチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(3.08g, 6.60mmol, 収率59%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₅H₃₅N₄O₃Si: 467.3 (M+H⁺); Found: 467.1 (M+H⁺)。 30

【 2 9 7 3】

(1-{2-[5-(4-エチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:MeOH中の(2-メチル-1-{2-[5-(4-トリメチルシラニルエチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(3.08g, 6.60mmol)に、K₂CO₃(1.82g, 13.2mmol)を添加した。5時間攪拌した後に、この反応物を濾過し、次いで濃縮した。その残渣をEtOAcで希釈し、次いでH₂Oで洗浄した。その水相をEtOAcで2回逆抽出し、次いでその有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィー(5%~10% MeOH-CH₂Cl₂勾配)により精製して、(1-{2-[5-(4-エチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(2.62g, 6.6mmol, 定量的収率)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₂H₂₇N₄O₃: 395.2 (M+H⁺); Found: 395.2 (M+H⁺)。 40 50

【2974】

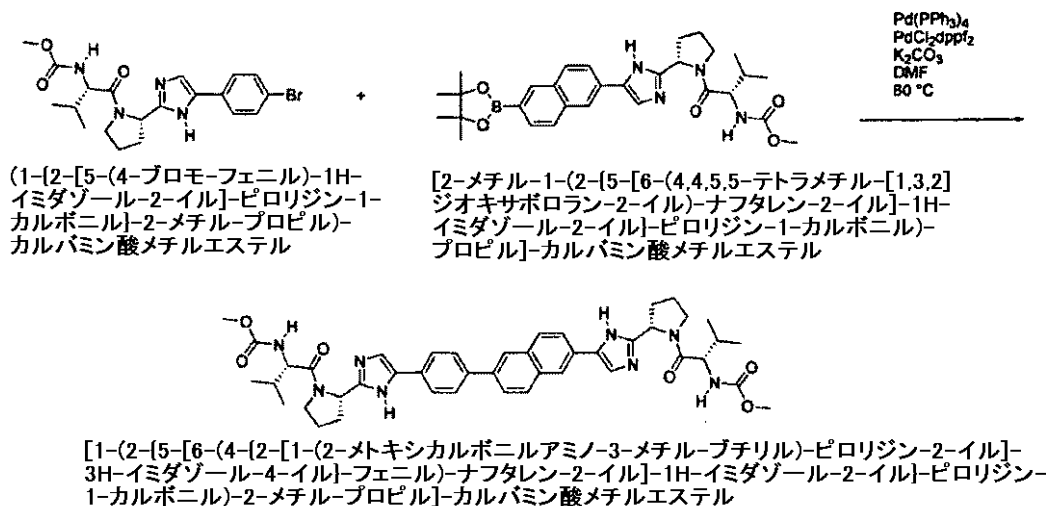
[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:(1-{2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(947mg, 2.11mmol)、(1-{2-[5-(4-エチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(1.00g, 2.53mmol)、およびトリエチルアミン(882 μ l, 6.33mmol)のDMF(13mL)中の溶液を、N₂ガスで20分間脱気した。この脱気した溶液に、Pd(PPh₃)₄(244mg, 0.21mmol)およびCuI(40mg, 0.21mmol)を添加した。この耐圧フラスコを密封し、次いで80℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を濃縮し、次いでEtOAcで希釈し、そして水で洗浄した。その水相を2回逆抽出し、次いでその有機相を合わせ、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。濃縮後、その粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィー(0%~20% MeOH-EtOAc勾配)、次いで逆相分取HPLC(10%~85% MeCN-H₂O; 0.1%ギ酸調節剤)により精製して、[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを得た(600mg, 1.00mmol, 収率47%)。¹H-NMR: 400MHz, (DMSO-d₆) δ : 11.84(s, 2H), 7.75(d, 4H), (7.56(s, 2H), 7.47(d, 4H), 7.28(d, 2H), 5.06(m, 2H), 4.06-4.04(m, 2H), 3.80(m, 4H), 3.54(s, 6H), 2.14(m, 4H) 2.00-1.90(m, 6H), 0.89(d, 6H), 0.84(d, 6H)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₂H₅₁N₈O₆: 763.4 (M+H⁺); Found: 763.4 (M+H⁺)。 10

【2975】

(実施例AZ)

【2976】

【化684】



【2977】

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:(1-{2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(244mg, 0.54mmol)、[2-メチル-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(270mg, 0.49mmol)および水性K₂CO₃(490 μ lの2M溶液, 0.98mmol)の、トルエン(3mL)およびDMF(1mL)中の溶液を、N₂ガスで20分間脱気した。この脱気した溶液にPd(PPh₃)₄(31mg, 0.027m 40

10

20

30

40

50

mol)およびPdCl₂(dppf)(20mg,0.027mmol)を添加し、次いで、この反応物を80℃まで一晩加熱した。室温まで冷却した後に、この反応を酢酸でクエンチし、濾過し、次いで濃縮した。その粗製生成物を逆相分取HPLC(10%~85% MeCN-H₂O;0.1%ギ酸調節剤)により精製して、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを得た(149mg,0.19mmol,収率35%)。¹H-NMR: 400MHz,(DMSO-d₆) δ:11.82(s,1H),11.79(s,1H),8.21-8.16(m,2H),7.92-7.79(m,8H),7.62(s,1H),7.54(s,1H),7.31-7.29(m,2H),5.10(m,2H),4.09-4.07(m,2H),3.82(m,4H),3.54(s,6H),2.20-1.85(m,10H),0.95-0.86(m,12H)。LC MS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₅₃N₈O₆: 789.4 (M+H⁺); Found: 789.2 (M+H⁺)

10

【2978】

(実施例AA1)

【2979】

【化685】

20

30

40

50

ル(531mg, 1.68mmol)および水性 K_2CO_3 (1.12mLの2M溶液, 2.24mmol)の、トルエン(6mL)およびDMF(1mL)中の溶液を、 N_2 ガスで20分間脱気した。この脱気した溶液に $Pd(PPh_3)_4$ (32mg, 0.028mmol)および $PdCl_2(dppf)$ (21mg, 0.028mmol)を添加し、次いで、この反応物を80℃まで一晩加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を濃縮した。この粗製材料をEtOAcで希釈し、次いで飽和 $NaHCO_3$ で洗浄した。その水相を2回逆抽出し、次いでその有機層を合わせ、 Na_2SO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製生成物を逆相分取HPLC(20%~80% MeCN- H_2O ; 0.1%ギ酸調節剤)により精製して、1-[2-(5-{6-[2-(1-1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-アントラセン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-イル]-エタノンを得た(117mg, 0.18mmol, 収率32%)。LCMS-ESI⁺:
 calc'd for $C_{38}H_{45}N_6O_4$: 649.4 (M+H⁺); Found: 648.9 (M+H⁺)。 10

【2982】

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-アントラセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル: ジオキサン(5mL)中の1-[2-(5-{6-[2-(1-1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-アントラセン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-イル]-エタノン(117mg, 0.18mmol)に、ジオキサン中4NのHCl(180μl, 0.72mmol)を添加した。この懸濁物を一晩、次いで濃縮して、粗製アミンのHCl塩を得た。DMF(3mL)中のアミンに、N-メチルモルホリン(119μl, 1.08mmol)を添加した。全ての材料が溶解した後に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(76mg, 0.43mmol)およびHATU(151mg, 0.40mmol)を添加した。一晩攪拌した後に、この反応をAcOHでクエンチし、次いで逆相分取HPLC(15%~70% MeCN- H_2O ; 0.1%ギ酸調節剤)により精製して、(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-アントラセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(46mg, 0.098mmol, 収率54%)。¹H-NMR: 400MHz, (DMSO- d_6) δ: 11.84(s, 2H), 8.38(s, 2H), 8.31(s, 2H), 8.00(d, 2H), 7.86(d, 2H), 7.62(s, 2H), 7.30(d, 2H), 5.12(m, 2H), 4.10(m, 2H), 3.84(m, 4H), 3.55(s, 6H), 2.18-1.95(m, 10 H), 0.96(d, 6H), 0.88(d, 6H)。LCMS-ESI⁺: calc'd for $C_{42}H_{51}N_8O_6$: 763.4 (M+H⁺); Found: 763.1 (M+H⁺)。 20

【2983】

(実施例AB1)

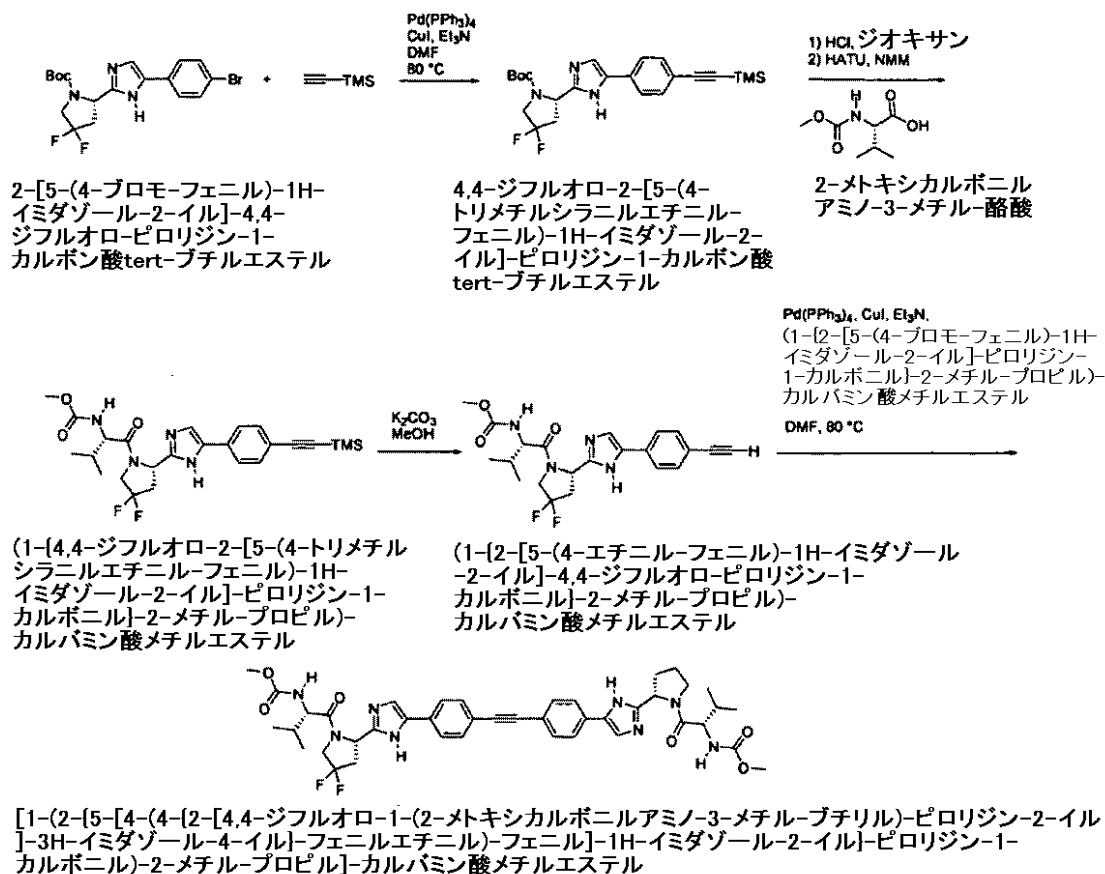
【2984】

10

20

30

【化 6 8 6】



10

20

【 2 9 8 5】

4,4-ジフルオロ-2-[5-(4-トリメチルシラニルエチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(700 mg, 1.56mmol)、TMS-アセチレン(1.11mL, 7.79mmol)およびトリエチルアミン(1.1mL, 7.8mmol)のDMF(8mL)中の溶液を、N₂ガスで20分間脱気した。この脱気した溶液に、Pd(PPh₃)₄(180mg, 0.16mmol)およびCuI(14.8mg, 0.078mmol)を添加した。この耐圧フラスコを密封し、次いで80℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を濃縮し、次いでEtOAcで希釈し、そして水で洗浄した。その水相を2回逆抽出し、次いでその有機相を合わせ、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。濃縮後、その粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィー(10%~50% EtOAc-ヘキサン勾配)により精製して、4,4-ジフルオロ-2-[5-(4-トリメチルシラニルエチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(547g, 1.23mmol, 収率79%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₃H₃₀F₂N₃O₂Si: 446.2 (M+H⁺); Found: 445.8 (M+H⁺)。

30

【 2 9 8 6】

(1-[4,4-ジフルオロ-2-[5-(4-トリメチルシラニルエチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:ジオキサン(6mL)中の4,4-ジフルオロ-2-[5-(4-トリメチルシラニルエチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(547mg, 1.23mmol)に、ジオキサン中4NのHCl(1.65mL, 6.6mmol)を添加した。この懸濁物を一晩攪拌し、次いで濃縮して、粗製アミンのHCl塩を得た。DMF(5mL)中のアミンに、N-メチルモルホリン(406 μl, 3.69mmol)を添加した。全ての材料が溶解した後に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(236mg, 1.35mmol)およびHATU(513mg, 1.35mmol)を添加した。2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H₂Oで洗浄した。その水相を2回逆抽出し、次いでその有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。そ

40

50

の粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(20%~60% EtOAc-ヘキサン勾配)により精製して、(1-{4,4-ジフルオロ-2-[5-(4-トリメチルシラニルエチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(412mg, 0.82mmol, 収率67%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₅H₃₃F₂N₄O₃ Si: 503.2 (M+H⁺); Found: 503.2 (M+H⁺)。

【2987】

(1-{2-[5-(4-エチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル: MeOH(8mL)中の(1-{4,4-ジフルオロ-2-[5-(4-トリメチルシラニルエチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(412mg, 0.82mmol)に、K₂CO₃(227mg, 1.64mmol)を添加した。5時間攪拌した後に、この反応物を濾過し、次いで濃縮した。その残渣をEtOAcで希釈し、次いでH₂Oで洗浄した。その水相をEtOAcで2回逆抽出し、次いでその有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィー(20%~80% EtOAc-ヘキサン勾配)により精製して、(1-{2-[5-(4-エチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(371mg, 0.82mmol, 定量的収率)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₂H₂₅F₂N₄O₃: 431.2 (M+H⁺); Found: 431.1 (M+H⁺)。

【2988】

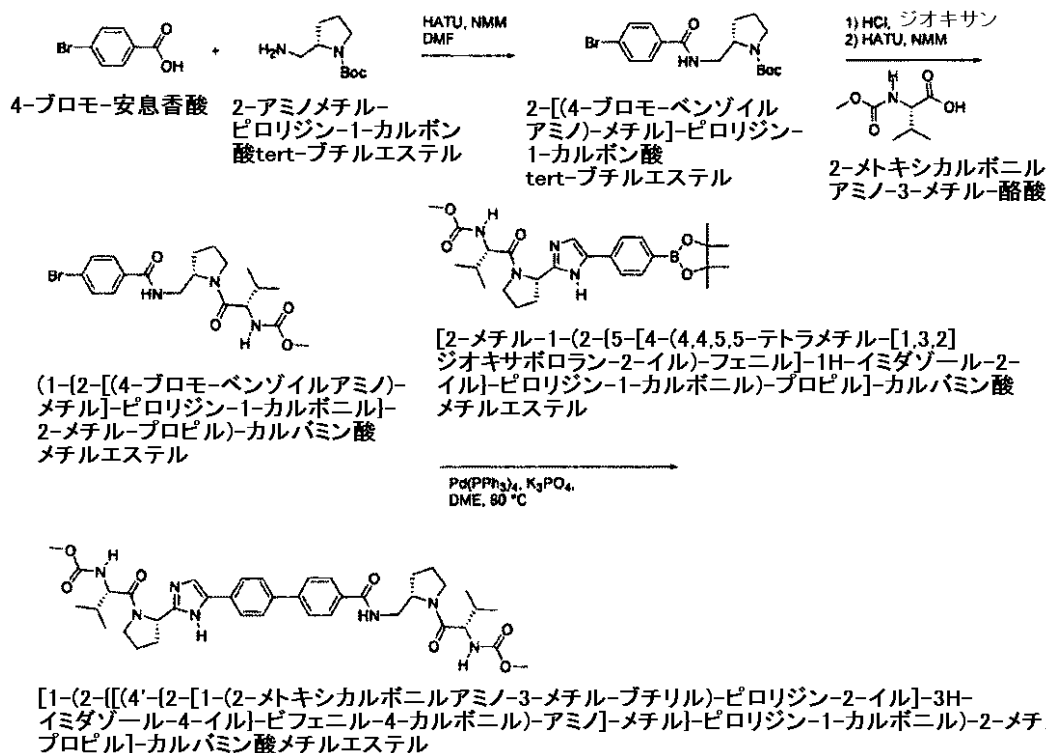
[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4,4-ジフルオロ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:(1-{2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(400mg, 0.89mmol)、(1-{2-[5-(4-エチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(371mg, 0.89mmol)、およびトリエチルアミン(372 μl, 2.67mmol)のDMF(8mL)中の溶液を、N₂ガスで20分間脱気した。この脱気した溶液に、Pd(PPh₃)₄(103mg, 0.089mmol)およびCuI(17mg, 0.089mmol)を添加した。この耐圧フラスコを密封し、次いで80℃で一晩加熱した。室温まで冷却した後に、この反応をAcOHでクエンチし、次いで逆相分取HPLC(10%~70% MeCN-H₂O; 0.1%ギ酸調節剤)、次いでシリカゲルクロマトグラフィー(0%~10% MeOH-EtOAc勾配)により精製して、[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4,4-ジフルオロ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルにより精製して、(231mg, 0.29mmol, 収率33%)。¹H-NMR: 400MHz, (DMSO-d₆) δ: 12.04(s, 1H), 11.84(s, 1H), 7.78-7.76(m, 4H), 7.61(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.50-7.48(m, 6H), 7.28(d, 2H), 5.29(t, 1H), 5.07(m, 1H), 4.52(m, 1H), 4.24-4.14(m, 1H), 4.06(t, 1H), 3.93(t, 1H), 3.80(m, 2H), 3.55(s, 3H), 3.54(s, 3H), 2.93(m, 1H), 2.77(m, 1H), 2.14-1.88(m, 6H), 0.90-0.84(m, 12H)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₂H₄₉N₈O₆: 799.4 (M+H⁺); Found: 799.0 (M+H⁺)。

【2989】

(実施例AC1)

【2990】

【化 6 8 7】



10

20

【2 9 9 1】

2-[(4-ブromo-ベンゾイルアミノ)-メチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:DMF(25mL)中の2-アミノメチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.00g, 4.97mmol)および4-ブromo-安息香酸(996mg, 4.97mmol)に、N-メチルモルホリン(655 μ l, 5.96mmol)およびHATU(1.89g, 4.97mmol)を添加した。3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1NのHCl、飽和NaHCO₃、およびブラインで洗浄した。次いで、その有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィー(20%~50% EtOAc-ヘキサン勾配)により精製して、2-[(4-ブromo-ベンゾイルアミノ)-メチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(1.91g, 4.97mmol, 定量的収率)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₇H₂₄BrN₂O₃: 383.1 (M+H⁺); Found: 383.6 (M+H⁺)。

30

【2 9 9 2】

(1-{2-[(4-ブromo-ベンゾイルアミノ)-メチル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:ジオキサン(15mL)中の2-[(4-ブromo-ベンゾイルアミノ)-メチル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.00g, 2.61mmol)に、ジオキサン中4NのHCl(5mL, 20mmol)を添加した。この溶液を一晩攪拌し、次いで濃縮して、粗製アミンのHCl塩を得た。DMF(13mL)中のアミンに、N-メチルモルホリン(574 μ l, 5.22mmol)、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(457mg, 2.61)およびHATU(992mg, 2.61mmol)を添加した。2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1NのHCl、飽和NaHCO₃、およびブラインで洗浄した。その粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(100% EtOAc)により精製して、(1-{2-[(4-ブromo-ベンゾイルアミノ)-メチル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(950mg, 2.18mmol, 収率84%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₉H₂₇BrN₃O₄: 440.1 (M+H⁺); Found: 440.2 (M+H⁺)。

40

【2 9 9 3】

[1-(2-[(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-メチル)-ピロリジ

50

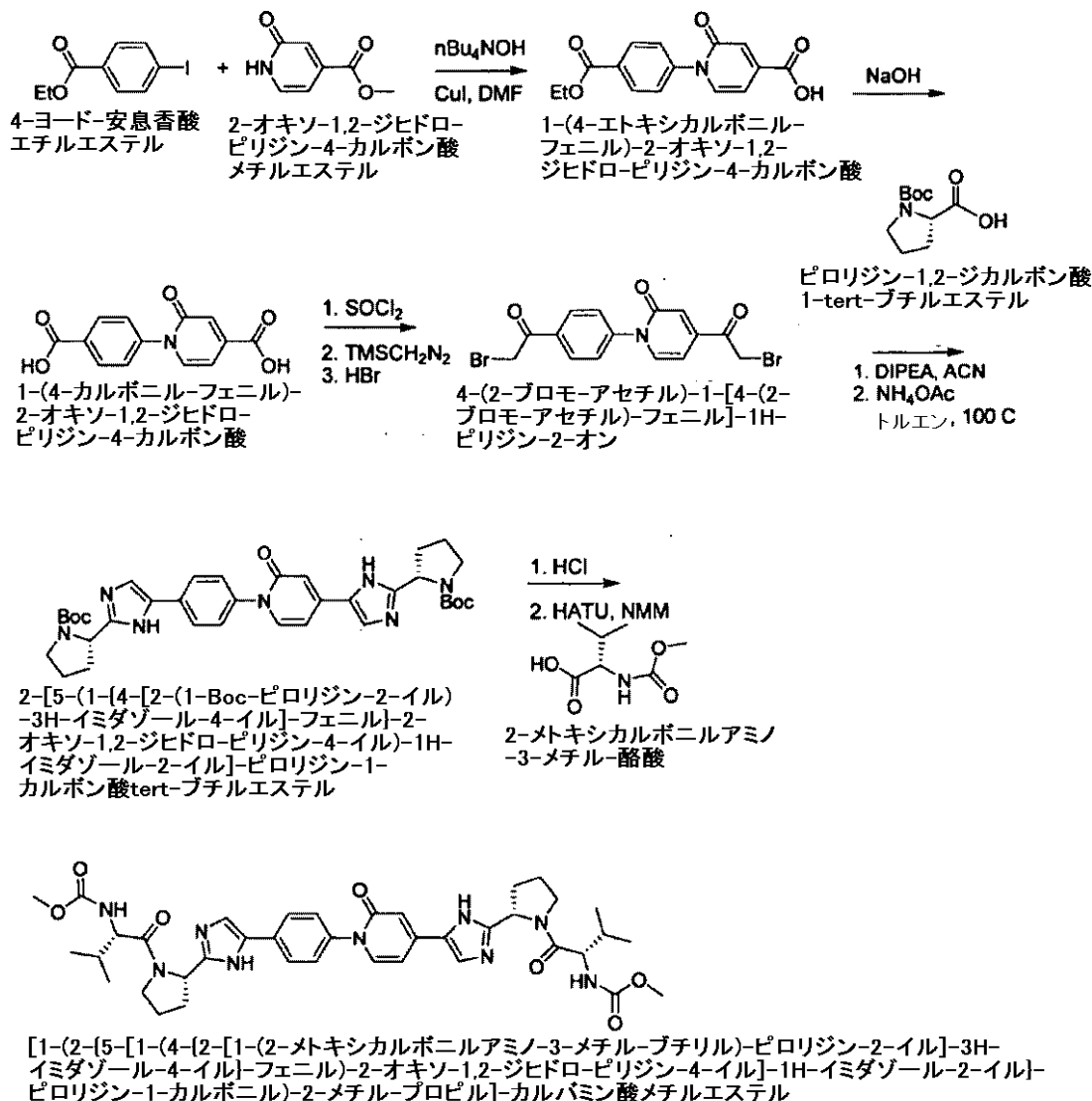
ン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:(1-{2-[(4-ブromo-ベンゾイルアミノ)-メチル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(104mg,0.24mmol)、[2-メチル-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(117mg,0.24mmol)および水性 K_3PO_4 (480 μ lの2M溶液,0.96mmol)のDME(3mL)中の溶液を、 N_2 ガスで20分間脱気した。この脱気した溶液に $Pd(PPh_3)_4$ (13.9mg,0.012mmol)を添加し、次いで、この反応物を80℃まで一晩加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物を濃縮し、そして逆相分取HPLC(15%~60% MeCN- H_2O ;0.1%ギ酸調節剤)により精製して、[1-(2-{[(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-カルボニル)-アミノ]-メチル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを得た(26mg,0.036mmol,収率15%)。 ^1H -NMR: 400MHz, (DMSO- d_6) δ : 11.8(s,1H),8.61(m,1H),7.94-7.73(m,9H),7.34(d,1H),7.29(d,1H),5.08(m,1H),4.23(t,1H),4.30(m,1H),4.07(t,1H),4.01(t,1H),4.07-4.01(m,1H),3.18(m,2H),3.73-3.70(m,1H),3.61(m,1H),3.63(s,3H),3.61(s,3H),2.16-1.81(m,10H),0.90-0.84(m,12H)。LCMS-ESI $^+$: calc'd for $C_{39}H_{52}N_7O_7$: 730.4 (M+H $^+$); Found: 730.1 (M+H $^+$)。

【2994】

(実施例AD1)

【2995】

【化 6 8 8】



10

20

30

【2996】

1-(4-エトキシカルボニル-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-カルボン酸: 2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-カルボン酸メチルエステル (2.00g)、H₂O中1.0Mのテトラブチルアンモニウムヒドロキシド (13ml) およびトルエン (50mL) の混合物を周囲温度で2時間攪拌した。混合物を濃縮し、そしてトルエン (3×100mL) と一緒にエバポレートし、そして高真空下で乾燥させた。その残渣に4-ヨード-安息香酸エチルエステル (2.40g) を添加し、そしてトルエン (2×20mL) と一緒にエバポレートした。ヨウ化銅 (0.829g) およびDMF (10mL) を添加し、そして反応混合物を95℃で18時間、光から保護して加熱した。冷却した反応混合物に3Nの水酸化アンモニウムを添加し、そしてジクロロメタン (4回) で抽出した。有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 0~5% メタノール/ジクロロメタン + 1% トリエチルアミン) により精製して、1-(4-エトキシカルボニル-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-カルボン酸 (1.155g) をトリエチルアンモニウム塩として得た: LCMS-ESI⁻: calc'd for C₁₅H₁₂N₂O₅: 286.27 (M-H⁺); Found: 286.1 (M-H⁺)。 40

【2997】

1-(4-カルボニル-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-カルボン酸: 1-(4-エトキシカルボニル-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-カルボン酸 (1.155g) の THF (20mL) 中の溶液に、0℃で、5Mの水酸化ナトリウム (1.19mL) を添加し、そして混合物を 50

周囲温度で一晩攪拌した。反応混合物を濃HClでpH 1に酸性化し、沈殿物を生成させた。その固体を濾過により集め、H₂Oで洗浄し、そして高真空下で乾燥させて、1-(4-カルボニル-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-カルボン酸を得た(0.7196g)。

LCMS-ESI⁻: calc'd for C₁₃H₈NO₅: 258.2 (M-H⁺); Found: 258.1 (M-H⁺)。

【2998】

4-(2-ブロモ-アセチル)-1-[4-(2-ブロモ-アセチル)-フェニル]-1H-ピリジン-2-オン:1-(4-カルボニル-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-カルボン酸(0.696g)および塩化オキサリル(2.34mL)の、DMF(4滴)を含むジクロロメタン(20mL)中の混合物を、周囲温度で4時間攪拌し、次いで濃縮し、そしてトルエン(3倍)と一緒にエバポレートし、そして高真空下で乾燥させた。得られた残渣を0℃でジクロロメタン(10mL)に懸濁させ、そしてエーテル中2.0Mのトリメチルシリルジアゾメタン(4.0mL)で15分間処理して、褐色混合物を得た。反応混合物を一晩かけて室温まで温め、次いで濃縮した。得られた褐色の固体を酢酸エチル(10mL)に懸濁させ、そして0℃まで冷却した。酢酸中5.7MのHBrを5分間かけて添加し、そして反応混合物を1時間かけて周囲温度まで温めた。固体の重炭酸ナトリウム(0.3g)を添加し、そして30分間攪拌した。H₂Oを添加して、褐色沈殿物との二相混合物を得た。その固体を濾過により除去し、そしてその濾液をジクロロメタン(2回)で抽出し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮した。その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 30%~80% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、4-(2-ブロモ-アセチル)-1-[4-(2-ブロモ-アセチル)-フェニル]-1H-ピリジン-2-オンを得た(0.555g)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₅H₁₂Br₂NO₃: 414.06 (M+H⁺); Found: 411.9, 413.9, 415.8 (M+H⁺)。

【2999】

2-[5-(1-{4-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:4-(2-ブロモ-アセチル)-1-[4-(2-ブロモ-アセチル)-フェニル]-1H-ピリジン-2-オン(0.555g)、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(0.6g)およびジイソプロピルエチルアミン(0.48mL)のアセトニトリル(10.8mL)中の混合物を周囲温度で2時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで抽出し、そして酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機層を希釈ブライン(2回)で洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮して、褐色油状物を得た(1.034g)。LCMS-ESI⁻: calc'd for C₃₅H₄₂N₃O₁₁: 680.73 (M-H⁺); Found: 680.3 (M-H⁺)。残渣をトルエン(5.5mL)に溶解し、そして酢酸アンモニウム(2.066g)を添加した。この反応混合物を、100℃で2時間攪拌し、次いで濃縮した。その残渣を、ジクロロメタンと希重炭酸ナトリウム溶液との間で分配した。その水層を、メタノールを含むジクロロメタン(3回)で抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 0%~15% メタノール/ジクロロメタン)により精製して、2-[5-(1-{4-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(0.098g)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₅H₄₄N₇O₅: 642.76 (M+H⁺); Found: 642.1 (M+H⁺)。

【3000】

[1-(2-{5-[1-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:ジクロロメタン(6.0mL)中の2-[5-(1-{4-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.098g)を、ジオキサン中4NのHCl(2.0mL)で90分間、周囲温度で処理した。反応混合物を濃縮し、そして減圧下で一晩乾燥させた。残渣をDMF(2.0mL)に溶解し、そしてこの溶液に2-メトキシカルボニ

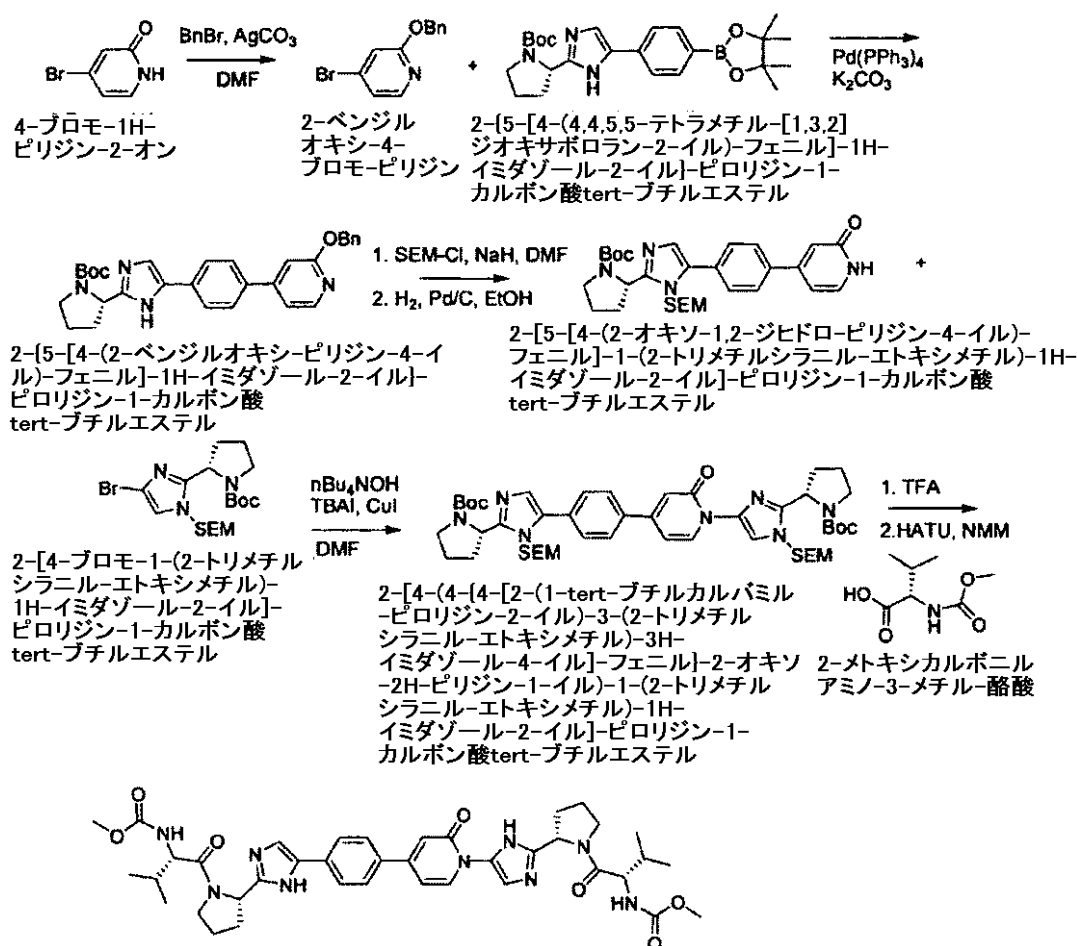
ルアミノ-3-メチル-酪酸(0.055g)、4-メチルモルホリン(0.099mL)、続いてHATU(0.116g)を添加した。反応混合物を周囲温度で90分間攪拌し、次いで濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、そして希重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。水層をジクロロメタンで逆抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、[1-(2-{5-[1-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルをビス-TFA塩として得た(0.037g): ¹H-NMR: 300MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.14(s, 2H), 7.88(d, J=8.4, 2H), 7.79(d, J=7.2, 1H), 7.63(d, J=8.4, 2H), 7.35-7.30(m, 2H), 6.88(s, 1H), 6.74(d, J=8.4, 1H), 5.13-5.10(m, 2H), 3.90-3.80(m, 8H), 3.53(s, 6H), 2.40-2.01(m, 10H), 0.83-0.75(m, 12 H); LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₉H₅₀N₉O₇: 756.86 (M+H⁺); Found: 756.3 (M+H⁺)。 10

【3001】

(実施例AE1)

【3002】

【化689】



【3003】

2-ベンジルオキシ-4-ブromo-ピリジン:4-ブromo-1H-ピリジン-2-オン(0.613g)、炭酸銀(0.63g)および臭化ベンジル(0.50mL)のベンゼン(10mL)中の混合物を、50℃で24時間、光から保護して加熱した。反応混合物を周囲温度で16時間攪拌した。反応混合物をCELITEのパッドで濾過し、このCELITEのパッドを酢酸エチルで洗浄した。その濾液を濃縮し、そし 50

てフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,0%~10% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-ベンジルオキシ-4-ブromo-ピリジンを得た(0.6043g): LCMS-ESI⁺:
 calc'd for C₁₂H₁₁BrNO: 265.12 (M+H⁺); Found: 263.8、265.8 (M+H⁺)。

【3004】

2-{5-[4-(2-ベンジルオキシ-ピリジン-4-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-ベンジルオキシ-4-ブromo-ピリジン(0.292g)、2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.533g, W02008021927 A2に従って調製した)およびPd(PPh₃)₄(0.064g)の、水性K₂CO₃溶液/ジメトキシエタン(1.82mL/5.0mL)中の混合物を、80℃~90℃で8時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮した。その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,20%~80% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-{5-[4-(2-ベンジルオキシ-ピリジン-4-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(0.530g): LCMS-ESI⁺:
 calc'd for C₃₀H₃₃N₄O₃: 497.6 (M+H⁺); Found: 497.0 (M+H⁺)。

【3005】

2-[5-[4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-フェニル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-{5-[4-(2-ベンジルオキシ-ピリジン-4-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.530g)のDMF(5.0mL)中の溶液に、0℃で、60%水素化ナトリウム(0.047g)を添加した。5分間攪拌した後に、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリドを添加し、そして反応混合物を2時間攪拌した。飽和塩化アンモニウムを添加し、そして混合物を酢酸エチル(2回)で抽出した有機層を5%塩化リチウム溶液(2回)、ブラインで洗浄し、そして乾燥させた(MgSO₄)。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,20%~80% 酢酸エチル/ヘキサン)による精製により、2-[5-[4-(2-ベンジルオキシ-ピリジン-4-イル)-フェニル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(0.495g)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₆H₄₇N₄O₄Si: 627.87 (M+H⁺); Found: 627.1 (M+H⁺)。2-[5-[4-(2-ベンジルオキシ-ピリジン-4-イル)-フェニル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.495g)および10% Pd/C(0.023g)のエタノール(5.5mL)中の混合物を、水素雰囲気下で1時間攪拌した。反応混合物をCeliteのパッドで濾過し、このCeliteのパッドをメタノールで洗浄した。その濾液を濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,0%~10% メタノール/酢酸エチル)により精製して、2-[5-[4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-フェニル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(0.3027g): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₉H₄₁N₄O₄Si: 537.47 (M+H⁺); Found: 537.0 (M+H⁺)。

【3006】

2-[4-(4-{4-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-2-オキソ-2H-ピリジン-1-イル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[5-[4-(2-オキソ-1,2-ジヒドロ-ピリジン-4-イル)-フェニル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.3027g)のエタノール(5.0mL)中の溶液に、テトラブチルアンモニウムヒドロキッド(0.375mLの1.5M溶液)を添加し、そして反応混合物を1時間攪拌し、次いで濃縮して、無色油状物を得た。残渣をアセトニトリルから凍結乾燥させて、黄色残渣を得た。この残渣に、2-[4-ブromo-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.301g, 2-(4-ブromo-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(W

02008021927 A2に従って調製した)を2-(トリメチルシリル)エトキシシメチルクロリドと、水素化ナトリウムを使用してDMF中で反応させることにより調製した)を添加し、そして混合物をトルエン(15mL)と一緒にエバポレートした。DMF(1.0mL)およびヨウ化銅(I)(0.035g)を添加し、そしてこの反応混合物を、95℃で24時間、光から保護して攪拌した。この反応混合物にテトラブチルアンモニウムヨード(50mg)を添加し、そして反応を2日間続けた。さらなる2-[4-ブromo-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.35g)およびヨウ化銅(I)(0.050g)を添加し、そして反応を24時間続けた。反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルで希釈し、そして3Nの水酸化アンモニウムで洗浄した。その水層を酢酸エチル(2回)で逆抽出した。合わせた有機層を3Nの水酸化アンモニウム、H₂O、ブラインで洗浄し、そして乾燥させ(MgSO₄)、次いで濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 0%~10% イソプロパノール/ヘキサン)により精製して、不純な生成物を得、これを分取逆相HPLC(Gemini, 25%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により再度精製した。生成物を凍結乾燥させて、2-[4-(4-{4-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-2-オキシ-2H-ピリジン-1-イル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(0.042g): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₇₂N₇O₇Si₂: 903.28 (M+H⁺); Found: 902.2, 903.2 (M+H⁺)。 10

【3007】

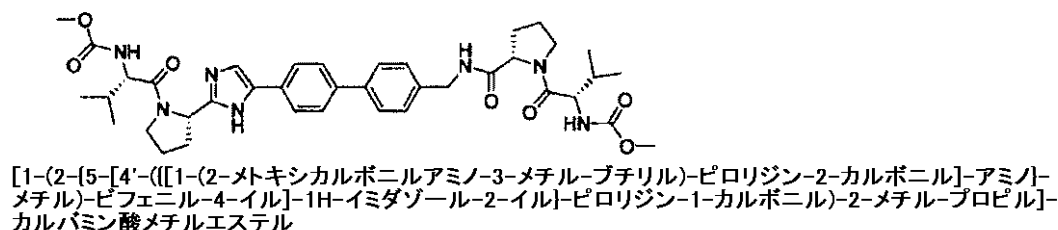
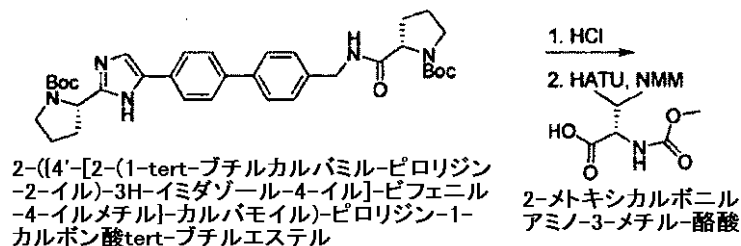
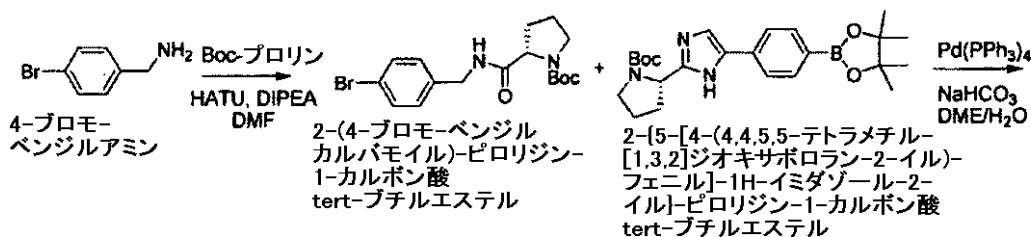
[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-2-オキシ-2H-ピリジン-1-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:ジクロロメタン(1.0mL)中の2-[4-(4-{4-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-2-オキシ-2H-ピリジン-1-イル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.042g)をトリフルオロ酢酸(0.3mL)で周囲温度で7時間処理した。反応混合物を濃縮し、そして減圧下で1時間乾燥させた。残渣をDMF(0.7mL)に溶解し、そしてこの溶液に2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.013g)、4-メチルモルホリン(0.024mL)、続いてHATU(0.028g)を添加した。反応混合物を周囲温度で45分間攪拌し、次いでさらなる4-メチルモルホリン(0.024mL)を添加した。反応を30分間続け、酢酸エチルで希釈し、そして希重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、そして乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-2-オキシ-2H-ピリジン-1-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルをビス-TFA塩として得た(0.077mg): ¹H-NMR: 300MHz, (CD₃OD) δ: 8.48(d, J=7.2, 1H), 7.96-7.80(m, 6H), 7.64(s, 1H), 6.92-6.85(m, 2H), 5.29-5.17(m, 2H), 4.26-3.88(m, 8H), 3.66(s, 6H), 2.60-2.01(m, 12H), 0.83-0.75(m, 12 H); LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₉H₅₀N₉O₇: 756.86 (M+H⁺); Found: 756.3 (M+H⁺)。 20 30 40

【3008】

(実施例AF1)

【3009】

【化690】



【3010】

2-(4-ブロモ-ベンジルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: 4-ブロモ-ベンジルアミン (2.00g)、Boc-L-プロリン (2.01g)、および4-メチルモルホリン (3.26mL) のDMF (40mL) 中の混合物に、HATU (3.48g) を添加した。反応混合物を45分間攪拌し、次いで濃縮し、ジクロロメタンで希釈し、そして10:1の H_2O /飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その水層をジクロロメタンで逆抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ(MgSO_4)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 50%~100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-(4-ブロモ-ベンジルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た (3.38g): LCMS-ESI⁺: calc'd for $\text{C}_{17}\text{H}_{24}\text{BrN}_2\text{NaO}_3$: 405.29 ($\text{M}+\text{Na}^+$); Found: 405.0 ($\text{M}+\text{Na}^+$)。 30

【3011】

2-([4'-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イルメチル]-カルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: 2-(4-ブロモ-ベンジルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.257g)、2-[5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.309g, W02008021927 A2に従って調製した)、 NaHCO_3 (0.186g) および $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.064g) の、 H_2O (2.0mL)/ジメトキシエタン (6.0mL) 中の混合物を、80°Cで16時間加熱した。反応物を冷却し、そして濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、 H_2O で洗浄した。水層をジクロロメタンで逆抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ(MgSO_4)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 50%~100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-([4'-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イルメチル]-カルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た (0.280g): LCMS-ESI⁺: calc'd for $\text{C}_{35}\text{H}_{46}\text{N}_5\text{O}_5$: 616.76 ($\text{M}+\text{H}^+$); Found: 616.1 ($\text{M}+\text{H}^+$)。 40

【3012】

[1-(2-[5-[4'-([1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジ 50

ン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:ジクロロメタン(5.0mL)中の2-({4'-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ピフェニル-4-イルメチル}-カルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.280g)を、ジオキサラン中4NのHCl(3.0mL)で周囲温度で2時間処理した。反応混合物を濃縮し、そして減圧下で一晩乾燥させて、黄色粉末(0.2548g)を得た。黄色粉末(0.129g)をDMF(2.0mL)に溶解し、そしてこの溶液に2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.090g)、4-メチルモルホリン(0.136mL)、続いてHATU(0.192g)を添加した。反応混合物を周囲温度で90分間攪拌し、次いで濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解し、そして希重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その水層をジクロロメタンで逆抽出し、そして合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、[1-(2-{5-[4'-({1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-メチル)-ピフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルをビス-TFA塩として得た(0.089mg)。

¹H-NMR: 300MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.40-8.37(m, 1H), 8.02(s, 1H), 7.83(d, J=8.4, 2H), 7.72(d, J=8.1, 2H), 7.63(d, J=8.4, 2H), 7.37-7.29(m, 3H), 4.90-4.87(m, 1H), 4.35-4.28(m, 3H), 4.03-3.95(m, 4H), 3.90-3.80(m, 3H), 3.53(s, 6H), 2.30-1.80(m, 10H), 0.90(d, J=6.9, 3H), 0.86(d, J=6.3, 3H), 0.78(d, J=6.6, 3H), 0.68(d, J=6.9, 3H)。

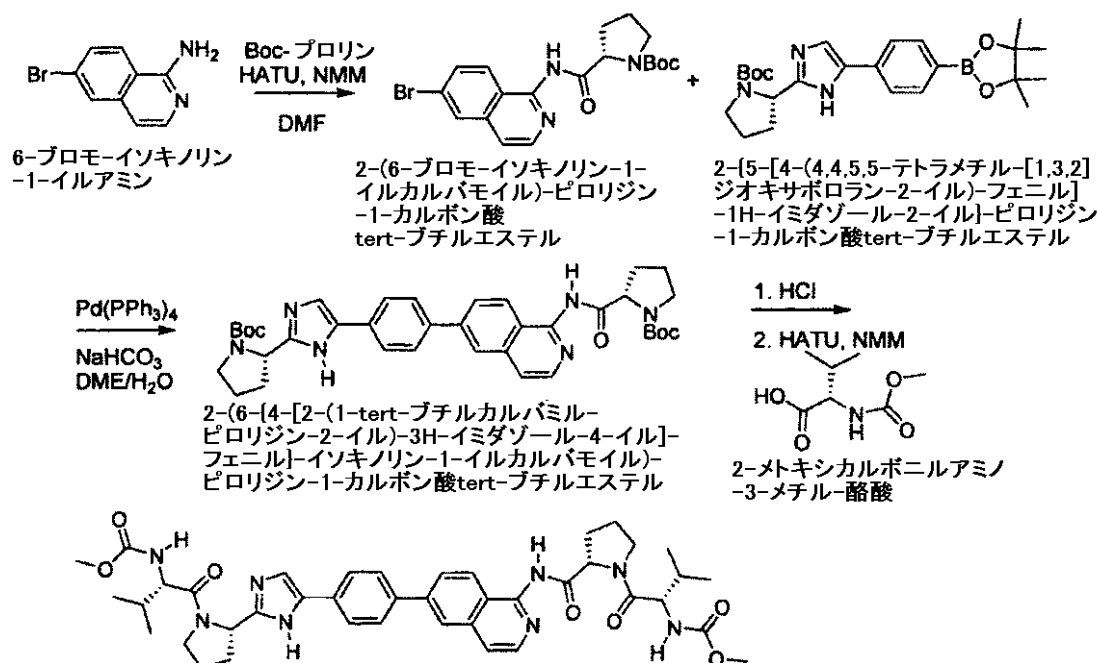
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₉H₅₀N₇O₇: 728.86 (M-H⁺); Found: 728.2 (M-H⁺)。

【3013】

(実施例AG1)

【3014】

【化691】



【3015】

2-(6-ブロモ-イソキノリン-1-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:6-ブロモ-イソキノリン-1-イルアミン(0.80g)、Boc-L-プロリン(0.803g)、および4-メチルモルホリン(0.83mL)のDMF(10mL)中の混合物に、HATU(1.39g)を添加した。反応混合物を6時間攪拌した。さらなるBoc-L-プロリン(0.803g)、4-メチルモルホリン(0.83mL)およびHATU(1.39g)を添加し、そして反応物を周囲温度で一晩攪拌し、次いで濃縮した

。その残渣を酢酸エチルに溶解し、そして10:1のH₂O/飽和重炭酸ナトリウム溶液、5%塩化リチウム溶液、ブラインで洗浄し、そして乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,20%~70% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-(6-プロモ-イソキノリン-1-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(1.74g): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₉H₂₃BrN₃O₃: 421.31 (M+H⁺); Found: 419.8, 421.8 (M+H⁺)。

【3016】

2-(6-{4-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-イソキノリン-1-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-(6-プロモ-イソキノリン-1-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.426g)、2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.405g,W02008021927 A2に従って調製した)とPd(PPh₃)₄(0.053g)との、2M水性K₂CO₃(1.4mL)/ジメトキシエタン(3.0mL)中の混合物を、90℃で16時間加熱した。反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,50%~100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-(6-{4-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-イソキノリン-1-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(0.272g): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₇H₄₅N₆O₅: 653.78 (M+H⁺); Found: 653.1 (M+H⁺)。

【3017】

[1-(2-{5-[4-(1-{[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-イソキノリン-6-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:ジクロロメタン(5.0mL)中の2-(6-{4-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-イソキノリン-1-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.272g)を、ジオキササン中4NのHCl(5.0mL)で周囲温度で2時間処理した。反応混合物を濃縮し、そしてエチルエーテルに懸濁させた。その固体を濾過により集め、エチルエーテルで洗浄し、そして減圧下で一晩乾燥させて、黄色粉末(0.2279g)を得た。黄色粉末(0.1005g)をDMF(1.5mL)に溶解し、そしてこの溶液に2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.061g)、4-メチルモルホリン(0.092mL)、続いてHATU(0.130g)を添加した。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈し、そして希重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、そして乾燥させた(MgSO₄)。有機層を濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini,5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、[1-(2-{5-[4-(1-{[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-イソキノリン-6-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルをビス-TFA塩として得た(0.093mg)。

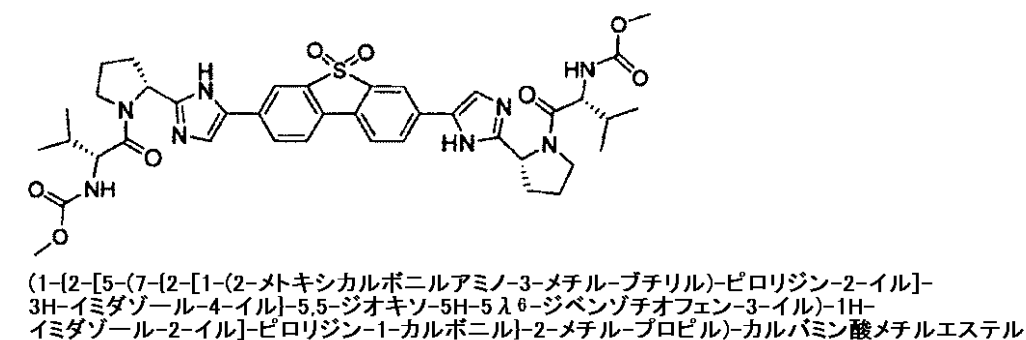
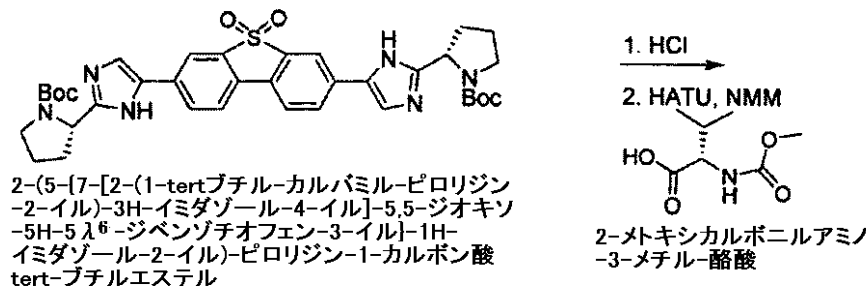
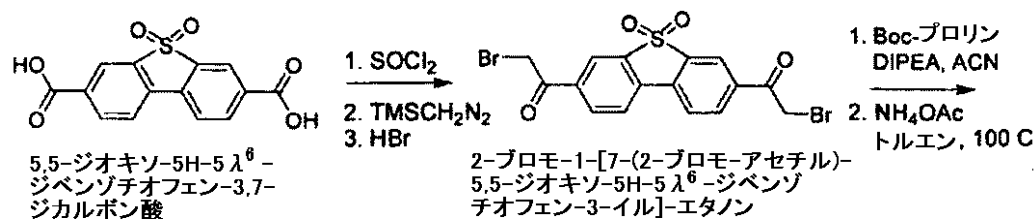
¹H-NMR: 300MHz, (DMSO-d₆) δ:8.36(s,1H),8.30-8.15(m,2H),8.13(s,1H),8.05-7.95(m,3H),7.88(d,J=8.7,2H),7.70(d,J=8.4,H),7.32(d,J=8.7,1H),7.29(d,J=8.7,1H),5.10-5.05(m,1H),4.70-4.65(m,1H),4.10-3.908(m,3H),4.03-3.95(m,4H),3.90-3.80(m,3H),3.49(s,6H),2.39-1.80(m,10H),0.90-0.70(m,12H): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₁H₅₁N₈O₇: 767.89 (M+H⁺); Found: 767.2 (M+H⁺)。

【3018】

(実施例AH1)

【3019】

【化 6 9 2】



【3020】

2-ブromo-1-[7-(2-ブromo-アセチル)-5,5-ジオキソ-5H-5λ⁶-ジベンゾチオフェン-3-イル]-エタノン: 5,5-ジオキソ-5H-5λ⁶-ジベンゾチオフェン-3,7-ジカルボン酸 (10.85g, 0L 'Khoukら. Russian J. Org. Chem. 2006, 42(8) 1164-1168に従って調製した) と塩化オキサリル (31.11mL) との、DMF (0.2mL) を含むジクロロメタン (250mL) 中の混合物を、周囲温度で6時間攪拌した。少量の固体物質を濾過により除去し、そしてその濾液を濃縮して、褐色固体を得た。

【3021】

この褐色固体をジクロロメタンに懸濁させ、そして0°Cまで冷却した。この混合物に、ヘキサン中2.0Mの(トリメチルシリル)ジアゾメタン (52.5mL) を添加し、そして16時間かけて周囲温度まで温めた。反応混合物を濃縮して、褐色残渣を得た。得られた褐色残渣を酢酸エチル (200mL) に懸濁させ、そして0°Cまで冷却した。酢酸中5.7Mの臭化水素酸 (15.3mL) をゆっくりと添加し、そして0°Cで1時間攪拌し、次いで周囲温度で1時間攪拌した。この反応混合物を固体重炭酸ナトリウムでクエンチし、そして30分間攪拌した。飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加すると、褐色の沈殿物が得られた。この固体を集め、H₂O、酢酸エチルで洗浄し、そして減圧下で乾燥させて、2-ブromo-1-[7-(2-ブromo-アセチル)-5,5-ジオキソ-5H-5λ⁶-ジベンゾチオフェン-3-イル]-エタノンを褐色固体として得た (25g): LC MS-ESI: calc'd for C₁₆H₁₁Br₂O₄S: 459.12 (M+H⁺); Found: 生成物の質量は観察されなかった。

【3022】

2-(5-{7-[2-(1-tertブチル-カルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-5,5-ジオキソ-5H-5λ⁶-ジベンゾチオフェン-3-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: 2-ブromo-1-[7-(2-ブromo-アセチル)-5,5-ジオキソ-5H-5λ⁶-ジベンゾチオフェン-3-イル]-エタノン (25g)、Boc-L-プロリン (15.82g) およびジイソプロピルエチルアミン (12.6mL) の、アセトニトリル (300mL) 中の混合物を周囲温度で3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、そして残渣を酢酸エチルに溶解し、ブライ

ンで洗浄し、そして酢酸エチル(3回)で逆抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 20%~800%

酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、黄色泡状物を得た(10g)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₆H₄₁N₂O₁₂S: 725.79 (M-H⁺); Found: 725.1 (M-H⁺)。この黄色泡状物(7g)と酢酸アンモニウム(3.72g)との、キシレン(20mL)中の混合物を、120℃で3.5時間攪拌し、次いで冷却した。酢酸エチルで希釈し、そして希重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その水層を酢酸エチル(3回)、次いでメタノールを含むジクロロメタン(3回)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 0%~5% メタノール/酢酸エチル)により精製して、2-(5-{7-[2-(1-tert-ブチル-カルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-5,5-ジオキソ-5H-5λ⁶-ジベンゾチオフェン-3-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た(4.56g): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₆H₄₃N₆O₆S: 687.82 (M+H⁺); Found: 687.0 (M+H⁺)。 10

【3023】

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-5,5-ジオキソ-5H-5λ⁶-ジベンゾチオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:ジクロロメタン(50mL)中の2-(5-{7-[2-(1-tert-ブチル-カルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-5,5-ジオキソ-5H-5λ⁶-ジベンゾチオフェン-3-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(4.56g)を、ジオキササン中4NのHCl(50mL)で、周囲温度で3時間処理した。反応混合物を濃縮し、エチルエーテルで粉砕し、そしてその橙色固体を減圧下で一晩乾燥させた。この橙色固体(0.15g)の一部をDMF(2.5mL)に溶解し、そしてこの溶液に2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.187g)、4-メチルモルホリン(0.13mL)、続いてHATU(0.184g)を添加した。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈し、希重炭酸ナトリウム溶液、5%塩化リチウム溶液、ブラインで洗浄し、乾燥させた(MgSO₄)。濃縮および分取逆相HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)による精製、および凍結乾燥により、(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-5,5-ジオキソ-5H-5λ⁶-ジベンゾチオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルをビス-TFA塩として得た(0.150mg): ¹H-NMR: 300MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.40-8.14(m, 8H), 7.33(d, J=8.1, 2H), 5.13-5.10(m, 2H), 4.13-4.07(m, 2H), 3.90-3.80(m, 4H), 3.53(s, 6H), 2.34-1.98(m, 10H), 0.85(d, J=6.6, 6H), 0.81(d, J=6.6, 6H)。 20

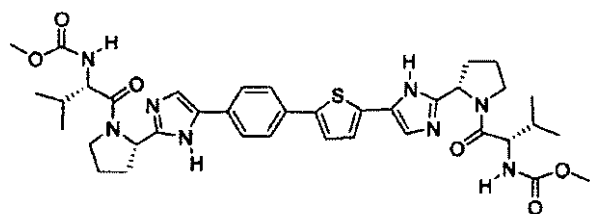
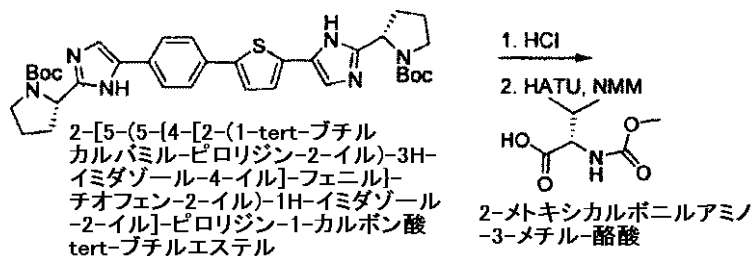
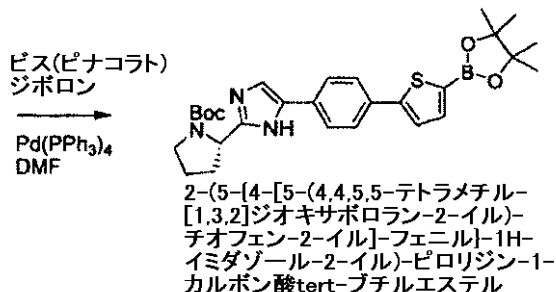
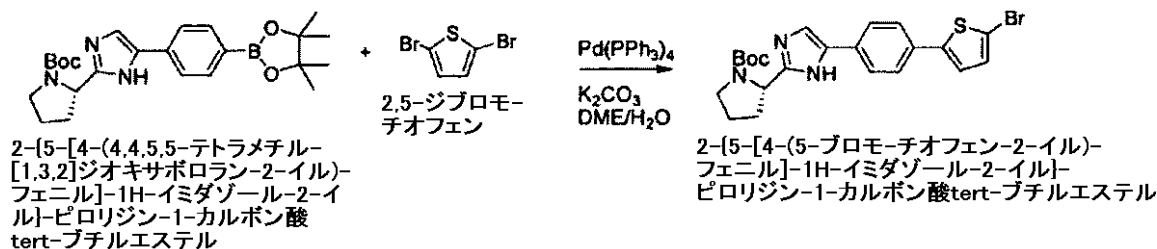
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₀H₄₉N₈O₈S: 801.92 (M+H⁺); Found: 801.2 (M+H⁺)。 30

【3024】

(実施例A11)

【3025】

【化 6 9 3】



[1-(2-{5-[4-(5-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-
3H-イミダゾール-4-イル]-チオフェン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン
-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

【3 0 2 6】

2-{5-[4-(5-ブromo-チオフェン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: 2,5-ジブromo-チオフェン (4.93g)、2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.896g, W02008021927 A2に従って調製した)、および $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.118g) の、2M K_2CO_3 (3.06mL) / ジメトキシエタン (6.12mL) 中の混合物を、90℃で8時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、そしてブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 0%~100% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、2-{5-[4-(5-ブromo-チオフェン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た (0.955g): LCMS-ESI⁺: calc'd for $\text{C}_{22}\text{H}_{25}\text{BrN}_3\text{O}_2\text{S}$: 475.42 ($\text{M}+\text{H}^+$); Found: 473.8, 475.9 ($\text{M}+\text{H}^+$)。 40

【3 0 2 7】

2-(5-[4-[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)-チオフェン-2-イル]-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: 2-{5-[4-(5-ブromo-チオフェン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (0.4807g)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.54g)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.058) および酢酸カリウム (0.257g) の、1,4-ジオキサン中の混合物を、90℃で16時間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグ 50

ラフィー(シリカゲル, 20%~80% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-(5-{4-[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)-チオフェン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.3752g)を褐色泡状物として得た: LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₈H₃₇BN₃O₄S: 522.48 (M+H⁺); Found: 521.9 (M+H⁺)。 10

【3028】

2-[5-(5-{4-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-チオフェン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: 2-(5-{4-[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)-チオフェン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.1050g)、2-(4-ブromo-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.070g, W02008021927 A2に従って調製した)およびPd(PPh₃)₄(0.012g)の、2.0Mの重炭酸ナトリウム溶液(0.33mL)およびジメトキシエタン(0.66mL)中の混合物を、マイクロ波照射下120℃で20分間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 50%~100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-[5-(5-{4-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-チオフェン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.069g)を褐色泡状物として得た: LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₄H₄₃N₆O₄S: 631.80 (M+H⁺); Found: 631.0 (M+H⁺)。 20

【3029】

[1-(2-{5-[4-(5-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-チオフェン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: ジクロロメタン(3.0mL)中の2-[5-(5-{4-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-チオフェン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.069g)をジオキサン中4NのHCl(3.0mL)で周囲温度で30分間処理した。反応混合物を濃縮し、そして減圧下で一晩乾燥させて、赤みがかった褐色の固体を得た(0.084g)。残渣をDMF(1.0mL)に溶解し、そしてこの溶液に2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.053g)、4-メチルモルホリン(0.083mL)、続いてHATU(0.113g)を添加した。反応混合物を周囲温度で1時間撹拌し、次いで酢酸エチルで希釈し、希重炭酸ナトリウム溶液、5%塩化リチウム溶液、ブラインで洗浄し、次いで乾燥させた(MgSO₄)。濃縮および分取逆相HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)による精製、および凍結乾燥により、[1-(2-{5-[4-(5-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-チオフェン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルをビス-TFA塩として得た(0.040mg)。 30

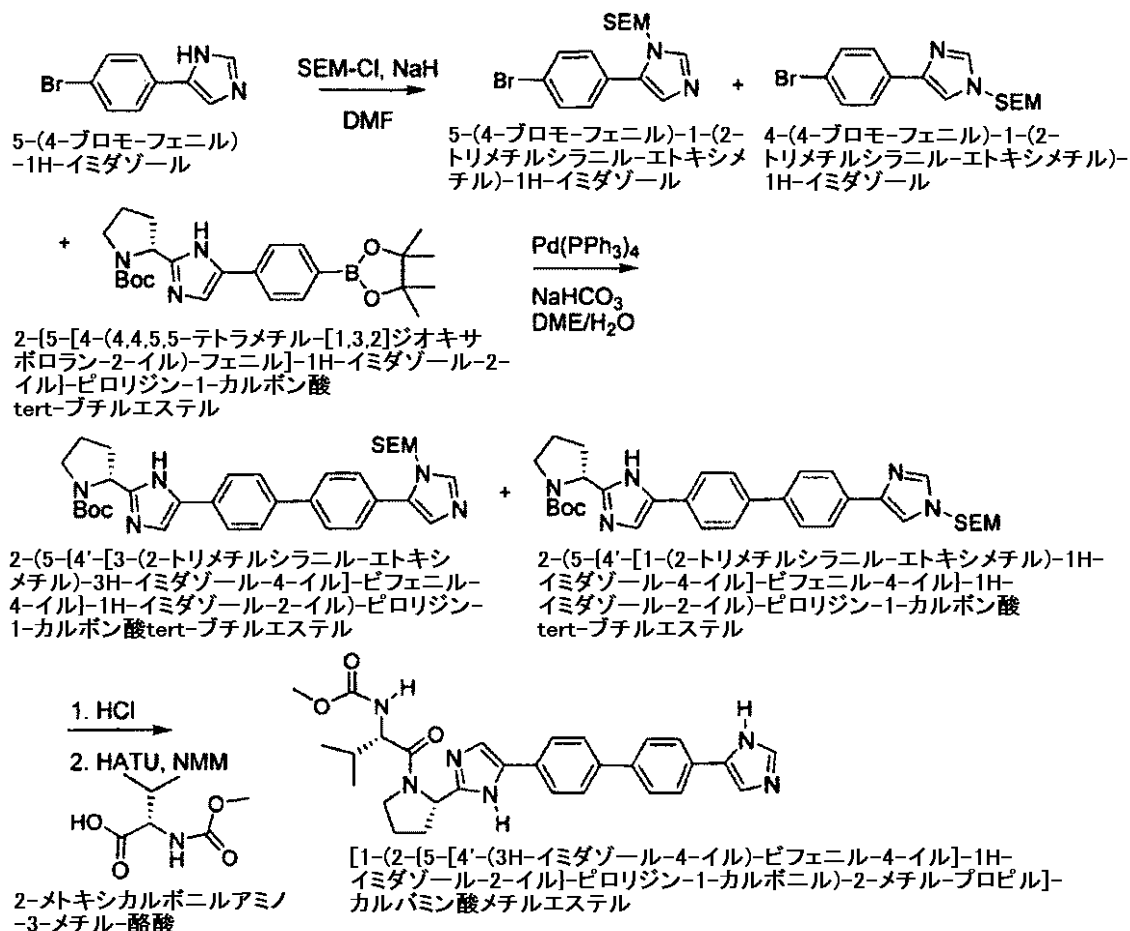
¹H-NMR: 300MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.09(s, 1H), 7.81 (br s, 4H), 7.65-7.60(m, 1H), 7.45-7.40(m, 1H), 7.402-7.30(m, 21H), 5.20-5.00(m, 2H), 4.10 (q, J=6.9, 3H), 3.90-3.80(m, 3H), 3.53(s, 6H), 2.40-1.90(m, 10H), 0.90-0.76(m, 12H): LCMS-ESI⁻: calc'd for C₃₈H₄₉N₈O₆S: 745.90 (M+H⁺); Found: 745.2 (M+H⁺)。 40

【3030】

(実施例AJ1)

【3031】

【化 6 9 4】



10

20

【3 0 3 2】

5-(4-ブロモ-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール
 および4-(4-ブロモ-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール:5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール(0.997g)のDMF(15.0mL)中の溶液に、0℃で、60%水素化ナトリウム(0.197g)を添加した。5分間攪拌した後に、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(1.18mL)を添加し、そして反応混合物を2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルに溶解した。有機層を5%塩化リチウム溶液(2回)、ブラインで洗浄し、そして乾燥させた(MgSO₄)。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 酢酸エチル/ヘキサン)による精製により、5-(4-ブロモ-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾールと4-(4-ブロモ-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾールとの1:1混合物を得た(0.89g): LCM S-ESI⁺: calc'd for C₁₅H₂₂BrN₂OSi: 354.33 (M+H⁺); Found: 生成物の質量は観察されなかった。

30

【3 0 3 3】

2-(5-[4'-(3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび2-(5-[4'-(1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:5-(4-ブロモ-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾールと4-(4-ブロモ-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾールとの1:1混合物(0.145g)、2-[5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.150g, WO2008021927 A2に従って調製した)、およびPd(PPh₃)₄(0.020g)の、水性K₂CO₃溶液(0.51mL)/ジメトキシエタン(1.5mL)中の混合物を、80℃で18時間加熱し

40

50

た。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮した。その残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 50%~100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-(5-{4'-[3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルと2-(5-{4'-[1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルとの1:1混合物を得た(0.0998g): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₃H₄₄N₅O₃Si: 586.82 (M+H⁺); Found: 586.0 (M+H⁺)。

【3034】

10

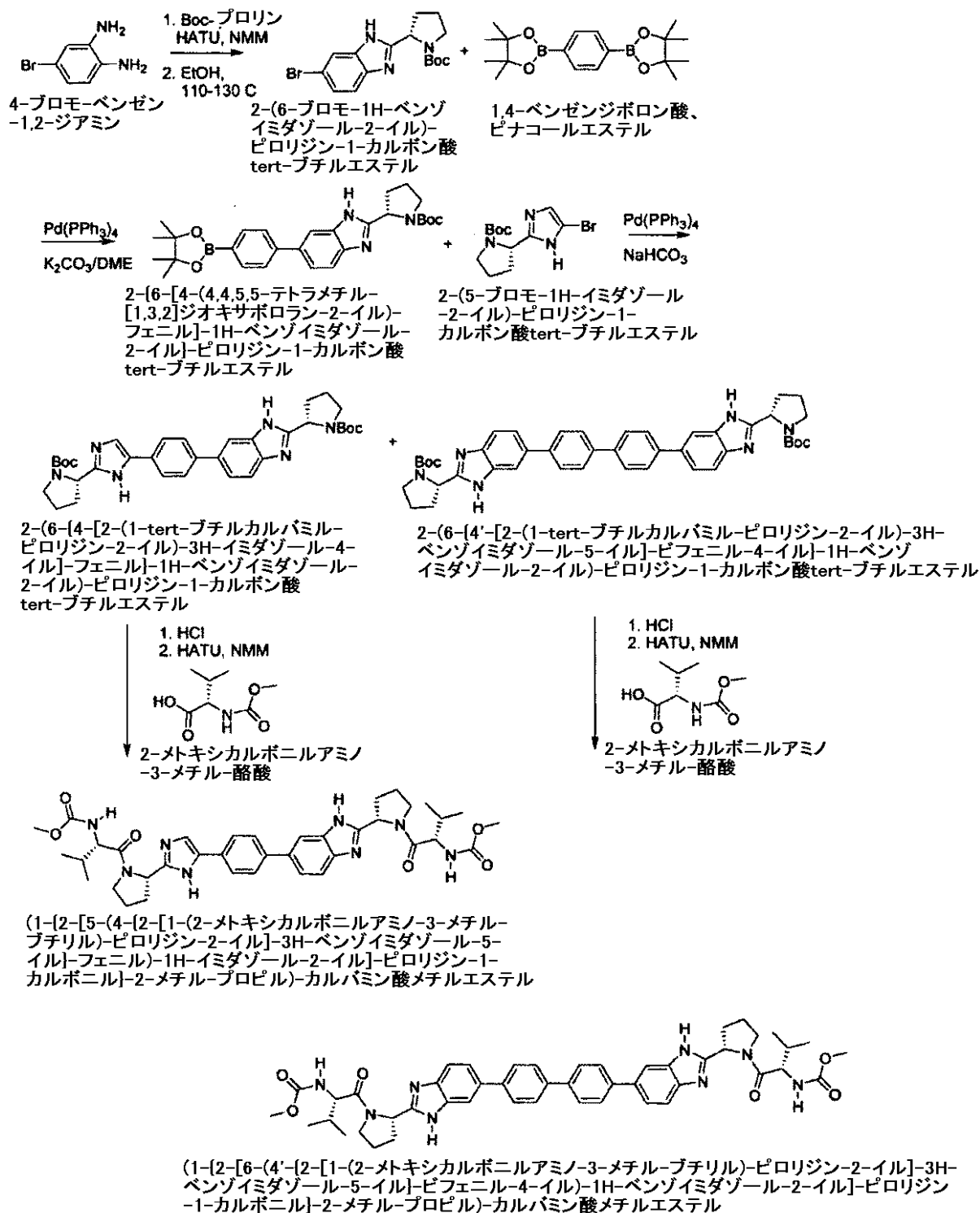
[1-(2-{5-[4'-(3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:ジクロロメタン(3.0mL)中の2-(5-{4'-[3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルと2-(5-{4'-[1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルとの1:1混合物(0.0998g)をトリフルオロ酢酸(3.0mL)で周囲温度で18時間処理した。反応混合物を濃縮し、アセトニトリルと一緒にエバポレートし、そして分取逆相HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製し、そして濃縮して、黄色フィルム(0.087g)を得た。残渣をDMF(1.0mL)に溶解し、そしてこの溶液に2-20
メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.023g)、4-メチルモルホリン(0.055mL)、続いてHATU(0.049g)を添加した。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、そして希重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、そして乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、[1-(2-{5-[4'-(3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルをビス-TFA塩として得た(0.016mg): ¹H-NMR: 300MHz, (DMSO-d₆) δ: 9.10(s, 1H), 8.20(s, 1H), 8.05(br s, 1H), 7.93-7.80(m, 8H), 7.32(d, J=7.8, 1H), 5.20-5.12(m, 1H), 4.15-4.05(m, 1H), 3.85-3.80(m, 3H), 3.54(s, 3H), 2.40-1.85(m, 6H), 0.83(d, J=7.2, 3H), 0.80(d, J=6.9, 3H): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₉H₃₃N₆O₃: 513.61 (M+H⁺); Found: 513.1 (M+H⁺)。 30

【3035】

(実施例AK1およびAL1)

【3036】

【化 6 9 5】



10

20

30

40

【3 0 3 7】

2-(6-プロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: 4-プロモ-ベンゼン-1,2-ジアミン (5.0g)、Boc-L-プロリン (6.0g)、および 4-メチルモルホリン (5.88mL) の DMF (100mL) 中の混合物に、HATU (10.7g) を添加した。反応混合物を 16 時間攪拌し、次いで濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、そして 5% 塩化リチウム溶液 (2 回)、ブラインで洗浄し、そして乾燥させ (MgSO_4)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 30%~60% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、暗褐色の泡状物にした。褐色泡状物をエタノール (100mL) に溶解し、そして密封チューブ内で 10°C ~ 130°C で 2 日間加熱した。反応物を冷却し、そして濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、そして 1N の HCl (3 回) で抽出した。水層を 50% の NaOH 溶液で pH 10 に塩基性化し、そ

50

して酢酸エチル(2回)で抽出した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,0%~10%イソプロパノール/ヘキサン)により精製して、2-(6-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(6.5g)をオフホワイトの泡状物として得た: LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₆H₂₁BrN₃O₂: 367.26 (M+H⁺); Found: 365.8, 367.8 (M+H⁺)。

【3038】

2-{6-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-(6-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.257g)、1,4-ベンゼンジボロン酸、ピナコールエステル(1.158g)、Pd(PPh₃)₄(0.041g)および炭酸カリウム(0.485g)の、H₂O(2.0mL)/ジメトキシエタン(5.0mL)中の混合物を、マイクロ波中120℃で30分間加熱した。反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,20%~70% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-{6-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(0.187g): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₈H₃₇BN₃O₄: 490.42 (M+H⁺); Found: 490.0 (M+H⁺)。

【3039】

2-(6-{4-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-{6-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.116g)、2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.112g,WO2008021927 A2に従って調製した)およびPd(PPh₃)₄(0.014g)の、2.0M炭酸カリウム溶液(0.35mL)およびジメトキシエタン(1.0mL)中の混合物を、90℃で6時間加熱した。さらなるPd(PPh₃)₄(0.014g)を添加し、そして反応を12時間続けた。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、H₂O、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,1%~30% イソプロパノール/ヘキサン)および分取逆相HPLC(Gemini,5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製して、2-(6-{4-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.035g)をビス-TFA塩として得た: LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₄H₄₃N₆O₄: 599.74 (M+H⁺); Found: 599.1 (M+H⁺)。反応副生成物もまた単離し、そしてビス-TFA塩として、2-(6-{4'-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.013g)であると決定した: LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₄₉N₆O₄: 725.89. (M+H⁺); Found: 725.1 (M+H⁺)。

【3040】

(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:ジクロロメタン(1.0mL)中の2-(6-{4-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.035g)を、ジオキササン中4NのHCl(1.0mL)で周囲温度で1時間処理した。反応混合物を濃縮し、そして減圧下で乾燥させた。その残渣をDMF(1.0mL)に溶解し、そしてこの溶液に2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.0155g)、4-メチルモルホリン(0.023mL)、続いてHATU(0.033g)を添加した。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈し、そして希重炭酸ナトリウム溶液、5%塩化リチウム溶液、ブラインで洗浄し、そして乾燥させた(MgSO₄)。有機層を濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini,5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、(1-{2-[5-(4-{2-

[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルをビス-TFA塩として得た(0.0226g)。

$^1\text{H-NMR}$: 300MHz, (CD_3OD) δ : 7.98(s, 1H), 7.90-7.70(m, 8H), 5.32(t, J=6.9, 1H), 5.21(t, J=6.9, 1H), 4.22(dd, J=10.8, 6.9, 2H), 4.10-3.80(m, 4H), 3.61(s, 6H), 2.65-1.80(m, 10H), 0.950-0.80(m, 12H); LCMS-ESI $^-$: calc'd for $\text{C}_{38}\text{H}_{49}\text{N}_8\text{O}_6$: 713.84 ($\text{M}+\text{H}^+$); Found: 713.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【3041】

(実施例AL1)

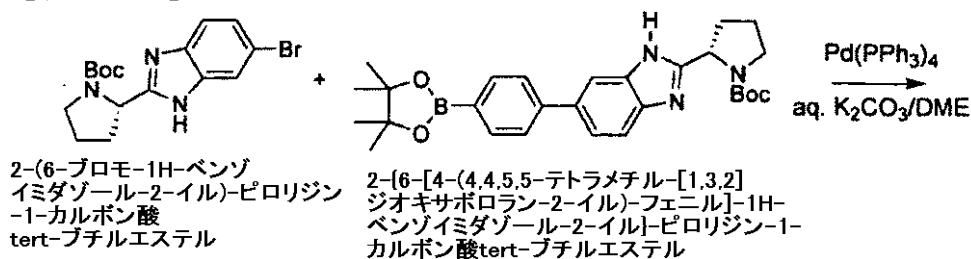
(1-{2-[6-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル: ジクロロメタン(1.0mL)中の2-(6-{4'-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.013g)を、ジオキサン中4NのHCl(1.0mL)で周囲温度で1時間処理した。反応混合物を濃縮し、そして減圧下で乾燥させた。その残渣をDMF(1.0mL)に溶解し、そしてこの溶液に2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.0155g)、4-メチルモルホリン(0.023mL)、続いてHATU(0.033g)を添加した。1時間攪拌した後に、周囲温度で、さらなる2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.0155g)、HATU(0.033g)を添加し、次いで4-メチルモルホリン(0.023mL)を添加した。30分間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして希重炭酸ナトリウム溶液、5%塩化リチウム溶液、ブラインで洗浄し、そして乾燥させた(MgSO_4)。有機層を濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/ H_2O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、(1-{2-[6-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルをビス-TFA塩として得た(0.0106g)。 $^1\text{H-NMR}$: 300MHz, (CD_3OD) δ : 8.00(s, 2H), 7.90-7.70(m, 14H), 5.40-5.35(m, 2H), 4.28(d, J=7.2, 2H), 4.15-3.85(m, 5H), 3.67(s, 6H), 2.65-2.06(m, 10H), 0.95(d, J=6.6, 6H), 0.88(d, J=6.6, 6H); LCMS-ESI $^-$: calc'd for $\text{C}_{48}\text{H}_{55}\text{N}_8\text{O}_6$: 839.99 ($\text{M}+\text{H}^+$); Found: 839.4 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【3042】

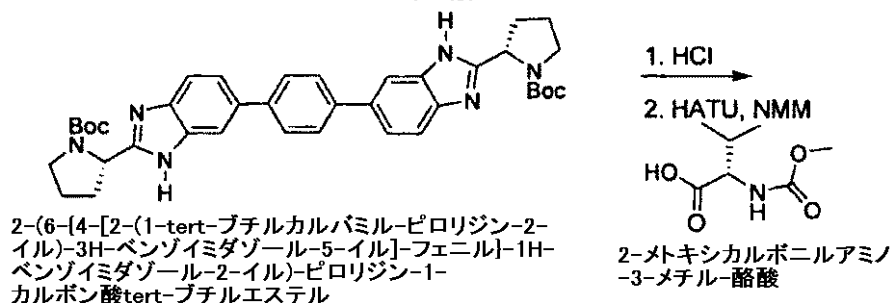
(実施例AM1)

【3043】

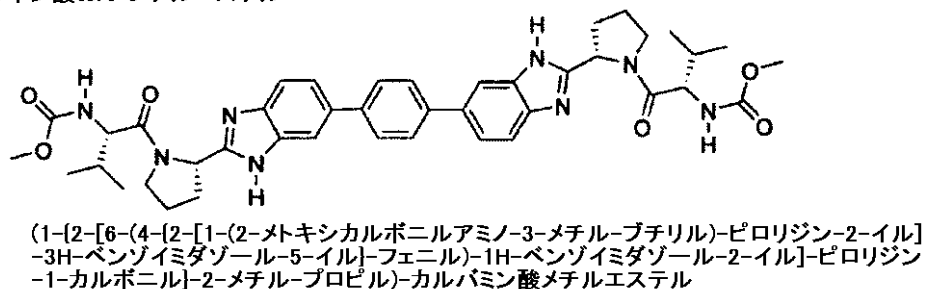
【化 6 9 6】



10



20



【3 0 4 4】

2-(6-[4-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[6-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.052g)、2-(6-ブromo-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.052g)およびPd(PPh₃)₄(0.0069g)の、2.0Mの炭酸カリウム溶液(0.18mL)およびジメトキシエタン(0.36mL)中の混合物を、マイクロ波中110℃で30分間、次いで120℃で60分間加熱した。さらなるPd(PPh₃)₄(0.069g)を添加し、そして反応物を90℃で12時間、慣習的に(conventionally)加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 1%~20% イソプロパノール/ヘキサン)および分取逆相HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製して、2-(6-[4-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.0315g)をビス-TFA塩として得た:

30

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₈H₄₅N₆O₄: 649.79 (M+H⁺); Found: 649.1 (M+H⁺).

40

【3 0 4 5】

(1-[2-[6-[4-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2-(6-[4-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.0315g)のジクロロメタン(2.0mL)中の溶液を、ジオキササン中4NのHCl(1.0mL)で周囲温度で1時間処理した。反応混合物を濃縮し、そして減圧下で乾燥させた。その残渣をDMF(1.0mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.0128g)、4-メチルモルホリン(0.023mL)、続いてHATU(0.027g)を添加した。反応混合物を周囲温度で1

50

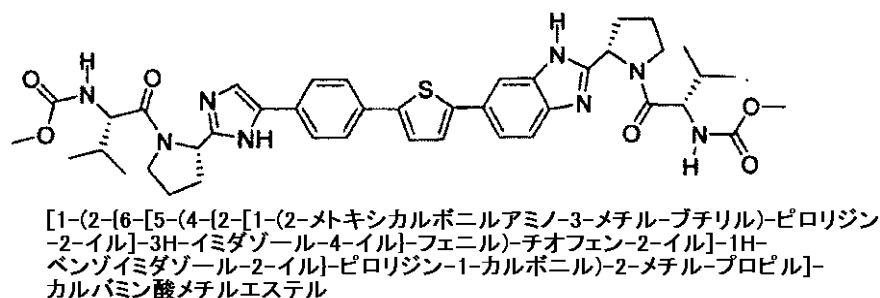
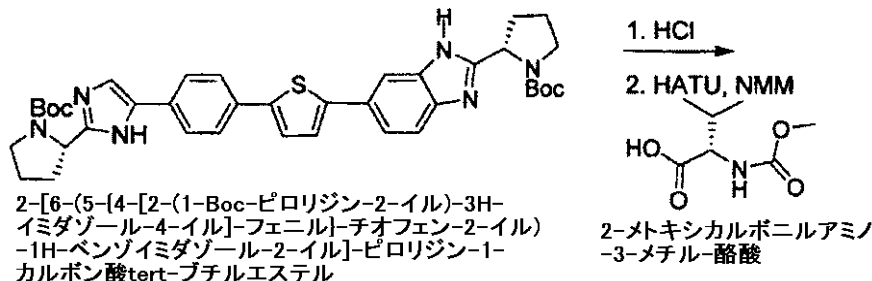
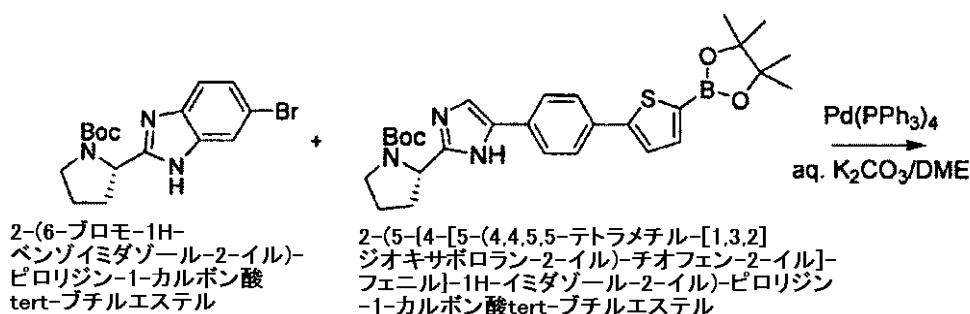
時間攪拌し、そしてさらなる4-メチルモルホリン(0.023mL)を添加した。30分間攪拌した後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして希重炭酸ナトリウム溶液、5%塩化リチウム溶液、ブラインで洗浄し、そして乾燥させた(MgSO₄)。有機層を濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルをビス-TFA塩として得た(0.0263g)。¹H-NMR: 300MHz, (CD₃OD) δ: 8.00(s, 2H), 7.90-7.70(m, 8H), 5.40-5.35(m, 2H), 4.28(d, J=7.2, 2H), 4.15-3.85(m, 4H), 3.67(s, 6H), 2.65-2.06(m, 10H), 0.95(d, J=6.6, 6H), 0.88(d, J=6.6, 6H): LCMS-ESI⁻: calc'd for C₄₂H₅₁N₈O₆: 763.90 (M+H⁺); Found: 763.3 (M+H⁺)。

【3046】

(実施例AN1)

【3047】

【化697】



【3048】

2-[6-(5-[4-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル]-チオフェン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: 2-(5-[4-[5-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサスポラン-2-イル)-チオフェン-2-イル]-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.110g)、2-(6-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.115g)およびPd(PPh₃)₄(0.012g)の、2.0Mの炭酸カリウム溶液(0.32mL)およびジメトキシエタン(0.64mL)中の混合物を、マイクロ波中110℃で30分間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 50%~100% 酢酸エチル/ヘキサン)および分取逆相HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により

精製して、2-[6-(5-{4-[2-(1-ホルミル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-チオフェン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.085g)をビス-TFA塩として得た: LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₈H₄₅N₆O₄S: 681.86 (M+H⁺); Found: 681.0 (M+H⁺)。

【3049】

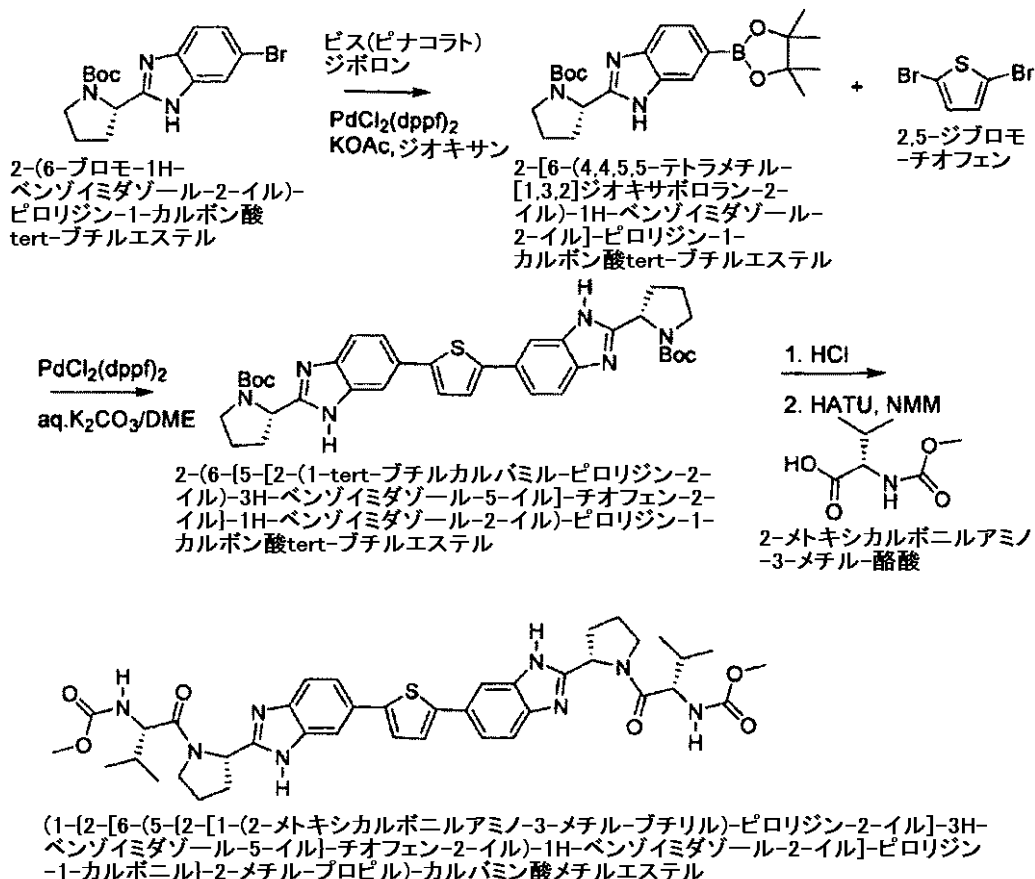
[1-(2-{6-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-チオフェン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:2-[6-(5-{4-[2-(1-ホルミル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-チオフェン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.085g)のジクロロメタン(2.0mL)中の溶液を、ジオキサン中4NのHCl(2.0mL)で周囲温度で1.5時間処理した。反応混合物を濃縮し、そして減圧下で乾燥させた。その残渣をDMF(1.0mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.033g)、4-メチルモルホリン(0.060mL)、続いてHATU(0.070g)を添加した。反応混合物を周囲温度で45分間攪拌し、そして反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして希重炭酸ナトリウム溶液、5%塩化リチウム溶液、ブラインで洗浄し、そして乾燥させた(MgSO₄)。有機層を濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、[1-(2-{6-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-チオフェン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルをビス-TFA塩として得た(0.048mg): ¹H-NMR: 300MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.09(br s, 1H), 7.90-7.75(m, 8H), 7.70-7.55(m, 4H), 7.34(d, J=8.1, 2H), 5.25-5.10(m, 2H), 4.20-4.15(m, 4H), 4.15-3.85(m, 4H), 3.54(s, 6H), 2.50-1.85(m, 10H), 0.87-0.75(m, 12H): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₂H₅₁N₈O₆S: 795.96 (M+H⁺); Found: 795.2 (M+H⁺)。

【3050】

(実施例A01)

【3051】

【化 6 9 8】



10

20

【3 0 5 2】

2-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:2-(6-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.450g)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.655g)、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.050g)および酢酸カリウム(0.314g)の、1,4-中の混合物を、90℃で16時間加熱した。反応混合物を周囲温度まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 30%~70% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.452g)をオフホワイトの泡状物として得た: LCMS-ESI⁺: calc'd for $\text{C}_{22}\text{H}_{33}\text{BN}_3\text{O}_4$: 414.32 (M+H⁺); Found: 414.0 (M+H⁺)。 30

【3 0 5 3】

2-(6-{5-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-チオフェン-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:2-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.149g)、2,5-ジブロモ-チオフェン(0.035g)および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})_2$ (0.006g)の、2.0Mの炭酸カリウム溶液(0.36mL)およびジメトキシエタン(1.0mL)中の混合物を、90℃で18時間加熱した。さらに2Mの炭酸カリウム溶液(0.36mL)および $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ (0.006g)を添加し、そして反応を48時間続けた。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/ H_2O + 0.1% TFA)を使用して精製して、2-(6-{5-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-チオフェン-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.0475g)をビス-TFA塩として得た: LCMS-ESI⁺: calc'd for $\text{C}_{36}\text{H}_{43}\text{N}_6\text{O}_4\text{S}$: 655.82 (M+H⁺); Found: 655.0 (M+H⁺)。 40 50

【3054】

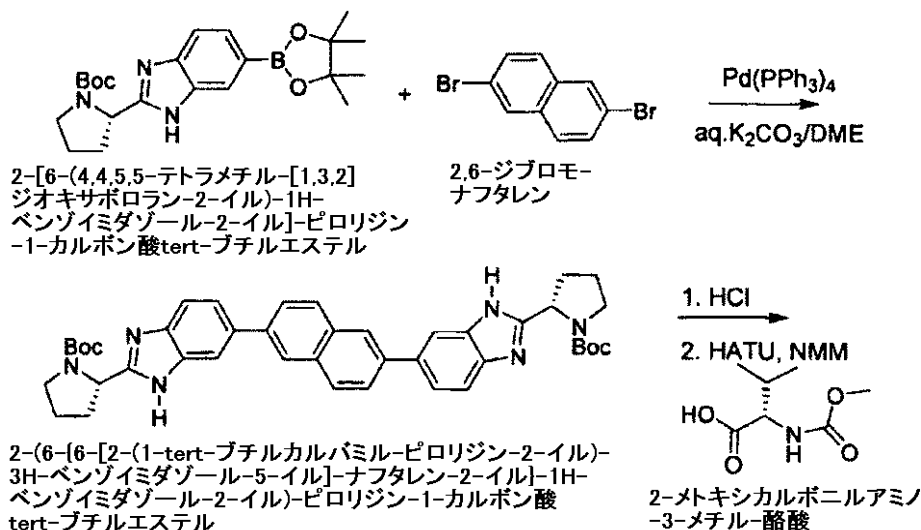
(1-{2-[6-(5-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-チオフエン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2-(6-{5-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-チオフエン-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.0475g)のジクロロメタン(1.0mL)中の溶液を、ジオキサン中4NのHCl(1.0mL)で周囲温度で1.5時間処理した。反応混合物を濃縮し、そして減圧下で乾燥させた。その残渣をDMF(1.0mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.0196g)、4-メチルモルホリン(0.035mL)、続いてHATU(0.042g)を添加した。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、そしてさらなる4-メチルモルホリン(0.023mL)を添加した。30分間攪拌した後に、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして希重炭酸ナトリウム溶液、5%塩化リチウム溶液、ブラインで洗浄し、そして乾燥させた(MgSO₄)。有機層を濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、(1-{2-[6-(5-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-チオフエン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルをビス-TFA塩として得た(0.0296g): ¹H-NMR: 300MHz, (DMSO-d₆) δ: 7.91(s, 2H), 7.71(s, 4H), 7.61(s, 2H), 7.35(d, J=9.0, 2H), 5.25-5.15(m, 2H), 4.15-4.00(m, 4H), 3.95-3.75(m, 4H), 3.54(s, 6H), 2.25-1.85(m, 10H), 0.83(d, J=6.6, 6H), 0.79(d, J=6.9, 6H); LCMS-ESI⁻: calc'd for C₄₀H₄₉N₈O₆S: 769.92 (M+H⁺); Found: 769.2 (M+H⁺)。 10 20

【3055】

(実施例AP1)

【3056】

【化699】



30

40

【3057】

2-(6-{6-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ナフタレン-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル 50

-イル]-ナフタレン-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.170g)、2,6-ジブromo-ナフタレン、(0.047g)およびPd(PPh₃)₄(0.0095g)の、2.0Mの炭酸カリウム溶液(0.41mL)およびジメトキシエタン(0.8mL)中の混合物を、マイクロ波中110℃で40分間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,50%~100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-(6-{6-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ナフタレン-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.0961g)を黄色フィルムとして得た: LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₂H₄₇N₆O₄: 699.85 (M+H⁺); Found: 699.1 (M+H⁺)。 10

【3058】

(1-{2-[6-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ナフタレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2-(6-{6-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ナフタレン-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.0961g)のジクロロメタン(2.0mL)中の溶液を、ジオキササン中4NのHCl(1.0mL)で周囲温度で1時間処理した。反応混合物を濃縮し、そして減圧下で乾燥させた。その残渣をDMF(1.1mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.0501g)、4-メチルモルホリン(0.091mL)、続いてHATU(0.107g)を添加した。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌し、酢酸エチルで希釈し、そして希重炭酸ナトリウム溶液、5%塩化リチウム溶液、ブラインで洗浄し、そして乾燥させた(MgSO₄)。有機層を濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini,5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、(1-{2-[6-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ナフタレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルをビス-TFA塩として得た(0.035mg): ¹H-NMR: 300MHz, (DMSO-d₆) δ:8.33(s,2H),8.18-8.01(m,4H),7.95-7.80(m,5H),7.35(d,J=8.70,2H),5.25-5.15(m,2H),4.20-4.00(m,4H),3.95-3.75(m,4H),3.55(s,6H),2.55-1.90(m,10H),0.84(d,J=6.6,6H),0.79(d,J=6.9,6H); LCMS-ESI⁻: calc'd for C₄₆H₅₃N₈O₆: 813.96 (M+H⁺); Found: 813.3 (M+H⁺)。 20

【3059】

(実施例AQ1)

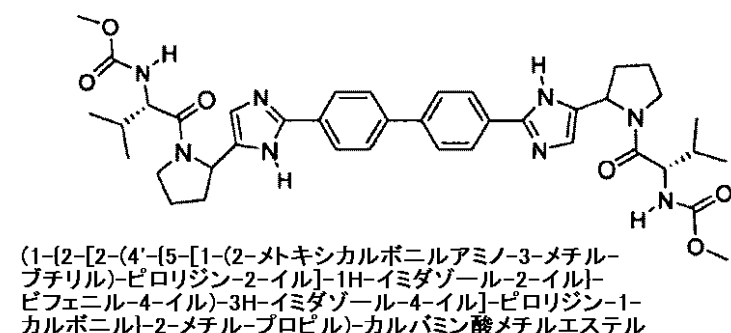
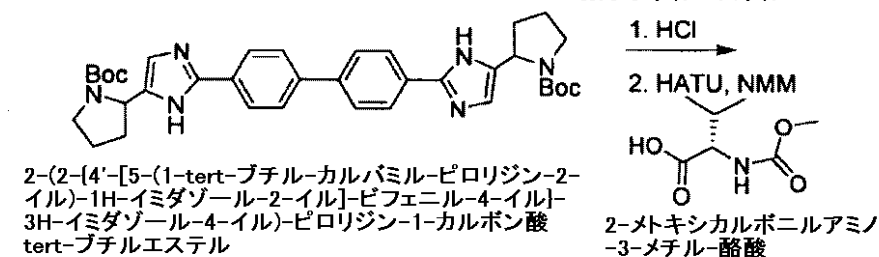
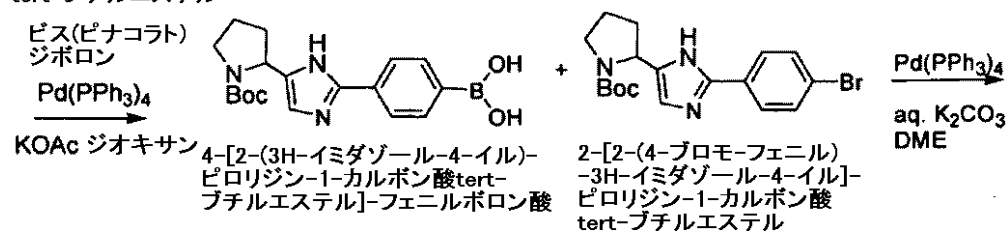
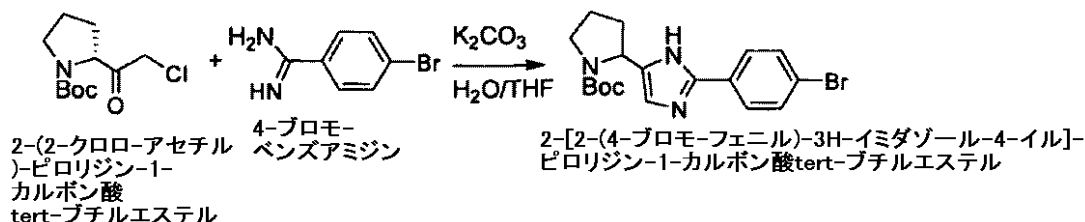
【3060】

10

20

30

【化700】



【3061】

2-[2-(4-ブロモ-フェニル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:4-ブロモ-ベンズアミジン(0.202g)と炭酸カリウム(0.237g)との、 H_2O (0.286mL)およびTHF(1.1mL)中の混合物を、65℃まで加熱した。THF(0.7mL)中の2-(2-クロロ-アセチル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.106g)を1時間かけて添加し、そして反応混合物を65℃で18時間加熱した。反応混合物を約0.5mLまで濃縮し、そして酢酸エチルで抽出した。有機層を H_2O 、ブラインで洗浄し、そして乾燥させ(MgSO_4)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,20%~100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-[2-(4-ブロモ-フェニル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.075g)を橙色フィルムとして得た: LCMS-ESI⁺: calc'd for $\text{C}_{18}\text{H}_{23}\text{BrN}_3\text{O}_2$: 393.30 ($\text{M}+\text{H}^+$); Found: 391.8, 393.83 ($\text{M}+\text{H}^+$)。 40

【3062】

4-[2-(3H-イミダゾール-4-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル]-フェニルボロン酸:2-[2-(4-ブロモ-フェニル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.075g)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.102g)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.011g)および酢酸カリウム(0.049g)の、1,4-ジオキサン(1.5mL)中の混合物を、100℃で16時間加熱した。さらなる $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.011g)を添加し、そしてこの反応を24時間続けた。反応混合物を周囲温度まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini,5%~100% ACN/ H_2O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、4-[2-(3H-イミダゾール-4-イル)- 50

ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル]-フェニルボロン酸(0.027g)を白色粉末として得た: LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₈H₂₅BN₃O₄: 357.21 (M+H⁺); Found: 357.9 (M+H⁺)。

【3063】

2-(2-{4'-[5-(1-tert-ブチル-カルバミル-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ビフェニル-4-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:4-[2-(3H-イミダゾール-4-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル]-フェニルボロン酸(0.0098g)、2-[2-(4-ブromo-フェニル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.0118g)およびPd(PPh₃)₄(0.0012g)の、2.0Mの炭酸カリウム溶液(0.031mL)およびジメトキシエタン(0.8mL)中の混合物を、90℃で18時間加熱した。PdCl₂(dppf)(0.003g)を添加し、そして反応混合物を、100℃で18時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)を使用して精製した。生成物を凍結乾燥させて、2-(2-{4'-[5-(1-tert-ブチル-カルバミル-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ビフェニル-4-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.0018g)を白色粉末として得た: LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₆H₄₅N₆O₄: 624.77 (M+H⁺); Found: 625.0 (M+H⁺)。

【3064】

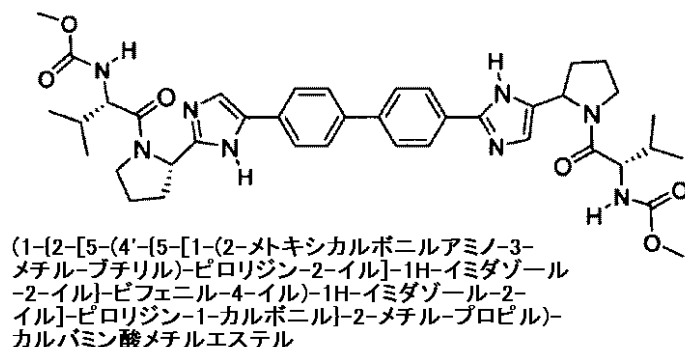
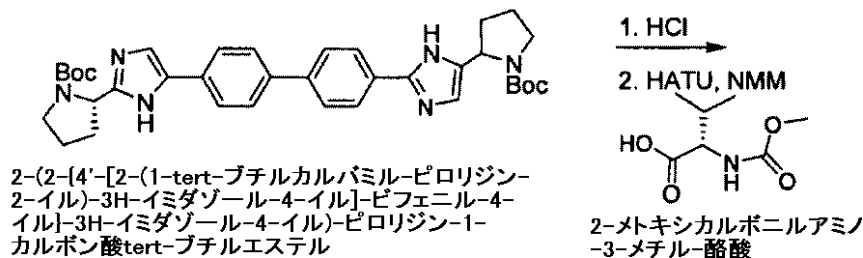
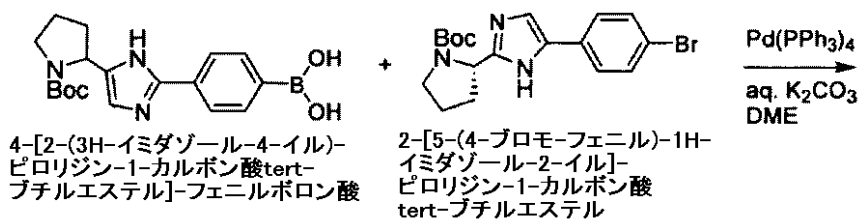
(1-{2-[2-(4'-{5-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ビフェニル-4-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2-(2-{4'-[5-(1-tert-ブチル-カルバミル-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ビフェニル-4-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.0018g)のジクロロメタン(0.5mL)中の溶液を、ジオキサン中4NのHCl(0.5mL)で周囲温度で1時間処理した。反応混合物を濃縮し、そして減圧下で乾燥させた。その残渣をDMF(0.4mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.0008g)、4-メチルモルホリン(0.0024mL)、続いてHATU(0.0016g)を添加した。反応混合物を周囲温度で1.5時間攪拌し、次いで分取逆相HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、(1-{2-[2-(4'-{5-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ビフェニル-4-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを、ビス-TFA塩のジアステレオマーの混合物として得た(0.0017g): ¹H-NMR: 300MHz, (CD₃OD) δ: 8.10-7.95(m, 8H), 7.55-7.40(m, 2H), 5.25-5.15(m, 2H), 4.20-3.65(m, 6H), 3.62(s, 6H), 2.40-1.90(m, 10H), 1.05-0.85(m, 12H); LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₀H₅₁N₈O₆: 739.88 (M+H⁺); Found: 739.3 (M+H⁺)。

【3065】

(実施例AR1)

【3066】

【化 7 0 1】



【3 0 6 7】

2-(2-{4'-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:4-[2-(3H-イミダゾール-4-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル]-フェニルボロン酸(0.0177g)、2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.0148g)およびPd(PPh₃)₄(0.0022g)、PdCl₂(dppf)(0.0016g)の、2.0Mの炭酸カリウム溶液(0.056mL)およびジメトキシエタン(0.8 mL)中の混合物を、90℃で18時間加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)を使用して精製した。生成物を凍結乾燥させて、2-(2-{4'-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.0066g)を白色粉末として得た: LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₆H₄₅N₆O₄: 624.77 (M+H⁺); Found: 625.0 (M+H⁺)。 30

【3 0 6 8】

(1-{2-[5-(4'-[5-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2-(2-{4'-[2-(1-tert-ブチルカルバミル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.0066g)のジクロロメタン(0.5mL)中の溶液を、ジオキサン中4NのHCl(0.5mL)で周囲温度で1時間処理した。反応混合物を濃縮し、そして減圧下で乾燥させた。その残渣をDMF(0.4mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.0028g)、4-メチルモルホリン(0.012mL)、続いてHATU(0.006g)を添加した。反応混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで分取逆相HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、(1-{2-[5-(4'-[5-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ビフェニル-4-イル)-1H- 40 50

イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを、ビス-TFA塩のジアステレオマーの混合物として得た(0.0081g): $^1\text{H-NMR}$: 300MHz, (CD_3OD) δ : 8.05-7.80(m, 9H), 7.55-7.40(m, 1H), 5.25-5.15(m, 2H), 4.20-3.65(m, 6H), 3.62(s, 6H), 2.55-1.95(m, 10H), 1.05-0.85(m, 12H); LCMS-ESI $^+$: calc'd for $\text{C}_{40}\text{H}_{51}\text{N}_8\text{O}_6$: 739.88 ($\text{M}+\text{H}^+$); Found: 739.3 ($\text{M}+\text{H}^+$).

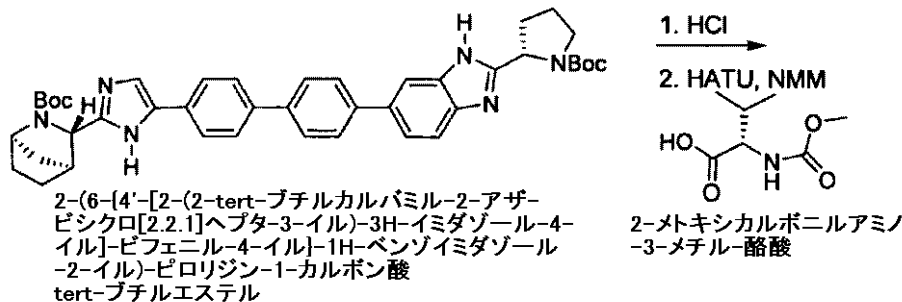
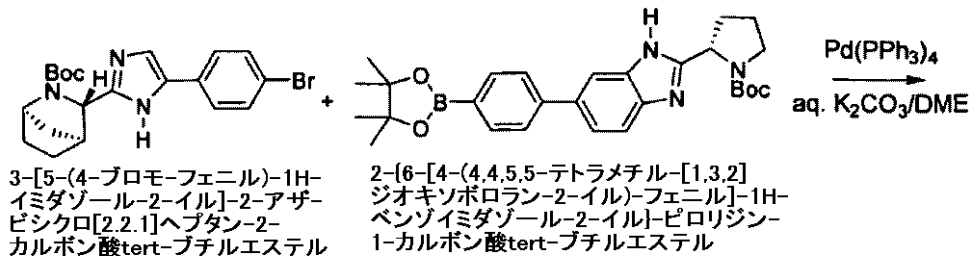
【3069】

(実施例AS1)

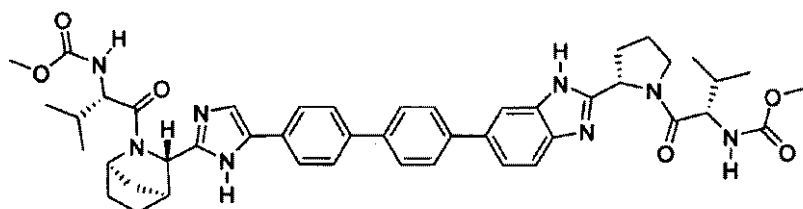
【3070】

【化702】

10



20



(1-{2-[6-(4'-[2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

30

【3071】

2-(6-{4'-[2-(2-tert-ブチルカルバミル-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: 2-[6-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.142g)、3-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.1013g)およびPd(PPh₃)₄(0.014g)の、2.0Mの炭酸カリウム溶液(0.036mL)およびジメトキシエタン(0.8mL)中の混合物を、マイクロ波中110℃で30分間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)を使用して精製した。生成物を凍結乾燥させて、2-(6-{4'-[2-(2-tert-ブチルカルバミル-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.128g)を白色粉末として得た: LCMS-ESI $^+$: calc'd for $\text{C}_{42}\text{H}_{49}\text{N}_6\text{O}_4$: 701.87 ($\text{M}+\text{H}^+$); Found: 701.1 ($\text{M}+\text{H}^+$).

40

【3072】

(1-{2-[6-(4'-[2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビス

50

クロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2-(6-{4'-[2-(2-tert-ブチルカルバミル-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル}tert-ブチルエステル(0.128g)の、ジクロロメタン(2.0mL)中の溶液を、ジオキササン中4NのHCl(1.0mL)で周囲温度で1時間処理した。反応混合物を濃縮し、そして減圧下で乾燥させた。その残渣をDMF(2.0mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.050g)、4-メチルモルホリン(0.090mL)、続いてHATU(0.106g)を添加した。反応混合物を周囲温度で1時間攪拌した。さらなる4-メチルモルホリン(0.090mL)を添加し、そして反応混合物を1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、希重炭酸ナトリウム溶液、5%塩化リチウム溶液、ブラインで洗浄し、そして乾燥させ(MgSO₄)、次いで濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、(1-{2-[6-(4'-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルをビス-TFA塩にした(0.080g): ¹H-NMR: 300MHz, (CD₃OD) δ: 8.05-7.70(m, 13H), 7.35-7.25(m, 2H), 5.25-5.15(m, 1H), 4.67(s, 1H), 4.43(s, 1H), 4.20-4.00(m, 2H), 3.85-3.75(m, 4H), 3.51(s, 3H), 3.49(s, 3H), 2.50-1.45(m, 14H), 0.95-0.75(m, 12H); LCMS-ESI⁻: calc'd for C₄₆H₅₅N₈O₆: 815.97 (M+H⁺); Found: 815.3 (M+H⁺)。

10

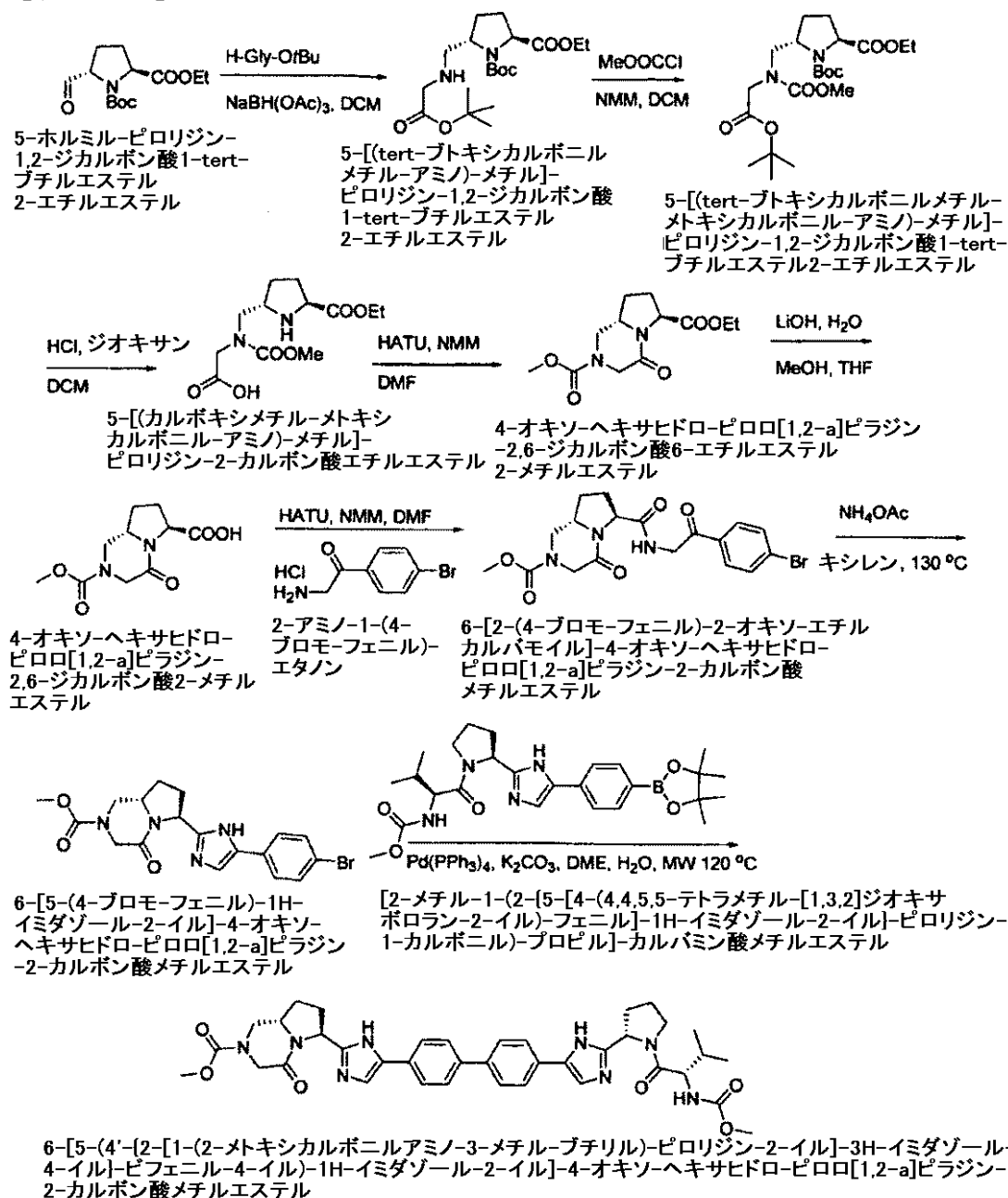
20

【3073】

(実施例AT1)

【3074】

【化 703】



10

20

30

40

50

【3075】

5-ホルミル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-エチルエステル:5-ホルミル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-エチルエステルを、J. Org. Chem. 1995, 60, 5011-5015に従って調製した。

【3076】

5-[(tert-ブトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-エチルエステル:トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(2.08g, 9.86mmol)を、5-ホルミル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-エチルエステル(891mg, 3.29mmol)およびグリシン-t-ブチルエステル(1.65g, 9.86mmol)のジクロロメタン(20mL)中の溶液に、2分間かけて添加した。少量の気体の発生が観察された。1時間後、この反応を飽和塩化アンモニウム(5mL)でクエンチした。この混合物を酢酸エチル(3×25mL)で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を、メタノールおよびジクロロメタンを溶出液として0%~10%の勾配で用いるフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、5-[(tert-ブトキシカルボニルメ

チル-アミノ)-メチル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-エチルエステルを得た(601mg,1.55mmol,47%)。C₁₉H₃₄N₂O₆ calculated 386.2, observed [M + 1]⁺ 387.2; rt=1.61 min.。

【3077】

5-[(tert-ブトキシカルボニルメチル-メトキシカルボニル-アミノ)-メチル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-エチルエステル:クロロギ酸メチル(0.065mL,0.85mmol)を、5-[(tert-ブトキシカルボニルメチル-アミノ)-メチル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-エチルエステル(300mg,0.77mmol)および4-メチルモルホリン(0.12mL,1.2mmol)のジクロロメタン(10mL)中の溶液に、0℃で添加した。15分後、この混合物をジクロロメタン(30mL)で希釈し、そして水(15mL)、飽和塩化アンモニウム(15mL)および飽和塩化ナトリウム(15mL)で洗浄した。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、5-[(tert-ブトキシカルボニルメチル-メトキシカルボニル-アミノ)-メチル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-エチルエステルを得た(304mg,0.68mmol,88%)。C₂₁H₃₆N₂O₈ calculated 444.3, observed [M + 1]⁺ 445.3; rt=2.58 min.。

【3078】

5-[(カルボキシメチル-メトキシカルボニル-アミノ)-メチル]-ピロリジン-2-カルボン酸エチルエステル:5-[(tert-ブトキシカルボニルメチル-メトキシカルボニル-アミノ)-メチル]-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-エチルエステル(304mg,0.68mmol)を、ジオキサン中の塩化水素(4N,15mL)の溶液に添加した。16時間後、その溶媒を減圧下で除去し、そして得られた残渣をトルエンと一緒に共沸して、5-[(カルボキシメチル-メトキシカルボニル-アミノ)-メチル]-ピロリジン-2-カルボン酸エチルエステル(224mg) (推定収率100%)を得た。

【3079】

4-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2,6-ジカルボン酸6-エチルエステル2-メチルエステル:HATU(390mg,1.03mmol)を、5-[(カルボキシメチル-メトキシカルボニル-アミノ)-メチル]-ピロリジン-2-カルボン酸エチルエステル(187mg,0.68mmol)および4-メチルモルホリン(375μL,3.4mmol)の、ジメチルホルムアミド(30mL)中の溶液に添加した。50分後、その溶媒を減圧下で除去し、そしてその残渣を酢酸エチル(20mL)に取り、これを半飽和塩化ナトリウム(2×10mL)、飽和重炭酸ナトリウム(2×10mL)で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。その水相もまた生成物を含んだ。水を減圧下で除去し、そしてその残渣をトルエンと一緒に共沸し、次いで酢酸エチル(50mL)と一緒に攪拌した。この混合物を濾過し、そして有機抽出物と合わせた。その溶媒を減圧下で除去し、その残渣を、(酢酸エチル中10%メタノール)およびヘキサンの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、4-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2,6-ジカルボン酸6-エチルエステル2-メチルエステルを得た(141mg,0.52mmol,76%)。C₁₂H₁₈N₂O₅ calculated 270.1, observed [M + 1]⁺ 271.1; rt=1.54 min.。

【3080】

以下の(エステル加水分解)は、方法801の実施例を構成する

4-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2,6-ジカルボン酸2-メチルエステル:水酸化リチウム-水和物(16.8mg,0.38mmol)の水(0.5mL)中の溶液を、4-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2,6-ジカルボン酸6-エチルエステル2-メチルエステル(86mg,0.32mmol)の、メタノール(1mL)およびテトラヒドロフラン(1mL)中の溶液に添加した。2時間後、塩化水素の水溶液(1N,0.41mL,0.41mmol)を添加し、そしてその有機溶媒を減圧下で除去した。得られた水溶液を16時間凍結乾燥させて、4-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2,6-ジカルボン酸2-メチルエステルを得た。100%の収率を、引き続く工程において仮定した。C₁₀H₁₄N₂O₅ calculated 242.1, observed [M + 1]⁺ 242.9, [M + 1]⁻ 241.1; rt=1.54 min.。

【3081】

以下の3工程(アミド形成、イミダゾール環化およびSuzukiカップリング)は、方法802の実施例を構成する

6-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-4-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸メチルエステル:4-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2,6-ジカルボン酸2-メチルエステル(81mg,0.33mmol)、HATU(152mg,0.40mmol)、および4-メチルモルホリン(146 μ l,1.33mmol)の、ジメチルホルムアミド(4mL)中の溶液を、周囲温度で5分間攪拌した。2-アミノ-1-(4-ブromo-フェニル)-エタノン塩酸塩(91mg,0.37mmol)を、この反応混合物に添加した。1時間後、その溶媒を減圧下で除去し、そしてその残渣を酢酸エチル(10mL)に取った。得られた混合物は、固体を含んでいたもので、濾過した。その溶媒を減圧下で濾液から除去した。得られた残渣を、(酢酸エチル中10%メタノール)およびヘキサンの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、6-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-4-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸メチルエステルを得た(110mg,0.25mmol,75%)。C₁₈H₂₀BrN₃O₅ calculated 437.1observed [M + 1]⁺ 438.1; rt=1.82 min.。

10

【3082】

6-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸メチルエステル:6-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-4-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸メチルエステル(110mg,0.25mmol)、酢酸アンモニウム(193mg,2.5mmol)およびキシレン(8mL)の混合物を、130℃まで加熱した。1時間後、この混合物を冷却し、そしてキシレンを減圧下で除去した。ジクロロメタンを得られた残渣に添加し、そしてこの混合物を濾過した。その溶媒を濾液から減圧下で除去し、その残渣を、(酢酸エチル中10%メタノール)およびヘキサンの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、6-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸メチルエステルを得た(65mg,0.15mmol,60%)。C₁₈H₁₉BrN₄O₃ calculated 418.1observed [M + 1]⁺ 419.1; rt=1.50 min.。

20

【3083】

6-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸メチルエステル:6-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸メチルエステル(65mg,0.15mmol)、[2-メチル-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(77mg,0.15mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(18mg,0.015mmol)、炭酸カリウム(42.8mg,0.31mmol)、1,2-ジメトキシエタン(4mL)および水(1mL)の混合物を、マイクロ波反応器中120℃で20分間加熱した。この混合物を冷却し、そして全ての揮発性物質を減圧下で除去した。得られた残渣をジメチルホルムアミド(2mL)に取り、そして水中0.1%のTFAおよびアセトニトリル中0.1%のTFAの溶出液を用いる逆相クロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を凍結乾燥により除去して、6-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸メチルエステルを得た(16.8mg,0.024mmol,15%)。C₃₈H₄₄BrN₈O₆ calculated 708.3 observed [M + 1]⁺ 709.4; rt=1.39 min. ¹H (DMSO-d₆): δ =8.10(s,2H),7.89(m,7H),7.33(d,J=9Hz,1H),5.03(t,J=7.8Hz,1H),5.12(m,1H),4.30(m,1H),4.23(m,1H),4.11(t,J=8.1Hz,1H),3.99(m,2H),3.83(m,1H),3.67(s,3H),3.54(m,3H),2.90(m,1H),2.41(m,1H),2.18(m,2H),2.01(m,4H),1.67(m,1H),0.82(m,6H)。

30

40

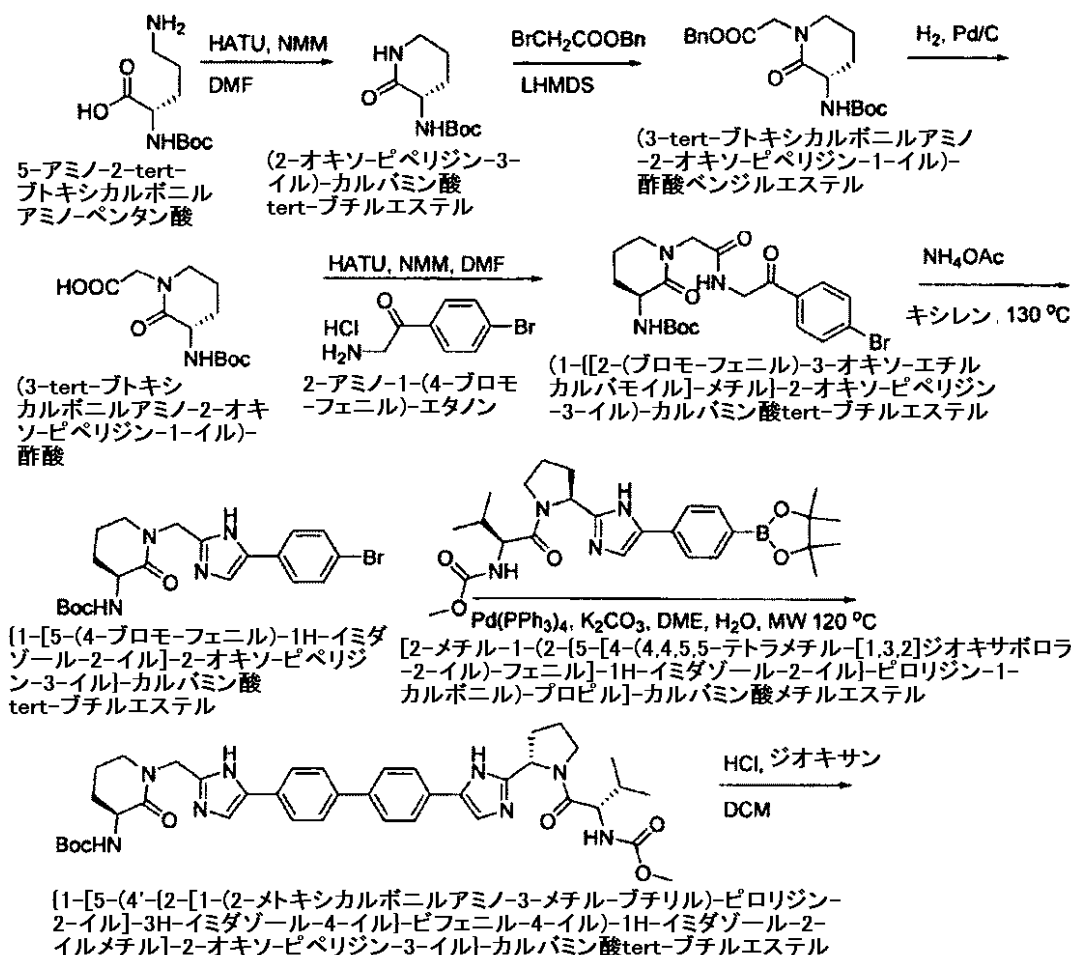
【3084】

50

(実施例AU1)

【3085】

【化704】

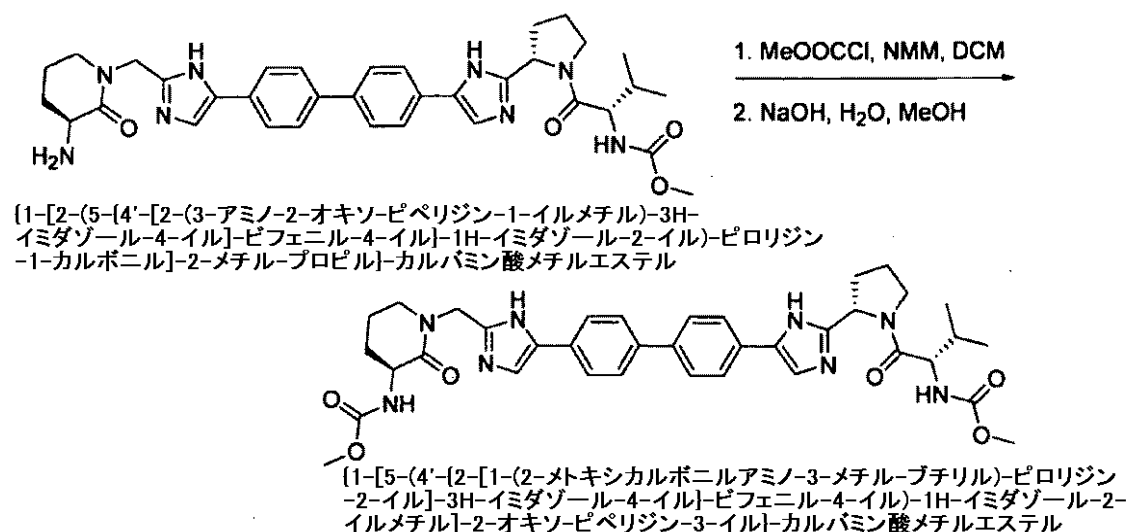


10

20

【3086】

【化705】



30

40

【3087】

(2-オキソ-ピペリジン-3-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル:4-メチルモルホリン (4.73mL, 43.0mmol) を、R-5-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタン酸 (5g, 21.5mmol) および HATU (9g, 23.6mmol) のジメチルホルムアミド (100mL) 中の懸濁物に添加した。2時間後、その溶媒を減圧下で除去した。飽和重炭酸ナトリウム (100mL) をその残渣に

50

添加し、そして得られた混合物をジクロロメタン(3×75mL)で抽出した。合わせた有機抽出物を飽和塩化ナトリウム(50mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その溶媒を減圧下で除去し、そしてその残渣を、(酢酸エチル中10%メタノール)およびヘキサンの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、(R)-(2-オキソ-ピペリジン-3-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを得た(3g, 14.0mmol, 66%)。C₁₀H₁₈N₂O₃ calculated 214.1 observed [M + 1]⁺ 215.2; rt=1.73 min.。

【3088】

R-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-オキソ-ピペリジン-1-イル)-酢酸ベンジルエステル:リチウムビス(トリメチルシリル)アミド(1.0M, 16.8mL, 16.8mmol)のテトラヒドロフラン中の溶液を、乾燥フラスコ中のR-2-オキソ-ピペリジン-3-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(3g, 14.0mmol)のテトラヒドロフラン中の溶液に、窒素雰囲気下で滴下により添加した。30分後、プロモ-酢酸ベンジルエステル(2.41mL, 15.4mmol)を滴下により添加した。さらに30分後、この混合物を飽和塩化アンモニウム(30mL)でクエンチした。その水相を酢酸エチル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機相を飽和塩化ナトリウム(50mL)で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。この混合物を濾過し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。その残渣を、酢酸エチルおよびヘキサンの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、(R)-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-オキソ-ピペリジン-1-イル)-酢酸ベンジルエステルを得た(2.31g, 6.37mmol, 45%)。C₁₉H₂₆N₂O₅ calculated 362.2 observed [M + 1]⁺ 363.1; rt=2.40 min.。

【3089】

以下の(ベンジルエステル切断)は、方法803の実施例を構成する

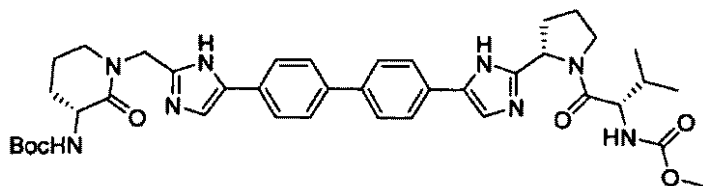
(R)-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-オキソ-ピペリジン-1-イル)-酢酸:炭素担持パラジウム(10%, 500mg)を、(R)-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-オキソ-ピペリジン-1-イル)-酢酸ベンジルエステル(2.31g, 6.37mmol)のエタノール(50mL)中の溶液に添加した。その雰囲気水を水素に置き換え、そして水素を満たした風船で維持し、そして上記混合物を激しく攪拌した。16時間後、水素を除去し、そしてceliteをこの混合物に攪拌しながら添加し、次いで、この混合物をCELITEのパッドで濾過した。その溶媒を減圧下で除去し、そして得られた残渣をトルエンと一緒に共沸して、(R)-(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-オキソ-ピペリジン-1-イル)-酢酸を得た(1.65g, 6.06mmol, 95%)。C₁₂H₂₀N₂O₅ calculated 272.3 observed [M + 1]⁺ 271.2; rt=1.80 min.。

【3090】

(R)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-2-オキソ-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル:(R)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-2-オキソ-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、方法802により、(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-オキソ-ピペリジン-1-イル)-酢酸を4-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1, 2-a]ピラジン-2,6-ジカルボン酸2-メチルエステルの代わりに用いて調製した。C₄₀H₅₀N₈O₆ calculated 738.4 observed [M + 1]⁺ 739.5; rt=1.83 min; ¹H (DMSO-d₆): δ=11.82(s, 1H), 7.79(m, 4H), 7.64(m, 4H), 7.47(s, 1H), 7.25(d, J=8.4Hz, 1H), 6.95(d, J=8Hz, 1H), 5.05(m, 1H), 4.62(d, J=15.6Hz, 1H), 4.43(d, J=15.2Hz, 1H), 4.03(m, 2H), 3.77(m, 1H), 3.50(s, 2H), 3.1(m, 1H), 3.28(s, 3H), 2.11(m, 2H), 1.93(m, 4H), 1.74(m, 3H), 1.37(s, 9H), 0.850(m, 6H)。

【3091】

【化 7 0 6】



{1-[5-(4'-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-2-オキソ-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル

10

【 3 0 9 2】

(S)-{1-[5-(4'-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-2-オキソ-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル:(S)-{1-[5-(4'-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-2-オキソ-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、上に記載した方法に従って調製した。
 $C_{40}H_{50}N_8O_6$ calculated 738.4 observed $[M + 1]^+$ 739.5; rt=1.80 min. ^1H (DMSO- d_6): δ =8.09(s, 1H), 7.90(m, 8H), 7.30(d, J=8.4Hz, 1H), 6.97(d, J=8.4Hz, 1H), 5.10(t, J=7.2Hz, 1H), 7.85(d, J=16.4Hz, 1H), 4.56(d, J=15.6Hz, 1H), 4.09(t, J=8.0Hz, 1H), 3.99(m, 2H), 3.82(m, 2H), 3.51(s, 2H), 3.43(t, J=5.6Hz, 1H), 2.20(m, 1H), 2.14 - 1.86 (series m, 9H), 1.34(s, 9H), 0.810(m, 6H)。

20

【 3 0 9 3】

以下の(Boc脱保護)は、方法804の実施例を構成する

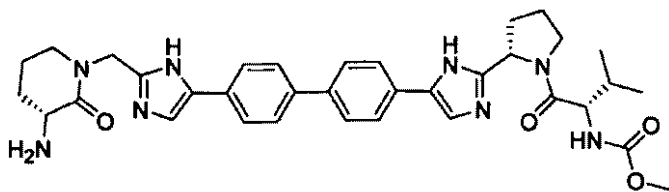
(R)-{1-[2-(5-{4'-[2-(3-アミノ-2-オキソ-ピペリジン-1-イルメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:塩化水素のジオキサン中の溶液(4N, 8mL)を、(R)-{1-[5-(4'-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-2-オキソ-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル(175mg, 0.24mmol)のジクロロメタン(2mL)中の溶液に添加した。1時間後、その溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を高真空下に1時間置き、(R)-{1-[2-(5-{4'-[2-(3-アミノ-2-オキソ-ピペリジン-1-イルメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを得た。その収率を100%であると仮定した。分析のために適切なサンプルを、水中0.1%のTFAおよびアセトニトリル中0.1%のTFAの溶出液を用いる逆相クロマトグラフィーに供することにより、得た。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を凍結乾燥により除去した。
 $C_{35}H_{42}N_8O_4$ calculated 638.3 observed $[M + 1]^+$ 639.4; rt=1.41 min. ^1H (DMSO- d_6): δ =8.33(m, 1H), 8.12(m, 1H), 7.99(m, 1H), 7.92(m, 6H), 7.26(d, J=8.4Hz, 1H), 5.13(t, J=8.0Hz, 1H), 4.83(m, 2H), 4.09 (t J=8.0 Hz, 1H), 4.09 - 3.82 (series m, 6H), 2.36(m, 2H), 2.14(m, 2H), 1.96(m, 4H), 0.76(m, 6H)。

30

40

【 3 0 9 4】

【化 7 0 7】



(1-[2-(5-[4'-[2-(3-アミノ-2-オキソ-ピペリジン-1-イルメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

10

【3 0 9 5】

(S)-{1-[2-(5-{4'-[2-(3-アミノ-2-オキソ-ピペリジン-1-イルメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:(S)-{1-[2-(5-{4'-[2-(3-アミノ-2-オキソ-ピペリジン-1-イルメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを、(R)-異性体のために使用した方法に従って、上に記載された適切な置き換えを行って調製した。 $C_{35}H_{42}N_8O_4$ calculated 638.3 observed $[M + 1]^+$ 639.5; $r_t=1.39$ min. ^1H (DMSO- d_6): $\delta=8.32(m, 2H), 7.91(m, 8H), 7.27(d, J=8.8Hz, 1H), 5.13(t, J=7.2Hz, 1H), 4.79(m, 3H), 4.09(t, J=7.2Hz, 1H), 3.89(m, 4H), 3.51(s, 3H), 3.45(m, 1H), 3.40(m, 1H), 2.35(m, 2H), 2.32(m, 3H), 1.95(m, 6H), 0.78(m, 6H)$ 。

20

【3 0 9 6】

以下の2工程(カルバメート形成およびイミダゾール脱保護)は、方法805の実施例を構成する

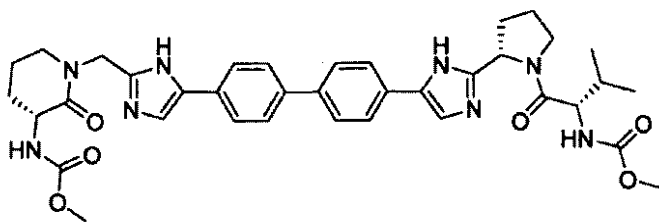
(R)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-2-オキソ-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸メチルエステル:4-メチルモルホリン(71 μ L, 0.64mmol)を、(R)-{1-[2-(5-{4'-[2-(3-アミノ-2-オキソ-ピペリジン-1-イルメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(137mg, 0.21mmol)のジクロロメタン(5mL)中の懸濁物に添加した。クロロギ酸メチル(16.5 μ L, 0.21mmol)を、得られた溶液に添加した。20分後、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣をテトラヒドロフラン(4mL)およびメタノール(2mL)に取り、そして水酸化ナトリウムの水溶液(2N, 1mL)を添加した。2時間後、その有機溶媒を減圧下で除去し、そしてその水相をデカンテーションした。その残渣をジメチルホルムアミド(2mL)に取り、そして水中0.1%のTFAおよびアセトニトリル中0.1%のTFAの溶出液を用いる逆相クロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を凍結乾燥により除去して、(R)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-2-オキソ-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸メチルエステルを得た(46.7mg, 0.67mmol, 32%)。 $C_{37}H_{44}N_8O_6$ calculated 696.3 observed $[M + 1]^+$ 697.4; $r_t=1.58$ min. ^1H (DMSO- d_6): $\delta=8.05(s, 1H), 7.87(m, 8H), 7.30(m, 1H), 5.10(t, J=7.2Hz, 1H), 4.85(d, J=15.6Hz, 1H), 4.53(d, J=16.0Hz, 1H), 4.08(m, 2H), 3.81(m, 2H), 3.51(s, 3H), 3.50(s, 3H), 2.14(m, 1H), 2.05 - 1.78 (series m, 8H), 0.78(m, 6H)$ 。

30

40

【3 0 9 7】

【化 7 0 8】



[1-[5-(4'-(2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-2-オキソ-ピペリジン-3-イル]-カルバミン酸メチルエステル

10

【 3 0 9 8】

(S)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-2-オキソ-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸メチルエステル:(S)-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-2-オキソ-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸メチルエステルを、(R)異性体について上に記載した方法に従って、適切な置き換えを行って調製した。C₃₇H₄₄N₈O₆ calculated 696.3 observed [M + 1]⁺ 697.4; rt=1.54 min. ¹H (DMSO-d₆): δ=8.03(m, 1H), 7.86(m, 8H), 7.03(m, 1H), 5.10(t, J= 6.4Hz, 1H), 4.84(d, J=16.8Hz, 1H), 4.52(d, J=16.4Hz, 1H), 4.08(m, 2H), 3.80(m, 3H), 3.51(s, 3H), 3.005(s, 3H), 2.29(m, 1H), 2.14 - 1.78 (series m, 9H), 0.78(m, 6H)。

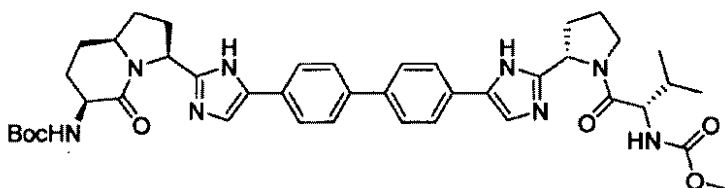
20

【 3 0 9 9】

(実施例AV1)

【 3 1 0 0】

【化 7 0 9】



30

[3-[5-(4'-(2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-オキソ-オクタヒドロ-インドリジン-6-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル

【 3 1 0 1】

{3-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-オキソ-オクタヒドロ-インドリジン-6-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステル:{3-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-オキソ-オクタヒドロ-インドリジン-6-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルを、方法802に従って、6-tert-ブトキシカルボニルアミノ-5-オキソ-オクタヒドロ-インドリジン-3-カルボン酸を4-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2,6-ジカルボン酸2-メチルエステルの代わりに用いて調製した。C₄₂H₅₂N₈O₆ calculated 764.4 observed [M + 1]⁺ 765.5; rt=1.86 min. ¹H (DMSO-d₆): δ=7.89(m, 8H), 7.33(d, J=11.2Hz, 1H), 6.88(m, 1H), 5.12(m, 2H), 4.09(m, 2H), 3.84(m, 2H), 3.60 - 3.45 (series m, 4H), 3.53(s, 3H), 2.34(m, 2H), 2.10 (m 8H), 1.79(m, 3H), 1.37(s, 9H), 0.81 (dd, J=8.8Hz, J=17.2Hz, 6H)。

40

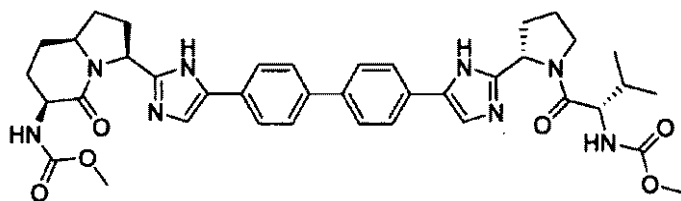
【 3 1 0 2】

(実施例AW1)

50

【 3 1 0 3 】

【 化 7 1 0 】



{3-[5-(4'-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-オキソ-オクタヒドロ-インドリジン-6-イル}-カルバミン酸メチルエステル

10

【 3 1 0 4 】

{3-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-オキソ-オクタヒドロ-インドリジン-6-イル}-カルバミン酸メチルエステルを、方法804、続いて方法805に従って、方法804において{3-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-オキソ-オクタヒドロ-インドリジン-6-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルを{1-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-2-オキソ-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用し、そして方法805において{1-[2-(5-{4'-[2-(6-アミノ-5-オキソ-オクタヒドロ-インドリジン-3-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを{1-[2-(5-{4'-[2-(3-アミノ-2-オキソ-ピペリジン-1-イルメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルの代わりに使用して、調製した。C₃₉H₄₆N₈O₆ calculated 722.4 observed [M + 1]⁺ 723.4; rt=1.62 min. ¹H (DMSO-d₆): δ=8.10(m, 1H), 7.90(m, 8H), 7.31(m, 2H), 5.12(m, 2H), 4.11(m, 2H), 3.84 (m 2H), 3.74(m, 1H), 3.53(s, 6H), 2.38(m, 2H), 2.14(m, 3H), 2.05(m, 5H), 1.82 (m 3H), 0.81 (dd, J=8.8Hz, J=17.6Hz, 6H)。

20

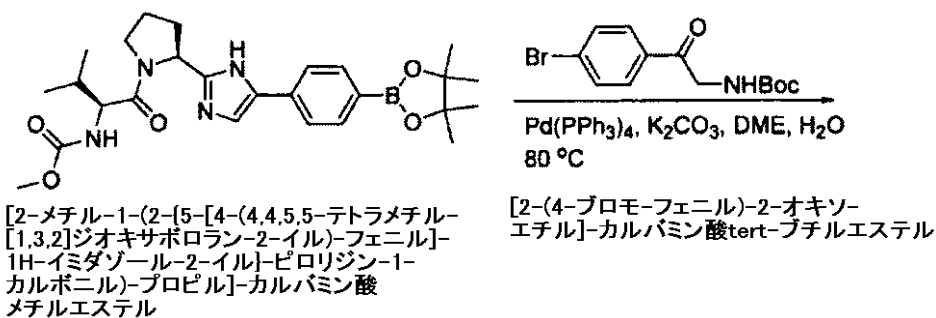
30

【 3 1 0 5 】

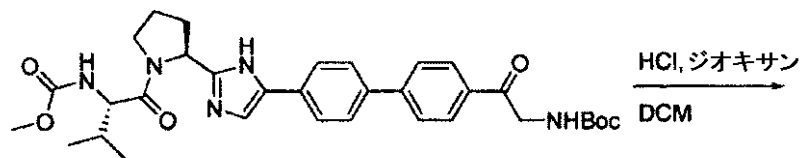
(実施例AX1)

【 3 1 0 6 】

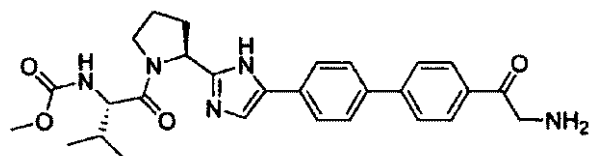
【化 7 1 1】



10



[1-(2-{5-[4'-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル



20

[1-(2-{5-[4'-(2-アミノ-アセチル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

【 3 1 0 7】

[1-(2-{5-[4'-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: [2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(1g, 3.2mmol)、[2-メチル-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(1.57g, 3.2mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(183mg, 0.15mmol)、炭酸カリウム(878mg, 6.5mmol)、1,2-ジメトキシエタン(25mL)および水(2.5mL)の混合物を、80°Cで16時間攪拌した。この混合物を冷却し、そして全ての揮発性物質を減圧下で除去した。得られた残渣をジクロロメタン(100mL)に取り、そして水(25mL)および飽和塩化ナトリウム(25mL)で洗浄した。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その溶媒を減圧下で除去し、そしてその残渣を、(酢酸エチル中10%メタノール)およびヘキサンの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、[1-(2-{5-[4'-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを得た(869mg, 1.4mmol, 44%)。

30

40

$\text{C}_{33}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_6$ calculated 603.3 observed $[\text{M} + 1]^+$ 604.3; rt=2.01 min. ^1H (DMSO- d_6): δ =11.82(s, 1H), 8.03(m, 2H), 7.84 (m 4H), 7.72(m, 2H), 7.56(d, J=1.8Hz, 1H), 7.29(d, J=8.7Hz, 1H), 7.08(m, 1H), 5.08(m, 1H), 4.46(d, J=5.7Hz, 2H), 4.03(m, 1H), 3.80(m, 2H), 3.53(s, 3H), 2.14(m, 2H), 1.95(m, 2H), 0.86 (dd, J=6.9Hz, J=15.9Hz, 6H)。

【 3 1 0 8】

[1-(2-{5-[4'-(2-アミノ-アセチル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: [1-(2-{5-

50

[4'-(2-アミノ-アセチル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを、方法804に従って、[1-(2-{5-[4'-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを{1-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-2-オキソ-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルの代わりに用いて調製した。 $C_{28}H_{33}N_5O_4$ calculated 503.3 observed $[M + 1]^+$ 504.2; rt=1.42 min.

【3109】

(実施例AY1)

【3110】

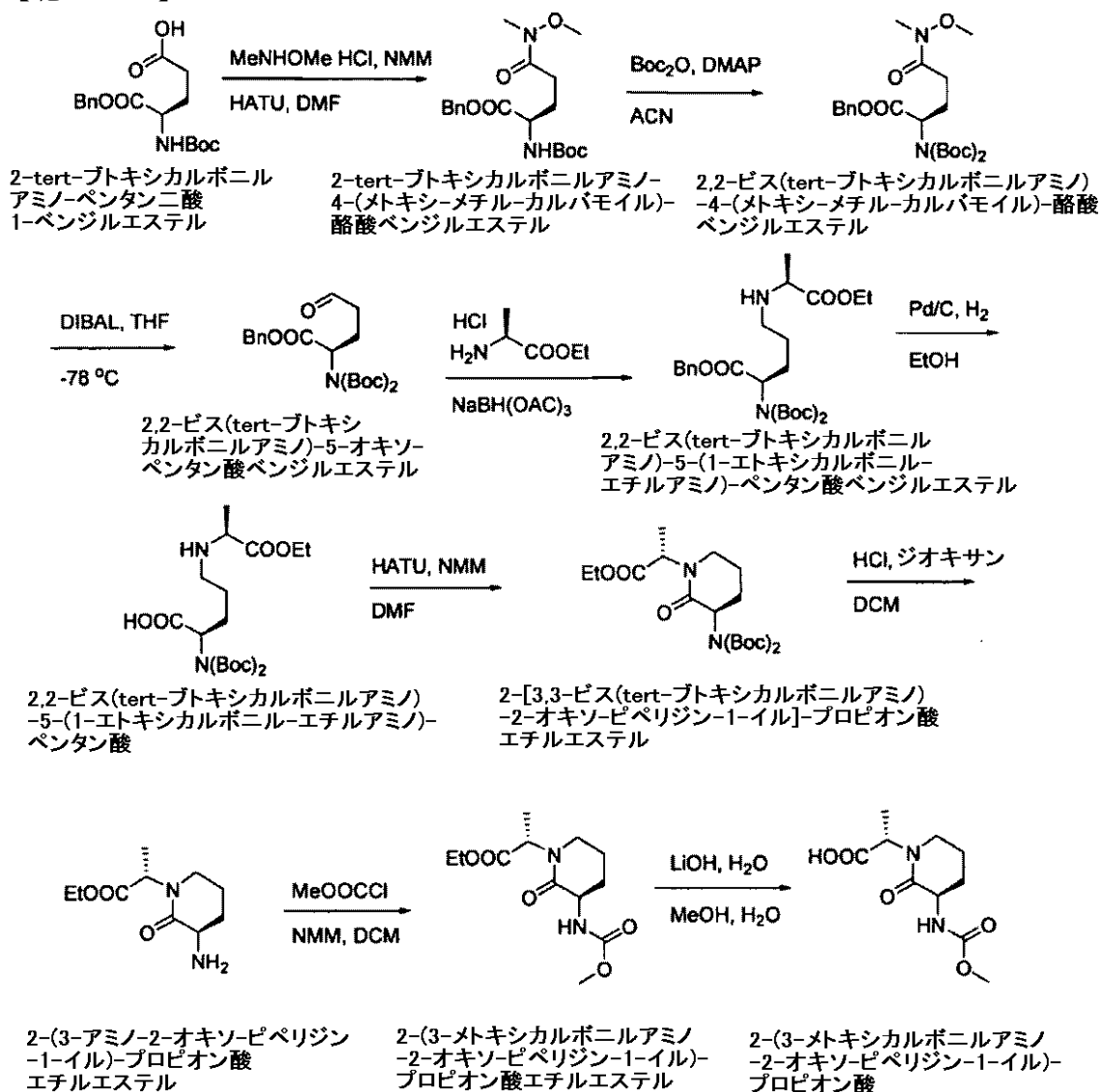
【化712】

10

20

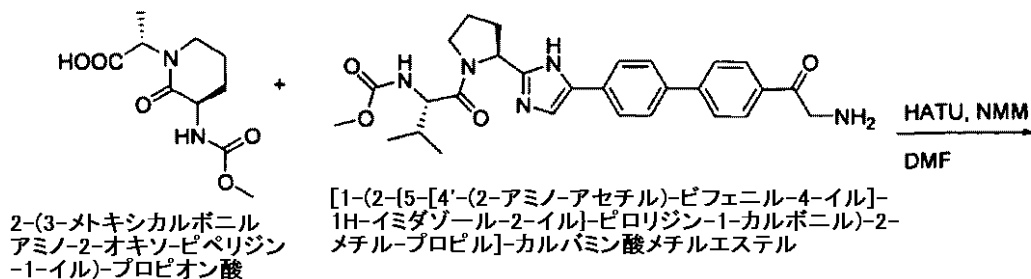
30

40



【3111】

【化 7 1 3】



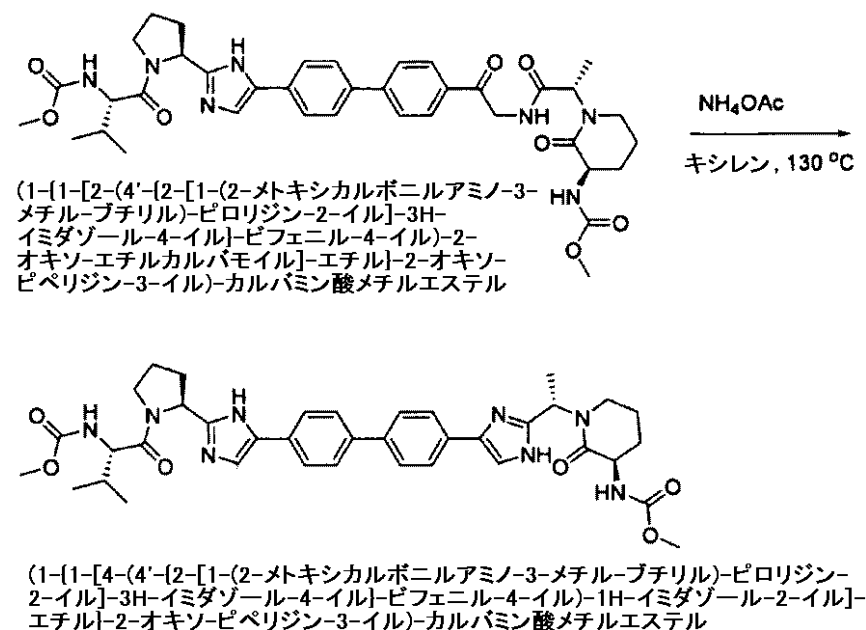
10

20

30

40

50



【3 1 1 2】

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(メトキシ-メチル-カルバモイル)-酪酸ベンジルエステル:4-メチルモルホリン(9.77mL,88.9mmol)を、2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ペンタン二酸1-ベンジルエステル(6g,17.7mmol)、およびHATU(8.11g,21.3mmol)の、ジメチルホルムアミド(20mL)中の懸濁物に添加した。5分後、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(2.60g,26.7mmol)をこの溶液に添加した。1時間後、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を酢酸エチル(150mL)に取り、そして水(100mL)、水性塩化水素(0.5N,2×100mL)、飽和重炭酸ナトリウム(100mL)、および飽和塩化ナトリウム(100mL)で洗浄した。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。その残渣を、酢酸エチルおよびヘキサンの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(メトキシ-メチル-カルバモイル)-酪酸ベンジルエステルを得た(6.8g,17.8mmol,99%)。C₁₉H₂₈N₂O₆ calculated 380.2 observed [M + 1]⁺ 381.2; rt=2.48 min.。

【3 1 1 3】

2,2-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(メトキシ-メチル-カルバモイル)-酪酸ベンジルエステル:ジ炭酸ジ-tert-ブチル(4.20g,19.6mmol)を、2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-4-(メトキシ-メチル-カルバモイル)-酪酸ベンジルエステル(6.8g,17.8mmol)およびジメチルアミノピリジン(436mg,3.5mmol)のアセトニトリル(40mL)中の溶液に添加した。16時間後、出発物質が残っていたので、ジ炭酸ジ-tert-ブチル(4.20g,19.6mmol)を再度添加した。6日後、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を酢酸エチル(250mL)に取り、水(2×100mL)および飽和塩化アンモニウム(100mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥さ

せ、そして濾過した。その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を、酢酸エチルおよびヘキサンの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、2,2-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(メトキシ-メチル-カルバモイル)-酪酸ベンジルエステルを得た(8.2g, 17.0mmol, 95%)。C₂₄H₃₆N₂O₆ calculated 480.3 observed [M + 1]⁺ 481.1; rt=2.83 min.。

【3114】

2,2-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-オキソ-ペンタン酸ベンジルエステル:ヘキサン中のDIBAL(1.0M, 14.7mL, 14.7mmol)の溶液を、2,2-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(メトキシ-メチル-カルバモイル)-酪酸ベンジルエステル(4g, 10.5mmol)の溶液に窒素雰囲気下-78℃で滴下により添加した。2時間後、この混合物を飽和塩化アンモニウム(30mL)でクエンチし、そして室温まで温めた。水(20mL)を添加し、そしてこの混合物をジエチルエーテル(3×50mL)で抽出した。合わせた有機相を室温で15分間静置した。得られた粘性ゲルをCELITEのパッドで濾過した。その濾液を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその溶媒を減圧下で除去して、2,2-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-オキソ-ペンタン酸ベンジルエステルを得た(3.34g, 7.9mmol, 75%)。これを即座に次の工程に使用した。

【3115】

2,2-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(1-エトキシカルボニル-エチルアミノ)-ペンタン酸ベンジルエステル:トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(5g, 23.5mmol)を、2,2-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-オキソ-ペンタン酸ベンジルエステル(3.34g, 7.9mmol)およびアラニンエチルエステル塩酸塩(3.62g, 23.5mmol)のジクロロメタン(30mL)中の溶液に添加した。1時間後、飽和塩化アンモニウム(10mL)を添加し、そしてこの混合物を5分間攪拌した。その水相をジクロロメタン(2×15mL)で抽出し、そして合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を、(酢酸エチル中10%メタノール)およびヘキサンの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、2,2-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(1-エトキシカルボニル-エチルアミノ)-ペンタン酸ベンジルエステルを得た(1.7g, 3.3mmol, 41%)。C₂₇H₄₂N₂O₈ calculated 522.3 observed [M + 1]⁺ 523.3; rt=2.08 min.。

【3116】

2,2-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(1-エトキシカルボニル-エチルアミノ)-ペンタン酸:2,2-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(1-エトキシカルボニル-エチルアミノ)-ペンタン酸を、方法803に従って、2,2-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(1-エトキシカルボニル-エチルアミノ)-ペンタン酸ベンジルエステルを(3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-2-オキソ-ピペリジン-1-イル)-酪酸ベンジルエステルの代わりに使用して、調製した。C₂₀H₃₆N₂O₈ calculated 432.3 observed [M + 1]⁺ 433.1; rt=1.73 min.。

【3117】

2-[3,3-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-ピペリジン-1-イル]-プロピオン酸エチルエステル:HATU(1.72g, 4.5mmol)を、2,2-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-(1-エトキシカルボニル-エチルアミノ)-ペンタン酸(1.31g, 3.0mmol)および4-メチルモルホリンの、ジメチルホルムアミド(50mL)中の溶液に添加した。30分後、その溶媒を減圧下で除去し、そしてその残渣を、酢酸エチルおよびヘキサンの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、2-[3,3-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-ピペリジン-1-イル]-プロピオン酸エチルエステルを得た(1.11g, 2.6mmol, 86%)。C₂₀H₃₄N₂O₇ calculated 414.2 observed [M + 1]⁺ 415.2; rt=2.77 min.。

【3118】

2-(3-アミノ-2-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸エチルエステル:2-(3-アミノ-2-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸エチルエステルを、方法804に従って、2-[3

,3-ビス(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-2-オキソ-ピペリジン-1-イル]-プロピオン酸エチルエステルを{1-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-2-オキソ-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルの代わりに用いて調製した。 $C_{10}H_{18}N_2O_3$ calculated 214.2 observed $[M + 1]^+$ 215.2; $r_t=1.21$ min.。

【3119】

以下の(カルバメート形成)は、方法806の実施例を構成する

2-(3-メトキシカルボニルアミノ-2-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸エチルエステル:クロロギ酸メチル(192 μ l, 2.5mmol)を、2-(3-アミノ-2-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸エチルエステル(353mg, 1.6mmol)および4-メチルモルホリン(907 μ L, 8.24mmol)の、ジクロロメタン(10mL)中の溶液に添加した。15分後、この混合物をジクロロメタン(20mL)で希釈し、そして水(10mL)および水性塩化水素(0.5N, 10mL)で洗浄した。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その溶媒を減圧下で除去して、2-(3-メトキシカルボニルアミノ-2-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸エチルエステルを得た(332mg, 1.2mmol, 75%)。 $C_{12}H_{20}N_2O_5$ calculated 272.1 observed $[M + 1]^+$ 273.0; $r_t=1.82$ min.。

【3120】

2-(3-メトキシカルボニルアミノ-2-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸:2-(3-メトキシカルボニルアミノ-2-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸を、方法801によって、2-(3-メトキシカルボニルアミノ-2-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸エチルエステルを4-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2,6-ジカルボン酸6-エチルエステル2-メチルエステルの代わりに用いて調製した。 $C_{10}H_{16}N_2O_5$ calculated 244.1 observed $[M + 1]^+$ 245.1; $r_t=1.53$ min.。

【3121】

(1-{1-[2-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-エチル}-2-オキソ-ピペリジン-3-イル)-カルバミン酸メチルエステル:2-(3-メトキシカルボニルアミノ-2-オキソ-ピペリジン-1-イル)-プロピオン酸(48.5mg, 0.20mmol)、HATU(91mg, 0.24mmol)、および4-メチルモルホリン(109 μ L, 0.99mmol)の、ジメチルホルムアミド(5mL)中の溶液を、周囲温度で5分間攪拌した。[1-(2-{5-[4'-(2-アミノ-アセチル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(100mg, 0.20mmol)を、この反応混合物に添加した。40分後、その溶媒を減圧下で除去し、そしてその残渣を酢酸エチル(10mL)に取った。得られた混合物は固体を含んでいたもので、(酢酸エチル中10%メタノール)およびヘキサン、続いてDCM中30%メタノールの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、(1-{1-[2-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-エチル}-2-オキソ-ピペリジン-3-イル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(149mg, 0.20mmol, 99%)。 $C_{38}H_{47}N_7O_8$ calculated 729.4 observed $[M + 1]^+$ 730.6; $r_t=1.78$ min.。

【3122】

(1-{1-[4-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-エチル}-2-オキソ-ピペリジン-3-イル)-カルバミン酸メチルエステル:酢酸アンモニウム(157mg, 2.0mmol)、(1-{1-[2-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-エチル}-2-オキソ-ピペリジン-3-イル)-カルバミン酸メチルエステル(149mg, 0.20mmol)とキシレン(20mL)との混合物を、130℃で1時間加熱した。その溶媒を減圧下で除去した。その残渣をジクロロメタン(15mL)に取り、そして濾過した。その溶媒を減圧下

で除去した。その残渣をジメチルホルムアミド(2mL)に取り、そして水中0.1%のTFAおよびアセトニトリル中0.1%のTFAの溶出液を用いる逆相クロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を凍結乾燥により除去して、(1-{1-[4-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-エチル}-2-オキソ-ピペリジン-3-イル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(20.5mg, 0.029mmol, 15%)。C₃₈H₄₆N₈O₆ calculated 710.4 observed [M + 1]⁺ 711.4; rt=1.59 min.。

¹H (DMSO-d₆): δ=8.10(m, 1H), 7.88(m, 8H), 7.33(d, J=8.7Hz, 2H), 5.33(m, 1H), 5.12(t, J=6.9Hz, 1H), 4.11(t, J=9.0Hz, 1H), 3.97(m, 1H), 3.54(s, 3H), 3.26(m, 2H), 2.37(m, 1H), 2.26 - 1.74 (series m, 8H), 1.63(d, J=6.3Hz, 3H), 0.81 (dd, J=6.9Hz, J=13.2Hz, 6H)。

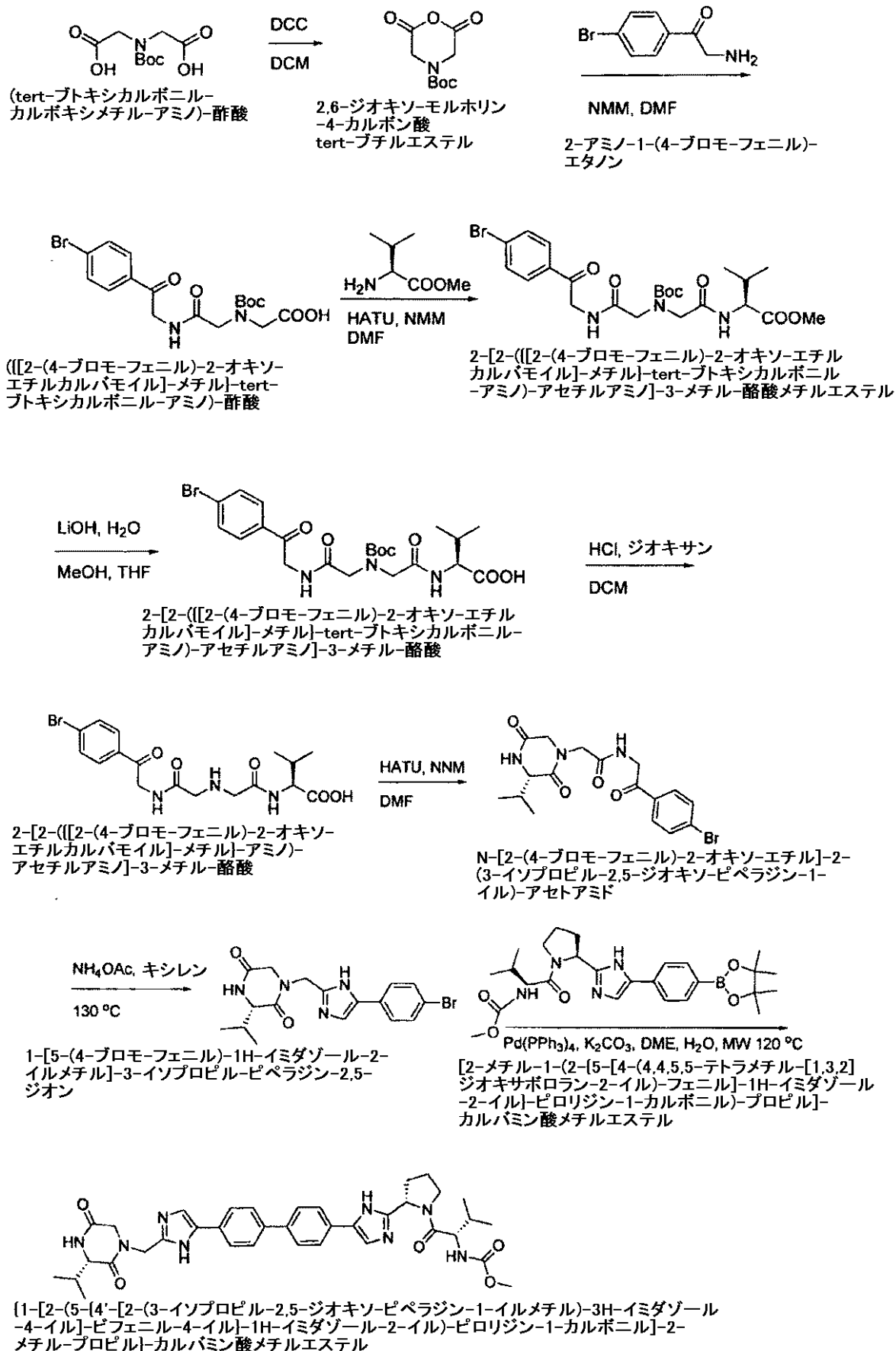
10

【 3 1 2 3 】

(実施例AZ1)

【 3 1 2 4 】

【化 7 1 4】



【 3 1 2 5】

2,6-ジオキソ-モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル:(tert-ブトキシカルボニル

50

ル-カルボキシメチル-アミノ)-酢酸(5g, 21.4mmol)およびDCC(4.85g, 23.6mmol)のジクロロメタン中の懸濁物を16時間攪拌した。この混合物を濾過し、そしてその溶媒を濾液から除去して、2,6-ジオキソ-モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(4.86g, 21.0mmol, 99%)。

【3126】

({[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-メチル}-tert-ブトキシカルボニル-アミノ)-酢酸:2,6-ジオキソ-モルホリン-4-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.5g, 11.6mmol)を、2-アミノ-1-(4-ブromo-フェニル)-エタノン塩酸塩(3.05g, 12.2mmol)および4-メチルモルホリン(1.92mL, 17.4mmol)のジメチルホルムアミド(15mL)中の溶液に添加した。30分後、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を酢酸エチル(100mL)に取り、そして水(50mL)、水性塩化水素(0.5N, 2×50mL)、および飽和重炭酸ナトリウム(2×50mL)で洗浄した。その塩基性抽出物を中和し、そして酢酸エチル(2×75mL)で抽出した。2回目の抽出からの合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その溶媒を減圧下で除去して、({[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-メチル}-tert-ブトキシカルボニル-アミノ)-酢酸を得た(4g, 9.3mmol, 80%)。C₁₇H₂₁BrN₂O₆ calculated 428.0 observed [M + 1]⁺ 431.1; rt=2.36 min.。

【3127】

2-[2-({[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-メチル}-tert-ブトキシカルボニル-アミノ)-アセチルアミノ]-3-メチル-酪酸メチルエステル:4-メチルモルホリン(4.1mL, 37.3mmol)を、({[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-メチル}-tert-ブトキシカルボニル-アミノ)-酢酸(4g, 9.3mmol)、およびHATU(4.61g, 12.1mmol)の、ジメチルホルムアミド(25mL)中の懸濁物に添加した。5分後、d-バリニンメチルエステル塩酸塩(1.56g, 9.3mmol)、をこの溶液に添加した。1時間後、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を酢酸エチル(150mL)に取り、そして水(100mL)、水性塩化水素(0.5N, 2×100mL)、飽和重炭酸ナトリウム(100mL)、および飽和塩化ナトリウム(100mL)で洗浄した。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。その残渣を、(酢酸エチル中10%メタノール)およびヘキサンの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、2-[2-({[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-メチル}-tert-ブトキシカルボニル-アミノ)-アセチルアミノ]-3-メチル-酪酸メチルエステルを得た(4.37g, 8.1mmol, 87%)。C₂₃H₃₂BrN₃O₇ calculated 541.1 observed [M + 1]⁺ 431.1; rt=2.65 min.。

【3128】

2-[2-({[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-メチル}-tert-ブトキシカルボニル-アミノ)-アセチルアミノ]-3-メチル-酪酸:2-[2-({[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-メチル}-tert-ブトキシカルボニル-アミノ)-アセチルアミノ]-3-メチル-酪酸を、方法801に従って、2-[2-({[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-メチル}-tert-ブトキシカルボニル-アミノ)-アセチルアミノ]-3-メチル-酪酸メチルエステルを4-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2,6-ジカルボン酸6-エチルエステル2-メチルエステルの代わりに用いて調製した。C₂₂H₃₀BrN₃O₇ calculated 527.1 observed [M + 1]⁺ 528.1; rt=2.39 min.。

【3129】

2-[2-({[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-メチル}-アミノ)-アセチルアミノ]-3-メチル-酪酸:2-[2-({[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-メチル}-アミノ)-アセチルアミノ]-3-メチル-酪酸を、方法804に従って、2-[2-({[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-メチル}-tert-ブトキシカルボニル-アミノ)-アセチルアミノ]-3-メチル-酪酸を1-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-2-オキソ-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルの代わりに用いて調製した。C₁₇H₂₂BrN₃O₅ calculated 427.1

observed $[M + 1]^+$ 428.0; $rt=2.39$ min.。

【3130】

N-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2-(3-イソプロピル-2,5-ジオキソ-ピペラジン-1-イル)-アセトアミド:HATU(3.70g,9.7mmol)を、2-[2-([2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-メチル)-アミノ]-アセチルアミノ]-3-メチル-酪酸(2.78g,6.5mmol)、および4-メチルモルホリン(3.57mL,32.5mmol)のDMF(100mL)中の溶液に添加した。30分後、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣をジクロロメタン(150mL)に取り、そして水(50mL)、水性塩化水素(0.5N,2×50mL)、飽和重炭酸ナトリウム(50mL)で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。この混合物を濾過し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。その残渣を、(酢酸エチル中10%メタノール)およびヘキサンの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、N-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2-(3-イソプロピル-2,5-ジオキソ-ピペラジン-1-イル)-アセトアミドを得た(1.56g,3.8mmol,60%)。C₁₇H₂₀BrN₃O₄ calculated 409.1 observed $[M + 1]^+$ 410.1; $rt=2.00$ min.。

10

【3131】

{1-[2-(5-{4'-[2-(3-イソプロピル-2,5-ジオキソ-ピペラジン-1-イルメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ピフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:{1-[2-(5-{4'-[2-(3-イソプロピル-2,5-ジオキソ-ピペラジン-1-イルメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ピフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを、方法802からのイミダゾール環化を使用して、N-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチル]-2-(3-イソプロピル-2,5-ジオキソ-ピペラジン-1-イル)-アセトアミドを6-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-4-オキソ-ヘキサヒドロ-ピロロ[1,2-a]ピラジン-2-カルボン酸メチルエステルの代わりに使用し、そしてカップリング反応において[2-メチル-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを使用して、調製した。C₃₇H₄₄N₈O₅ calculated 680.3 observed $[M + 1]^+$ 681.4; $rt=1.57$ min. ¹H (DMSO-d₆): $\delta=8.39$ (d, J=3.0Hz, 1H), 8.11(m, 1H), 8.04(m, 1H), 7.88(m, 5H), 7.33(d, J=8.7Hz, 1H), 8.13(m, 1H), 4.79(m, 1H), 4.65(d, J=15.9Hz, 1H), 4.26 - 4.02(m, 2H), 3.83(m, 2H), 3.73(m, 1H), 3.54(s, 3H), 2.38(m, 1H), 2.14(m, 2H), 2.05(m, 2H), 8.40(m, 8H)。

20

30

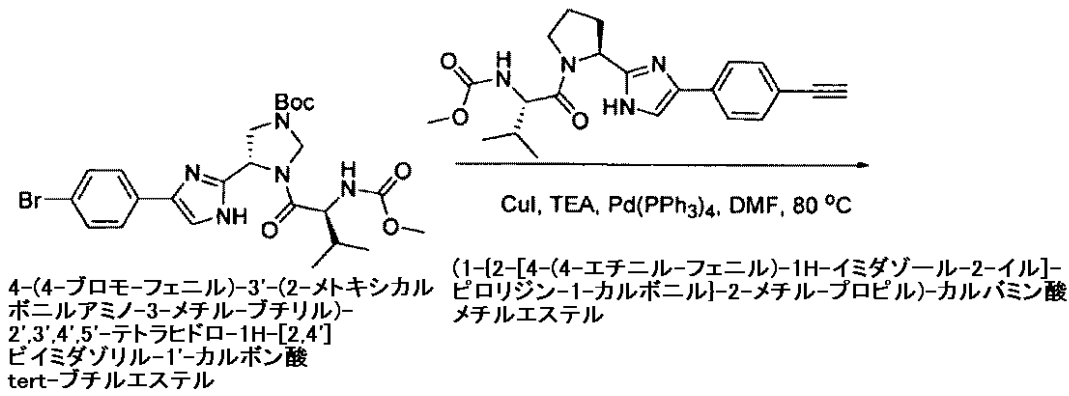
【3132】

以下の3工程(Sonogashiraカップリング、SEM保護、Boc脱保護)は、方法807の実施例を構成する

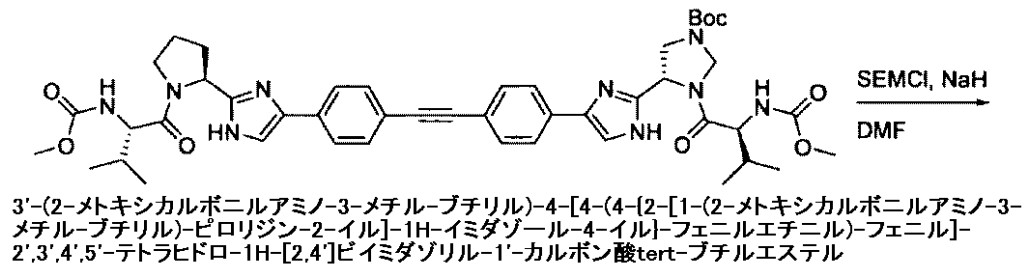
(実施例BA)

【3133】

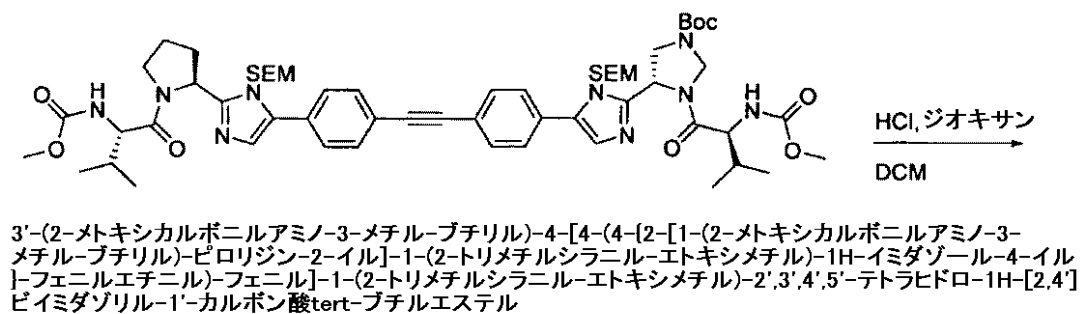
【化 7 1 5】



10



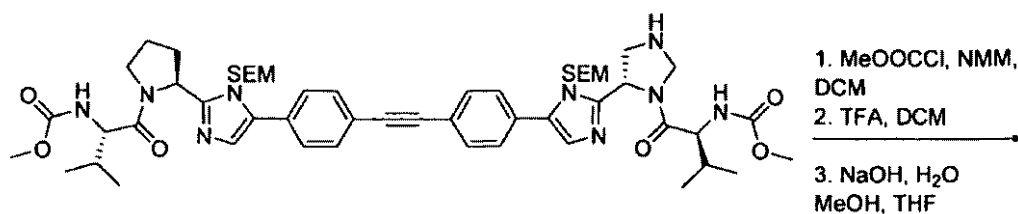
20



30

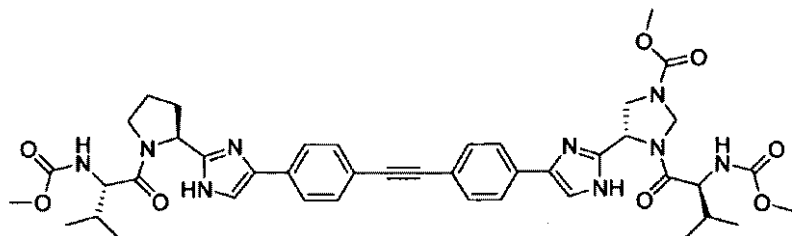
【 3 1 3 4】

【化 7 1 6】



3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-[4-(4-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-イル]-フェニルエチニル)-フェニル]-1-(2-トリメチルシリル-エトキシメチル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾール

10



3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-[4-(4-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]-フェニルエチニル)-フェニル]-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾール-1'-カルボン酸メチルエステル

20

【 3 1 3 5】

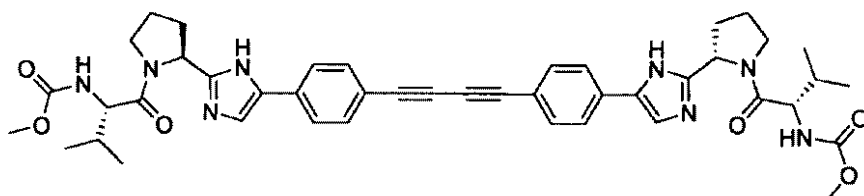
3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾール-1'-カルボン酸tert-ブチルエステル:4-(4-プロモ-フェニル)-3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾール-1'-カルボン酸tert-ブチルエステル(686mg,1.74mmol)、(1-{2-[4-(4-エチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(800mg,1.45mmol)、ヨウ化銅(I)(28mg,0.14mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(167mg,0.14mmol)、トリエチルアミン(2.0mL,14.5mmol)および脱気したジメチルホルムアミド(10mL)の混合物を、80℃で1時間攪拌した。(1-{2-[4-(4-エチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(200mg,0.57mmol)を添加した。1時間後、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣をジクロロメタン(50mL)に取り、そして水(10mL)、飽和塩化アンモニウム(2×10mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を、(酢酸エチル中10%メタノール)およびヘキサンの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾール-1'-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(439mg,0.50mmol,35%)。C₄₆H₅₇N₉O₈ calculated 863.4 observed [M + 1]⁺ 864.5; rt=1.91 min. ¹H (DMSO-d₆): δ=8.07(m,1H),7.76(m,4H),7.68(m,H),7.56(d,J=7.6Hz,2H),7.30(d,J=8.8Hz,1H),5.37(m,1H),5.21(m,1H),5.08(m,2H),4.80(m,1H),4.07(t,J=7.2Hz,2H),3.81(m,2H),3.52(s,3H),3.51(s,3H),2.33(m,2H),2.08(m,1H),1.97(m,4H),1.39(s,9H),1.34(m,2H),0.81(m,12H)。

30

40

【 3 1 3 6】

【化 7 1 7】



{1-[2-(5-[4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ブタ-1,3-ジイニル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル

10

【3 1 3 7】

{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ブタ-1,3-ジイニル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル: {1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ブタ-1,3-ジイニル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルもまた、フラッシュクロマトグラフィーにおいて単離された。この生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をジメチルホルムアミド(2mL)に取り、そして水中0.1%のTFAおよびアセトニトリル中0.1%のTFAの溶出液を用いる逆相クロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を凍結乾燥により除去して、{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ブタ-1,3-ジイニル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを得た(83.2mg, 0.10mmol)。C₄₄H₅₀N₈O₆ calculated 786.4 observed [M + 1]⁺ 787.6; rt=2.59 min

20

¹H (DMSO-d₆): δ=8.06(s, 2H), 7.79(m, 4H), 7.72(m, 4H), 7.28(d, J=8.8Hz, 2H), 5.08(t, J=7.2Hz, 2H), 4.07(t, J=8.0Hz, 2H), 3.80(m, 4H), 3.51(s, 6H), 2.32(m, 2H), 2.11(m, 2H), 1.99 (m 6H), 0.84(m, 1H), 0.78 (dd, J=6.8Hz, J=17.6Hz, 12H)。

30

【3 1 3 8】

3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-2', 3', 4', 5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ビイミダゾリル-1'-カルボン酸tert-ブチルエステル: 水素化ナトリウム(鉱油中60%, 27mg, 0.55mmol)を、3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-2', 3', 4', 5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ビイミダゾリル-1'-カルボン酸tert-ブチルエステル(248mg, 0.23mmol)のジメチルホルムアミド(8mL)中の溶液に、窒素雰囲気下0℃で添加した。15分後、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド(107.5 μL, 0.48mmol)を添加し、そしてこの反応物を周囲温度まで温めた。2時間後、その溶媒を減圧下で除去した。その残渣をジクロロメタン(50mL)に取り、水(20mL)で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濾過した。その溶媒を減圧下で除去した。その残渣を、(酢酸エチル中10%メタノール)およびヘキサンの溶出液を用いるフラッシュクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-2', 3', 4', 5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ビイミダ

40

50

ゾリル-1'-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(410mg,0.36mmol)。C₅₈H₈₅N₉O₁₀Si₂
calculated 1123.6 observed [M + 1]⁺ 1124.7; rt=3.10 min.。

【3139】

3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ビイミダゾール:3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ビイミダゾールを、方法804に従って、3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ビイミダゾリル-1'-カルボン酸tert-ブチルエステルを{1-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ピフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イルメチル]-2-オキソ-ピペリジン-3-イル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルの代わりに用いて調製した。C₅₃H₇₇N₉O₈Si₂ calculated 1023.5 observed [M + 1]⁺ 1024.7; rt=2.81 min.。

【3140】

以下の工程は、方法808の例を構成する

3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ビイミダゾリル-1'-カルボン酸メチルエステル:クロロギ酸メチル(15μL,0.19mmol)を、3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ビイミダゾール(97mg,0.09mmol)、および4-メチルモルホリン(40μL,0.36mmol)のジクロロメタン(3mL)中の溶液に添加した。30分後、その溶媒を減圧下で除去し、そしてトルエンと一緒に共沸した。その残渣をジクロロメタン(5mL)に取り、そしてトリフルオロ酢酸(5mL)を添加した。16時間後、揮発性物質を減圧下で除去し、そしてその残渣をテトラヒドロフラン(4mL)およびメタノール(2mL)に取った。水酸化ナトリウムの水溶液(2N,1mL)を添加した。30分後、その有機溶媒を減圧下で除去し、そして生じた沈殿物を濾過により単離した。その固体をジメチルホルムアミド(2mL)に取り、そして水中0.1%のTFAおよびアセトニトリル中0.1%のTFAの溶出液を用いる逆相クロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を凍結乾燥により除去して、3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ビイミダゾリル-1'-カルボン酸メチルエステルを得た(14.1mg,0.017mmol,10%)。

C₄₃H₅₁N₉O₈ calculated 821.4 observed [M + 1]⁺ 822.8; rt=1.72 min. ¹H (DMSO-d₆): δ=8.07(m,1H),7.77(m,7H),7.67(m,2H),7.57(m,3H),7.29(d,J=8.4Hz,1H),5.41(m,1H),5.27(d,J=5.6Hz,1H),5.15(d,J=5.6Hz,1H),5.08(t,J=7.6Hz,2H),4.07(t,J=13.2Hz,2H),3.83(m,2H),3.76(m,2H),3.64(s,3H),3.58(m,1H),3.52(s,3H),3.51(s,3H),2.33(m,2H),2.13(m,1H),2.03(m,5H),1.90(m,2H),0.805(m,18H)。

【3141】

(実施例BB)

【3142】

10

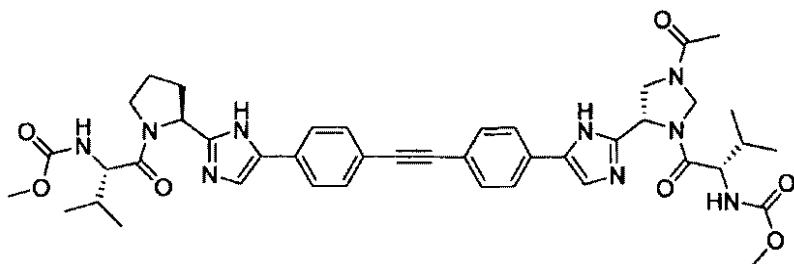
20

30

40

50

【化 7 1 8】



(1-{2-[5-(4-{4-[1'-アセチル-3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ-3H,1'H-[2,4']ピイミダゾリル-4-イル]-フェニルエチニル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

10

【 3 1 4 3】

(1-{2-[5-(4-{4-[1'-アセチル-3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ-3H,1'H-[2,4']ピイミダゾリル-4-イル]-フェニルエチニル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを、実施例BAの方法808に従って、この合成の最初の工程において、無水酢酸をクロロギ酸メチルの代わりに用いて調製した。C₄₃H₅₁N₉O₇ calculated 805.4 observed [M + 1]⁺ 806.5; rt=1.65 min; ¹H (DMSO-d₆): δ=8.06(m, 1 H), 7.76(m, 6H), 7.68(m, 3H), 7.56(d, J=7.6Hz, 3H), 7.29(d, J=9.2Hz, 1H), 5.47(m, 1 H), 5.38(m, 1H), 5.27(m, 1 H), 5.18(m, 1 H), 5.08(t, J=6.8Hz, 2H), 4.17(m, 1 H), 4.07(t, J=8.0Hz, 2H), 3.93(m, 2H), 3.84(m, 4H), 3.52(s, 3H), 3.51(s, 6H), 3.37(m, 1H), 2.34(m, 2H), 2.13(m, 1H), 1.99(m, 12H), 0.81(m, 18H)。

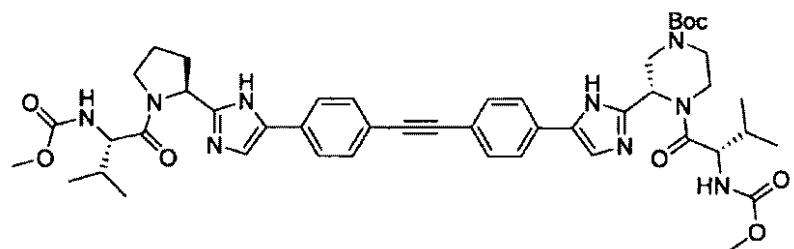
20

【 3 1 4 4】

(実施例BC)

【 3 1 4 5】

【化 7 1 9】



4-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-3-[5-[4-(4-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

30

【 3 1 4 6】

4-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-3-[5-[4-(4-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを、方法807の工程1に従って、実施例BAの第一工程において(1-{2-[4-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを4-(4-ブromo-フェニル)-3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾリル-1'-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用して、調製した。C₄₇H₅₉N₉O₈ calculated 877.5 observed [M + 1]⁺ 878.5; rt=1.65分
¹H (DMSO-d₆): δ=8.08(m, 1H), 7.78(m, 4H), 7.68(m, 2H), 7.54(m, 2H), 7.29(d, J=9.2Hz, 2H), 5.54(m, 1H), 5.08(t, J=6.0Hz, 1H), 4.32(m, 2H), 4.07(t, J=8.0Hz, 2H), 3.81(m, 4H), 3.52(s, 3H

40

50

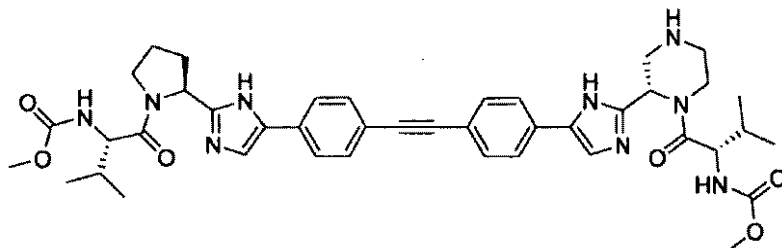
), 3.51(s, 3H), 3.41(m, 1H), 2.34(m, 1H), 2.14(m, 1H), 2.00(m, 4H), 1.28 (3, 3H), 1.17 (b r s, 3H), 0.80(m, 12 H)。

【 3 1 4 7 】

(実施例BD)

【 3 1 4 8 】

【 化 7 2 0 】



【1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピペラジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

【 3 1 4 9 】

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピペラジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを、方法807に従って、(1-{2-[4-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペラジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを4-(4-ブromo-フェニル)-3'- (2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2', 3', 4', 5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ビイミダゾリル-1'-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに用いて調製した。続いて方法808を、[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピペラジン-2-イル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを3'- (2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-2', 3', 4', 5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ビイミダゾールの代わりに使用し、そしてクロロギ酸メチルを用いずに行った。C₄₂H₅₁N₉O₆ calculated 777.4 observed [M + 1]⁺ 778.4; rt=1.58 min.。

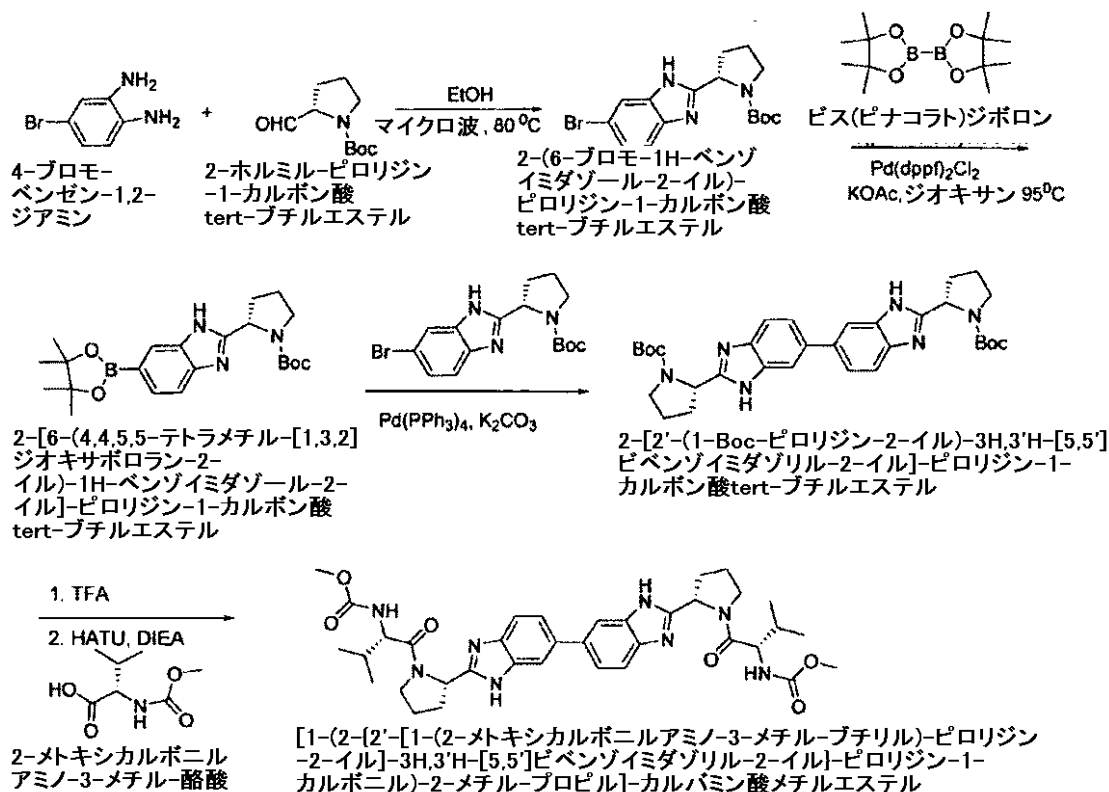
¹H (DMSO-d₆): δ=9.30(m, 1H), 7.9(m, 2H), 7.75(m, 3H), 7.63(m, 2H), 7.52 (m 2H), 7.28(d, J=8.0Hz, 1H), 5.96 (1H), 5.07(m, 1H), 4.49(m, 1H), 4.28(m, 2H), 4.06(m, 2H), 3.80(m, 4H), 3.56(m, 1H), 3.53(s, 3H), 3.51(s, 3H), 3.27(m, 2.12(m, 1H), 1.96(m, 4H), 0.95(m, 1H), 0.81(m, 12H)。

【 3 1 5 0 】

(実施例BE)

【 3 1 5 1 】

【化 7 2 1】



10

20

【3 1 5 2】

2-(6-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: 4-ブロモ-ベンゼン-1,2-ジアミン (2.4g) と 2-ホルミル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (2.55g) とのエタノール (5mL) 中の混合物を、マイクロ波中 80°C で 1 時間加熱した。混合物を濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 20%~80% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、2-(6-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た (2.6g, 収率 55%)。LCMS-ESI⁻: calc'd for C₁₆H₂₀BrN₃O₂: 366.25; Found: 365.8 (M+H⁺)。 30

【3 1 5 3】

2-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: 2-(6-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (890mg, 2.43mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.36g, 5.35mmol)、[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) (99mg, 0.12mmol) および酢酸カリウム (620mg, 6.32mmol) の、15mL のジオキサン中の混合物を、95°C まで 4 時間加熱した。この反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルに溶解し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 20%~80% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、2-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た (588mg, 収率 59%)。LCMS-ESI⁻: calc'd for C₃₂H₂₀BN₃O₄: 413.32; Found: 414.0 (M+H⁺)。 40

【3 1 5 4】

2-[2'-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H,3'H-[5,5']ビベンゾイミダゾリル-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: 2-(6-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (64mg, 0.174mmol)、2-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (72mg, 0.174mmol)、テトラキス(トリフェニル 50

ホスフィン)パラジウム(30mg,0.026mmol)および炭酸カリウム(48mg,0.35mmol)の、2mlの1,2-ジメトキシエタンおよび1mLの水中の混合物を、マイクロ波中110℃で15分間まで加熱した。この反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルに溶解し、そして5%塩化リチウム水溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,0%~10% メタノール/酢酸エチル)により精製して、2-[2'-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H,3' H-[5,5']ビベンゾイミダゾリル-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(15mg,収率15%)。LCMS-ESI⁻: calc'd for C₃₂H₄₀N₆O₄: 572.70; Found: 573.1 (M+H⁺)。

【3155】

[1-(2-{2'-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H,3' H-[5,5']ビベンゾイミダゾリル-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:トリフルオロ酢酸(0.5mL)を(2-[2'-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H,3' H-[5,5']ビベンゾイミダゾリル-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(15mg,0.0262mmol)に添加し、そしてこの反応混合物を、室温で2時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そして減圧下で一晩乾燥させた。その残渣をDMF(1.5mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(10mg,0.058mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(27μL)、続いてHATU(20mg)を添加した。反応混合物を0℃で60分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルに溶解し、そして希重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(GEMINI,5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、[1-(2-{2'-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H,3' H-[5,5']ビベンゾイミダゾリル-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルをビス-TFA塩として得た(8.1mg)。

¹H-NMR: 300MHz, (CD₃OD-d₄) δ: 8.02(s, 2H), 7.88(m, 4H), 5.38(m, 2H), 4.27(d, 2H), 4.12(m, 2H), 3.96(m, 2H), 3.62(s, 6H), 2.62(m, 2H), 2.40-2.20(m, 6H), 2.08(m, 2H), 0.95-0.85(m, 12H); LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₆H₄₆N₈O₆: 686.80; Found: 687.3 (M+H⁺)。

【3156】

(実施例BF)

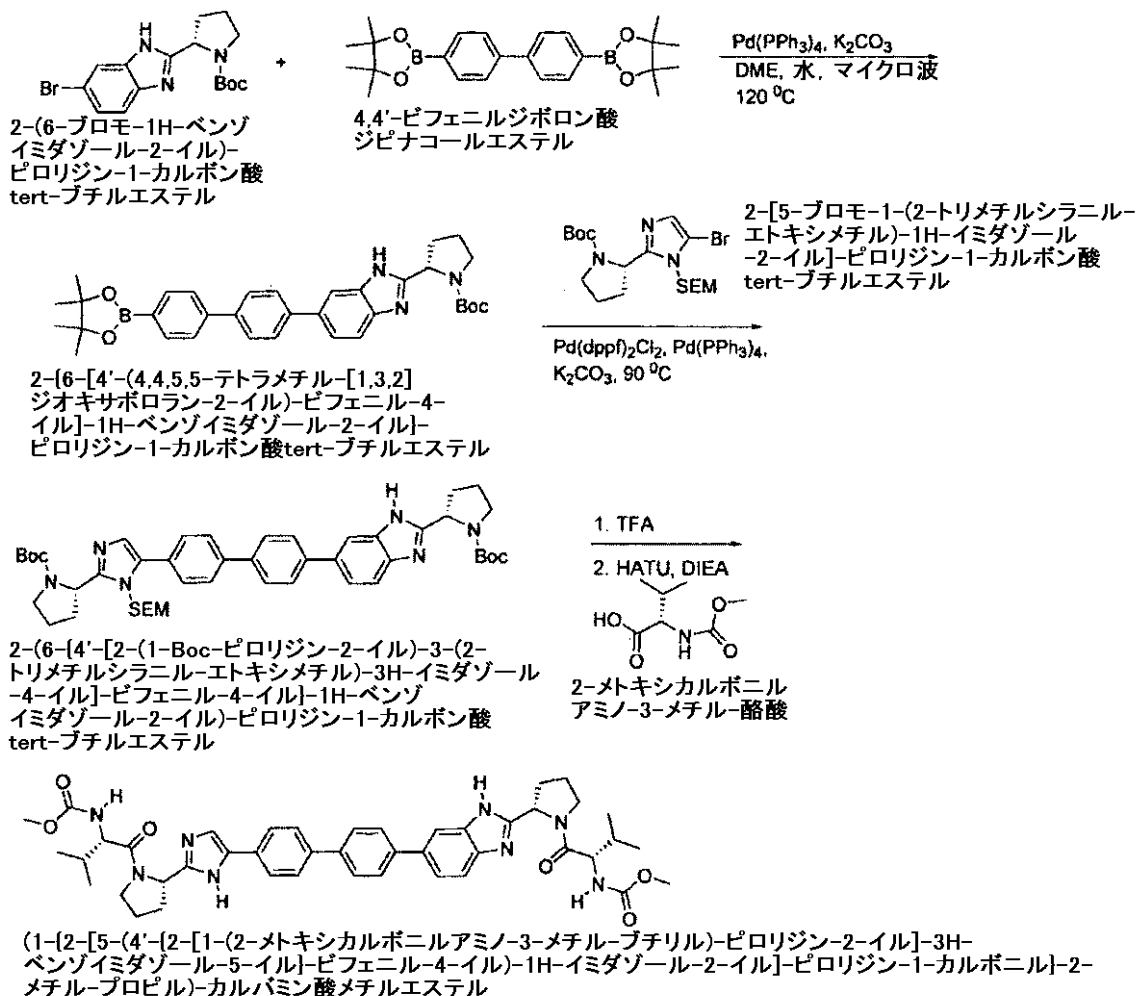
【3157】

10

20

30

【化 7 2 2】



10

20

【3 1 5 8】

2-{6-[4'-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: 2-(6-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (230mg, 0.628mmol)、4,4'-ビフェニルジボロン酸ジピナコールエステル (1.28g, 3.14mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (73mg, 0.063mmol) および炭酸カリウム (521mg, 3.77mmol) の、10ml の 1,2-ジメトキシエタンおよび 5mL の水の中の混合物を、マイクロ波中 120℃ まで 40 分間加熱した。この反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルに溶解し、そして 5% 塩化リチウム水溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 20%~100% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、2-{6-[4'-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た (15mg, 収率 15%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₄H₄₀BN₃O₄: 656.51; Found: 656.1 (M+H⁺)。 30

【3 1 5 9】

2-(6-[4'-(2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: 2-{6-[4'-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (147mg, 0.26mmol)、2-[5-ブロモ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (116mg, 0.26mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (30mg, 0. 50

0.026mmol)、Pd(dppf)Cl₂(21mg,0.026mmol)および炭酸カリウム(72mg,0.52mmol)の、3mlの1,2-ジメトキシエタンおよび1mLの水中の混合物を、90℃まで2.5時間加熱した。この反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルに溶解し、そして5%塩化リチウム水溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(GEMINI,5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、2-(6-{4'-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(52mg,収率25%); LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₆H₆₀N₆O₅Si: 805.09; Found: 805.1 (M+H⁺)。 10

【3160】

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:トリフルオロ酢酸(2mL)を2-(6-{4'-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(52mg,0.056mmol)に添加し、そしてこの反応混合物を、室温で4時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そして減圧下一晩乾燥させた。その残渣をDMF(1.5mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(20mg)、ジイソプロピルエチルアミン(59μL)、続いてHATU(43mg)を添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルに溶解し、そして希重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(GEMINI,5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルをビス-TFA塩として得た(4.8mg)。 20

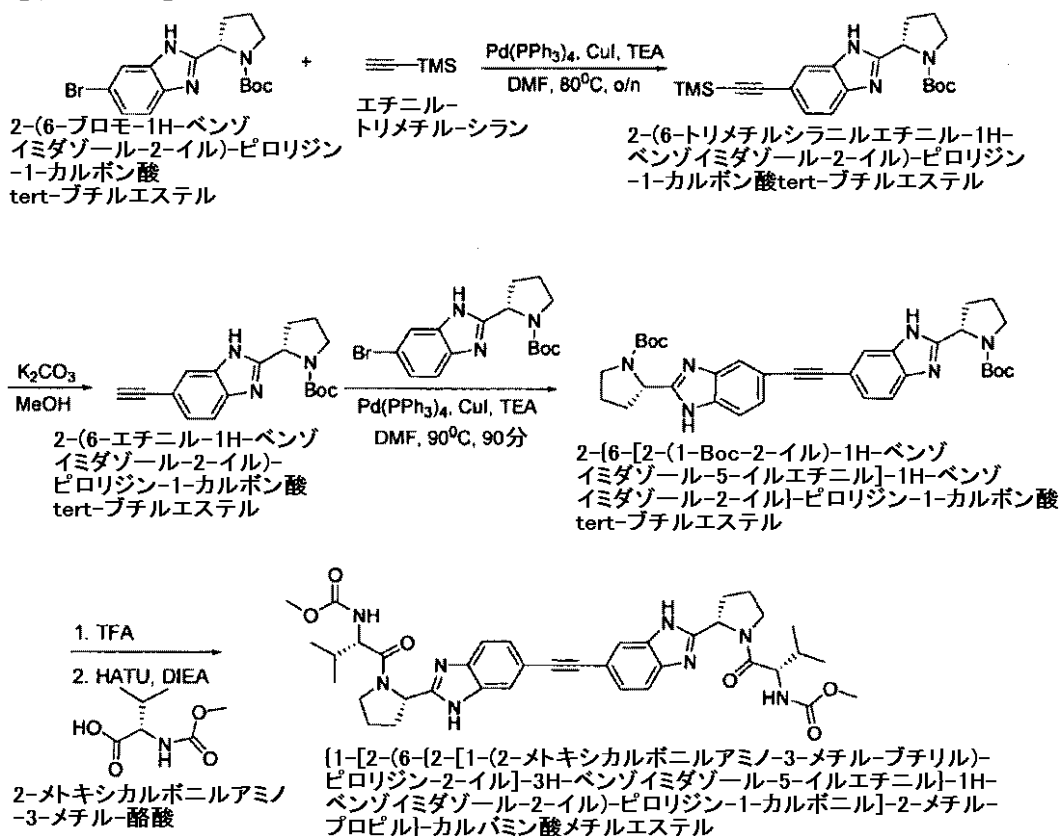
¹H-NMR: 300MHz, (CD₃OD-d₄) δ: 8.0(s, 1H), 7.92-7.82(m, 11H), 5.38(t, 1H), 5.24(t, 1H), 4.27(dd, 2H), 4.16(m, 2H), 3.96(m, 2H), 3.63(s, 6H), 2.62(m, 2H), 2.40-2.18(m, 6H), 2.08(m, 2H), 0.95-0.85(m, 12 H); LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₅₂N₈O₆: 788.93; Found: 789.3 (M+H⁺)。 30

【3161】

(実施例BG)

【3162】

【化 7 2 3】



10

20

【3 1 6 3】

2-(6-トリメチルシリニルエチニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: 2-(6-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (309mg, 0.84mmol)、エチニル-トリメチル-シラン (1.2 mL, 8.4mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (97mg, 0.08mmol)、ヨウ化銅(I) (32mg, 0.16mmol) およびトリエチルアミン (0.7mL, 5.04mmol) の、5mL の DMF 中の混合物を、80℃ まで8時間加熱した。この反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルに溶解し、そして5%塩化リチウム水溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 20%~100% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、2-(6-トリメチルシリニルエチニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た (200mg, 収率62%)。LCMS-ESI⁻: calc'd for C₂₁H₂₉N₃O₂Si: 383.56; Found: 384.1 (M+H⁺)。 30

【3 1 6 4】

2-(6-エチニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: 炭酸カリウム (144mg) を、6mL のメタノール中の2-(6-トリメチルシリニルエチニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (200mg, 0.52mmol) に添加した。この反応物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 20%~100% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、2-(6-エチニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た (121mg, 収率75%)。LCMS-ESI⁻: calc'd for C₁₈H₂₁N₃O₂: 311.38; Found: 311.8 (M+H⁺)。 40

【3 1 6 5】

2-[6-[2-(1-Boc-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルエチニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: 2-(6-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (91mg, 0.24mmol)、2-(6-エチニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (77mg, 0.24mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (14mg)、ヨウ化 50

銅(I) (5mg) およびトリエチルアミン (138 μ L) の、2mlのDMF中の混合物を、90℃まで2時間加熱した。この反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルに溶解し、そして5%塩化リチウム水溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 0%~10% IPA/DCM:アセトン(3:2)混合物)により精製して、2-{6-[2-(1-Boc-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルエチニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(5.4mg)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₄H₄₀N₆O₄: 596.72; Found: 597.0 (M+H⁺)。

【3166】

{1-[2-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イルエチニル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:トリフルオロ酢酸(1mL)を2-{6-[2-(1-Boc-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イルエチニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(5.4mg, 0.0065mmol)に添加し、そしてこの反応混合物を、室温で4時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、そして減圧下で一晩乾燥させた。その残渣をDMF(1mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(2.6mg)、ジイソプロピルエチルアミン(9 μ L)、続いてHATU(5.5mg)を添加した。反応混合物を0℃で30分間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチルに溶解し、そして希重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(GEMINI, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、{1-[2-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イルエチニル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルをビス-TFA塩として得た(0.9mg)。

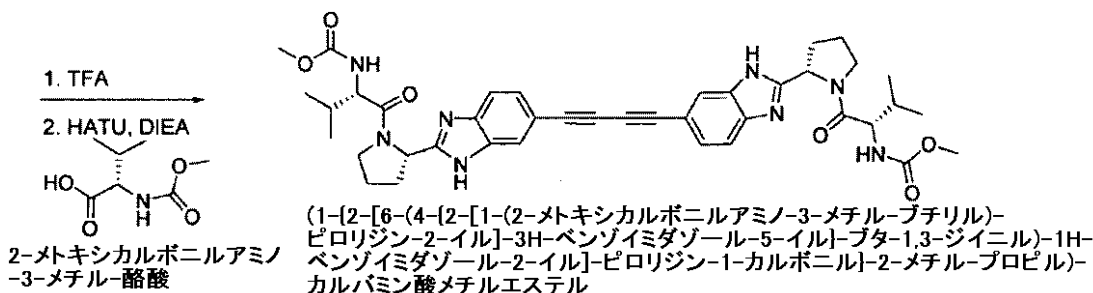
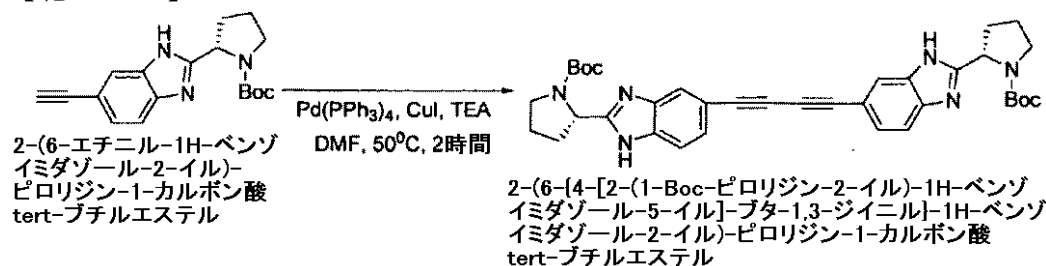
¹H-NMR: 300MHz, (CD₃OD-d₄) δ : 7.82(s, 2H), 7.68-7.60(m, 4H), 5.32(m, 2H), 4.27(dd, 2H), 4.11(m, 2H), 3.96(m, 2H), 3.63(s, 6H), 2.58(m, 2H), 2.40-2.12(m, 6H), 2.08(m, 2H), 0.95-0.85(m, 12 H); LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₈H₄₆N₈O₆: 710.82; Found: 711.2 (M+H⁺)。

【3167】

(実施例BH)

【3168】

【化724】



【3169】

2-(6-{4-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ブタ-1,3-ジ

イニル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-(6-エチニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(88mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(16mg)、ヨウ化銅(I)(3mg)およびトリエチルアミン(120 μ L)の、1.5mlのDMF中の混合物を、50°Cまで2時間加熱した。この反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルに溶解し、そして5%塩化リチウム水溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(GEMINI, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製して、2-(6-{4-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ブタ-1,3-ジイニル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(12mg)。LCMS-ESI⁻: calc'd for C₃₆H₄₀N₆O₄: 620.74; Found: 621.0 (M+H⁺)。 10

【3170】

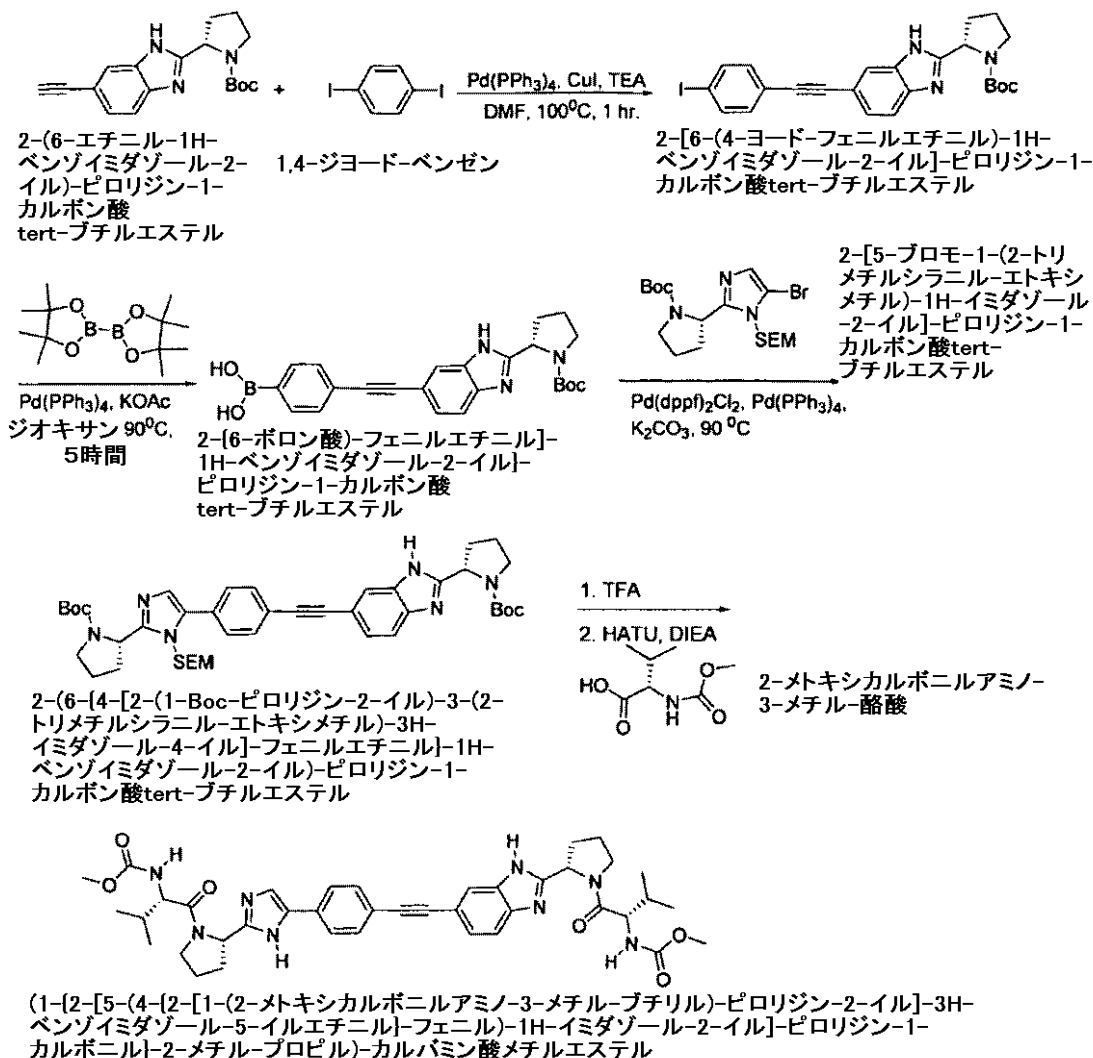
(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ブタ-1,3-ジイニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:トリフルオロ酢酸(1mL)を2-(6-{4-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ブタ-1,3-ジイニル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(12mg)に添加し、そしてこの反応混合物を室温で3時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そして減圧下で一晩乾燥させた。その残渣をDMF(1mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(5.5mg)、ジイソプロピルエチルアミン(13 μ L)、続いてHATU(12mg)を添加した。反応混合物を0°Cで30分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルに溶解し、そして希重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(GEMINI, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ブタ-1,3-ジイニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルをビス-TFA塩として得た(4mg)。¹H-NMR: 300MHz, (CD₃OD-d₄) δ : 7.82(s, 2H), 7.72-7.62(m, 4H), 5.32(m, 2H), 4.27(d, 2H), 4.11(m, 2H), 3.90(m, 2H), 3.63(s, 6H), 2.54(m, 2H), 2.38-2.12(m, 6H), 2.06(m, 2H), 0.95-0.85(m, 12 H); LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₀H₄₆N₈O₆: 734.84; Found: 735.2 (M+H⁺)。 20

【3171】

(実施例BI)

【3172】

【化 7 2 5】



10

20

【3 1 7 3】

2-[6-(4-ヨード-フェニルエチニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: 2-(6-エチニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (100mg, 0.321mmol)、1,4-ジヨード-ベンゼン (529mg, 1.61mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (37mg, 0.03mmol)、ヨウ化銅(I) (12mg, 0.06mmol) および トリエチルアミン (0.135mL, 0.96mmol) の、2ml の DMF 中の混合物を、マイクロ波中 100°C まで 1 時間加熱した。この反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルに溶解し、そして 5% 塩化リチウム水溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 20%~100% 酢酸エチル/ヘキサン) により精製して、2-[6-(4-ヨード-フェニルエチニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た (123mg, 収率 75%)。LCMS

-ESI⁺: calc'd for C₂₄H₂₄IN₃O₂: 513.37; Found: 531.8 (M+H⁺)。

30

40

【3 1 7 4】

2-[6-[4-ボロン酸-フェニルエチニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: 2-[6-(4-ヨード-フェニルエチニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (123mg, 0.24mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (122mg, 0.48mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (52mg, 0.02mmol) および 酢酸カリウム (52mg, 0.53mmol) の、3ml の 1,4-ジオキサン中の混合物を、90°C まで 5 時間加熱した。この反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルに溶解し、そして 5% 塩化リチウム水溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 20%~100% 酢酸エチル/ヘキサン)、

50

続いて分取逆相HPLC(GEMINI, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製して、2-{6-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニルエチニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの対応するボロン酸を得た(15mg)。LCMS-ESI⁻: calc'd for C₂₄H₂₆BN₃O₄: 431.29; Found: 431.9 (M+H⁺)。

【3175】

2-(6-{4-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニルエチニル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: 2-{6-[4-ボロン酸-フェニルエチニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(11mg, 0.025)、2-[5-ブromo-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(34mg, 0.076mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(1.5mg)、Pd(dppf)Cl₂(1mg)および炭酸カリウム(3.5mg)の、1mlのDMEおよび0.3mLの水中の混合物を、90℃まで30分間加熱した。この反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルに溶解し、そして5%塩化リチウム水溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(GEMINI, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製し、2-(6-{4-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニルエチニル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(4mg, 収率21%)。LCMS-ESI⁻: calc'd for C₄₃H₆₀N₆O₅Si; 753.02; Found: 751.4 (M-H⁺)。

【3176】

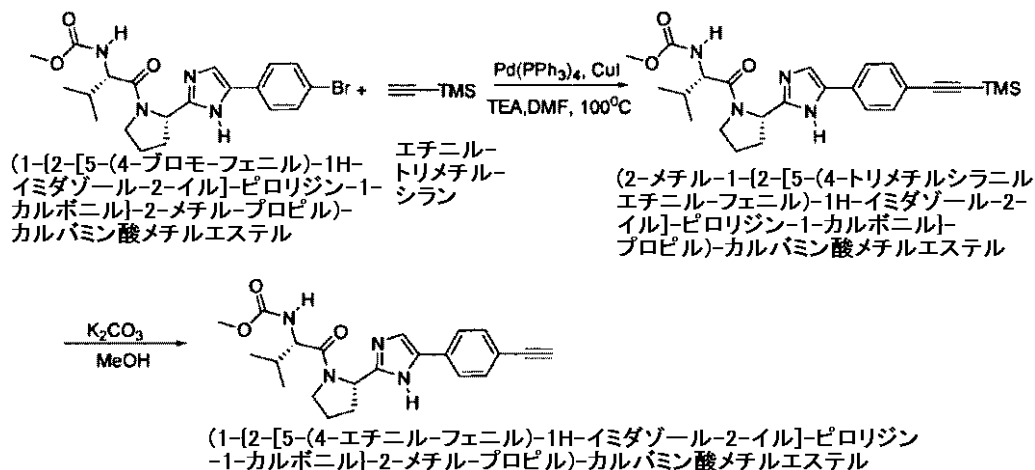
(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イルエチニル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル: トリフルオロ酢酸(1mL)を2-(6-{4-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニルエチニル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(4mg)に添加し、そしてこの反応混合物を室温で5時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そして減圧で一晩乾燥させた。その残渣をDMF(1mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル酪酸(2mg)、ジイソプロピルエチルアミン(6μL)、続いてHATU(4mg)を添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルに溶解し、そして希重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(GEMINI, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イルエチニル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルをビス-TFA塩として得た(2.8mg): ¹H-NMR: 300MHz, (CD₃OD-d₄) δ: 7.86(s, 1H), 7.82(s, 1H), 7.78-7.60(m, 5H), 5.32(m, 2H), 4.27(dd, 2H), 4.11(m, 2H), 3.96(m, 2H), 3.63(s, 6H), 2.58(m, 2H), 2.40-2.12(m, 6H), 2.08(m, 2H), 0.95-0.85(m, 12 H); LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₀H₄₆N₈O₆: 736.86; Found: 737.3 (M+H⁺)。

【3177】

(実施例BJ)

【3178】

【化 7 2 6】



10

【3 1 7 9】

(2-メチル-1-{2-[5-(4-トリメチルシリニルエチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:(1-{2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(364mg,0.81mmol)、エチニル-トリメチル-シラン(0.68mL,4.9mmol)、ヨウ化銅(I)(154mg,0.81mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(94mg,0.08mmol)およびトリエチルアミン(0.67mL,4.9mmol)の、5mlのDMF中の混合物を、70℃まで一晩加熱した。この反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルに溶解し、そして5%塩化リチウム水溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,20%~100% 酢酸エチル/ヘキサン)、および続いて分取逆相HPLC(GEMINI,5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製して、(2-メチル-1-{2-[5-(4-トリメチルシリニルエチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(324mg)。LC MS-ESI⁺: calc'd for C₂₅H₃₄N₄O₃Si: 466.65; Found: 467.1 (M+H⁺)。 20

【3 1 8 0】

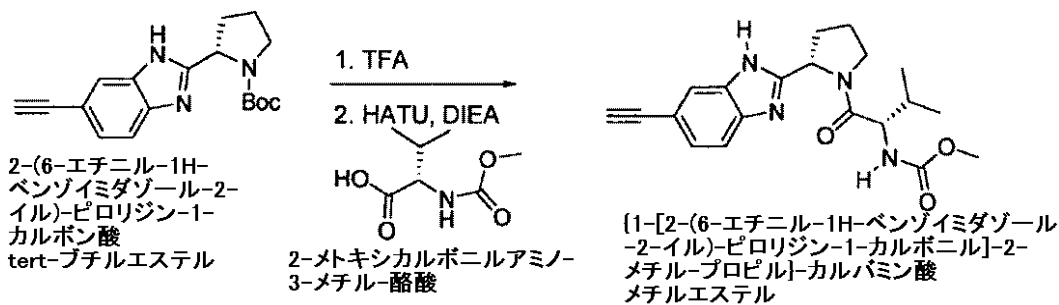
(1-{2-[5-(4-エチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:炭酸カリウム(192mg)を、7mLのMeOH溶液中の(2-メチル-1-{2-[5-(4-トリメチルシリニルエチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(324mg)に添加した。この反応物を、室温で一晩攪拌した。この混合物を濃縮して体積を減らし、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,20%~100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、(1-{2-[5-(4-エチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(234mg)。¹H-NMR: 300MHz, (CD₃OD-d₄) δ:7.84(s,1H),7.84(d,2H),6.98(d,2H),5.22(t,1H),4.21(d,1H),4.11(m,1H),3.86(m,1H),3.63(s,3H),2.55(m,1H),2.31-2.02(m,4H),0.95-0.85(m,6H); LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₂H₂₆N₄O₃: 394.47; Found: 395.1 (M+H⁺)。 30 40

【3 1 8 1】

(実施例BK)

【3 1 8 2】

【化 7 2 7】



10

【3 1 8 3】

{1-[2-(6-エチニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル: トリフルオロ酢酸(1mL)を2-(6-エチニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(20mg)に添加し、そしてこの反応混合物を、室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そして減圧下で一晩乾燥させた。その残渣をDMF(1mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(12mg)、ジイソプロピルエチルアミン(67 μ L)、続いてHATU(24mg)を添加した。反応混合物を0°Cで30分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルに溶解し、そして希重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(GEMINI, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、{1-[2-(6-エチニル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを一TFA塩として得た(23mg): ¹H-NMR: 300MHz, (CD₃OD-d₄) δ : 7.82(s, 1H), 7.72(d, 1H), 7.62(d, 1H), 5.32(t, 1H), 4.24(d, 1H), 4.11(m, 1H), 3.90(m, 1H), 3.63(s, 4H), 2.58(m, 1H), 2.38-2.12(m, 3H), 2.04(m, 1H), 0.95-0.85(m, 6 H); LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₂H₂₆N₄O₃: 368.43; Found: 369.0 (M+H⁺)。

20

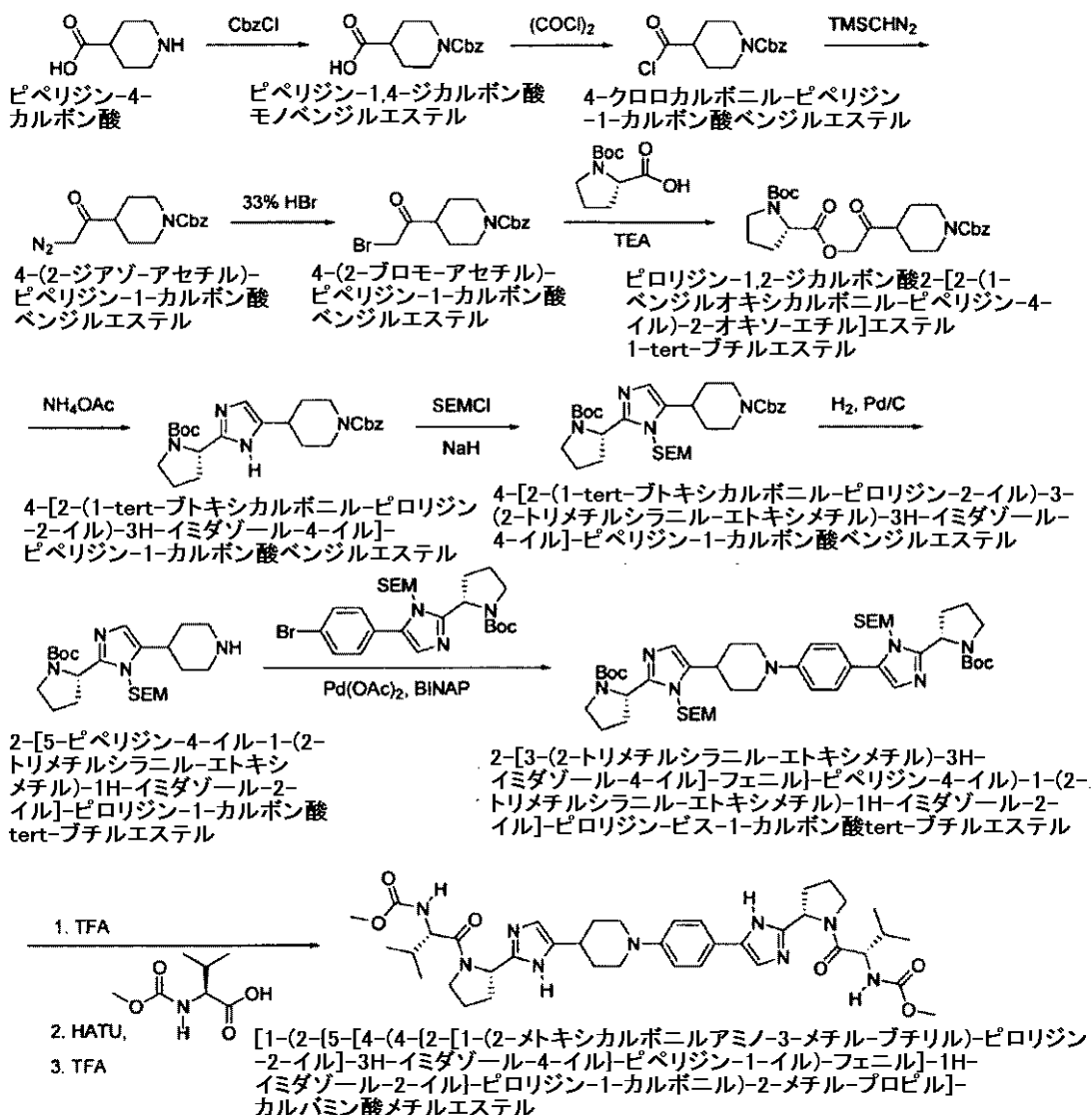
【3 1 8 4】

(実施例BL)

【3 1 8 5】

30

【化 7 2 8】



【 3 1 8 6 】

ピペリジン-1,4-ジカルボン酸モノベンジルエステル:H₂O(50mL)中のピペリジン-4-カルボン酸(64.8g,0.5mol)をNaOH(44.0g,1.1mol)で処理した。この反応混合物を0℃まで冷却し、そしてCbzCl(93.8g,0.55mol)で処理した。この反応混合物を、周囲温度で4時間攪拌し、そしてこの混合物をEt₂O(3×150mL)で抽出した。その水相を6NのHCl(140mL)で酸性化し、そしてEtOAc(3×200mL)で抽出した。この溶液をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、粗製ピペリジン-1,4-ジカルボン酸モノベンジルエステル(120g)を得、これをさらに精製せずに使用した： MS (ESI) m/z 262 [M - H]⁺。

【 3 1 8 7 】

4-クロロカルボニル-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル:ジクロロメタン(300mL)中のピペリジン-1,4-ジカルボン酸モノベンジルエステル(40.2g,0.15mol)を塩化オキサリル(100g,0.79mol)で処理した。この反応混合物を、周囲温度で4時間攪拌し、そしてこの混合物を濃縮して、粗製4-クロロカルボニル-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(43g)を得、これをさらに精製せずに使用した。

【 3 1 8 8 】

4-(2-ジアゾ-アセチル)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル:ジクロロメタン(300mL)中の4-クロロカルボニル-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(43g, 0.15mol)を(トリメチルシリル)ジアゾメタン(ヘキサン中2.0M, 150mL, 0.31mol)で15分間処理した。この反応混合物を、周囲温度で18時間攪拌し、そしてこの混合物を濃縮して、粗製4-(2-ジアゾ-アセチル)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(44g)を得、これをさらに

精製せずに使用した。

【3189】

4-(2-ブromo-アセチル)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル:EtOAc(300mL)中の4-(2-ジアゾ-アセチル)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(44g,0.15mol)を0℃まで冷却した。この溶液を33% HBr/HOAc(75mL,0.42mol)で15分かけてで処理し、そして周囲温度で2時間攪拌した。この混合物を飽和NaHCO₃溶液(300mL)で、pHが中性またはわずかに塩基性になるまでゆっくりとで処理し、そして濾過した。この溶液をMgSO₄で乾燥させ、そして330g SiO₂のCOMBIFLASHカラム(0%~100% EtOAc-ヘキサン勾配)に供して、4-(2-ブromo-アセチル)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを得た(38.1g,81%):

MS (ESI) m/z 341 [M + H]⁺。

10

【3190】

ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル:MeCN(250mL)中の(S)-プロリン(13g,61mmol)をトリエチルアミン(8.5mL,61mmol)で処理した。MeCN(50mL)中の4-(2-ブromo-アセチル)-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(19g,56mmol)を15分間かけて滴下により添加し、そしてこの反応物を2時間攪拌した。この混合物を濃縮し、そしてジクロロメタン(100mL)に懸濁させ、そしてH₂O(50mL)で洗浄した。この溶液をMgSO₄で乾燥させ、そして330g SiO₂のCOMBIFLASHカラム(0%~100% EtOAc-ヘキサン勾配)に供して、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステルを得た(20g,75%): MS (ESI) m/z 497 [M + Na]⁺。

20

【3191】

4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル:キシレン(100mL)中のピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(1-ベンジルオキシカルボニル-ピペリジン-4-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル(20g,42mmol)を酢酸アンモニウム(16g,210mmol)で処理した。この反応物を、密封チューブ内130℃で3時間攪拌した。この混合物を濃縮し、そしてジクロロメタン(100mL)に懸濁させ、そして飽和NaHCO₃(50mL)で洗浄した。この溶液をMgSO₄で乾燥させ、そして330g SiO₂のCOMBIFLASHカラム(0%~100% EtOAc-ヘキサン、続いて0%~20% MeOH-EtOAc勾配)に供して、4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを得た(6.8g,36%):

MS (ESI) m/z 455 [M + H]⁺。

30

【3192】

4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル:DMF(115mL)中の4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(6.8g,14.9mmol)をNaH(鋅油中60%分散物,655mg,16.4mmol)で一度に処理した。5分後、この混合物を、0.1mLずつのSEMCl(2.75mL,15.7mmol)で10分間かけて処理した。この反応物を3時間攪拌し、そして飽和NH₄Cl溶液(50mL)およびEtOAc(100mL)で希釈した。その有機層をH₂O(3×50mL)およびブライン(50mL)で洗浄した。この溶液をMgSO₄で乾燥させ、そして120g SiO₂のCOMBIFLASHカラム(0%~100% EtOAc-ヘキサン、続いて0%~20% MeOH-EtOAc勾配)に供して、4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを得た(2.8g,32%): MS (ESI) m/z 585 [M + H]⁺。

40

【3193】

2-[5-ピペリジン-4-イル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:EtOH(60mL)中の4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ピペリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(2.8g,6.1mmol)を20%

50

PdOH/C(600mg)で処理し、そしてH₂の雰囲気下に置いた。この反応物を18時間攪拌し、そしてCELITEプラグで濾過して、粗製2-[5-ピペリジン-4-イル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得(2.0g)、これをさらに精製せずに使用した: MS (ESI) m/z 451 [M + H]⁺。

【3194】

2-[3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ピペリジン-4-イル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-ビス-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:トルエン(3.5mL)中の2-[5-ピペリジン-4-イル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(170mg,0.37mmol)および4-ブロモフェニル-1-SEM-イミダゾール-2-イル-ピロリジン-1-Boc(164mg,0.31mmol,WO 2008/021927に従って調製した)を、Pd(OAc)₂(1.4mg,0.0064mmol,トルエン中10%溶液による)、BINAP(19mg,0.031mmol)、およびNaOtBu(42mg,0.44mmol)で処理した。この混合物を密封チューブ内で110℃で36時間攪拌した。この溶液を濃縮し、EtOAc(50mL)で希釈し、そして飽和NaHCO₃(20mL)、H₂O(20mL)、およびブライン(20mL)で洗浄した。この溶液をMgSO₄で乾燥させ、そして40g SiO₂のCOMBIFLASHカラム(0%~100% EtOAc-ヘキサン、続いて0%~20% MeOH-EtOAc勾配)に供して、2-[3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ピペリジン-4-イル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-ビス-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(35mg,13%): MS (ESI) m/z 892 [M + H]⁺。

【3195】

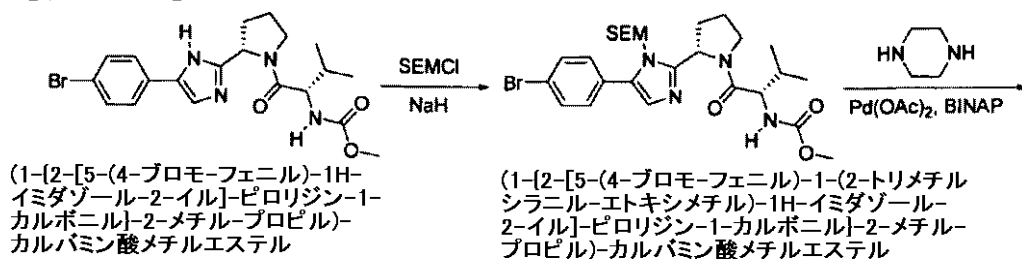
[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:ジクロロメタン(1.0mL)中の2-[3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ピペリジン-4-イル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-ビス-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(35mg,0.04mmol)をトリフルオロ酢酸(0.2mL)で処理し、そしてこの混合物を1時間攪拌した。この溶液を濃縮し、そしてその残渣をDMF(1.0mL)に懸濁させ、そして(S)-Moc-Val-OH(15mg,0.086mmol)、HATU(32mg,0.085mmol)、およびN-メチルモルホリン(0.034mL,0.31mmol)で処理した。この混合物を2時間攪拌し、次いでEtOAc(25mL)で希釈し、そして飽和NaHCO₃(3×10mL)、H₂O(10mL)、およびブライン(10mL)で洗浄した。この溶液をMgSO₄で乾燥させ、そしてトリフルオロ酢酸(1.0mL)に懸濁させ、そしてねじ蓋付きバイアル中40℃で1時間攪拌した。この溶液を濃縮し、そして逆相HPLCカラム(5%~95% MeCN-H₂O; 0.1% TFA調節剤)に供して、[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ピペリジン-1-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(9.5mg,33%)を白色固体(TFA塩)として得た: ¹H NMR(CD₃OD, 300 MHz) 7.64(s,1H),7.57(d,J=9.0Hz,2H),7.29(s,1H),7.11(d,J=9.0Hz,2H),5.18(m,2H),4.21(m,2H),4.08(m,2H),3.96(m,2H),3.84(m,2H),3.65,(s,3H),3.64(s,3H),2.96(m,3H),2.51(m,2H),2.20(m,2H),2.13(m,7H),1.82(m,2H),0.91(m,12H); MS (ESI) m/z 746 [M + H]⁺。

【3196】

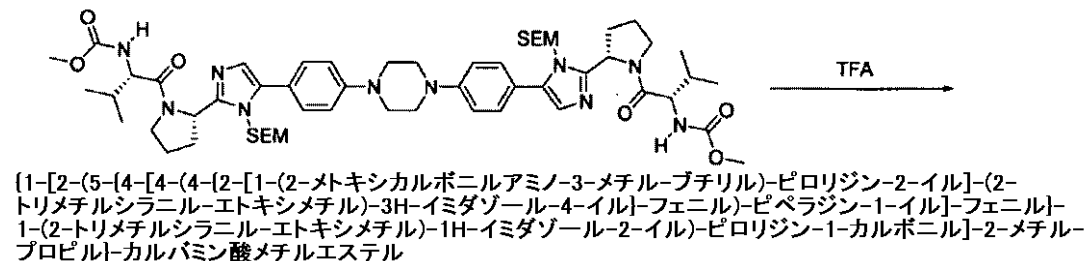
(実施例BM)

【3197】

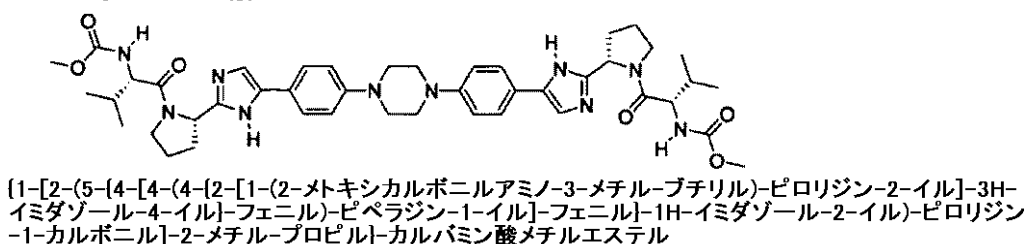
【化 7 2 9】



10



20



【3 1 9 8】

(1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:DMF中(60mL)の(1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(2.6g, 5.8mmol)を、NaH(鉱油中60%分散物, 256mg, 6.4mmol)で一度に処理した。5分後、この混合物を0.1mLずつのSEMCl(1.08mL, 6.1mmol)で10分間かけて処理した。この反応物を2時間攪拌し、そして飽和NH₄Cl溶液(50mL)およびEtOAc(100mL)で希釈した。その有機層をH₂O(3×50mL)およびブライン(50mL)で洗浄した。この溶液をMgSO₄で乾燥させ、そして120g SiO₂のCOMBIFLAS Hカラム(0%~100% EtOAc-ヘキサン勾配)に供して、(1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(2.4g, 71%)。

30

【3 1 9 9】

{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-フェニル}-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:トルエン(3.5mL)中の(1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(222mg, 0.38mmol)およびピペラジン(17mg, 0.19mmol)を、Pd(OAc)₂(2.1mg, 0.0096mmol, トルエン中10%溶液による)、BINAP(12mg, 0.019mmol)、およびNaOtBu(64mg, 0.67mmol)で処理した。この混合物を密封チューブ内で120℃で4時間攪拌した。この溶液を濃縮し、EtOAc(50mL)で希釈し、そして飽和NaHCO₃(20mL)、H₂O(20mL)、およびブライン(20mL)で洗浄した。この溶液をMgSO₄で乾燥させ、そして逆相HPLCカラム(5%~95% MeCN-H₂O; 0.1% TFA調節剤)に供して、{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-フェニル}-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(2.4g, 71%)。

40

50

1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを得た(8mg,4%): MS (ESI) m/z 1105 $[M + Na]^+$.

【3200】

{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:トリフルオロ酢酸(1.0mL)中の{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-フェニル}-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(8mg,0.007mmol)を、ねじ蓋付きバイアル中40℃で1時間攪拌した。この溶液を濃縮し、そして逆相HPLCカラム(5%~95% MeCN-H₂O; 0.1% TFA調節剤)に供して、{1-[2-(5-{4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ピペラジン-1-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(1.9mg,32%)を白色固体(TFA塩)として得た:

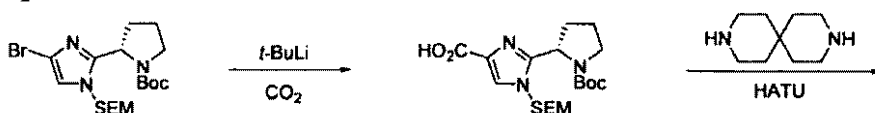
¹H NMR(CD₃OD, 300 MHz) 7.66(s,2H),7.60(d,J=8.7Hz,4H),7.13(d,J=8.7Hz,4H),5.21 (app t, J=8.1Hz,2H),4.22(d,J=7.2Hz,2H),4.09(m,2H),3.85(m,2H),3.66(s,6H),3.31(m,5H),2.52(m,2H),2.16(m,8H),0.91(m,12H); MS (ESI) m/z 824 $[M + H]^+$.

【3201】

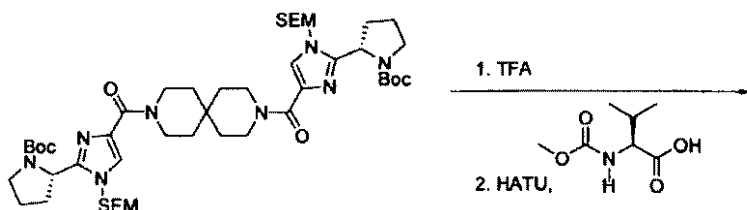
(実施例BN)

【3202】

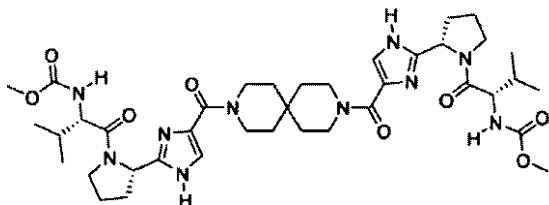
【化730】



2-[4-ブromo-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニルtert-ブチルエステル → 2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸



2-[4-{9-[1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボニル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニルtert-ブチルエステル



(1-[2-[4-{9-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

【3203】

2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸:THF(10mL)中の2-[4-ブromo-1-(2-トリメチル

シラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.0g, 2.2mmol)を-78℃まで冷却し、そしてt-BuLi(ペンタン中1.7M, 2.7mL, 4.6mmol)で処理した。この反応混合物を1時間攪拌し、そして固体CO₂(500mg)で処理した。この混合物を周囲温度まで温め、そして混合物を濃縮した。この溶液をMgSO₄で乾燥させ、そして120g SiO₂のCOMBIFLASHカラム(0%~100% EtOAc-ヘキサン、続いて0%~20% MeOH-EtOAc勾配)に供して、2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸を得た(200mg, 22%):

MS (ESI) m/z 412 [M + H]⁺。

【3204】

2-[4-{9-[1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボニル}-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:DMF(1.0mL)中の2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(141mg, 0.34mmol)を、スピロ-ジアミン(38mg, 0.16mmol)、HATU(136mg, 0.36mmol)、およびN-メチルモルホリン(0.90mL, 0.82mmol)で処理した。この混合物を2時間攪拌し、次いでEtOAc(25mL)で希釈し、そして飽和NaHCO₃(3×10mL)、H₂O(10mL)、およびブライン(10mL)で洗浄した。この溶液をMgSO₄で乾燥させて、粗製2-[4-{9-[1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボニル}-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得、これをさらに精製せずに使用した: MS (ESI) m/z 941 [M + H]⁺。

【3205】

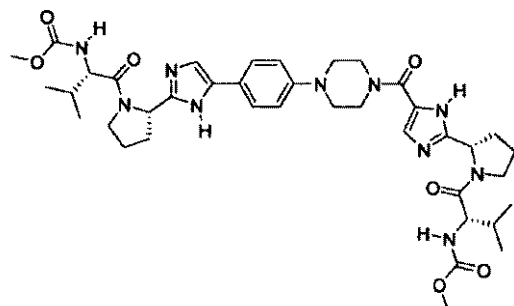
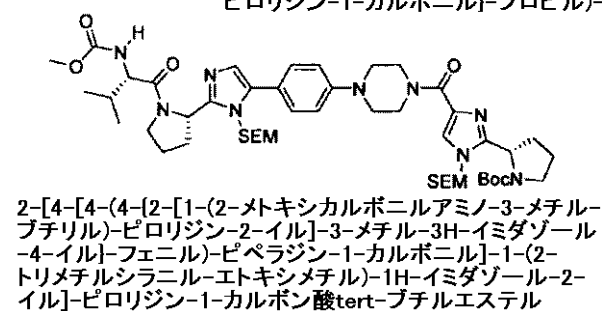
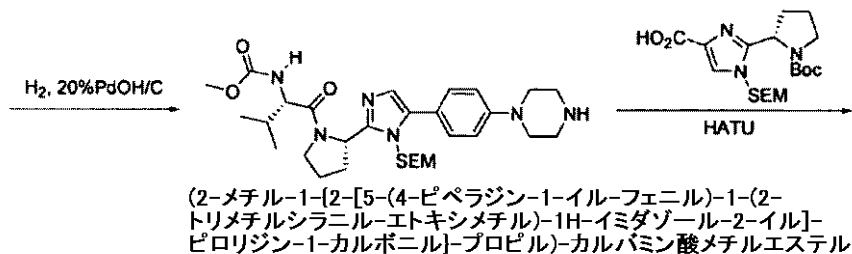
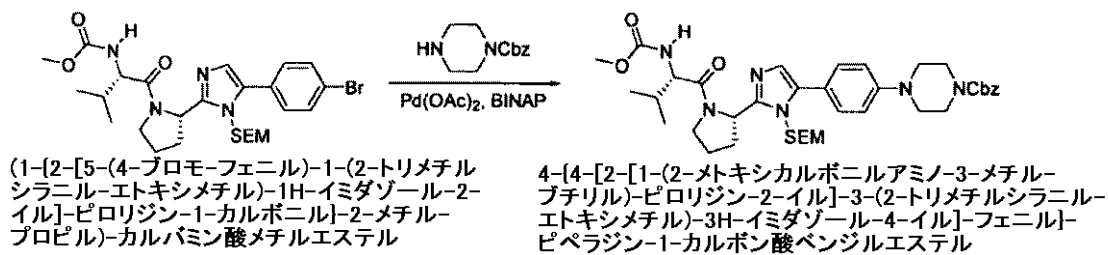
(1-{2-[4-(9-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボニル}-3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:トリフルオロ酢酸(3.0mL)中の2-[4-{9-[1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボニル]-3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボニル}-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(153mg, 0.17mmol)を18時間攪拌した。この混合物を濃縮し、DMF(1.7mL)に懸濁させ、そして(S)-Moc-Val-OH(64mg, 0.37mmol)、HATU(140mg, 0.38mmol)、およびN-メチルモルホリン(185mL, 1.66mmol)で処理した。この混合物を2時間攪拌し、次いでEtOAc(25mL)で希釈し、そして飽和NaHCO₃(3×10mL)、H₂O(10mL)、およびブライン(10mL)で洗浄した。この溶液をMgSO₄で乾燥させ、そして逆相HPLCカラム(5%~95% MeCN-H₂O; 0.1% TFA調節剤)に供して、1-{2-[4-(9-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-カルボニル}-3,9-ジアザ-スピロ[5.5]ウンデカン-3-カルボニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(3.0mg, 2%)を白色固体(TFA塩)として得た: ¹H NMR(CD₃OD, 300 MHz) 7.77(s, 2H), 5.18 (app t, J=6.9Hz, 2H), 4.22(d, J=7.2Hz, 2H), 4.09(m, 2H), 3.85(m, 2H), 3.66(s, 6H), 3.31(m, 5H), 2.52(m, 2H), 2.16(m, 8H), 0.91(m, 12H); MS (ESI) m/z 796 [M + H]⁺。

【3206】

(実施例B0)

【3207】

【化 7 3 1】



[1-(2-[5-[4-(4-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-カルボニル]-ピペラジン-1-イル]-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

【 3 2 0 8】

4-{4-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル: トルエン(9mL)中の(1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(1033mg, 1.8mmol)および4-Cbz-ピペラジン(588mg, 2.7mmol)を、Pd(OAc)₂(20mg, 0.09mmol)、BINAP(110mg, 0.1mmol)、およびNaOtBu(428mg, 4.45mmol)で処理した。この混合物を密封チューブ内で110℃で18時間攪拌した。この溶液を濃縮し、EtOAc(50mL)で希釈し、そして飽和NaHCO₃(20mL)、H₂O(20mL)、およびブライン(20mL)で洗浄した。この溶液をMgSO₄で乾燥させ、そして120g SiO₂のCOMBIFLASHカラム(0%~100% EtOAc-ヘキサン勾配)に供して、4-{4-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを得た(166mg, 13%): MS (ESI) m/z 719 [M + H]⁺。

【 3 2 0 9】

10

20

30

40

50

(2-メチル-1-{2-[5-(4-ピペラジン-1-イル-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:EtOH(2.5mL)中の4-{4-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ピペラジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(166mg,0.23mmol)を20% PdOH/C(60mg)で処理し、そしてH₂の雰囲気下に置いた。この反応物を18時間攪拌し、そしてCELITEプラグで濾過して、粗製(2-メチル-1-{2-[5-(4-ピペラジン-1-イル-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(120mg)を得、これをさらに精製せずに使用した: MS (ESI) m/z 585 [M + H]⁺。

10

【3210】

2-[4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:DMF(1mL)中の(2-メチル-1-{2-[5-(4-ピペラジン-1-イル-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(28mg,0.047mmol)および2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-4-カルボン酸(20mg,0.047mmol)を、HATU(20mg,0.052mmol)およびN-メチルモルホリン(0.26mL,0.23mmol)で処理した。この混合物を18時間攪拌し、次いでEtOAc(25mL)で希釈し、そして飽和NaHCO₃(3×10mL)、H₂O(10mL)、およびブライン(10mL)で洗浄した。この溶液をMgSO₄で乾燥させて、粗製2-[4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得、これをさらに精製せずに使用した: MS (ESI) m/z 978 [M + H]⁺。

20

【3211】

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-カルボニル}-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:トリフルオロ酢酸(3.0mL)中の2-[4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3-メチル-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ピペラジン-1-カルボニル]-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(47mg,0.05mmol)を18時間攪拌した。この混合物を濃縮し、DMF(1.5mL)に懸濁させ、そして(S)-Moc-Val-OH(9mg,0.0053mmol)、HATU(20mg,0.053mmol)、およびN-メチルモルホリン(0.26mL,0.24mmol)で処理した。この混合物を18時間攪拌し、次いでEtOAc(25mL)で希釈し、そして飽和NaHCO₃(3×10mL)、H₂O(10mL)、およびブライン(10mL)で洗浄した。この溶液をMgSO₄で乾燥させ、そして逆相HPLCカラム(5%~95% MeCN-H₂O;0.1% TFA調節剤)に供して、[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-カルボニル}-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(6.6mg,18%)を白色固体(TFA塩)として得た: ¹H NMR(CD₃OD, 300 MHz) 7.67(s,2H),7.59(d,J=8.7Hz,2H),7.10(d,J=9.3Hz,2H),5.20 (app t, J=7.2Hz,2H),4.22(d,J=7.2Hz,2H),4.01(m,5H),3.85(m,2H),3.66(s,6H),3.38(m,2H),2.52(m,2H),2.16(m,8H),0.91(m,12H); MS (ESI) m/z 775 [M + H]⁺。

30

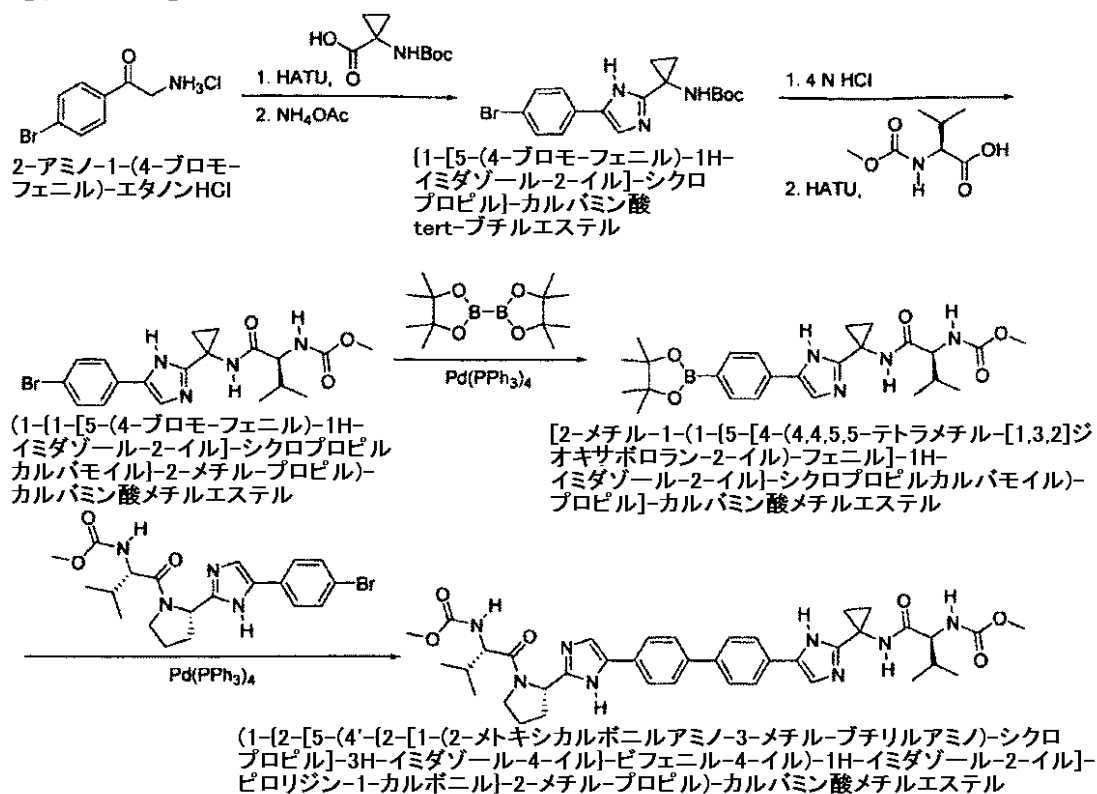
40

【3212】

(実施例BP)

【3213】

【化 7 3 2】



10

20

【3 2 1 4】

{1-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-シクロプロピル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル:DMF(30mL)中の2-アミノ-1-(4-ブロモ-フェニル)-エタノンHCl(2.5g, 10mmol)を、1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロプロパンカルボン酸(1.97g, 9.8mmol)、HATU(4.02g, 10.5mmol)、およびDIPEA(5.6mL, 31.1mmol)で処理した。この混合物を18時間攪拌し、そして濃縮した。この混合物をEtOAc(25mL)で希釈し、そして飽和 NaHCO_3 (3×10mL)、 H_2O (10mL)、およびブライン(10mL)で洗浄した。この溶液を MgSO_4 で乾燥させ、そして80g SiO_2 のCOMBIFLASHカラム(0%~100% EtOAc-ヘキサン勾配)に供して、{1-[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-シクロプロピル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを得た(3.49g, 90%)。キシレン(20mL)中のこの材料(3.49g, 8.8mmol)を酢酸アンモニウム(3.4g, 44mmol)で処理した。この反応物を、密封チューブ内130℃で18時間攪拌した。この混合物を濃縮し、そしてジクロロメタン(100mL)に懸濁させ、そして飽和 NaHCO_3 (50mL)で洗浄した。この溶液を MgSO_4 で乾燥させて、粗製{1-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-シクロプロピル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを得、これをさらに精製せずに使用した: MS (ESI) m/z 379 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

【3 2 1 5】

(1-{1-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-シクロプロピルカルバモイル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:{1-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-シクロプロピル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(3.3g, 8.77mmol)を4NのHCl/ジオキサン(40mL)で処理し、そして2時間攪拌した。この混合物を濃縮し、そしてDMF(50mL)に懸濁させた。この混合物を、(S)-Moc-Val-OH(1.69g, 9.7mmol)、HATU(3.67g, 9.7mmol)、で処理した。N-メチルモルホロン(4.8mL, 43.9mmol)で処理した。この混合物を18時間攪拌し、そして濃縮した。この混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、そして飽和 NaHCO_3 (3×50mL)、 H_2O (50mL)、およびブライン(50mL)で洗浄した。この溶液を MgSO_4 で乾燥させ、そして120g SiO_2 のCOMBIFLASHカラム(0%~100% EtOAc-ヘキサン勾配)に供して、(1-{1-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-シクロプロピルカルバモイル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(3.37g, 88%): MS (ESI) m/z 436 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

40

50

【3216】

[2-メチル-1-(1-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-シクロプロピルカルバモイル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:1,4-ジオキサン(25mL)中の(1-{1-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-シクロプロピルカルバモイル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(1.38g,3.2mmol)を、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.69g,6.7mmol)、Pd(PPh₃)₄(150mg,0.13mmol)、およびKOAc(810mg,8.2mmol)で処理した。この混合物を密封チューブ内で80℃で18時間攪拌した。この混合物をフリットガラス漏斗で濾過し、そして濃縮した。次いで、この混合物をジクロロメタン(10mL)に懸濁させ、そして濾過し、そして120g SiO₂のCOMBIFLASHカラム(0%~100% EtOAc-ヘキサン勾配)に供して、[2-メチル-1-(1-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-シクロプロピルカルバモイル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを得た(1.24g,81%): MS (ESI) m/z 483 [M + H]⁺。

10

【3217】

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリルアミノ)-シクロプロピル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:3:1のDME/H₂O(2.5mL)中の[2-メチル-1-(1-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-シクロプロピルカルバモイル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(85mg,0.21mmol)および(1-{2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(97mg,0.21mmol)を、Pd(PPh₃)₄(10mg,0.0084mmol)およびK₂CO₃(2M溶液,0.42mL,0.84mmol)で処理した。この混合物を密封チューブ内で80℃で3時間攪拌した。この混合物をフリットガラス漏斗で濾過し、そして濃縮した。この混合物を逆相HPLCカラム(5%~95% MeCN-H₂O;0.1% TFA調節剤)に供して、(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリルアミノ)-シクロプロピル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(2.3mg,2%)を白色固体(TFA塩)として得た: ¹H NMR(CD₃OD, 300 MHz) 7.93(s,2H),7.84(m,4H),5.20(m,1H),4.23(d,J=7.2Hz,2H),4.01(m,2H),3.83(m,4H),3.70(s,3H),3.66(s,3H),3.38(m,2H),2.57(m,2H),2.18(m,4H),2.04(m,4H),1.75(m,4H),1.58(m,4H),0.95(m,12H); MS (ESI) m/z 725 [M + H]⁺。

20

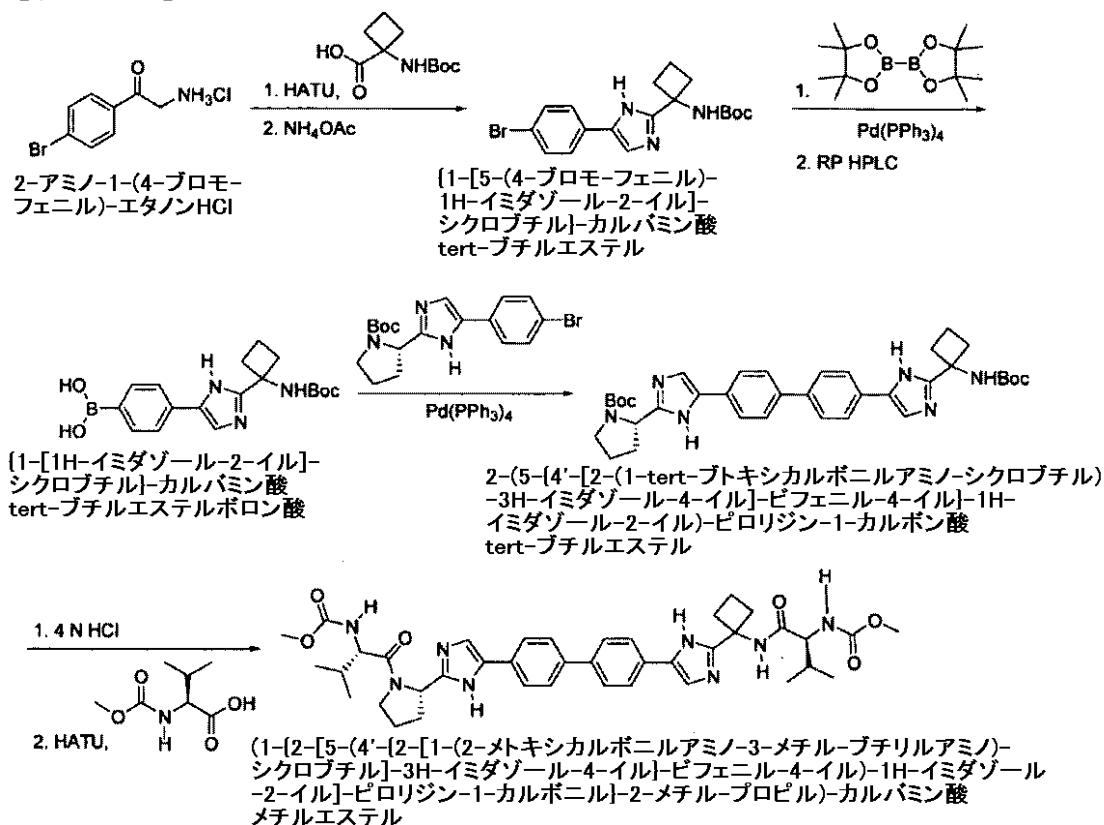
30

【3218】

(実施例BQ)

【3219】

【化 7 3 3】



10

20

【 3 2 2 0】

{1-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-シクロブチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル: DMF(75mL)中の2-アミノ-1-(4-ブロモ-フェニル)-エタノンHCl(5.8g, 23mmol)を、1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロブタンカルボン酸(5.0g, 23mmol)、HATU(9.7g, 25mmol)、およびDIPEA(12.9mL, 34mmol)で処理した。この混合物を18時間攪拌し、そして濃縮した。この混合物をEtOAc(25mL)で希釈し、そして飽和 NaHCO_3 (3×10mL)、 H_2O (10mL)、およびブライン(10mL)で洗浄した。この溶液を MgSO_4 で乾燥させて、粗製{1-[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-シクロブチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを得、これをさらに精製せずに使用した。キシレン(40mL)中のこの材料(6.54g, 16mmol)を酢酸アンモニウム(6.1g, 80mmol)で処理した。この反応物を、密封チューブ内で130℃で18時間攪拌した。この混合物を濃縮し、そしてジクロロメタン(100mL)に懸濁させ、そして飽和 NaHCO_3 (50mL)で洗浄した。この溶液を MgSO_4 で乾燥させて、粗製{1-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-シクロブチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを得、これをさらに精製せずに使用した: MS (ESI) m/z 393 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

30

【 3 2 2 1】

{1-[1H-イミダゾール-2-イル]-シクロブチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステルボロン酸: 1,4-ジオキサン(2.5mL)中の{1-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-シクロブチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステル(110mg, 0.28)を、ビス(ピナコラト)ジボロン(150mg, 0.59mmol)、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (13mg, 0.011mmol)、およびKOAc(71mg, 0.73mmol)で処理した。この混合物を密封チューブ内で80℃で18時間攪拌した。この混合物をフリットガラス漏斗で濾過し、そして濃縮した。この混合物を逆相HPLCカラム(5%~95% MeCN- H_2O ; 0.1% TFA調節剤)に供して、{1-[1H-イミダゾール-2-イル]-シクロブチル}-カルバミン酸 tert-ブチルエステルボロン酸を得た。

40

【 3 2 2 2】

2-(5-[4'-(2-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロブチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブ

50

チルエステル:3:1のDME/H₂O(1.5mL)中の1-[1H-イミダゾール-2-イル]-シクロブチル}-カルバミン酸tert-ブチルエステルボロン酸(60mg,0.17mmol)および2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(65mg,17mmol)を、Pd(PPh₃)₄(10mg,0.0084mmol)およびK₂CO₃(2M溶液,0.25mL,0.50mmol)で処理した。この混合物を密封チューブ内で80℃で18時間撹拌した。この混合物をフリットガラス漏斗で濾過し、そして濃縮した。この混合物を逆相HPLCカラム(5%~95% MeCN-H₂O; 0.1% TFA調節剤)に供して、2-(5-{4'-[2-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロブチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(10mg,9%): MS (ESI) m/z 625 [M + H]⁺。

【3223】

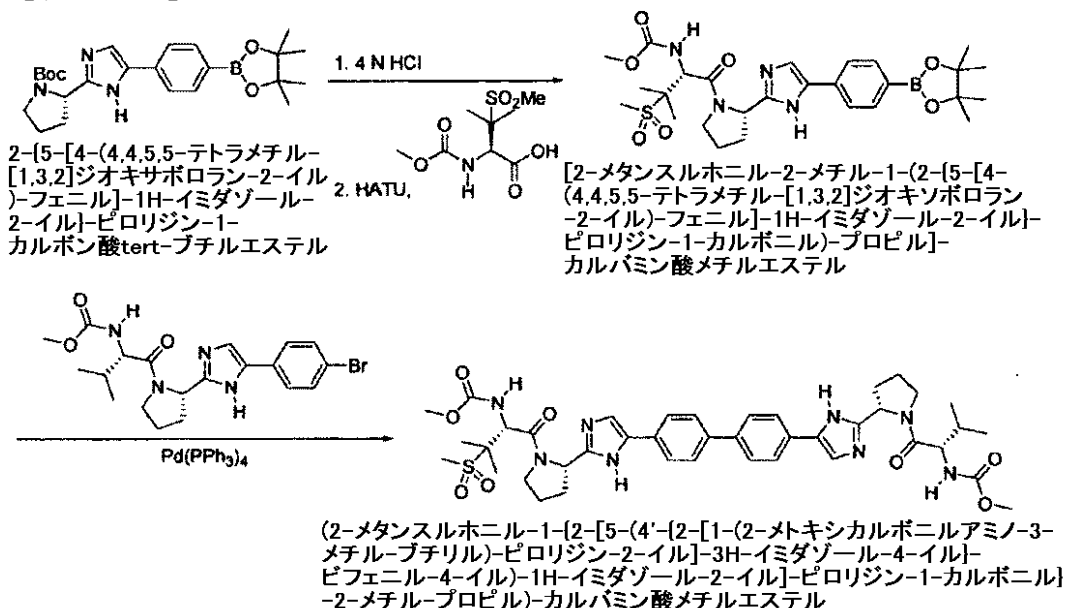
(1-{2-[5-(4'-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリルアミノ)-シクロブチル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2-(5-{4'-[2-(1-tert-ブトキシカルボニルアミノ-シクロブチル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(9.8mg,0.016mmol)を4NのHCl/ジオキサン(1.5mL)で処理し、そして4時間撹拌した。この混合物を濃縮し、そしてDMF(1.5mL)に懸濁させた。この混合物を、(S)-Moc-Val-OH(6.0mg,0.032mmol)、HATU(13mg,0.034mmol)、およびN-メチルモルホロン(0.009mL,0.080mmol)で処理した。この混合物を18時間撹拌し、そして濃縮した。この混合物を逆相HPLCカラム(5%~95% MeCN-H₂O; 0.1% TFA調節剤)に供して、(1-{2-[5-(4'-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリルアミノ)-シクロブチル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(2.8mg,24%)を白色固体(TFA塩)として得た: ¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) 7.88(m,10H),5.20(m,1H),4.23(d,J=7.2Hz,1H),4.12(m,1H),3.88 (app d, J=7.2Hz,2H),3.66(s,3H),3.63(s,3H),2.85 (br m,2H),2.65(m,4H),2.09(m,10H),0.95(m,12H); MS (ESI) m/z 739 [M + H]⁺。

【3224】

(実施例BR)

【3225】

【化734】



【3226】

[2-メタンスルホニル-2-メチル-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロ

ピル]-カルバミン酸メチルエステル:2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.02g,1.73mmol)を4NのHCl/ジオキサン(5mL)で処理し、そして4時間撹拌した。この混合物を濃縮し、そしてDMF(1.5mL)に懸濁させた。この混合物を、(S)-Moc-3-メタンスルホニル-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(460mg,1.82mmol)、HATU(772mg,2.03mmol)、およびN-メチルモルホロン(0.950mL,8.65mmol)で処理した。この混合物を18時間撹拌し、そして濃縮した。この混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、そして飽和NaHCO₃(3×50mL)、H₂O(50mL)、およびブライン(50mL)で洗浄した。この溶液をMgSO₄で乾燥させ、そして40g SiO₂のCOMBIFLASHカラム(0%~100% EtOAc-ヘキサン、続いて0%~20% MeOH-EtOAc勾配)に供して、[2-メタンスルホニル-2-メチル-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを得た(728mg,73%): MS (ESI) m/z 575 [M + H]⁺。

10

【3227】

(2-メタンスルホニル-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:3:1のDME/H₂O(15mL)中の[2-メタンスルホニル-2-メチル-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(700mg,1.22mmol)および(1-{2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(565mg,1.26mmol)を、Pd(PPh₃)₄(56mg,0.0050mmol)およびNaHCO₃(350mg,4.15mmol)で処理した。この混合物を密封チューブ内で80℃で24時間撹拌した。この混合物をフリットガラス漏斗で濾過し、そして濃縮した。この混合物を逆相HPLCカラム(5%~95% MeCN-H₂O; 0.1% TFA調節剤)に供して、(2-メタンスルホニル-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(150mg,15%)を白色固体(TFA塩)として得た: ¹H NMR(CD₃OD, 300 MHz) 7.85(m,10H),5.25(m,2H),4.24(d,J=7.5Hz,1H),4.13(m,2H),3.88 (app d, J=7.5Hz,2H),3.71(s,3H),3.66(s,3H),2.99(s,3H),2.57(m,2H),2.16(m,10H),1.81(s,3 H),1.79(s,1H),0.93(m,6H); MS (ESI) m/z 818 [M + H]⁺。

20

30

【3228】

(実施例BS)

【3229】

この混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、そして飽和NaHCO₃(3×50mL)、H₂O(50mL)、およびブライン(50mL)で洗浄した。この溶液をMgSO₄で乾燥させ、そして40g SiO₂のCOMBIFLASHカラム(0%~50% EtOAc-ヘキサン勾配)に供して、2,7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-チアントレンと2,8-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-チアントレンとの混合物を得た(1.25g,99%): MS (ESI) m/z 796 [M + H]⁺。

【3231】

2-(5-{7-[3H-イミダゾール-4-イル]-チアントレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-ビス-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび2-(5-{8-3H-イミダゾール-4-イル]-チアントレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-ビス-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:3:1のDME/H₂O(25mL)中の、2,7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-チアントレンと2,8-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-チアントレンとの混合物(1.25g,2.67mmol)、および2-(4-ブromo-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.77g,5.6mmol)を、Pd(PPh₃)₄(185mg,0.160mmol)およびNaHCO₃(1.12g,13.35mmol)で処理した。この混合物を密封チューブ内で90℃で24時間撹拌した。この混合物をフリットガラス漏斗で濾過し、そして濃縮した。この混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、そして飽和NaHCO₃(3×50mL)、H₂O(50mL)、およびブライン(50mL)で洗浄した。この溶液をMgSO₄で乾燥させ、そして120g SiO₂のCOMBIFLASHカラム(0%~50% EtOAc-ヘキサン勾配)に供して、2-(5-{7-[3H-イミダゾール-4-イル]-チアントレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-ビス-1-カルボン酸tert-ブチルエステルと2-(5-{8-3H-イミダゾール-4-イル]-チアントレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-ビス-1-カルボン酸tert-ブチルエステルとの混合物を得た。

【3232】

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-チアントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルおよび(1-{2-[5-(8-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-チアントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2-(5-{7-[3H-イミダゾール-4-イル]-チアントレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-ビス-1-カルボン酸tert-ブチルエステルと2-(5-{8-3H-イミダゾール-4-イル]-チアントレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-ビス-1-カルボン酸tert-ブチルエステルとの混合物(150mg,0.22mmol)を4NのHCl/ジオキサン(2.5mL)で処理し、そして4時間撹拌した。この混合物を濃縮し、そしてDMF(2.5mL)に懸濁させた。この混合物を、(S)-Moc-Val-OH(84mg,0.48mmol)、HATU(191mg,0.50mmol)、およびN-メチルモルホロン(120mL,1.09mmol)で処理した。この混合物を2時間撹拌し、そして濃縮した。この混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、そして飽和NaHCO₃(3×50mL)、H₂O(50mL)、およびブライン(50mL)で洗浄した。この溶液をMgSO₄で乾燥させ、そして40g SiO₂のCOMBIFLASHカラム(0%~100% EtOAc-ヘキサン、続いて0%~20% MeOH-EtOAc勾配)に供し、これにより、2,7/2,8生成物の純粋な混合物を得た。この2,7/2,8混合物を逆相HPLCカラム(5%~95% MeCN-H₂O; 0.1% TFA調節剤)に供して、(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-チアントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(26mg,15%)を白色固体(TFA塩)として: ¹H NMR(CD₃OD, 400 MHz) 7.88(s,2H),7.80(s,2H),7.63(s,4H),5.20(m,2H),4.23(d,J=7.5Hz,2H),4.13(m,2H),3.88(m,2H),3.72(s,6H),2.99(s,3H),2.52(m,2H),2.16(m,10H),0.95(m,12H); MS (ESI) m/z 818 [M + H]⁺;および(1-{2-[5-(8-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-チアントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(10mg,5%)を白色固体(TF

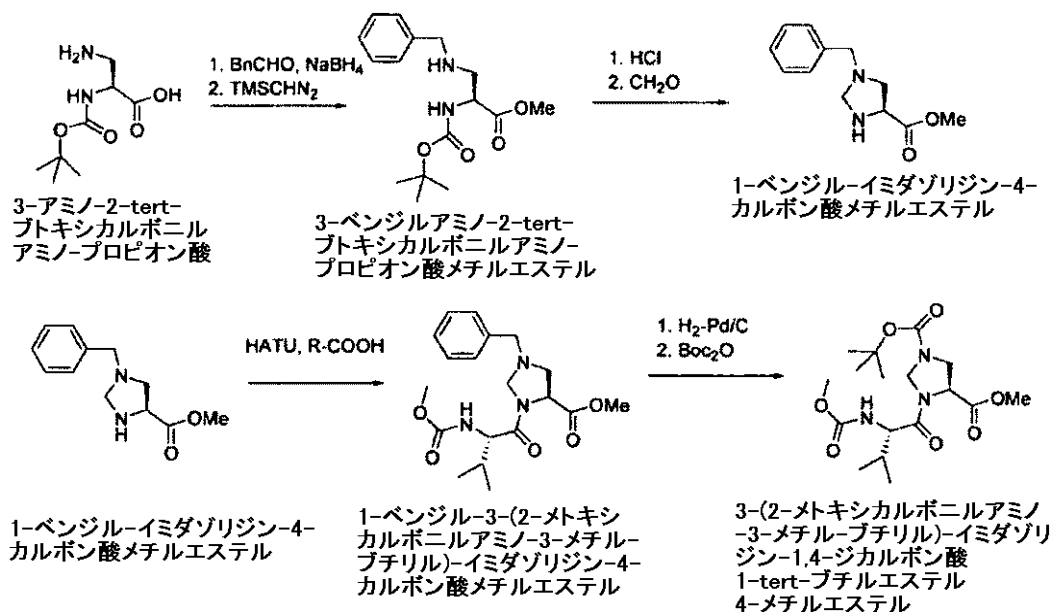
A塩)として得た: ^1H NMR(CD_3OD , 400 MHz) 7.86(s, 2H), 7.80(s, 2H), 7.63(s, 4H), 5.20(m, 2H), 4.23(d, $J=7.5\text{Hz}$, 2H), 4.13(m, 2H), 3.88(m, 2H), 3.72(s, 6H), 2.99(s, 3H), 2.52(m, 2H), 2.16(m, 10H), 0.95(m, 12H); MS (ESI) m/z 801 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【3233】

(実施例BT)

【3234】

【化736】



10

20

【3235】

3-ベンジルアミノ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステル: 3-アミノ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸 (5.0g, 24.5mmol) をメタノール (100mL) に懸濁させ、そしてベンズアルデヒド (5.2g, 49mmol) を添加し、続いてトリエチルアミン (TEA, 10.2mL, 73.5mmol) を添加した。この反応混合物を、周囲温度で90分間攪拌し、そして0℃まで冷却した。固体の水素化ホウ素ナトリウム (2.78g, 73.5mmol) を少量ずつ加え、そして添加が完了した後に、この反応物をさらに60分間攪拌した。全ての揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物質をNaOHaq (0.1M, 100mL) に溶解した。この溶液をジエチルエーテルで洗浄し、そしてHCl aqで酸性化した。この混合物をクロロホルムで抽出した。その有機抽出物をブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および減圧中での溶媒のエバポレーションにより、粗製半固体 (9.0g) を得た。この粗製物質をメタノール (40mL) およびトルエン (20mL) に溶解し、そしてこの溶液を0℃まで冷却した。トリメチルシリルジアゾメタン溶液 (ヘキサン中2M) を、黄色が持続するようになるまで (約25mL) 添加した。この反応混合物を室温でさらに60分間攪拌した。揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc/ヘキサン) により精製して、純粋な生成物である3-ベンジルアミノ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステルを得た (4.09g): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₆H₂₄N₂O₄: 308.3 (M⁺); Found: 309.2 (M+H⁺).

30

40

【3236】

1-ベンジル-イミダゾリジン-4-カルボン酸メチルエステル: 3-ベンジルアミノ-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸メチルエステル (4.01g, 13.02mmol) をジクロロメタン (20mL) に溶解し、そしてHCl (ジオキサン中4M, 40mL) を添加した。得られた懸濁物を、室温で30分間攪拌し、その後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。この粗製物質を、パラ-ホルムアルデヒド (390mg, 13.02mmol)、硫酸マグネシウム (2.6g)、炭酸カリウム (2.6

50

g)と混合し、そしてクロロホルム(40mL)に懸濁させた。トリエチルアミン(5.07mL)を添加し、そしてこの反応物を、室温で48時間撹拌した。この懸濁物を濾過し、そして揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質である1-ベンジル-イミダゾリジン-4-カルボン酸メチルエステル(3.5g)を、さらに分析せずに次の工程において使用した。

【3237】

1-ベンジル-3-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-イミダゾリジン-4-カルボン酸メチルエステル:粗製1-ベンジル-イミダゾリジン-4-カルボン酸メチルエステル(3.0g, 13.6mmol)をDMF懸濁物として、N-(メチルカルバモイル)(L)-バリン(2.39g, 13.6mmol)、HATU(5.16g, 13.6mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(DIEA, 3.58g, 27.2mmol)の予め混合した溶液に室温で添加した。60分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物質をジクロロメタンに取った。その有機層を、水性塩酸(0.1M)、水性塩化リチウム溶液(5%)、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および溶媒のエバポレーションにより、粗製物質を得た。シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc (MeOH 10%を含む)/ヘキサン)による精製により、生成物である1-ベンジル-3-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-イミダゾリジン-4-カルボン酸メチルエステルを得た(1.95g, 5.15mmol): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₉H₂₇N₃O₅: 377.4 (M⁺); Found: 378.4 (M+H⁺)。 10

【3238】

3-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-イミダゾリジン-1,4-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル4-メチルエステル:1-ベンジル-3-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-イミダゾリジン-4-カルボン酸メチルエステル(1.0g, 2.64mmol)を室温でMeOH(30mL)に溶解した。炭素担持Pd(10%, 350mg)を添加し、そしてこの反応物を水素の雰囲気下で撹拌した。3時間後、この反応混合物をCELITEで濾過し、そして揮発性物質を減圧中で除去した。この粗製物質をテトラヒドロフラン(10mL)およびBoc₂O(576mg)に溶解し、そしてジイソプロピルエチルアミン(340mg)を添加し、そしてこの反応物を、室温で撹拌した。60分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc (10% MeOHを含む)/ヘキサン)により精製して、生成物を得た(0.812g): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₇H₂₉N₃O₇: 387.4 (M⁺); Found: 388.4 (M+H⁺)。 20

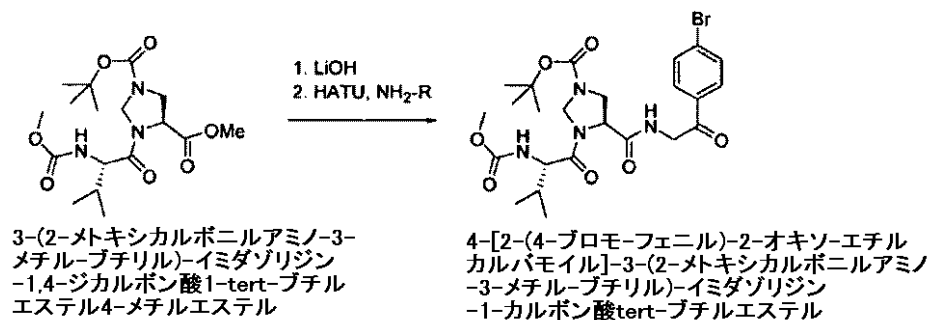
【3239】

(実施例BU)

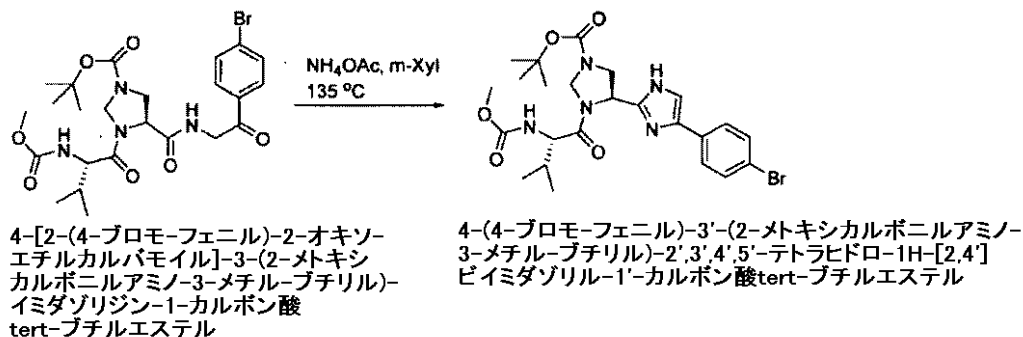
【3240】

30

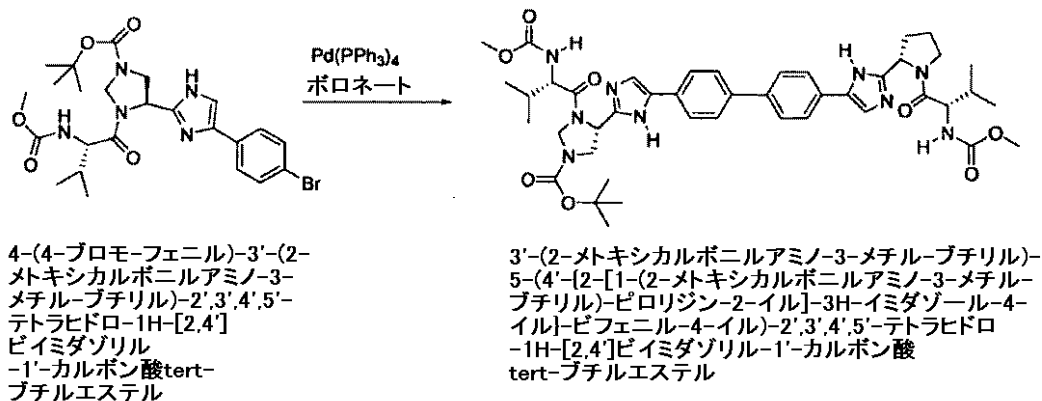
【化 7 3 7】



10



20



30

【 3 2 4 1】

4-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-3-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-イミダゾリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:3-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-イミダゾリジン-1,4-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル4-メチルエステル(460mg,1.18mmol)をTHF(3mL)およびMeOH(2mL)に溶解した。LiOH(49.8mg,1.18mmol)の水溶液を添加し、そして室温での攪拌を続けた。加水分解が完了した後に、この反応物を水性HCl(1.18mL,1M)で中和した。その有機溶媒を減圧中で除去し、そしてその水性懸濁物を凍結させて、凍結乾燥させた。粗製物質を、さらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(4.0mL)に溶解し、そしてHATU(448mg,1.18mmol)およびDIEA(152mg,1.18mmol)を添加した。この反応物を、室温で5分間攪拌し、その後、アミノ-(4'ブromo)アセトフェノン塩酸塩(295mg,1.18mmol)を添加した。室温での攪拌を続けた。90分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc/ヘキサン)により精製して、わずかに不純な生成物である4-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-3-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-イミダゾリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(723mg): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₄H₃₃BrN₄O₇: 569.4 (M⁺); Found: 570.4 / 572.4 (M+H⁺)。 40

【 3 2 4 2】

4-(4-ブromo-フェニル)-3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ビイミダゾリル-1'-カルボン酸tert-ブチルエステ 50

ル:4-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-3-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-イミダゾリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(723mg)をm-キシレン(6.0mL)に溶解し、そして135℃で加熱した。固体の酢酸アンモニウム(500mg, 6.48mmol)を添加し、そしてこの反応物を、135℃で撹拌した。45分後、この反応物を室温まで冷却し、そして揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc(10% MeOHを含む)/ヘキサン)により精製して、生成物である4-(4-ブromo-フェニル)-3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ビイミダゾリル-1'-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(436mg): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₄H₃₂BrN₅O₅: 550.4 (M⁺); Found: 551.2 / 553.2 (M+H⁺)。 10

【3243】

3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ビイミダゾリル-1'-カルボン酸tert-ブチルエステル:4-(4-ブromo-フェニル)-3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ビイミダゾリル-1'-カルボン酸tert-ブチルエステル(75mg,0.136mmol)を、アルゴン雰囲気下で[2-メチル-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(67.6mg,0.136mmol)と合わせた。炭酸カリウム(37.5mg,0.272mmol)およびPd(PPh₃)₄(15.7mg,0.014mmol)を添加し、続いてDME(3mL)および水(0.6mL)を添加した。この混合物をマイクロ波条件下120℃で20分間加熱した。全ての揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物質をDMFに溶解し、そしてRP-HPLC(溶出液:水/MeCN(0.1% TFAを含む))により精製して、生成物を得た(55mg): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₅₇N₉O₈: 839.9 (M⁺); Found: 840.5 (M+H⁺); ¹H-NMR: 300MHz, (MeOH-d₄) δ:7.90-7.81(m,10H),5.58(m,1H),5.43(m,1H),5.25-5.20(m,2H),4.24(d,J=7.5Hz,1H),4.11(m,1H),3.99(m,1H),3.86(m,2H),3.67(s,3H),3.66(s,3H),3.46(d,J=7.2Hz,1H),2.59(m,1H),2.22-2.10(m,5H),1.53 & 1.44(s,9H) 1.04-0.89(m,12H)。 20

【3244】

(実施例BV)

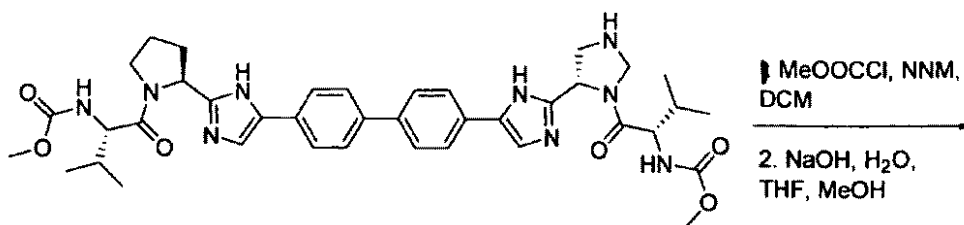
【3245】

10

20

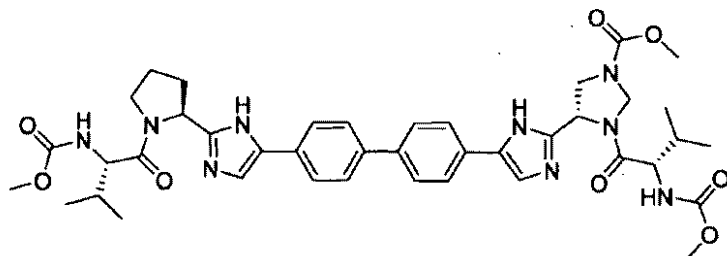
30

【化 7 3 8】



[1-[2-(5-[4'-[3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ-3H,1'H-[2,4']ピイミダゾリル-4-イル]-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

10



3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-(4'-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾリル-1'-カルボン酸メチルエステル

20

【 3 2 4 6】

3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-(4'-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾリル-1'-カルボン酸メチルエステル: 4-メチルモルホリン (31 μ L, 0.28 mmol) を、{1-[2-(5-[4'-[3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ-3H,1'H-[2,4']ピイミダゾリル-4-イル]-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル (41.1 mg, 0.056 mmol) [3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-(4'-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾリル-1'-カルボン酸 tert-ブチルエステルと HCl 溶液との反応により調製した] のジクロロメタン (5 mL) 中の懸濁物に添加した。クロロギ酸メチル (16.5 μ L, 0.21 mmol) を、得られた溶液に添加した。20 分後、その溶媒を減圧中で除去した。その残渣をテトラヒドロフラン (4 mL) およびメタノール (2 mL) に取り、そして水酸化ナトリウム (2N, 1 mL) の水溶液を添加した。2 時間後、その有機溶媒を減圧中で除去し、そしてその水相をデカンテーションした。その残渣をジメチルホルムアミド (2 mL) に溶解し、そして RP-HPLC (溶出液: 水/MeCN (0.1% TFA を含む)) により精製した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を凍結乾燥により除去して、3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-(4'-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾリル-1'-カルボン酸メチルエステル (7.5 mg) を得た。

30

40

C₄₁H₅₁N₉O₈ calculated 797.4 observed [M + 1]⁺ 798.4; ¹H (DMSO-d₆): δ = 8.08 (s, 1H), 7.83 (m, 8H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.29 (s, J = 8.4 Hz, 1H), 5.42 (dd, J = 7.6, 3.6 Hz, 1H), 5.26 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 5.18 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.10 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.88 (m, 1H), 4.08 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.94 (m, 1H), 3.82 (m, 4H), 3.65 (s, 3H), 3.52 (s, 3H), 3.51 (s, 3H), 2.36 (m, 1H), 2.01 (m, 5H), 0.83 (m, 12H)。

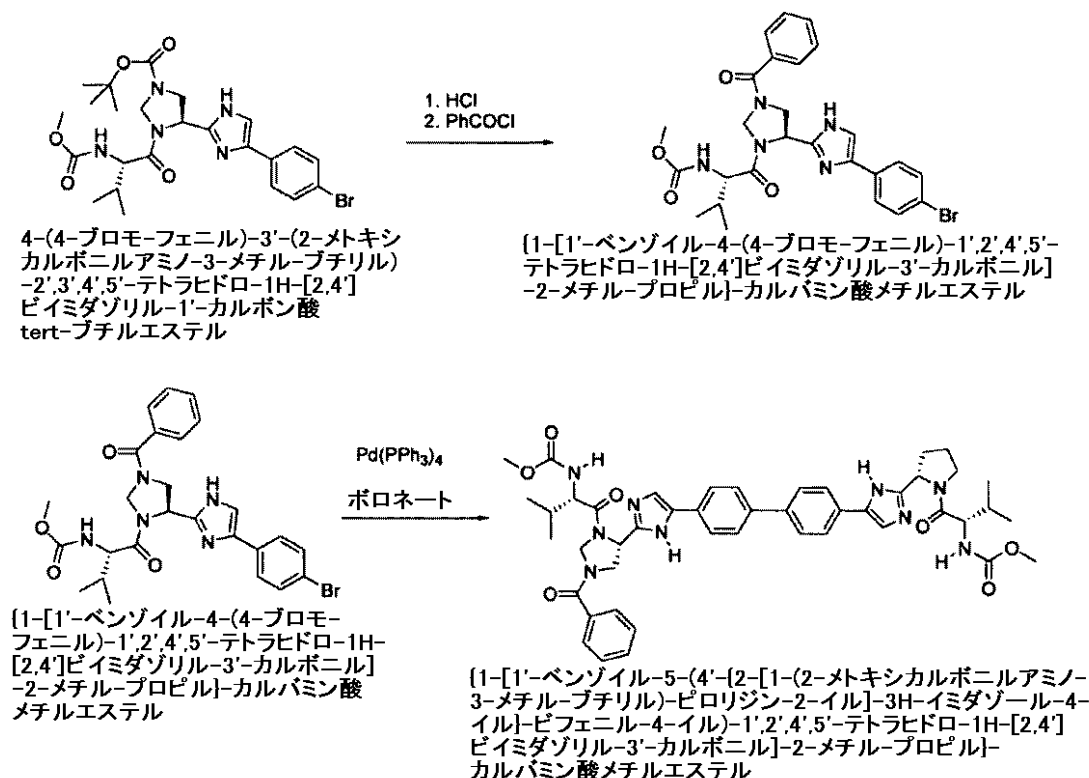
【 3 2 4 7】

50

(実施例BW)

【3248】

【化739】



10

20

【3249】

{1-[1'-ベンゾイル-4-(4-ブロモ-フェニル)-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']イミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル: 4-(4-ブロモ-フェニル)-3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']イミダゾリル-1'-カルボン酸tert-ブチルエステル (55.6mg, 0.101mmol) をジクロロメタン (0.5mL) に溶解し、そしてHCl (ジオキサン中4M, 0.5mL) を添加した。得られた懸濁物を、室温で20分間攪拌し、その後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。この粗製物質をTHF (1mL) に溶解し、そしてジイソプロピルエチルアミン (26.0mg, 0.202mmol) を添加し、続いて塩化ベンゾイル (15.6mg, 0.11mmol) を添加した。この反応物を、室温で攪拌した。10分後、全ての出発物質が消費された。全ての揮発性物質を減圧中で除去し、そして粗製褐色固体である{1-[1'-ベンゾイル-4-(4-ブロモ-フェニル)-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']イミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを、さらなる分析も精製もせず、カップリング反応において使用した: LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₆H₂₈BrN₅O₄: 554.4 (M⁺); Found: 554.3 / 556.4 (M+H⁺)。 30

【3250】

{1-[1'-ベンゾイル-5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']イミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル: 30

{1-[1'-ベンゾイル-4-(4-ブロモ-フェニル)-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']イミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル (粗製, <0.101mmol) を、[2-メチル-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル (45.1mg, 0.091mmol) とアルゴン雰囲気下で合わせた。炭酸カリウム (27.8mg, 0.202mmol) およびPd(PPh₃)₄ (10mg, 0.009mmol) を添加し、続いてDME (2 40 50

.0mL) および水(0.4mL)を添加した。この混合物をマイクロ波条件下120℃で20分間加熱した。全ての揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物質をDMFに溶解し、そしてRP-HPLC(溶出液:水/MeCN(0.1% TFAを含む))により精製して、生成物である{1-[1'-ベンゾイル-5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを得た(20.7mg): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₆H₅₃N₉O₇: 843.9 (M⁺); Found: 844.3 (M+H⁺); ¹H-NMR: 300MHz, (MeOH-d₄) δ: 7.90-7.84(m, 10H), 7.66-7.52(m, 5H), 5.68(m, 1H), 5.59(m, 1H), 5.49(m, 1H), 5.26(m, 1H), 4.24 (d, J= 7.5Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.86(m, 2H), 3.66(s, 3H), 3.65(s, 3H), 3.46(d, J= 5.7Hz, 1H), 2.57(m, 1H), 2.29-2.09(m, 5H), 1.01-0.85(m, 12H)。

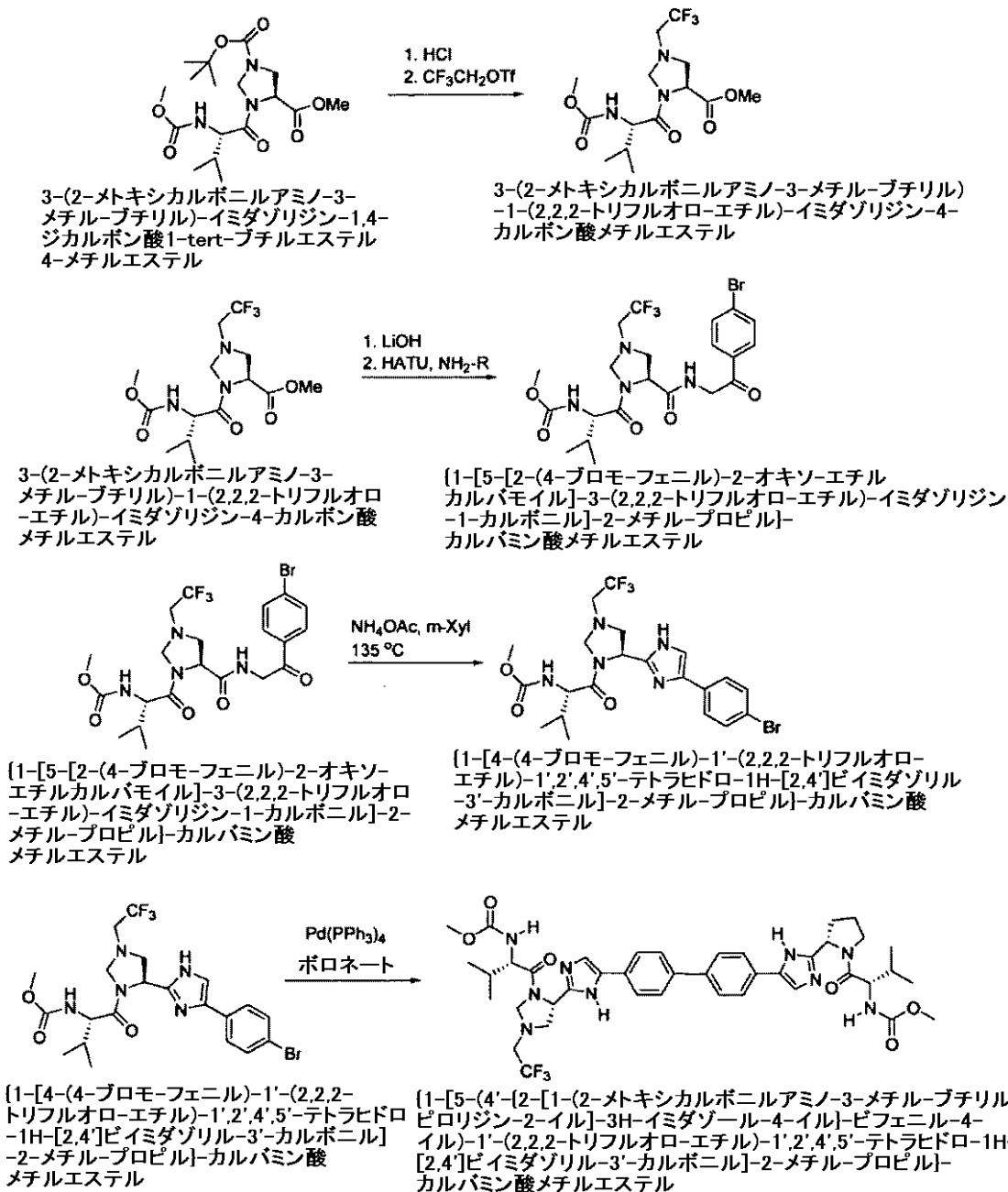
10

【 3 2 5 1 】

(実施例BX)

【 3 2 5 2 】

【化 7 4 0】



10

20

30

【 3 2 5 3】

3-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-イミダゾリジン-4-カルボン酸メチルエステル:3-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-イミダゾリジン-1,4-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル4-メチルエステル (160mg, 0.412mmol) をジクロロメタン (0.5mL) に溶解し、そしてHCl (ジオキサン中4M, 3mL) を添加した。得られた懸濁物を、室温で60分間攪拌し、その後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をDMF (1.5mL) に溶解し、そしてジイソプロピルエチルアミン (106mg, 0.824mmol) を添加し、続いてトリフルオロエチルトリフレート (114.7mg, 0.494mmol) を添加した。14時間後、さらなるジイソプロピルエチルアミン (212mg, 1.648mmol) およびトリフルオロエチルトリフレート (229.4mg, 0.988mmol) を添加した。室温での攪拌を続けた。40時間後、全ての揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物質を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc/ヘキサン) により精製して、生成物である3-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-イミダゾリジン-4-カルボン酸メチルエステルを得た。

40

50

ル)-イミダゾリジン-4-カルボン酸メチルエステルを得た(95mg,0.257mmol): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₄H₂₃F₃N₃O₅: 369.3 (M⁺); Found: 369.9 (M⁺).

【3254】

{1-[5-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-3-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-イミダゾリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:

3-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-イミダゾリジン-4-カルボン酸メチルエステル(95mg,0.257mmol)を、THF(1.8mL)およびMeOH(0.9mL)に溶解した。LiOH(10.8mg,0.208mmol)の水溶液を添加し、そして室温での撹拌を続けた。加水分解が完了した後に、この反応物を水性HCl(1M)で中和した。その有機溶媒を減圧中で除去し、そしてその水性懸濁物を凍結させて、凍結乾燥させた。粗製物質を、さらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(1.5mL)に溶解し、そしてHATU(97.6mg,0.257mmol)およびDIEA(66.3mg,0.514mmol)を添加した。この反応物を、室温で5分間撹拌し、その後、アミノ-(4'-ブromo)アセトフェノン塩酸塩(64.2mg,0.257mmol)を添加した。室温での撹拌を続けた。60分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc/ヘキサン)により精製して、わずかに不純な生成物である{1-[5-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-3-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-イミダゾリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを得た(148mg): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₁H₂₆BrF₃N₄O₅: 551.3 (M⁺); Found: 551.2 / 553.2 (M⁺).

【3255】

{1-[4-(4-ブromo-フェニル)-1'-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:

{1-[5-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-3-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-イミダゾリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(148mg,0.257mmol)をm-キシレン(4.0mL)に溶解し、そして135℃で加熱した。固体の酢酸アンモニウム(150mg,1.9mmol)を添加し、そしてこの反応物を135℃で撹拌した。60分後、この反応物を室温まで冷却し、そして揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をRP-HPLC(溶出液:水/MeCN (0.1% TFAを含む))で精製して、生成物である{1-[4-(4-ブromo-フェニル)-1'-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(15.1mg)をTFA塩として得た: LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₁H₂₅BrF₃N₅O₃: 532.3 (M⁺); Found: 532.1 / 534.2 (M⁺).

【3256】

{1-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1'-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:{1-[4-(4-ブromo-フェニル)-1'-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(13.0mg,0.0244mmol)を、[2-メチル-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(12.1mg,0.0244mmol)とアルゴン雰囲気下で合わせた。炭酸カリウム(6.7mg,0.048mmol)およびPd(PPh₃)₄(2.7mg,0.0024mmol)を添加し、続いてDME(2.0mL)および水(0.4mL)を添加した。この混合物をマイクロ波条件下120℃で20分間加熱した。全ての揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物質をDMFに溶解し、そしてRP-HPLC(溶出液:水/MeCN (0.1% TFAを含む))により精製して、生成物である{1-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1'-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,

4']ピイミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル (6.1mg, 0.006mmol) を TFA 塩として得た: LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₁H₅₀F₃N₉O₆: 821.8 (M⁺); Found: 823.4 (M+H⁺); ¹H-NMR: 300MHz, (MeOH-d₄) δ: 7.89-7.82(m, 10H), 5.39 (dd, J=6.3, 6.3Hz, 1H), 5.25(m, 1H), 4.78(d, J=6.9Hz, 1H), 4.24(d, J=7.5Hz, 1H), 4.10(m, 1H), 4.00(d, J=7.5Hz, 1H), 3.88(m, 1H), 3.67(s, 3H), 3.66(s, 3H), 3.65-3.43(m, 4H), 2.58(m, 1H), 2.29-2.01(m, 5H), 1.03-0.89(m, 12H)。

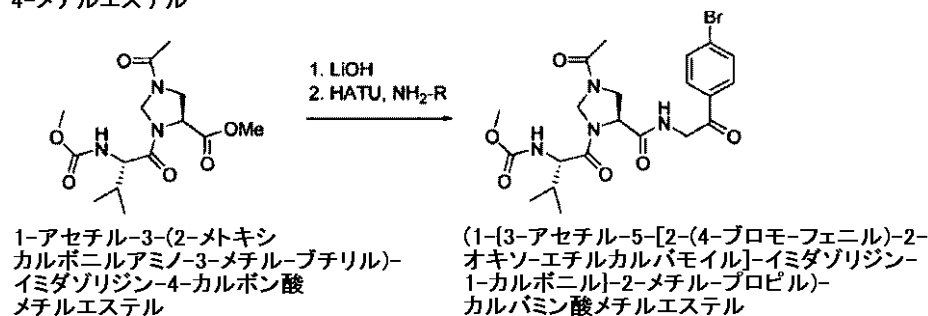
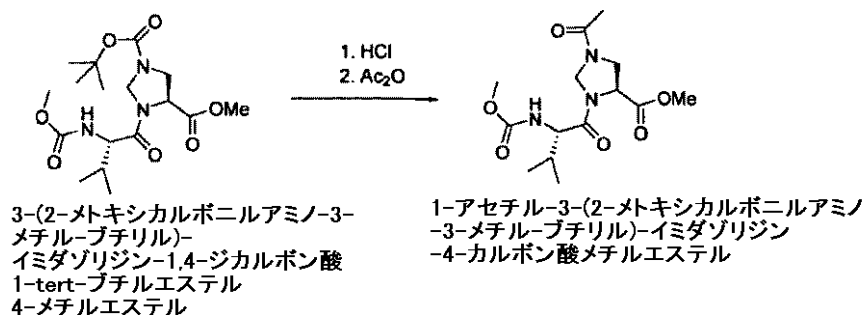
【3257】

(実施例BY)

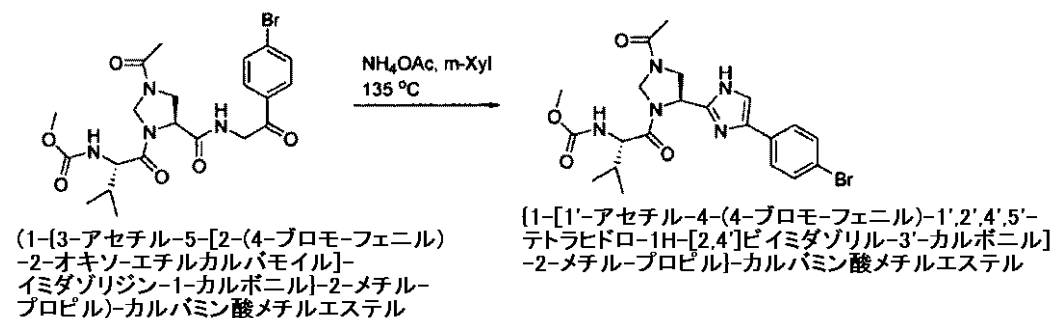
【3258】

【化741】

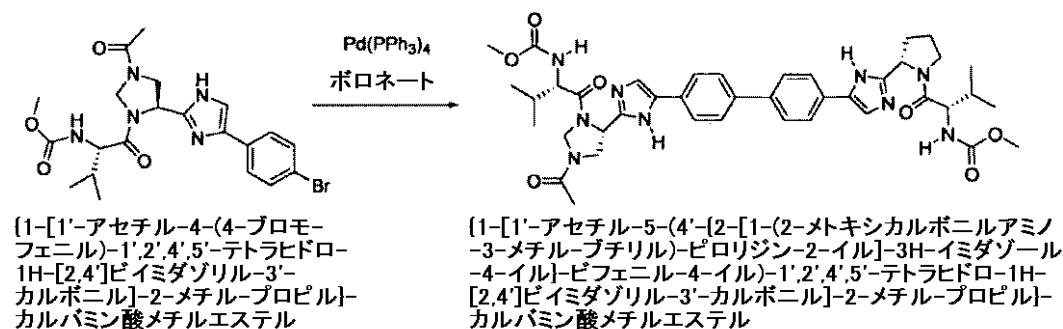
10



20



30



40

【3259】

1-アセチル-3-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-イミダゾリジン-4-カルボン酸メチルエステル:3-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-イミダゾリジン-1,4-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル 4-メチルエステル (465mg, 1.2mmol) をジクロロメタン (1mL) に溶解し、そして HCl (ジオキサン中 4M, 3mL) を添加した。得られた懸濁物を、室温で 30 分間攪拌し、その後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。この粗製

50

物質をTHFに溶解し、そしてジイソプロピルエチルアミン(154mg,1.2mmol)を添加し、続いて無水酢酸(122mg,1.2mmol)を添加した。この反応物を、室温で攪拌した。30分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。その粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:DCM/MeOH)により精製して、生成物である1-アセチル-3-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-イミダゾリジン-4-カルボン酸メチルエステルを得た(273mg,0.829mmol): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₄H₂₃N₃O₆: 329.4 (M⁺); Found: 330.4 (M+H⁺)。

【3260】

(1-{3-アセチル-5-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-イミダゾリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル: 10

1-アセチル-3-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-イミダゾリジン-4-カルボン酸メチルエステル(273mg,0.829mmol)をTHF(1.8mL)およびMeOH(1.2mL)に溶解した。LiOH(34.8mg,0.829mmol)の水溶液を添加し、そして室温での攪拌を続けた。加水分解が完了した後に、この反応物を水性HCl(0.83mL,1M)で中和した。その有機溶媒を減圧中で除去し、そしてその水性懸濁物を凍結させて、凍結乾燥させた。粗製物質を、さらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(3mL)に溶解し、そしてHATU(315mg,0.829mmol)およびDIEA(106mg,0.829mmol)を添加した。この反応物を、室温で5分間攪拌し、その後、アミノ-(4'-ブromo)アセトフェノン塩酸塩(207mg,0.829mmol)を添加した。室温での攪拌を続けた。120分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物質をDCMに溶解した。その有機層を、水性HCl(0.5M)、水性塩化リチウム溶液(5%)、ブラインで洗淨し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および溶媒のエバポレーションにより、粗製生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液EtOAc/ヘキサン)により精製して、生成物である(1-{3-アセチル-5-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-イミダゾリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(203mg,0.397mmol): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₁H₂₇BrN₄O₆: 511.4 (M⁺); Found: 511.3 / 513.2 (M+H⁺)。 20

【3261】

{1-[1'-アセチル-4-(4-ブromo-フェニル)-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル: 30

(1-{3-アセチル-5-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-イミダゾリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(203mg,0.397mmol)をm-キシレン(4mL)に溶解し、そして135°Cで加熱した。固体の酢酸アンモニウム(200mg,2.58mmol)を添加し、そしてこの反応物を、135°Cで攪拌した。120分後、この反応物を室温まで冷却し、そして揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製して、(溶出液:EtOAc (10% MeOHを含む)/ヘキサン)生成物である{1-[1'-アセチル-4-(4-ブromo-フェニル)-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを得た(162mg,0.329mmol): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₁H₂₆BrN₅O₄: 492.4 (M⁺); Found: 492.3 / 494.3 (M+H⁺)。 40

【3262】

{1-[1'-アセチル-5-(4'-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル)-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル: 40

{1-[1'-アセチル-4-(4-ブromo-フェニル)-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(150mg,0.304mmol)を、[2-メチル-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(151mg,0.304mmol)とアルゴン雰囲気下で合わせた。炭酸カリウム(83.9mg,0.608mmol)およびPd(PPh₃)₄(34mg,0.030mmol)を添加し、続いてDME(8mL 50

)および水(2mL)を添加した。この混合物をマイクロ波条件下120℃で20分間加熱した。全ての揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物質をDMFに溶解し、そしてRP-HPLC(溶出液:水/MeCN(0.1% TFAを含む))により精製して、生成物である{1-[1'-アセチル-5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ビイミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを得た(69.8mg): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₁H₅₁N₉O₇: 781.9 (M⁺); Found: 782.5 (M+H⁺); ¹H-NMR: 300MHz, (MeOH-d₄) δ: 7.91-7.82(m, 10H), 5.68(m, 1H), 5.59-5.37(m, 2H), 5.25(m, 1H), 4.34(m, 1H), 4.24(d, J= 7.5Hz, 1H), 4.11-4.02(m, 2H), 3.88(m, 1H), 3.66(s, 6H), 3.47(d, J= 7.2Hz, 1H), 2.60(m, 1H), 2.29-2.10(m, 8H), 1.05-0.89(m, 12H)。

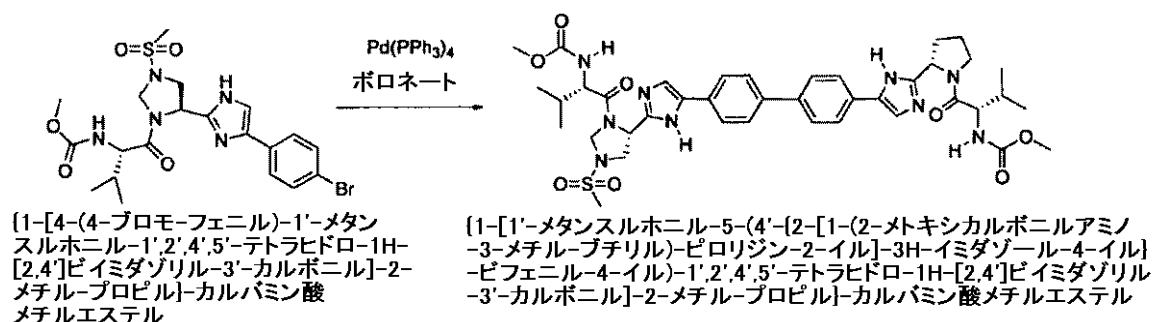
10

【3263】

(実施例BZ)

【3264】

【化742】



20

【3265】

{1-[1'-メタンスルホニル-5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ビイミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:{1-[4-(4-ブromo-フェニル)-1'-メタンスルホニル-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ビイミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(62.9mg,0.119mmol)[無水酢酸を塩化メチルスルホニルで置き換えて、{1-[1'-アセチル-4-(4-ブromo-フェニル)-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ビイミダゾリル-3'-カルボニル(実施例BY)]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルの合成について記載されたように調製した]を、[2-メチル-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(54.6mg,0.110mmol)とアルゴン雰囲気下で合わせた。炭酸カリウム(33.1mg,0.240mmol)およびPd(PPh₃)₄(12.7mg,0.011mmol)を添加し、続いてDME(2.0mL)および水(0.4mL)を添加した。この混合物をマイクロ波条件下120℃で20分間加熱した。全ての揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物質をDMFに溶解し、そしてRP-HPLC(溶出液:水/MeCN(0.1% TFAを含む))により精製して、生成物を得た(20.1mg): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₀H₅₁N₉O₈S: 817.9 (M⁺); Found: 818.6 (M+H⁺); ¹H-NMR: 300MHz, (MeOH-d₄) δ: 7.90-7.81(m, 10H), 5.69(d, J=7.5Hz, 1H), 5.48 (dd, J=6.9, 6.9Hz, 1H), 5.27 (dd, J=8.1, 8.1Hz, 1H), 5.17(d, J=8.4Hz, 1H), 4.41 (dd, J=12.0, 7.8Hz, 1H), 4.24(d, J=7.2Hz, 1H), 4.11(m, 2H), 4.00(d, J=8.1Hz, 1H), 3.87(m, 2H), 3.67(s, 3H), 3.66(s, 3H), 3.17(s, 3H), 2.57(m, 1H), 2.29-1.99(m, 5H), 1.03-0.89(m, 12H)。

30

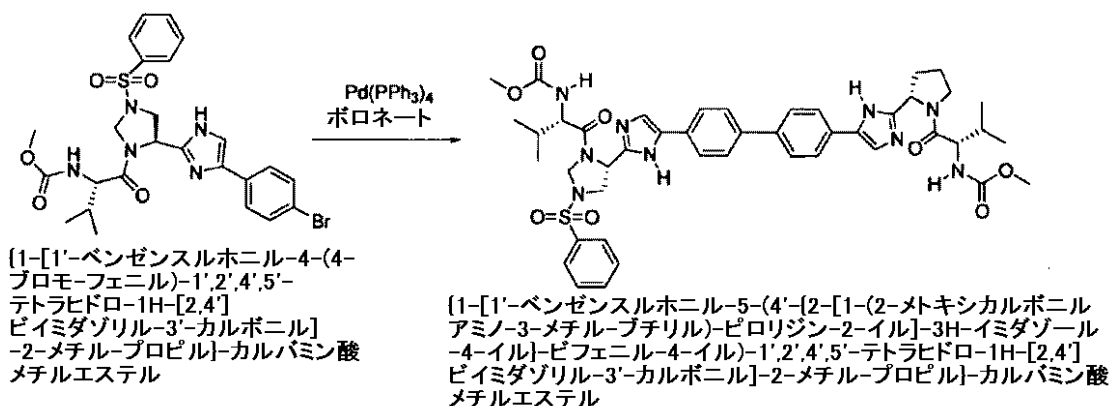
40

【3266】

(実施例CA)

【3267】

【化 7 4 3】



10

【 3 2 6 8】

{1-[1'-ベンゼンスルホニル-5-(4'-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-
 ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル)-1',2',
 4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']-ビイミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}
 -カルバミン酸メチルエステル:{1-[1'-ベンゼンスルホニル-4-(4-ブロモ-フェニル)-1',
 2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']-ビイミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロ
 ピル}-カルバミン酸メチルエステル(63.1mg,106.9mmol)[{1-[1'-アセチル-4-(4-ブロモ-
 フェニル)-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']-ビイミダゾリル-3'-カルボニル]-
 2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(実施例BY)]の合成について記載された
 ように、無水酢酸を塩化フェニルスルホニルで置き換えて調製した]を、[2-メチル-1-(2-
 {4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダ
 ゴール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(53.
 1mg,106.9mmol)とアルゴン雰囲気下で合わせた。炭酸カリウム(29.2mg,0.212mmol)および
 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (12.2mg,0.0106mmol)を添加し、続いてDME(2.5mL)および水(0.8mL)を添加した
 。この混合物をマイクロ波条件下120℃で20分間加熱した。全ての揮発性物質を減圧中で
 除去し、そしてその粗製物質をDMFに溶解し、そしてRP-HPLC(溶出液:水/MeCN(0.1% TFA
 を含む))により精製して、生成物である{1-[1'-ベンゼンスルホニル-5-(4'-[2-[1-(2-
 メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-
 -イル]-ビフェニル-4-イル)-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']-ビイミダゾリル-
 3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを得た(27.9mg):
 LCMS-ESI⁺: calc'd for $\text{C}_{45}\text{H}_{53}\text{N}_9\text{O}_8\text{S}$: 880.2 (M⁺); Found: 881.5 (M+H⁺
); ¹H-NMR: 300MHz, (MeOH-d₄) δ: 8.01(d, J=7.5Hz, 2H), 7.90-7.76(m, 11H), 7.65(t, J=7.
 8Hz, 2H), 5.59(d, J=8.7Hz, 1H), 5.25 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 5.19(d, J=8.7Hz, 1H), 4.6
 7 (dd, J=7.5, 7.5Hz, 1H), 4.32-4.22(m, 2H), 4.08(m, 2H), 3.85(m, 1H), 3.68(s, 3H), 3.66
 (s, 3H), 3.44(d, J= 6.6Hz, 1H), 2.57(m, 1H), 2.29-1.99(m, 5H), 0.99-0.86(m, 12H)。

20

30

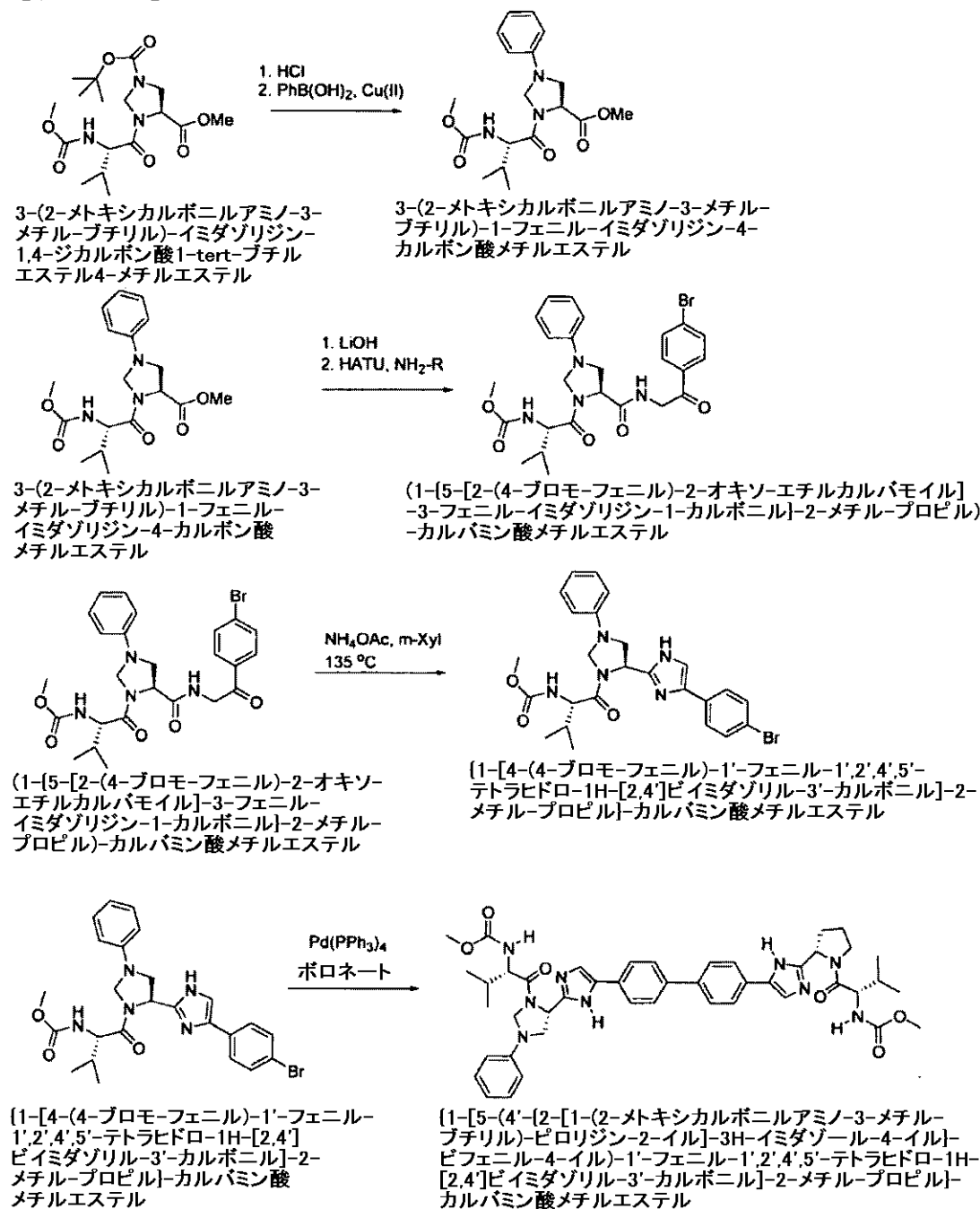
【 3 2 6 9】

(実施例CB)

【 3 2 7 0】

40

【化 7 4 4】



10

20

30

【3 2 7 1】

3-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-1-フェニル-イミダゾリジン-4-カルボン酸メチルエステル:3-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-イミダゾリジン-1,4-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル4-メチルエステル(0.20g,0.515mmol)をジクロロメタン(1.0mL)に溶解し、そしてHCl(ジオキサン中4M,1mL)を添加した。得られた懸濁物を、室温で60分間攪拌し、その後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をフェニル硼酸(188mg,1.545mmol)と合わせ、そしてDCM(15mL)を添加した。トリエチルアミン(1.2mL,8.89mmol)を添加し、続いて酢酸銅(II)およびモレキュラーシーブ4 Åを添加した。この反応物を、室温で攪拌した。24時間後、この反応を水酸化アンモニウム水溶液(10%)でクエンチし、そしてその有機層を単離した。その有機層をHCl水溶液(0.5 M)、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過およびエバポレーションにより、粗製物質を得た。シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc/ヘキサン)での精製により、所望の生成物である3-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メ

40

50

チル-ブチリル)-1-フェニル-イミダゾリジン-4-カルボン酸メチルエステルを得た(51.0mg, 0.14mmol): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₈H₂₅N₃O₅: 363.4 (M⁺); Found: 364.4 (M+H⁺).

【3272】

(1-{5-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-3-フェニル-イミダゾリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:3-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-1-フェニル-イミダゾリジン-4-カルボン酸メチルエステル(51mg, 0.14mmol)をTHF(1.2mL)およびMeOH(0.8mL)に溶解した。LiOH(6.0mg, 0.14mmol)の水溶液を添加し、そして室温での撹拌を続けた。加水分解が完了した後に、この反応物を水性HCl(1M)で中和した。その有機溶媒を減圧中で除去し、そしてその水性懸濁物を凍結させて、凍結乾燥させた。粗製物質を、さらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(1.5mL)に溶解し、そしてHATU(54.3mg, 0.14mmol)およびDIEA(36.9mg, 0.28mmol)を添加した。この反応物を、室温で5分間撹拌し、その後、アミノ-(4'-ブromo)アセトフェノン塩酸塩(35.7mg, 0.14mmol)を添加した。室温での撹拌を続けた。10分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc/ヘキサン)により精製して、わずかに不純な生成物を得た(95mg): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₅H₂₉BrN₄O₅: 545.4 (M⁺); Found: 545.2 / 547.4 (M+H⁺).

【3273】

{1-[4-(4-ブromo-フェニル)-1'-フェニル-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:(1-{5-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-3-フェニル-イミダゾリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(90mg)をm-キシレン(3mL)に溶解し、そして135℃で加熱した。固体の酢酸アンモニウム(100mg, 1.29mmol)を添加し、そしてこの反応物を、135℃で撹拌した。120分後、この反応物を室温まで冷却し、そして揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc/ヘキサン)により精製して、生成物である{1-[4-(4-ブromo-フェニル)-1'-フェニル-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを得た(40.2mg, 0.0764mmol): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₅H₂₈BrN₅O₃: 526.4 (M⁺); Found: 526.4 / 528.3 (M+H⁺).

【3274】

{1-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1'-フェニル-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:

{1-[4-(4-ブromo-フェニル)-1'-フェニル-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(40mg, 0.076mmol)を、[2-メチル-1-(2-{4-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(37.6mg, 0.076mmol)とアルゴン雰囲気下で合わせた。炭酸カリウム(20.9mg, 0.152mmol)およびPd(PPh₃)₄(8.7mg, 0.0076mmol)を添加し、続いてDME(1.8mL)および水(0.3mL)を添加した。この混合物をマイクロ波条件下120℃で20分間加熱した。全ての揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物質をDMFに溶解し、そしてRP-HP LC(溶出液:水/MeCN (0.1% TFAを含む))により精製して、生成物である{1-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1'-フェニル-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを得た(5.4mg): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₅H₅₃N₉O₆: 815.9 (M⁺); Found: 816.5 (M+H⁺); ¹H-NMR: 300MHz, (MeOH-d₄) δ: 7.89-7.86(m, 10H), 7.35(m, 2H), 7

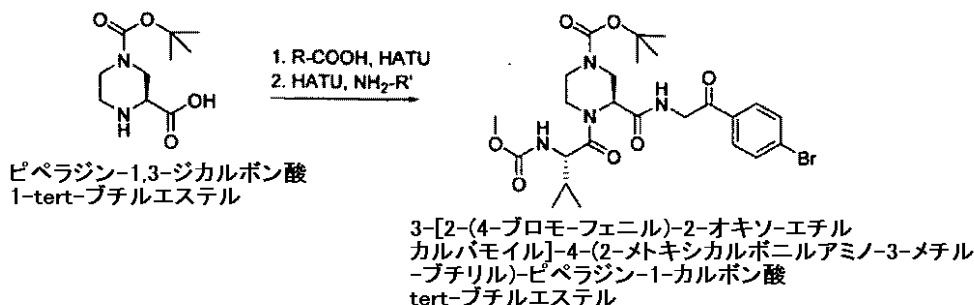
.18(m, 1H), 6.94(m, 2H), 5.67(m, 1H), 5.37(m, 1H), 5.25(m, 1H), 5.12(m, 1H), 4.31-4.08(m, 3H), 4.01-3.79(m, 3H), 3.67(s, 3H), 3.66(s, 3H), 2.58(m, 1H), 2.29-1.99(m, 5H), 0.99-0.89(m, 12H)。

【3275】

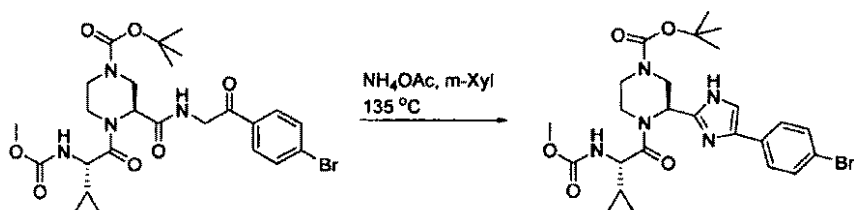
(実施例CD)

【3276】

【化745】



10



20

【3277】

3-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-4-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:N-(メチルカルバモイル)(L)-バリン(2.0g, 11.4mmol)を室温でDMF(15mL)に溶解した。HATU(4.34g, 11.4mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(1.47g, 11.4mmol)を添加し、そして攪拌を続けた。10分後、固体のピペラジン-1,3-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(2.62g, 11.4mmol)を添加した。得られた懸濁物にDMF(10mL)およびジイソプロピルエチルアミン(1.47g, 11.4mmol)を添加した。室温での攪拌を続けた。45分後、HATU(4.34g, 11.4mmol)およびジイソプロピルエチルアミン(1.47g, 11.4mmol)を、得られた黄色がかった溶液に添加し、続いてアミノ-(4'-ブromo)アセトフェノン塩酸塩(2.85g, 11.4mmol)を添加した。30分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をEtOAcに取り、そしてその有機層を水性HCl(1M)、水性LiCl(5%)、重炭酸塩水溶液、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および減圧中での溶媒のエバポレーションにより、粗製物質を得、これをシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc (MeOH 10%を含む)/ヘキサン)により精製して、生成物である3-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-4-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(3.62g): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₅H₃₅BrN₄O₇: 583.4 (M⁺); Found: 583.2 / 585.2 (M+H⁺)。

30

40

【3278】

3-[4-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:

3-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-4-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.0g, 3.43mmol)をm-キシレン(18mL)に溶解し、そして135°Cで加熱した。固体の酢酸アンモニウム(1.70g, 22.0mmol)を添加し、そしてこの反応物を、135°Cで攪拌した。120分後、この反応物を

50

室温まで冷却し、そして揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc (MeOH 10%を含む)/ヘキサン)により精製して、生成物である3-[4-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(674mg, 1.19mmol): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₅H₃₄BrN₅O₅: 564.5 (M⁺); Found: 564.2 / 566.2 (M+H⁺)。

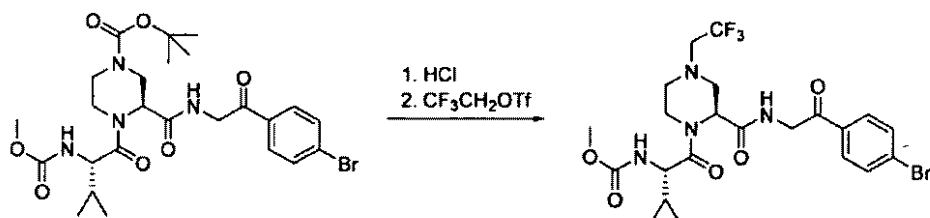
【3279】

(実施例CE)

【3280】

【化746】

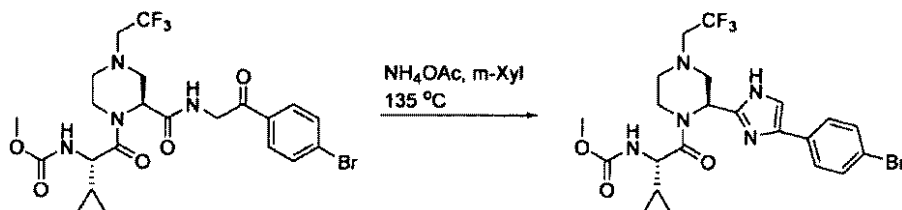
10



3-[4-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

{1-[2-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル

20



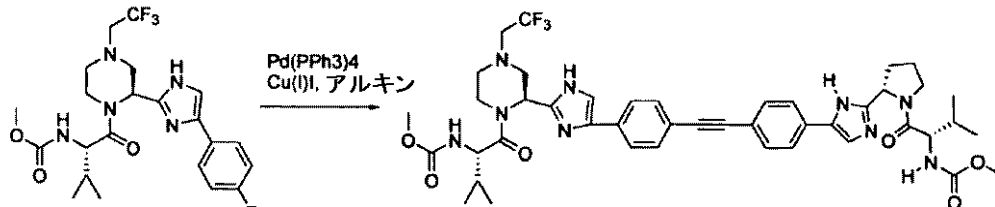
{1-[2-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル

{1-[2-[4-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル

30

【3281】

【化747】



{1-[2-[4-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル

{1-[2-[5-[4-(4-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]-フェニルエチニル]-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペラジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル

40

【3282】

{1-[2-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル: 3-[4-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(400mg, 0.686mmol)をジクロロメタン(1.0mL)に溶解し、そしてHCl(ジオキサン中4M, 2mL)を添加した。得ら

50

れた懸濁物を、室温で20分間攪拌し、その後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をDMF(1.0mL)/THF(1.0mL)に溶解し、そしてジイソプロピルエチルアミン(88.5mg, 0.686mmol)を添加し、続いてトリフルオロエチルトリフレート(114.7mg, 0.494mmol)を添加した。室温での攪拌を続けた。14時間後、全ての揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物質を、シリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc (MeOH 10%を含む)/ヘキサン)により精製して、生成物である{1-[2-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを得た(192mg, 0.34mmol): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₂H₂₈BrF₃N₄O₅: 565.3 (M⁺); Found: 565.2 / 567.2 (M+H⁺)。 10

【3283】

{1-[2-[4-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:{1-[2-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(192mg, 0.34mmol)をm-キシレン(2mL)に溶解し、そして135℃で加熱した。固体の酢酸アンモニウム(128mg, 1.66mmol)を添加し、そしてこの反応物を、135℃で攪拌した。110分後、この反応物を室温まで冷却し、そして揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc (MeOH 10%を含む)/ヘキサン)により精製して、生成物である{1-[2-[4-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを得た(98.7mg, 0.181mmol): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₂H₂₇BrF₃N₅O₃: 546.4 (M⁺); Found: 546.0 / 548.2 (M+H⁺)。 20

【3284】

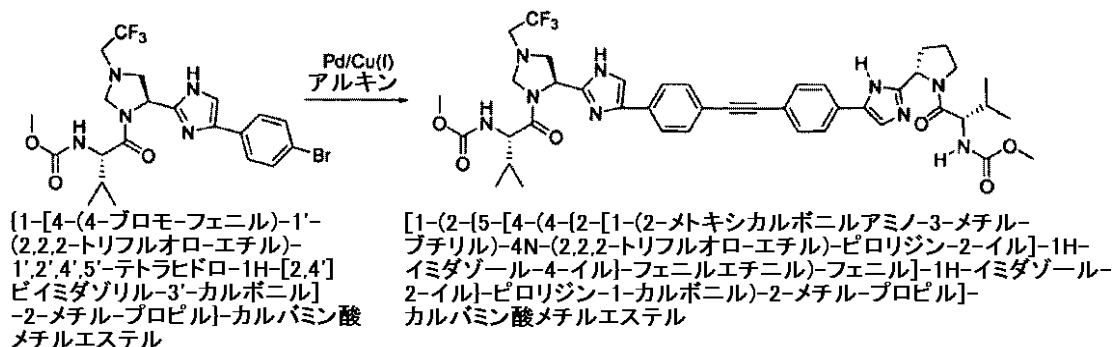
[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:{1-[2-[4-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(98.7mg, 0.181mmol)を、(1-{2-[5-(4-エチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(71.2mg, 0.181mmol)およびPd(PPh₃)₄(21.5mg, 0.018mmol)とアルゴン雰囲気下で合わせた。DMF(アルゴンで脱気した)を添加し、続いてトリエチルアミン(181mg, 1.8mmol)およびヨウ化銅(I)(3.5mg, 0.018mmol)を添加した。この混合物を80℃で加熱した。20分後、揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc (MeOH 10%を含む)/ヘキサン)により半精製し、そしてRP-HPLC(溶出液:水/MeCN (0.1% TFAを含む))によりさらに精製して、生成物である[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを得た(12.4mg): LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₅₂F₃N₉O₆: 859.9 (M⁺); Found: 860.5 (M+H⁺); ¹H-NMR: 300MHz, (MeOH-d₄) δ: 7.91-7.68(m, 10H), 6.06(m, 2H), 5.24(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.23(d, J=7.8Hz, 1H), 4.11(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.68(s, 3H), 3.66(s, 3H), 3.49-3.45(m, 2H), 3.15-3.02(m, 3H), 2.77(m, 1H), 2.58(m, 1H), 2.29-2.01(m, 5H), 1.07-0.83(m, 12H)。 30 40

【3285】

(実施例CF)

【3286】

【化 7 4 8】



10

【 3 2 8 7】

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4N-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: {1-[4-(4-ブromo-フェニル)-1'-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-1',2',4',5'-テトラヒドロ-1H-[2,4']ピイミダゾリル-3'-カルボニル]-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル (55.0mg, 0.103mmol) を、(1-{2-[5-(4-エチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル (37.5mg, 0.095mmol) および $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (7.0mg, 0.010mmol) とアルゴン雰囲気下で合わせた。DMF (2.0mL, アルゴンで脱気した) を添加し、続いてトリエチルアミン (104mg, 1.03mmol) およびヨウ化銅(I) (1.9mg, 0.01mmol) を添加した。この混合物を 80°C で加熱した。240分後、揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー (溶出液 EtOAc (MeOH 10% を含む) / ヘキサン) により半精製し、そして RP-HPLC (溶出液: 水/MeCN (0.1% TFA を含む)) によりさらに精製して、生成物である [1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4N-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを得た (4.9mg): LCMS-ESI⁺: calc'd for $\text{C}_{43}\text{H}_{50}\text{F}_3\text{N}_9\text{O}_6$: 845.9 (M^+); Found: 846.4 ($\text{M}+\text{H}^+$); ¹H-NMR: 300MHz, (MeOH- d_4) δ : 7.91-7.68(m, 10H), 5.35 (dd, $J=6.3, 6.3\text{Hz}$, 1H), 5.24(m, 1H), 4.76(d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.23(d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 4.09(m, 1H), 4.00(d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 3.87(m, 1H), 3.66(s, 6H), 3.65-3.42(m, 4H), 2.56(m, 1H), 2.29-2.06(m, 5H), 0.99-0.88(m, 12H)。

20

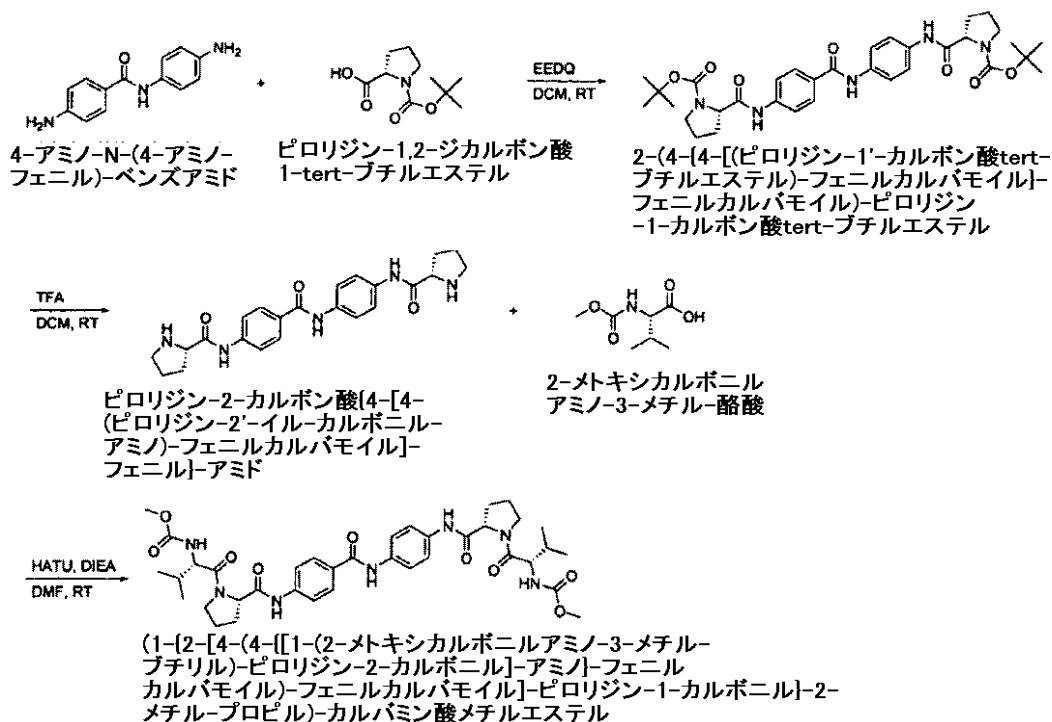
30

【 3 2 8 8】

(実施例CG)

【 3 2 8 9】

【化 7 4 9】



10

20

【3 2 9 0】

2-(4-{4-[(ピロリジン-1'-カルボン酸tert-ブチルエステル)-フェニルカルバモイル]-フェニルカルバモイル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:4-アミノ-N-(4-アミノ-フェニル)-ベンズアミド (3.00g) およびピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル (6.55g) をDCM (90mL) に溶解し、そして1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン (7.88g) を添加した。この反応混合物を、周囲温度で17時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。油状物を酢酸エチルに溶解すると、沈殿物が形成され、これを減圧濾過により集め、そして減圧下で乾燥させて、2-(4-{4-[(ピロリジン-1'-カルボン酸tert-ブチルエステル)-フェニルカルバモイル]-フェニルカルバモイル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (7.64g, 93%) を白色固体として得た。

30

【3 2 9 1】

ピロリジン-2-カルボン酸{4-[4-(ピロリジン-2'-イル-カルボニル-アミノ)-フェニルカルバモイル]-フェニル}-アミド:2-(4-{4-[(ピロリジン-1'-カルボン酸tert-ブチルエステル)-フェニルカルバモイル]-フェニルカルバモイル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (2.01g) をDCM (46mL) に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸 (6mL) を添加した。この反応混合物を、周囲温度で3.5時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。固体をDCMに溶解し、そして飽和NaHCO₃溶液で2回抽出した。固体を減圧濾過により集め、酢酸エチルで洗浄し、そして減圧下で乾燥させて、ピロリジン-2-カルボン酸{4-[4-(ピロリジン-2'-イル-カルボニル-アミノ)-フェニルカルバモイル]-フェニル}-アミド (1.18g, 87%) を白色固体として得た。

40

【3 2 9 2】

(1-{2-[4-(4-{[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニルカルバモイル)-フェニルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:ピロリジン-2-カルボン酸{4-[4-(ピロリジン-2'-イル-カルボニル-アミノ)-フェニルカルバモイル]-フェニル}-アミド (0.305g)、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸 (0.277g)、およびHATU (0.621g) を無水DMF (8mL) に溶解し、そしてジイソプロピルエチルアミン (0.496mL) を添加した。この反応混合物を、周囲温度で1時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。その油状物をDCMに溶解し、そしてクロマトグラフィー (0%~20% 酢酸エチル:ヘキサン) により精

50

製して、(1-{2-[4-(4-{[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニルカルバモイル)-フェニルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.324g, 58%)を白色固体として得た: $^1\text{H-NMR}$: 300MHz, (DMSO-d_6) δ : 10.3(s, 1H), 10.1(s, 1H), 10.0(s, 1H), 7.9(d, J=9.9, 2H), 7.7(m, 4H), 7.5(d, J=9.9, 2H), 7.3(d, J=9.9, 2H), 4.5(m, 2H), 4.0(m, 2H), 3.8(m, 2H), 3.6(m, 2H), 3.5(s, 6H), 2.2(m, 2H), 1.9(m, 8H), 0.9(m, 12H); MS (ESI) m/z 736 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

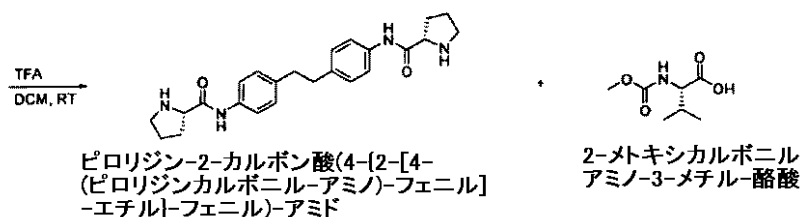
【3293】

(実施例CH)

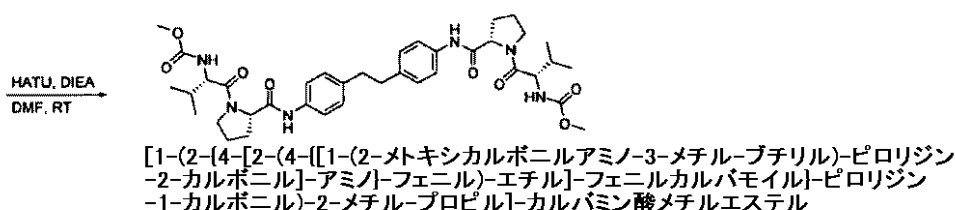
【3294】

【化750】

10



20



30

【3295】

2-[4-(2-{4-[(1-カルボン酸tert-ブチルエステル-ピロリジン-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-エチル)-フェニルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: 4,4'-エチレンジアニリン(2.98g)およびピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(7.09g)をDCM(90mL)に溶解し、そして1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン(8.38g)を添加した。この反応混合物を、周囲温度で3時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。油状物を酢酸エチルに溶解すると、沈殿物が形成され、これを減圧濾過により集め、そして減圧下で乾燥させて、2-[4-(2-{4-[(1-カルボン酸tert-ブチルエステル-ピロリジン-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-エチル)-フェニルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(8.30g, 97%)を白色固体として得た。

40

【3296】

ピロリジン-2-カルボン酸(4-{2-[4-(ピロリジンカルボニル-アミノ)-フェニル]-エチル}-フェニル)-アミド: 2-[4-(2-{4-[(1-カルボン酸tert-ブチルエステル-ピロリジン-2-カルボニル)-アミノ]-フェニル}-エチル)-フェニルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(3.01g)をDCM(45mL)に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(15mL)を添加した。この反応混合物を、周囲温度で4時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。固体をDCMに溶解し、そして飽和 NaHCO_3 溶液で2回抽出した。固体を減圧濾過により集め、酢酸エチルで洗浄し、そして減圧下で乾燥させて、ピロリジン-2-カルボン酸(4-{2-[4-(ピロリジンカルボニル-アミノ)-フェニル]-エチル}-フェニル)-アミド(1.86g, 93%)を淡灰色固体として得た。

50

【3297】

[1-(2-{4-[2-(4-{[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-エチル]-フェニルカルバモイル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:ピロリジン-2-カルボン酸(4-{2-[4-(ピロリジンカルボニル-アミノ)-フェニル]-エチル}-フェニル)-アミド(0.299g)、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.296g)、およびHATU(0.648g)を無水DMF(5mL)に溶解し、そしてジイソプロピルエチルアミン(0.513mL)を添加した。この反応混合物を、周囲温度で1時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。その油状物をDCMに溶解し、そしてクロマトグラフィー(0%~100% 酢酸エチル:ヘキサン)により精製して、[1-(2-{4-[2-(4-{[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニル)-エチル]-フェニルカルバモイル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.254g, 48%)を白色固体として得た:

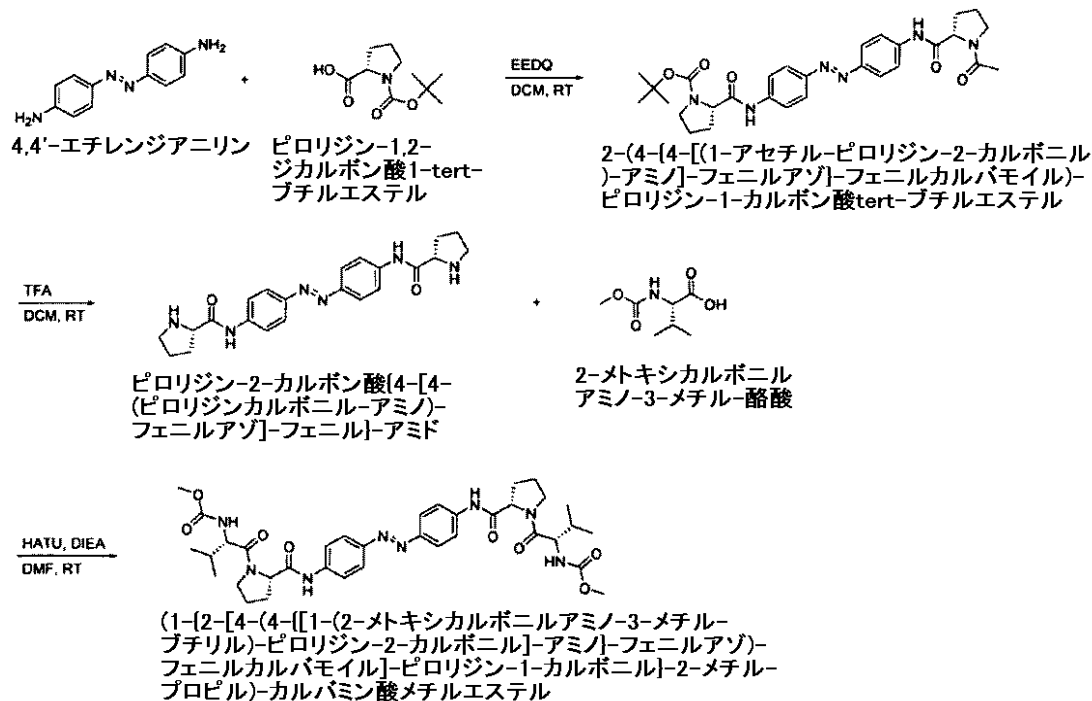
$^1\text{H-NMR}$: 300MHz, (DMSO- d_6) δ : 9.9(s, 2H), 8.2 (broad s, 2H), 7.4(d, J=9.9, 4H), 7.3(d, J=9.9, 2H), 7.1(d, J=9.9, 4H), 4.4(m, 2H), 4.0(t, J=7.5, 2H), 3.8(m, 2H), 3.6(m, 8H), 3.5(s, 6H), 3.1(m, 8H), 2.8(s, 4H), 2.1(m, 2H), 1.9(m, 8H), 0.9(m, 12H); MS (ESI) m/z 721 [M + H] $^+$ 。

【3298】

(実施例CI)

【3299】

【化751】



【3300】

2-(4-{4-[(1-アセチル-ピロリジン-2-カルボニル)-アミノ]-フェニルアゾ}-フェニルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:4-(4-アミノフェニルアゾ)-フェニルアミン(3.02g)およびピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(7.00g)をDCM(90mL)に溶解し、そして1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン(8.45g)を添加した。この反応混合物を、周囲温度で19時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。油状物を酢酸エチルに溶解すると、沈殿物が形成され、これを減圧濾過により集め、そして減圧下で乾燥させて、2-(4-{4-[(1-カルボン酸tert-ブチルエステル-ピロリジン-2-カルボニル)-アミノ]-フェニルアゾ}-フェニルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(9.28g)を褐色固体として得た。

【3301】

ピロリジン-2-カルボン酸{4-[4-(ピロリジンカルボニル-アミノ)-フェニルアゾ]-フェニル}-アミド:2-(4-{4-[(1-カルボン酸tert-ブチルエステル-ピロリジン-2-カルボニル)-アミノ]-フェニルアゾ}-フェニルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(9.28g,粗製)をDCM(75mL)に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(25mL)を添加した。この反応混合物を、周囲温度で3時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。固体をDCMに溶解し、そして飽和NaHCO₃溶液で2回抽出した。この溶液を減圧下でエバポレートして、ピロリジン-2-カルボン酸{4-[4-(ピロリジンカルボニル-アミノ)-フェニルアゾ]-フェニル}-アミド(6.18g,粗製)を赤色固体として得た。

【3302】

(1-{2-[4-(4-{[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニルアゾ)-フェニルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:ピロリジン-2-カルボン酸{4-[4-(ピロリジンカルボニル-アミノ)-フェニルアゾ]-フェニル}-アミド(0.302g)、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.284g)、およびHATU(0.643g)を無水DMF(5mL)に溶解し、そしてN-メチルモルホリン(0.324mL)を添加した。この反応混合物を、周囲温度で2時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。その油状物をDCMに溶解し、そしてクロマトグラフィー(0%~100% 酢酸エチル:ヘキサン)により精製して、(1-{2-[4-(4-{[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-フェニルアゾ)-フェニルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.158g,30%)を黄色固体として得た:¹H-NMR: 300MHz, (DMSO-d₆) δ:10.4(s,2H),7.8.(m,8H),7.4(d,J=9.9,2H),4.5(m,2H),4.0(t,J=7.5,2H),3.8(m,2H),3.6(m,8H),3.5(s,6H),2.2(m,2H),2.0(m,8H),0.9(m,12H); MS (ESI) m/z 721 [M + H]⁺。

10

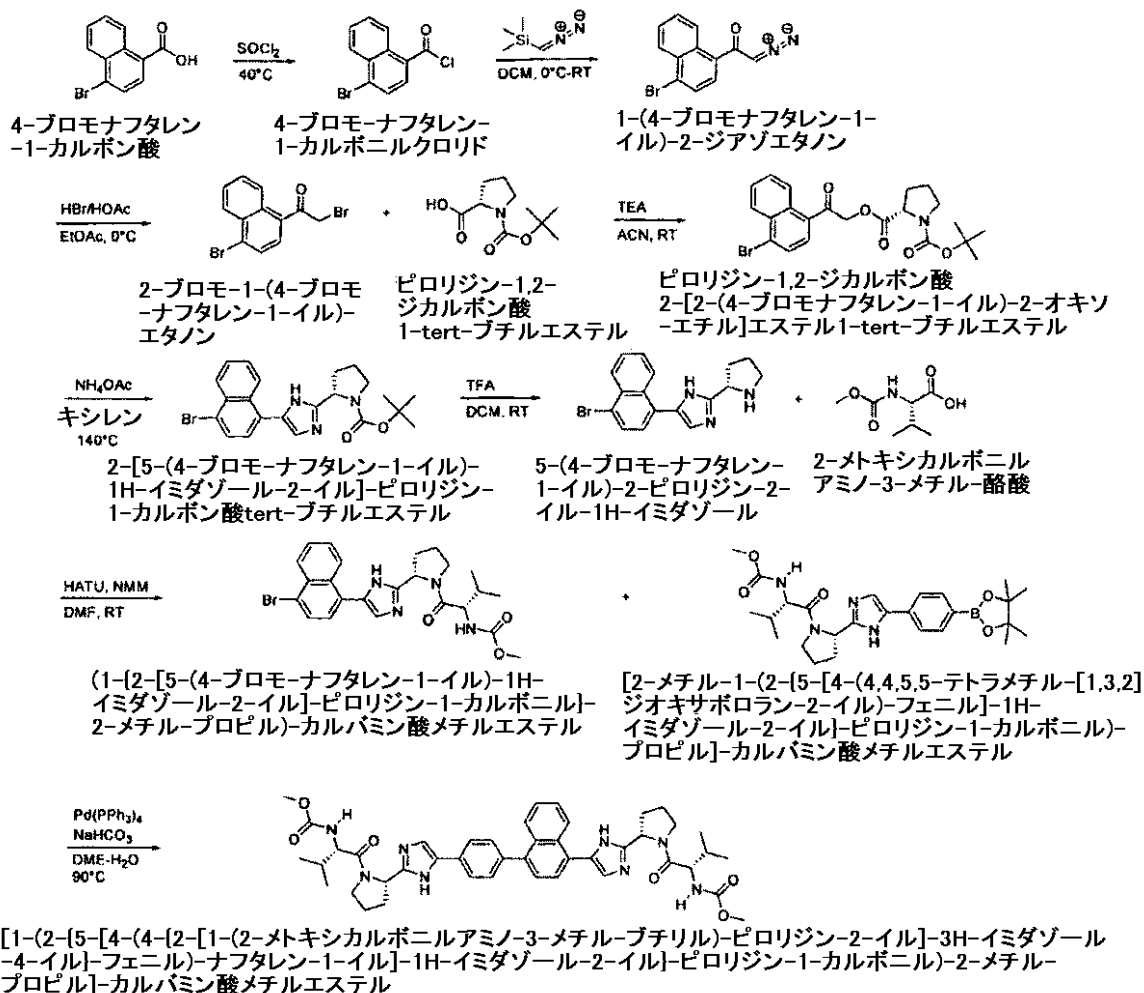
20

【3303】

(実施例CJ)

【3304】

【化 7 5 2】



10

20

【3305】

4-ブロモ-ナフタレン-1-カルボニルクロリド: 4-ブロモナフタレン-1-カルボン酸 (9.80g) を塩化チオニル (80mL) に懸濁させ、そして40°Cで16時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。固体をDCM (20mL) に溶解し、そして減圧下でエバポレートして、4-ブロモナフタレン-1-カルボニルクロリド (13.8g, 粗製) を白色固体として得た。

30

【3306】

1-(4-ブロモナフタレン-1-イル)-2-ジアゾエタノン: 4-ブロモ-ナフタレン-1-カルボニルクロリド (13.8g) をジクロロメタン (130mL) に溶解し、そして0°Cまで冷却した。TMSジアゾメタン溶液 (40mL, DCM中2M) を添加し、そして氷浴を除いた。反応混合物を18時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートして、1-(4-ブロモナフタレン-1-イル)-2-ジアゾエタノン (13.8g, 粗製) を褐色油状物として得た。

40

【3307】

2-ブロモ-1-(4-ブロモ-ナフタレン-1-イル)-エタノン: 1-(4-ブロモナフタレン-1-イル)-2-ジアゾエタノン (13.8g) を酢酸エチル (200mL) に溶解し、そして臭化水素酸溶液 (8.4mL, 酢酸中5.7M) を0°Cで添加した。反応混合物を15分間攪拌し、NaHCO₃ 溶液 (100mL) を添加し、そして混合物を10分間攪拌した。酢酸エチル溶液をNaHCO₃ 溶液 (50mL) で2回、ブライン (50mL) で1回抽出し、そして減圧下でエバポレートした。その油状物をDCMに溶解し、そしてクロマトグラフィー (0%~20% 酢酸エチル:ヘキサン) により精製して、2-ブロモ-1-(4-ブロモ-ナフタレン-1-イル)-エタノン (6.67g, 51%) を淡褐色固体として得た。

【3308】

ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 2-[2-(4-ブロモナフタレン-1-イル)-2-オキソ-エチル] エステル 1-tert-ブチルエステル: ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル (4.8

50

5g)をアセトニトリル(65mL)に溶解し、そしてトリエチルアミン(3.09mL)を添加した。2-プロモ-1-(4-プロモナフタレン-1-イル)-エタノン(6.60g)のアセトニトリル(35mL)中の溶液を添加した。反応混合物を90分間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。油状物をDCM(50mL)に溶解し、水(20mL)で1回、そしてNaHCO₃溶液(20mL)で1回抽出し、そして減圧下でエバポレートして、濃縮液体にした。固体をクロマトグラフィー(0%~50% 酢酸エチル:ヘキサン)により精製し、そして減圧下でエバポレートして、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(4-プロモナフタレン-1-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル(8.95g,95%)を淡褐色固体として得た。

【3309】

2-[5-(4-プロモ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(4-プロモナフタレン-1-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル(8.80g)および酢酸アンモニウム(7.51g)をキシレンに懸濁させた。この反応混合物を、140℃で15時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。固体を酢酸エチル(50mL)に溶解し、そして水(20mL)で2回、そしてブライン(20mL)で1回抽出した。その油状物をDCMに溶解し、クロマトグラフィー(0%~50% 酢酸エチル:ヘキサン)により精製し、そして減圧下でエバポレートして、2-[5-(4-プロモ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(4.34g,52%)を淡褐色固体として得た。

【3310】

5-(4-プロモ-ナフタレン-1-イル)-2-ピロリジン-2-イル-1H-イミダゾール:2-[5-(4-プロモ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.00g)をDCM(12mL)に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(4mL)を添加した。この反応混合物を、周囲温度で3時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。固体をDCM(10mL)に溶解し、そして飽和NaHCO₃溶液(30mL)で抽出した。固体を減圧濾過により集め、DCMで洗浄し、そして減圧下で乾燥させて、5-(4-プロモ-ナフタレン-1-イル)-2-ピロリジン-2-イル-1H-イミダゾール(0.940g,粗製)をオフホワイトの固体として得た。

【3311】

(1-{2-[5-(4-プロモ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:5-(4-プロモ-ナフタレン-1-イル)-2-ピロリジン-2-イル-1H-イミダゾール(0.925g)、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.441g)、およびHATU(1.00g)を無水DMF(15mL)に溶解し、そしてN-メチルモルホリン(0.497mL)を添加した。この反応混合物を、周囲温度で30分間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。その油状物をDCMに溶解し、クロマトグラフィー(0%~100% 酢酸エチル:ヘキサン)により精製し、そして減圧下でエバポレートして、(1-{2-[5-(4-プロモ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.814g,72%)をオフホワイトの固体として得た。

【3312】

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-1-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:(1-{2-[5-(4-プロモ-ナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.115g)、[2-メチル-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.111g)、およびNaHCO₃(0.0623g)を、1,2-ジメトキシエタン(3mL)と水(1mL)との混合物に溶解した。この溶液を、窒素で脱気し、そしてPd(PPh₃)₄(0.0114g)を添加した。この反応混合物を、85℃で16時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。固体を酢酸エチル(10mL)に溶解し、そして水(10mL)で2回、およびブライン(10mL)で1回抽出した。溶液をエバポレートし、DMFに溶解し、逆相HPLC(5%~70% アセトニトリル:水)により精製し、そして凍結乾燥させて、[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-

10

20

30

40

50

ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-1-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.037g, 21%)を白色固体として得た: $^1\text{H-NMR}$: 300MHz, ($\text{CHCl}_3\text{-d}_1$) δ : 8.9(m, 1H), 7.6(m, 2H), 7.4(m, 5H), 7.0(m, 2H), 6.8(m, 2H), 5.8(m, 2H), 5.3(m, 2H), 4.3(m, 2H), 4.0(m, 4H), 3.6(s, 6H), 2.4(m, 6H), 2.0(m, 6H), 0.8(m, 12H); MS (ESI) m/z 789 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

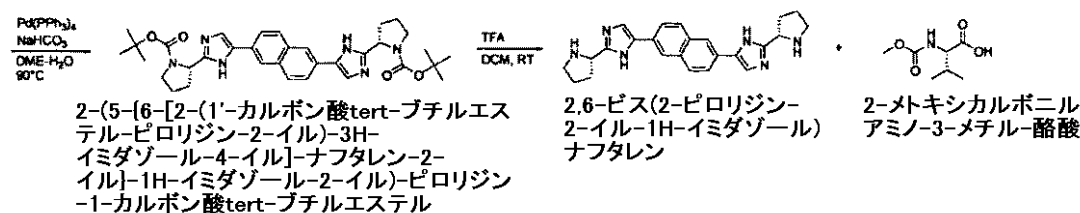
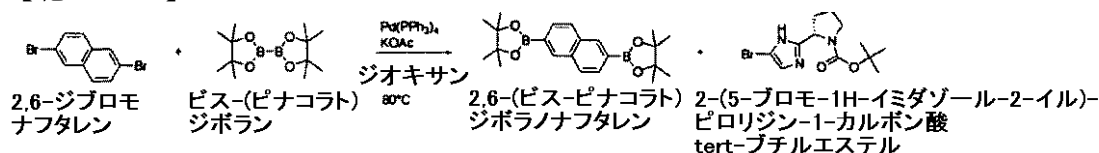
【3313】

(実施例CJ)

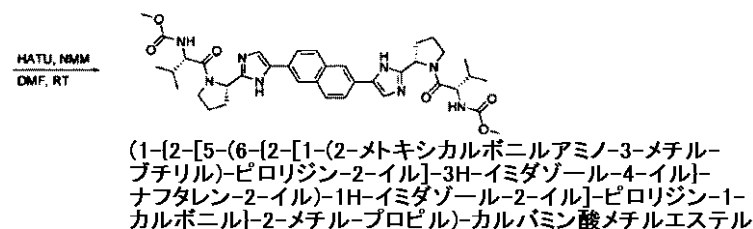
【3314】

【化753】

10



20



【3315】

2,6-(ビス-ピナコラト)ジボラノナフタレン: 2,6-ジブロモナフタレン(10.2g)、ビス-(ピナコラト)ジボラン(37.3g)、および酢酸カリウム(18.0g)を1,4-ジオキサン(250mL)に溶解し、そして溶液を、窒素で脱気した。Pd(PPh₃)₄(3.13g)を添加し、そしてこの反応混合物を、80°Cで20時間攪拌した。その懸濁物を減圧濾過し、そしてその固体を酢酸エチルで洗浄し、2,6-(ビス-ピナコラト)ジボラノナフタレン(7.71g, 58%)を黄色固体として得た。

30

【3316】

2-(5-{6-[2-(1'-カルボン酸tert-ブチルエステル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: 2,6-(ビス-ピナコラト)ジボラノナフタレン(0.501g)、2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.885g)、およびNaHCO₃(0.562g)を1,2-ジメトキシエタンジクロロメタン(15mL)と水(5mL)との混合物に溶解した。この溶液を、窒素で脱気し、そしてPd(PPh₃)₄(0.0935g)を添加した。この反応混合物を、90°Cで16時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。固体をDCM(20mL)に溶解し、そして水で2回、およびブラインで1回抽出した。溶液をエバポレートし、酢酸エチルから再結晶し、そして減圧下で乾燥させて、2-(5-{6-[2-(1'-カルボン酸tert-ブチルエステル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.365g, 46%)を白色固体として得た。

40

【3317】

2,6-ビス(2-ピロリジン-2-イル-1H-イミダゾール)ナフタレン: 2-(5-{6-[2-(1'-カルボン酸tert-ブチルエステル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.365g)

50

をジクロロメタン(3mL)に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(1mL)を添加した。この反応混合物を、周囲温度で27時間攪拌し、40℃まで3時間加熱し、そして減圧下でエバポレートした。固体をDCM(10mL)に溶解し、そして飽和NaHCO₃溶液(30mL)で抽出した。固体を減圧濾過により集め、DCMで洗浄し、そして減圧下で乾燥させて、2,6-ビス(2-ピロリジン-2-イル-1H-イミダゾール)ナフタレン(0.180g,74%)を黄色固体として得た。

【3318】

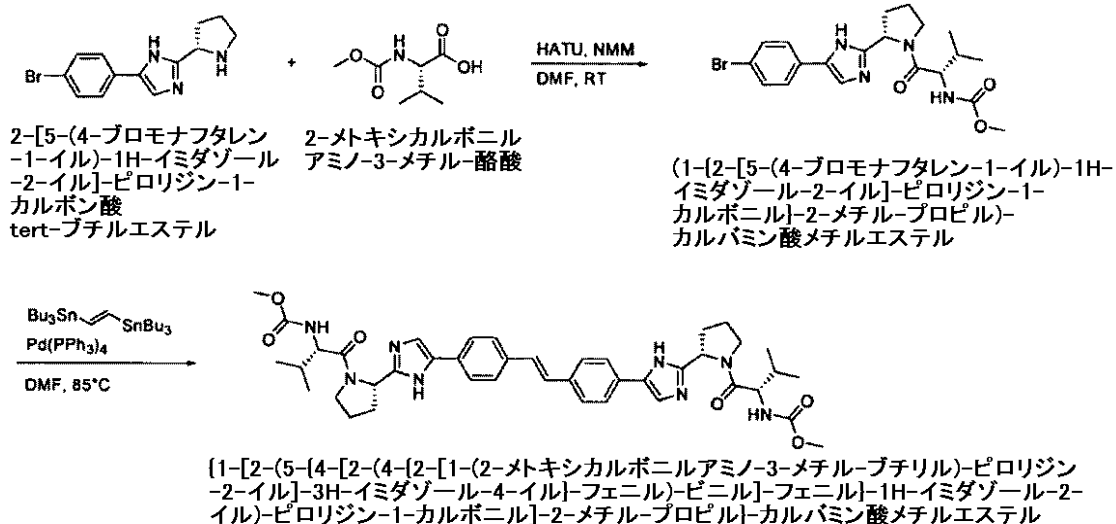
(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2,6-ビス(2-ピロリジン-2-イル-1H-イミダゾール)ナフタレン(0.170g)、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.168g)、およびHATU(0.378g)を無水DMF(3mL)に溶解し、そしてN-メチルモルホリン(0.188mL)を添加した。この反応混合物を、周囲温度で30分間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。その油状物をDMFに溶解し、そして逆相HPLC(5%~70% アセトニトリル:水)により精製し、そして凍結乾燥させて、(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.051g,17%)を白色固体として得た: ¹H-NMR: 300MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.3(s, 2H), 8.1(s, 2H), 8.0(m, 4H), 7.3(d, J=11.2, 2H), 5.1(m, 2H), 4.1(m, 2H), 3.9(m, 4H), 3.5(s, 6H), 2.4(m, 1H), 2.0(m, 5H), 0.8(m, 12H); MS (ESI) m/z 713 [M + H]⁺。

【3319】

(実施例CK)

【3320】

【化754】



【3321】

(1-{2-[5-(4-ブロモナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2-[5-(4-ブロモナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(3.80g)、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(2.57g)、およびHATU(5.88g)を無水DMF(85mL)に溶解し、そしてN-メチルモルホリン(2.86mL)を添加した。この反応混合物を、周囲温度で22時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。その油状物をジクロロメタンに溶解し、クロマトグラフィー(0%~50% 酢酸エチル:ヘキサン)により精製し、そして減圧下でエバポレートして、(1-{2-[5-(4-ブロモナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(6.10g

,粗製)を淡褐色固体として得た。

【3322】

{1-[2-(5-{4-[2-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ビニル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:
(1-{2-[5-(4-ブROMONAFタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(1.01g)を無水DMF(13mL)に溶解し、そして(E)-ビス(トリブチルスタンニル)エテン(0.585mL)を添加した。この溶液を、窒素で脱気し、そしてPd(PPh₃)₄(0.0401g)を添加した。この反応混合物を、85℃で17時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。固体をDMFに溶解し、逆相HPLC(5%~70% アセトニトリル:水)により精製し、そして凍結乾燥させて、{1-[2-(5-{4-[2-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ビニル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(25mg,1.5%)を白色固体として得た:
: ¹H-NMR: 300MHz, (DMSO-d₆) δ:8.0(s,2H),7.8(m,8H),7.4(s,2H),7.3(d,J=9.9,2H),5.1(t,J=6.9,2H),4.1(t,J=6.9,2H),3.8(m,4H),3.8(m,2H),3.5(s,6H),2.4(m,2H),2.0(m,6H),0.8(m,12H); MS (ESI) m/z 765 [M + H]⁺。

10

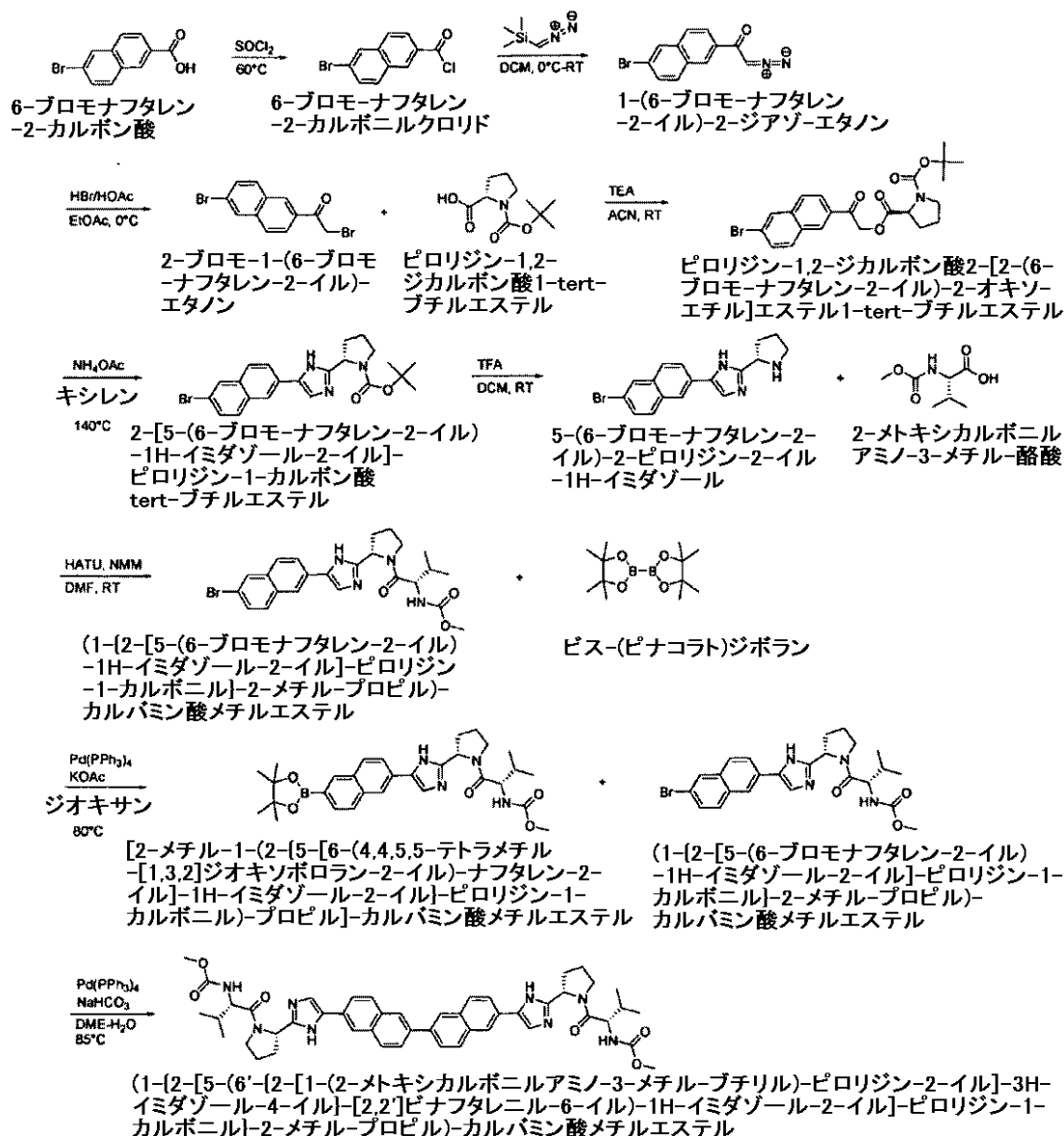
【3323】

(実施例CL)

【3324】

20

【化 7 5 5】



10

20

30

【3 3 2 5】

6-ブロモ-ナフタレン-2-カルボニルクロリド: 6-ブロモナフタレン-2-カルボン酸(25.1g)を塩化チオニル(200mL)に懸濁させ、60°Cで16時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。固体をジクロロメタン(50mL)に溶解し、そして減圧下でエバポレートして、6-ブロモナフタレン-2-カルボニルクロリド(27.0g, 粗製)を白色固体として得た。

【3 3 2 6】

1-(6-ブロモ-ナフタレン-2-イル)-2-ジアゾ-エタノン: 6-ブロモナフタレン-2-カルボニルクロリド(27.0g, 粗製)をジクロロメタン(330mL)に溶解し、そして0°Cまで冷却した。TM Sジアゾメタン溶液(100mL, DCM中2M)を添加し、そして氷浴を除いた。反応混合物を16時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートして、1-(6-ブロモナフタレン-2-イル)-2-ジアゾエタノン(34.7g, 粗製)を橙色固体として得た。

【3 3 2 7】

2-ブロモ-1-(6-ブロモ-ナフタレン-2-イル)-エタノン: 1-(6-ブロモナフタレン-2-イル)-2-ジアゾエタノン(34.7g)を酢酸エチル(500mL)に溶解し、そして臭化水素酸溶液(21.1mL, 酢酸中5.7M)を0°Cで添加した。反応混合物を3時間攪拌し、NaHCO₃溶液(200mL)を添加し、そして混合物を10分間攪拌した。酢酸エチル溶液をNaHCO₃溶液(50mL)で2回、ブライン(50mL)で1回抽出し、そして減圧下でエバポレートして、2-ブロモ-1-(6-ブロモナフタレン-2-イル)-エタノン(33.0g, 粗製)を淡褐色固体として得た。

40

50

【3328】

ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル:ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(24.0g)をアセトニトリル(330mL)に溶解し、そしてトリエチルアミン(15.6mL)を添加した。2-ブromo-1-(6-ブromoナフタレン-2-イル)-エタノン(33.0g)のアセトニトリル(170mL)中の溶液を添加した。反応混合物を3日間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。油状物をジクロロメタン(100mL)に溶解し、水(50mL)およびNaHCO₃溶液(50mL)で抽出し、そして減圧下でエバポレートして、濃縮液体にした。固体をクロマトグラフィー(0%~30% 酢酸エチル:ヘキサン)により精製し、そして減圧下でエバポレートして、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル(39.2g,84%)を淡褐色固体として得た。

10

【3329】

2-[5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(6-ブromoナフタレン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル(39.0g)および酢酸アンモニウム(40.1g)をキシレン(420mL)に懸濁させた。この反応混合物を、140℃で15時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。固体をジクロロメタン(300mL)に溶解し、水(50mL)で2回、そしてブライン(50mL)で1回抽出し、そして減圧下でエバポレートして、2-[5-(6-ブromoナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(30.3g,81%)をオフホワイトの固体として得た。

20

【3330】

5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-2-ピロリジン-2-イル-1H-イミダゾール:2-[5-(6-ブromoナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(5.03g)をジクロロメタン(75mL)に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(25mL)を添加した。この反応混合物を、周囲温度で5時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。固体をジクロロメタン(50mL)に溶解し、そして飽和NaHCO₃溶液(50mL)で抽出した。固体を減圧濾過により集め、ジクロロメタンで洗浄し、そして減圧下で乾燥させて、5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-2-ピロリジン-2-イル-1H-イミダゾール(98%)をオフホワイトの固体として得た。

【3331】

(1-{2-[5-(6-ブromoナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-2-ピロリジン-2-イル-1H-イミダゾール(3.80g)、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(2.21g)、およびHATU(5.06g)を無水DMF(75mL)に溶解し、そしてN-メチルモルホリン(2.68mL)を添加した。この反応混合物を、周囲温度で16時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。その油状物をジクロロメタンに溶解し、クロマトグラフィー(0%~100% 酢酸エチル:ヘキサン)により精製し、そして減圧下でエバポレートして、(1-{2-[5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.814g,72%)をオフホワイトの固体として得た。

30

40

【3332】

[2-メチル-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:(1-{2-[5-(6-ブromoナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(3.02g)、ビス-(ピナコラト)ジボラン(3.18g)、および酢酸カリウム(1.52g)を1,4-ジオキサン(40mL)に溶解し、そして溶液を、窒素で脱気した。Pd(PPh₃)₄(0.285g)を添加し、そしてこの反応混合物を、80℃で20時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。固体をジクロロメタン(50mL)に溶解し、飽和NaHCO₃溶液(50mL)で抽出し、そして減圧下でエバポレートした。その油状物をジクロロメタンに溶解し、クロマトグラフィー(0%~10% イソプロパ

50

ノール:ジクロロメタン)により精製し、そして減圧下でエバポレートして、[2-メチル-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(3.65g,粗製)を黄色固体として得た。

【3333】

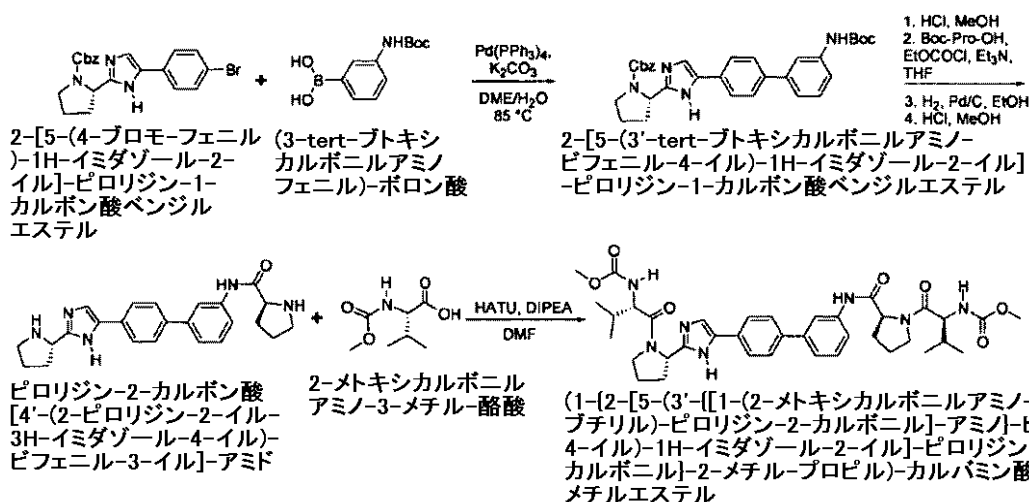
(1-{2-[5-(6'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-[2,2']ビナフタレニル-6-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:(1-{2-[5-(6-プロモナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.174g)、[2-メチル-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.202g)、およびNaHCO₃(0.108g)を、1,2-ジメトキシエタン(6mL)と水(2mL)との混合物に溶解した。この溶液を、窒素で脱気し、そしてPd(PPh₃)₄(0.0176g)を添加した。この反応混合物を、85℃で16時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。固体を酢酸エチル(10mL)に溶解し、そして水(10mL)で2回、そしてブライン(10mL)で1回抽出した。溶液をエバポレートし、DMFに溶解し、逆相HPLC(5%~70% アセトニトリル:水)により精製し、そして凍結乾燥させて、(1-{2-[5-(6'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-[2,2']ビナフタレニル-6-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.050g,16%)を白色固体として得た:¹H-NMR: 300MHz, (MeOH-d₄) δ:8.3(m,4H),8.1(m,6H),8.0(s,2H),7.8(d,J=9.4,2H),5.3(m,2H),4.3(d,J=9.0,2H),4.1(m,2H),3.9(m,2H),3.7(s,6H),2.6(m,2H),2.2(m,6H),0.9(m,12H); MS (ESI) m/z 839 [M + H]⁺。

【3334】

(実施例CM)

【3335】

【化756】



【3336】

2-[5-(3'-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル:2-[5-(4-プロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(2.14g,5.01mmol)、(3-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-ボロン酸(1.19g,5.01mmol)、Pd(PPh₃)₄(289mg,0.251mmol)およびK₂CO₃(5.5mLの2M水溶液、11.02mmol)を、1,2-ジメトキシエタン(20mL)と合わせた。この溶液にN₂を吹き込みながら、この懸濁物を24分間攪拌した。還流冷却器を取り付け、そしてその懸濁物を、85℃まで17時間加熱した。次いで、これを冷却し、酢酸エ

チル(150mL)で希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮した。その粗製生成物をシリカカラムクロマトグラフィー(25%~50% EtOAc/ヘキサン)により精製して、2-[5-(3'-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを得た(1.73g,64%)。

【3337】

ピロリジン-2-カルボン酸[4'-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-3-イル]-アミド:2-[5-(3'-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(1.75g,3.25mmol)をメタノール(40mL)に溶解し、そして濃HCl(2mL)を添加した。この溶液を50℃で19時間攪拌し、その後、10mLの体積まで濃縮し、飽和NaHCO₃(60mL)に注いだ。その有機相を、30mLのジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮した。得られた残渣の一部分(515mg,1.17mmol)をTHF(2mL)に溶解した。別のフラスコ内で、エチルクロロホルメート(0.134mL,1.41mmol)を、Boc-Pro-OH(303mg,1.41mmol)およびトリエチルアミン(0.197mL,1.41mmol)の、THF(4mL)中の0℃の攪拌溶液に滴下により添加した。10分後、このビフェニル化合物の溶液をカニューレで添加し、その後、2mLのTHFですすいだ。添加後、この混合物を室温まで温めた。70分後、この混合物を酢酸エチル(60mL)で希釈し、そして水およびブラインで洗浄した。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(25%~50% EtOAc/ヘキサン)により精製して、Boc-Pro化合物を得た(470mg,63%)。この物質をエタノール(40mL)に溶解し、そして10% Pd/C(300mg)を添加し、その後、このフラスコを密封し、そして水素ガスを含む袋を取り付けた。排気針をセプタムに30秒間取り付けて、水素をこの溶液に吹き込んだ。13時間後、この混合物をCELITEで濾過し、そして濃縮した。この残渣の一部分(177mg,0.353mmol)をメタノール(20mL)に溶解し、そして濃HCl(2mL)を添加した。この混合物を60℃で攪拌し、その後、濃縮して、ピロリジン-2-カルボン酸[4'-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-3-イル]-アミドを得た(142mg,100%)。

【3338】

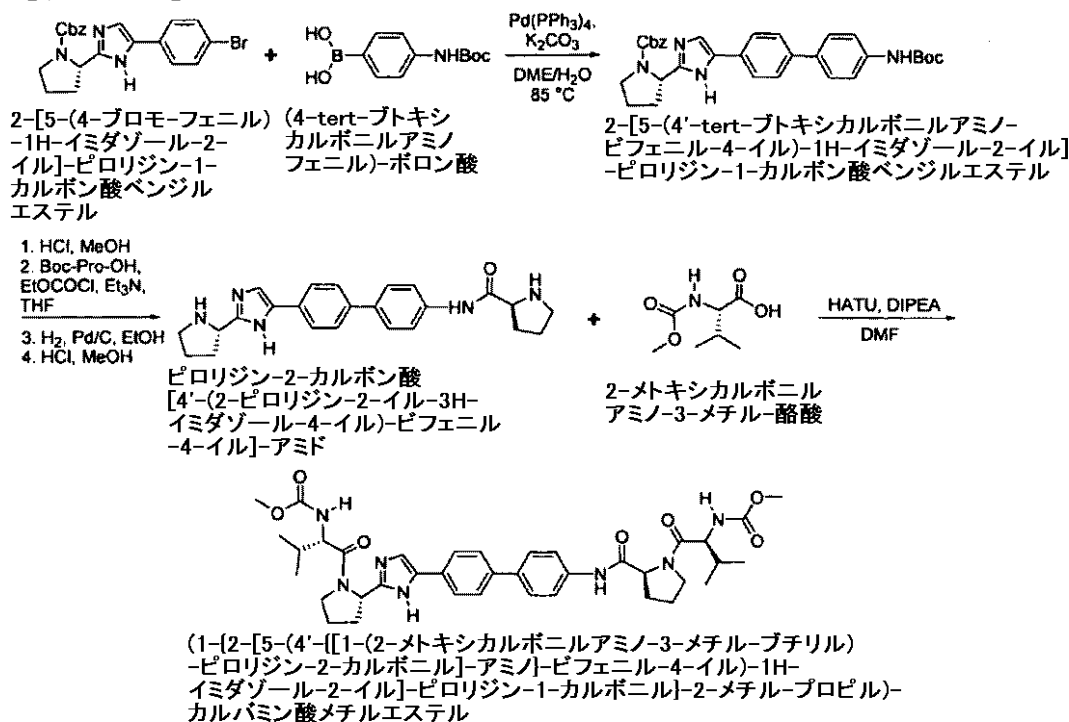
(1-{2-[5-(3'-{[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:ピロリジン-2-カルボン酸[4'-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-3-イル]-アミド(142mg,0.353mmol)、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(124mg,0.706mmol)およびHATU(295mg,0.777mmol)を、DMF(7mL)に懸濁させ、そして0℃まで冷却し、その後、DIPEA(0.615mL,3.53mmol)を添加した。80分後、この混合物を室温まで温め、次いで濾過し、そして逆相分取HPLCにより精製して、(1-{2-[5-(3'-{[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(50mg,20%): ¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) 10.11(s,1H),7.92(s,1H),7.83(d,J=9.0Hz,2H),7.80-7.56(m,3H),7.41-7.29(m,4H),5.90(m,1H),4.47(m,1H),4.05(m,2H),3.82(m,3H),3.64(m,2H),3.54(m,6H),2.18(m,2H),2.02-1.92(m,6H),0.96-0.82(m,12H); MS (ESI) m/z 716 [M + H]⁺。

【3339】

(実施例CN)

【3340】

【化 7 5 7】



10

20

【 3 3 4 1】

2-[5-(4'-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル:2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(2.31g, 5.42mmol)、(4-tert-ブトキシカルボニルアミノフェニル)-ボロン酸(1.28g, 5.42mmol)、Pd(PPh₃)₄(313mg, 0.271mmol)およびK₂CO₃(6mLの2M水溶液、11.92mmol)を、1,2-ジメトキシエタン(20mL)と合わせた。N₂をこの溶液に溶液吹き込みながら、この懸濁物を14分間攪拌した。還流冷却器を取り付け、そしてその懸濁物を、85℃まで15時間加熱した。次いで、これを冷却し、酢酸エチル(150mL)で希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮した。その粗製生成物をシリカカラムクロマトグラフィー(25%~50% EtOAc/ヘキサン)により精製して、2-[5-(4'-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルを得た(1.20g, 41%)。

30

【 3 3 4 2】

ピロリジン-2-カルボン酸[4'-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-アミド:2-[5-(4'-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(1.75g, 3.25mmol)をメタノール(40mL)に溶解し、そして濃HCl(2mL)を添加した。この溶液を、50℃で19時間攪拌し、その後、10mLの体積まで濃縮し、飽和NaHCO₃(60mL)に注いだ。その有機相を30mLのジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮した。得られた残渣の一部分(963mg, 2.20mmol)をTHF(4mL)に溶解した。別のフラスコ内で、エチルクロロホルメート(0.231mL, 2.24mmol)を、Boc-Pro-OH(568mg, 2.64mmol)およびトリエチルアミン(0.368mL, 2.69mmol)のTHF(6mL)中の0℃の攪拌溶液に滴下により添加した。10分後、このビフェニル化合物の溶液をカニューレにより添加し、続いて2mLのTHFですすいだ。添加後、この混合物を室温まで温めた。70分後、この混合物を酢酸エチル(60mL)で希釈し、そして水およびブラインで洗浄した。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(25%~50% EtOAc/ヘキサン)により精製して、Boc-Pro化合物(470mg, 63%)を得た。この物質をエタノール(40

40

50

mL)に溶解し、そして10% Pd/C(300mg)を添加し、その後、このフラスコを密封し、そして水素ガスを含む袋を取り付けた。排気針をセプタムに30秒間取り付けて、水素をこの溶液に吹き込んだ。14時間後、この混合物をCELITEで濾過し、そして濃縮した。この残渣の一部分(169mg,0.337mmol)をメタノール(20mL)に溶解し、そして濃HCl(2mL)を添加した。この混合物を、60℃で攪拌し、その後、濃縮して、ピロリジン-2-カルボン酸[4'-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-アミドを得た(135mg,100%)。

【3343】

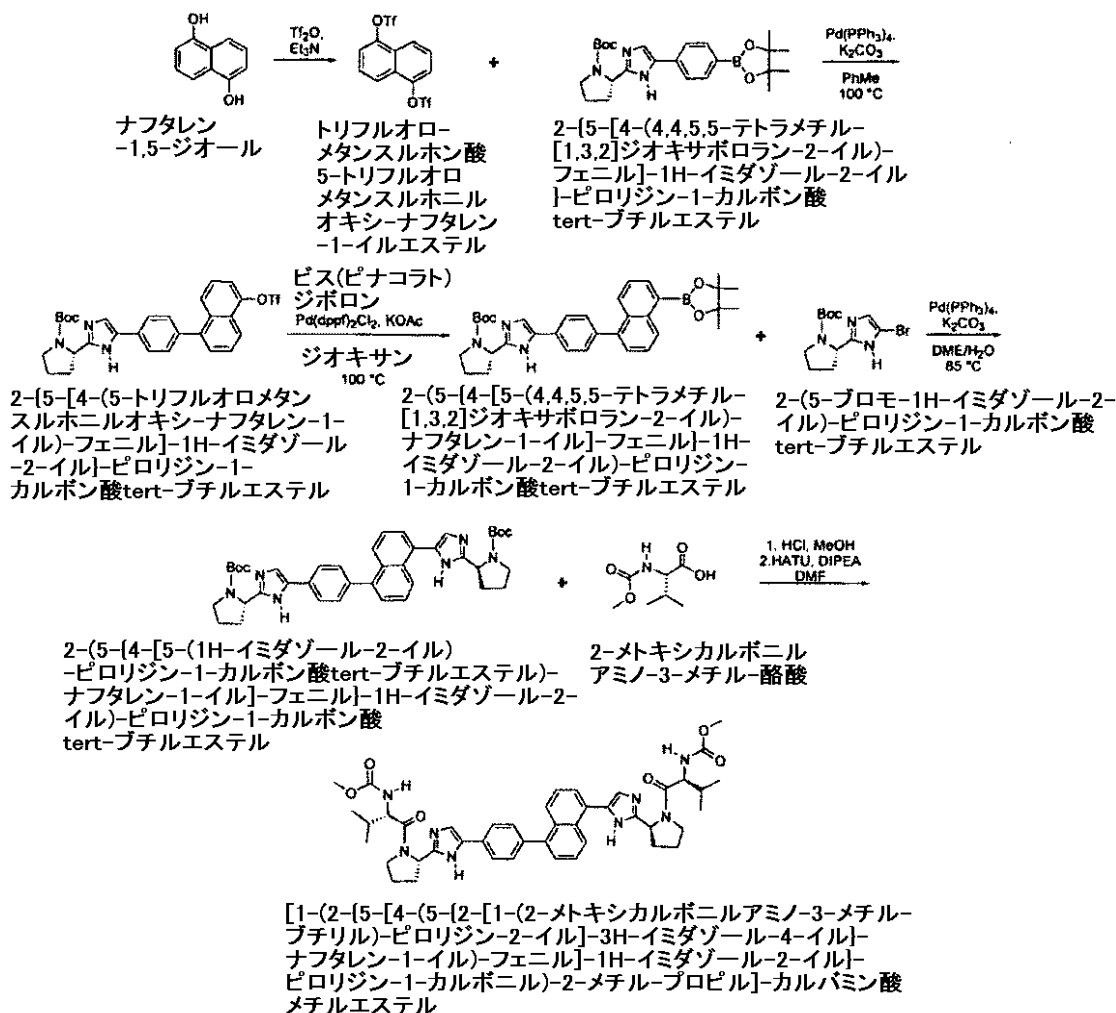
(1-{2-[5-(4' -{[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:ピロリジン-2-カルボン酸[4'-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-アミド(135mg,0.337mmol)、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(118mg,0.674mmol)およびHATU(282mg,0.741mmol)をDMF(6mL)に懸濁させ、そして0℃まで冷却し、その後、DIPEA(0.470mL,2.70mmol)を添加した。60分後、この混合物を室温まで温め、次いで濾過し、そして逆相分取HPLCにより精製して、(1-{2-[5-(4' -{[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-カルボニル]-アミノ}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(136mg,56%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) 10.16(s,1H),8.07(s,1H),7.80(d,J=4.5Hz,4H),7.70(d,J=4.5Hz,4H),7.30(m,1H),5.09(m,1H),4.44(m,1H),4.08(m,1H),4.02(m,1H),3.85-3.77(m,3H),3.61(m,1H),3.54(s,3H),3.53(s,3H),2.37(m,1H),2.16-1.84(m,10H),0.92(d,J=6.7Hz,3H),0.86(d,6.5Hz,3H),0.80(d,J=6.9Hz,3H),0.75(d,J=6.6Hz,3H); MS (ESI) m/z 716 [M + H]⁺。

【3344】

(実施例C0)

【3345】

【化 7 5 8】



10

20

30

【3 3 4 6】

トリフルオロ-メタンスルホン酸 5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ナフタレン-1-イルエステル: ナフタレン-1,5-ジオール (1g, 6.25mmol) をジクロロメタン (25mL) およびトリエチルアミン (2.6mL, 18.73mmol) に溶解し、そしてトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.58mL, 9.86mmol) を添加した。16時間攪拌した後、この混合物を酢酸エチル (250mL) で希釈し、そして水、飽和水性重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、そしてシリカカラムクロマトグラフィー (0%~10% EtOAc/ヘキサン) により精製して、トリフルオロ-メタンスルホン酸 5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ナフタレン-1-イルエステルを得た (957mg, 48%)。

40

【3 3 4 7】

2-{5-[4-(5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ナフタレン-1-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: 2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.30g, 2.96mmol)、トリフルオロ-メタンスルホン酸 5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ナフタレン-1-イルエステル (982mg, 2.31mmol)、Pd(PPh₃)₄ (134mg, 0.116mmol) および炭酸カリウム (639mg, 4.62mmol) を、トルエンに懸濁させた。窒素で28分間脱気した後に、その攪拌懸濁物を、100°Cまで18時間加熱した。次いで、この反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル (250mL) で希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。得られた残渣をシリ

50

カカラムクロマトグラフィー(0%~60% EtOAc/ヘキサン)により精製して、2-{5-[4-(5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ナフタレン-1-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(1.09g, 80%)。

【3348】

2-(5-{4-[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)-ナフタレン-1-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-{5-[4-(5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ナフタレン-1-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(468mg, 0.796mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(202mg, 0.796mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(29mg, 0.0398mmol)および酢酸カリウム(234mg, 2.39mmol)をジオキササン(4mL)に懸濁させ、そして100℃まで90分間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応混合物を酢酸エチル(100mL)で希釈し、そして水およびブラインで洗浄した。その有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。得られた残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(40%~60% EtOAc/ヘキサン)により精製して、2-(5-{4-[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)-ナフタレン-1-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(450mg, 100%)。

【3349】

2-(5-{4-[5-(1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル)-ナフタレン-1-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-(5-{4-[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)-ナフタレン-1-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(159mg, 0.281mmol)、2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(178mg (0.562mmol)、Pd(PPh₃)₄(65mg, 0.0562mmol)およびK₂CO₃(0.281mLの2M水溶液, 0.562mmol)を1,2-ジメトキシエタン(3mL)中で合わせ、そしてN₂を12分間吹き込むことにより脱気した。次いで、この混合物を85℃まで22時間加熱し、次いで室温まで冷却し、酢酸エチル(50mL)で希釈し、そして水およびブラインで洗浄した。その有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(80%~100% EtOAc/ヘキサン)により精製して、2-(5-{4-[5-(1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル)-ナフタレン-1-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(42mg, 22%)。

【3350】

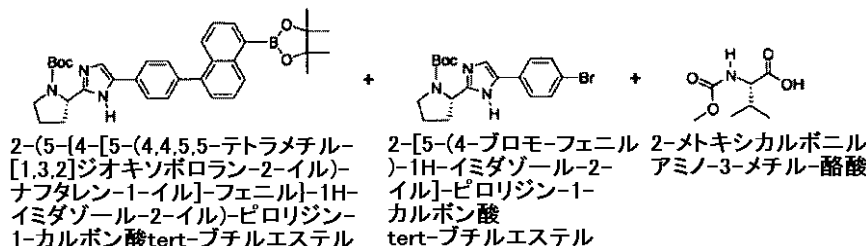
[1-(2-{5-[4-(5-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-1-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:2-(5-{4-[5-(1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル)-ナフタレン-1-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(41mg, 0.0607mg)をメタノール(5mL)に溶解し、そして濃HCl(1mL)を添加した。この混合物を、60℃で2時間攪拌し、次いで冷却し、そして濃縮した。その残渣に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(32mg, 0.182mmol)、HATU(51mg, 0.133mmol)およびDMF(2mL)を添加した。この混合物を0℃まで冷却し、そしてDIPEA(0.063mL, 0.364mmol)を添加した。30分後、水(1mL)を添加し、そしてこの混合物を濾過し、そして逆相分取HPLCにより精製して、[1-(2-{5-[4-(5-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-1-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを得た(17.6mg, 38%)。¹H NMR(MeOH-d₄, 400 MHz) 8.03(d, J=8.6Hz, 1H), 7.98(d, J=8.6Hz, 1H), 7.89(m, 2H), 7.72-7.57(m, 6H), 7.16(m, 1H), 5.28(m, 2H), 4.25(m, 2H), 4.11(m, 3H), 3.86(m, 3H), 3.67(s, 3H), 3.65(s, 3H), 2.59(m, 2H), 2.30-2.04(m, 8H), 0.95-0.89(m, 12H); MS (ESI) m/z 789 [M + H]⁺。

【3351】

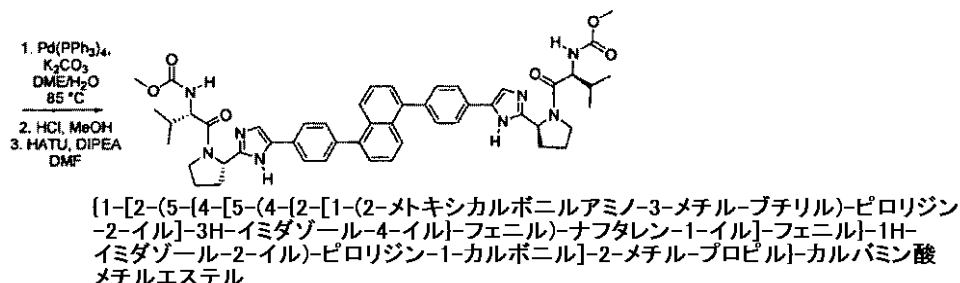
(実施例CP)

【3352】

【化759】



10



【3353】

20

{1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ナフタレン-1-イル)-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:2-(5-{4-[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)-ナフタレン-1-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(98mg,0.173mmol)、2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(102mg,0.260mmol)、Pd(PPh₃)₄(40mg,0.035mmol)および炭酸カリウム(0.173mLの2M水溶液,0.346mmol)を、1,2-ジメトキシエタンに懸濁させた。この混合物を10分間脱気し、次いで、85℃まで4時間加熱した。次いで、その内容物を室温まで冷却し、酢酸エチル(50mL)で希釈し、水およびブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(80%~100% EtOAc/ヘキサン)により精製して、{1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ナフタレン-1-イル)-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tertブチルエステルを得た(28mg,22%)。このSuzuki生成物をメタノール(5mL)に溶解し、そして濃HCl(1mL)で処理した。この混合物を、60℃まで100分間加熱し、次いで冷却し、そして濃縮した。その残渣に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(20mg,0.112mmol)、HATU(31mg,0.0821mmol)およびDMF(2mL)を添加した。この攪拌混合物を0℃まで冷却し、次いでDIPEA(0.033mL,0.187mmol)を添加した。50分後、この反応混合物を1mLの水で希釈し、そして逆相分取HPLCにより精製して、{1-[2-(5-{4-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ナフタレン-1-イル)-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを得た(12mg,38%)。¹H NMR(MeOH-d₄, 400 MHz) 7.89-7.87(m,4H),7.80-7.78(m,4H),7.49-7.41(m,8H),5.22(m,2H),4.26(m,2H),4.02(m,2H),3.91(m,2H),3.66(s,6H),2.40-2.19(m,6H),2.11-2.03(m,4H),0.96(d,J=6.6Hz,6H),0.92(d,J=6.6Hz,6H); MS (ESI) m/z 865 [M + H]⁺。

30

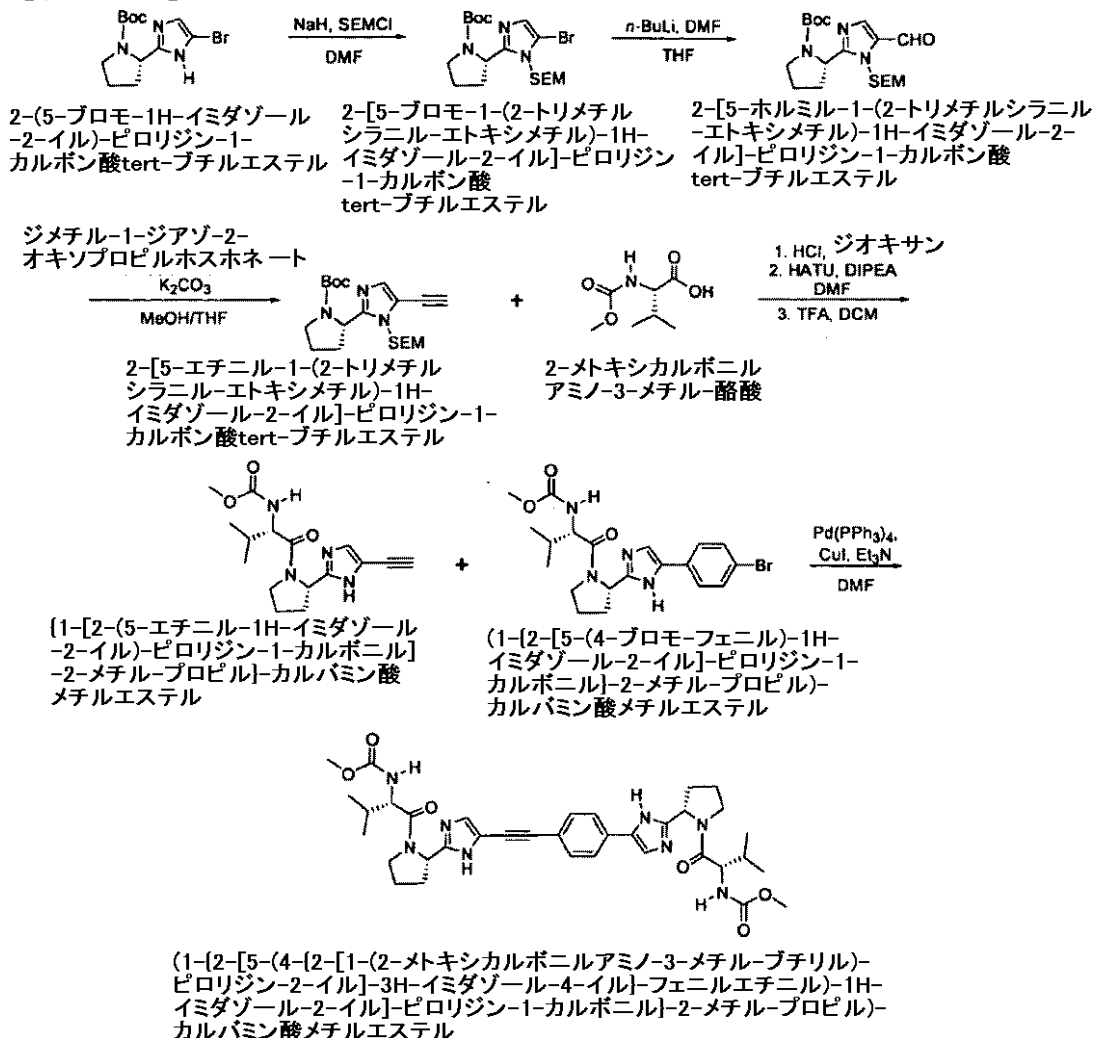
40

【3354】

(実施例CQ)

【3355】

【化760】



10

20

【3356】

2-[5-ブロモ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(4g,12.65mmol)をDMFに溶解し、そして0℃まで冷却した。NaH(658mgの60%鉱油分散物,16.45mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を13分間熟成させ、その後、SEMCl(2.7mL,15.18mmol)を添加し、そして室温まで温めた。16時間後、この反応を水によりクエンチし、酢酸エチル(300mL)で希釈し、そして水およびブラインで洗浄した。その有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(10%~30% EtOAc/ヘキサン)により精製して、2-[5-ブロモ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(4.67g,83%)。

40

【3357】

2-[5-ホルミル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[5-ブロモ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(3.804g,8.52mmol)をTHF(42mL)に溶解し、そして-78℃まで冷却した。n-BuLi(3.4mLの2.5Mヘキサン溶液,8.52mmol)を、3分間かけて滴下により添加した。65分後、DMF(4mL)を添加し、そしてこの反応混合物を室温まで温めた。室温で75分間攪拌した後に、塩化アンモニウムの飽和水溶液(50mL)を添加し、そしてこのフラスコの全ての内容物を、飽和水性重炭酸ナトリウムに注いだ。その水相をジエチルエーテルで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮し、そしてシリカカラムクロマトグラフィー(30%~

50

70% EtOAc/ヘキサン)により精製して、2-[5-ホルミル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(1.50g,45%)。

【3358】

2-[5-エチニル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[5-ホルミル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.625g,4.11mmol)およびジメチル-1-ジアゾ-2-オキソプロピルホスホネート(1.056g,5.50mmol)を1:1のMeOH/THF(10mL)に溶解し、そして炭酸カリウム(1.14g,8.25mmol)を添加した。200分間攪拌した後に、さらなる炭酸カリウム(1.14g,8.25mmol)を添加した。45分後、この反応混合物を、100mLの1:1 水/飽和水性重炭酸ナトリウムに注いだ。その水相をジエチルエーテルで3回抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(20%~45% EtOAc/ヘキサン)により精製して、2-[5-エチニル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(1.234g,77%)。

【3359】

{1-[2-(5-エチニル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:2-[5-エチニル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.002g,2.56mmol)をジオキサン(5mL)に溶解し、そしてジオキサン中4MのHCl(5mL)を添加した。この反応混合物を3時間攪拌し、そして濃縮した。その残渣に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(561mg,3.20mmol)、HATU(1.22g,3.20mmol)およびDMF(15mL)を添加した。この攪拌反応混合物を0℃まで冷却し、そしてDIPEA(2.23mL,12.8mmol)を添加した。3時間攪拌した後に、この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして重炭酸ナトリウムの飽和水溶液およびブラインで洗浄した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(40%~75% EtOAc/ヘキサン)により精製して、カップリングした化合物を得た(741mg,2工程で65%)。この物質をジクロロメタン(10mL)に溶解し、そしてトリフルオロ酢酸(5mL)を添加した。この攪拌反応混合物を、4時間加熱還流し、次いで室温まで冷却し、そして重炭酸ナトリウムの飽和水溶液に注いだ。その水相をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(0%~10% MeOH/DMC)により精製して、{1-[2-(5-エチニル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを得た(525mg,100%)。

【3360】

(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:{1-[2-(5-エチニル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(46mg,0.144mmol)、(1-{2-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(78mg,0.173mmol)、Pd(PPh₃)₄(17mg,0.0144mmol)、CuI(5mg,0.0288mmol)およびトリエチルアミン(0.200mL,1.44mmol)を、DMF(1.5mL)に懸濁させた。この反応混合物を80℃で2時間攪拌し、次いで1mLの水を添加し、そしてこの混合物を逆相分取HPLCにより精製して、(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(24mg,24%)。¹H NMR (MeOH-d₄, 400 MHz) 7.65(d,J=8.2 hz,2H),7.45(d,J=8.2 hz,2H),7.38(s,1H),7.22(s,1H),6.98(m,1H),5.17(m,1H),5.11(m,1H),4.25-4.20(m,2H),4.01-3.79(m,4H),3.66(s,6H

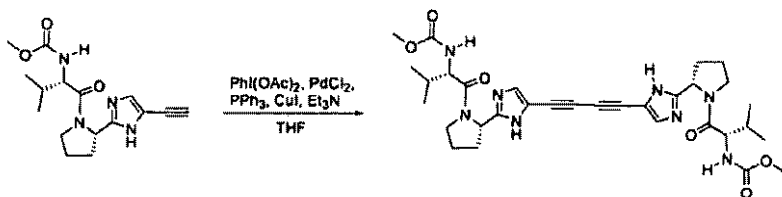
), 2.37-2.00(m, 10H), 0.99-0.89(m, 12H); MS (ESI) m/z 687 $[M + H]^+$ 。

【3361】

(実施例CR)

【3362】

【化761】



(1-{2-[5-(エチニル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル

(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ブタ-1,3-ジエニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

10

【3363】

(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ブタ-1,3-ジエニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル: トリエチルアミン(0.270mL, 1.92mmol)を、{1-[2-(5-エチニル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(61mg, 0.192mmol)、PhI(OAc)₂(247mg, 0.766mmol)、PdCl₂(7mg, 0.0389mmol)、PPh₃(30mg, 0.115mmol)およびCuI(7mg, 0.0389mmol)のTHF(2mL)中の混合物に添加した。50分後、この反応混合物を濾過し、濃縮し、そして逆相分取HPLCにより精製して、(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ブタ-1,3-ジエニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(3mg, 5%)。¹H NMR(MeOH-d₄, 400 MHz) 7.33(s, 2H), 6.95(d, J=8.3Hz, 2H), 5.07(m, 2H), 4.18(m, 2H), 3.95(m, 2H), 3.82(m, 2H), 3.64(s, 6H), 2.31-1.98(m, 10H), 1.02-0.87(m, 12H); MS (ESI) m/z 635 $[M + H]^+$ 。

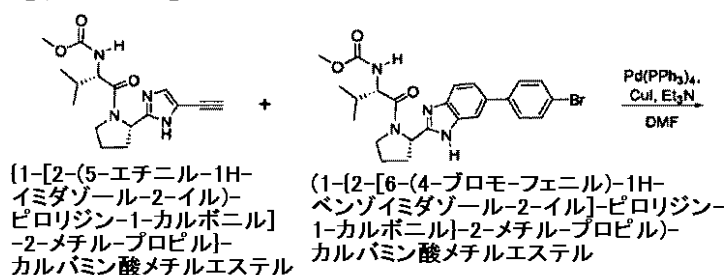
20

【3364】

(実施例CS)

【3365】

【化762】

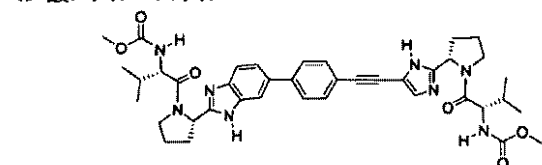


(1-{2-[5-(エチニル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル

(1-{2-[6-(4-ブロモ-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

30

40



(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル}-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

【3366】

(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル}-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル: {1-[2-(5-エ

50

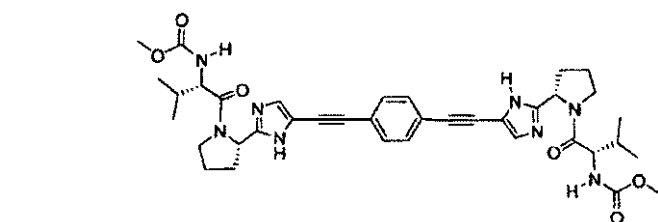
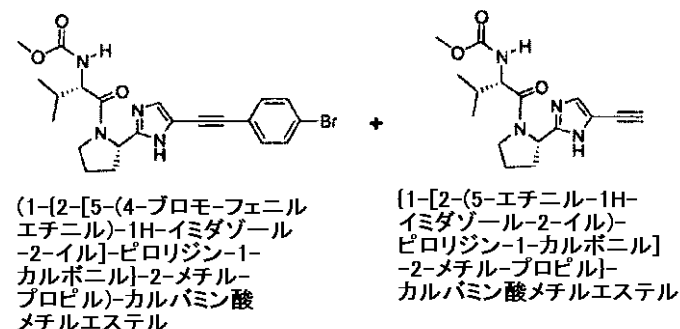
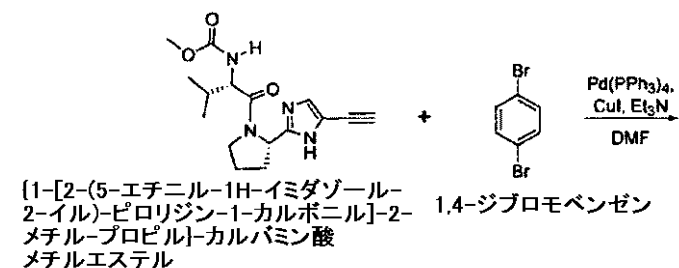
チニル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(62mg,0.195mmol)、(1-{2-[6-(4-ブromo-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(73mg,0.146mmol)、Pd(PPh₃)₄(11mg,0.00975mmol)、CuI(4mg,0.0195mmol)およびトリエチルアミン(0.271mL,1.95mmol)を、DMF(2mL)に懸濁させた。この反応混合物を80℃で3時間攪拌し、次いで1mLの水を添加し、そしてこの混合物を逆相分取HPLCにより精製して、(1-{2-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル}-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(12mg,11%)。¹H NMR(MeOH-d₄, 400 MHz) 7.66-7.64(m,2H),7.59-7.50(m,4H),7.24(s,1H),6.98(m,1H),5.28(m,1H),5.12(m,1H),4.28-4.19(m,2H),4.04-3.82(m,4H),3.66(s,3H),3.65(s,3H),2.43-2.01(m,10H),0.99-0.87(m,12H); MS (ESI) m/z 737 [M + H]⁺。

【3367】

(実施例CT)

【3368】

【化763】



(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル}-フェニルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル)

【3369】

(1-{2-[5-(4-ブromo-フェニルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:{1-[2-(5-エチニル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(57mg,0.179mmol)、1,4-ジブロモベンゼン(211mg,0.895mmol)、Pd(PPh₃)₄(10mg,0.00895mmol)、CuI(3mg,0.0179mmol)およびトリエチルアミン(0.249mL,1.79mmol)を、DMF(2mL)に懸濁させ、そしてこの混合物を窒素で10分間脱気した。この反応混合物を80℃で70分間攪拌し、次いで20mLの酢酸エチルで希釈し、そして飽和水性重炭酸ナトリウムおよ

びブラインで洗浄した。その有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(0%~5% MeOH/DCM)により精製して、(1-{2-[5-(4-ブromo-フェニルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(43mg,51%)。

【3370】

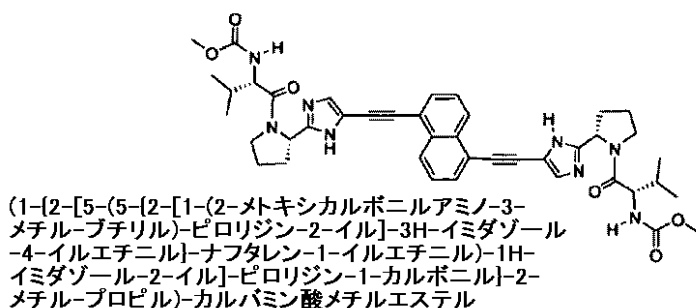
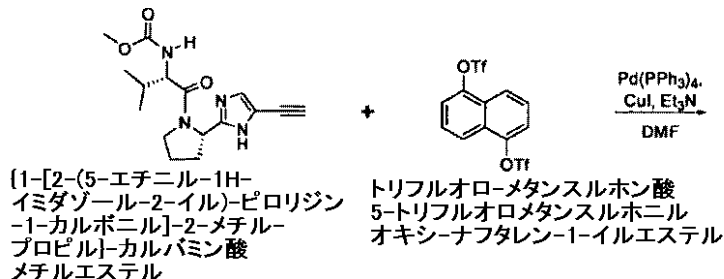
(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル}-フェニルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:{1-[2-(5-エチニル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(49mg,0.154mmol)、(1-{2-[5-(4-ブromo-フェニルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(43mg,0.0908mmol)、Pd(PPh₃)₄(10mg,0.00908mmol)、CuI(2mg,0.00908mmol)およびトリエチルアミン(0.127mL,0.908mmol)をDMF(2mL)に懸濁させ、そしてこの混合物を窒素で10分間脱気した。この反応混合物を80℃で4時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。ギ酸(0.1mL)および水(1mL)を添加し、そしてこの混合物を逆相分取HPLCにより精製して、(1-{2-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル}-フェニルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(11mg,17%)。¹H NMR(MeOH-d₄, 400 MHz) 7.46(d, J=3.9Hz, 4H), 7.25(s, 2H), 6.96(d, J=8.4Hz, 2H), 5.10(m, 2H), 4.20(m, 2H), 3.97(m, 2H), 3.83(m, 2H), 3.64(s, 6H), 2.32-2.00(m, 10H), 0.98-0.88(m, 12H); MS (ESI) m/z 711 [M + H]⁺。

【3371】

(実施例CU)

【3372】

【化764】



【3373】

(1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル}-ナフタレン-1-イルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:{1-[2-(5-エチニル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(98mg,0.207mmol)、トリフルオロ-メタンスルホン酸5-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-ナフタレン-1-イルエステル(29mg,0.0683mmol)、Pd(PPh₃)₄(12mg,0.0104mmol)、CuI(2mg,0.0104mmol)およびトリエチルアミン(0.144mL,1.04mmol)をDMF(2mL)に懸濁させ、そしてこの混合物を窒素で10分間脱気した。この反応混

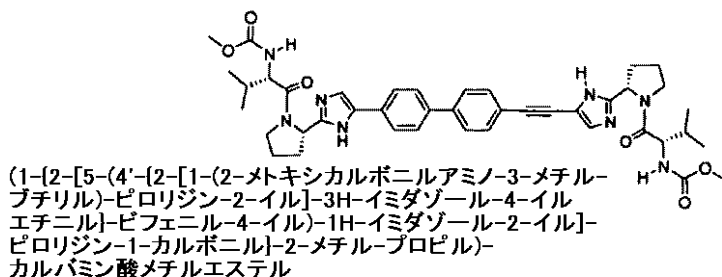
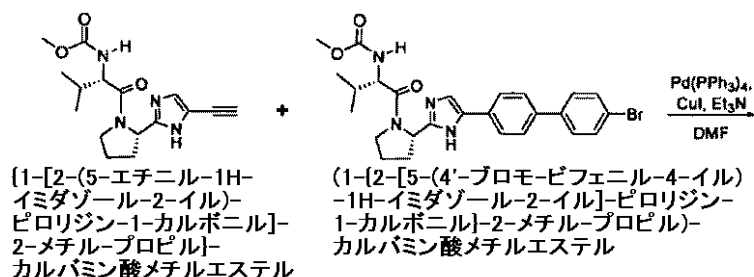
合物を80℃で90分間攪拌し、次いで室温まで冷却した。ギ酸(0.1mL)および水(1mL)を添加し、そしてこの混合物を逆相分取HPLCにより精製して、(1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル}-ナフタレン-1-イルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(30mg, 58%)。¹H NMR(MeOH-d₄, 400 MHz) 8.38(d, J=8.2Hz, 2H), 7.71(d, J=7.2Hz, 2H), 7.57-7.51(m, 2H), 7.35(s, 2H), 6.96(d, J=8.4Hz, 2H), 5.13(m, 2H), 4.20(m, 2H), 3.95(m, 2H), 3.83(m, 2H), 3.63(s, 6H), 2.33-1.98(m, 10H), 0.97-0.87(m, 12H); MS (ESI) m/z 761 [M + H]⁺。

【3374】

(実施例CV)

【3375】

【化765】



【3376】

(1-{2-[5-(4'-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル]-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル: {1-[2-(5-エチニル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(44mg, 0.138mmol)、(1-{2-[5-(4'-ブromo-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(67mg, 0.128mmol)、Pd(PPh₃)₄(15mg, 0.0128mmol)、CuI(2mg, 0.0128mmol)およびトリエチルアミン(0.180mL, 1.28mmol)をDMF(2mL)に懸濁させ、そしてこの混合物を窒素で10分間脱気した。この反応混合物を80℃で15時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。ギ酸(0.1mL)および水(1mL)を添加し、そしてこの混合物を逆相分取HPLCにより精製して、(1-{2-[5-(4'-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル]-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(12mg, 12%)。¹H NMR(MeOH-d₄, 400 MHz) 7.73(d, J=8.4Hz, 2H), 7.66-7.64(m, 4H), 7.52(d, J=8.2Hz, 2H), 7.35(s, 1H), 7.24(s, 1H), 6.98(m, 2H), 5.18(m, 1H), 5.11(m, 1H), 4.26-4.19(m, 2H), 4.01--3.80(m, 4H), 3.65(s, 6H), 2.37-2.01(m, 10H), 1.00-0.88(m, 12H); MS (ESI) m/z 763 [M + H]⁺。

【3377】

(実施例CW)

【3378】

10

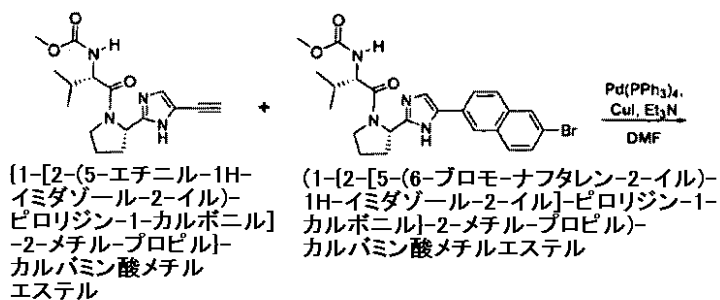
20

30

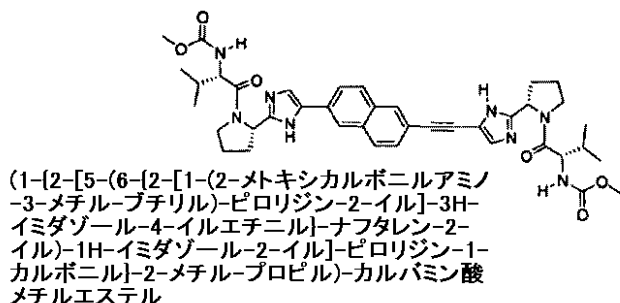
40

50

【化 7 6 6】



10



【 3 3 7 9】

(1-[2-[5-(6-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル]-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル: {1-[2-(5-エチニル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル (53mg, 0.166mmol)、(1-[2-[5-(6-ブロモ-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル (100mg, 0.200mmol)、Pd(PPh₃)₄ (19mg, 0.0166mmol)、CuI (3mg, 0.0166mmol) およびトリエチルアミン (0.230mL, 1.66mmol) を DMF (2mL) に懸濁させ、そしてこの混合物を窒素で10分間脱気した。この反応混合物を80℃で1時間攪拌し、次いで室温まで冷却した。ギ酸 (0.1mL) および水 (1mL) を添加し、そしてこの混合物を逆相分取HPLCにより精製して、(1-[2-[5-(6-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル]-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た (24mg, 20%)。 (DMSO-d₆, 400 MHz) 12.00-11.85(m, 2H), 7.99-7.83(m, 4H), 7.64(s, 1H), 7.48(m, 1H), 7.42(s, 1H), 7.29(m, 2H), 5.10(m, 1H), 5.03(m, 1H), 4.06(m, 2H), 3.82-3.76(m, 4H), 3.54(s, 6H), 2.15-1.97(m, 10H), 0.94-0.81(m, 12H); MS (ESI) m/z 737 [M + H]⁺。

20

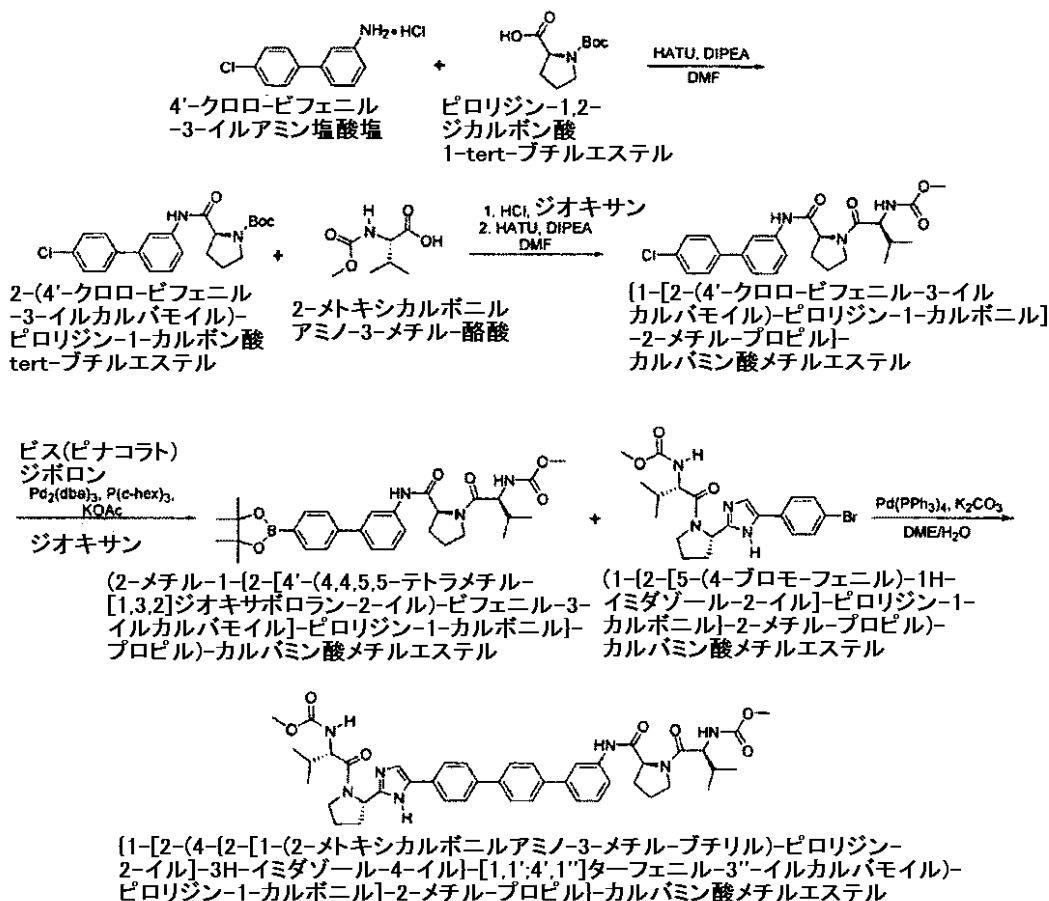
30

【 3 3 8 0】

(実施例CX)

【 3 3 8 1】

【化 7 6 7】



10

20

【3 3 8 2】

2-(4'-クロロ-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: 4'-クロロ-ビフェニル-3-イルアミン塩酸塩 (1g, 4.16mmol)、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル (1.08g, 5.00mmol) および HATU (2.06g, 5.41mmol) を DMF (20mL) に懸濁させ、そして DIPEA (2.20mL, 12.5mmol) を添加した。この混合物を 16 時間攪拌し、その後、酢酸エチル (250mL) で希釈し、そして水およびブラインで洗浄した。その有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (25%~45% EtOAc/ヘキサン) により精製して、2-(4'-クロロ-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た (1.66g, 99%)。

30

【3 3 8 3】

{1-[2-(4'-クロロ-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル: 2-(4'-クロロ-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.66g, 4.14mmol) をメタノール (20mL) に溶解し、そして濃 HCl (4mL) を添加した。この混合物を 50℃ で 80 分間攪拌し、次いで冷却し、そして濃縮した。その残渣を 2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸 (870mg, 4.97mmol) および HATU (2.05g, 5.38mmol) で処理し、そして DMF (20mL) に入れた。この混合物を 0℃ まで冷却し、そして DIPEA (3.60mL, 20.7mmol)。100 分後、この反応混合物を酢酸エチル (250mL) で希釈し、そして水およびブラインで洗浄した。その有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。得られた残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (50%~80% EtOAc/ヘキサン) により精製して、を得た {1-[2-(4'-クロロ-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル (1.83g, 2 工程で 96%)。

40

【3 3 8 4】

(2-メチル-1-{2-[4'-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ビフ

50

エニル-3-イルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:{1-[2-(4'-クロロ-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(409mg,0.893mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(249mg,0.982mmol)、Pd₂(dba)₃(20mg,0.0223mmol)、トリス(シクロヘキシル)ホスフィン(30mg,0.107mmol)および酢酸カリウム(131mg,1.34mmol)をジオキサン(5mL)に懸濁させ、そして窒素で4分間脱気した。この攪拌懸濁物を、80℃で14時間まで加熱し、その後、室温まで冷却し、酢酸エチル(250mL)で希釈し、そして水およびブラインで洗浄した。その有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(55%~85% EtOAc/ヘキサン)により精製して、(2-メチル-1-{2-[4'-((4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ビフェニル-3-イルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(491mg,100%)。

10

【3385】

{1-[2-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-[1,1';4',1'']ターフェニル-3''-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:(2-メチル-1-{2-[4'-((4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(135mg,0.246mmol)、(1-{2-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(110mg,0.246mmol)、Pd(PPh₃)₄(14mg,0.0123mmol)および炭酸カリウムの2M水溶液(0.246mL,0.492mmol)を、1,2-ジメトキシエタン(2.5mL)中で13分間脱気した。この攪拌懸濁物を、85℃まで3時間加熱し、次いで濃縮し、DMF/水に入れ、そして逆相分取HPLCにより精製して、{1-[2-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-[1,1';4',1'']ターフェニル-3''-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを得た(10mg,5%)。(MeOH-d₄, 400 MHz) 7.90(s,1H),7.82-7.66(m,8H),7.54-7.51(m,1H),7.40-7.37(m,2H),4.59(m,1H),4.24(m,1H),4.02-3.73(m,4H),3.66(s,3H),3.65(s,3H),2.36-2.02(m,10H),1.15-0.88(m,12H); MS (ESI) m/z 792 [M + H]⁺。

20

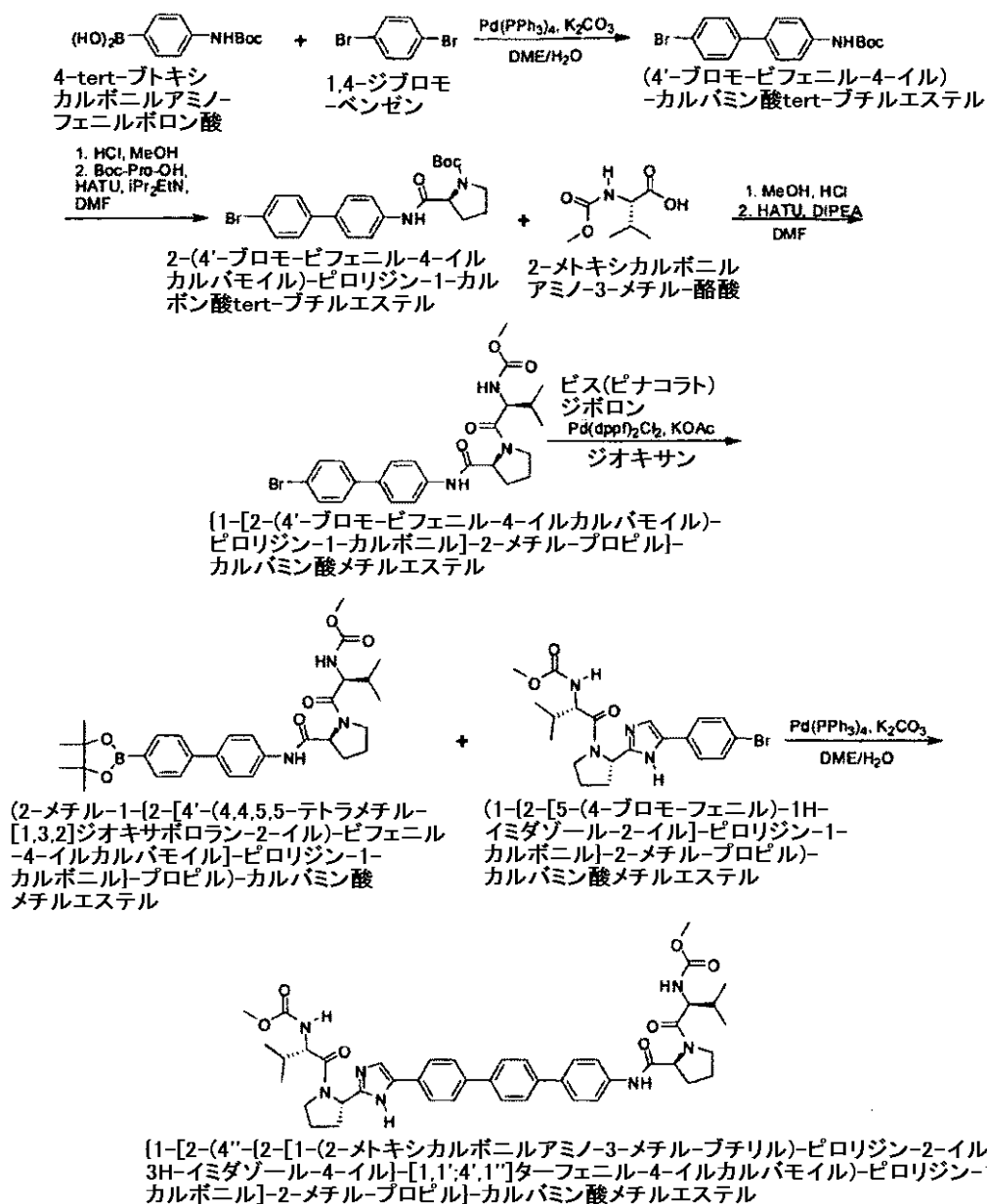
【3386】

(実施例CY)

30

【3387】

【化 7 6 8】



【 3 3 8 8 】

(4'-ブromo-ビフェニル-4-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル:4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-フェニルボロン酸(500mg, 2.11mmol)、1,4-ジブromo-ベンゼン(2.00g, 8.44mmol) Pd(PPh₃)₄(122mg, 0.106mmol)および炭酸カリウムの2M水溶液(4.2mL, 8.44mmol)を、1,2-ジメトキシエタン(20mL)中で10分間脱気した。この攪拌懸濁物を80℃まで3時間加熱し、次いで酢酸エチル(60mL)で希釈し、そして水およびブラインで洗浄した。その有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(0%~20% EtOAc/ヘキサン)により精製して、(4'-ブromo-ビフェニル-4-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステルを得た(430mg, 59%)。

【 3 3 8 9 】

2-(4'-ブromo-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:(4'-ブromo-ビフェニル-4-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(407mg, 1.17mmol)をメタノール(10mL)に溶解し、そして濃HCl(2mL)を添加した。この溶液を、60℃で1時間攪拌し、次いで濃縮した。その粗製残渣をBoc-Pro-OH(302mg, 1.40mmol)およびHATU(578mg, 1.52mmol)で処理し、そしてDMF(6mL)に懸濁させた。DIPEA(1.02mL, 5.85mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温で4時間攪拌し、その後、それを酢酸エチル(200mL)で希釈し、水(200mL)で抽出した。有機相を乾燥剤(無水硫酸ナトリウム)で乾燥し、そして減圧で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルカラム(シリカゲル60F254, 230-400μm)で再精製し、溶媒組成をヘキサン/酢酸エチル(1/1)から酢酸エチル(100%)に変化させながら抽出した。抽出物を減圧で濃縮し、白色粉末状の2-(4'-ブromo-ビフェニル-4-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(100mg, 0.24mmol)を得た。収率: 24%。

L)で希釈し、そして水およびブラインで洗浄した。その有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(30%~55% EtOAc/ヘキサン)により精製して、2-(4'-ブromo-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(496mg,2工程で95%)。

【3390】

{1-[2-(4'-ブromo-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:2-(4'-ブromo-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(496mg,1.11mmol)をメタノールに溶解し、そして濃HCl(2mL)を添加した。この溶液を、60℃で30分間攪拌し、次いで濃縮した。得られた残渣を、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(233mg,1.33mmol)、HA TU(549mg,1.44mmol)およびDMF(10mL)で処理した。この混合物を0℃まで冷却した後に、DI PEA(0.970mL,5.55mmol)を添加した。この反応混合物を5時間攪拌し、次いで酢酸エチル(150mL)で希釈し、そして水およびブラインで洗浄した。その有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。得られた残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(70%~90% EtOAc/ヘキサン)により精製して、{1-[2-(4'-ブromo-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを得た(520mg,2工程で93%)。

【3391】

2-メチル-1-{2-[4'-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ビフェニル-4-イルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:{1-[2-(4'-ブromo-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(154mg,0.307mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(156mg,0.613mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(11mg,0.0154mmol)および酢酸カリウム(90mg,1.21mmol)を、ジオキサランに懸濁させ、そして15分間脱気した。この攪拌反応混合物を、100℃まで2時間加熱し、次いで室温まで冷却し、酢酸エチル(100mL)で希釈し、そして水およびブラインで洗浄した。その有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(70%~90% EtOAc/ヘキサン)により精製して、(2-メチル-1-{2-[4'-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ビフェニル-4-イルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(127mg,75%)。

【3392】

{1-[2-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-[1,1';4',1'']ターフェニル-4-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:(2-メチル-1-{2-[4'-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ビフェニル-4-イルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(102mg,0.227mmol)、(1-{2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(125mg,0.227mmol)、Pd(PPh₃)₄(13mg,0.0114mmol)および炭酸カリウム2M水溶液(0.227mL,0.454mmol)を、1,2-ジメトキシエタン(2mL)中で15分間脱気した。この攪拌懸濁物を、85℃まで4時間加熱し、次いで濃縮し、DMF/水に入れ、そして逆相分取HPLCにより精製して、{1-[2-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-[1,1';4',1'']ターフェニル-4-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを得た(49mg,27%)。(DMSO-d₆, 400 MHz) 11.78(s,1H),10.14(s,1H),7.82-7.67(m,11H),7.52(d,J=1.8Hz,1H),7.34-7.28(m,2H),5.08(m,1H),4.49(m,1H),4.05(m,2H),3.81(m,3H),3.64(m,1H),3.54(s,3H),3.53(s,3H),2.17-1.88(m,10H),0.97-0.85(m,12H); MS (ESI) m/z 792 [M + H]⁺。

【3393】

(実施例CZ)

【3394】

10

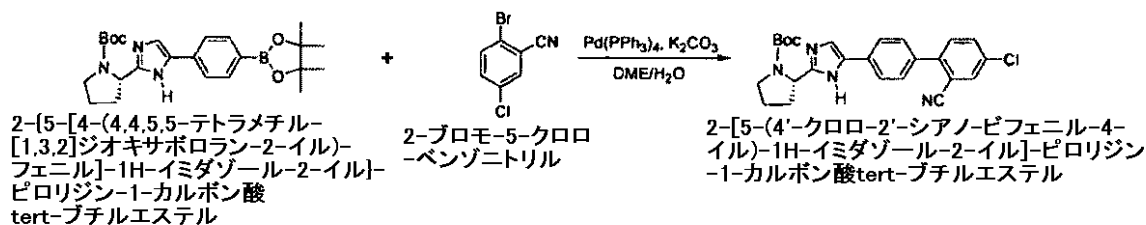
20

30

40

50

【化 7 6 9】



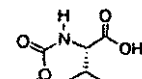
ビス(ピナコラト)

ジボロン

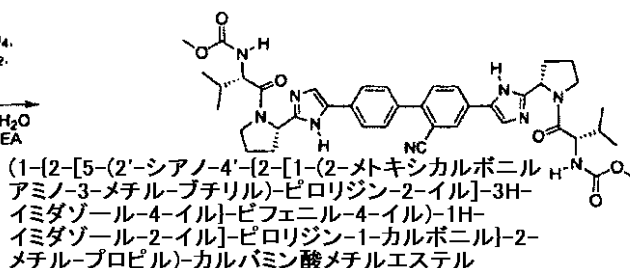
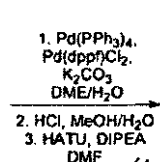
 $\xrightarrow[\text{ジオキサン}]{\text{Pd}_2(\text{dba})_3, \text{x-phos}, \text{KOAc}}$

2-[5-[2'-シアノ-4'-(4,4,5,5-テトラメチル-
[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ビフェニル
-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-
ピロリジン-1-カルボン酸
tert-ブチルエステル

2-(5-ブロモ-1H-
イミダゾール-2-
イル)-ピロリジン-1-
カルボン酸tert-
ブチルエステル



2-メトキシカルボニル
アミノ-3-メチル-酪酸



【 3 3 9 5】

2-[5-(4'-クロロ-2'-シアノ-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (2g, 4.55mmol)、2-ブロモ-5-クロロ-ベンゾニトリル (985mg, 4.55mmol)、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (263mg, 0.228mmol) および炭酸カリウムの2M水溶液 (4.6mL, 9.2mmol) を、1,2-メトキシエタン (20mL) に懸濁させ、そして10分間脱気した。この攪拌反応混合物を、85℃まで21時間加熱し、次いで NaHCO_3 (250mL) の飽和水溶液に注いだ。その水相を酢酸エチルで3回抽出し、そして合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (65%~90% EtOAc/ヘキサン) により精製して、2-[5-(4'-クロロ-2'-シアノ-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た (1.65g, 81%)。

【 3 3 9 6】

2-[5-[2'-シアノ-4'-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[5-(4'-クロロ-2'-シアノ-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (1.68g, 3.74mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.43g, 5.61mmol)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (86mg, 0.0935mmol)、x-phos (214mg, 0.449mmol) および酢酸カリウム (1.10g, 11.22mmol) をジオキサン (20mL) に懸濁させ、そして窒素で10分間脱気した。この攪拌反応混合物を、90℃まで15時間加熱し、次いで冷却し、そして全ての所望の生成物が除かれるまで、酢酸エチルで溶出しながらシリカの床で濾過した。その液体を濃縮し、そして得られた残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (55%~80% EtOAc/ヘキサン) により精製して、2-[5-[2'-シアノ-4'-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た (1.57g, 78%)。

【 3 3 9 7】

(1-{2-[5-(2'-シアノ-4'-(2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-

ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-
 イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2-{
 5-[2'-シアノ-4'-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ビフェニ
 ル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.
 60g,2.96mmol)、2-(5-ブromo-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-
 ブチルエステル(935mg,2.96mmol)、Pd(PPh₃)₄(171mg,0.148mmol)、Pd(dppf)Cl₂(121mg,0.
 148mmol)および炭酸カリウムの2M水溶液(3mL,6mmol)を1,2-ジメトキシエタンに懸濁させ
 、そして11分間脱気した。この攪拌反応混合物を、85℃まで100分間加熱し、次いで重炭
 酸ナトリウムの飽和水溶液(200mL)に注ぎ、そして酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有
 機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロ
 マトグラフィー(5%~10% MeOH/DCM)により精製して、Suzukiカップリングした生成物を
 得た(438mg,23%)。この材料(174mg,0.268mmol)をジオキサン中4MのHCl(4mL)で処理した。
 溶解度が乏しかったので、2mLのジクロロメタンおよび4mLのDMFを添加した。40分間攪拌
 した後に、この混合物を濃縮した。その粗製残渣を、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メ
 チル-酪酸(103mg,0.590mmol)、HATU(255mg,0.670mmol)およびDMF(5mL)で処理し、そして0
 °Cまで冷却した。DIPEA(0.470mL,2.68mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を4時間攪拌
 し、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液(200mL)に注ぎ、そして酢酸エチルで3回抽出した。合
 わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。その粗製残渣をDMFおよ
 び水に入れ、そして逆相分取HPLCにより精製して、(1-{2-[5-(2'-シアノ-4'-{2-[1-(2-
 メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4
 -イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メ
 チル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(75mg,37%)。(MeOH-d₄, 400 MHz)
 8.19-7.35(m,11H),5.18(m,2H),4.24(m,2H),4.03-4.86(m,4H),3.65(s,6H),2.37-2.00(
 m,10H),1.00-0.90(m,12H); MS (ESI) m/z 764 [M + H]⁺。

【3398】

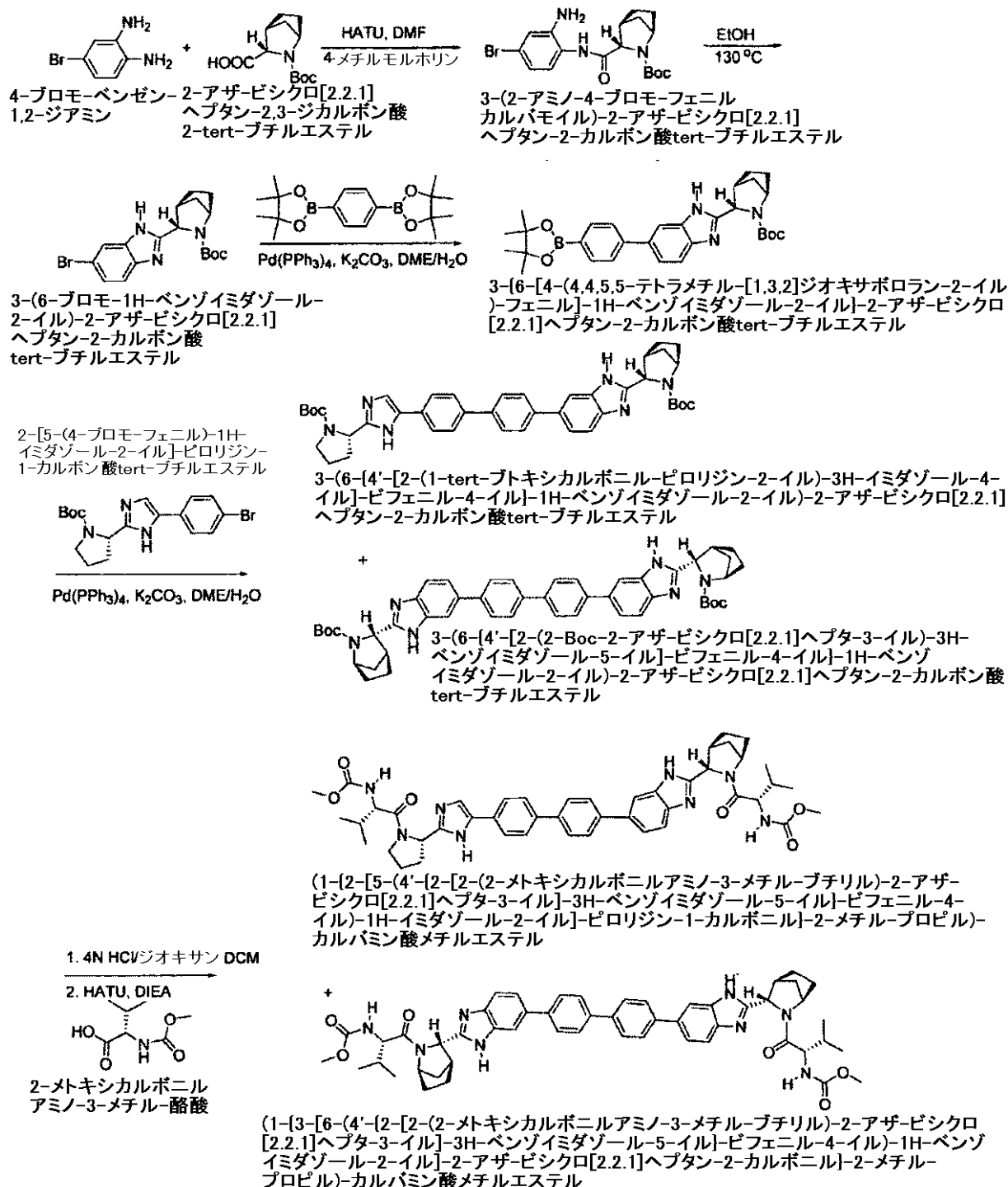
(実施例DAおよびDB)

【3399】

10

20

【化 770】



10

20

30

40

【3400】

3-(2-アミノ-4-プロモ-フェニルカルバモイル)-2-アザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-アザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル(0.327g,1.36mmol,1当量)、4-プロモ-ベンゼン-1,2-ジアミン(0.507g,2.71mmol,2当量)および4-メチルモルホリン(0.299mL,2当量)の、10mLのDMF中の溶液に、HATU(0.543g,1.05当量)を添加した。この反応混合物を、室温で1時間攪拌し、次いで濃縮して体積を減少させた。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして希NaHCO₃水溶液およびブラインで洗浄した。その有機層を濃縮して体積を減少させ、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,20%~80% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、位置

50

2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルのLCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₂H₄₈N₆O₄: 700.87; Found: 701.1 (M+H⁺).

【3404】

(1-{2-[5-(4'-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DA)および(1-{3-[6-(4'-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DB):ジオキサン中4NのHCl(3mL)を、3mLのDCM中の3-(6-{4'-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルと3-(6-{4'-[2-(2-Boc-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルとの混合物(163mg,0.233mmol)に添加し、そしてこの反応混合物を、室温で2時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そして減圧下で一晩乾燥させた。その残渣をDMF(3mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(2.1当量,85mg)、4-メチルモルホリン(6当量,0.15mL)、続いてHATU(2当量,181mg)を添加した。反応混合物を0℃で50分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルに溶解し、そして希重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(GEMINI,5%~100% MeCN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、(1-{2-[5-(4'-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DA)(102mg)および副生成物である(1-{3-[6-(4'-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DB)(10.6mg)を得た。

【3405】

実施例DA: ¹H-NMR: 300MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.13(s, 1H), 7.95-7.80(m, 12H), 7.40-7.20(m, 2H), 5.18-5.10(m, 1H), 4.76(m, 1H), 4.55(m, 1H), 4.20-4.10(m, 3H), 3.92-3.78(m, 3H), 3.55(d, 6H), 2.76(m, 1H), 2.40-1.55(m, 10H), 0.95-0.78(m, 12 H)。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₆H₅₄N₈O₆: 814.97; Found: 815.4 (M+H⁺).

【3406】

実施例DB(副生成物): ¹H-NMR: 300MHz, (DMSO-d₆) δ: 7.95-7.72(m, 14H), 7.38-7.24(m, 2H), 4.75(m, 2H), 4.55(m, 2H), 4.24-4.16(m, 3H), 3.55(d, 6H), 2.76(m, 2H), 2.40-1.55(m, 9H), 0.95-0.78(m, 12 H)。

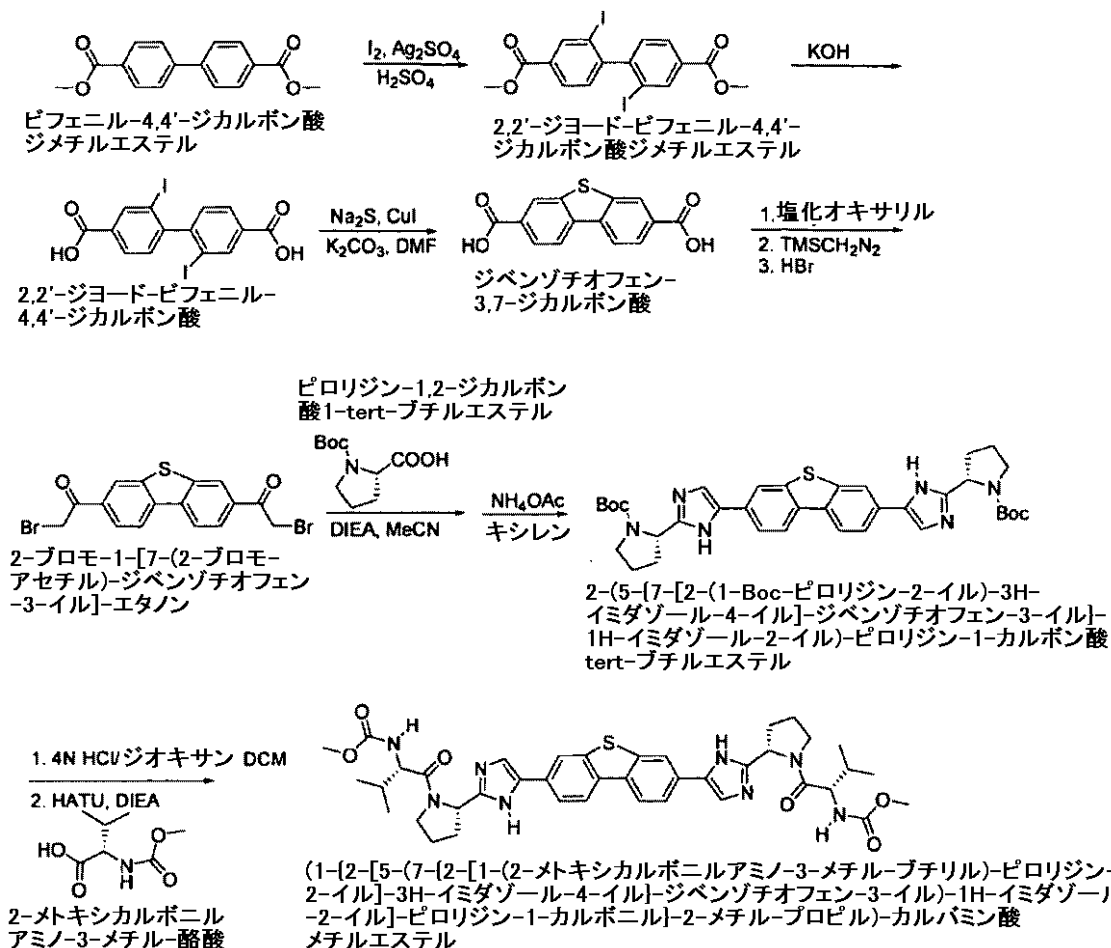
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₂H₅₈N₈O₆: 891.07; Found: 891.4 (M+H⁺).

【3407】

(実施例DC)

【3408】

【化 7 7 1】



【 3 4 0 9 】

2,2'-ジヨード-ビフェニル-4,4'-ジカルボン酸ジメチルエステル:ビフェニル-4,4'-ジカルボン酸ジメチルエステル(5g,18.5mmol)および硫酸銀(17g,54.5mmol)を、60mLの濃硫酸に、激しく攪拌しながらに溶解した。ヨウ素(11g,43.3mmol)を少しずつ添加して紫色溶液を得、これを室温で1時間攪拌した。この反応混合物を、80℃まで一晩加熱した。この反応混合物を冷却し、氷水およびチオ硫酸ナトリウムの溶液に注いだ。褐色の固体が形成され、濾過し、そして減圧下80℃で乾燥させた。この褐色の固体をSoxhlet抽出器を使用して、メタノールで2バッチで抽出した。生成物が、抽出中に結晶化した。結晶を集めて乾燥させて、黄色固体2,2'-ジヨード-ビフェニル-4,4'-ジカルボン酸ジメチルエステル(5.7g,59%)を得た。

【 3 4 1 0 】

2,2'-ジヨード-ビフェニル-4,4'-ジカルボン酸:2,2'-ジヨード-ビフェニル-4,4'-ジカルボン酸ジメチルエステル(3.24g,6,21mmol)を20mLのTHFに溶解し、そしてKOH(1.02g,2.5当量)を添加し、続いて5mLの水を添加した。この反応物を、室温で一晩攪拌した。この反応物を、50℃まで7時間加熱した。この反応物を室温まで冷却した。有機溶媒をロータリーエバポレーターにより除去した。その水層を濃HClで酸性化して、単白色の固体を得た。この固体を濾過し、そして減圧下で一晩乾燥させて、生成物である2,2'-ジヨード-ビフェニル-4,4'-ジカルボン酸を得た(2.74g,収率89%)。

【 3 4 1 1 】

ジベンゾチオフェン-3,7-ジカルボン酸:2,2'-ジヨード-ビフェニル-4,4'-ジカルボン酸(450mg,0.912mmol,1当量)および炭酸カリウム(189mg,1.5当量)の、5mLのDMF中の混合物を100℃まで加熱して、赤褐色混合物を得た。硫化ナトリウム(36mg,0.5当量)およびヨウ化銅(I)(17mg,0.1当量)を添加し、そして反応混合物を、Arのゆっくりした気流下で150℃

まで加熱した。CuI(100mg)を添加し、続いて硫化ナトリウム(100mg)を添加した。この反応物を150℃で一晩維持した。この反応混合物を25mLの水で希釈し、そして活性炭(10g)を添加した。この混合物を、10分間還流し、次いで、CELITEパッドで6NのHCL(50mL)中で濾過し、そして水で洗浄した。固体が形成され、室温まで冷却し、濾過し、そして洗浄および乾燥させて、生成物であるジベンゾチオフェン-3,7-ジカルボン酸を得た(179mg,72%)。

【3412】

2-ブロモ-1-[7-(2-ブロモ-アセチル)-ジベンゾチオフェン-3-イル]-エタノン:ジベンゾチオフェン-3,7-ジカルボン酸(179mg,0.644mmol)、塩化オキサリル(0.56mL,6.44mmol)および1滴のDMFの、6mLのDCM中の混合物を、室温で一晩攪拌した。得られた曇った黄色の溶液を濃縮し、そしてトルエンと一緒にエバポレートした。その残渣を6mLのDCMに懸濁させ、そして0℃まで冷却した。TMSジアゾメタン(1mL,3当量)を、この反応混合物に滴下により添加した。この反応物を0℃で1時間攪拌し、次いで、室温まで一晩温めた。この混合物を濃縮して、褐色固体を得た。この固体を5mLの酢酸エチルに懸濁させ、そしてHOAc中5.7MのHBr(0.28mL,2.5当量)で0℃で処理した。この混合物を2時間かけて室温まで温めた。次いで室温で1時間攪拌した。固体の重炭酸ナトリウムを添加し、そして30分間攪拌した。この混合物を、重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、そしてエチルアセテートで3回抽出した。その有機層を濃縮して体積を減少させ、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,20%~80% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、不純な生成物2-ブロモ-1-[7-(2-ブロモ-アセチル)-ジベンゾチオフェン-3-イル]-エタノンを得た。

【3413】

2-(5-{7-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ジベンゾチオフェン-3-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:
上記不純な2-ブロモ-1-[7-(2-ブロモ-アセチル)-ジベンゾチオフェン-3-イル]-エタノン、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(2.1当量)、およびDIEA(2.07当量)の、5mLのMeCN中の混合物を、室温で一晩攪拌した。この混合物を濃縮して体積を減らし、そして酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、そして濃縮して体積を減少させた。その残渣を1.5mLのキシレンに溶解し、そして酢酸アンモニウム(65mg,15当量)を添加した。この反応物を、110℃まで2日間加熱した。この混合物をEtOAcで希釈し、そして飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。その有機層を濃縮して体積を減少させ、そして分取逆相HPLC(GEMINI,5%~100% MeCN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、2-(5-{7-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ジベンゾチオフェン-3-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(12.4mg)。LCMS-ESI⁻: calc'd for C₃₆H₄₂N₆O₄S: 654.82; Found: 655.0 (M+H⁺)。

【3414】

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ジベンゾチオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DC):ジオキサンの4NのHCl(1mL)を、2-(5-{7-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ジベンゾチオフェン-3-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(12.4mg,0.014mmol)に添加し、そしてこの反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そして減圧下で一晩乾燥させた。その残渣をDMF(1mL)に溶解し、そしてこの溶液に2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(2.08当量,5.1mg)、4-メチルモルホリン(6当量,9.2μL)、続いてHATU(2.04当量,10.9mg)を添加した。反応混合物を、0℃で90分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(GEMINI,5%~100% MeCN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ジベンゾチオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メ

チルエステル(実施例DC)を得た(8.1mg, 58%)。

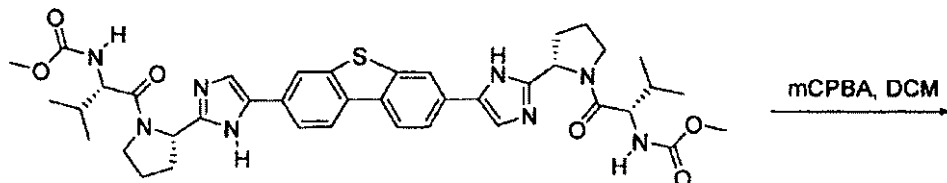
$^1\text{H-NMR}$: 300MHz, ($\text{CD}_3\text{OD-d}_4$) δ : 8.41-8.25(m, 4H), 7.92-7.78(m, 4H), 5.22(m, 2H), 4.22(m, 2H), 4.08(m, 2H), 3.86(m, 2H), 3.62(d, 6H), 2.60-2.50(m, 2H), 2.30-1.92(m, 8H), 0.97-0.82(m, 12 H)。LCMS-ESI $^+$: calc'd for $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_6\text{S}$: 768.92; Found: 769.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【3415】

(実施例DD)

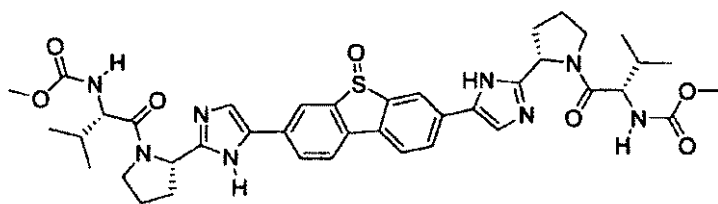
【3416】

【化772】



(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-5-オキソ-5H-5 λ^4 -ジベンゾチオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

10



(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-5-オキソ-5H-5 λ^4 -ジベンゾチオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

20

【3417】

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-5-オキソ-5H-5 λ^4 -ジベンゾチオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DD): (1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ジベンゾチオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.0041mmol, 4mg)を1mLのDCMに溶解し、そして-40℃まで冷却した。mCPBA(0.4mg, 0.9当量)を添加した。この反応混合物を、-40℃で2時間攪拌し、そして2時間かけて0℃まで温め、次いで一晩で室温まで温めた。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO_4)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(GEMINI, 5%~100% $\text{ACN}/\text{H}_2\text{O}$ + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、黄色粉末(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-5-オキソ-5H-5 λ^4 -ジベンゾチオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DD)を得た(0.6mg)。

30

40

$^1\text{H-NMR}$: 300MHz, ($\text{CD}_3\text{OD-d}_4$) δ : 8.36(m, 2H), 8.18-7.90(m, 6H), 5.22(m, 2H), 4.19(m, 2H), 4.05(m, 2H), 3.84(m, 2H), 3.61(d, 6H), 2.56-1.96(m, 10H), 0.97-0.84(m, 12 H)。LCMS-ESI $^+$: calc'd for $\text{C}_{40}\text{H}_{48}\text{N}_8\text{O}_6\text{S}$: 768.92; Found: 769.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

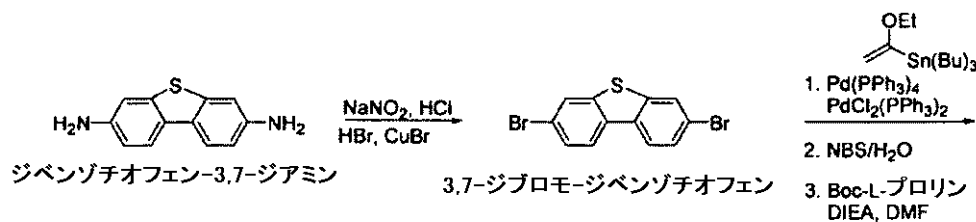
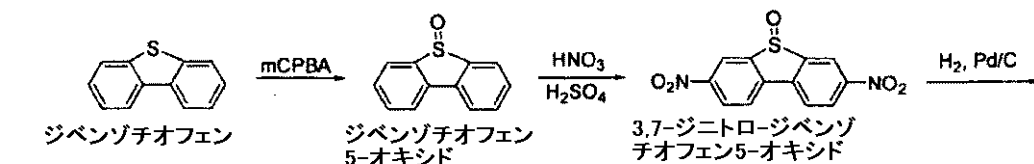
【3418】

(実施例DE)

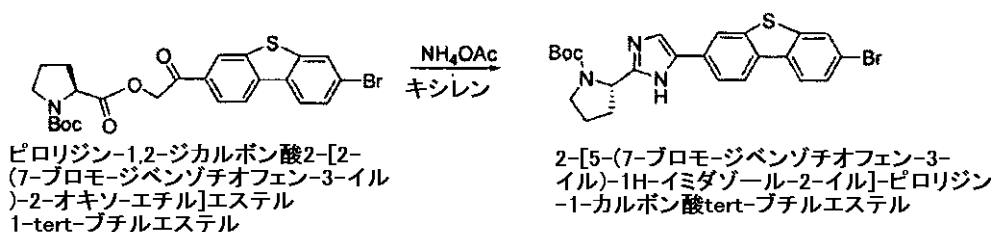
【3419】

50

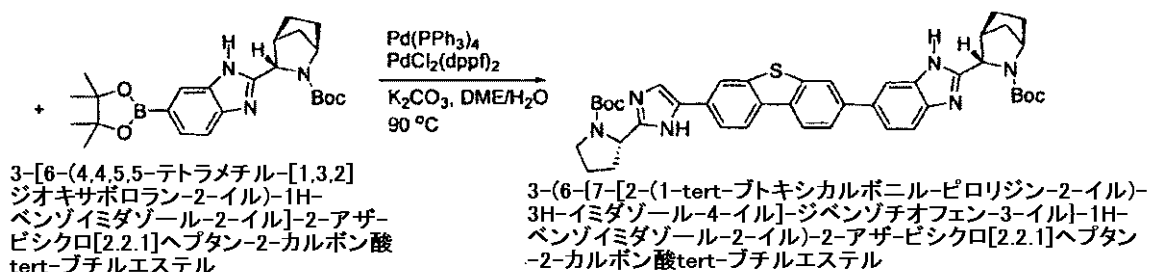
【化 7 7 3】



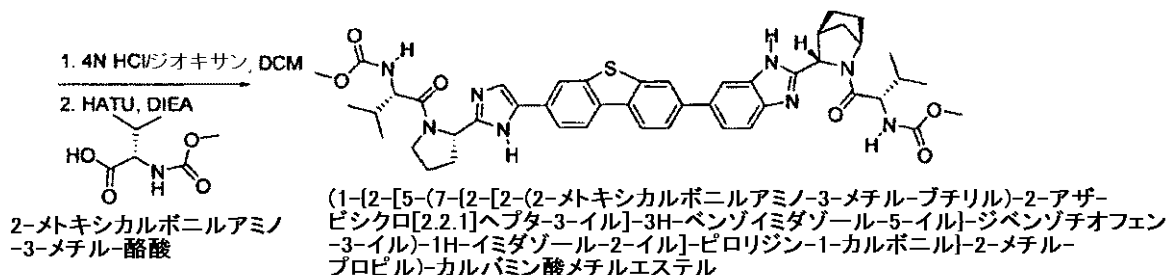
10



20



30



【3 4 2 0】

ジベンゾチオフエン 5-オキシド: 71mL のクロロホルム中の mCPBA (8.27g, 36.9mmol) の溶液を 30 分間かけて、89mL のクロロホルム中の溶液ジベンゾチオフエンに -35℃ で滴下により添加した。この反応混合物を -35℃ で 1 時間攪拌し、次いで、室温まで温めた。この反応を飽和重炭酸ナトリウム水溶液でクエンチした。その有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液で 2 回洗浄し、そして MgSO_4 で乾燥させ、濃縮して体積を減少させて、オフホワイトの固体を得た。この固体を還流中のエタノールに溶解し、そして室温までゆっくりと冷却して、白色結晶性固体ジベンゾチオフエン 5-オキシドを得た (5.65g, 76%)。LCMS-ESI⁻: calc'd for $\text{C}_{12}\text{H}_8\text{OS}$: 200.26; Found: 200.9 ($\text{M}+\text{H}^+$)。 40

【3 4 2 1】

3,7-ジニトロ-ジベンゾチオフエン 5-オキシド: ジベンゾチオフエン 5-オキシド (5.34g, 26.7mmol) の濃硫酸 (120mL) 中の溶液を 6℃、まで冷却した。内部温度が 10℃ に留まるように、硝酸 (108mL) をゆっくりと添加した。この反応物を、10℃ で 30 分間攪拌し、次いで 30 分 50

間かけて、室温まで温めた。この反応混合物を水に注ぐと、沈殿物が形成された。この沈殿物を水で洗浄し、そして乾燥させて、黄色固体3,7-ジニトロ-ジベンゾチオフェン5-オキシドを得た(7.8g, 依然としていくらかの水および無機物質を含む)。

【3422】

ジベンゾチオフェン-3,7-ジアミン: 2 バッチの上記固体の3,7-ジニトロ-ジベンゾチオフェン5-オキシドを、45psiで、エタノール(各バッチについて250mL)中で、10%炭素担持Pd(各バッチについて0.46g)で2時間水素化した。2つのバッチを合わせ、そしてCELITEで濾過して、橙色溶液を得た。塩化水素ガスをこの溶液に吹き込んで、(pH1で)沈殿物を形成させた。この沈殿物を濾過し、そして少量のエタノールで洗浄し、そして減圧下で乾燥させて、橙色固体ジベンゾチオフェン-3,7-ジアミンを得た(2.46g)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₂H₁₀N₂S: 214.29; Found: 215.0 (M+H⁺)。 10

【3423】

3,7-ジブromo-ジベンゾチオフェン:ジベンゾチオフェン-3,7-ジアミン(2.46g, 8.57mmol)の、水(16mL)および濃HCl(4.3mL)中の懸濁物を、5°C(内部温度)まで冷却した。亜硝酸ナトリウム(1.54g, 25.67mmol)の水(5mL)中の溶液を、その内部温度が10°Cを超えないように、滴下により添加した。1時間後、この反応混合物を、CuBr(1.8g, 12.55mmol)の48% HBr(18mL)中の溶液に注いだ。この混合物を1Lの3つ口フラスコに、水(100mL)を使用して移し、そして2時間還流した。この反応混合物を冷却し、そして氷水混合物に注いだ。沈殿物が形成され、濾過により集め、乾燥させ、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 0%~10% MeOH/酢酸エチル)により精製して、白色固体3,7-ジブromo-ジベン 20

【3424】

ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(7-ブromo-ジベンゾチオフェン-3-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル:

[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)(3%, 69mg, 0.098mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(3%, 113mg, 0.098mmol)を、3,7-ジブromo-ジベンゾチオフェン(1.12g, 3.27mmol)およびトリブチル(1-エトキシビニル)スズ(1.2当量, 1.33mL)の、25mLのジオキサン中の混合物に添加した。この反応物を、Ar下で80°Cまで一晩加熱した。この反応物を室温まで冷却した。8mLの水を添加し、続いてNBS(1当量, 699mg)を添加した。この反応物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して体積を減少させ、そして減圧下で乾燥させて残渣を得、これを次の工程において使用した。 30

【3425】

その残渣を20mLの無水DMFに溶解した。Boc-L-Pro-OH(4当量, 2.815g)を添加し、続いて20mLのMeCNおよび15mLのDMF中のDIEA(3.5当量, 1.60mL)を滴下により添加した。この反応物を、室温で一晩攪拌した。この反応粗製物をEtOAcで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 0%~50% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(7-ブromo-ジベンゾチオフェン-3-イル)-2-オキソ-エチル] 40

エステル1-tert-ブチルエステル(593mg, 収率33%)およびビス生成物を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₄H₂₄BrNO₅S: 518.42; Found: 541.9(M+Na⁺)。 40

【3426】

2-[5-(7-ブromo-ジベンゾチオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:10mLのキシレンを、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(7-ブromo-ジベンゾチオフェン-3-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル(514mg, 0.99mmol)および酢酸アンモニア(20当量, 1.53g)の混合物に添加した。この混合物を、マイクロ波中140°Cで60分間加熱した。この混合物をEtOAcで希釈し、そして飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。その有機層を濃縮して体積を減少させ、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 20%~80% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2- 50

[5-(7-ブロモ-ジベンゾチオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(391mg, 収率79%)。LCMS-ESI⁻: calc'd for C₂₄H₂₄BrN₃O₂S: 498.44; Found: 499.9(M+Na⁺)。

【3427】

3-(6-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ジベンゾチオフェン-3-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル: 2-[5-(7-ブロモ-ジベンゾチオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(300mg, 0.48mmol, 1当量)、3-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチル
10
エステル(1.1当量, 530mg)、[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)(3%, 12mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(3%, 17mg)および2N炭酸カリウム水溶液(3.3当量, 0.8mL)の、2mLのDME中の混合物を、アルゴン下で80℃まで5時間加熱した。この反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 20%~100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、黄色泡状物3-(6-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ジベンゾチオフェン-3-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(245mg, 収率70%)。LCMS-ESI⁻: calc'd for C₄₂H₄₆N₆O₄S: 730.92; Found: 731.2(M+H⁺)。
20

【3428】

(1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ジベンゾチオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DE): ジオキサン中4NのHCl(3mL)を、3mLのDCM中の3-(6-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ジベンゾチオフェン-3-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(141mg, 0.194mmol)に添加した。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そして減圧下で一晩乾燥させた。その残渣をDMF(4mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(2.08
30
当量, 71mg)、4-メチルモルホリン(6当量, 0.12mL)、続いてHATU(2.04当量, 150mg)を添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 0%~20% MeOH/酢酸エチル)、続いて分取逆相HPLC(GEMINI, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、(1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ジベンゾチオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DE)を得た(121mg, 59%)。

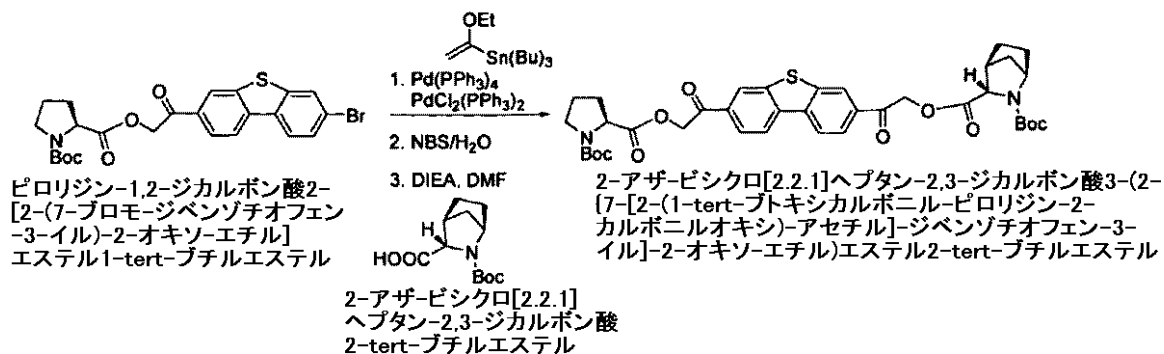
¹H-NMR: 300MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.60-8.40(m, 4H), 8.16(m, 1H), 8.01(m, 1H), 7.90(m, 2H), 7.76(m, 1H), 7.33(m, 2H), 5.15(m, 1H), 4.76(m, 1H), 4.56(d, 1H), 4.22-4.08(m, 3H), 3.85(m, 2H), 3.55(d, 6H), 2.76(m, 1H), 2.30-1.50(m, 9H), 0.96-0.75(m, 12 H). ¹⁹F-NMR: 300MHz, (CD₃OD-d₄) δ: -112.88. LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₆H₅₂N₈O₆S: 845.02; Found: 845.4 (M+H⁺)。
40

【3429】

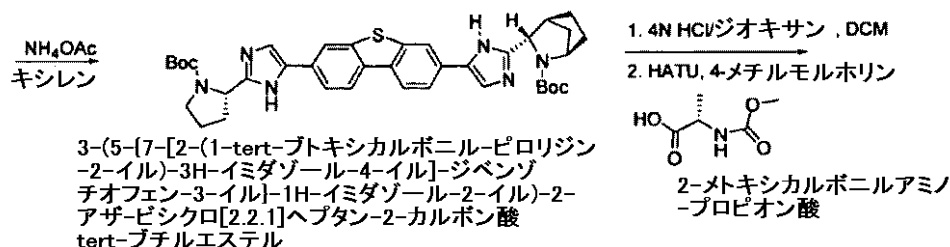
(実施例DF)

【3430】

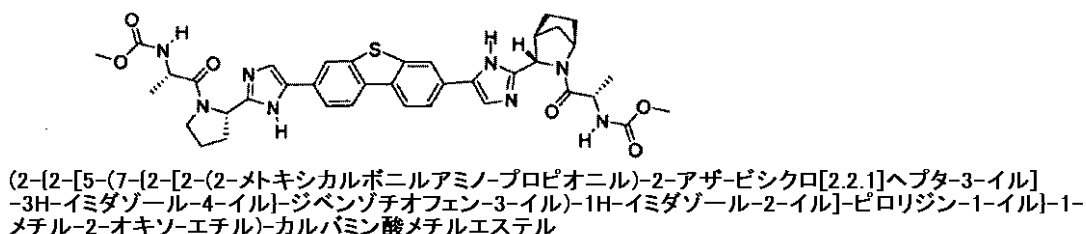
【化 7 7 4】



10



20



【 3 4 3 1】

2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸3-(2-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-アセチル]-ジベンゾチオフエン-3-イル]-2-オキソ-エチル)エステル2-tert-ブチルエステル:

30

[1,1'-ビス(トリフェニルホスフィン)ジクロロパラジウム(II)(3%, 14mg, 0.02mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(3%, 23mg, 0.02mmol)を、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(7-ブromo-ジベンゾチオフエン-3-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル(345mg, 0.665mmol)およびトリブチル(1-エトキシビニル)スズ(1.2当量, 0.269mL)の、5mLのジオキサン中の混合物に添加した。この反応物を、Ar下で80°Cまで4時間加熱した。この反応物を室温まで冷却した。1.5mLの水を添加し、続いてNBS(1当量, 142mg)を添加した。この反応物を室温で1時間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO_4)、濃縮して体積を減少させ、そして減圧下で乾燥させて残渣を得、これを次の工程において使用した。

40

【 3 4 3 2】

その残渣を4mLの無水DMFに溶解した。2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル(2当量, 321mg, 1.33mmol)を添加し、続いて4mLのMeCNおよび3mLのDMF中のTEA(2.2当量, 204mg)を滴下により添加した。この反応物を、室温で一晩撹拌した。この反応粗製物をEtOAcで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO_4)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 0%~50% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸3-(2-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-アセチル]-ジベンゾチオフエン-3-イル]-2-オキソ-エチル)エステル2-tert-ブ

50

チルエステルを黄色残渣として得た(92.5mg, 収率19%)。LCMS-ESI⁻: calc'd for C₃₈H₄₄N₂O₁₀S: 720.83; Found: 743.2 (M+Na⁺)。

【3433】

3-(5-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ジベンゾチオフエン-3-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル: 3mLのキシレンを2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸3-(2-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-アセチル]-ジベンゾチオフエン-3-イル}-2-オキソ-エチル)エステル2-tert-ブチルエステル(92.5mg, 0.128mmol)および酢酸アンモニア(20当量, 198mg)に添加した。この混合物を、マイクロ波中140℃で60分間加熱した。この混合物をEtOAcで希釈し、そして飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。その有機層を濃縮して体積を減少させ、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 20%~80% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、3-(5-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ジベンゾチオフエン-3-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(62mg, 収率71%)。LCMS-ESI⁻: calc'd for C₃₈H₄₄N₆O₄S: 680.86; Found: 681.2 (M+H⁺)。

【3434】

(2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ジベンゾチオフエン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-1-メチル-2-オキソ-エチル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DF): ジオキサン中4NのHCl(1mL)を、2mLのDCM中の3-(5-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ジベンゾチオフエン-3-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(62mg, 0.091mmol)に添加した。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そして減圧下で一晩乾燥させた。その残渣をDMF(2mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸(2.08当量, 28mg)、4-メチルモルホリン(6当量, 0.06mL)、続いてHATU(2.04当量, 71mg)を添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 0%~20% MeOH/酢酸エチル)、続いて分取逆相HPLC(GEMINI, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、(2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ジベンゾチオフエン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-1-メチル-2-オキソ-エチル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DF)を得た(52.7mg, 60%)。

¹H-NMR: 300MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.60-8.40(m, 4H), 8.12(m, 2H), 8.01(m, 1H), 7.92(m, 2H), 7.57-7.40(m, 2H), 5.15(m, 1H), 4.70(m, 1H), 4.50-4.30(m, 3H), 3.54(d, 6H), 2.76(m, 1H), 2.42-1.50(m, 6H), 1.30-1.10(m, 12 H)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₂H₄₄N₈O₆S: 738.86; Found: 739.3 (M+H⁺)。

【3435】

(実施例DG)

【3436】

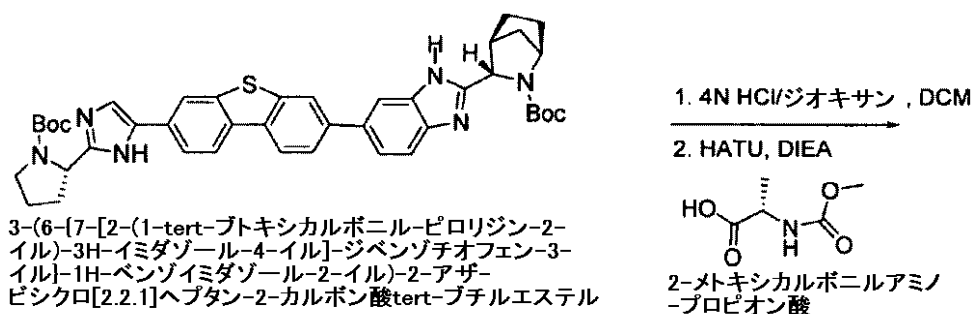
10

20

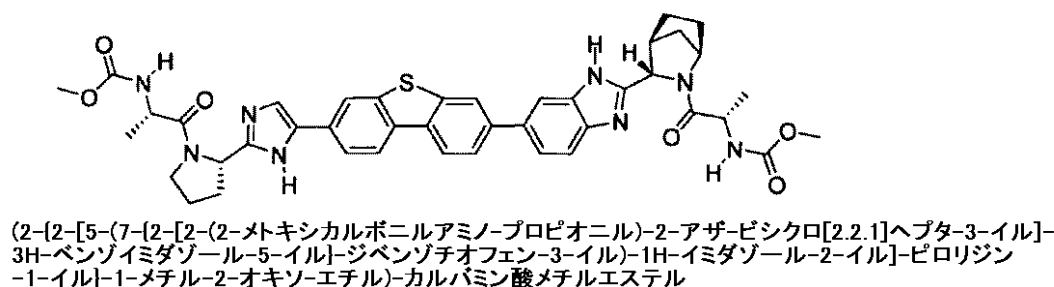
30

40

【化 7 7 5】



10



20

【 3 4 3 7】

(2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ジベンゾチオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-1-メチル-2-オキソ-エチル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DG): ジオキサン中4NのHCl(2mL)を、3mLのDCM中の3-(6-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ジベンゾチオフェン-3-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(103mg, 0.141mmol)に添加した。この反応混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そして減圧下で一晩乾燥させた。その残渣をDMF(2mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸(2.08当量, 43mg)、4-メチルモルホリン(6当量, 0.093mL)、続いてHATU(2.04当量, 109mg)を添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 0%~20% MeOH/酢酸エチル)、続いて分取逆相HPLC(GEMINI, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、(2-{2-[5-(7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ジベンゾチオフェン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-1-メチル-2-オキソ-エチル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DG)を得た(91.3mg, 80%)。

30

40

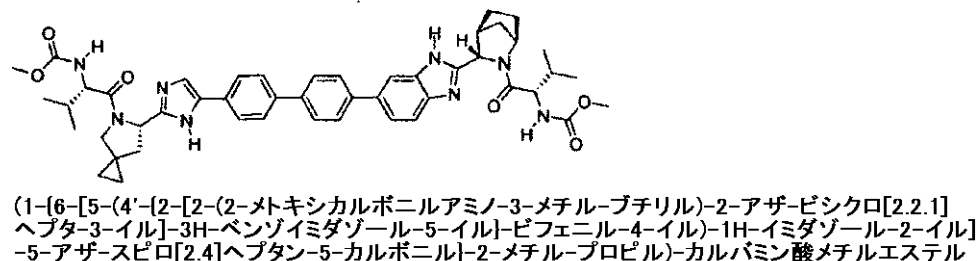
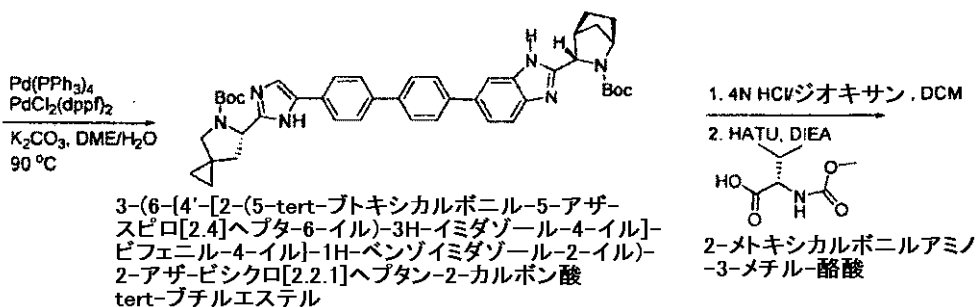
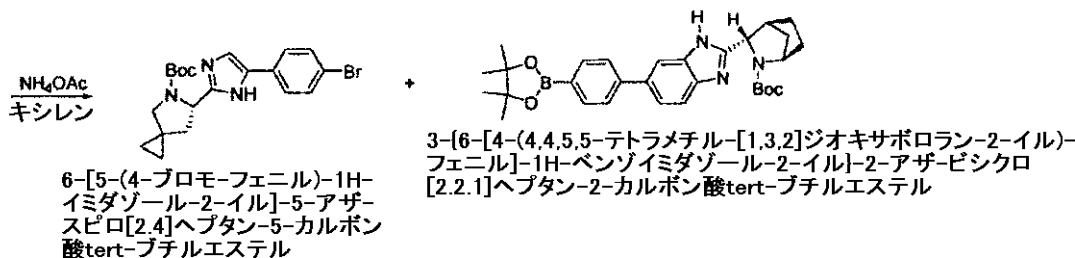
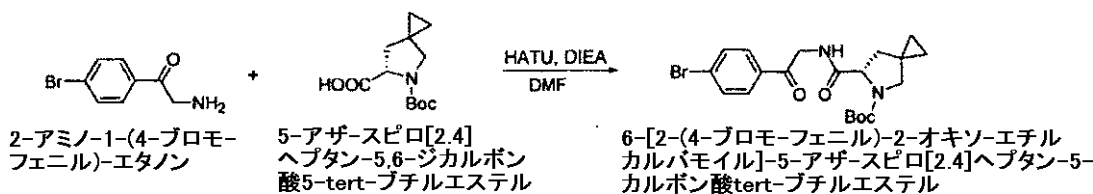
¹H-NMR: 300MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.60-8.52(m, 2H), 8.44(m, 2H), 8.15(m, 1H), 8.05(m, 1H), 7.92(m, 2H), 7.80(m, 2H), 7.56-7.42(m, 2H), 5.15(m, 1H), 4.70(m, 1H), 4.50-4.30(m, 3H), 3.54(d, 6H), 2.76(m, 1H), 2.42-1.50(m, 12H), 1.30-1.10(m, 6H)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₂H₄₄N₈O₆S: 788.91; Found: 789.4 (M+H⁺)。

【 3 4 3 8】

(実施例DH)

【 3 4 3 9】

【化 7 7 6】



10

20

30

【3 4 4 0】

6-[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸tert-ブチルエステル:5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5,6-ジカルボン酸5-tert-ブチルエステル(350mg, 1.45mmol)をDMF(5mL)中のHATU(551mg, 1.45mmol)と混合し、そしてこの混合物を室温で30分間攪拌した。2mLのDMF中の2-アミノ-1-(4-ブロモ-フェニル)-エタノンビスHCl塩(416mg, 1.45mmol)を添加し、続いてDIEA(3.5当量, 0.88mL)を0℃で滴下により添加した。この反応物を0℃で40分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 20%~100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、6-[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(424mg, 67%)。LCMS-ESI: calc'd for C₂₀H₂₅BrN₂O₄: 437.33; Found: 460.1 (M+Na⁺)。

40

【3 4 4 1】

6-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸tert-ブチルエステル:15mLのキシレンを、6-[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸tert-ブチルエステル(424mg, 0.97mmol)および酢酸アンモニウム(20当量, 1.5g)に添加した。この混合物を、マイクロ波中140℃で60分間加熱した。この混合物をEtOAcで希釈し、そして飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。その有機層を濃縮して体積を減少させ、そしてフラッシュカラムクロマ

50

トグラフィー(シリカゲル,20%~80% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、6-[5-(4-ブ
ロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸 *tert*-
ブチルエステルを得た(249mg,収率61%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₀H₂₄BrN₃O₂
: 418.33; Found: 418. (M+H⁺)。

【3442】

3-(6-{4'-[2-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル)-3H-イ
ミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシ
クロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル:6-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-
イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル(
101mg,0.243mmol,1当量)、3-{6-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-
イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-
カルボン酸 *tert*-ブチルエステル(150mg,0.291mmol,1.2当量)、テトラキス(トリフェニル
ホスフィン)パラジウム(5%,17mg)および2M炭酸カリウム水溶液(5当量,0.73mL)の、1.5mL
のDME中の混合物を、Ar下で90℃まで一晩加熱した。この反応混合物を冷却し、そして酢
酸エチルに溶解し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ
(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,50%~100%
酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、3-(6-{4'-[2-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-5-ア
ザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-ベン
ゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエ
ステルを得た(53mg,収率26%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₅₀N₆O₄: 726.91;
Found: 727.2 (M+H⁺)。

【3443】

(1-{6-[5-(4'-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシ
クロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イ
ミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-
カルバミン酸メチルエステル(実施例DH):ジオキサン中4NのHCl(2mL)を、2mLのDCM中の3-(
6-{4'-[2-(5-*tert*-ブトキシカルボニル-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル)-3H-イミダ
ゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[
2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル(53mg,0.073mmol)に添加し、そしてこ
の反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そして減圧下で一晩乾
燥させた。その残渣をDMF(1mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミ
ノ-3-メチル-酪酸(2.1当量,26.6mg)、4-メチルモルホリン(6当量,0.048mL)、続いてHATU(
2当量,56mg)を添加した。反応混合物を0℃で50分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチ
ルに溶解し、そして希重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)
、濃縮し、そして分取逆相HPLC(GEMINI,5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製し
た。生成物を凍結乾燥させて、(1-{6-[5-(4'-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メ
チル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル
}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボ
ニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DH)を得た(41.6mg,53%)

¹H-NMR: 300MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.13(s, 1H), 7.95-7.80(m, 9H), 7.69(m, 2H), 7.40-7.24(
m, 2H), 5.25(m, 1H), 4.76(m, 1H), 4.55(m, 1H), 4.20-3.80(m, 3H), 3.55(d, 6H), 2.74(m, 2H), 2
.40-1.55(m, 10H), 0.95-0.65(m, 12 H)。

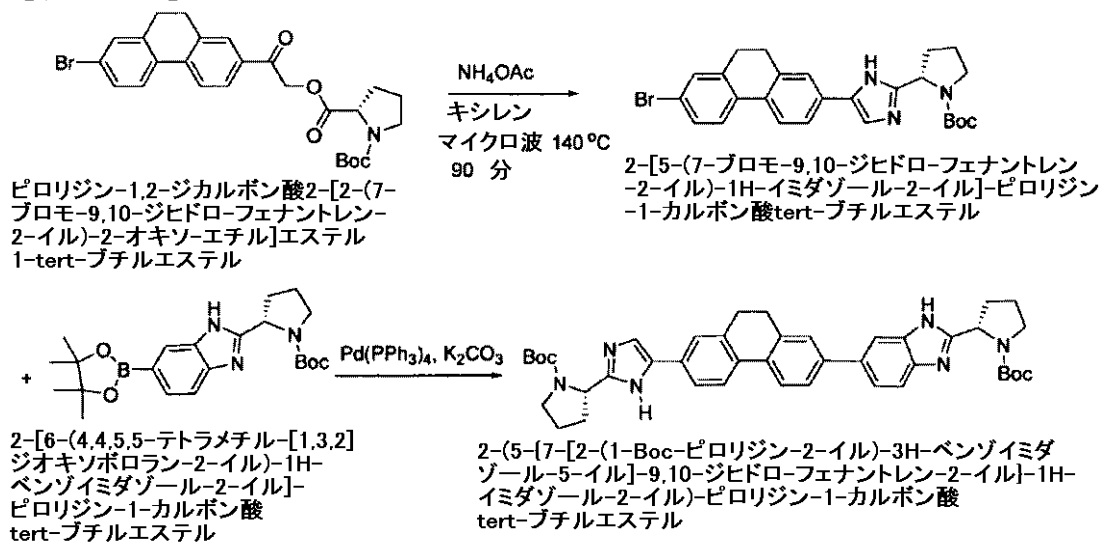
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₆H₅₄N₈O₆: 841.01; Found: 841.5 (M+H⁺)。

【3444】

(実施例DI)

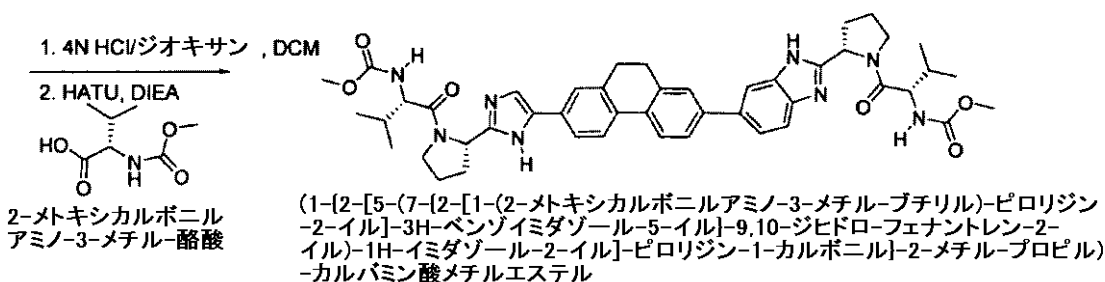
【3445】

【化 7 7 7】



10

20



30

40

50

【3 4 4 6】

2-[5-(7-ブロモ-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: 10mLのキシレンおよび10mLのDMEを、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(7-ブロモ-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル(480mg, 0.935mmol)および酢酸アンモニア(20当量, 1.44g)の混合物に添加した。この混合物を、マイクロ波中140°Cで90分間加熱した。この混合物をEtOAcで希釈し、そして飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。その有機層を濃縮して体積を減少させ、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 20%~80% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-[5-(7-ブロモ-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(246mg, 収率53%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₆H₂₈BrN₃O₂: 494.42; Found: 495.5 (M+H⁺)。

【3 4 4 7】

2-(5-{7-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: 2-[5-(7-ブロモ-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(246mg, 0.497mmol)、2-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1当量, 206mg)、[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)(5%, 20mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(5%, 29mg)および酢酸カリウム(2当量, 137mg)の、5mLのDMEおよび1mLの水中の混合物を、80°Cまで100分間加熱した。この反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 20%~100% 酢酸

エチル/ヘキサン)により精製して、2-(5-{7-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(220mg,収率63%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₂H₄₈N₆O₄: 700.87; Found: 701.1(M+H⁺)。

【3448】

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例A):ジオキサン中4NのHCl(2mL)を、1mLのDCM中の2-(5-{7-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(220mg,0.314 mmol)に添加し、そしてこの反応混合物を、室温で4時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そして減圧下で一晩乾燥させた。その残渣をDMF(3mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(2.1当量,116mg)、ジイソプロピルエチルアミン(5当量,270 μL)、続いてHATU(2当量,239mg)を添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルに溶解し、そして希重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(GEMINI,5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DI)を得た(115mg,45%)。

¹H-NMR: 300MHz, (CD₃OD-d₄) δ: 8.02-7.95(m, 3H), 7.95-7.80(m, 3H), 7.66-7.62(m, 4H), 5.40-5.23(m, 2H), 4.22(m, 2H), 4.16(m, 2H), 3.96-3.82(m, 2H), 3.62(s, 6H), 3.00(s, 4H), 2.60(m, 2H), 2.40-2.18(m, 6H), 2.08(m, 2H), 0.95-0.85(m, 12 H)。

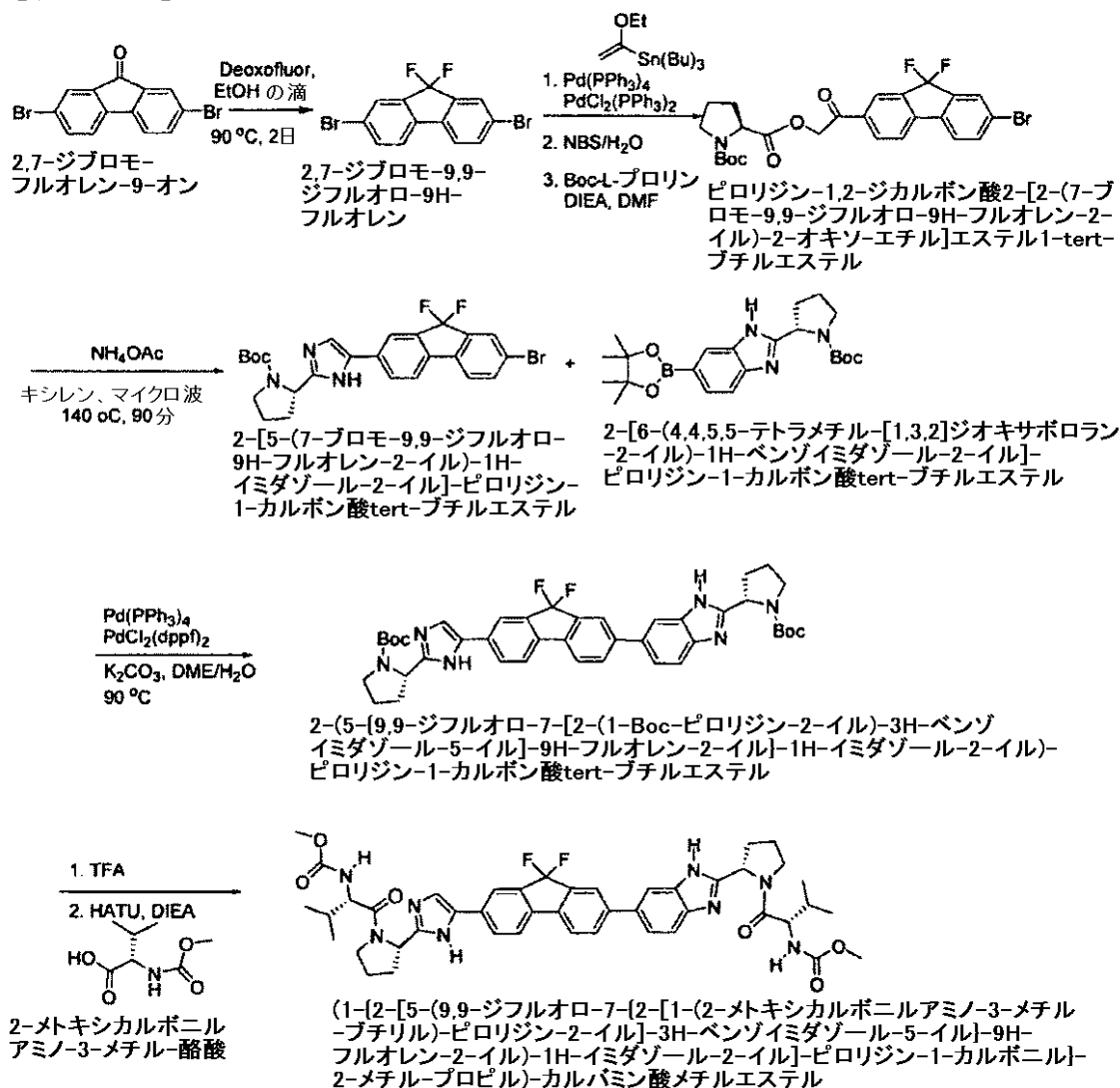
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₆H₅₄N₈O₆: 814.97; Found: 815.4 (M+H⁺)。

【3449】

(実施例DJ)

【3450】

【化 7 7 8】



10

20

30

【3 4 5 1】

2,7-ジブロモ-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン:Deoxofluor(ビス(2-メトキシエチル)アミノサルファートリフルオリド, 12mL)を2,7-ジブロモ-フルオレン-9-オン(3グラム, 8.87mmol)に添加し、続いて2滴のエタノールを添加した。この反応混合物を90°Cまで加熱した。この反応を、分析用HPLCおよびTLC(純粋なヘキサン中)により監視した。その生成物は、その出発物質よりも非極性である。この反応は、2日後に完了した。この反応混合物を冷却し、氷水に注ぎ、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液により中和し、次いで酢酸エチルを使用して抽出し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で2回洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO_4)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 0%~20% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、生成物である2,7-ジブロモ-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレンを得た(3.1グラム, 収率97%)。

40

$^1\text{H-NMR}$: 300MHz, (CDCl_3) δ : 7.76(s, 2H), 7.62(d, 2H), 7.42(d, 2H). F-NMR : 300MHz, (CDCl_3) δ : -111.57.

【3 4 5 2】

ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(7-ブロモ-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル:[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)(5%, 82mg)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(5%, 115mg)を、2,7-ジブロモ-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン(720mg, 3mmol)

50

)およびトリブチル(1-エトキシビニル)スズ(1当量,0.677mL)の、12mLのジオキサン中の混合物に添加した。この反応物を、アルゴン下で70℃まで4時間加熱した。この反応物を室温まで冷却した。3mLの水を添加し、続いてNBS(1当量,356mg)を添加した。この反応物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルに溶解し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮して体積を減少させた。その残渣を15mLの無水DMFに溶解した。Boc-L-Pro-OH(4当量,1.72g)を添加し、続いて5mLのMeCNおよび5mLのDMF中のDIEA(3.5当量,1.22mL)を滴下により添加した。この反応物を室温で3時間攪拌した。この反応粗製物をEtOAcで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,20%~100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(7-ブromo-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステルを得た(363mg,収率34%)。LCMS-ESI⁻: calc'd for C₂₅H₂₄BrF₂N₃O₅: 536.36; Found: 560.0(M+Na⁺), 535.9 (M-H).

【3453】

2-[5-(7-ブromo-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:10mLのキシレンを、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(7-ブromo-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル(363mg,0.677mmol)および酢酸アンモニア(20当量,1.04g)の混合物に添加した。この混合物をマイクロ波中140℃で90分間加熱した。この混合物をEtOAcで希釈し、そして飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。その有機層を濃縮して体積を減少させ、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,20%~80% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-[5-(7-ブromo-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(324mg,収率81%)。LCMS-ESI⁻: calc'd for C₂₅H₂₄BrF₂N₃O₂: 516.38; Found: 517.9 (M+H⁺).

【3454】

2-(5-{9,9-ジフルオロ-7-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-9H-フルオレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[5-(7-ブromo-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(137mg,0.265mmol)、2-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1当量,110mg)、[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)(5%,11mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(5%,16mg)および炭酸カリウム(2当量,73mg)の、4mLのDMEおよび2mLの水中の混合物を、90℃まで2時間加熱した。この反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルに溶解し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,20%~100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-(5-{9,9-ジフルオロ-7-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-9H-フルオレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(83mg,収率43%)。LCMS-ESI⁻: calc'd for C₄₁H₄₄F₂N₆O₄: 722.82; Found: 723.1(M+H⁺).

【3455】

(1-{2-[5-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DJ):TFA(2mL)2-(5-{9,9-ジフルオロ-7-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-9H-フルオレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(83mg,0.115mmol)に添加し、そしてこの反応混合物を室温で4時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そして減圧下で一晩乾燥させた。その残渣をDMF(3mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(2当量,40mg)、ジイソプロピルエチルアミン(6当量,120 μL)、続いてHATU(2当

量, 88mg) を添加した。反応混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルに溶解し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相 HPLC (GEMINI, 5% ~ 100% ACN/H₂O + 0.1% TFA) により精製した。生成物を凍結乾燥させて、(1-{2-[5-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)]-ピロリジン-2-イル]}-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル (実施例 DJ) を得た (37mg, 39%)。

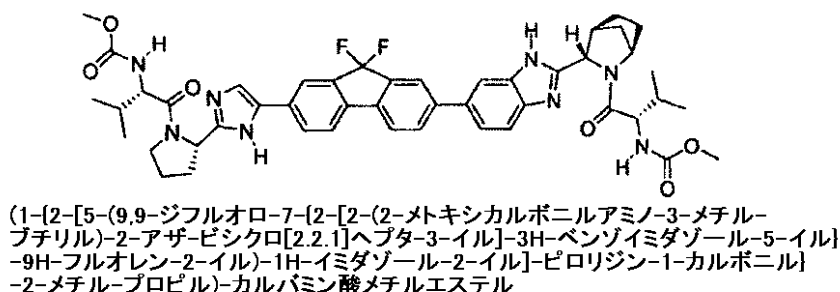
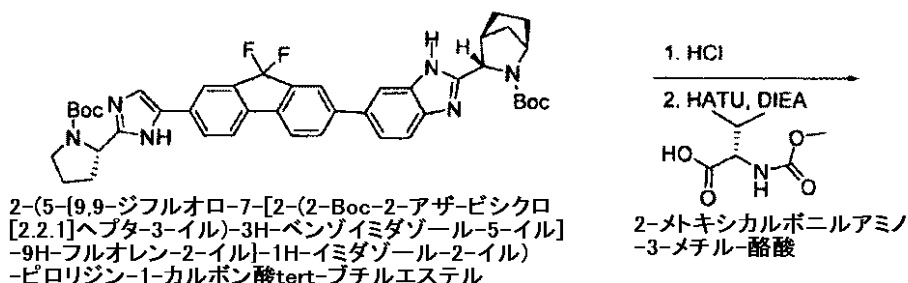
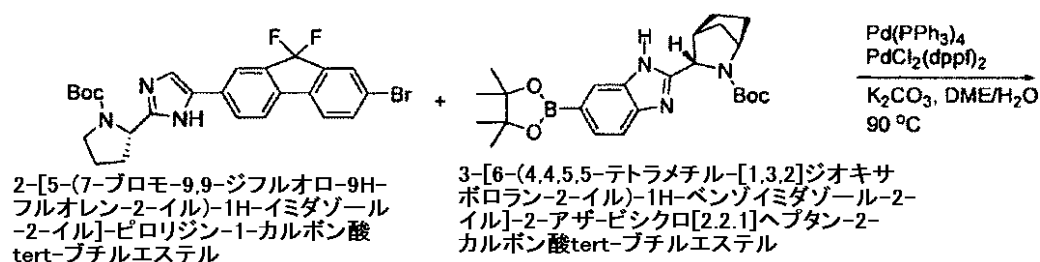
¹H-NMR: 300MHz, (CD₃OD-d₄) δ : 8.05-7.82 (m, 9H), 5.40-5.22 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 4.00-3.82 (m, 2H), 3.62 (s, 6H), 2.60 (m, 2H), 2.42-2.18 (m, 6H), 2.08 (m, 2H), 0.95-0.85 (m, 12 H). ¹⁹F-NMR: 300MHz, (CD₃OD-d₄) δ : -112.88. LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₅H₅₀F₂N₈O₆: 836.93; Found: 837.3 (M+H⁺).

【 3 4 5 6 】

(実施例 DK)

【 3 4 5 7 】

【 化 7 7 9 】



【 3 4 5 8 】

2-(5-{9,9-ジフルオロ-7-[2-(2-Boc-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-9H-フルオレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: 2-[5-(7-ブromo-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (324mg, 0.627mmol)、3-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.1当量, 304mg)、[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) (3%, 15mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (3%, 22mg) および炭酸カ

リウム(3.3当量,285mg)の、10mLのDMEおよび3mLの水中の混合物を、アルゴン下で90℃まで3時間加熱した。この反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,20%~100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-(5-{9,9-ジフルオロ-7-[2-(2-Boc-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-9H-フルオレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(361mg,収率77%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₃H₄₆F₂N₆O₄: 748.86; Found: 749.2(M+H⁺)。

【3459】

(1-{2-[5-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DK): ジオキサン中4NのHCl(2mL)を2-(5-{9,9-ジフルオロ-7-[2-(2-Boc-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-9H-フルオレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(361mg,0.482mmol)に添加し、そしてこの反応混合物を室温で4時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そして減圧下で一晩乾燥させた。その残渣をDMF(5mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(2当量,169mg)、ジイソプロピルエチルアミン(6当量,0.5mL)、続いてHATU(2当量,367mg)を添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルに溶解し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,0%~20% MeOH/酢酸エチル)、続いて分取逆相HPLC(GEMINI,5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、(1-{2-[5-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(285mg,59%)。

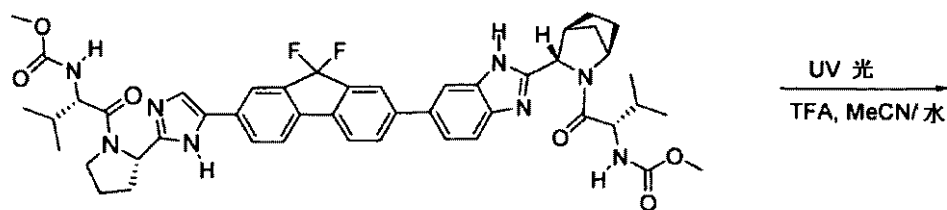
¹H-NMR: 300MHz, (CD₃OD-d₄) δ: 8.05-7.82(m,9H), 5.40-5.22(m,2H), 4.72(m,1H), 4.39(d,1H), 4.239d,1H), 4.17(m,1H), 3.91(m,2H), 3.62(d,6H), 2.98(m,1H), 2.58(m,1H), 2.37-2.18(m,4H), 2.18-1.92(m,4H), 1.80(m,2H), 1.09-0.85(m,12 H). ¹⁹F-NMR: 300MHz, (CD₃OD-d₄) δ: -112.88. LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₅₂F₂N₈O₆ 862.96; Found: 863.5 (M+H⁺)。

【3460】

(実施例DL)

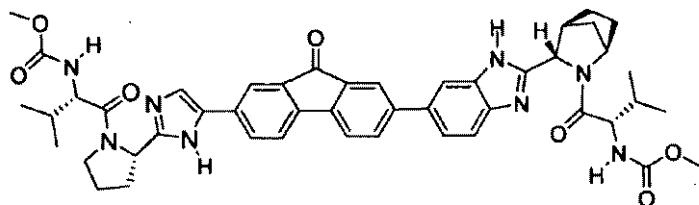
【3461】

【化 7 8 0】



(1-{2-[5-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-
ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-9H-フルオレン-2-イル)-1H-
イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

10



(1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-
3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-9-オキソ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン
-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

20

【 3 4 6 2】

(1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ピシクロ
[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-9-オキソ-9H-フルオレン-2-
イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバ
ミン酸メチルエステル(実施例DL):

(1-{2-[5-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-
2-アザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-9H-フルアレ
ン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-
カルバミン酸メチルエステル(10mg)を、MeCN(1mL)および水(1mL)に溶解した。1滴のTFAを
添加した。この混合物を長波長UV光で室温で2時間処理した。この反応粗製物を濃縮して
体積を減少させ、そして分取逆相HPLC(GEMINI, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により
精製した。生成物を凍結乾燥させて、(1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-
3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-
イル}-9-オキソ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボ
ニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DL)を得た(3.7mg)。

30

¹H-NMR: 300MHz, (CD₃OD-d₄) δ: 8.05-7.82(m, 9H), 5.27(m, 2H), 4.72(m, 1H), 4.37(d, 1H),
4.23(d, 1H), 4.19(m, 1H), 3.91(m, 2H), 3.62(d, 6H), 2.98(m, 1H), 2.58(m, 2H), 2.37-2.18(m, 4H),
2.18-1.92(m, 4H), 1.80(m, 2H), 1.09-0.85(m, 12 H)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇
H₅₂F₂N₈O₆ 840.97; Found: 841.6 (M+H⁺)。

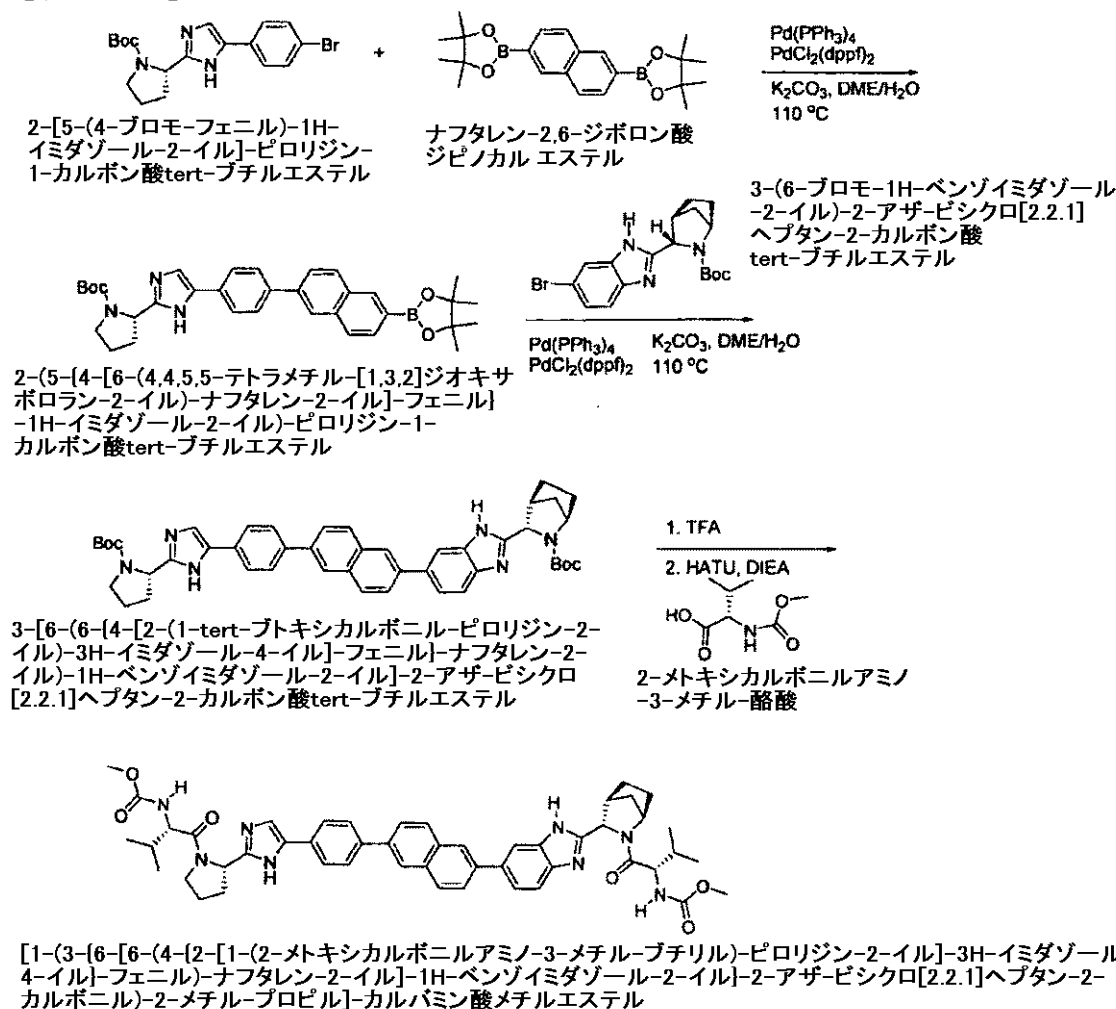
【 3 4 6 3】

(実施例DM)

【 3 4 6 4】

40

【化 7 8 1】



10

20

【3 4 6 5】

2-(5-{4-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: 2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (1.079g, 2.737mmol)、ナフタレン-2,6-ジボロン酸ドミニカル (dominical) エステル (5当量, 5.2g, 13.68mmol)、[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) (5%, 96mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (5%, 158mg) および炭酸カリウム (5当量, 757mg) の、40mLのDMEおよび10mLの水中の混合物を、アルゴン下で110℃まで2時間加熱した。この反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 20%~100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-(5-{4-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(730mg, 収率47%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₄H₄₀BN₃O₄: 565.51; Found: 566.1 (M+H⁺)。

30

40

【3 4 6 6】

3-[6-(6-{4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ナフタレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル: 2-(5-{4-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-フェニル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (216mg, 0.382mmol)、3-(6-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブ

50

チルエステル(1当量,150mg,0.382mmol)、[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)(5%,16mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(5%,22mg)および炭酸カリウム(2当量,106mg)の、4mLのDMEおよび1mLの水中の混合物を、アルゴン下で90℃まで5時間加熱した。この反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,20%~100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、3-[6-(6-{4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ナフタレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(100mg,収率35%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₆H₅₀N₆O₄: 750.93; Found: 751.2 (M+H⁺)。 10

【3467】

[1-(3-{6-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ナフタレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(実施例DM):TFA(2mL)を3-[6-(6-{4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ナフタレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(100mg,0.133mmol)に添加し、そしてこの反応混合物を室温で2時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、そして減圧下で一晩乾燥させた。その残渣をDMF(2mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(2当量,47mg)、ジイソプロピルエチルアミン(6当量,0.14mL)、続いてHATU(2当量,101mg)を添加した。反応混合物を0℃で30分間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(GEMINI,5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、[1-(3-{6-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ナフタレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(実施例DM)を得た(19.7mg,17%)。 20

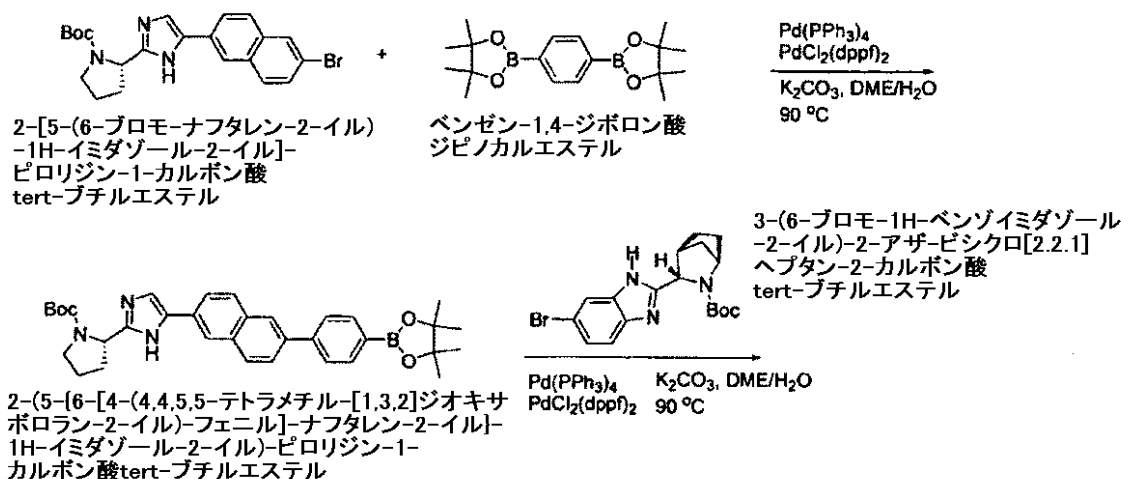
¹H-NMR: 300MHz, (CD₃OD-d₄) δ: 8.13-7.82(m,14H), 5.40-5.22(m,2H), 4.98(m,1H), 4.72(m,1H), 4.38(d,1H), 4.22(m,1H), 4.10(m,2H), 3.92(m,2H), 3.66(d, 6H), 2.98(m,1H), 2.58(m,1H), 2.37-2.18(m,4H), 2.18-1.92(m,4H), 1.80(m,2H), 1.09-0.85(m,12 H)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₀H₅₆N₈O₆: 865.03; Found: 866.3 (M+H⁺)。 30

【3468】

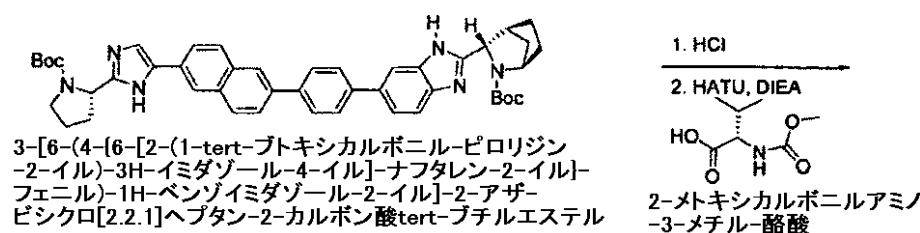
(実施例DN)

【3469】

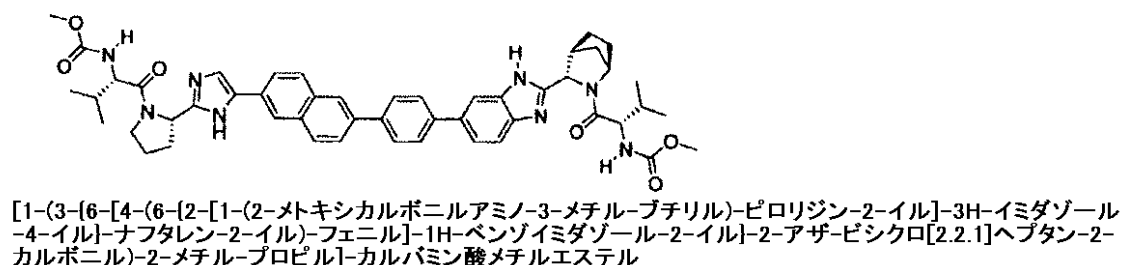
【化 7 8 2】



10



20



30

【3 4 7 0】

2-(5-{6-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(615mg,1.39mmol)、ベンゼン-1,4-ジボロン酸ジピノカルエステル(5当量,2.3g,6.95mmol)、[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)(5%,57mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(5%,80mg)および炭酸カリウム(3当量,576mg)の、20mLのDMEおよび10mLの水中の混合物を、Ar下で90℃まで1時間加熱した。この反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,20%~100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-(5-{6-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(488mg,収率62%)。LCMS-ESI⁻: calc'd for C₃₄H₄₀BN₃O₄: 565.51; Found: 566.2 (M+H⁺)。

40

【3 4 7 1】

3-[6-(4-{6-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-(5-{6-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-

50

イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(248mg,0.438mmol,1.1当量)、3-(6-プロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(1当量,156mg,0.399mmol)、[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)(3%,10mg)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(3%,14mg)および炭酸カリウム(3.3当量,182mg)の、4mLのDMEおよび2mLの水中の混合物を、アルゴン下で90℃まで1時間加熱した。この反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル,20%~100% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、3-[6-(4-{6-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(178mg,収率59%)。LCMS-ESI⁻: calc'd for C₄₆H₅₀N₆O₄: 750.93; Found: 751.3 (M+H⁺)。 10

【3472】

[1-(3-{6-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(実施例DN):ジオキサン中4NのHCl(1mL)を、2mLのDCM中の3-[6-(6-{4-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ナフタレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(100mg,0.133mmol)に添加し、そしてこの反応混合物を室温で3時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、そして減圧下で一晩乾燥させた。その残渣をDMF(2mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(2当量,83mg)、ジイソプロピルエチルアミン(6当量,0.25mL)、続いてHATU(2当量,180mg)を添加した。反応混合物を0℃で30分間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチルに溶解し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(GEMINI,5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、[1-(3-{6-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(実施例DN)を得た(102mg,50%)。 20

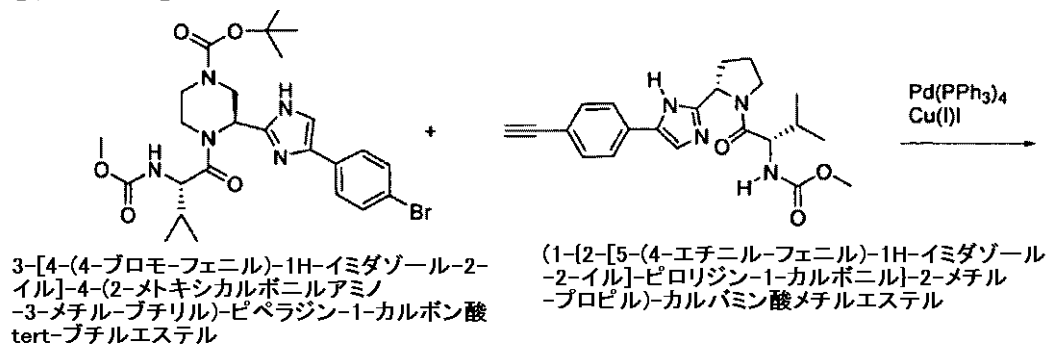
¹H-NMR: 300MHz, (CD₃OD-d₄) δ: 8.13-7.82(m, 14H), 5.40-5.22(m, 2H), 4.98(m, 1H), 4.72(m, 1H), 4.38(d, 1H), 4.22(m, 1H), 4.10(m, 2H), 3.92(m, 2H), 3.66(d, 6H), 2.98(m, 1H), 2.58(m, 1H), 2.37-2.18(m, 4H), 2.18-1.92(m, 4H), 1.80(m, 2H), 1.09-0.85(m, 12 H)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₀H₅₆N₈O₆: 865.03; Found: 866.4 (M+H⁺)。 30

【3473】

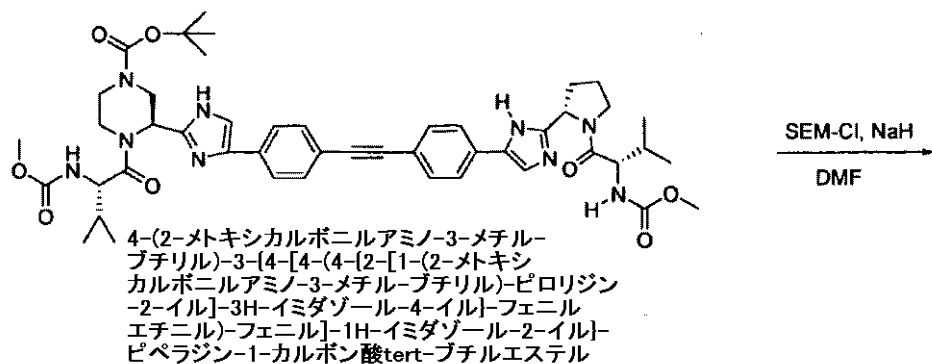
(実施例DO)

【3474】

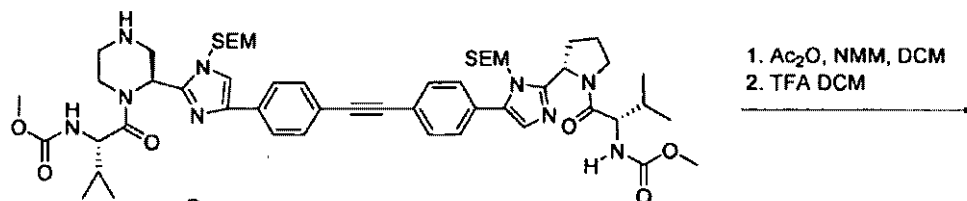
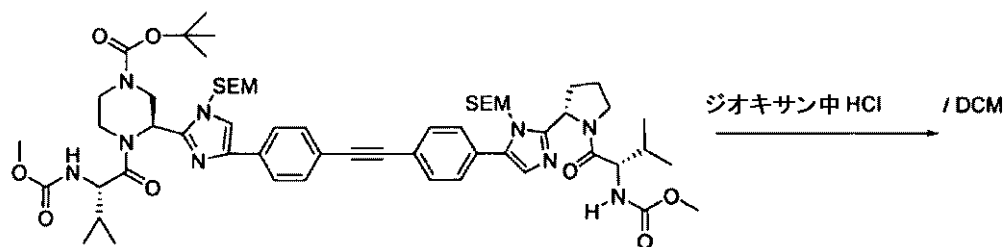
【化 7 8 3】



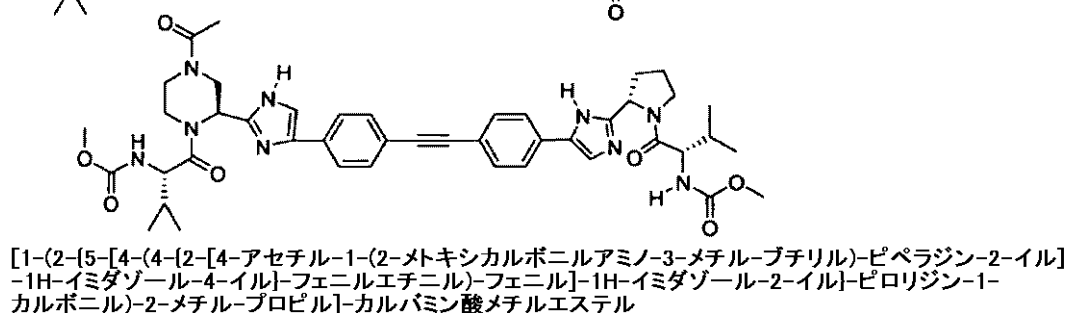
10



20



30



40

【3 4 7 5】

4-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:3-[4-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(600

50

mg, 1.06mmol) を、(1-{2-[5-(4-エチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(503mg, 1.27mmol) および Pd(PPh₃)₄ (122mg, 0.106mmol) とアルゴン雰囲気下で合わせた。DMF (アルゴンで脱気した) を添加し、続いてトリエチルアミン (1.47mL, 10.6mmol) およびヨウ化銅(I) (20.0mg, 0.106mmol) を添加した。この混合物を 80℃ で加熱した。20 分後、揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc (MeOH 10% を含む) /ヘキサン) により半精製し、生成物である 4-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た (542mg)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₅₉N₉O₈: 878.0 (M⁺); Found: 878.5 (M+H⁺)。 10

【3476】

SEM 保護されたイミダゾール中間体: 4-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (512mg, 0.586mmol) を DMF (10mL) に溶解した。水素化ナトリウム (鉱油中 60%, 56mg) を 0℃ で添加し、続いて SEM-Cl (0.217mL) を添加した。2 時間後、その溶媒を減圧中で除去し、そしてその粗製物質を、DCM と水との間で分配した。その有機層を乾燥させ、そしてその粗製物質をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、591mg の SEM 保護されたイミダゾール生成物を得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₉H₈₇N₉O₁₀Si₂: 1138.6 (M⁺); Found: 1138.7 (M+H⁺)。 20

【3477】

脱 Boc ピペラジン材料: 上記 SEM 保護されたイミダゾール物質を DCM (2.5mL) に室温で溶解した。HCl (ジオキサン中 4M, 5mL) を添加し、そして得られた懸濁物の室温での攪拌を続けた。60 分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去し、そして粗製物質をさらに精製せずに次の反応において使用した。

【3478】

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-アセチル-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピペラジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル (実施例 A): 上記脱 Boc ピペラジン物質 (139mg, 0.129mmol) を NMM (0.057mL) を含有する DCM (3mL) に室温で溶解した。無水酢酸 (0.0183mL) を添加し、そして室温での攪拌を続けた。60 分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物質を、DCM (5mL) と TFA (5mL) との混合物に溶解した。室温での攪拌を続けた。16 時間後、揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその物質を RP-HPLC (溶出液: 水/MeCN (0.1% TFA を含む)) により精製した。生成物を含む画分を合わせ、そして凍結乾燥して、生成物である [1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-アセチル-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピペラジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル (実施例 D0) を TFA 塩として得た (15.7mg)。 30

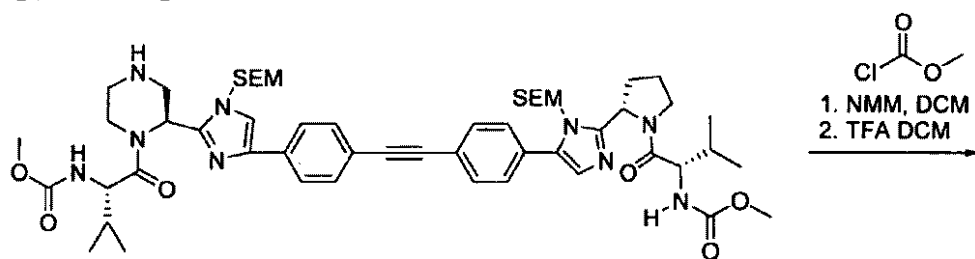
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₅₃N₉O₇: 819.9 (M⁺); Found: 820.4 (M+H⁺)。
¹H-NMR: 300MHz, (dms_o-d₆) δ: 8.07(m, 2 H), 7.91-7.68(m, 10H), 7.28(m, 2H), 5.64(m, 1H), 5.38(m, 1H), 5.17(m, 2H), 4.23(d, J=7.8Hz, 1H), 4.11(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.68(s, 3H), 3.66(s, 3H), 3.49-3.45(m, 2H), 3.15-3.02(m, 3H), 2.77(m, 1H), 2.58(m, 1H), 2.29-2.01(m, 5H), 1.07-0.83(m, 12H) ppm。 40

【3479】

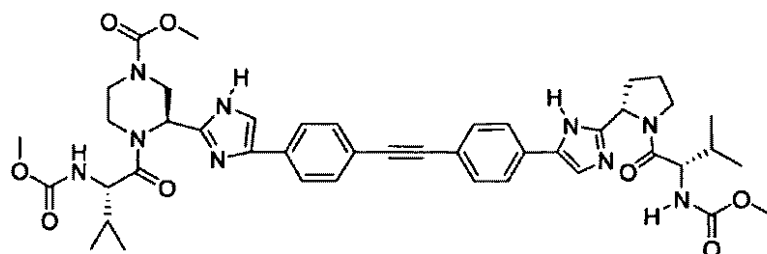
(実施例 DP)

【3480】

【化 7 8 4】



10



4-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-3-[4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸メチルエステル

20

【 3 4 8 1】

4-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピペラジン-1-カルボン酸メチルエステル(実施例DP):これを、[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-アセチル-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピペラジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(実施例DQ)と類似の様式で、無水酢酸の代わりにクロロギ酸メチルを用いて調製した。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₅₃N₉O₈: 835.4 (M⁺); Found: 835.9 (M+H⁺) 30

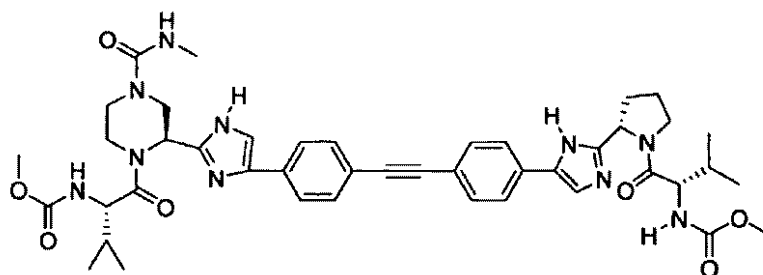
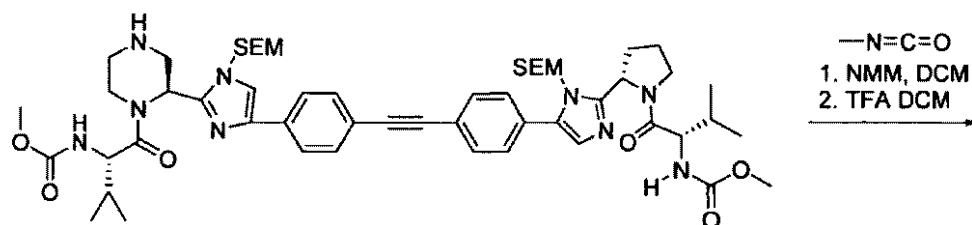
¹H-NMR: 300MHz, (dms_o-d₆) δ: 8.08(m, 1H), 7.76-7.54(m, 10H), 7.30(m, 2H), 5.58(m, 1H), 5.08(m, 1H), 4.36(m, 1H), 4.26(m, 1H), 4.03(m, 2H), 3.95 - 3.75(m, 4H), 3.50(m, 9H), 2.29(m, 1H), 2.13-1.95(m, 4H), 0.87-0.68(m, 12H) ppm。

【 3 4 8 2】

(実施例DQ)

【 3 4 8 3】

【化 7 8 5】



10

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-メチルカルバモイル-ピペラジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

【 3 4 8 4】

20

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-メチルカルバモイル-ピペラジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(実施例DQ):これを、[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-アセチル-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピペラジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(実施例DO)と類似の様式で、無水酢酸の代わりにイソシアナトメタンを用いて調製した。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₅₄N₁₀O₇: 834.9 (M⁺); Found: 835.4 (M⁺)

30

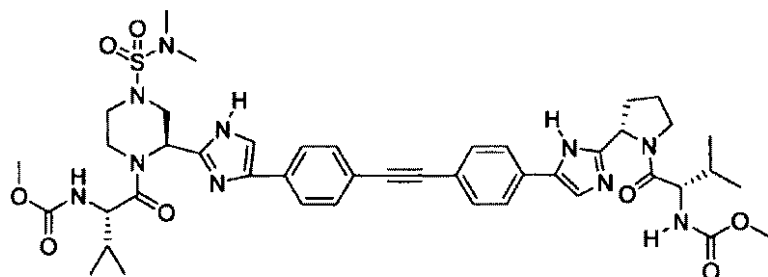
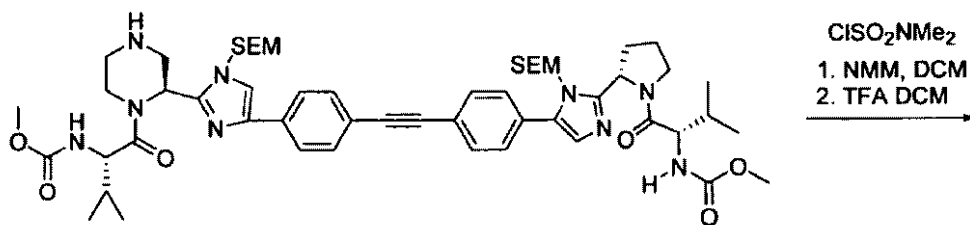
¹H-NMR: 300MHz, (dms_o-d₆) δ: 8.08(m, 1 H), 7.77-7.36(m, 10H), 7.36 - 7.24(m, 2H), 5.51(m, 1H), 5.07(m, 1H), 4.36(m, 1H), 4.07(m, 1H), 4.06(m, 2H), 3.95 - 3.75(m, 4H), 3.52 - 3.48(m, 9H), 2.34(m, 1H), 2.13-1.96(m, 4H), 0.90-0.78(m, 12H) ppm。

【 3 4 8 5】

(実施例DR)

【 3 4 8 6】

【化 7 8 6】



10

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-ジメチルスルファモイル-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピペラジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

【 3 4 8 7】

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-ジメチルスルファモイル-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピペラジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(実施例DR):これを、[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-アセチル-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピペラジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(実施例D0)と類似の様式で、無水酢酸の代わりにN,N-ジメチルスルフリルアミドクロリドを用いて調製した。

20

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₅₆N₁₀O₈S: 885.0 (M⁺); Found: 885.4 (M⁺)

¹H-NMR: 300MHz, (dms_o-d₆) δ: 8.05(m, 1 H), 7.91-7.52(m, 10H), 7.32 - 7.28(m, 2H), 5.72(s, 1H), 5.07(m, 1H), 4.39 - 4.06(m, 4H), 3.95 - 3.75(m, 4H), 3.52 - 3.48(m, 6H), 2.86 - 2.46(m, 6H), 2.12-1.95(m, 4H), 0.94-0.76(m, 12H) ppm。

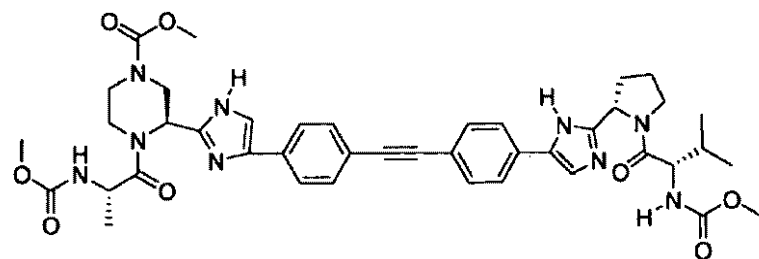
30

【 3 4 8 8】

(実施例DS)

【 3 4 8 9】

【化 7 8 7】



40

3-[4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸メチルエステル

【 3 4 9 0】

3-[4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]

50

}-4-(2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-ピペラジン-1-カルボン酸メチルエステル(実施例DS)を、4-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-3-{4-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピペラジン-1-カルボン酸メチルエステル(実施例DP)と類似の様式で、バリン誘導体化カルバメートの代わりに、対応するアニリン誘導体化カルバメートを用いて調製した。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₀H₄₉N₉O₈: 783.8 (M⁺); Found: 784.3 (M+H⁺)

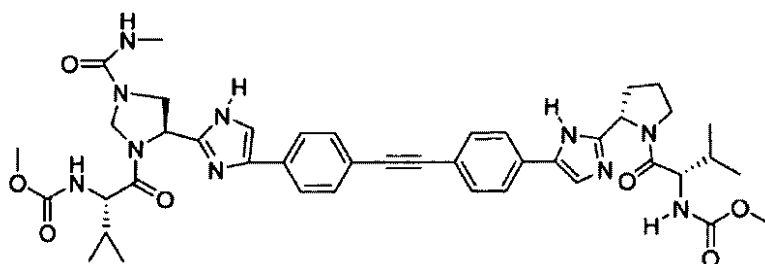
¹H-NMR: 300MHz, (dmso-d₆) δ: 8.08(m, 1 H), 7.95-7.80(m, 10H), 7.47(m, 1H), 7.30(m, 1H), 5.72(s, 1H), 5.55(s, 1H), 5.09(m, 1H), 4.58(m, 1H), 4.09(m, 1H), 3.89 - 3.80(m, 5H), 3.50 - 3.30(m, 9H), 2.29(m, 1H), 2.09-1.98(m, 4H), 1.21(m, 3H) 0.81-0.75(m, 6H) ppm.

【3491】

(実施例DT)

【3492】

【化789】



(1-{2-[5-(4-{4-[3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-1'-メチルカルバモイル-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H,1'H-[2,4']イミダゾリル-4-イル]-フェニルエチニル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

【3493】

(1-{2-[5-(4-{4-[3'-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-1'-メチルカルバモイル-2',3',4',5'-テトラヒドロ-1H,1'H-[2,4']イミダゾリル-4-イル]-フェニルエチニル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DT)を、[1-(2-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-メチルカルバモイル-ピペラジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(実施例DQ)と類似の様式で、ピペラジンカルボン酸の代わりに対応する4-アミノ-ピロリジン誘導体を用いて、実施例BUおよびDOに記載された方法論を使用して、調製した。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₃H₅₂N₁₀O₇: 820.9 (M⁺); Found: 821.4 (M⁺)

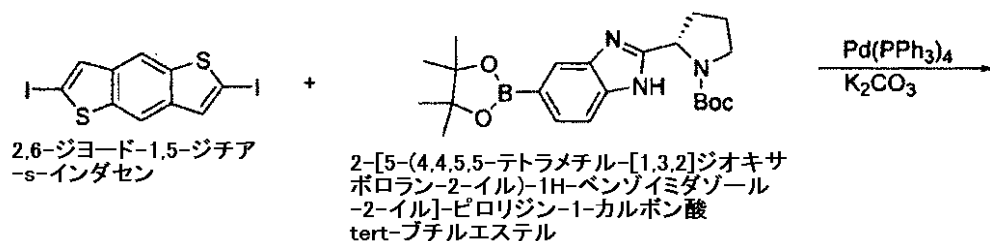
¹H-NMR: 300MHz, (dmso-d₆) δ: 8.05(m, 1 H), 7.91(s, 1H), 7.77-7.50(m, 10H) 7.32(m, 1H), 6.54(m, 1H), 5.51(m, 1H), 5.36(m, 1H), 5.21(m, 2H), 4.51(m, 1H), 4.07(m, 1H), 3.95 - 3.75(m, 2H), 3.51(s, 6H), 2.57(m, 3H), 2.13(m, 1H), 2.05-1.95(m, 4H), 0.94-0.77(m, 12H) ppm.

【3494】

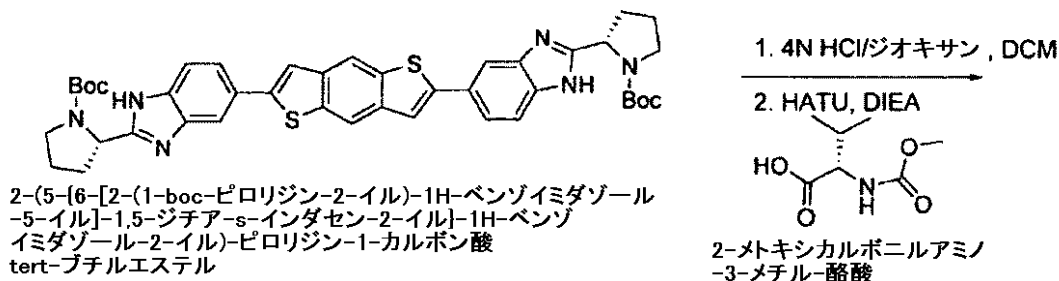
(実施例DU)

【3495】

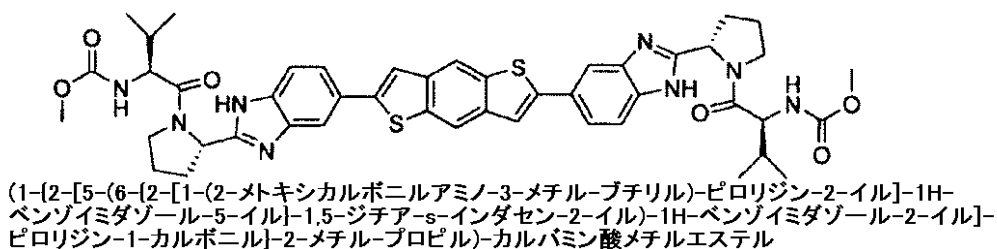
【化 790】



10



20



【 3496】

2-(5-{6-[2-(1-boc-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: 2,6-ジヨード-1,5-ジチア-s-インダセン (117mg, 0.263mmol)、2-[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)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (109mg, 0.263mmol)、Pd(PPh₃)₄ (9.1mg)、K₂CO₃ (69mg, 0.52mmol) を、アルゴン雰囲気下でトルエン (5mL)/水 (1mL) に溶解した。この混合物を 130℃ で 30 分間 (マイクロ波)、および 140℃ で 30 分間加熱した。全ての揮発性物質を減圧中で除去し、そしてシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc/ヘキサン) により精製して、生成物である 2-(5-{6-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た (36.3mg)。

30

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₂H₄₄S₂N₆O₄: 760.3 (M⁺); Found: 761.3 (M+H⁺)。

40

【 3497】

(1-{2-[5-(6-[2-(1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル (実施例 DU): 2-(5-{6-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (36mg) を DCM (3mL) に溶解し、そしてジオキサン中の HCl (4M, 4mL) を添加し、そして室温での攪拌を続けた。20 分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質を、さらに精製せずに次の工程において使用した。

50

【3498】

上記粗製物質をDMF(3mL)に溶解し、そしてNMM(0.025mL)を添加した。2-(L)メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪(17mg,0.094mmol)、HATU(36mg,0.094mmol)およびNMM(0.025mL)のDMF(1mL)中の溶液を添加した。この反応物を室温で攪拌した。20分後、この反応物をEtOAcで希釈し、そして重炭酸塩水溶液、LiCl水溶液(5%)、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および減圧中での溶媒の除去により、粗製物質を得、これをRP-HPLC(溶出液:水/MeCN(0.1% TFAを含む))により精製して、生成物である(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(3.8mg)。

10

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₆H₅₀N₈O₆S₂: 875.1 (M⁺); Found: 875.4 (M+H⁺)。

¹H-NMR: 300MHz, (dmso-d₆) δ: 8.41(s, 2H), 7.94 - 7.91(m, 4H), 7.73-7.67(m, 4H), 7.31(m, 2H), 5.19(m, 2H), 4.09(m, 2H), 3.85(m, 4H), 3.51(s, 6H), 2.31-1.82(m, 10H), 0.94-0.77(m, 12H) ppm。

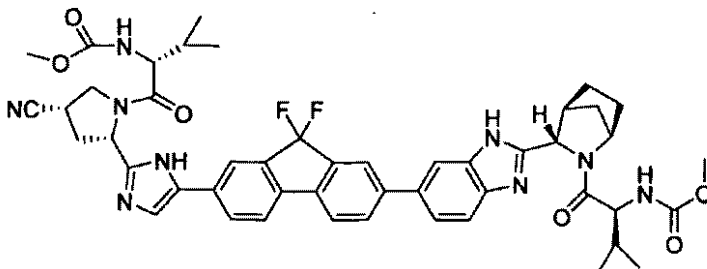
【3499】

(実施例DV)

【3500】

【化791】

20



(1-{3-[6-(7-{2-[4-シアノ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

30

【3501】

(1-{3-[6-(7-{2-[4-シアノ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DV)を、(1-{2-[5-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DK)と類似の様式で、プロリン誘導体の代わりに対応する4-シアノ-プロリン誘導体を用いて調製した。

40

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₈H₅₁F₂N₉O₆: 887.9 (M⁺); Found: 888.3 (M+H⁺)。

¹H-NMR: 300MHz, (dmso-d₆) δ: 8.10-7.95(m, 8H), 7.70(s, 2H), 7.34(m, 1H), 7.26(m, 1H), 5.12(dd, J=8.4Hz, 1H), 4.72(s, 1H), 4.52(s, 1H), 4.42(m, 1H), 4.16(m, 1H), 4.05(m, 1H), 3.94(m, 1H), 3.74(m, 1H), 3.53(s, 3H), 3.52(s, 3H), 2.85(m, 1H), 2.73(m, 1H), 2.39(m, 1H), 2.25(m, 1H), 2.03 - 1.72(m, 6H), 1.54(m, 2H), 0.94 - 0.77(m, 15H) ppm。

¹⁹F-NMR: 282MHz, (dmso-d₆) δ: -108.6 ppm [-74.3 ppm TFA]。

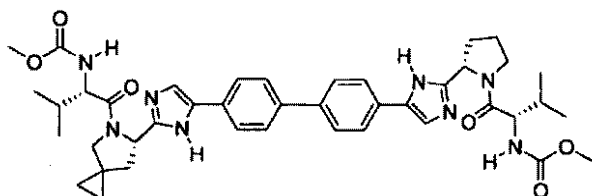
【3502】

(実施例DW)

50

【3503】

【化792】



(1-{6-[5-(4'-(2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

10

【3504】

(1-{6-[5-(4'-(2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DW)を、(1-{2-[5-(4'-(2-[2-ヒドロキシ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリルアミノ)-エチル]-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルと類似の様式で、オキサゾリン誘導体化カルボン酸の代わりに対応する4-シクロプロピル-プロリン誘導体を用いて、Boc脱保護のためにジオキサン中のHClを使用して、調製した。

20

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₂H₅₂N₈O₆: 764.9 (M⁺); Found: 765.3 (M+H⁺)

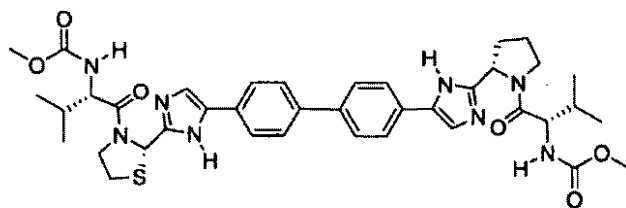
¹H-NMR: 300MHz, (dmsO-d₆) δ: 8.08(m, 2 H), 7.91-7.84(m, 10H), 7.33(m, 2H), 5.23(m, 1H), 5.11(m, 1H), 4.10(m, 1H), 4.01(m, 1H), 3.95 - 3.75(m, 4H), 3.53(s, 6H), 2.40(m, 1H), 2.23(m, 1H), 2.05-1.95(m, 4H), 0.94-0.80(m, 12H), 0.63(m, 4H) ppm.

【3505】

(実施例DX)

【3506】

【化793】



30

(1-{2-[5-(4'-(2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-チアゾリジン-3-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

【3507】

(1-{2-[5-(4'-(2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-チアゾリジン-3-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DX)を、(1-{6-[5-(4'-(2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例DW)と類似の様式で、シクロプロピルプロリンカルボン酸の代わりに対応するチアゾリジン誘導体を用いて調製した。

40

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₉H₄₈N₈O₆S: 756.9 (M⁺); Found: 757.0 (M⁺)

¹H-NMR: 300MHz, (dmsO-d₆) δ: 8.06(m, 2 H), 7.86-7.70(m, 10H), 7.45(m, 1H), 7.22(m, 1H), 6.33(s, 1H), 5.09(m, 1H), 4.18 - 4.08(m, 4H), 3.80(m, 2H), 3.56(s, 6H), 3.30(m, 2H), 2.4

50

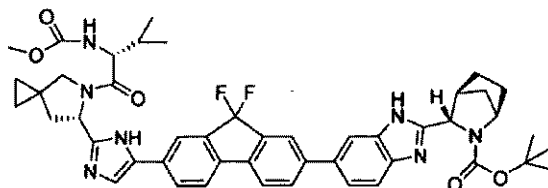
0(m, 1H), 2.05-1.95(m, 5H), 0.94-0.75(m, 12H) ppm。

【3508】

(実施例DY)

【3509】

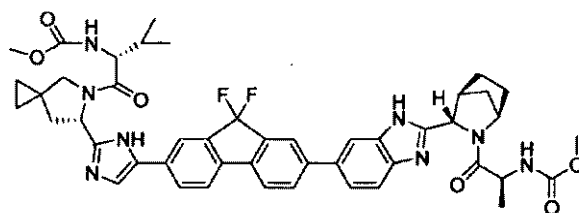
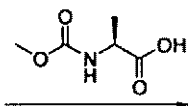
【化794】



3-[6-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-9H-フルオレン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

10

1. HCl ジオキサン / DCM
2. HATU, DIEA, DMF



(1-{6-[5-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-9H-フルオレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

20

【3510】

(1-{6-[5-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-9H-フルオレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:

3-[6-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(57.6mg, 0.068mmol)をDCM(1mL)に溶解し、そしてジオキサン中のHCl(4M, 1mL)を添加し、そして室温での撹拌を続けた。45分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質を、さらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(1.0mL)に溶解し、そしてDIEA(26.4mg, 0.204mmol)を添加した。2-(L)メトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸(9.95mg, 0.068mmol)、HATU(25.9mg, 0.068mmol)およびDIEA(8.8mg, 0.068mmol)の、DMF(1mL)中の溶液を添加した。この反応物を室温で撹拌した。45分後、この反応物をEtOAcで希釈し、そして重炭酸塩水溶液、LiCl水溶液(5%)、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および減圧中での溶媒の除去により、粗製物質を得、これをRP-HPLC(溶出液:水/MeCN(0.1% TFAを含む))により精製して、生成物である(1-{6-[5-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(25.4mg)をTFA塩として得た。

30

40

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₅₀F₂N₈O₆: 860.9 (M⁺); Found: 861.8 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300MHz, (dms_o-d₆) δ: 8.20-7.99(m, 8H), 7.73(s, 2H), 7.37 - 7.27(m, 2H), 5.24(dd, J=7.2Hz, 1H), 4.76(s, 1H), 4.50(s, 1H), 4.41(m, 1H), 4.02(m, 1H), 3.85(m, 1H), 3.74(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.53(s, 3H), 2.77(m, 1H), 2.25(m, 2H), 2.09 - 2.04(m, 2H), 1.88 -

50

1.79(m, 2H), 1.54(m, 1H), 1.25(d, J = 7.8Hz, 3H), 0.94 - 0.77(m, 9H) 0.63(m, 4H) ppm

m。

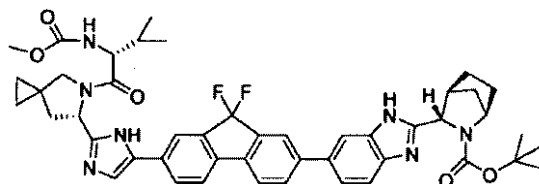
^{19}F -NMR: 282MHz, (dms o - d_6) δ : -109.1 ppm [-74.8 ppm TFA]。

【3 5 1 1】

(実施例DZ)

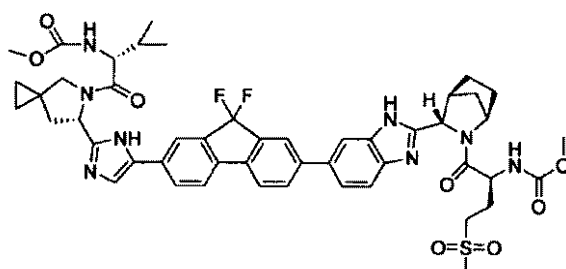
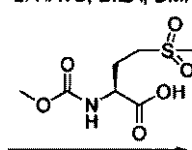
【3 5 1 2】

【化 7 9 5】



3-[6-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

1. HCl ジオキサン / DCM
2. HATU, DIEA, DMF



(1-[6-[5-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-4-メチルスルホニル-ブチリル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

【3 5 1 3】

(1-{6-[5-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-4-メチルスルホニル-ブチリル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:

3-[6-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (55.6mg, 0.067mmol) を DCM (1mL) に溶解し、そしてジオキサン中の HCl (4M, 1mL) を添加し、そして室温での攪拌を続けた。30分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質を、さらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質を DMF (1.0mL) に溶解し、そして DIEA (25.8mg, 0.201mmol) を添加した。2-(L)-メトキシカルボニルアミノ-4-メチル-スルホニル-酪酸 (15.9mg, 0.067mmol)、HATU (25.4mg, 0.067mmol) および DIEA (8.6mg, 0.067mmol) の DMF (1mL) 中の溶液を添加した。この反応物を室温で攪拌した。20分後、この反応物を EtOAc で希釈し、そして重炭酸塩水溶液、LiCl 水溶液 (5%)、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および減圧中での溶媒の除去により、粗製物質を得、これを RP-HPLC (溶出液: 水/MeCN (0.1% TFA を含む)) により精製して、生成物である (1-{6-[5-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-4-メチルスルホニル-ブチリル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル (23mg) を TFA 塩として得た。

LCMS-ESI $^{+}$: calc'd for $\text{C}_{49}\text{H}_{54}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_8\text{S}$: 953.1 (M^{+}); Found: 954.0 (M^{+}H^{+})。

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$: 300MHz, (dms o - d_6) δ : 8.20-7.99(m, 8H), 7.77(s, 2H), 7.65(m, 1H), 7.35(m, 1H), 5.25(dd, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.79(s, 1H), 4.56(s, 1H), 4.53(m, 1H), 4.02(m, 1H), 3.88(m, 1H), 3.72(m, 1H), 3.56(s, 3H), 3.53(s, 3H), 3.27(m, 2H), 3.01(s, 3H), 2.78(m, 1H), 2.25(m, 2H), 2.09 - 2.04(m, 2H), 1.88 - 1.79(m, 4H), 1.56(m, 1H), 0.94 - 0.77(m, 9H), 0.63(m, 4H) ppm.

$^{19}\text{F-NMR}$: 282MHz, (dms o - d_6) δ : -109.1 ppm [-74.8 ppm TFA].

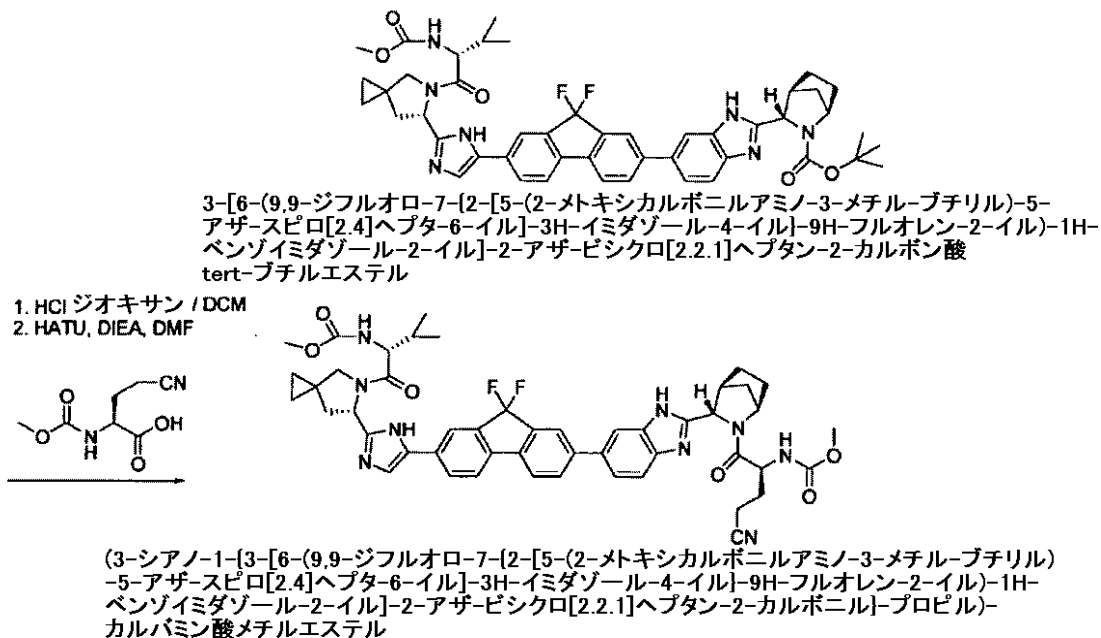
【3514】

(実施例EA)

【3515】

【化796】

10



20

【3516】

(3-シアノ-1-{3-[6-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-9H-フルオレン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:

30

3-[6-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-9H-フルオレン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル (61.9mg, 0.074mmol) を DCM (1mL) に溶解し、そしてジオキサン中の HCl (4M, 1mL) を添加し、そして室温での攪拌を続けた。30分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質を、さらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質を DMF (1.0mL) に溶解し、そして DIEA (28.5mg, 0.186mmol) を添加した。2-(L)メトキシカルボニルアミノ-3-シアノ-酪酸 (13.8mg, 0.074mmol)、HATU (28.3mg, 0.074mmol) および DIEA (9.5mg, 0.074mmol) の DMF (0.5mL) 中の溶液を添加した。この反応物を室温で攪拌した。30分後、この反応物を EtOAc で希釈し、そして重炭酸塩水溶液、LiCl 水溶液 (5%)、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および減圧中での溶媒の除去により粗製物質を得、これを RP-HPLC (溶出液: 水/MeCN (0.1% TFA を含む)) により精製して、生成物である (3-シアノ-1-{3-[6-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-9H-フルオレン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル (33.1mg) を TFA 塩として得た。

40

LCMS-ESI $^+$: calc'd for $\text{C}_{49}\text{H}_{51}\text{F}_2\text{N}_9\text{O}_6$: 899.9 (M^+); Found: 900.4 ($\text{M}+\text{H}$)

50

⁺)。

¹H-NMR: 300MHz, (dms_o-d₆) δ : 8.20-7.99(m, 8H), 7.76(s, 2H), 7.59(m, 1H), 7.36(m, 1H), 5.25 (dd, J=7.2Hz, 1H), 4.79(s, 1H) 4.55(s, 1H), 4.41(m, 1H), 3.99(m, 1H), 3.86(m, 1H), 3.74(m, 1H), 3.56(s, 3H), 3.54(s, 3H), 2.77(m, 1H), 2.62(m, 2H), 2.25(m, 2H), 2.14(m, 2H), 1.88 - 1.79(m, 4H), 1.54(m, 1H), 0.94 - 0.77(m, 9H) 0.63(m, 4H) ppm。

¹⁹F-NMR: 282MHz, (dms_o-d₆) δ : -109.1 ppm [-74.7 ppm TFA]。

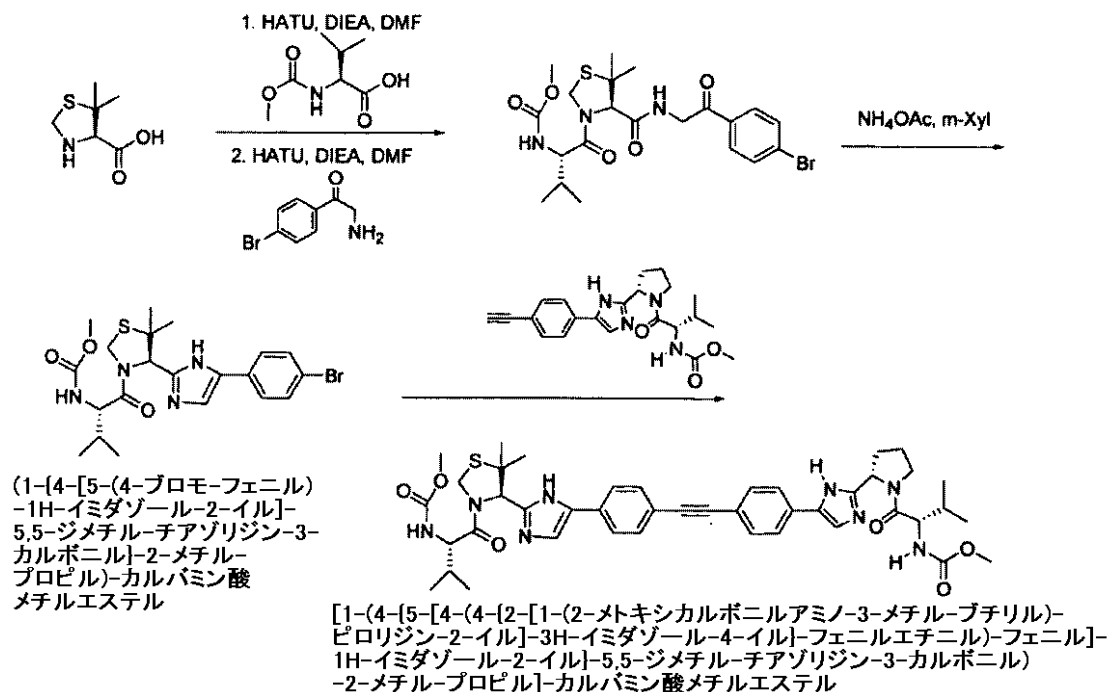
【3517】

(実施例EB)

【3518】

【化797】

10



20

30

【3519】

(1-{4-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5,5-ジメチル-チアゾリジン-3-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:

5,5-ジメチル-チアゾリジン-4-カルボン酸(1.1g, 6.91mmol)およびDIEA(891mg, 6.91mmol)をDMF(5mL)懸濁物として、予め混合したN-(メチルカルバモイル)(L)-バリン(1.21g, 6.91mmol)、HATU(2.26g, 6.91mmol)およびDIEA(891mg, 6.91mmol)溶液に室温で添加した。20分後、さらなるHATU(2.26g, 6.91mmol)およびDIEA(891mg, 6.91mmol)を添加し、そして室温での攪拌を続けた。5分後、アミノ-(4'ブromo)アセトフェノン塩酸塩(1.72g, 6.91mmol)およびDIEA(891mg, 6.91mmol)をDMF(3mL)中の懸濁物として添加した。室温での攪拌を続けた。10分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物質をEtOAcに取った。その有機層を水性塩酸(0.1M)、水性塩化リチウム溶液(5%)、重炭酸ナトリウム飽和水溶液、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および溶媒のエバポレーションにより、粗製物質を得た。シリカゲルクロマトグラフィー(溶出液EtOAc/ヘキサン)による精製により、生成物を得た(3.46g, 6.73mmol)。

40

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₁H₂₈BrN₃O₅S: 514.3 (M⁺); Found: 515.4 / 513.4 (M+H⁺)。

【3520】

前出の工程の生成物(1.04mg, 1.94mmol)をm-キシレン(9.0mL)に溶解し、そして135℃で加熱した。固体の酢酸アンモニウム(700mg, 9.07mmol)を添加し、そしてこの反応物を135℃で攪拌した。240分後、この反応物を室温まで冷却し、そして揮発性物質を減圧中で除

50

去した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc/ヘキサン)により精製して、生成物である(1-{4-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5,5-ジメチル-チアゾリジン-3-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(190mg)。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₁H₂₈BrN₄O₃S: 495.4 (M⁺); Found: 496.4 / 494.4 (M+H⁺)。

【3521】

[1-(4-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5,5-ジメチル-チアゾリジン-3-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:

(1-{4-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5,5-ジメチル-チアゾリジン-3-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(83mg,0.167mmol)を、(1-{2-[5-(4-エチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(66.0mg,0.167mmol)およびPdCl₂(PPh₃)₂(11.7mg,0.017mmol)とアルゴン雰囲気下で合わせた。DMF(アルゴンで脱気した2.0mL)を添加し、続いてトリエチルアミン(168mg,1.67mmol)およびヨウ化銅(I)(3.2mg,0.017mmol)を添加した。この混合物を80℃で加熱した。20時間後、揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物質をシリカゲルでのクロマトグラフィー(溶出液EtOAc (MeOH 10%を含む)/ヘキサン)により半精製し、そしてRP-HPLC(溶出液:水/MeCN (0.1% TFAを含む))によりさらに精製して、生成物である[1-(4-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5,5-ジメチル-チアゾリジン-3-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(32.1mg)をTFA塩として得た。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₃H₅₂N₈O₆S: 808.9 (M⁺); Found: 809.9 (M+H⁺)。

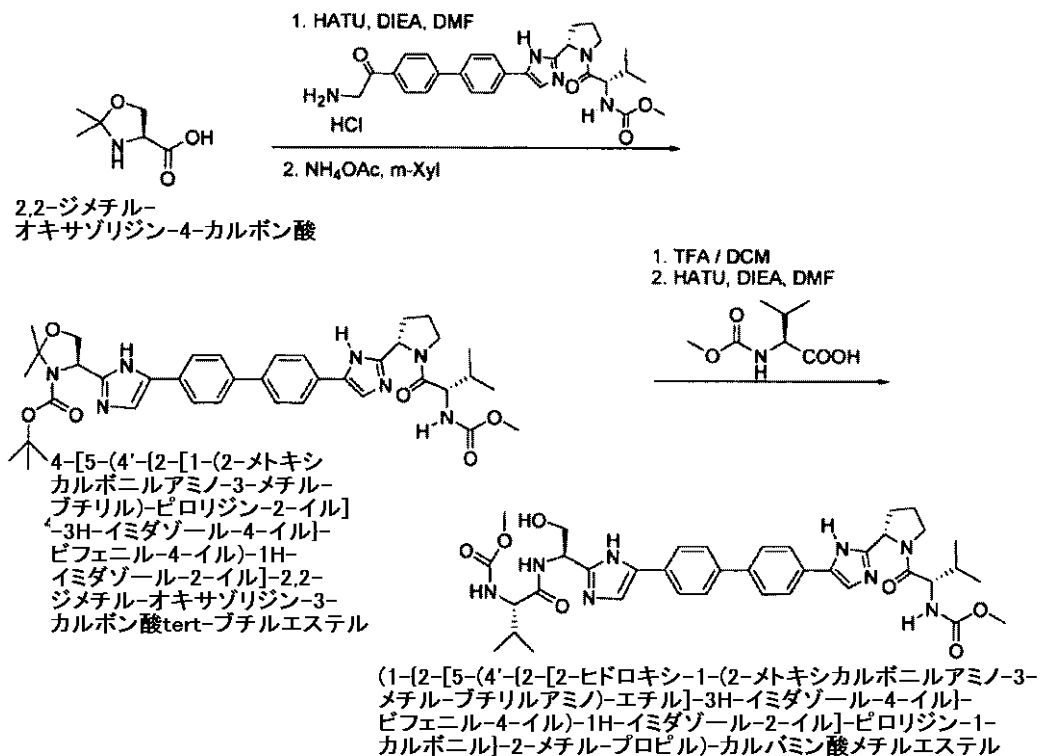
¹H-NMR: 300MHz, (dmso-d₆) δ: 8.09(m, 2H), 7.83 - 7.69(m, 12H), 7.56(m, 1H), 7.34(m, 1H), 5.33(s, 1H), 5.12(m, 2H), 5.01(m, 1H), 4.01(m, 2H), 3.83(m, 2H), 3.55(s, 3H), 3.53(s, 3H), 2.37(m, 1H), 2.09 - 2.04(m, 3H), 1.55(s, 3H), 1.11(s, 3H), 0.92 - 0.76(m, 12H) ppm。

【3522】

(実施例EC)

【3523】

【化 7 9 8】



10

20

【3 5 2 4】

4-[5-(4'-(2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2,2-ジメチル-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル:

2,2-ジメチル-オキサゾリジン-4-カルボン酸(350mg, 1.02mmol)をDMF(2.5mL)に溶解し、そしてHATU(387mg, 0.102mmol)およびDIEA(129.0mg, 1.02mmol)を添加した。この反応物を、室温で5分間攪拌し、その後、[1-(2-[5-[4'-(2-アミノ-アセチル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル塩酸塩(503mg, 1.0mmol)およびDIEA(129.0mg, 1.02mmol)を添加した。室温での攪拌を続けた。18時間後、全ての揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc/ヘキサン)により精製して、生成物を得た(323mg)。この物質をm-キシレン(5.0mL)に溶解し、そして135℃で加熱した。固体の酢酸アンモニウム(280mg, 3.63mmol)を添加し、そしてこの反応物を135℃で攪拌した。180分後、この反応物を室温まで冷却し、そして揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc/ヘキサン)により精製して、生成物である4-[5-(4'-(2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2,2-ジメチル-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(123mg, 0.172mmol)。

30

40

LCMS-ESI⁺: calc'd for $\text{C}_{39}\text{H}_{49}\text{N}_7\text{O}_6$: 711.8 (M^+); Found: 712.7 ($\text{M}+\text{H}^+$)

【3 5 2 5】

(1-[2-[5-(4'-(2-[2-ヒドロキシ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリルアミノ)-エチル]-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:

4-[5-(4'-(2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2,2-ジメチル-オキサゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル(61mg, 0.086mmol)をDCM(1mL)に

50

溶解し、そしてTFA(4M,0.2mL)を添加し、そして0℃での撹拌を続けた。30分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質を、さらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(1.5mL)に溶解し、そしてDIEA(33.0mg,0.255mmol)を添加した。2-(L)メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(15.2mg,0.086mmol)、HATU(32.5mg,0.086mmol)およびDIEA(11.0mg,0.086mmol)のDMF(0.5mL)中の溶液を添加した。この反応物を室温で撹拌した。20分後、この反応物をEtOAcで希釈し、そして重炭酸塩水溶液、LiCl水溶液(5%)、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および減圧中での溶媒の除去により粗製物質を得、これをRP-HPLC(溶出液:水/MeCN(0.1% TFAを含む))により精製して、生成物である(1-{2-[5-(4'-{2-[2-ヒドロキシ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチルアミノ)-エチル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(11.2mg)をTFA塩として得た。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₈H₄₈N₈O₇: 728.8 (M⁺); Found: 729.7 (M+H⁺)

¹H-NMR: 300MHz, (dmsO-d₆) δ: 8.62(m, 1H), 8.11(m, 2H), 7.95 - 7.86(m, 8H), 7.34(m, 1H), 7.22(m, 1H), 5.10(m, 2H), 4.78(s, 1H), 4.13(m, 1H), 3.94(m, 1H), 3.83(m, 4H), 3.54(s, 3H), 3.53(s, 3H), 2.37(m, 1H), 2.09 - 2.04(m, 5H), 0.88 - 0.75(m, 12H) ppm。

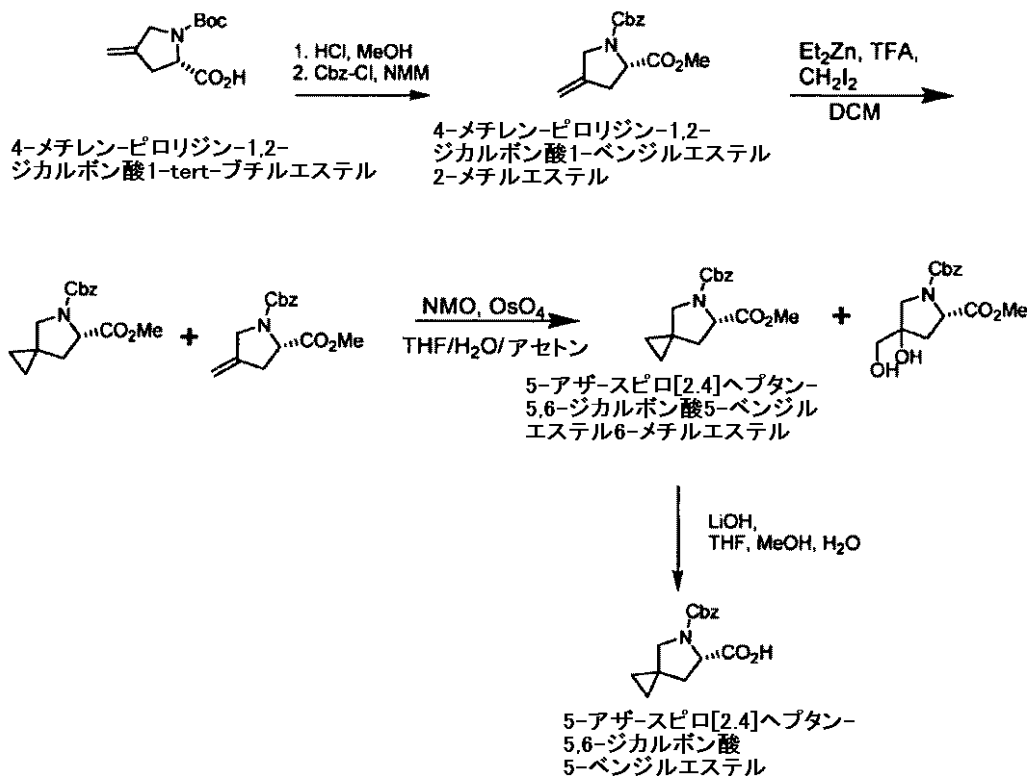
【3526】

(実施例ED)

中間体である5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5,6-ジカルボン酸5-ベンジルエステル6-メチルエステルの調製

【3527】

【化799】



【3528】

4-メチレン-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル2-メチルエステル:

4-メチレン-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(10.0g,44mmol)を室温でMeOH(75mL)に溶解し、そしてHCl(ジオキサン中4M,75mL)を添加した。室温での撹拌を4時間続けた。全ての揮発性物質を減圧中で除去すると、ベージュの固体が得られた。

【3529】

粗製物質をDCM(100mL)に懸濁させ、そしてN-メチルモルホリン(13.3g,132mmol)を添加した。この混合物を0℃まで冷却し、そしてクロロギ酸ベンジル(8.26g,48.4mmol)を攪拌しながら添加した。30分後、この反応物を室温まで温め、そしてその溶液を水および水性HCl(1M)で洗浄した。この溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過して溶媒をエバポレーションすると、粗製生成物が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc/ヘキサン)により精製して、生成物を得た(10.2g)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₅H₁₇NO₄: 275.3 (M⁺); Found: 276.4 (M+H⁺)。

【3530】

5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5,6-ジカルボン酸ベンジルエステル:オープンで乾燥させた3つ口丸底フラスコに、窒素入口アダプタおよび250mLの添加漏斗を取り付けた。第三の口をセプタムで密封した。このフラスコに、攪拌棒、ジクロロメタン(120mL)およびジエチル亜鉛(ヘキサン中1.0M,118mL,118mmol)を入れ、次いで氷浴中で0℃まで冷却した。この添加漏斗にジクロロメタン(40mL)およびトリフルオロ酢酸(9.1mL,118mmol)を入れた。このジエチル亜鉛溶液を0℃まで冷却した後に(約25分間)、このトリフルオロ酢酸溶液を20分間かけて、この攪拌反応混合物に滴下により添加した。0℃でさらに20分間攪拌した後に、ジヨードメタン(9.5mL,118mmol)を4分間かけてゆっくりと添加した。さらに20分後、4-メチレン-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル2-メチルエステル(8.10g,29.4mmol)をカニューレによって、30mLのジクロロメタンに添加した。次いで、4-メチレン-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル2-メチルエステルを含むフラスコをさらなる10mLのジクロロメタンですすぎ、そしてこの溶液もまた、カニューレによって、この反応混合物に移した。この反応混合物を室温まで温め、そして110時間(約5日間)攪拌し、その後、これらの試薬を飽和水性塩化アンモニウム(約150mL)でクエンチした。このフラスコの内容物を、飽和水性重炭酸ナトリウム(約800mL)を含む2Lの分液漏斗にゆっくりと注いだ。その水相を300mLの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮して、粗製物質を得た。この粗製物質を3:1:1のTHF/水/アセトン(165mL)に溶解し、次いでN-メチルモルホリン-N-オキシド(3.45g,29.4mmol)および四酸化オスミウム(水中4重量%,5mL,0.818mmol)で処理した。室温で7時間攪拌した後に、これらの試薬を1Mの水性チオ硫酸ナトリウム(約100mL)でクエンチした。次いで、このフラスコの内容物を、水(約300mL)を含む1Lの分液漏斗に注いだ。その水相を300mLのジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機物を硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(5%~45% EtOAc/ヘキサン)により精製して、5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5,6-ジカルボン酸5-ベンジルエステル6-メチルエステルを透明な油状物として得た(5.54g,19.15mmol,65%)。 ¹H NMR(CDCl₃) δ 7.36-7.29(m,5H),5.21-5.04(m,2H),4.56-4.47(m,1H),3.75(s,1.5H),3.60(m,1.5H),03.51-3.37(m,2H),2.32-2.25(m,1H),1.87-1.80(m,1H),0.64-0.51(m,4H)。

【3531】

5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5,6-ジカルボン酸5-ベンジルエステル:

5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5,6-ジカルボン酸5-ベンジルエステル6-メチルエステル(244mg,0.840mmol)をTHF(2.0mL)/MeOH(1.5mL)に溶解した。LiOH(35.5mg,0.84mmol)の水溶液を添加し、そして室温での攪拌を続けた。3時間後、この反応物を水性HCl(1M)で中和し、そしてその有機溶媒を減圧中で除去した。その粗製混合物を水およびEtOAcで希釈し、そしてその有機層を集めた。全ての揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその粗製酸をさらに精製せずに使用した。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₅H₁₇NO₄: 275.3 (M⁺); Found: 276.3 (M+H⁺)。

【3532】

(実施例ED')

【3533】

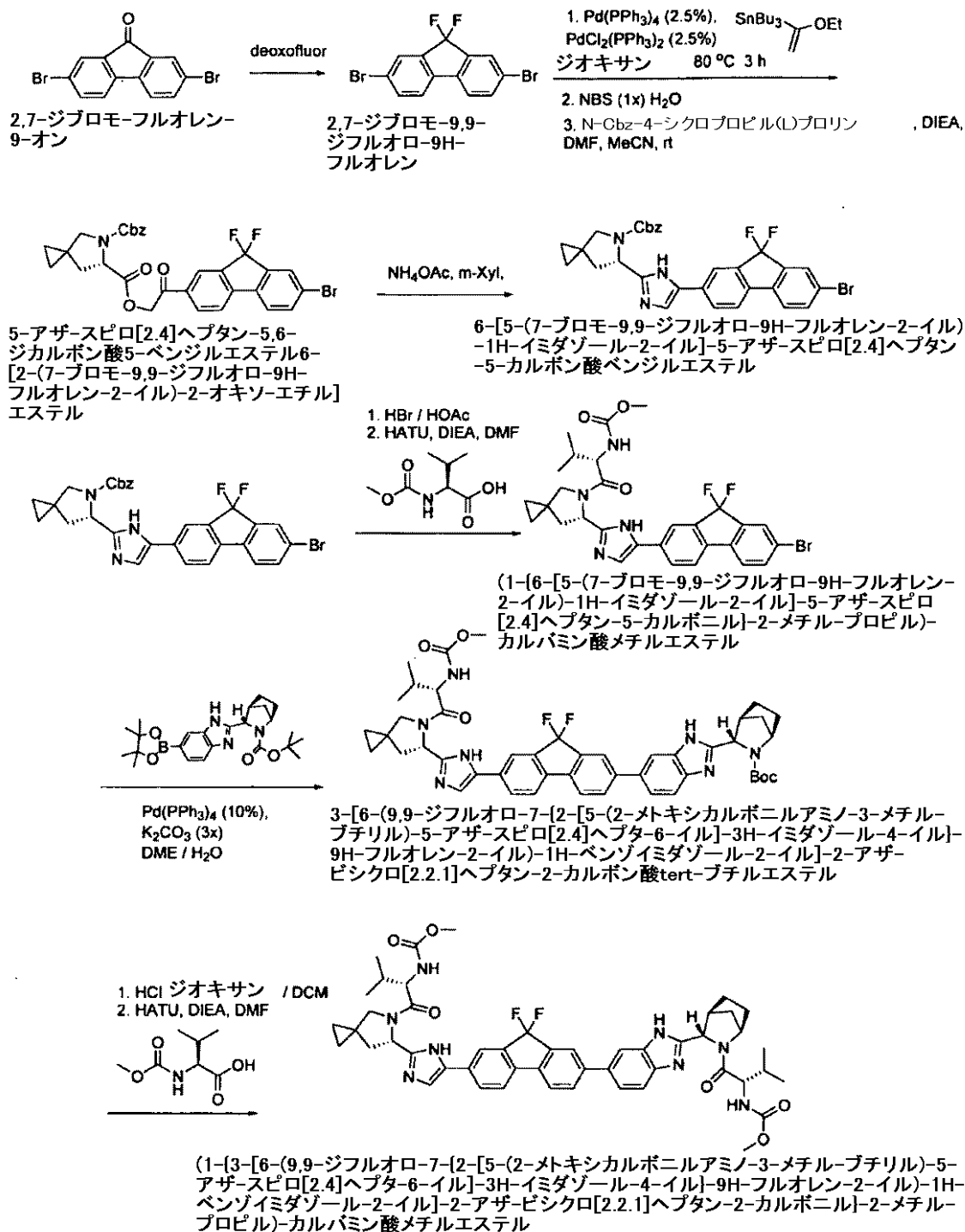
10

20

30

40

【化 8 0 0】



10

20

30

40

【 3 5 3 4】

2,7-ジブロモ-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン:

2,7-ジブロモ-フルオレン-9-オン (4.0g, 11.8mmol) を室温でdeoxofluor (12mL) に懸濁させ、そしてEtOH (4滴) を添加した。この攪拌懸濁物を $T=90^\circ\text{C}$ で24時間加熱した (注意: 上記のような高温でのdeoxofluorの使用は、急激な激しい発熱が起こるかもしれないので、強く反対される)。この反応物を室温まで冷却し、そして重炭酸ナトリウムを含む氷上に注いだ。固体が形成され、濾過により集めた。粗製物質をEtOAcに取り、そして水性HCl (1M) およびブラインで洗浄した。この溶液を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過して溶媒をエバポレーションすると、粗製生成物が得られ、これをシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc/ヘキサン) により精製して、生成物である2,7-ジブロモ-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレンを得た (3.2g)。 ^{19}F -NMR: 282MHz, (dms o-d_6) δ : -111.6 ppm。

50

【3535】

この物質を次の工程において使用する前に、EtOAc中の溶液として木炭に曝露した。

【3536】

5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5,6-ジカルボン酸5-ベンジルエステル6-[2-(7-ブロモ-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステル:

2,7-ジブロモ-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン(372mg, 1.04mmol)、Pd(PPh₃)₄(30.0mg, 0.026mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(18.2mg, 0.026mmol)、As(PPh₃)₃(5.0mg)を、アルゴン雰囲気下でジオキサン(10mL)に溶解した。エトキシビニル-トリブチルスズ(376.4mg, 1.04mmol)を添加した。この混合物を85°C(油浴)で140分間加熱した。この反応物を室温まで冷却した。N-ブロモスクシンイミド(177mg, 1.0mmol)を添加し、続いて水(2mL)を添加した。この反応物を室温で3時間攪拌し、その後、ジオキサンの大部分を減圧中で除去した。この粗製反応混合物をEtOAcで希釈し、そして水で洗浄した。全ての揮発性物質を減圧中で除去した。トルエンを添加し、そして再度、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。この粗製物質を室温でDMF/MeCN(2mL, 1:1)に溶解した。N-Cbz-4-シクロプロピル(L)プロリン(0.84mmol)およびDIEA(268mg, 2.08mmol)のMeCN(2mL)中の溶液を添加し、そして室温での攪拌を続けた。14時間後、MeCNのほとんどを減圧中で除去し、そしてこの粗製反応混合物をEtOAcで希釈した。この混合物を水性HCl(1M)、水性LiCl溶液(5%)、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および溶媒のエバポレーションにより、粗製反応生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc/ヘキサン)により精製して、生成物である5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5,6-ジカルボン酸5-ベンジルエステル6-[2-(7-ブロモ-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステルを得た(176mg)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₀H₂₄BrF₂NO₅: 596.4 (M⁺); Found: 595.2 / 597.2 (M+H⁺)。 10 20

【3537】

6-[5-(7-ブロモ-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステル:

5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5,6-ジカルボン酸5-ベンジルエステル6-[2-(7-ブロモ-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステル(172mg, 0.293mmol)をm-キシレン(6.0mL)に溶解した。酢酸アンモニウム(226mg, 2.93mmol)を添加し、そしてこの反応物を、マイクロ波下140°Cで60分間、連続的に攪拌した。この反応物を室温まで冷却し、そして全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc/ヘキサン)により精製して、生成物である6-[5-(7-ブロモ-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステルを得た(80.3mg)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₀H₂₄BrF₂N₃O₂: 576.4 (M⁺); Found: 575.2 / 577.2 (M+H⁺)。 30

【3538】

(1-{6-[5-(7-ブロモ-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:

6-[5-(7-ブロモ-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステル(800mg, 1.38mmol)をDCM(15mL)に溶解し、そしてAcOH中のHBr(37%, 2mL)を添加し、そして室温での攪拌を続けた。180分後、この懸濁物をヘキサンで希釈し、そしてその固体を濾過により集め、そしてヘキサンで洗浄し、そして減圧に供した。粗製物質を、さらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(4.0mL)に溶解し、そしてDIEA(356mg, 2.76mmol)を添加した。2-(L)-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(242mg, 1.38mmol)、HATU(524mg, 1.38mmol)およびDIEA(178mg, 1.38mmol)のDMF(1mL)中の溶液を添加した。この反応物を室温で攪拌した。50分後、この反応物をEtOAcで希釈し、そして重炭酸塩水溶液、LiCl水溶液(5%)、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および減圧中での溶媒の除去により粗製物質を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc/ヘキサン)により精 40 50

製して、わずかに不純な生成物である(1-{6-[5-(7-ブロモ-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(878mg)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₉H₂₉BrF₂N₄O₃: 599.5 (M⁺); Found: 598.5 / 600.5 (M+H⁺)。

【3539】

3-[6-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル:

(1-{6-[5-(7-ブロモ-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(840mg, 1.4mmol)、3-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(615mg, 1.4mmol)、Pd(PPh₃)₄(161mg, 0.14mmol)、K₂CO₃(579mg, 4.2mmol)を、DME(15mL)/水(3mL)にアルゴン雰囲気下で溶解した。この混合物を85℃~90℃(油浴)で120分間加熱した。120分後、さらなるボロン酸エステル(61mg, 0.14mmol)を添加し、そして加熱を続けた。3時間後、この反応物を室温まで冷却した。DMEのほとんどを減圧中で除去し、そしてこの粗製反応混合物をEtOAcで希釈した。この混合物をブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および溶媒のエバポレーションにより、粗製反応生成物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc/ヘキサン)により精製して、生成物である3-[6-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(878mg)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₅₁F₂N₇O₅: 831.9 (M⁺); Found: 832.7 (M+H⁺)。

【3540】

(1-{3-[6-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:

3-[6-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(115mg, 0.138mmol)をDCM(2mL)に溶解し、そしてジオキサン中のHCl(4M, 2mL)を添加し、そして室温での攪拌を続けた。20分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質を、さらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(1.5mL)に溶解し、そしてDIEA(53.4mg, 0.414mmol)を添加した。2-(L)メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(24.2mg, 0.138mmol)、HATU(52.4mg, 0.138mmol)およびDIEA(17.8mg, 0.138mmol)のDMF(1mL)中の溶液を添加した。この反応物を室温で攪拌した。20分後、この反応物をEtOAcで希釈し、そして重炭酸塩水溶液、LiCl水溶液(5%)、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および減圧中での溶媒の除去により粗製物質を得、これをRP-HPLC(溶出液:水/MeCN (0.1% TFAを含む))により精製して、生成物である(1-{3-[6-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(76mg)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₉H₅₄F₂N₈O₆: 888.9 (M⁺); Found: 890.0 (M+H⁺)。

¹H-NMR: 300MHz, (dms_o-d₆) δ: 8.20-7.99(m, 8H), 7.73(s, 2H), 7.37 - 7.27(m, 2H), 5.25 (dd, J=7.2Hz, 1H), 4.78(s, 1H), 4.54(s, 1H), 4.16(m, 1H), 4.02(m, 1H), 3.87(m, 1H), 3.74(m, 1H), 3.55(s, 3H), 3.53(s, 3H), 2.75(m, 1H), 2.25(m, 2H), 2.09 - 2.04(m, 2H), 1.88 -

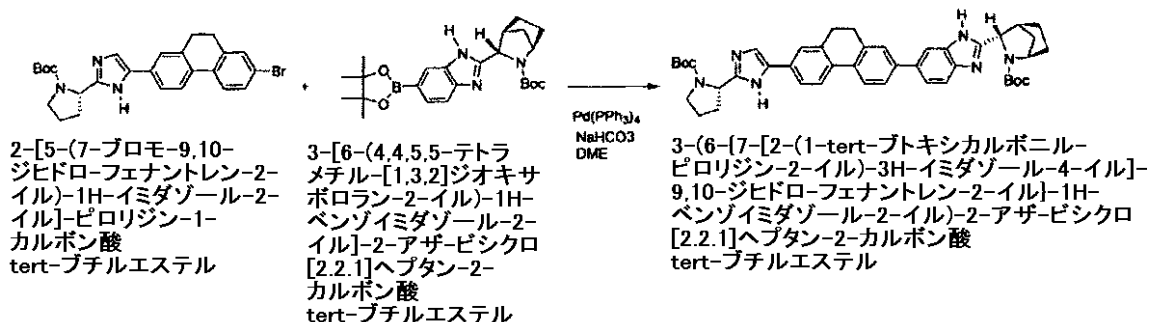
1.79(m, 2H), 1.54(m, 1H), 0.94 - 0.77(m, 15H) 0.63(m, 4H) ppm. ^{19}F -NMR: 28 2MHz, (dms o - d_6) δ : -109.1 ppm [-74.8 ppm TFA]。

【3 5 4 1】

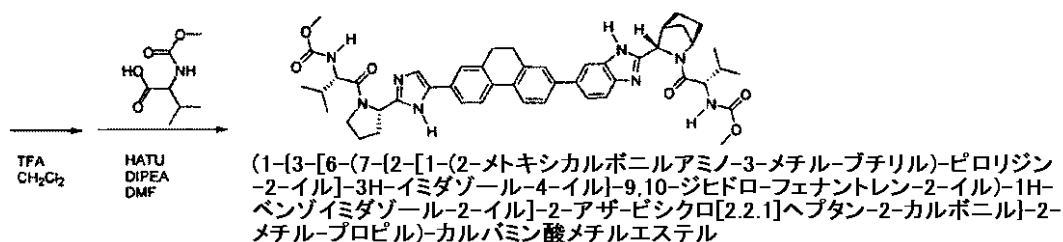
(実施例EE)

【3 5 4 2】

【化 8 0 1】



10



20

【3 5 4 3】

3-(6-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル。Pd(Ph $_3$) $_4$ (20mg, 0.017mmol)を、2-[5-(7-ブromo-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(173mg, 0.35mmol)、3-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサポロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(154mg, 0.35mmol)、NaHCO $_3$ (103mg, 1.22mmol)の、1,2-ジメトキシエタン(5mL)および水(1mL)中の混合物に添加した。この反応混合物を窒素でフラッシュし、80℃で16時間加熱し、次いで、揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、NaHCO $_3$ 溶液、水およびブラインで洗浄し、Na $_2$ SO $_4$ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物である3-(6-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルを白色固体として得た(150mg, 59%)。m/z 727.4 (M+H) $^+$ 。

30

【3 5 4 4】

(1-{3-[6-(7-[2-(1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:3-(6-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(135mg, 0.19mmol)のジクロロメタン(6mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(2mL, 過剰)を添加した。この混合物を周囲温度で2時間攪拌し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をエーテルで処理して、過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。得られた白色固体をDMF(5mL)に溶解し、この溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(65mg, 0.37mmol)、HATU(

40

50

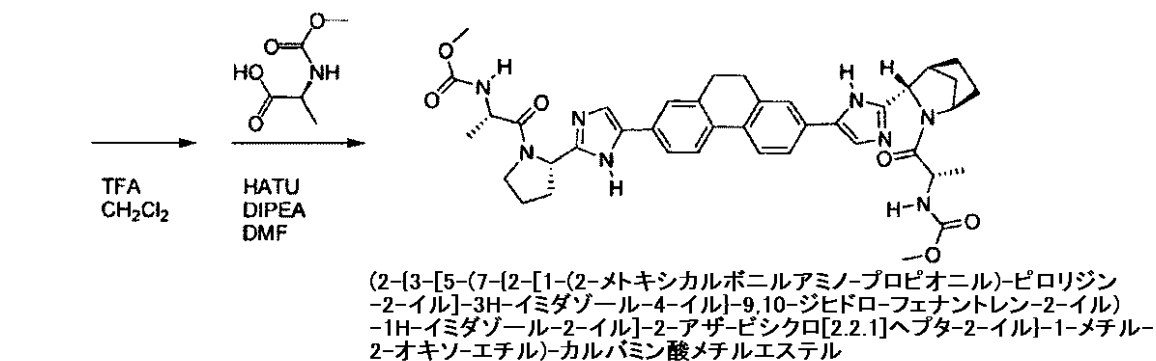
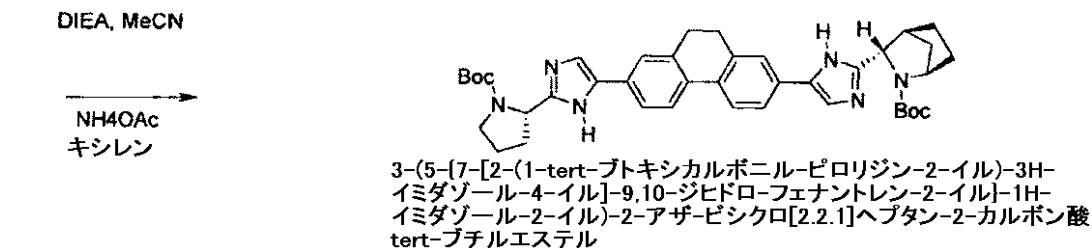
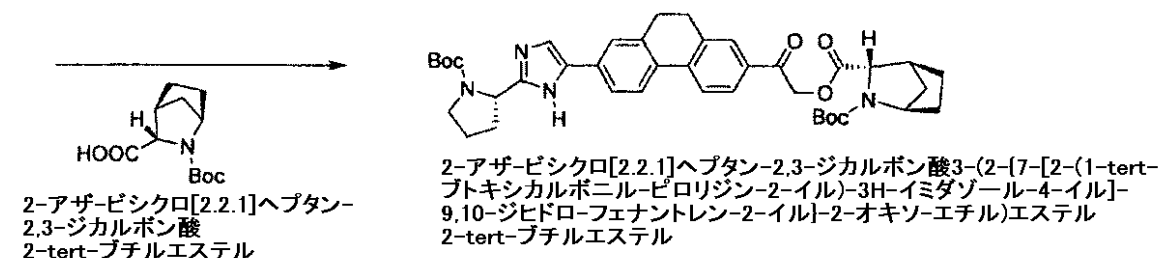
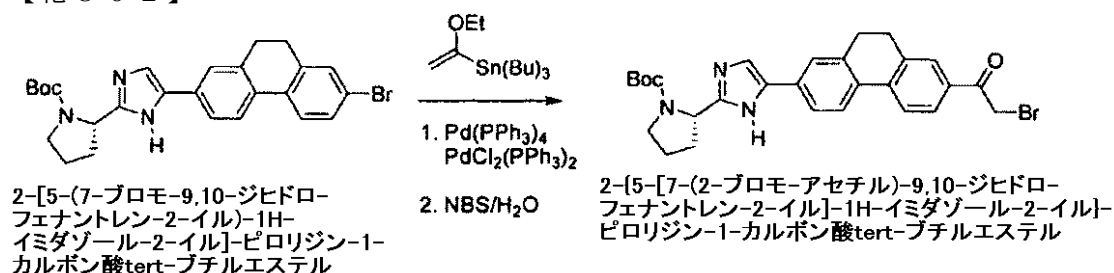
156mg, 0.41mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.32mL, 1.86mmol) を添加した。この混合物を周囲温度で 2 時間攪拌し、次いで、揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣を酢酸エチル (100mL) に溶解し、1N の NaOH 溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣を HPLC により精製して、所望の生成物である (1-{3-[6-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを TFA 塩として得た (57mg, 36%)。¹H-NMR (300 MHz, CD₃OD) δ 8.05-7.60 (m, 10H), 5.25 (t, 1H), 4.40-4.05 (m, 3H), 3.95-3.60 (m, 8H), 3.10-2.90 (m, 6H), 2.65-2.50 (m, 1H), 2.40-1.70 (m, 11H), 1.05-0.90 (m, 12H); m/z 839.2 (M+H)⁺。

【3545】

(実施例 EF)

【3546】

【化802】



【3547】

2-[5-(7-(2-ブロモ-アセチル)-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル。Pd(Ph₃)₄ (15mg, 0.015mmol)

およびPdCl₂(Ph₃)₂(10mg, 0.015mmol)を、2-[5-(7-ブromo-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(180mg, 0.37mmol)およびトリブチル(1-エトキシビニル)スズ(0.15mL, 0.44mL)の、5mLのジオキサン中の混合物に添加した。この反応混合物を窒素でフラッシュし、80℃で16時間加熱し、次いで、周囲温度まで冷却した。水(1.5mL)およびNBS(78mg, 0.44mmol)を添加し、そしてこの混合物を、室温で40分間攪拌し、次いで酢酸エチル(100mL)で希釈した。水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣を、精製せずに次の工程の反応に持ち越した。

【3548】

2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸3-(2-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル}-2-オキソ-エチル)エステル2-tert-ブチルエステル。2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル(167mg, 0.69mmol)とDIPEA(0.11mL, 0.67mmol)との混合物を、2-{5-[7-(2-ブromo-アセチル)-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.37mmol, 粗製)のアセトニトリル(5mL)中の溶液に添加した。この混合物を室温で16時間攪拌し、次いで酢酸エチル(100mL)で希釈した。その有機層をNaHCO₃溶液および水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物である2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸3-(2-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル}-2-オキソ-エチル)エステル2-tert-ブチルエステルを褐色固体として得た(132mg, 2工程で51%)。m/z 697.2 (M+H)⁺。

【3549】

3-(5-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル。2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸3-(2-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル}-2-オキソ-エチル)エステル2-tert-ブチルエステル(132mg, 0.19mmol)と酢酸アンモニウム(292mg, 3.8mmol)との、キシレン(10mL)中の混合物を、密封チューブ内で140℃で1.5時間、マイクロ波条件下で加熱した。揮発性成分を減圧中で除去し、そしてその残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、NaHCO₃溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物である3-(5-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを白色固体として得た(36mg, 28%)。m/z 677.4 (M+H)⁺。

【3550】

(2-{3-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}-1-メチル-2-オキソ-エチル)-カルバミン酸メチルエステル。3-(5-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(36mg, 0.053mmol)のジクロロメタン(6mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(2mL, 過剰)を添加した。この混合物を周囲温度で2時間攪拌し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をエーテルで処理して、過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。得られた白色固体をDMF(5mL)に溶解し、この溶液に2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸(17mg, 0.12mmol)、HATU(50mg, 0.13mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.09mL, 0.53mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで、揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣を酢酸エチル(100m

L)に溶解し、1NのNaOH溶液、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をHPLCにより精製して、所望の生成物である(2-{3-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル}-1-メチル-2-オキソ-エチル)-カルバミン酸メチルエステルをTFA塩として得た(5.5mg, 14%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 8.05-7.60(m, 8H), 5.35-5.25(m, 1H), 4.65-4.40(m, 3H), 4.05-3.80(m, 2H), 3.75-3.50(m, 7H), 3.00(s, 4H), 2.87(s, 1H), 2.65(m, 1H), 2.30-1.70(m, 9H), 1.45-1.20(m, 6H); m/z 735.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【3551】

(実施例EG)

【3552】

【化803】

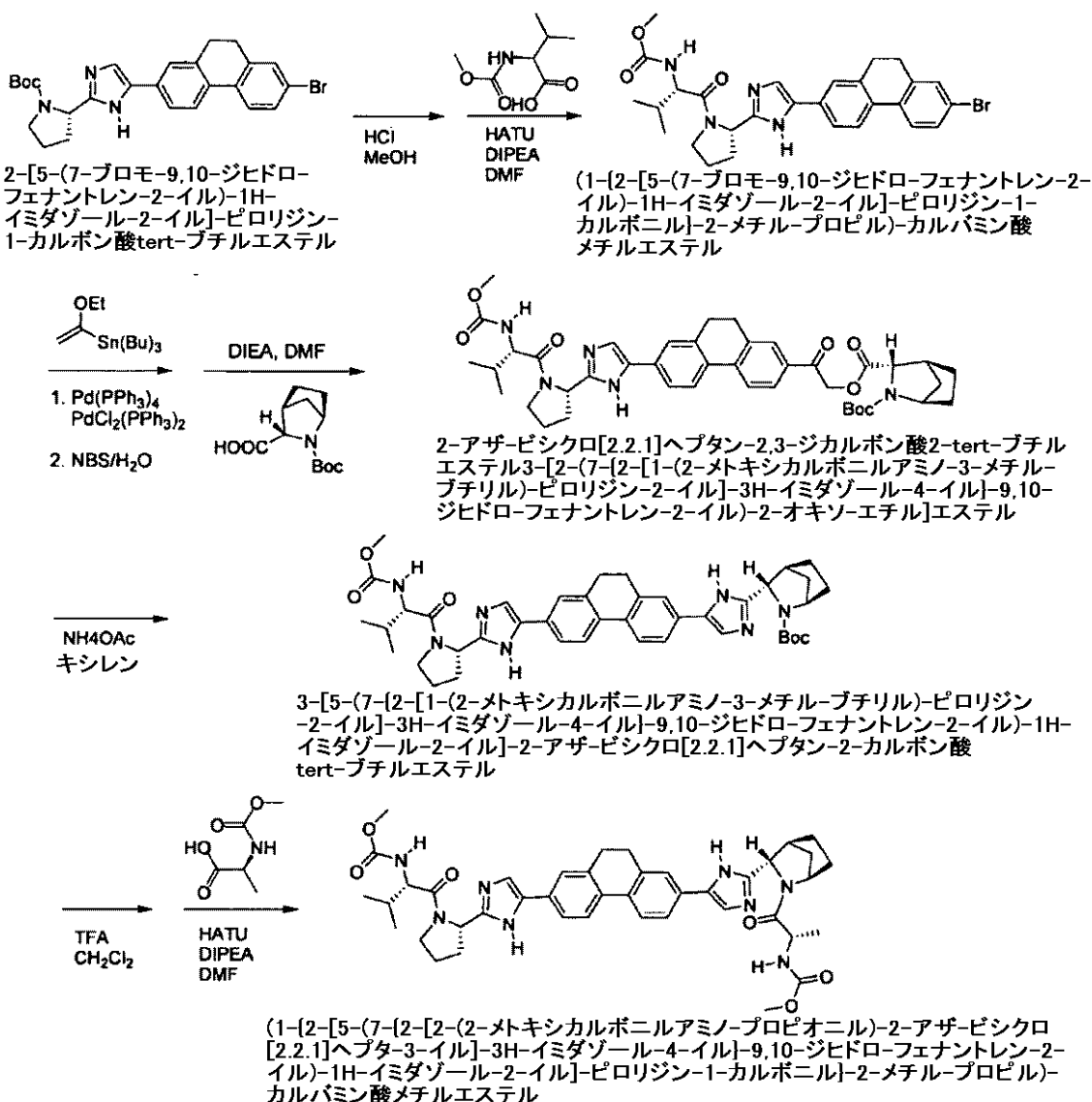
10

20

30

40

50



【3553】

(1-{2-[5-(7-ブromo-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル。2-[5-(7-ブromo-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(187mg, 0.38mmol)のメタノール(5mL)中の溶液に、ジオキサン中4.0MのHCl溶液(2mL, 過剰)を添加した。この混合物を50℃で3時間攪拌し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をエーテルで処理して、過剰なHClを除去した。得られた

白色固体をDMF(5mL)に溶解し、この溶液に2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(70mg,0.40mmol)、HATU(173mg,0.46mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.66mL,3.8mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで、揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、1NのNaOH溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物である(1-{2-[5-(7-ブロモ-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを油状物として得た(200mg,95%)。m/z 551.2, 553.2 (M+H)⁺。

【3554】

2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル3-[2-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステル:Pd(Ph₃)₄(15mg,0.015mmol)およびPdCl₂(Ph₃)₂(10mg,0.015mmol)を、(1-{2-[5-(7-ブロモ-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(200mg,0.37mmol)とトリブチル(1-エトキシビニル)スズ(0.15mL,0.44mL)との5mLのジオキサン中の混合物に添加した。この反応混合物を窒素でフラッシュし、80℃で16時間加熱し、次いで、周囲温度まで冷却した。水(1.5mL)およびNBS(78mg,0.44mmol)を添加し、そしてこの混合物を、室温で40分間攪拌し、次いで酢酸エチル(100mL)で希釈した。水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル(3mL)に溶解した。これに、2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル(167mg,0.69mmol)およびDIPEA(0.11mL,0.67mmol)の、2mLのアセトニトリルの溶液を添加した。この混合物を室温で16時間攪拌し、次いで酢酸エチル(100mL)で希釈した。その有機層をNaHCO₃溶液および水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物である2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル3-[2-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステルを褐色油状物として得た(130mg,2工程で47%)。m/z 754.3 (M+H)⁺。

【3555】

3-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル。2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル3-[2-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステル(130mg,0.17mmol)と酢酸アンモニウム(292mg,3.8mmol)との、キシレン(10mL)中の混合物を、密封チューブ内で140℃で1.5時間、マイクロ波条件下で加熱した。揮発性成分を減圧中で除去し、そしてその残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、NaHCO₃溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物である3-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを白色固体として得た(38mg,28%)。m/z 734.4 (M+H)⁺。

【3556】

(1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸

メチルエステル。3-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(38mg,0.052mmol)のジクロロメタン(6mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(2mL,過剰)を添加した。この混合物を2時間攪拌し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をエーテルで処理して、過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。得られた白色固体をDMF(5mL)に溶解し、この溶液に2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸(9mg,0.06mmol)、HATU(30mg,0.08mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.09mL,0.53mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで、揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、1NのNaOH溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をHPLCにより精製して、所望の生成物である(1-{2-[5-(7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルをTFA塩として得た(15mg,39%)。¹H-NMR(300MHz,CD₃OD) δ 8.10-7.60(m,8H),5.35-5.25(m,1H),4.70-4.45(m,3H),4.30-3.80(m,3H),3.67(s,6H),2.70-1.60(m,12H),1.41(d,3H),1.05-0.80(m,6H); m/z 763.3 (M+H)⁺。

10

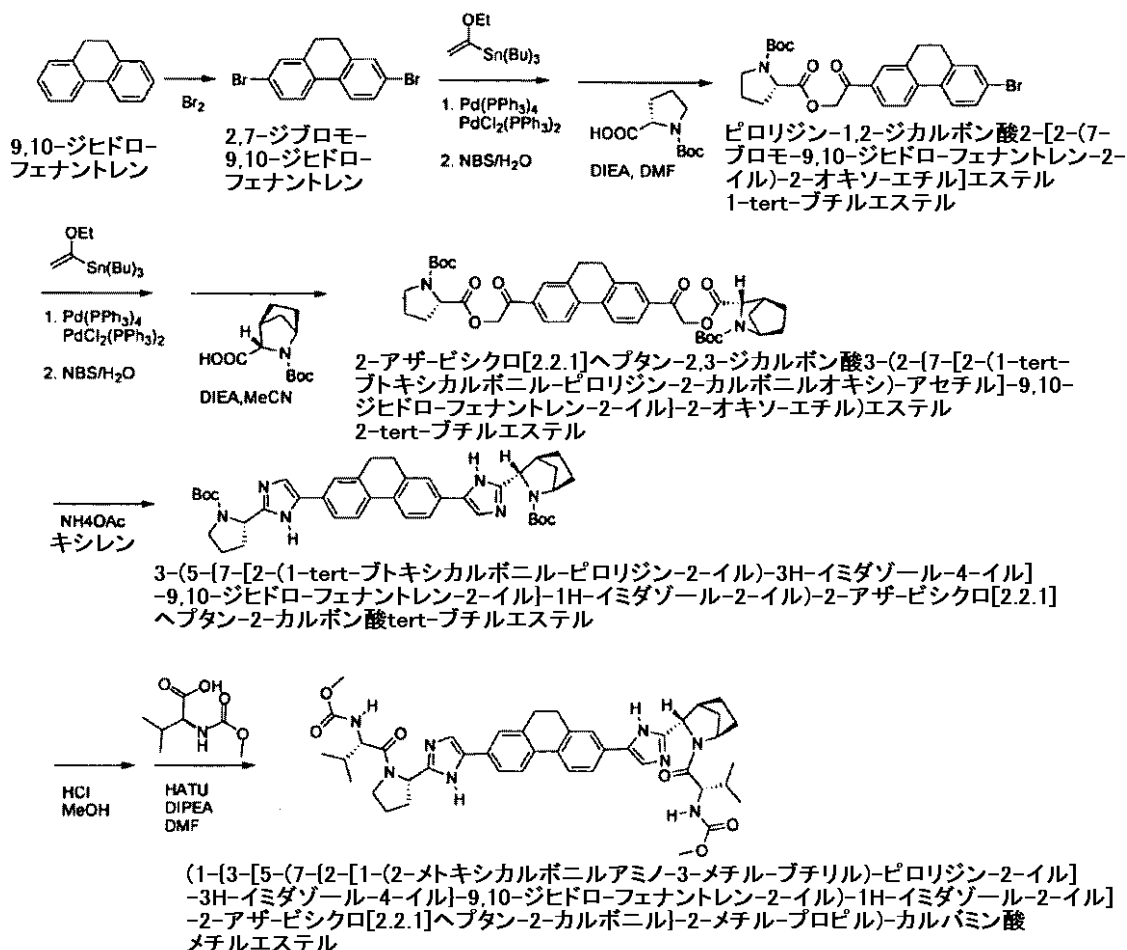
【 3 5 5 7 】

(实施例 EH)

【 3 5 5 8 】

【化 8 0 4】

20



30

40

【 3 5 5 9 】

2,7-ジブromo-9,10-ジヒドロ-フェナントレン。臭素(6.13mL, 119.3mmol)を、9,10-ジヒドロ-フェナントレン(10g, 55.5mmol)のトリメチルホスフェート(100mL)中の溶液にゆっくりと添加した。この混合物を、室温で18時間攪拌し、そして減圧中で濃縮した。その残渣

50

をクロロホルムから再結晶して、生成物である2,7-ジブromo-9,10-ジヒドロ-フェナントレンを白色結晶として得た(9.45g, 51%)。

【3560】

ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(7-ブromo-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル。Pd(Ph₃)₄(347mg, 0.3mmol)およびPdCl₂(Ph₃)₂(210mg, 0.3mmol)を2,7-ジブromo-9,10-ジヒドロ-フェナントレン(2.5g, 7.4mmol)とトリブチル(1-エトキシビニル)スズ(2.5mL, 7.4mL)との70mLのジオキサン中の混合物に添加した。この反応混合物を窒素でフラッシュし、80℃で16時間加熱し、次いで、周囲温度まで冷却した。水(20mL)およびNBS(1.39g, 7.8mmol)を添加し、そしてこの混合物を室温で40分間攪拌し、次いで酢酸エチル(300mL)で希釈した。水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル(70mL)に懸濁させた。これに、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(3.2g, 14.9mmol)およびDIPEA(2.4mL, 14.1mmol)の20mLのアセトニトリル中の溶液を添加した。この混合物を室温で16時間攪拌し、次いで酢酸エチル(300mL)で希釈した。その有機層をNaHCO₃溶液および水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物であるピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(7-ブromo-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステルを白色固体として得た(1.76g, 2工程で46%)。m/z 514.2, 516.2 (M+H)⁺。

【3561】

2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸3-(2-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-アセチル]-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル}-2-オキソ-エチル)エステル2-tert-ブチルエステル。Pd(Ph₃)₄(37mg, 0.03mmol)およびPdCl₂(Ph₃)₂(22mg, 0.03mmol)を、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(7-ブromo-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル(410mg, 0.8mmol)およびトリブチル(1-エトキシビニル)スズ(0.32mL, 0.96mmol)の8mLのジオキサン中の混合物に添加した。この反応混合物を窒素でフラッシュし、80℃で16時間加熱し、次いで、周囲温度まで冷却した。水(2mL)およびNBS(171mg, 0.96mmol)を添加し、そしてこの混合物を室温で40分間攪拌し、次いで酢酸エチル(100mL)で希釈した。水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣のうちの半分をアセトニトリル(5mL)に懸濁させた。これに、2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル(100mg, 0.41mmol)およびDIPEA(0.068mL, 0.39mmol)の、2mLのアセトニトリル中の溶液を添加した。この混合物を室温で16時間攪拌し、次いで酢酸エチル(100mL)で希釈した。その有機層をNaHCO₃溶液および水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物である2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸3-(2-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-アセチル]-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル}-2-オキソ-エチル)エステル2-tert-ブチルエステルを白色固体として得た(171mg, 2工程で60%)。m/z 717.2 (M+H)⁺。

【3562】

3-(5-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル。2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸3-(2-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-アセチル]-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル}-2-オキソ-エチル)エステル2-tert-ブチルエステル(171mg, 0.24mmol)と酢酸アンモニウム(800mg, 10.2mmol)との、キシレン(5mL)中の混合物を、密封チューブ内で140℃で1.5時間、マイクロ波条件下で加熱した。揮発性成分を減圧中で除去し、そしてその残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、NaHCO₃溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物である3-

(5-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを白色固体として得た(100mg,62%)。m/z 677.9 (M+H)⁺。

【3563】

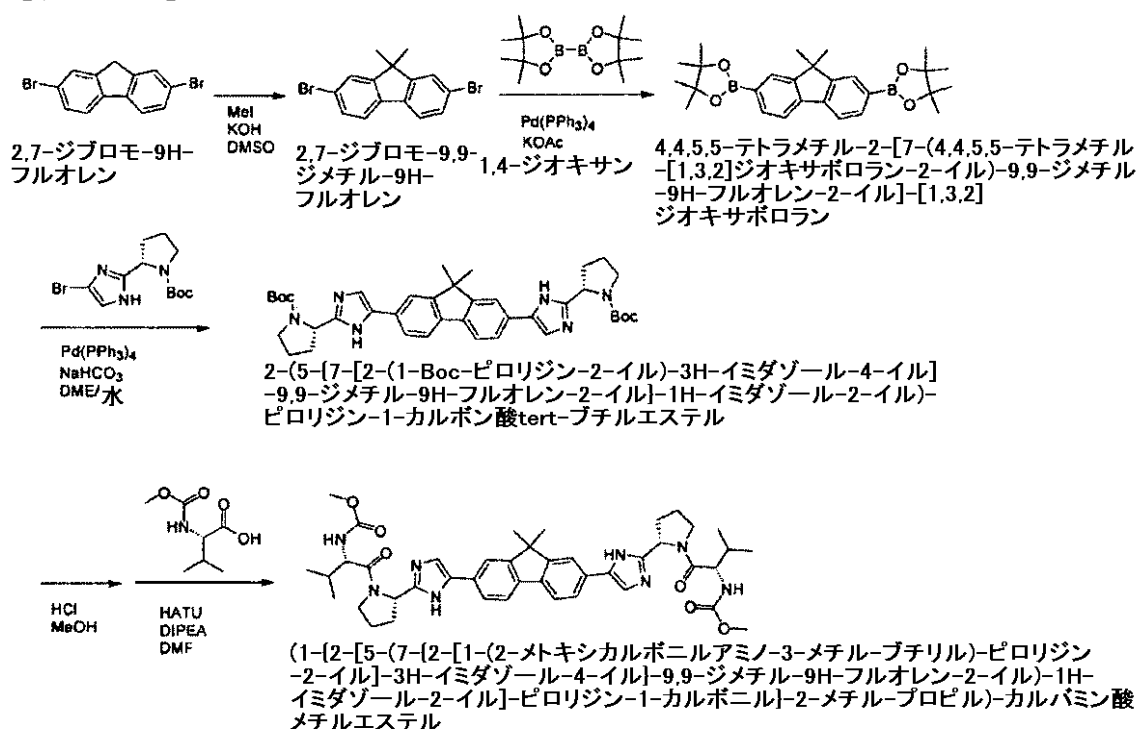
(1-{3-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル。3-(5-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(100mg,0.15mmol)のメタノール(5mL)中の溶液に、ジオキサン中4.0MのHCl溶液(2mL,過剰)を添加した。この混合物を50℃で3時間攪拌し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をエーテルで処理して、過剰なHClを除去した。得られた白色固体をDMF(5mL)に溶解し、この溶液に2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(54mg,0.31mmol)、HATU(141mg,0.37mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.2mL,1.2mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで、揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、1NのNaOH溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をHPLCにより精製して、所望の生成物である(1-{3-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9,10-ジヒドロ-フェナントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルをTFA塩として得た(67mg,57%)。¹H-NMR(300MHz,CD₃OD) δ 8.05-7.65(m,8H),5.35-5.20(m,1H),4.40-4.05(m,3H),3.95-3.80(m,1H),3.67(d,6H),3.05-2.80(m,5H),2.70-2.50(m,1H),2.40-1.60(m,13H),1.10-0.85(m,12H); m/z 791.3 (M+H)⁺。

【3564】

(実施例EI)

【3565】

【化805】



【3566】

2,7-ジブromo-9,9-ジメチル-9H-フルオレン。2,7-ジブromo-9H-フルオレン(1.0g, 3.1mmol)、KI(50mg, 0.3mmol)およびKOH(750mg, 13.3mmol)の、DMSO中の攪拌溶液に、ヨウ化メチル(0.42mL, 6.8mmol)を添加した。この混合物を室温で16時間攪拌し、次いで酢酸エチル(100mL)で希釈した。その有機層を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物である2,7-ジブromo-9,9-ジメチル-9H-フルオレンを白色固体として得た(1.1g, 100%)。

【3567】

4,4,5,5-テトラメチル-2-[7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-9,9-ジメチル-9H-フルオレン-2-イル]-[1,3,2]ジオキサボロラン。Pd(PPh_3)₄(347mg, 0.3mmol)を、2,7-ジブromo-9,9-ジメチル-9H-フルオレン(1.0g, 2.9mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(2.9g, 11.6mmol)、酢酸カリウム(1.4g, 14.5mmol)および1,4-ジオキサン(30mL)の混合物を含むフラスコに添加した。この反応混合物を窒素でフラッシュし、80℃で16時間加熱し、次いで、その揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣を酢酸エチル(300mL)に溶解し、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物である4,4,5,5-テトラメチル-2-[7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-9,9-ジメチル-9H-フルオレン-2-イル]-[1,3,2]ジオキサボロランを白色固体として得た(0.8g, 62%)。

【3568】

2-(5-{7-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-9,9-ジメチル-9H-フルオレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル。Pd(Ph_3)₄(55mg, 0.05mmol)を、4,4,5,5-テトラメチル-2-[7-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-9,9-ジメチル-9H-フルオレン-2-イル]-[1,3,2]ジオキサボロラン(205mg, 0.48mmol)、2-(4-ブromo-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(309mg, 0.98mmol)、 NaHCO_3 (282mg, 3.4mmol)の、1,2-ジメトキシエタン(8mL)および水(1mL)中の混合物に添加した。この反応混合物を窒素でフラッシュし、80℃で16時間加熱し、次いで、揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、 NaHCO_3 溶液、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をHPLCにより精製して、所望の生成物である2-(5-{7-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-9,9-ジメチル-9H-フルオレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルをTFA塩として得た(45mg, 14%)。m/z 665.4 (M+H)⁺。

【3569】

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9,9-ジメチル-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル。2-(5-{7-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-9,9-ジメチル-9H-フルオレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(45mg, 0.07mmol)のメタノール(5mL)中の溶液に、ジオキサン中4.0MのHCl溶液(1mL, 過剰)を添加した。この混合物を50℃で3時間攪拌し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をエーテルで処理して、過剰なHClを除去した。得られた白色固体をDMF(5mL)に溶解し、この溶液に2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(25mg, 0.14mmol)、HATU(65mg, 0.17mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.09mL, 0.54mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで、揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、1NのNaOH溶液、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をHPLCにより精製して、所望の生成物である(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9,9-ジメチル-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエ

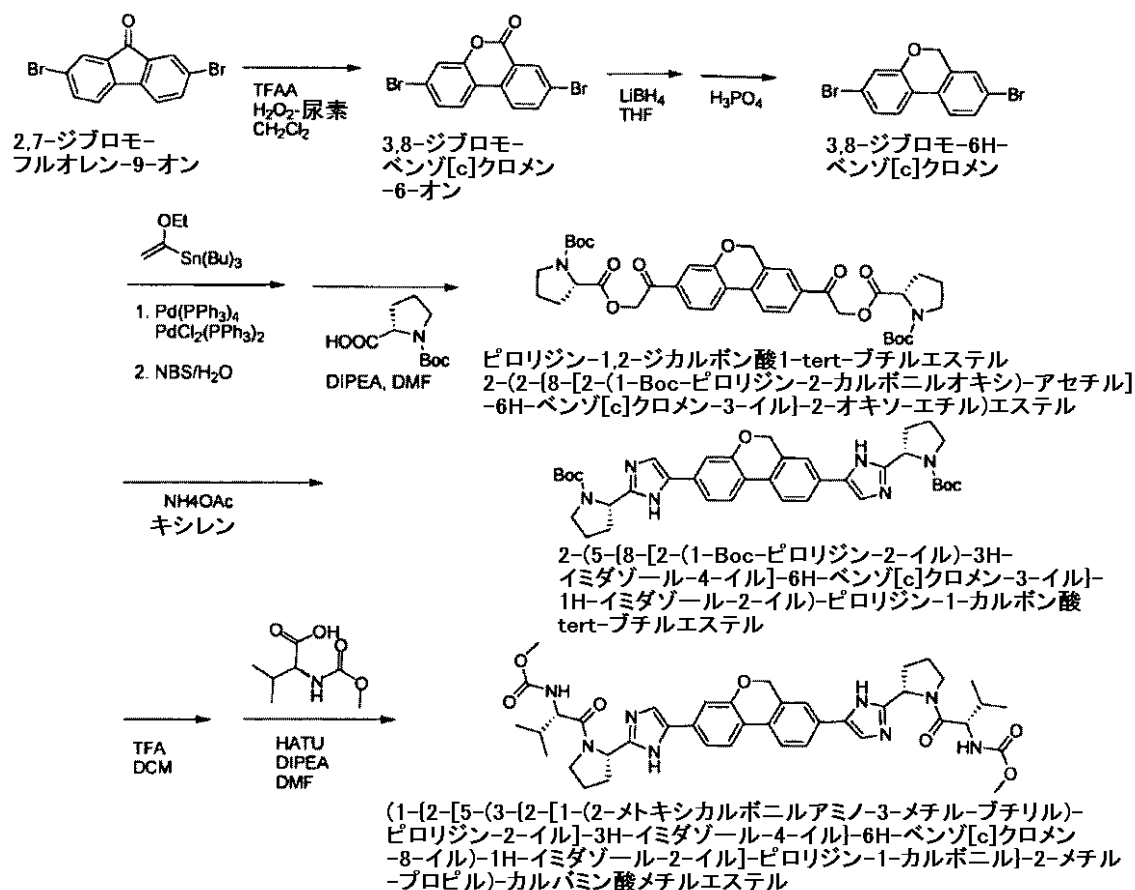
ステルをTFA塩として得た(15mg, 28%)。¹H-NMR(300MHz, CD₃OD) δ 8.05-7.70(m, 8H), 5.35-5.20(m, 2H), 4.30-3.80(m, 6H), 3.67(s, 6H), 2.65-2.00(m, 10H), 1.61(s, 6H), 1.05-0.85(m, 12H); m/z 779.4 (M+H)⁺。

【 3 5 7 0 】

(实施例EJ)

【 3 5 7 1 】

【化 8 0 6】



【 3 5 7 2 】

3,8-ジブromo-ベンゾ[c]クロメン-6-オン。ジクロロメタン(5mL)中のTFAA(2.1mL, 3.15mmol)の溶液を、2,7-ジブromo-フルオレン-9-オン(3.3g, 10mmol)およびH₂O₂-尿素(1.4g, 15mL)のジクロロメタン(50mL)中の懸濁物に滴下により添加した。この混合物を室温で48時間攪拌し、2回目のH₂O₂-尿素を添加し、そして攪拌を室温でさらに72時間続けた。この混合物を濾過し、その有機相を水(50mL)で抽出し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。溶媒の除去後、その残渣を2NのNaOHと一緒に80℃で10分間加熱し、濾過し、冷却した濾液をエーテルで抽出した。その水相を2NのHClで酸性化し、そして酢酸エチル(200mL)で抽出した。HCl(2mLの4M溶液)を酢酸エチルに添加し、そして2時間加熱した。その溶媒を減圧下で除去し、その残渣を酢酸エチル/エタノールから再結晶して、最終生成物である3,8-ジブromo-ベンゾ[c]クロメン-6-オンを白色固体として得た(1.5g, 40%)。

【 3 5 7 3 】

3,8-ジブromo-6H-ベンゾ[c]クロメン。THF(20mL)中の3,8-ジブromo-ベンゾ[c]クロメン-6-オン(650mg, 1.85mmol)の溶液に、THF中2MのLiBH₄溶液(3.7mL, 7.4mmol)を添加した。この混合物を室温で3時間攪拌した。塩化アンモニウム溶液でゆっくりとクエンチした。この混合物を酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣を85%リン酸(20mL)に懸濁させ、そして160℃で4時間加熱した。この混合物を酢酸エチルで抽出し、水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物である

3,8-ジブromo-6H-ベンゾ[c]クロメンを白色固体として得た(539mg,86%)。

【3574】

ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-(2-{8-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-アセチル]-6H-ベンゾ[c]クロメン-3-イル}-2-オキソ-エチル)エステル。Pd(PPh₃)₄(74mg,0.064mmol)およびPdCl₂(Ph₃)₂(45mg,0.064mmol)を、3,8-ジブromo-6H-ベンゾ[c]クロメン(539mg,1.6mmol)とトリブチル(1-エトキシビニル)スズ(1.2mL,3.5mL)との20mLのジオキサン中の混合物に添加した。この反応混合物を窒素でフラッシュし、80℃で16時間加熱し、次いで、周囲温度まで冷却した。水(7mL)およびNBS(623mg,3.5mmol)を添加し、そしてこの混合物を、室温で40分間攪拌し、次いで酢酸エチル(300mL)で希釈した。この固体を濾過し、そして別にとって置いた。その酢酸エチル層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣を先に集めた固体と合わせて、アセトニトリル(20mL)およびDMF(10mL)に懸濁させた。これに、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(1.6g,7.4mmol)およびDIPEA(1.2mL,7.1mmol)の、5mLのアセトニトリル中の溶液を添加した。この混合物を室温で16時間攪拌し、次いで酢酸エチル(300mL)で希釈した。その有機層をNaHCO₃溶液および水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物であるピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-(2-{8-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-アセチル]-6H-ベンゾ[c]クロメン-3-イル}-2-オキソ-エチル)エステルを白色固体として得た(602mg,2工程で54%)。m/z 715.2 (M+Na)⁺。

10

20

【3575】

2-(5-{8-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-6H-ベンゾ[c]クロメン-3-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル。ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-(2-{8-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-アセチル]-6H-ベンゾ[c]クロメン-3-イル}-2-オキソ-エチル)エステル(168mg,0.24mmol)と酢酸アンモニウム(374mg,4.8mmol)との、キシレン(10mL)中の混合物を、密封チューブ内で140℃で1.5時間、マイクロ波条件下で加熱した。揮発性成分を減圧中で除去し、そしてその残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、NaHCO₃溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物である2-(5-{8-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-6H-ベンゾ[c]クロメン-3-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを白色固体として得た(100mg,64%)。m/z 653.4 (M+H)⁺。

30

【3576】

(1-{2-[5-(3-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル。2-(5-{8-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-6H-ベンゾ[c]クロメン-3-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(300mg,0.46mmol)のジクロロメタン(10mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(2.5mL,過剰)を添加した。この混合物を周囲温度で2時間攪拌し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をエーテルで処理して、過剰なトリフルオロ酢酸を除去した。得られた白色の固体をDMF(10mL)に溶解し、この溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(161mg,0.92mmol)、HATU(437mg,1.2mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.64mL,3.7mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで、揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、1NのNaOH溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をHPLCにより精製して、所望の生成物である(1-{2-[5-(3-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチル

40

50

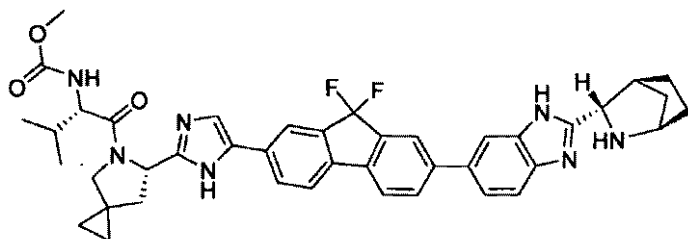
エステルをTFA塩として得た(130mg, 37%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300MHz, CD_3OD) δ 7.80-7.20(m, 8H), 5.40-5.05(m, 4H), 4.65-3.80(m, 6H), 3.75-3.40(m, 6H), 2.40-1.90(m, 10H), 1.05-0.80(m, 12H); m/z 767.3 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

【3577】

(実施例EK)

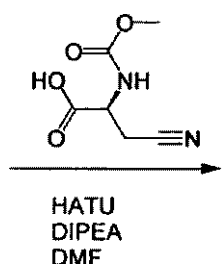
【3578】

【化807】



10

(1-{6-[5-(7-[2-(2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル



20

(1-{6-[5-(7-[2-(2-(3-シアノ-2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル

【3579】

30

(1-{6-[5-(7-[2-[2-(3-シアノ-2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル。{1-[6-(5-{7-[2-(2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(30mg, 0.037mmol)のDMF(2mL)中の溶液に、3-シアノ-2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸(8mg, 0.045mmol)、HATU(20mg, 0.052mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.051mL, 0.3mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで、揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣を酢酸エチル(50mL)に溶解し、1NのNaOH溶液、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をHPLCにより精製して、所望の生成物である(1-{6-[5-(7-[2-[2-(3-シアノ-2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルをTFA塩として得た(18mg, 54%)。 $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.30-7.70(m, 10H), 7.45-7.30(m, 1H), 5.26(t, 1H), 5.00-4.80(m, 2H), 4.60-4.45(m, 1H), 4.10-3.70(m, 4H), 3.63(s, 3H), 3.54(s, 3H), 3.00-2.65(m, 4H), 2.30-1.10(m, 12H), 1.00-0.60(m, 8H); m/z 886.4 ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 。

40

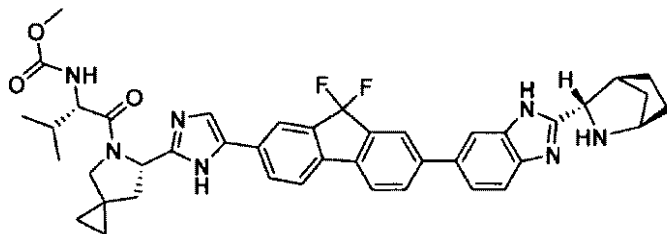
【3580】

50

(実施例EL)

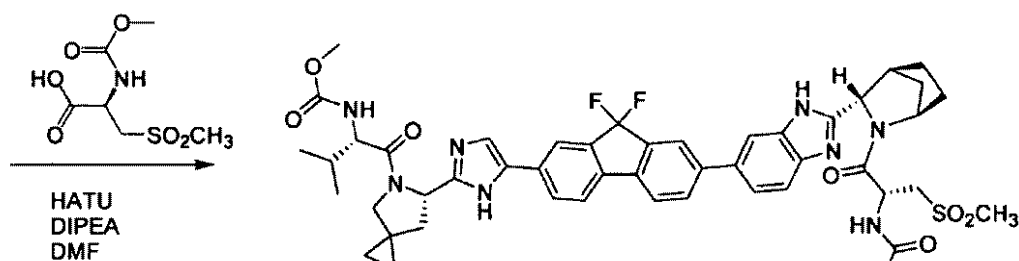
【3581】

【化808】



(1-[6-(5-(7-[2-(2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

10



20

(1-[6-(5-(7-[2-(2-(3-メタンスルホニル-2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

【3582】

(1-{6-[5-(7-{2-[2-(3-メタンスルホニル-2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル。{1-[6-(5-{7-[2-(2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(30mg, 0.037mmol)のDMF(2mL)中の溶液に、3-メタンスルホニル-2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸(8mg, 0.045mmol)、HATU(20mg, 0.052mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.051mL, 0.3mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで、揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣を酢酸エチル(50mL)に溶解し、1NのNaOH溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をHPLCにより精製して、所望の生成物である(1-{6-[5-(7-{2-[2-(3-メタンスルホニル-2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルをTFA塩として得た(18mg, 54%)。¹H-NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 8.30-7.70(m, 10H), 7.40-7.30(m, 1H), 5.26(t, 1H), 5.00-4.80(m, 2H), 4.60-4.45(m, 1H), 4.10-3.70(m, 5H), 3.63(s, 3H), 3.54(s, 3H), 3.00-2.65(m, 4H), 2.30-1.10(m, 12H), 1.00-0.60(m, 10H); m/z 939.4 (M+H)⁺。

30

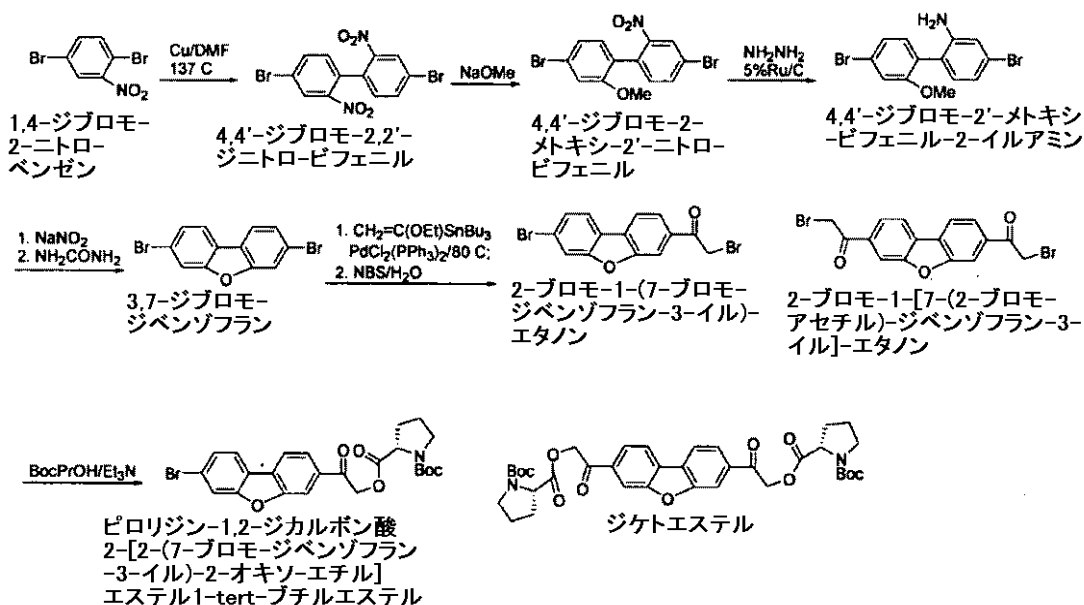
40

【3583】

(A. 実施例EM)

【3584】

【化 8 0 9】



10

【 3 5 8 5】

1,4-ジブロモ-2-ニトロ-ベンゼン: この化合物をSigma-Aldrich Co.から購入した。

20

【 3 5 8 6】

4,4'-ジブロモ-2,2'-ジニトロ-ビフェニル: 1,4-ジブロモ-2-ニトロ-ベンゼン (25g, 89mmol) と銅粉末 (12.5g, 197mmol) との DMF (150ml) 中の混合物を、137℃で2時間加熱した。この混合物を25℃まで冷却し、そして水でクエンチした。この混合物をEtOAc (2回) で抽出した。合わせた有機溶液を水およびブラインで洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc) による精製により、4,4'-ジブロモ-2,2'-ジニトロ-ビフェニルを得た (13.6g)。

【 3 5 8 7】

4,4'-ジブロモ-2-メトキシ-2'-ニトロ-ビフェニル: 4,4'-ジブロモ-2,2'-ジニトロ-ビフェニル (6.58g, 16.5mmol) の DMF (50ml) 中の溶液に、0℃で、メタノール中のナトリウムメトキシドの溶液 (4.4M, 4.5ml, 19.8mmol) を添加した。この混合物を25℃で12時間攪拌し、そして氷水 (140ml) に注いだ。この混合物をEtOAc (2回) で抽出した。合わせた有機相を水およびブラインで洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。減圧下での濃縮により、淡色の固体を得た。CH₃CN/MeOHからの再結晶により、4,4'-ジブロモ-2-メトキシ-2'-ニトロ-ビフェニルを白色固体として得た (3.76g)。

30

【 3 5 8 8】

4,4'-ジブロモ-2'-メトキシ-2'-イルアミン: 4,4'-ジブロモ-2-メトキシ-2'-ニトロ-ビフェニル (3.76g, 9.8mmol) および5%Ru/C (400mg) のエタノール (37ml) 中の懸濁物に、65℃~70℃で、エタノール (5ml) 中のヒドラジンの溶液 (4.6ml, 59mmol) を滴下により添加した。この混合物を7時間還流し、そしてそしてCELITEのパッドで濾過した。このCELITEパッドをエタノールで洗浄した。合わせた溶液を減圧下で濃縮した。エタノール、EtOAcおよびDCMとの共エバポレーションにより、4,4'-ジブロモ-2'-メトキシ-2'-イルアミンを黄色固体として得た (3.5g)。

40

【 3 5 8 9】

3,7-ジブロモ-ジベンゾフラン: 4,4'-ジブロモ-2'-メトキシ-2'-イルアミン (3.5g, 9.8mmol) の、H₂SO₄ (2.4g) および水 (8.5ml) 中の懸濁物に、0℃で、NaNO₂ (682mg, 9.8mmol) の水 (9ml) 中の溶液をゆっくりと添加した。この混合物を0℃で2時間攪拌した。尿素 (1.2g, 20mmol) を添加し、そしてこの混合物を12時間攪拌した。この混合物を水で希釈し、そして70℃で24時間加熱した。この混合物を25℃まで冷却し、そして濾過した。集めた固体をベンゼン/メタノールから再結晶して、3,7-ジブロモ-ジベンゾフランを得た (2.2

50

7g)。

【3590】

2-ブロモ-1-(7-ブロモ-ジベンゾフラン-3-イル)-エタノンおよび2-ブロモ-1-[7-(2-ブロモ-アセチル)-ジベンゾフラン-3-イル]-エタノン:3,7-ジブロモ-ジベンゾフラン(972mg, 3mmol)およびトリブチル(エトキシビニル)スタンナン(1.22ml, 3.6mmol)のジオキサン(20ml)中の溶液に、 $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (90mg)および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (90mg)を添加した。この混合物を80℃で16時間加熱し、そして0℃まで冷却した。水(7ml)を添加し、続いてNBS(641mg, 3.6mmol)を5分間かけてゆっくりと添加した。この混合物を0℃でさらに40分間攪拌し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。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、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。減圧下で濃縮して、2-ブロモ-1-(7-ブロモ-ジベンゾフラン-3-イル)-エタノンと2-ブロモ-1-[7-(2-ブロモ-アセチル)-ジベンゾフラン-3-イル]-エタノンとの混合物を得、これを次の工程のために直接使用した。

【3591】

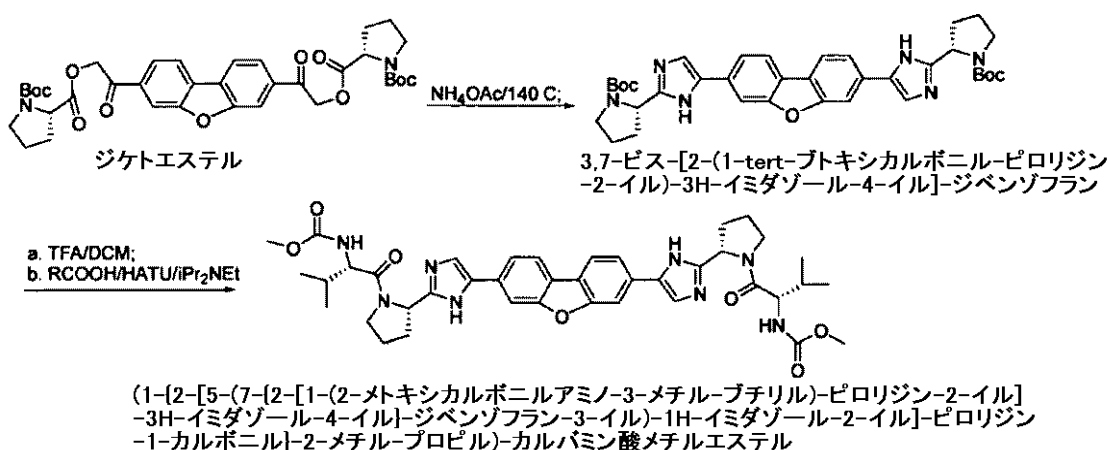
ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(7-ブロモ-ジベンゾフラン-3-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステルおよびジケトエステル:(s)Boc-PrOH(2.58g, 12mmol)およびトリエチルアミン(1.46ml, 10.5mmol)の、アセトニトリル(20ml)/DMF(15ml)中の溶液に、2-ブロモ-1-(7-ブロモ-ジベンゾフラン-3-イル)-エタノンおよび2-ブロモ-1-[7-(2-ブロモ-アセチル)-ジベンゾフラン-3-イル]-エタノンのDMF(20ml)中の溶液を添加した。この混合物を10時間攪拌し、そしてその溶媒をエバポレートした。この混合物をEtOAcで希釈し、そして0.5NのNaOH溶液、水およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)による精製により、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(7-ブロモ-ジベンゾフラン-3-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル(630mg)およびジケトエステル(620mg)を得た。

【3592】

(実施例EN)

【3593】

【化810】



【3594】

3,7-ビス-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ジベンゾフラン:ジケトエステル(600mg, 0.89mmol)と酢酸アンモニウム(1.72g)との、キシレン(10ml)中の混合物を、140℃で80分間、マイクロ波下で加熱した。この混合物を水でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。その有機相を水およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/EtOAc)による精製により、3,7-ビス-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ジベンゾフランを得た(330mg)。m/z: 639.1 (M+1),

637.3 (M-1), 320.0 (M+2)/2。

【3595】

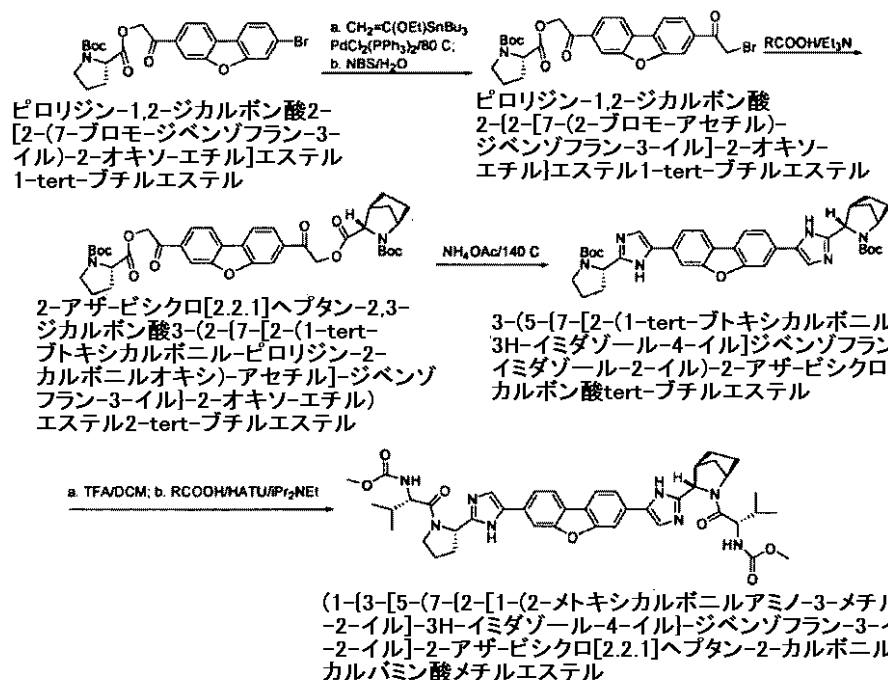
(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ジベンゾフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:3,7-ビス-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ジベンゾフラン(330mg,0.51mmol)のDCM(4ml)中の溶液に、TFA(2ml)を添加した。この混合物を60分間攪拌し、そしてその溶媒および試薬を減圧下で除去した。この混合物をアセトニトリルおよび水で希釈し、そしてフリーズドライして、褐色粉末を得た。上記粉末(0.51mmol)およびMeOCO-Val-OH(179mg,1.02mmol)のDMF(15ml)中の溶液に、HATU(407mg,1.07mmol)を添加し、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.9ml,5.1mmol)を添加した。この混合物を60分間攪拌し、そしてエバポレートし、次いでEtOAcで希釈した。その有機相を1NのNaOH溶液、水、およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびHPLC(0.1%TFA/CH₃CN/0.1%TFA/H₂O)による精製により、(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ジベンゾフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(130mg)。m/z: 753.4 (M+1), 751.3 (M-1), 377.3 (M+2)/2。 ¹H NMR(CD₃OD, 300 MHz) δ 8.23 (2H,d, J=7.9 Hz), 8.0 (2H,s), 7.98 (2H,s), 7.78 (2H,d, J=7.9 Hz), 5.27 (2H,m), 4.24 (2H,d, J=7.0 Hz), 4.15 (2H,m), 3.90 (2H,m), 3.67 (6H,s), 2.60 (2H,m), 2.35-2.0 (8H,m), 1.0-0.8 (12H,m)。

【3596】

(B.実施例E0)

【3597】

【化811】



【3598】

ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-{2-[7-(2-ブromo-アセチル)-ジベンゾフラン-3-イル]-2-オキソ-エチル}エステル 1-tert-ブチルエステル:ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(7-ブromo-ジベンゾフラン-3-イル)-2-オキソ-エチル]エステル 1-tert-ブチルエステル(250 mg,0.5mmol)およびトリブチル(エトキシビニル)スタナン(188 μl,0.55mmol)のジオキサン(3.3ml)中の溶液に、PdCl₂(PPh₃)₂(15mg)を添加した。この混合物を80℃で16時間加熱

し、そして0℃まで冷却した。水(1.1ml)を添加し、続いてNBS(98mg, 0.55mmol)を5分間かけてゆっくりと添加した。この混合物を0℃でさらに40分間攪拌し、そしてその溶媒を減圧下で除去した。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、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)による精製により、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-{2-[7-(2-ブロモ-アセチル)-ジベンゾフラン-3-イル]-2-オキソ-エチル}エステル1-tert-ブチルエステルを得た(205mg)。

【3599】

2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸3-(2-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-アセチル]-ジベンゾフラン-3-イル}-2-オキソ-エチル)エステル2-tert-ブチルエステル:2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル(155mg, 0.64mmol)およびトリエチルアミン(77μl, 0.55mmol)のアセトニトリル(3ml)中の溶液に、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-{2-[7-(2-ブロモ-アセチル)-ジベンゾフラン-3-イル]-2-オキソ-エチル}エステル1-tert-ブチルエステル(200mg, 0.37mmol)のDMF(6ml)中の溶液を添加した。この混合物を10時間攪拌し、そしてその溶媒をエバポレートした。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、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して、2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸3-(2-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-アセチル]-ジベンゾフラン-3-イル}-2-オキソ-エチル)エステル2-tert-ブチルエステルを得た(243mg)。m/z: 703.3 (M-1), 727.2 (M+Na)。

【3600】

3-(5-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]ジベンゾフラン-3-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸3-(2-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-アセチル]-ジベンゾフラン-3-イル}-2-オキソ-エチル)エステル2-tert-ブチルエステル(243mg)および酢酸アンモニウム(860mg, 11mmol)のキシレン(5ml)の混合物を、140℃で80分間、マイクロ波下で加熱した。この混合物を水でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。その有機相を水およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/EtOAc)による精製により、3-(5-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]ジベンゾフラン-3-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(170mg)。m/z: 665.0 (M+1), 663.4 (M-1), 333.0 (M+2)/2。

【3601】

(1-{3-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ジベンゾフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:3-(5-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]ジベンゾフラン-3-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(170mg)のDCM(6ml)中の溶液に、TFA(3ml)を添加した。この混合物を60分間攪拌し、そしてその溶媒および試薬を減圧下で除去した。この混合物をアセトニトリルおよび水で希釈し、そしてフリーズドライして、褐色粉末を得た。上記粉末(0.256mmol)およびMeOCO-Val-OH(90mg, 0.51mmol)のDMF(7.5ml)中の溶液に、HATU(204mg, 0.54mmol)を添加し、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.45ml, 2.56mmol)を添加した。この混合物を90分間攪拌し、そしてEtOAcで希釈した。その有機相を1NのNaOH溶液、水、およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびHPLC(0.1%TFA/CH₃CN/0.1%TFA/H₂O)による精製により、(1-{3-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ジベンゾフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(127mg)。m/z: 77

9.3 (M+1), 777.3 (M-1), 390.2 (M+2)/2. ^1H NMR(CD_3OD , 300 MHz) δ 8.23 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 8.03 (2H, s), 7.98 (2H, m), 7.88 (2H, d, $J=8.2$ Hz), 5.25 (1H, m), 4.85 (1H, m), 4.33 (1H, d, $J=6.1$ Hz), 4.24 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 4.15 (1H, m), 3.88 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.45 (1H, m), 2.89 (1H, m), 2.60 (1H, m), 2.35-1.6 (11H, m), 1.05-0.8 (12H, m)。

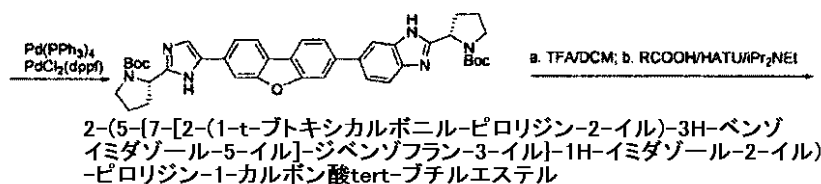
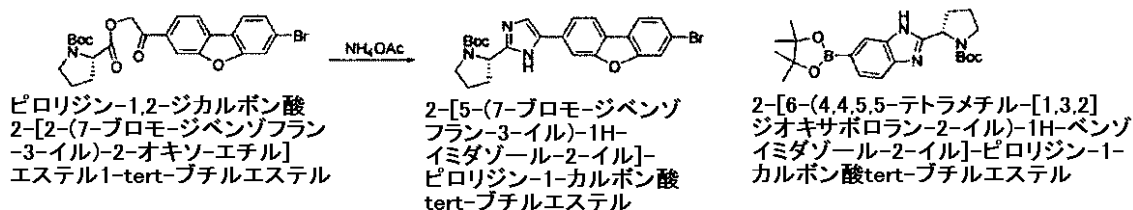
【3602】

(C. 実施例EP)

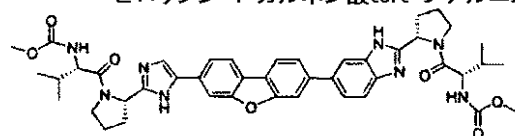
【3603】

【化812】

10



20



(1-[2-[5-(7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ジベンゾフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

【3604】

2-[5-(7-プロモ-ジベンゾフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 2-[2-(7-プロモ-ジベンゾフラン-3-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル(200mg)と酢酸アンモニウム(860mg, 11mmol)との、キシレン(5ml)中の混合物を、140℃で80分間、マイクロ波下で加熱した。この混合物を水でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。その有機相を水およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/EtOAc)による精製により、2-[5-(7-プロモ-ジベンゾフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを得た(124mg)。m/z: 481.9 (M+1), 480.2 (M-1)。

30

【3605】

2-(5-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ジベンゾフラン-3-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:2-[5-(7-プロモ-ジベンゾフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(124mg, 0.26mmol)および2-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(107mg, 0.26mmol)の、DME(2.25ml)および水(0.75ml)中の溶液に、炭酸カリウム(72mg, 0.52mmol)を添加し、続いてPd(PPh₃)₄(15mg)およびPdCl₂(dppf)CH₂Cl₂(15mg)を添加した。この混合物を90℃で6時間加熱した。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、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc)による精製により、2-(5-{7-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ジベンゾフラン-3-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエ

40

50

ルを得た(83mg)。m/z: 689.1 (M+1), 687.3 (M-1), 345.0 (M+2)/2。

【3606】

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ジベンゾフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2-(5-{7-[2-(1-t-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-ジベンゾフラン-3-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(82mg,0.12)のDCM(4ml)中の溶液に、TFA(2ml)を添加した。この混合物を60分間攪拌し、そしてその溶媒および試薬を減圧下で除去した。この混合物をアセトニトリルおよび水で希釈し、そしてフリーズドライして、褐色粉末を得た。上記粉末(0.12mmol)およびMeOCO-Val-OH(42mg,0.24mmol)のDMF(3.5ml)中の溶液に、HATU(95mg,0.25mmol)を添加し、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.21ml,1.2mmol)を添加した。この混合物を90分間攪拌し、そしてEtOAcで希釈した。その有機相を1NのNaOH溶液、水、およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびHPLC(0.1%TFA/CH₃CN/0.1%TFA/H₂O)による精製により、(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ジベンゾフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(79mg)。m/z: 803.4 (M+1), 801.1 (M-1), 402.2 (M+2)/2.

¹H NMR(CD₃OD, 300 MHz) δ 8.25 (2H,m), 8.1-7.9 (5H,m), 7.9-7.75 (3H,m), 5.4-5.2 (2H,m), 4.25 (2H,m), 4.2-3.8 (4H,m), 3.67 (6H,s), 2.60 (2H,m), 2.4-2.0 (8H,m), 1.05-0.8 (12H,m)。

【3607】

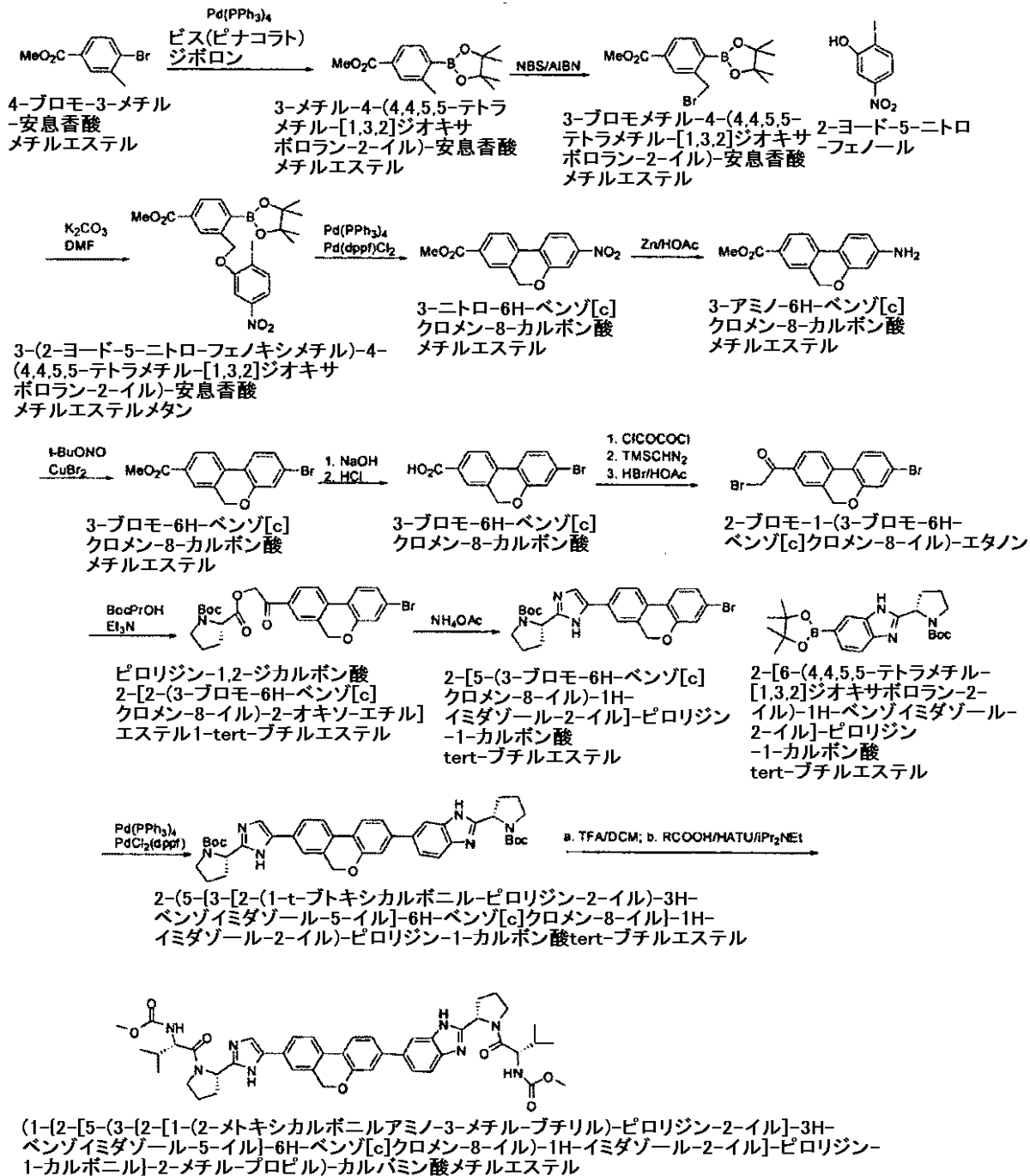
(D.実施例EQ)

【3608】

10

20

【化 8 1 3】



10

20

30

【3609】

4-プロモ-3-メチル-安息香酸メチルエステル: この化学物質をSigma-Aldrich Co. から購入した。

40

【3610】

3-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)-安息香酸メチルエステル: 4-プロモ-3-メチル-安息香酸メチルエステル (4.56g, 20mmol) およびビス(ピナコラト)ジボロン (10.2g, 40mmol) の1,4-ジオキサン (160ml) 中の溶液に、酢酸カリウム (5.0g, 51mmol) を添加し、続いてPd(PPh₃)₄ (924mg) を添加した。この混合物を80℃で16時間加熱した。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、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/EtOAc) による精製により、3-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)-安息香酸メチルエステルを得た (4.8g)。

50

【3611】

3-プロモメチル-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)-安息香酸メチルエステル:3-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)-安息香酸メチルエステル(3.71g,13.4mmol)、NBS(2.39g,13.4mmol)、およびAIBN(235mg)の、 CCl_4 (20ml)中の溶液を、80℃で14時間加熱した。この混合物を25℃まで冷却し、そして濾過し、そして CCl_4 で洗浄した。この溶液を減圧下で濃縮し、そしてEtOAcで希釈した。この溶液を水およびブラインで洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥させた。濃縮して、3-プロモメチル-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)-安息香酸メチルエステルを得た(4.9g)。

【3612】

3-(2-ヨード-5-ニトロ-フェノキシメチル)-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)-安息香酸メチルエステルメタン:3-プロモメチル-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)-安息香酸メチルエステル(3.63g,10.3mmol)、2-ヨード-5-ニトロ-フェノール(2.72g,10.3mmol)、および炭酸カリウム(2.26g,16.4mmol)のDMF(21ml)中の混合物を、75℃で3時間加熱した。この混合物を25℃まで冷却し、そしてDMFを減圧下で除去した。この混合物をEtOAcで希釈し、そしてpH=4になるまで、0.5NのHClで酸性化した。さらなる水を添加し(水の総体積100ml)、そしてこの混合物を5分間攪拌した。この混合物を濾過し、そして水で洗浄した。その固体を集め、そして減圧下で乾燥させた。3-(2-ヨード-5-ニトロ-フェノキシメチル)-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)-安息香酸メチルエステルメタンを固体として得た(1.8g)。

【3613】

3-ニトロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-カルボン酸メチルエステル:3-(2-ヨード-5-ニトロ-フェノキシメチル)-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)-安息香酸メチルエステルメタン(2.7g,5mmol)の、1,2-ジメトキシエーテル(75ml)および水(25ml)中の溶液に、重炭酸ナトリウム(1.26g,15mmol)を添加し、続いて $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (250mg)および $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (250mg)を添加した。この混合物を80℃で16時間加熱した。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、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/ヘキサン)による精製により、3-ニトロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-カルボン酸メチルエステルを得た(690mg)。

【3614】

3-アミノ-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-カルボン酸メチルエステル:3-ニトロ-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-カルボン酸メチルエステル(690mg)のTHF/DMF(5ml/5ml)中の溶液に、酢酸(10ml)を添加し、続いて亜鉛(800mg)をゆっくりと添加した。この混合物を12時間攪拌し、そして溶媒を減圧下で除去した。この混合物をEtOAcで希釈し、そして0.2Nの水酸化ナトリウム溶液を、pH=10になるまで添加した。その有機層を分離し、そして水およびブラインで洗浄し、そして Na_2SO_4 で乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/EtOAc)による精製により、3-アミノ-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-カルボン酸メチルエステルを得た(300mg)。

【3615】

3-プロモ-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-カルボン酸メチルエステル:臭化銅(II)(315mg,1.42mmol)および亜硝酸t-ブチル(233 μl ,1.77mmol)の CH_3CN (4ml)中の溶液に、65℃で、3-アミノ-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-カルボン酸メチルエステル(300mg,1.18mmol)の CH_3CN (5ml)中の懸濁物を滴下により添加した。この混合物を65℃で3時間加熱した。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(DCM/EtOAc)による精製により、3-プロモ-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-カルボン酸メチルエステルを得た(160mg)。

【3616】

3-プロモ-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-カルボン酸:3-プロモ-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-カルボン酸メチルエステル(160mg,0.5mmol)および水酸化ナトリウム(1.0N,1ml,1mmol)の、THF/MeOH(2ml/2ml)中の溶液を、50℃で3時間加熱した。この混合物を25℃まで冷却し、そして2NのHCl(0.6ml)で酸性化した。その溶媒を減圧下で除去した。この混合物をアセトニ

トリルおよび水で希釈し、そしてフリーズドライして、3-ブロモ-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-カルボン酸を褐色粉末として得た。

【3617】

2-ブロモ-1-(3-ブロモ-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-イル)-エタノン:3-ブロモ-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-カルボン酸(0.5mmol)に、塩化オキサリルのDCM中の溶液(2.0N, 5ml, 10mmol)を添加した。この混合物を45℃で2時間加熱し、そして25℃まで冷却した。過剰な試薬および溶媒を減圧下で除去し、そしてトルエンと一緒にエバポレートした。上記残渣のDCM(5ml)中の溶液に、0℃で、トリメチルシリルジアゾメタン(2.0N, 0.75ml, 1.5mmol)を滴下により添加した。この混合物を25℃で12時間攪拌し、そして濃縮した。その残渣をEtOAcに溶解し、そして0℃まで冷却した。上記溶液に、HBr/HOAc(0.28ml, 1.5mmol)を滴下により添加した。この混合物を25℃で1時間攪拌した。固体の重炭酸ナトリウムを添加し、そしてこの混合物を30分間攪拌した。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、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。濃縮して、2-ブロモ-1-(3-ブロモ-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-イル)-エタノンを得、これを精製せずに次の工程のために使用した。

【3618】

ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(3-ブロモ-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル:(s)Boc-PrOH(1.07g, 5mmol)およびトリエチルアミン(0.63ml, 4.5mmol)のアセトニトリル(20ml)中の溶液に、2-ブロモ-1-(3-ブロモ-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-イル)-エタノン(0.5mmol)のDMF(10ml)中の溶液を添加した。この混合物を10時間攪拌し、そしてその溶媒をエバポレートした。この混合物をEtOAcで希釈し、そして0.5NのNaOH溶液、水およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(3-ブロモ-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステルを得、これをさらに精製せずに次の工程のために使用した。

【3619】

2-[5-(3-ブロモ-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(3-ブロモ-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル(0.5mmol)と酢酸アンモニウム(860mg, 11mmol)との、キシレン(5ml)中の混合物を、140℃で80分間、マイクロ波下で加熱した。この混合物を水でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。その有機相を水およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびHPLC(0.1%TFA/CH₃CN/0.1%TFA/H₂O)による精製により、2-[5-(3-ブロモ-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(8mg)。m/z: 496.0 (M+1), 494.1 (M-1)。

【3620】

2-(5-{3-[2-(1-t-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[5-(3-ブロモ-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(9mg, 0.02mmol)および2-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(9.6mg, 0.02mmol)の、DME(0.75ml)および水(0.25ml)中の溶液に、炭酸カリウム(10mg, 0.07mmol)を添加し、続いてPd(PPh₃)₄(2mg)およびPdCl₂(dppf)CH₂Cl₂(2mg)を添加した。この混合物を90℃で6時間加熱した。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、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc)による精製により、2-(5-{3-[2-(1-t-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(4.2mg)。m/z: 729.2 (M+1), 727.3 (M-1), 365.2 (M+2)/2。

【3621】

(1-{2-[5-(3-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル: 2-(5-{3-[2-(1-t-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル tert-ブチルエステル (4.2mg, 0.006) の DCM (2ml) 中の溶液に、TFA (1ml) を添加した。この混合物を 60 分間攪拌し、そしてその溶媒および試薬を減圧下で除去した。この混合物をアセトニトリルおよび水で希釈し、そしてフリーズドライして、褐色粉末を得た。上記粉末 (0.006mmol) および MeOCO-Val-OH (2mg, 0.012mmol) の DMF (1ml) 中の溶液に、HATU (4.6mg, 0.012mmol) を添加し、続いてジイソプロピルエチルアミン (10 μ l, 0.058mmol) を添加した。この混合物を 90 分間攪拌し、そして EtOAc で希釈した。その有機相を 1N の NaOH 溶液、水、およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮および HPLC (0.1% TFA/CH₃CN/0.1% TFA/H₂O) による精製により、(1-{2-[5-(3-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-6H-ベンゾ[c]クロメン-8-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た (2.5mg)。m/z: (M+1), (M-1), (M+2)/2.

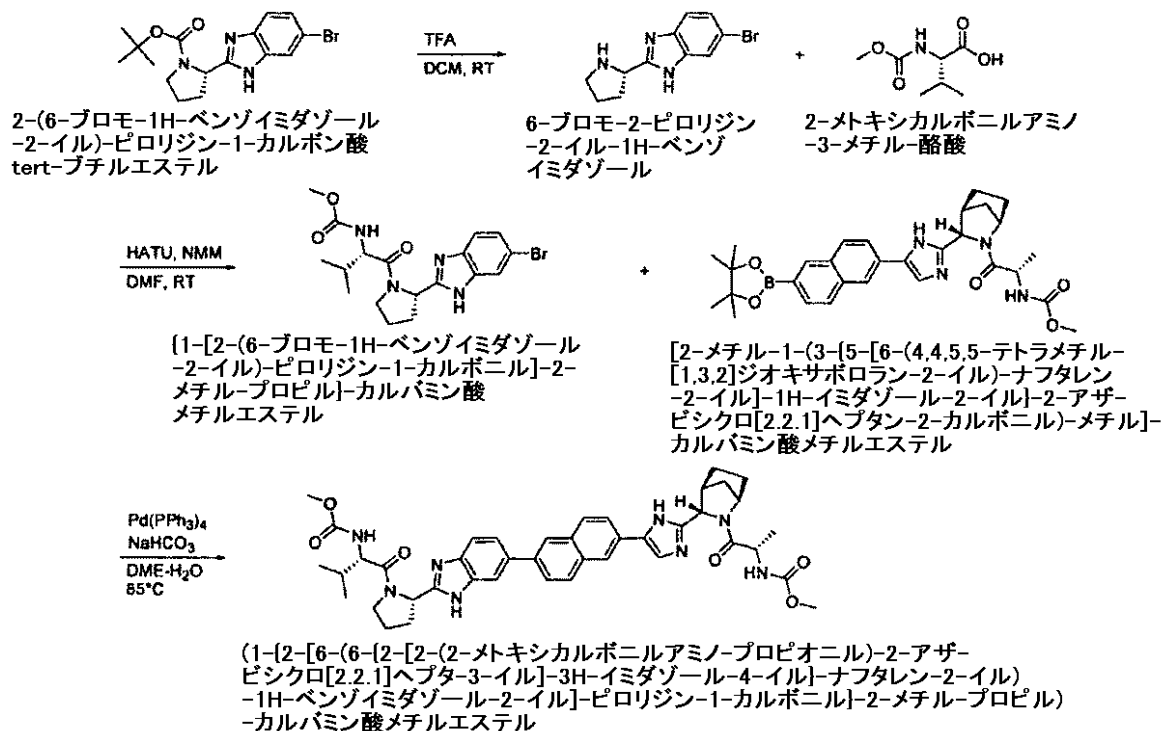
¹H NMR (CD₃OD, 300 MHz) δ 8.07-7.7 (7H, m), 7.62 (1H, s), 7.45 (1H, m), 7.38 (1H, s), 5.25 (4H, m), 4.35 (1H, m), 4.22 (1H, m), 4.15 (2H, m), 3.85 (2H, m), 3.65 (6H, m), 2.98 (1H, s), 2.6 (1H, m), 2.3-1.7 (8H, m), 1.05-0.85 (12H, m)。

【3622】

(実施例 ER)

【3623】

【化814】



【3624】

6-ブロモ-2-ピロリジン-2-イル-1H-ベンゾイミダゾール: 2-(6-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを基剤として使用したこと以外は、(1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルと同じ方法により調製した。120mg の淡黄色固体 (収率 66%)。

【3625】

{1-[2-(6-ブromo-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:6-ブromo-2-ピロリジン-2-イル-1H-ベンゾイミダゾールを基剤として使用したこと以外は、(1-{2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルと同じ方法により調製した。193mgの粗製固体を、次の工程のために使用した。

【3626】

[2-メチル-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-メチル]-カルバミン酸メチルエステル:この化合物を、2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステルをピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステルの代わりに使用したこと、および2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸を2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸の代わりに使用したこと以外は、[2-メチル-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルについての手順と同じ手順を使用して、作製した。

【3627】

(1-{2-[6-(6-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:{1-[2-(6-ブromo-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(0.193g)、[2-メチル-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-メチル]-カルバミン酸メチルエステル(0.241g)、およびNaHCO₃(0.123g)を、1,2-ジメトキシエタン(6mL)と水(2mL)との混合物に溶解した。この溶液を窒素で脱気し、そしてPd(PPh₃)₄(0.0219g)を添加した。この反応混合物を85℃で2日間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。固体を酢酸エチル(15mL)に溶解し、そして水(10mL)で2回、そしてブライン(10mL)で1回抽出した。得られた油状物を、40gのISCOのカラムおよび0%~5% MeOH:DCMの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去した。油状物をDMFに溶解し、逆相HPLC(5%~70% アセトニトリル:水)により精製し、そして凍結乾燥させて、(1-{2-[6-(6-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.039g,12%)を白色固体として得た。

¹H-NMR: 300MHz, (DMSO-d₆) δ:11.8(s,1H),8.2(d,J=27Hz,2H),7.9(m,4H),7.6(m,3H),7.3(m,2H),5.3(m,2H),4.1(m,2H),3.8(m,2H),3.5(s,6H),2.5(s,6H),2.8(m,1H),2.1(m,4H),2.0(m,4H),0.9(m,12H); MS (ESI): m/z 763 [M + H]⁺。

【3628】

(実施例ES)

【3629】

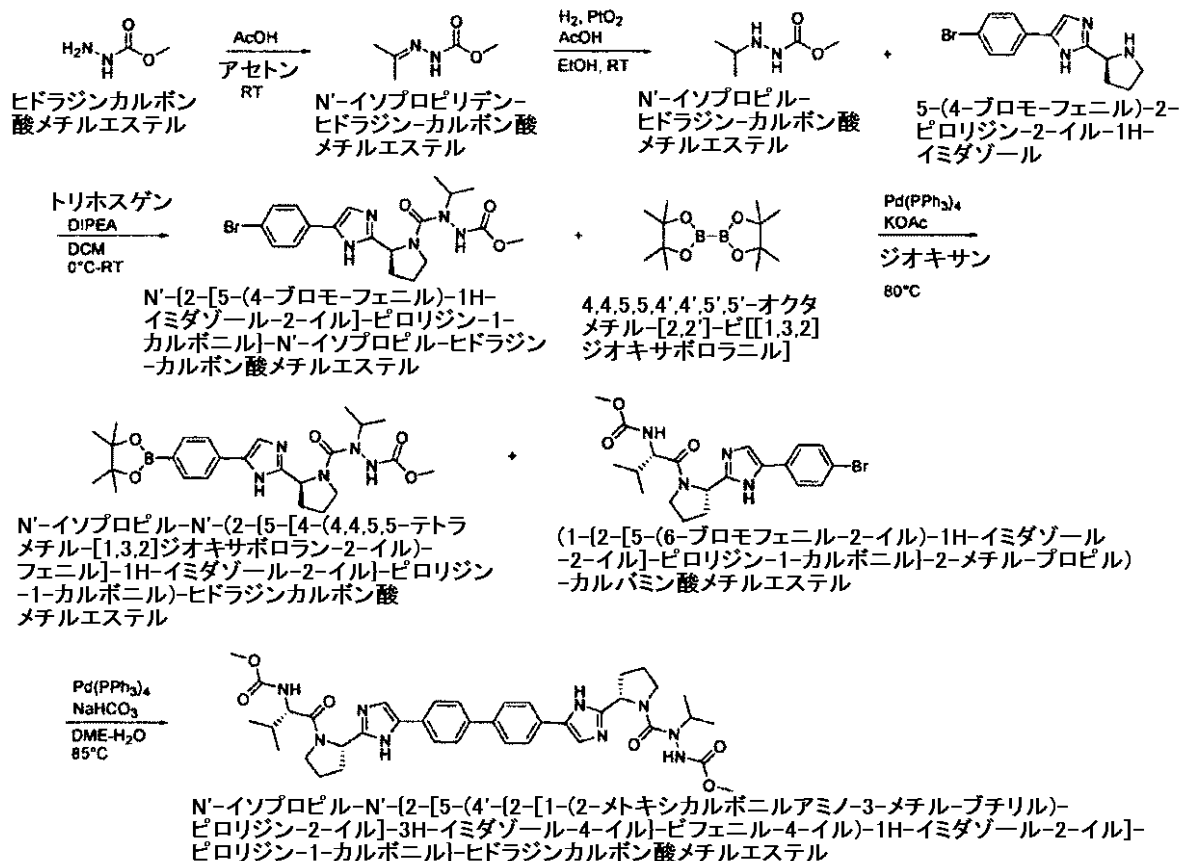
10

20

30

40

【化 8 1 5】



10

20

【3 6 3 0】

N'-イソプロピリデン-ヒドラジン-カルボン酸メチルエステル: ヒドラジンカルボン酸メチルエステル (5.01g) をアセトン (28mL) に溶解し、そして酢酸 (0.0636mL) を添加した。この反応混合物を室温で24時間攪拌した。水 (50mL) を添加し、そして混合物をDCM (50mL) で3回抽出し、そして減圧下でエバポレートして、N'-イソプロピリデン-ヒドラジン-カルボン酸メチルエステルを得た (6.45g, 89%)。

30

【3 6 3 1】

N'-イソプロピル-ヒドラジン-カルボン酸メチルエステル: N'-イソプロピリデン-ヒドラジン-カルボン酸メチルエステル (6.45g) を、エタノール (50mL) および酢酸 (50mL) に溶解した。PtO₂ (0.231g) を添加し、そして反応物を、水素の雰囲気下室温で22時間攪拌した。混合物を減圧下でエバポレートし、N'-イソプロピル-ヒドラジン-カルボン酸メチルエステル (5.08g, 77%) を白色固体として得た。

【3 6 3 2】

N'-[2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-N'-イソプロピル-ヒドラジン-カルボン酸メチルエステル: トリホスゲン (1.05g) をDCM (17mL) に溶解し、そして0°Cで攪拌した。N'-イソプロピル-ヒドラジン-カルボン酸メチルエステル (1.00g) およびDIPEA (1.5mL) をDCM (25mL) に溶解し、そして混合物をトリホスゲン溶液に添加し、そして10分間攪拌した。5-(4-ブロモ-フェニル)-2-ピロリジン-2-イル-1H-イミダゾール (2.65g) を添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、そして水 (10mL) で2回、ブライン (10mL) で1回抽出し、そして減圧下でエバポレートした。得られた油状物を、40gのISCOのカラムおよび0%~100% 酢酸エチル:ヘキサンの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去し、N'-[2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-N'-イソプロピル-ヒドラジン-カルボン酸メチルエステルを得た (533mg, 16%)。

40

【3 6 3 3】

50

N'-イソプロピル-N'-(2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-ヒドラジンカルボン酸メチルエステル:N'-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-N'-イソプロピル-ヒドラジン-カルボン酸メチルエステル(0.533g)、4,4,5,5,4',4',5',5'-オクタメチル-[2,2']-ビ[[1,3,2]ジオキサボロラニル](0.644g)、およびKOAc(0.309g)を、ジオキサン(8mL)に溶解した。この溶液を窒素で脱気し、そしてPd(PPh₃)₄(0.0562g)を添加し、そして反応物を80℃で2日間攪拌した。固体を減圧濾過により除去し、そして溶媒を減圧下で除去した。得られた油状物を、40gのISCOのカラムおよび0%~5% MeOH:DCMの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去し、N'-イソプロピル-N'-(2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-ヒドラジンカルボン酸メチルエステル(0.564g, 96%)を黄色固体として得た。

10

【3634】

N'-イソプロピル-N'-(2-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-ヒドラジンカルボン酸メチルエステル:N'-イソプロピル-N'-(2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-ヒドラジンカルボン酸メチルエステル(0.295g)、(1-{2-[5-(6-ブロモフェニル-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.280g)、およびNaHCO₃を、DME(9mL)および水(3mL)に溶解した。この溶液を窒素で脱気し、そしてPd(PPh₃)₄(0.0282g)を添加し、そして反応物を85℃で19時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去した。固体をDMFに溶解し、逆相HPLC(5%~70%アセトニトリル:水)により2回精製し、そして凍結乾燥させて、N'-イソプロピル-N'-(2-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-ヒドラジンカルボン酸メチルエステル(0.017g, 4%)を白色固体として得た。

20

¹H-NMR: 300MHz, (CH₃OH-d₄) δ: 7.9(m, 12H), 5.3(m, 2H), 4.4(m, 1H), 4.2(d, J=7Hz, 2H), 4.1(m, 1H), 3.9(m, 4H), 3.6(m, 6H), 3.3(s, 3H), 2.6(m, 2H), 2.0(m, 8H), 1.1(m, 6H), 0.9(m, 6H); MS (ESI): m/z 740 [M + H]⁺。

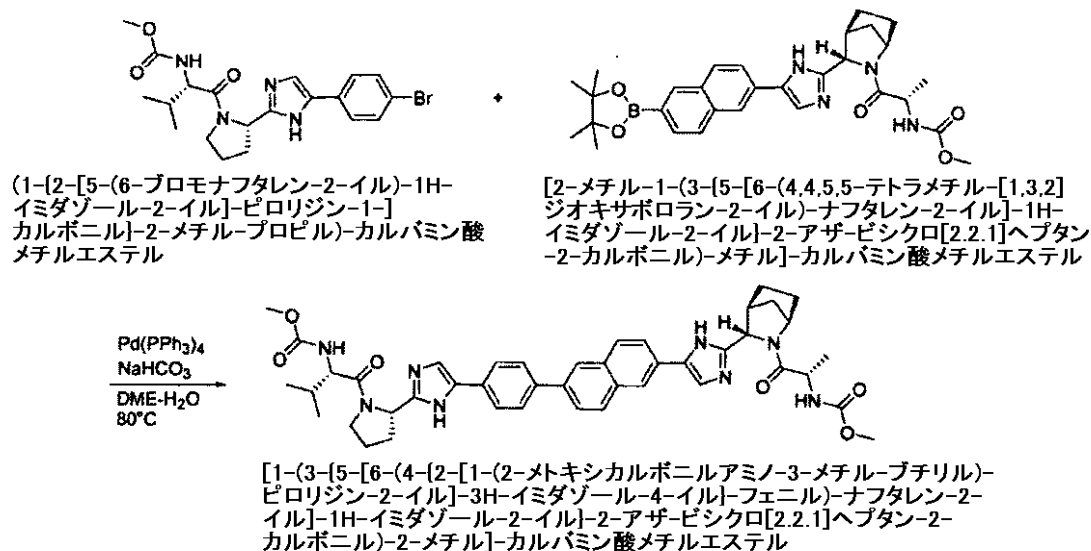
30

【3635】

(実施例ET)

【3636】

【化 8 1 6】



10

【 3 6 3 7】

[1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル]-カルバミン酸メチルエステル(0.226g)、[2-メチル-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-メチル]-カルバミン酸メチルエステル(0.297g)、およびNaHCO₃(0.154g)を、1,2-ジメトキシエタン(9mL)と水(3mL)との混合物に溶解した。この溶液を窒素で脱気し、そしてPd(PPh₃)₄(0.0263g)を添加した。この反応混合物を、80℃で19時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。固体をDCM(15mL)に溶解し、そして水(10mL)で2回、そしてブライン(10mL)で1回抽出した。得られた油状物を、40gのISCOのカラムおよび0%~5% MeOH:DCMの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去した。油状物をDMFに溶解し、逆相HPLC(5%~70% アセトニトリル:水)により精製し、そして凍結乾燥させて、[1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル]-カルバミン酸メチルエステル(0.138g, 32%)を白色固体として得た。

¹H-NMR: 300MHz, (CH₃OH-d₄) δ: 8.3(d, J=9Hz, 2H), 8.1(m, 2H), 8.0(m, 4H), 7.9(m, 4H), 5.3(t, J=7Hz, 2H), 4.6(s, 2H), 4.5(m, 2H), 4.2(d, J=7Hz, 2H), 4.1(m, 2H), 3.9(m, 2H), 3.6(s, 6H), 3.3(s, 2H), 2.9(s, 1H), 2.8(m, 1H), 2.0(m, 8H), 1.8(m, 1H), 1.4(d, J=7Hz, 3H), 0.9(m, 6H); MS (ESI): m/z 787 [M + H]⁺。

20

30

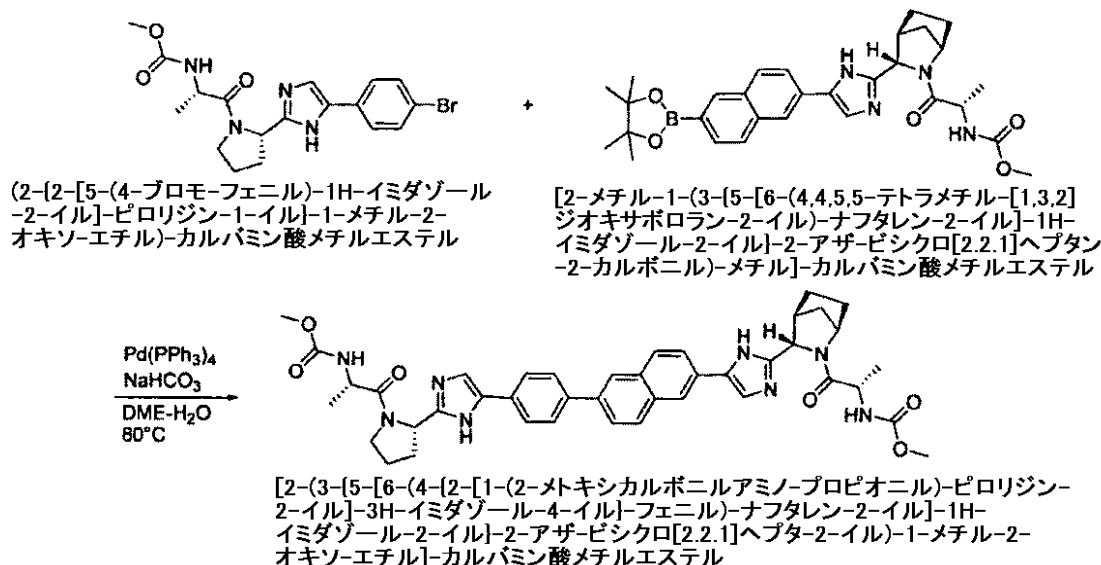
40

【 3 6 3 8】

(実施例EU)

【 3 6 3 9】

【化 8 1 7】



10

【 3 6 4 0】

[2-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-1-メチル-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸メチルエステル:(2-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-1-メチル-2-オキソ-エチル)-カルバミン酸メチルエステル(0.241g)、[2-メチル-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-メチル]-カルバミン酸メチルエステル(0.303g)、および NaHCO_3 (0.164g)を、1,2-ジメトキシエタン(9 mL)と水(3mL)との混合物に溶解した。この溶液を窒素で脱気し、そして $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.0263 g)を添加した。この反応混合物を 80°C で19時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。固体をDCM(15mL)に溶解し、そして水(10mL)で2回、そしてブライン(10mL)で1回抽出した。得られた油状物を、40gのISCOのカラムおよび0%~5% MeOH:DCMの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去した。油状物をDMFに溶解し、逆相HPLC(5%~70% アセトニトリル:水)により精製し、そして凍結乾燥させて、[2-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-1-メチル-2-オキソ-エチル]-カルバミン酸メチルエステル(0.159g, 38%)を白色固体として得た。

20

30

$^1\text{H-NMR}$: 300MHz, ($\text{CH}_3\text{OH-d}_4$) δ : 8.3(d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 8.1(m, 2H), 8.0(m, 4H), 7.9(m, 4H), 5.3(m, 2H), 4.6(s, 2H), 4.5(m, 4H), 4.0(m, 2H), 3.9(m, 2H), 3.7(d, $J=7\text{Hz}$, 6H), 3.3(m, 2H), 2.9(s, 1H), 2.8(s, 1H), 2.6(m, 1H), 2.0(m, 8H), 1.8(m, 2H), 1.4(m, 6H); MS (ESI): m/z 759 [$\text{M} + \text{H}$] $^+$ 。

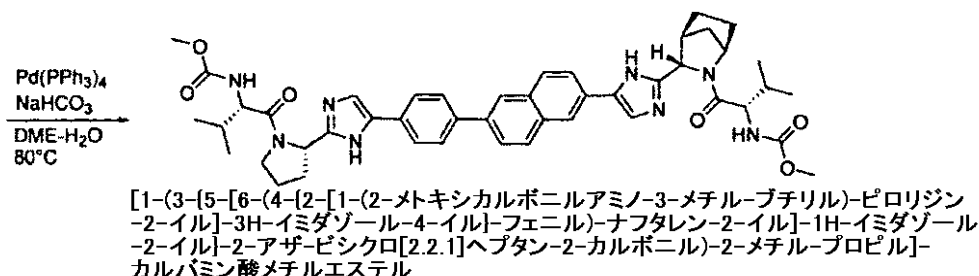
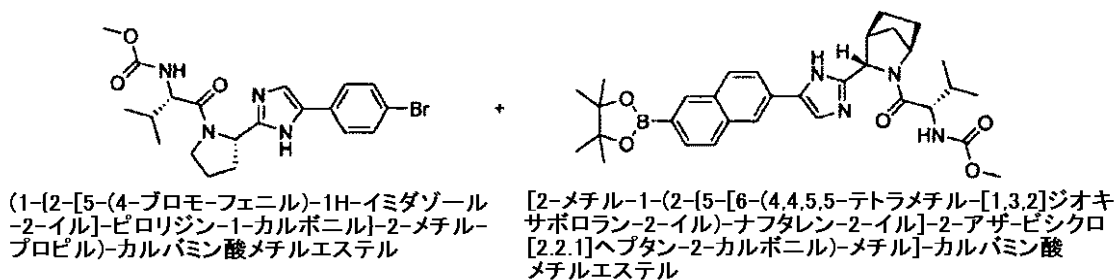
40

【 3 6 4 1】

(実施例EV)

【 3 6 4 2】

【化 8 1 8】



【 3 6 4 3】

[2-メチル-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: この化合物を、2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステルを、実施例CLに記載されたようなピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステルの代わりに使用したこと以外は、[2-メチル-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルについての手順と同じ手順を使用して、作製した。

【 3 6 4 4】

[1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: (1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.251g)、[2-メチル-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.301g)、およびNaHCO₃(0.162g)を、1,2-ジメトキシエタン(9mL)と水(3mL)との混合物に溶解した。この溶液を窒素で脱気し、そしてPd(PPh₃)₄(0.0254g)を添加した。この反応混合物を80℃で21時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。固体をDCM(20mL)に溶解し、そして水(10mL)で2回、そしてブライン(10mL)で1回抽出した。得られた油状物を、40gのISCOのカラムおよび0%~5% MeOH:DCMの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去した。油状物をDMFに溶解し、逆相HPLC(5%~70% アセトニトリル:水)により精製し、そして凍結乾燥させて、[1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.187g, 44%)を白色固体として得た。

¹H-NMR: 300MHz, (CH₃OH-d₄) δ: 8.3(d, J=9Hz, 2H), 8.1(m, 2H), 8.0(m, 4H), 7.9(m, 4H), 5.3(m, 2H), 4.7(s, 2H), 4.3(m, 2H), 4.1(m, 2H), 3.9(m, 2H), 3.7(d, J=7Hz, 6H), 3.3(m, 2H), 2.9(s, 1H), 2.6(m, 2H), 2.1(m, 8H), 1.8(m, 2H), 1.4(m, 12H); MS (ESI): m/z 815 [M + H]⁺

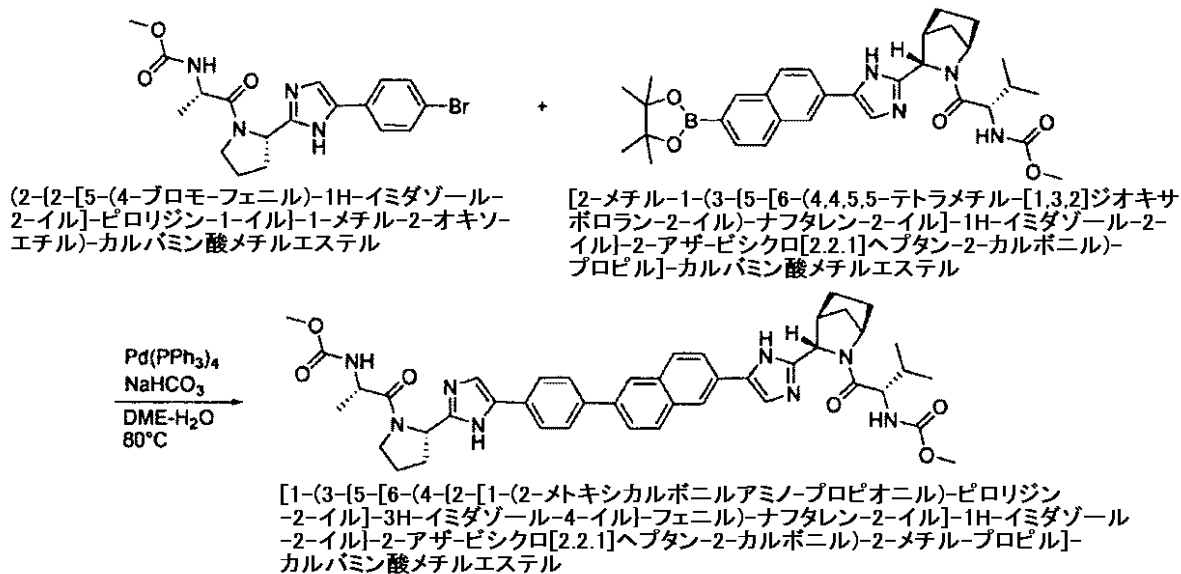
。

【3645】

(実施例EW)

【3646】

【化819】



10

20

【3647】

[1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: (2-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-1-メチル-2-オキソ-エチル)-カルバミン酸メチルエステル(0.235g)、[2-メチル-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.310g)、および NaHCO_3 (0.145g)を、1,2-ジメトキシエタン(9mL)と水(3mL)との混合物に溶解した。この溶液を窒素で脱気し、そして $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.0260g)を添加した。この反応混合物を 80°C で24時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。固体をDCM(20mL)に溶解し、そして水(10mL)で2回、そしてブライン(10mL)で1回抽出した。得られた油状物を、40gのISCOのカラムおよび0%~5% MeOH:DCMの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去した。油状物をDMFに溶解し、逆相HPLC(5%~70% アセトニトリル:水)により精製し、そして凍結乾燥させて、[1-(3-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.150g, 36%)を白色固体として得た。

30

40

。

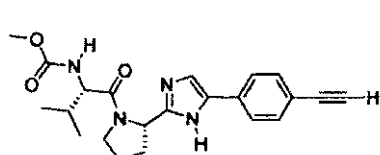
$^1\text{H-NMR}$: 300MHz, ($\text{CH}_3\text{OH-d}_1$) δ : 8.3(d, $J=9\text{Hz}$, 2H), 8.1(m, 2H), 8.0(m, 4H), 7.9(m, 4H), 5.3(m, 2H), 4.7(s, 2H), 4.5(m, 1H), 4.3(d, $J=7\text{Hz}$, 1H), 4.0(m, 2H), 3.7(d, $J=7\text{Hz}$, 6H), 3.3(s, 6H), 2.9(s, 1H), 2.3(m, 2H), 2.1(m, 8H), 2.0(m, 2H), 1.8(m, 2H), 1.3(d, $J=7\text{Hz}$, 3H), 1.0(m, 6H); MS (ESI): m/z 787 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【3648】

(実施例EX)

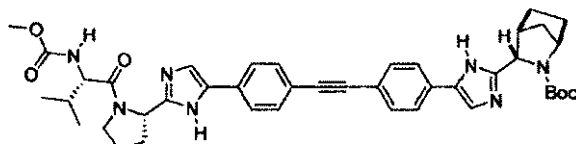
【3649】

【化 8 2 0】



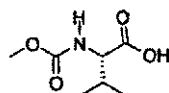
$\text{Pd(PPh}_3)_4$, CuI , Et_3N ,
 3-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-
 -2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸
 tert-ブチルエステル
 DMF, 80 °C

(1-{2-[5-(4-エチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-
 -2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-
 プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

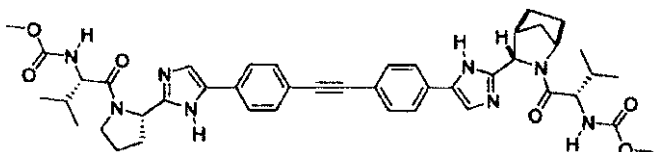


3-[5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-
 ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニルエチニル)-
 フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン
 -2-カルボン酸tert-ブチルエステル

1) HCl, ジオキサン
 2) HATU, NMM, DMF



2-メトキシカルボニルアミノ
 -3-メチル-酪酸



[1-(3-[5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-
 -3H-イミダゾール-4-イル]-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-
 ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

【3 6 5 0】

3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-
 イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル
 }-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル:(1-{2-[5-(4-エ
 チニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロ
 ピル)-カルバミン酸メチルエステル(500mg,1.27mmol)、3-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イ
 ミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステ
 ル(530mg,1.27mmol)、およびトリエチルアミン(531 μL ,3.81mmol)の、DMF(6.4mL)中の溶
 液を、 N_2 ガスで20分間脱気した。この脱気した溶液に、 $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (150mg,0.13mmol)およ
 び CuI (25mg,0.13mmol)を添加した。この耐圧フラスコを密封し、次いで80°Cで一晩加熱し
 た。室温まで冷却した後に、この反応をAcOHでクエンチし、次いで逆相分取HPLC(10%~70
 % MeCN- H_2O ;0.1%ギ酸調節剤)、次いでシリカゲルクロマトグラフィー(0%~10% MeOH-Et
 OAc勾配)により精製して、3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブ
 チリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニルエチニル)-フェニル]-1
 H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエ
 ステルを得た(500mg,0.68mmol,収率54%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for $\text{C}_{42}\text{H}_{50}\text{N}_7\text{O}_5$:
 732.4 (M+H⁺); Found: 732.2 (M+H⁺)。 30

【3 6 5 1】

[1-(3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン
 -2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-
 イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン
 酸メチルエステル:ジオキサン(2mL)中の3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ
 -3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニルエチニル)
 -フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸te
 rt-ブチルエステル(150mg,0.20mmol)に、ジオキサン中4NのHCl(250 μL)を添加した。この 50

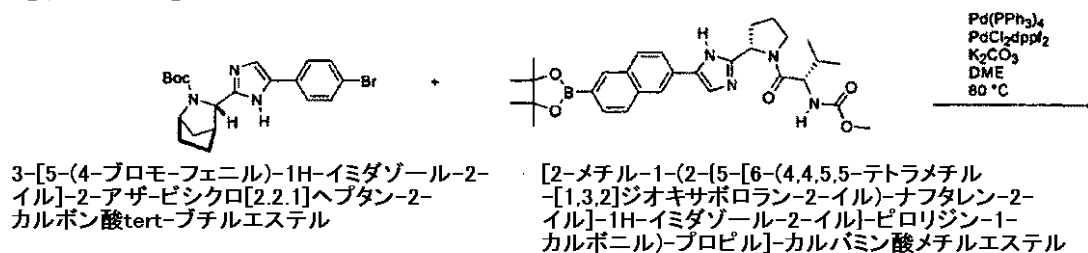
懸濁物を2時間攪拌し、次いで濃縮して、粗製アミンのHCl塩を得た。DMF(4mL)中のこの粗製アミンに、N-メチルモルホリン(330 μ L, 0.30mmol)を添加した。全ての材料が溶解した後に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(53mg, 0.30mmol)およびHATU(76mg, 0.20mmol)を添加した。一晩攪拌した後に、この反応をAcOHでクエンチし、次いで逆相分取HPLC(5%~45% MeCN-H₂O; 0.1%ギ酸調節剤)により精製して、表題生成物である[1-(3-{5-[4-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを得た(83mg, 0.11mmol, 収率53%)。¹H-NMR: 400MHz, (DMSO-d₆) δ : 7.59-7.55(m, 4H), 7.41-7.38(m, 4H), 7.17(s, 1H), 7.15(s, 1H), 6.16(m, 2H), 5.15(m, 1H), 4.63(s, 1H), 4.50(s, 1H), 4.34-4.24(m, 2H), 3.88-3.72(m, 2H), 3.63(s, 3H), 3.61(s, 3H), 2.88(m, 1H), 2.25-2.15(m, 1H), 2.27-2.16(m, 2H), 2.05-1.80(m, 5H), 1.54(d, 2H), 1.00-0.887(m, 12H)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₅₃N₈O₆: 789.4 (M+H⁺); Found: 789.5 (M+H⁺)。

【3652】

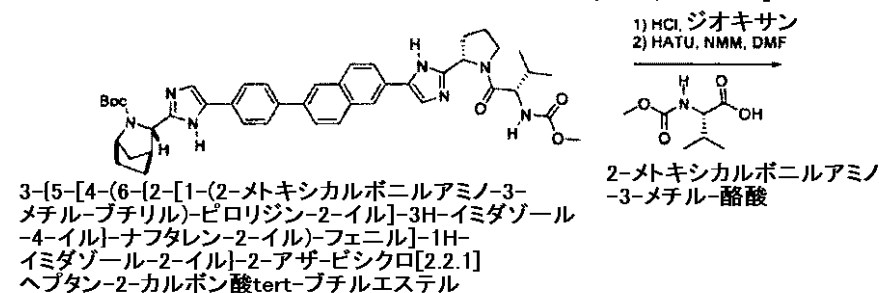
(実施例EY)

【3653】

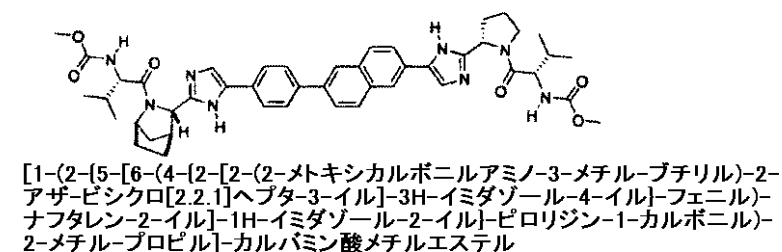
【化821】



20



30



【3654】

40

3-[5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル:[2-メチル-1-(2-[5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(500mg, 0.92mmol)、3-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(383mg, 0.92mmol)および水性K₂CO₃(920 μ lの2M溶液, 1.84mmol)の、DME(9mL)中の溶液を、N₂ガスで20分間脱気した。この脱気した溶液にPd(PPh₃)₄(106mg, 0.092mmol)およびPdCl₂dppf(75mg, 0.092mmol)を添加し、次いでこの反応物を80℃まで一晩加熱した。室温まで冷却した後に、この反応を酢

50

酸でクエンチし、濾過し、次いで濃縮した。その粗製生成物を逆相分取HPLC(5%~50% MeCN-H₂O;0.1%ギ酸調節剤)により精製して、3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(112mg,0.15mmol,収率16%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₅₂N₇O₅: 758.4 (M+H⁺); Found: 758.0 (M+H⁺)。

【3655】

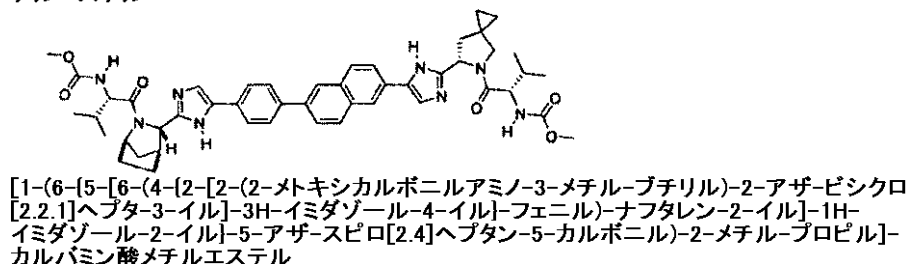
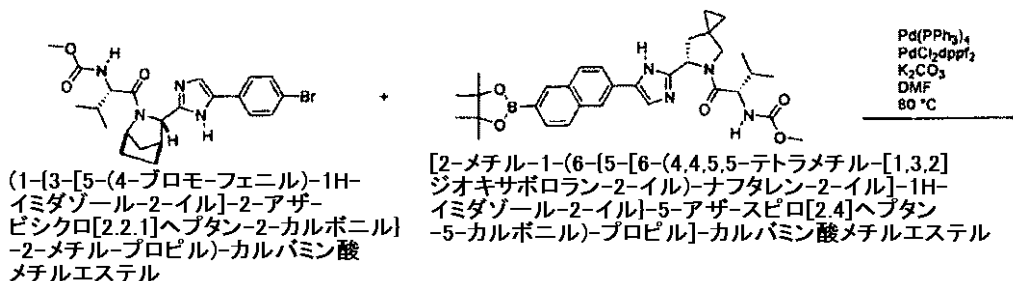
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: ジオキサン(3mL)中の3-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(60mg,0.092mmol)に、ジオキサン中4NのHCl(1mL)を添加した。この懸濁物を一晩攪拌し、次いで濃縮して粗製アミンのHCl塩を得、これを逆相分取HPLC(5%~45% MeCN-H₂O;0.1%ギ酸調節剤)により精製し、そして濃縮した。このギ酸塩をMeOHに溶解し、次いでイオン交換カラム(StratoSpheres SPE PL-HCO₃ MP SE)に通して、遊離アミンを得た(30mg,0.046mmol,58%)。DMF(1mL)中のこのアミン(30mg,0.046mmol)に、N-メチルモルホリン(10μL,0.092mmol)を添加した。全ての材料が溶解した後に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(12mg,0.068mmol)およびHATU(19mg,0.051mmol)を添加した。3時間攪拌した後に、この反応をAcOHでクエンチし、次いで逆相分取HPLC(5%~45% MeCN-H₂O;0.1%ギ酸調節剤)により精製して、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを得た(29mg,0.036mmol,収率77%)。¹H-NMR: 400MHz, (DMSO-d₆) δ: 8.04(s, 1H), 7.86(s, 1H), 7.71(d, 2H), 7.63-7.58(m, 4H), 7.52(d, 2H), 7.26(s, 1H), 7.14(s, 1H), 6.17(m, 2H), 5.21(m, 1H), 4.67(s, 1H), 4.52(s, 1H), 4.35-4.26(m, 2H), 3.86(m, 1H), 3.79(m, 1H), 3.64(s, 6H), 2.90(m, 1H), 2.43(m, 1H), 2.30-2.1.82(m, 9H), 1.55(d, 2H), 1.02-0.87(m, 12H)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₆H₅₅N₈O₆: 815.3 (M+H⁺); Found: 815.4 (M+H⁺)。

【3656】

(実施例EZ)

【3657】

【化822】



【3658】

10

20

30

40

50

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:(1-{3-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(151mg,0.32mmol)、[2-メチル-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(200mg,0.35mmol)および水性 K_2CO_3 (438 μ lの2M溶液,0.88mmol)の、DME(4mL)中の溶液を、 N_2 ガスで20分間脱気した。この脱気した溶液に $Pd(PPh_3)_4$ (40mg,0.035mmol)を添加し、次いでこの反応物を80℃まで一晩加熱した。室温まで冷却した後に、この反応を酢酸でクエンチし、濾過し、次いで濃縮した。その粗製生成物を逆相分取HPLC(5%~50% MeCN- H_2O ;0.1%ギ酸調節剤)により精製して、[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを得た(40mg,0.047mmol,収率14%)。 ^1H -NMR: 400MHz, (DMSO- d_6) δ : 11.75(s,1H), 11.72(s,1H), 8.24(s,1H), 8.15(d,1H), 7.93-7.74(m,8H), 7.63(s,1H), 7.54(s,1H), 7.30(d,1H), 7.16(d,1H), 5.22(t,1H), 4.52-4.50(m,2H), 4.16(t,1H), 4.00(t,1H), 3.81(d,1H), 3.75(d,1H), 3.72(s,3H), 3.31(s,3H), 2.55(m,1H), 2.32-1.41(m,10H), 1.01-0.57(m,16H)。LCMS-ESI $^+$: calc'd for $C_{48}H_{57}N_8O_6$: 841.4 (M+H $^+$); Found: 842.1 (M+H $^+$)。

10

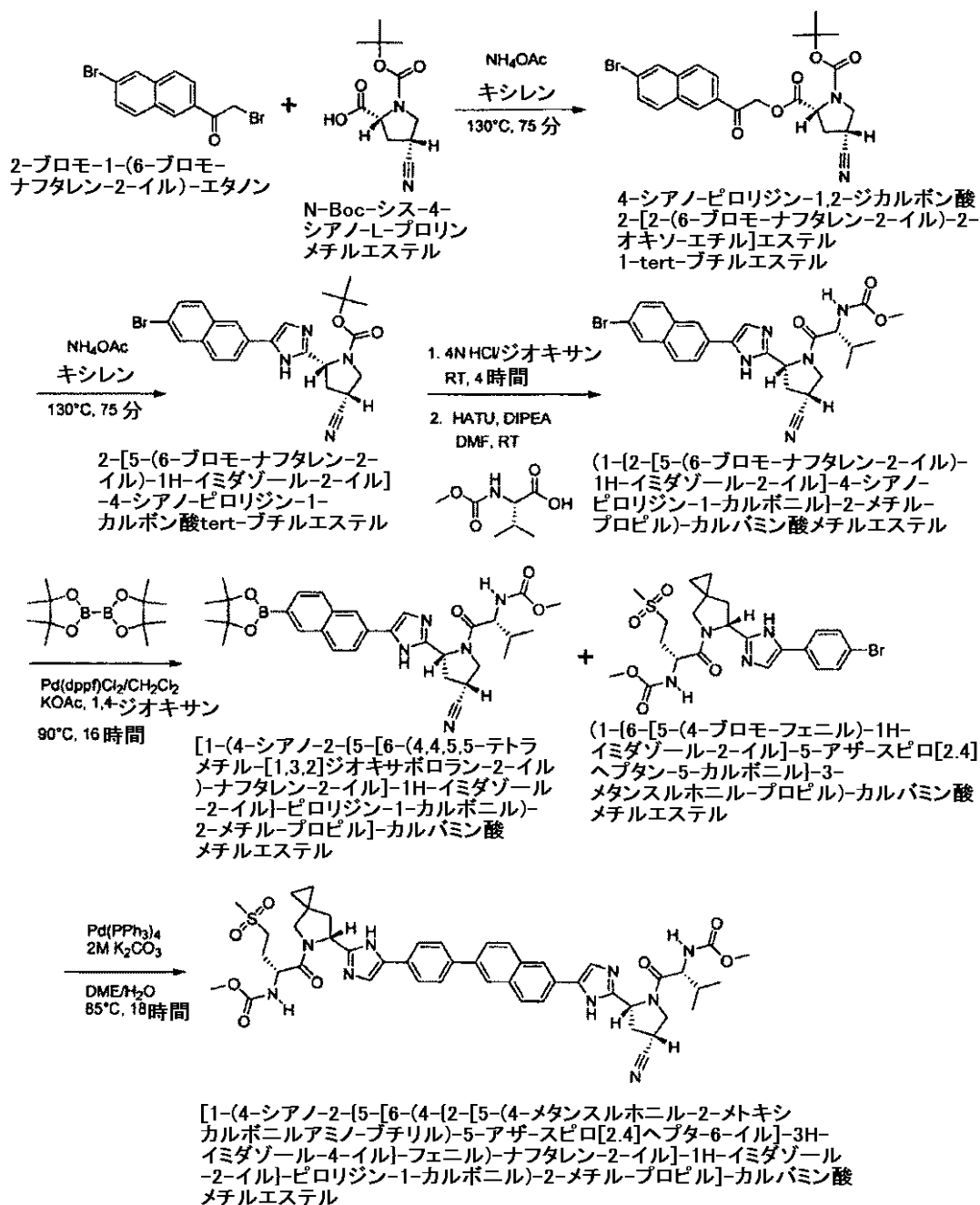
20

【3659】

(実施例FAおよびFB)

【3660】

【化 8 2 3】



10

20

30

【3661】

4-シアノ-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 2-[2-(6-ブロモ-ナフタレン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステル 1-tert-ブチルエステル:

実施例CLにおいてピロリジン-1,2-ジカルボン酸 2-[2-(6-ブロモ-ナフタレン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステル 1-tert-ブチルエステルを調製するために使用した方法に従って、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステルをN-Boc-シス-4-シアノ-L-プロリンメチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した(643mg, 67%)。

40

【3662】

2-[5-(6-ブロモ-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:

実施例CLにおいて2-[5-(6-ブロモ-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを調製するために使用した方法に従って、反応温度を130℃に変更し、そして反応時間を75分間に変更して、表題化合物を調製した(396mg, 64%) MS (ESI) m/z 468.99 [M + H]⁺。

50

【3663】

(1-{2-[5-(6-プロモ-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:

実施例BSにおいて(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-チアントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルおよび(1-{2-[5-(8-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-チアントレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、N-メチルモルホリンを5当量のジイソプロピルエチルアミンの代わりに使用して、表題化合物を調製した(430mg, 97%) MS (ESI) m/z 525.94 $[M + H]^+$.

10

【3664】

[1-(4-シアノ-2-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:

実施例CLにおいて2-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを調製するために使用した方法に従って、N-BocプロリンをN-Boc-4-シアノ-プロリンで置き換えて、表題化合物を調製した(407mg, 87%) MS (ESI) m/z 572.46 $[M + H]^+$.

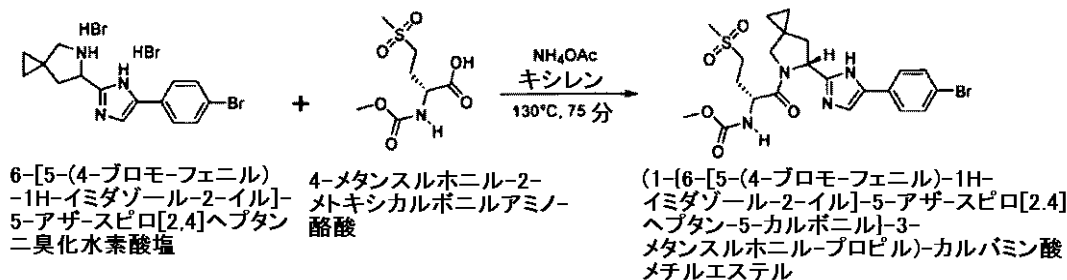
20

【3665】

(1-{6-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-3-メタンスルホニル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:

【3666】

【化824】



30

【3667】

実施例CKにおいて(1-{2-[5-(4-プロモナフタレン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、N-メチルモルホリンを5当量のジイソプロピルエチルアミンの代わりに使用して、表題化合物を調製した(99%)。

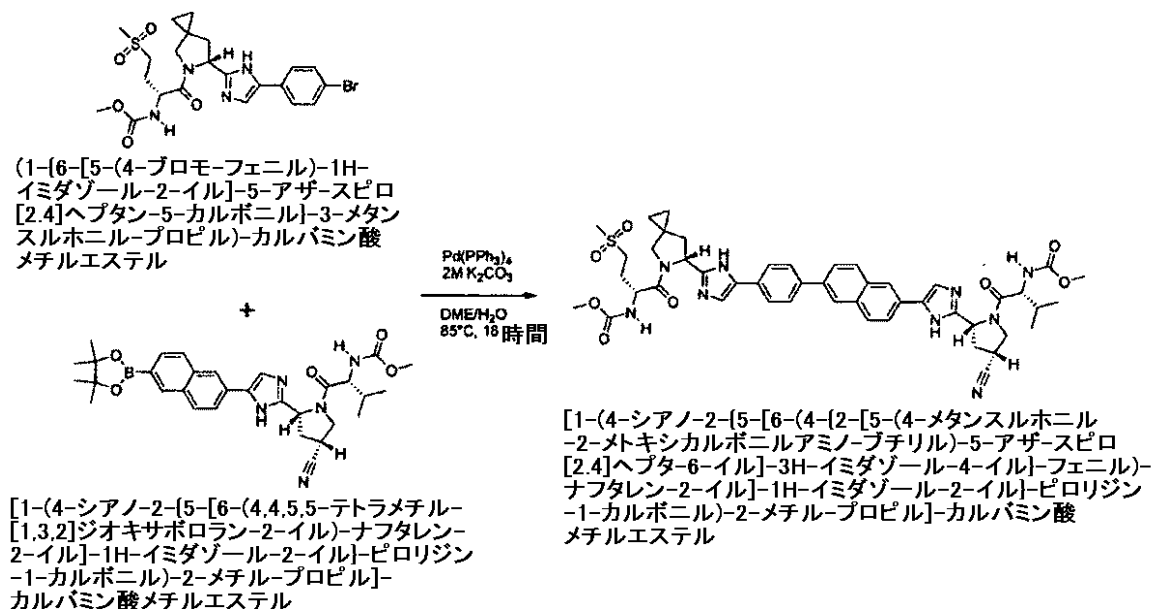
40

【3668】

実施例FA: [1-(4-シアノ-2-{5-[6-(4-{2-[5-(4-メタンスルホニル-2-メトキシカルボニルアミノ-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

【3669】

【化 8 2 5】



10

【3 6 7 0】

実施例CLにおいて(1-{2-[5-(6'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-[2,2']ビナフタレニル-6-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、表題化合物を調製した(30%):¹H-NMR: 400MHz, (CD₃OD) δ 8.14(s, 2H), 8.09(d, J= 5.6Hz, 1H), 7.92(d, J= 7.6Hz, 2H), 7.85 - 7.78(m, 5H), 7.46(s, 1H), 7.41(s, 1H), 5.33 (dd, J= 5.6Hz, 7.6Hz, 1H), 5.21(t, J= 8.4Hz, 1H), 4.63 - 4.58(m, 2H), 4.17 - 4.13(m, 1H), 4.05(t, J= 10.4Hz, 1H), 3.83(s, 2H), 3.65(d, J= 5.2Hz, 6H), 3.48 - 3.42(m, 3H), 3.21(t, J= 7.6Hz, 2H), 2.98(s, 1H), 2.95(s, 2H), 2.92 - 2.84(m, 1H), 2.64 - 2.55(m, 1H), 2.35 - 2.27(m, 2H), 2.14 - 1.92(m, 4H), 0.98 - 0.87(m, 7H), 0.79 - 0.59(m, 4H). MS (ESI) m/z 904.58 [M + H]⁺.

20

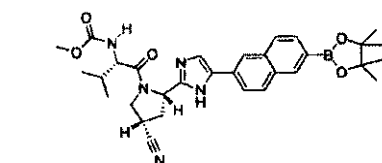
30

【3 6 7 1】

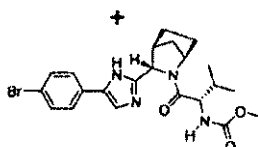
実施例FB: [1-(4-シアノ-2-[5-[6-(4-[2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:

【3 6 7 2】

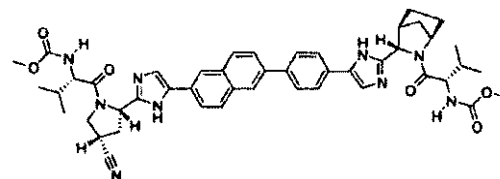
【化 8 2 6】



[1-(4-シアノ-2-[5-[6-(4,4,5,5-
テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン
-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-
イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-
カルボニル)-2-メチル-プロピル]-
カルバミン酸メチルエステル



[1-(3-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-
イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ
[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-
メチル-プロピル)-カルバミン酸
メチルエステル



[1-(4-シアノ-2-[5-[6-(4-[2-(2-メトキシカルボニル
アミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]
ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-
ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-
ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-
カルバミン酸メチルエステル

10

【 3 6 7 3】

20

実施例CLにおいて(1-{2-[5-(6'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-[2,2']ビナフタレニル-6-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、表題化合物を調製した(35%):¹H-NMR: 400MHz, (CD₃OD) δ 8.22(s, 1H), 8.15(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.92 (dd, J= 2Hz, 8.4Hz, 2H), 7.85 - 7.76(m, 6H), 7.44(s, 1H), 7.33(s, 1H), 5.21(t, J= 8.8Hz, 1H), 4.71(s, 1H), 4.62 - 4.55(m, 2H), 4.33 - 4.27(m, 1H), 4.16(d, J= 7.6Hz, 1H), 4.05(t, J= 10.4Hz, 1H), 3.65(d, J= 5.6Hz, 4H), 3.51(m, 2H), 2.90(m, 1H), 2.76(s, 1H), 2.64(m, 1H), 2.29(d, J= 9.6Hz, 1H), 2.19 - 2.10(m, 1H), 2.00 - 1.84(m, 4H), 1.65 - 1.56(m, 2H), 1.31(m, 1H), 1.02(d, J= 6.8Hz, 2H), 0.971 - 0.86(m, 8H). MS (ESI) m/z 840.64 [M + H]⁺.

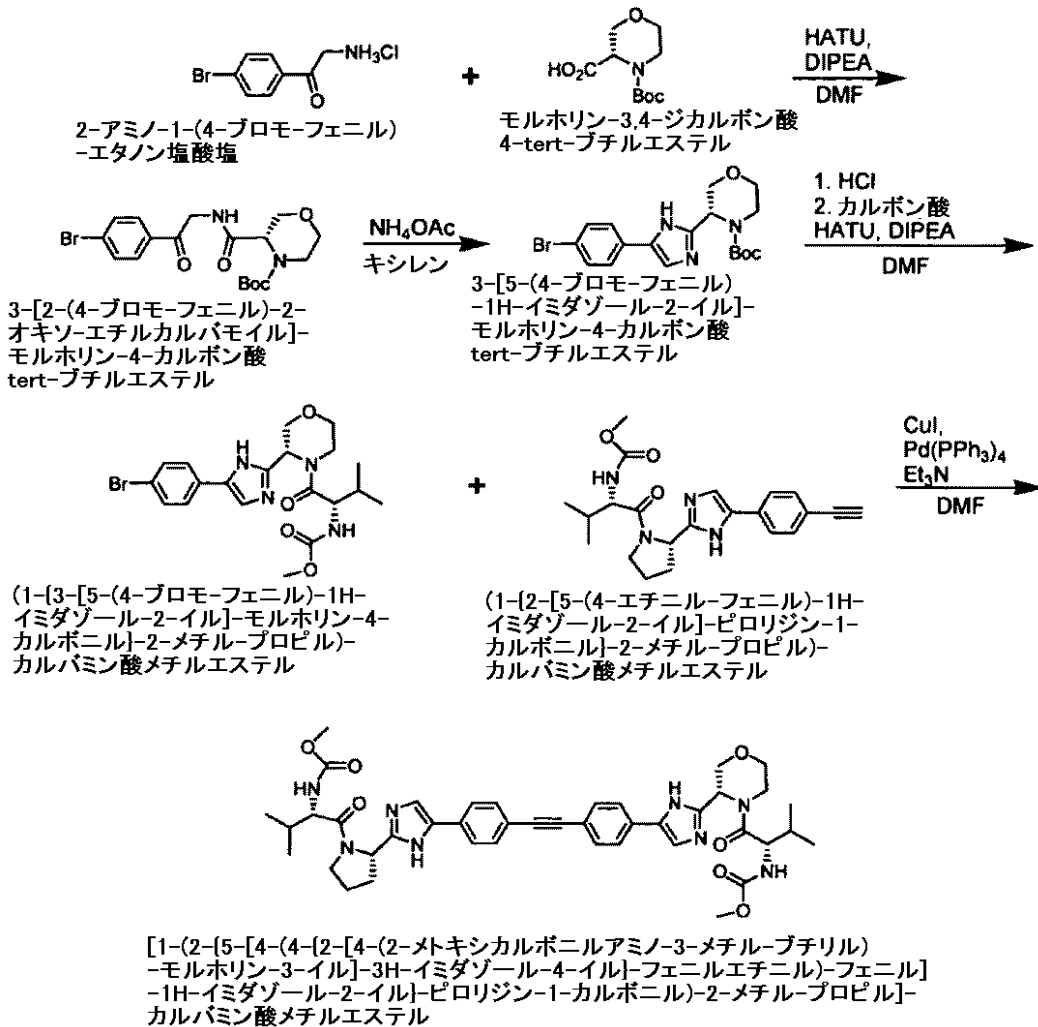
30

【 3 6 7 4】

(実施例FC)

【 3 6 7 5】

【化 8 2 7】



10

20

【3 6 7 6】

3-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル:3-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例AE)を調製するために使用した方法に従って、モルホリン-3,4-ジカルボン酸4-tert-ブチルエステルを2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。

30

【3 6 7 7】

3-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステル:3-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例AS)を調製するために使用した方法に従って、3-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステルを3-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。

40

【3 6 7 8】

(1-{3-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-モルホリン-4-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:{1-[2-(4'-ブromo-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(実施例CY)を調製するために使用した方法に従って、3-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-モルホリン-4-カルボン酸 tert-ブチルエステルを2-(4'-ブromo-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの代わ

50

りに使用して、表題化合物を調製した。

【3679】

[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-モルホリン-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル}-フェニルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例CT)を調製するために使用した方法に従って、(1-{3-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-モルホリン-4-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを(1-{2-[5-(4-プロモ-フェニルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。¹H-NMR:

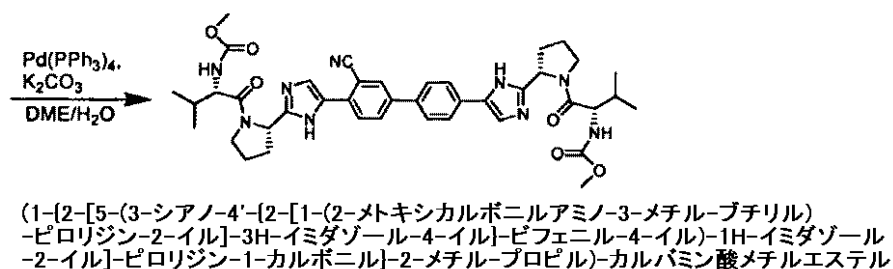
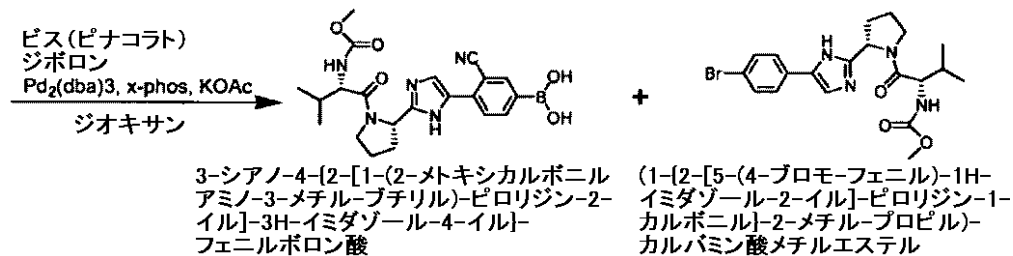
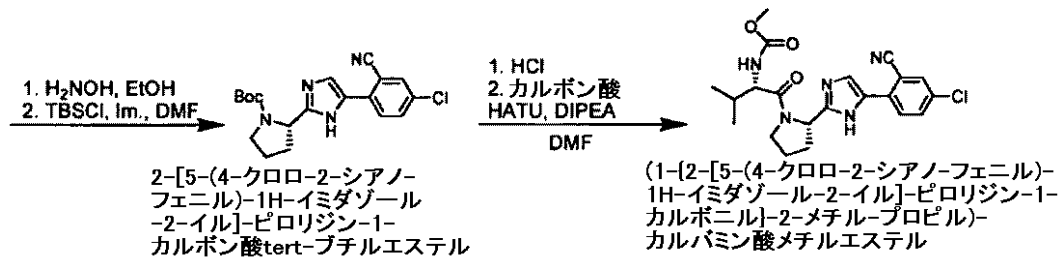
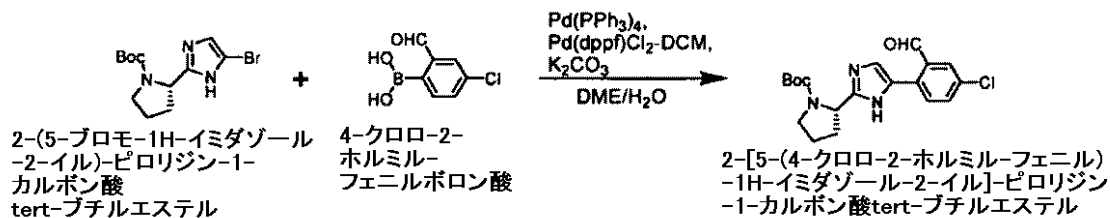
400MHz, (DMSO-d₆) δ 12.05(s, 1H), 11.84(s, 1H), 7.81 - 7.74(m, 4H), 7.69(s, 1H), 7.56(s, 1H), 7.50 - 7.47(m, 4H), 7.32 - 7.27(m, 2H), 4.42 - 4.34(m, 2H), 4.08 - 3.95(m, 2H), 3.85 - 3.79(m, 3H), 3.72 - 3.68(m, 2H), 3.56(d, J= 7.6Hz, 5H), 3.46 - 3.40(m, 2H), 2.2 - 2.07(m, 3H), 2.01 - 1.90(m, 4H), 1.02 - 1.00(d, J= 6.4Hz, 2H), 0.953 - 0.837(m, 12H); MS (ESI) m/z 779 [M + H]⁺。

【3680】

(実施例FD)

【3681】

【化828】



10

20

30

40

50

【3682】

2-[5-(4-クロロ-2-ホルミル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-(5-ブromo-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.00g,6.32mmol)、4-クロロ-2-ホルミル-フェニルボロン酸(1.17g,6.32mmol)、Pd(PPh₃)₄(365mg,0.316mmol)、Pd(dppf)Cl₂-DCM(258mg,0.316mmol)、K₂CO₃(2M,6.3mL,12.6mmol)およびDME(30mL)を、丸底フラスコ中で合わせた。この攪拌懸濁物をN₂を吹き込むことにより10分間脱気し、次いで85℃まで加熱した。4時間後、この反応混合物を飽和水性NaHCO₃に注いだ。その水相をEtOAcで3回抽出し、そして合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(25%~75% EtOAc/ヘキサン)により精製して、表題化合物である2-[5-(4-クロロ-2-ホルミル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(1.85g,78%)。

10

【3683】

2-[5-(4-クロロ-2-シアノ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[5-(4-クロロ-2-ホルミル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(985mg,2.62mmol)をエタノール(20mL)に溶解し、そしてヒドロキシルアミン(H₂O中50% w/w,642μL,10.48mmol)を添加した。室温で15時間攪拌した後に、この溶液を濃縮した。この粗製オキシムに、TBSCl(474mg,3.14mmol)、イミダゾール(357mg,5.24mmol)およびDMF(10mL)を添加した。この反応混合物を120℃で80分間攪拌し、この時点で、さらなるTBSCl(237mg,1.58mmol)およびイミダゾール(177mg,2.60mmol)を添加した。この反応混合物を120℃でさらに17時間攪拌し、次いで室温まで冷却し、EtOAcで希釈した。その有機相を飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧下で濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(25%~50% EtOAc/ヘキサン)により精製して、表題化合物である2-[5-(4-クロロ-2-シアノ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(500mg,51%)。

20

【3684】

(1-{2-[5-(4-クロロ-2-シアノ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:{1-[2-(4'-クロロ-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(実施例CX)を調製するために使用した方法に従って、2-[5-(4-クロロ-2-シアノ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを2-(4'-クロロ-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。

30

【3685】

3-シアノ-4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルボロン酸:2-{5-[2'-シアノ-4'-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例CZ)を調製するために使用した方法に従って、(1-{2-[5-(4-クロロ-2-シアノ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを2-[5-(4'-クロロ-2'-シアノ-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。

40

【3686】

(1-{2-[5-(3-シアノ-4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(実施例AZ)

50

を調製するために使用した方法に従って、3-シアノ-4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル硼酸を[2-メチル-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。¹H-NMR: 400 MHz, (DMSO-d₆) δ 12.13(s, 1H), 8.13 - 8.04(m, 2H), 7.85 - 7.75(m, 4H), 7.57(s, 1H), 7.31 (dd, J= 3.6Hz, 8.4Hz, 1H), 5.13 - 5.10(m, 2H); MS (ESI) m/z 764 [M + H]⁺。

【3687】

(実施例FE)

【3688】

【化829】

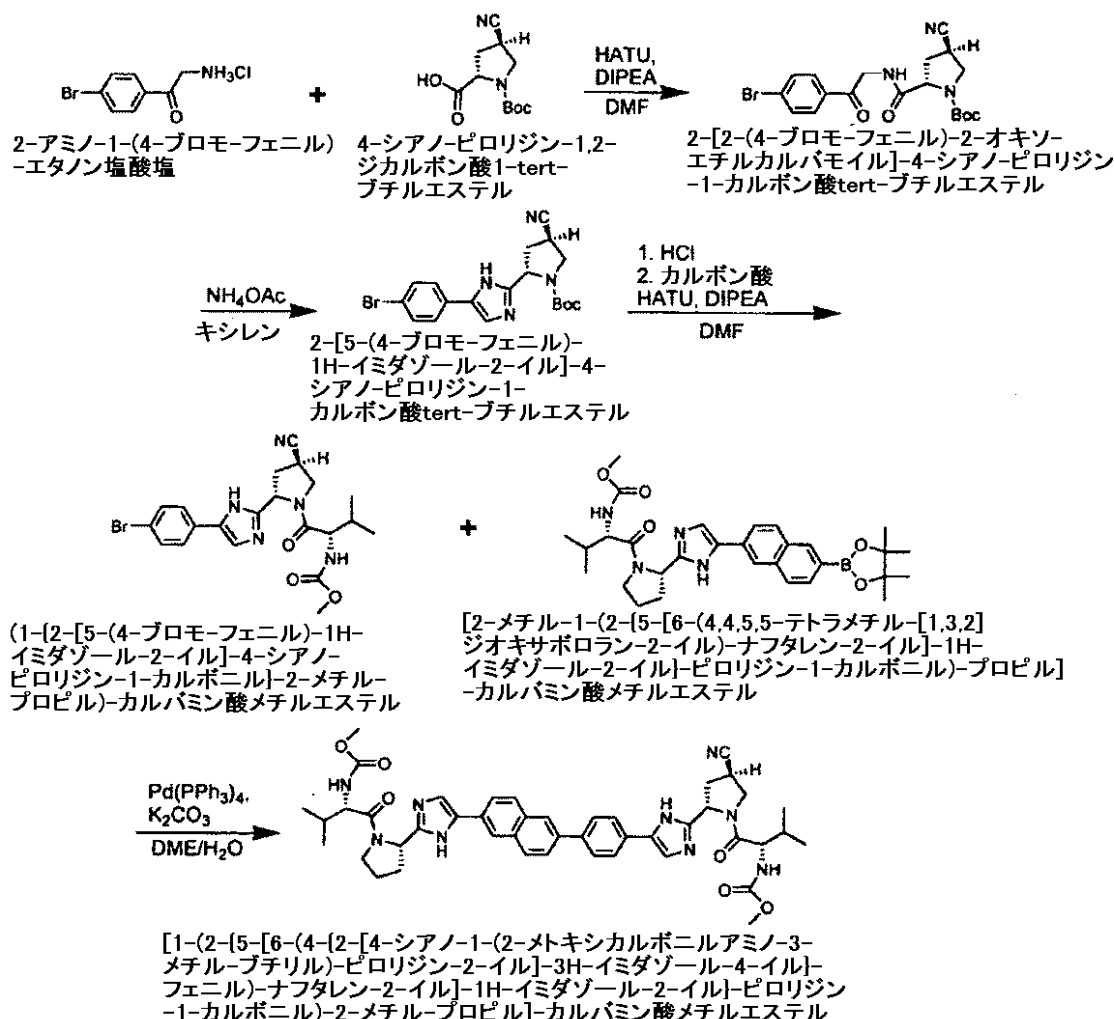
10

20

30

40

50



ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例AS)を調製するために使用した方法に従って、2-[2-(4-プロモ-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを3-[2-(4-プロモ-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに用いて、表題化合物を調製した。

【3691】

(1-{2-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:{1-[2-(4'-クロロ-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(実施例CX)を調製するために使用した方法に従って、2-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを2-(4'-クロロ-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。

10

【3692】

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-シアノ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(実施例AZ)を調製するために使用した方法に従って、(1-{2-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを[2-メチル-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。¹H-NMR: 400MHz, (DMSO-d₆) δ 11.98(s, 1H), 11.82(s, 1H), 8.22(m, 2H), 7.92 - 7.77(m, 6H), 7.62(m, 2H), 7.44(d, J= 7.6Hz, 1H), 7.31(d, J= 8.0, 1H), 5.24(t, J= 5.2Hz, 1H), 5.12(d, J= 4.0, 1H), 4.22 - 4.19(m, 1H), 4.09 - 4.0(m, 4H), 3.89 - 3.83(m, 4H), 3.56(d, J= 5.6Hz, 6H), 2.17 (brs, 2H), 2.06 - 1.90(m, 4H), 0.95 - 0.84(m, 14H); MS (ESI) m/z 814 [M + H]⁺。

20

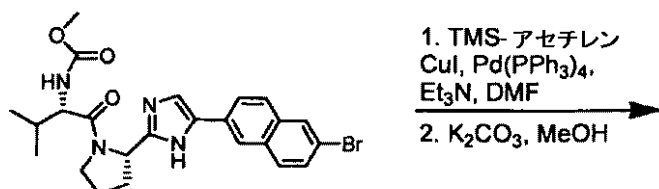
30

【3693】

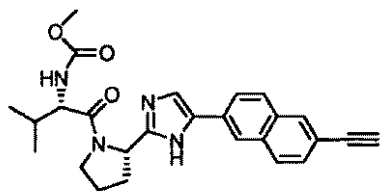
(実施例FF)

【3694】

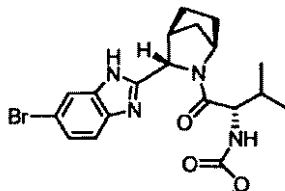
【化 8 3 0】



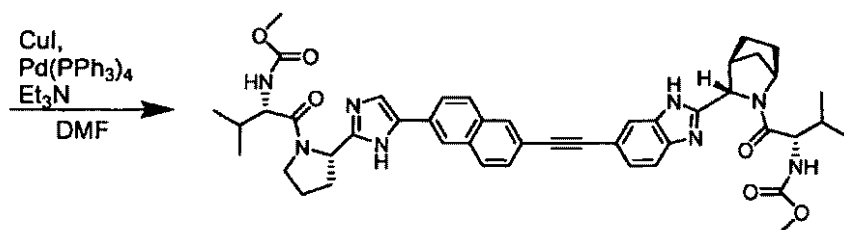
(1-{2-[5-(6-ブロモ-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル



(1-{2-[5-(6-エチル-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル



(1-{3-(6-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル



(1-{2-[5-(6-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イルエチニル}-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

【3 6 9 5】

(1-{2-[5-(6-エチニル-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:(1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルから(1-{2-[5-(4-エチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法(実施例AY)に従って、(1-{2-[5-(6-ブロモ-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを(1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。

【3 6 9 6】

(1-{2-[5-(6-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イルエチニル}-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル}-フェニルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例CT)を調製するために使用した方法に従って、{1-[3-(6-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを(1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルの代わりに使用して、(1-{2-[5-(6-エチニル-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを{1-[2-(5-エチニル-1H-

イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル)の代わりに使用して、表題化合物を調製した。NMR(MeOH-d₄, 400 MHz) δ : 8.19-8.11(m, 1H), 8.01-7.99(m, 1H), 7.86-7.71(m, 3H), 7.57-7.39(m, 3H), 7.02-6.99(m, 1H); MS (ESI) m/z 813 [M + H]⁺。

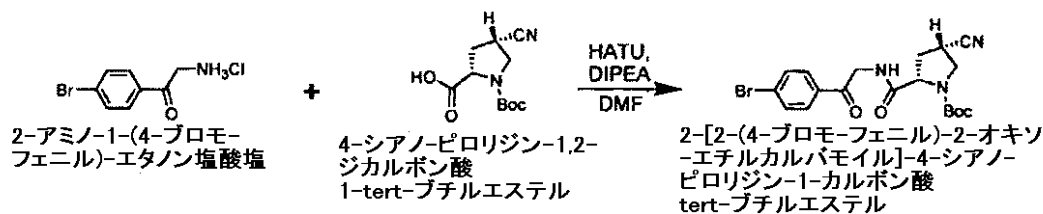
【3697】

(実施例FG)

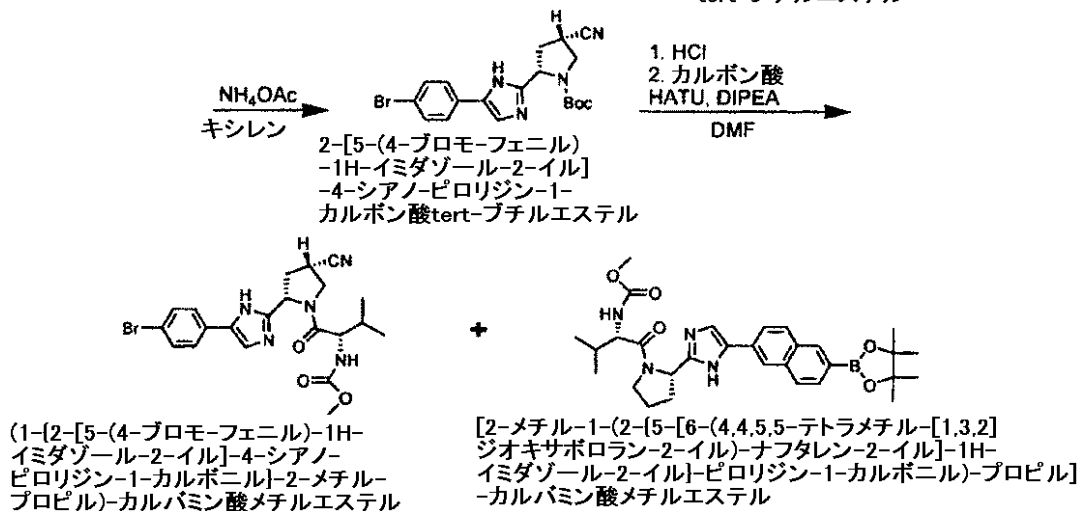
【3698】

【化831】

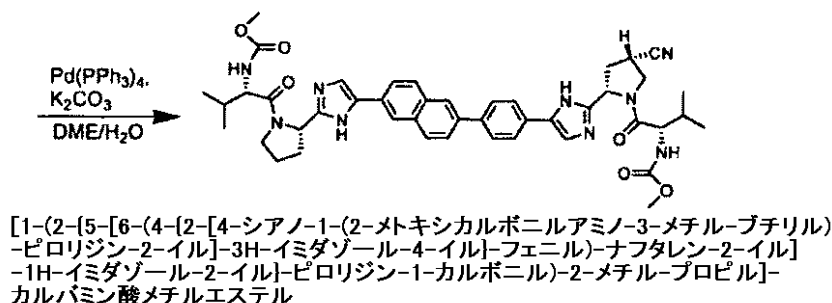
10



20



30



【3699】

2-[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:3-[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例AE)を調製するために使用した方法に従って、4-シアノ-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステルを2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸 2-tert-ブチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。

40

【3700】

2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル:3-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例AS)を調製するために使用した方法に従って、2-[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを3-[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。

50

【3701】

(1-{2-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:{1-[2-(4'-クロロ-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(実施例CX)を調製するために使用した方法に従って、2-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを2-(4'-クロロ-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。

【3702】

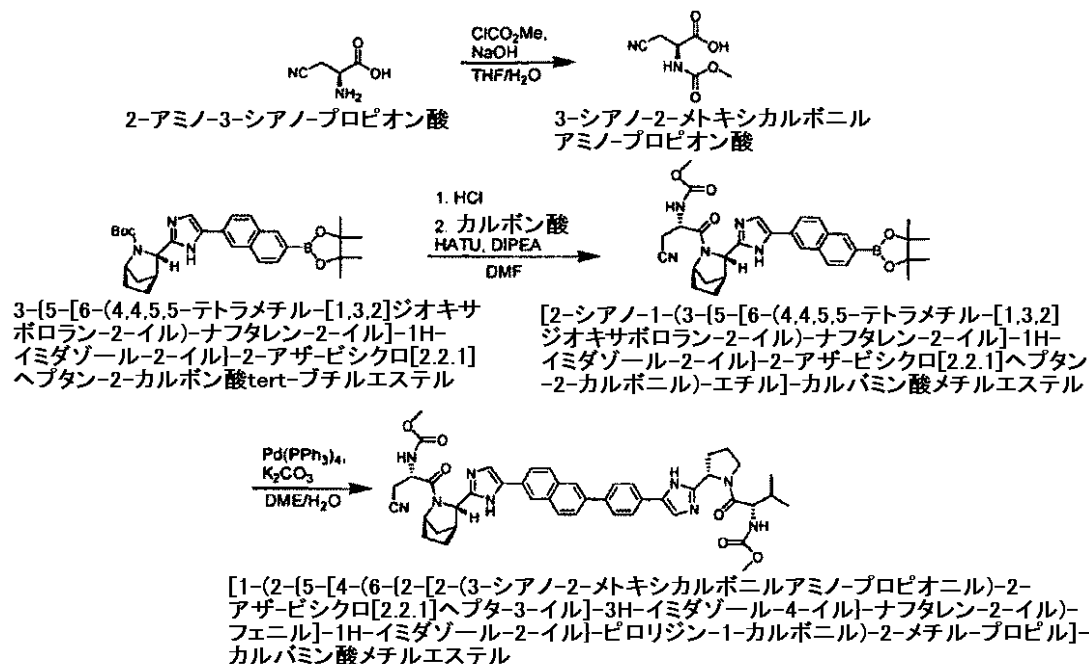
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[4-シアノ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(実施例AZ)を調製するために使用した方法に従って、(1-{2-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを[2-メチル-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。NMR(MeOH-d₄, 400 MHz) δ : 8.12-8.03(m, 2H), 7.89-7.74(m, 6H), 7.48-7.36(m, 2H), 5.20(m, 2H), 4.60(m, 1H), 4.28-3.88(m, 6H), 3.66(s, 6H), 2.86(m, 1H), 2.60(m, 1H), 2.40-2.19(m, 3H), 2.11-1.97(m, 3H), 1.00-0.88(m, 12H); MS (ESI) m/z 814 [M + H]⁺。

【3703】

(実施例FH)

【3704】

【化832】



【3705】

3-シアノ-2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸:クロロギ酸メチル(0.81mL, 10.51 mmol)を、2-アミノ-3-シアノ-プロピオン酸(1.00g, 8.76mmol)およびNaOH(H₂O中5N, 4.2mL, 21.0mmol)のTHF(20mL)中の攪拌懸濁物に、滴下により添加した。室温で7時間攪拌した後

に、この反応混合物を10%のHClに注ぎ、そしてその水相をジエチルエーテルで3回抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、3-シアノ-2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸を得た(295mg, 20%)。

【3706】

[2-シアノ-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル:{1-[2-(4'-クロロ-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(実施例CX)を調製するために使用した方法に従って、3-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを2-(4'-クロロ-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用して、3-シアノ-2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸を2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸の代わりに使用して、表題化合物を調製した。

10

【3707】

[1-(2-{5-[4-(6-{2-[2-(3-シアノ-2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(実施例AZ)を調製するために使用した方法に従って、[2-シアノ-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステルを[2-メチル-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8.24-8.18(m, 2H), 7.99-7.79(m, 6H), 7.63-7.54(m, 2H), 5.09(m, 1H), 4.84(m, 1H), 4.53(s, 1H), 4.41(s, 1H), 4.07(m, 1H), 3.82(m, 2H), 3.62(s, 3H), 3.54(s, 3H), 2.92-2.87(m, 1H), 2.79-2.75(m, 1H), 2.72-2.67(m, 1H), 2.16-1.42(m, 9H), 0.91-0.87(m, 12H); MS (ESI) m/z 812 [M + H]⁺。

20

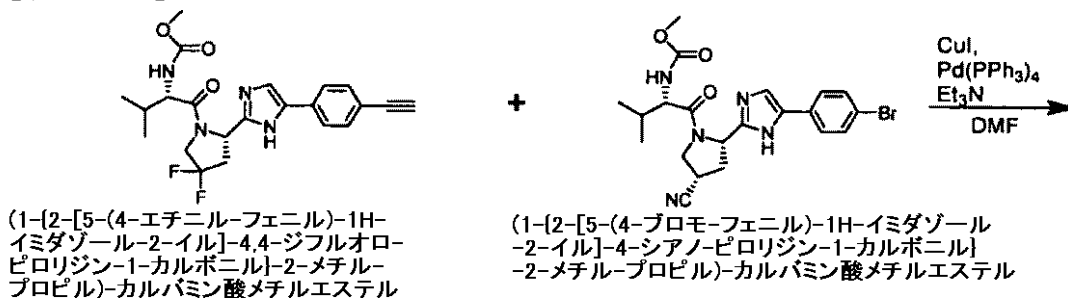
30

【3708】

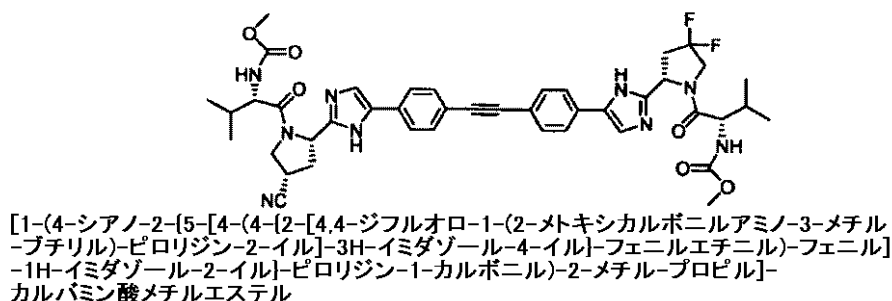
(実施例FI)

【3709】

【化 8 3 3】



10



【 3 7 1 0】

20

[1-(4-シアノ-2-{5-[4-(4-{2-[4,4-ジフルオロ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4,4-ジフルオロ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(実施例AB1)を調製するために使用した方法に従って、(1-{2-[5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを(1-{2-[5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(400mg, 0.89mmol)の代わりに使用して、(1-{2-[5-(4-エチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを(1-{2-[5-(4-エチルフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。¹H NMR(MeOH-d₄, 400 MHz) δ: 7.71-7.61(m, 4H), 7.46-7.34(m, 4H), 5.30(m, 1H), 5.14(m, 1H), 4.55-4.45(m, 2H), 4.20-3.94(m, 5H), 3.61(s, 6H), 3.47-3.40(m, 2H), 2.84-2.76(m, 3H), 2.52(m, 1H), 1.96-1.91(m, 2H), 0.96-0.83(m, 12H); MS (ESI) m/z 824 [M + H]⁺。

30

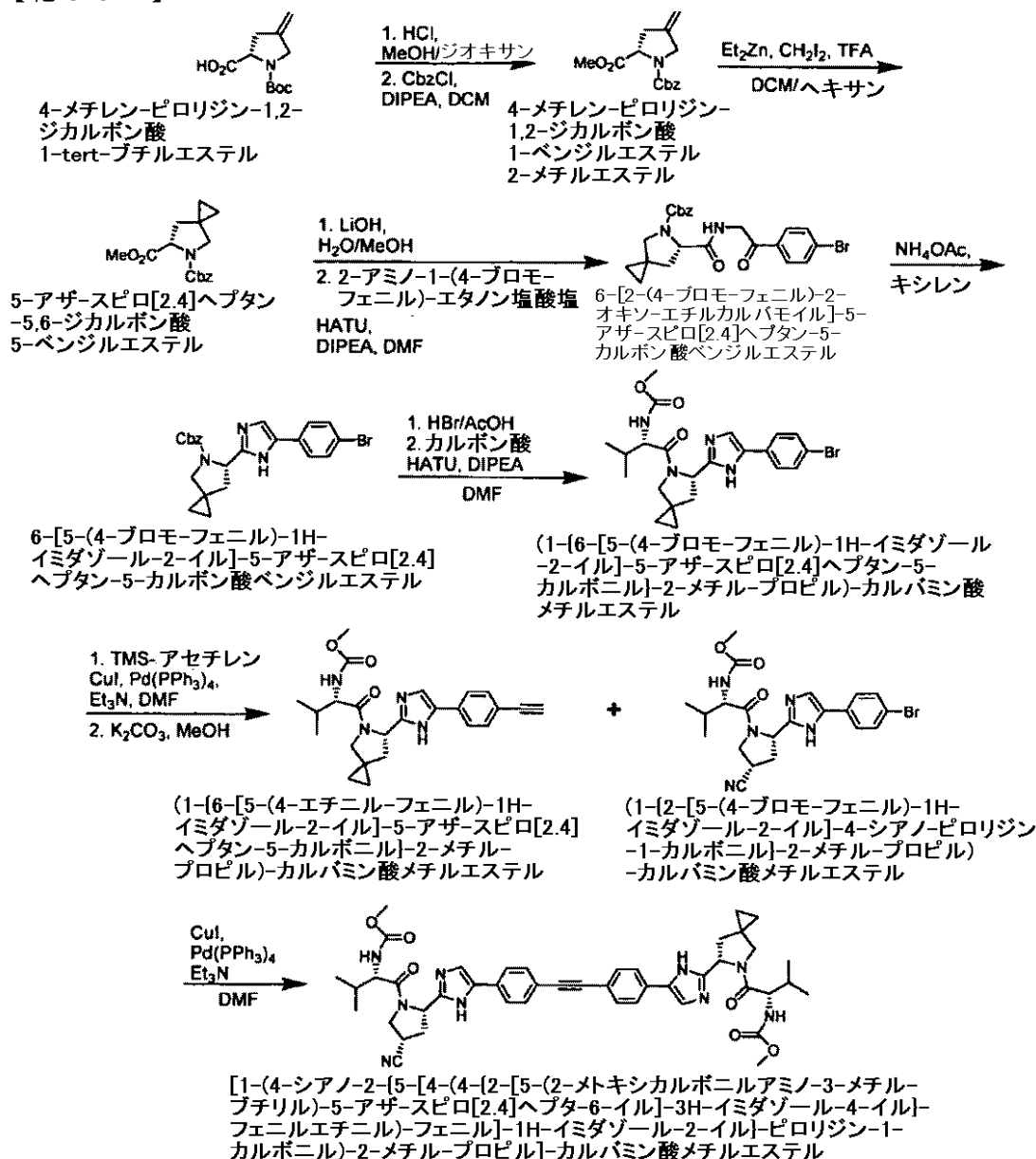
【 3 7 1 1】

(実施例FJ)

40

【 3 7 1 2】

【化 8 3 4】



10

20

30

【3713】

4-メチレン-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-ベンジルエステル 2-メチルエステル: 4-メチレン-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル (12.00g, 52.80mmol) を MeOH (200mL) に溶解し、そして 4.0M の HCl/ジオキサン (50mL) で処理した。室温で 3.5 時間攪拌した後に、この反応混合物を減圧下で濃縮した。その粗製残渣を DCM (200mL) に溶解し、そして DIPEA (22mL, 127mmol) および BnOCOC1 (9.64mL, 63.4mmol) で処理した。室温で 1 時間攪拌した後に、この反応混合物を H₂O に注いだ。その水層を DCM で 3 回抽出した。合わせた有機物を MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をシリカカラムクロマトグラフィー (10%~25% EtOAc/ヘキサン) により精製して、4-メチレン-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-ベンジルエステル 2-メチルエステルを得た (8.20g, 56%)。

40

【3714】

5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5,6-ジカルボン酸 5-ベンジルエステル: ジエチル亜鉛 (ヘキサン中 1.0M) (118mL, 118mmol) を、攪拌棒および DCM (120mL) を含み、添加漏斗およびアルゴン入口アダプタを備える 3 口丸底フラスコに添加した。この溶液を 0℃ まで冷却し、その後、DCM (40mL) 中の TFA (9.5mL, 118mmol) を、添加漏斗によって 22 分間かけて滴下により添加した。この添加の完了の 20 分後、CH₂I₂ を 4 分間かけてゆっくりと添加した。この添加の完了の 20 分後、DCM (30mL) 中の 4-メチレン-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-ベンジル

50

エステル2-メチルエステル(8.10g, 29.4mmol)をカニューレにより添加し、続いてDCM(10mL)ですすいだ。10分後、この反応混合物を室温まで温め、そして110時間攪拌した。この反応を、100mLの飽和水性NH₄Clの添加によりクエンチした。このフラスコの全内容物を飽和水性NaHCO₃に注ぎ、そしてその水相をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をTHF(100mL)、アセトン(33mL)およびH₂O(33mL)に溶解し、そしてN-メチルモルホリン-N-オキシド(3.45g, 29.41mmol)および四酸化オスミウム(H₂O中4wt%, 5mL, 0.818mmol)を順番に添加した。この反応混合物を室温で7時間攪拌し、次いで100mLの飽和水性Na₂S₂O₃でクエンチした。このフラスコの全内容物をH₂Oに注ぎ、そしてその水層をDCMで3回抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(10%~25% EtOAc/ヘキサン)により精製して、5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5,6-ジカルボン酸5-ベンジルエステルを得た(5.54g, 65%)。

10

【3715】

6-[2-(4-プロモ-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステル:5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5,6-ジカルボン酸5-ベンジルエステル(361mg, 1.25mmol)をMeOH(10mL)に溶解し、そしてLiOH(H₂O中1M, 5mL, 5mmol)を添加した。室温で15時間攪拌した後に、この反応混合物を、10%のHClに注ぎ、そしてその水相をDCMで3回抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を2-アミノ-1-(4-プロモ-フェニル)-エタノン塩酸塩(344mg, 1.38mmol)、HATU(525mg, 1.38mmol)およびDMF(14mL)で処理した。この懸濁物を0℃で21分間攪拌し、その後、DIPEA(0.72mL, 4.1mmol)を滴下により添加した。添加の直後、この反応混合物を室温まで温めた。40分後、この混合物をEtOAcで希釈した。その有機層を飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(30%~50% EtOAc/ヘキサン)により精製して、6-[2-(4-プロモ-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステルを得た(589mg, 100%)。

20

【3716】

6-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステル:3-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例AS)を調製するために使用した方法に従って、6-[2-(4-プロモ-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステルを3-[2-(4-プロモ-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。

30

【3717】

(1-{6-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:6-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステル(478mg, 1.04mmol)をDCM(5mL)で処理し、次いでHBr(AcOH中33wt%, 5mL)で処理した。この混合物を室温で160分間攪拌し、減圧下で濃縮し、次いで2倍のトルエンと一緒にエバポレートして、過剰なAcOHを除去した。その粗製残渣を2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(274mg, 1.56mmol)、HATU(435mg, 1.14mmol)およびDMF(10mL)で処理した。この攪拌混合物を0℃まで冷却し、そしてDIPEA(0.91mL, 5.2mmol)を添加し、その後、室温まで温めた。1時間後、この反応混合物をEtOAcで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮し、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(75%~100% EtOAc/ヘキサン)により精製して、(1-{6-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(297mg, 60%)。

40

【3718】

50

(1-{6-[5-(4-エチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:(1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルから(1-{2-[5-(4-エチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法(実施例AY)に従って、(1-{6-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを(1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。

10

【3719】

[1-(4-シアノ-2-{5-[4-(4-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:[1-(2-{5-[4-(4-{2-[4,4-ジフルオロ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニルエチニル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(実施例AB1)を調製するために使用した方法に従って、(1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを(1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(400mg, 0.89mmol)の代わりに使用して、(1-{6-[5-(4-エチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを(1-{2-[5-(4-エチニル-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。¹H NMR(MeOH-d₄, 400 MHz) δ: 7.78-7.66(m, 4H), 7.52-7.37(m, 4H), 5.29(m, 1H), 5.17(m, 1H), 4.59(m, 1H), 4.17-4.09(m, 3H), 4.01(m, 1H), 3.93-3.80(m, 2H), 3.65(s, 6H), 3.50-3.42(m, 2H), 2.88-2.81(m, 1H), 2.66-2.52(m, 2H), 2.36-2.31(m, 1H), 2.18-2.13(m, 1H), 2.05-1.94(m, 3H), 1.01-0.87(m, 12H), 0.82-0.63(m, 4H); MS (ESI) m/z 814 [M + H]⁺。

20

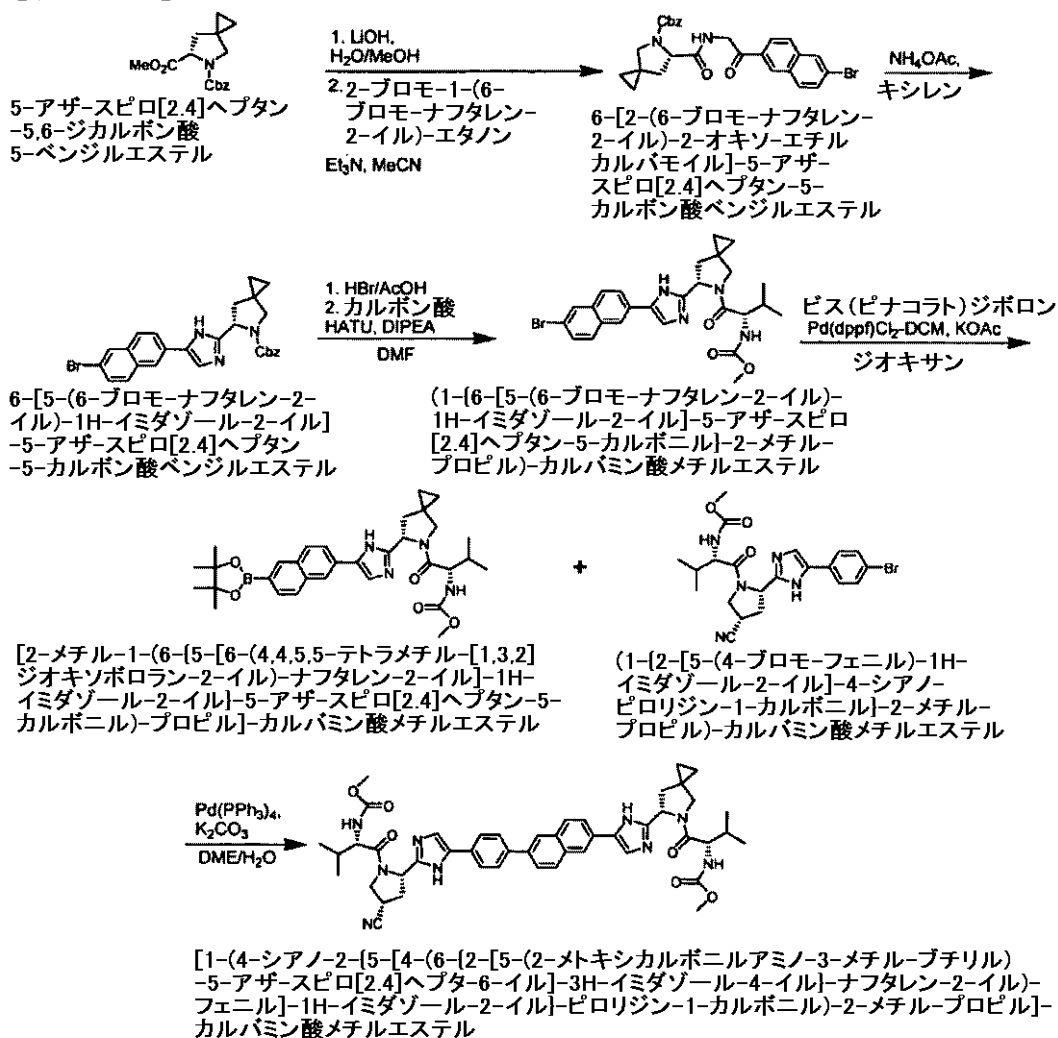
30

【3720】

(実施例FK)

【3721】

【化 8 3 5】



10

20

【3 7 2 2】

30

6-[2-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステル:5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5,6-ジカルボン酸5-ベンジルエステル(2.217g, 7.66mmol)をMeOH(30mL)に溶解し、そしてLiOH(H₂O中1M, 15mL, 15mmol)を添加した。室温で15時間攪拌した後に、この反応混合物を、10%のHClに注ぎ、そしてその水相をDCMで3回抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をMeCN(40mL)、Et₃N(1.2mL, 8.4mmol)および2-ブromo-1-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-エタノンで処理し、そしてこの混合物を室温で20時間攪拌し、その後、CELITEで濾過し、そして濃縮した。得られた油状物を最小量のDCMに溶解し、そしてEtOAc(30mL)を添加して、生成物を沈殿させた。この混合物を0℃まで冷却し、次いでその固体を濾別し、そしてEtOAcですすいで、きれいな生成物を得た(4.00g, 100%)。

40

【3 7 2 3】

6-[5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステル:3-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例AS)を調製するために使用した方法に従って、6-[2-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステルを3-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。

【3 7 2 4】

(1-{6-[5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.

50

4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:(1-{6-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、6-[5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステルを6-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキシ-エチルカルバモイル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステルの代わりに使用して、実施例FJに従って、表題化合物を調製した。

【3725】

[2-メチル-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:メチル-1-{2-[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)-ピフェニル-4-イルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例CY)を調製するために使用した方法に従って、(1-{6-[5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを{1-[2-(4'-ブromo-ピフェニル-4-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。

【3726】

[1-(4-シアノ-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(実施例AZ)を調製するために使用した方法に従って、(1-{2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを(1-{2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルの代わりに使用して、[2-メチル-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを[2-メチル-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ:8.20-8.10(m, 2H), 7.90-7.68(m, 6H), 7.60-7.55(m, 2H), 7.33-7.30(m, 2H), 5.18(m, 1H), 5.07(m, 1H), 4.44(m, 1H), 4.04-3.69(m, 6H), 3.40-3.38(m, 1H), 3.30(s, 6H), 2.71(m, 1H), 2.40-1.90(m, 5H), 0.90-0.79(m, 12H), 0.70-0.54(m, 4H); MS (ESI) m/z 841 [M + H]⁺。

【3727】

(実施例DL)

【3728】

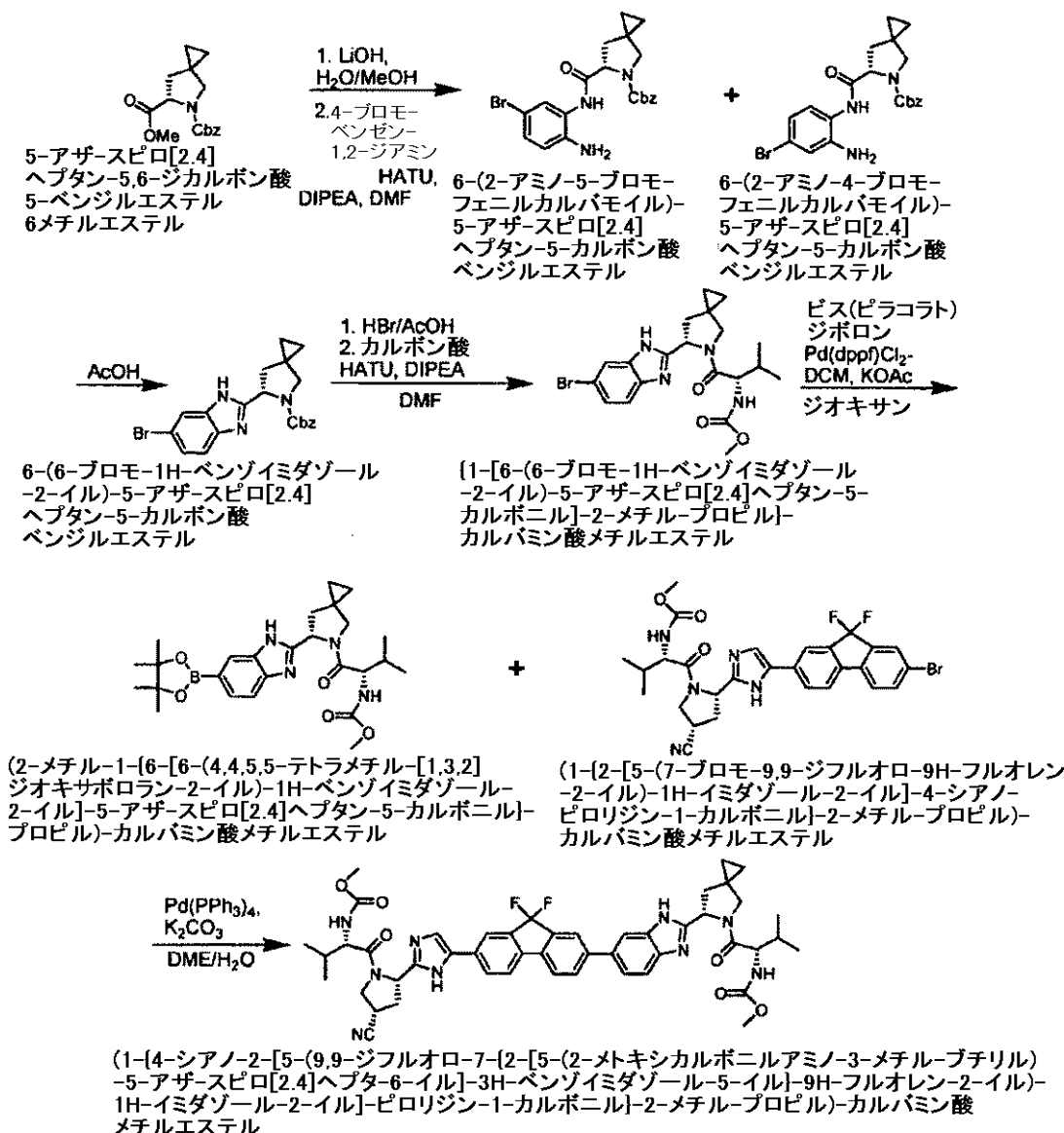
10

20

30

40

【化 8 3 6】



10

20

30

【3729】

6-(2-アミノ-5-ブロモ-フェニルカルバモイル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステルおよび6-(2-アミノ-4-ブロモ-フェニルカルバモイル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステル:5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5,6-ジカルボン酸5-ベンジルエステル6メチルエステル(987mg, 3.41mmol)をEtOH(10mL)に溶解し、そしてLiOH(H₂O中1M, 5mL, 5mmol)を添加した。50℃で2時間撹拌した後に、この反応混合物を10%のHClに注ぎ、そしてその水相をDCMで3回抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣を4-ブロモ-ベンゼン-1,2-ジアミン(1.60g, 8.53mmol)、HATU(1.43g, 3.75mmol)およびDMF(17mL)で処理し、次いで0℃まで冷却した。DIPEA(0.712mL, 4.09mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を一晩かけてゆっくりと室温まで温めた。次いで、この反応混合物をEtOAcで希釈し、そしてその有機層を飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗製物質をシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、6-(2-アミノ-5-ブロモ-フェニルカルバモイル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステルと6-(2-アミノ-4-ブロモ-フェニルカルバモイル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステルとの混合物を得た(1.47g, 97%)。

40

【3730】

6-(6-ブロモ-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボ

50

ン酸ベンジルエステル:6-(2-アミノ-5-ブromo-フェニルカルバモイル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステルと6-(2-アミノ-4-ブromo-フェニルカルバモイル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステルとの混合物(1.446g, 3.25mmol)をAcOH(20mL)に溶解し、そしてこの反応混合物を40℃で18時間攪拌し、次いで減圧下で濃縮した。その残渣をEtOAcに溶解し、そして飽和水性NaHCO₃で洗浄した。その水層をEtOAcで2回抽出し、そして合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、6-(6-ブromo-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステルを得た(1.385g, 100%)。

【3731】

{1-[6-(6-ブromo-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:6-(6-ブromo-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステル(301mg, 0.706mmol)をDCM(10mL)に溶解し、そしてHBr(AcOH中33wt%, 5mL)を添加した。2時間後、この反応混合物を濃縮し、そして高真空下に置いた。その残渣をPhMe、MeOH、次いで再度PhMeおよびMeOHと一緒にエバポレートし、そして高真空下に置いた。その残渣を2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(130mg, 0.741mmol)、HATU(282mg, 0.741mmol)およびDMF(7mL)で処理した。この反応混合物を0℃まで冷却し、次いでDIPEA(0.615mL, 3.53mmol)を添加し、その後、室温まで温めた。30分後、この反応混合物をEtOAcで希釈し、そしてその有機相を飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(50%~80% EtOAc/ヘキサン)により精製して、{1-[6-(6-ブromo-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを得た(238mg, 75%)。

【3732】

(2-メチル-1-{6-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:メチル-1-{2-[4'-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ビフェニル-4-イルカルバモイル]-ピロリジン-1-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(実施例CY)を調製するために使用した方法に従って、{1-[6-(6-ブromo-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを{1-[2-(4'-ブromo-ビフェニル-4-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。

【3733】

(1-{4-シアノ-2-[5-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(実施例AZ)を調製するために使用した方法に従って、(1-{2-[5-(7-ブromo-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを(1-{2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルの代わりに使用して、(2-メチル-1-{6-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを[2-メチル-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。¹H NMR(DMSO

10

20

30

40

50

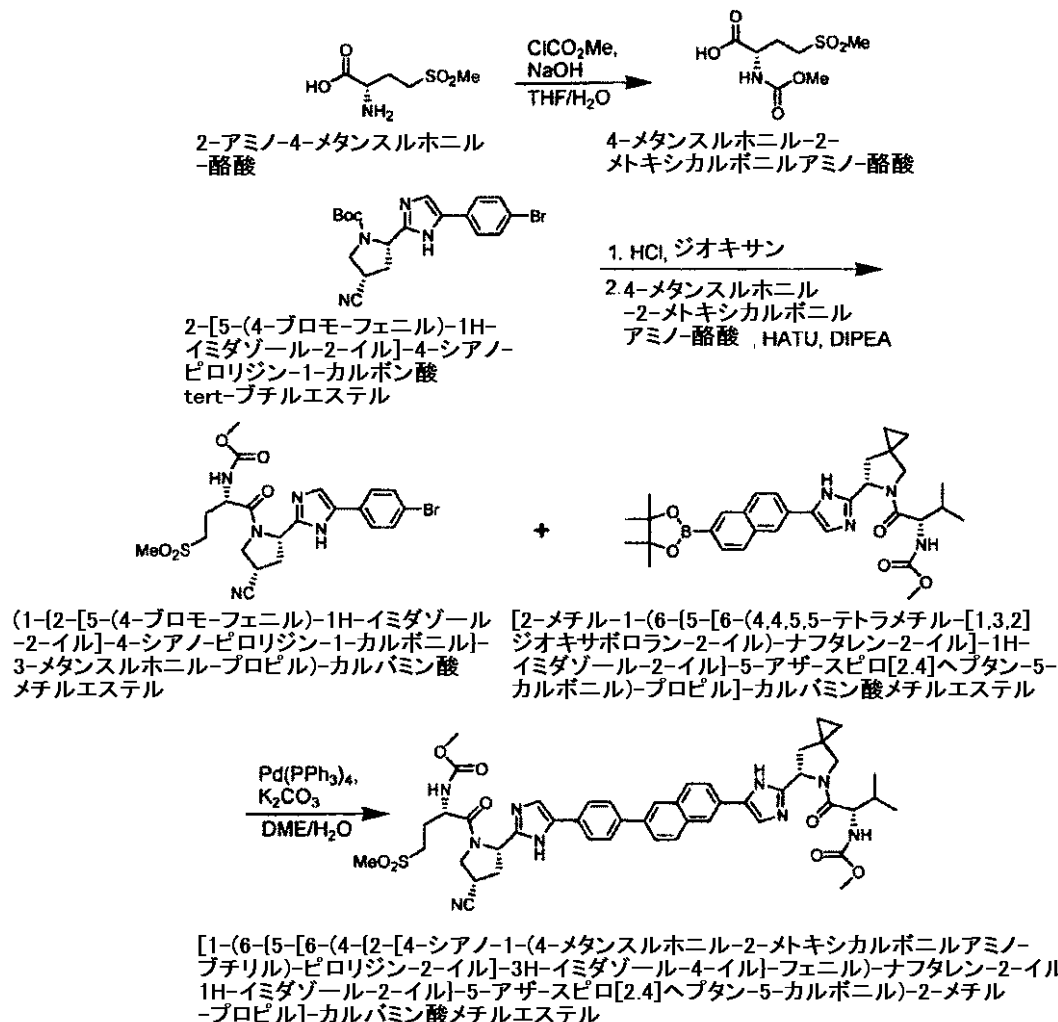
-d6, 400 MHz) δ : 8.07-7.55(m, 9H), 7.34(m, 2H), 5.31(m, 1H), 5.11(m, 1H), 4.45(m, 1H), 4.08-3.87(m, 6H), 3.63-3.54(m, 9H), 3.41-3.28(m, 4H), 2.73(m, 1H), 2.40-2.25(m, 2H), 2.15-2.13(m, 1H), 1.95(m, 3H), 0.93-0.83(m, 12H), 0.74-0.57(m, 4H); MS (ESI) m/z 889 [M + H]⁺.

【3734】

(実施例FM)

【3735】

【化837】



【3736】

4-メタンスルホニル-2-メトキシカルボニルアミノ-酪酸:クロロギ酸メチル(2.6mL, 33mmol)を、2-アミノ-4-メタンスルホニル-酪酸(5.03g, 27.8mmol)およびNaOH(H₂O中5N, 13.3mL, 66.6mmol)のTHF(50mL)中の攪拌懸濁物に、滴下により添加した。室温で9時間攪拌した後、さらなるクロロギ酸メチル(5.2mL, 66.6mmol)およびNaOH(H₂O中5N, 30mL, 150mmol)を添加した。さらに14時間後、この反応混合物をH₂Oに注いだ。その水相をDCMで2回洗浄し、次いで10%のHClでpH1まで酸性化した。この酸性化した水相をEtOAcで3回抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、4-メタンスルホニル-2-メトキシカルボニルアミノ-酪酸を得た(970mg, 15%)。

【3737】

(1-{2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボニル}-3-メタンスルホニル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:{1-[2-(4'-クロロ-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(実施例CX)を調製するために使用した方法に従って、2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-

ブチルエステルを2-(4'-クロロ-ビフェニル-3-イルカルバモイル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用して、4-メタンスルホニル-2-メトキシカルボニルアミノ-酪酸を2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸の代わりに使用して、表題化合物を調製した。

【3738】

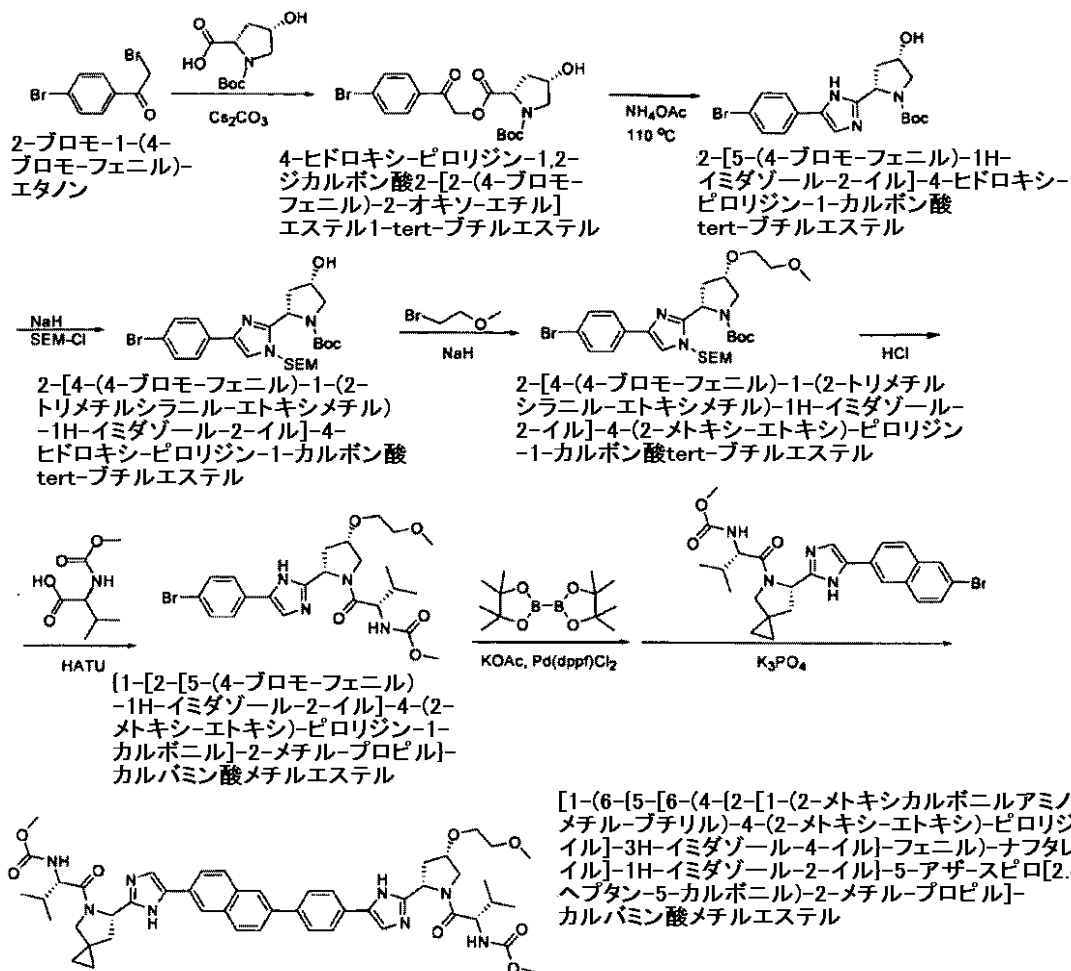
[1-(6-{5-[6-(4-{2-[4-シアノ-1-(4-メタンスルホニル-2-メトキシカルボニルアミノ-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(実施例AZ)を調製するために使用した方法に従って、(1-{2-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボニル}-3-メタンスルホニル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを(1-{2-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルの代わりに使用して、[2-メチル-1-(6-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを[2-メチル-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。¹H NMR(MeOH-d₄, 400 MHz) δ: 8.09-8.07(m, 2H), 7.92-7.22(m, 8H), 7.42-7.38(m, 2H), 5.33(t, J=7.5Hz, 1H), 5.21(t, J=8.0Hz, 1H), 4.65(m, 1H), 4.49(m, 1H), 4.17-4.11(m, 2H), 3.95(d, J=9.6Hz, 1H), 3.83(d, J=10.2Hz, 1H), 3.66(s, 6H), 3.55-3.49(m, 3H), 3.19-3.15(m, 3H), 2.94(s, 3H), 2.89-2.03(m, 10 H), 1.03-0.64(m, 14H); MS (ESI) m/z 904 [M + H]⁺。

【3739】

(実施例FN)

【3740】

【化 8 3 8】



10

20

【3 7 4 1】

4-ヒドロキシ-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキシ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル:4-ヒドロキシ-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(5.0g)をメタノール(87mL)に溶解し、そして水(56mL)中のCs₂CO₃(3.5g)を添加した。この混合物を10分間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。その固体をDMF(100mL)に溶解し、そして2-ブromo-1-(4-ブromo-フェニル)-エタノン(6.0g)を添加した。反応混合物を3時間攪拌し、そして減圧下でエバポレートした。その粗製固体を次の工程のために使用した。

30

【3 7 4 2】

2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:粗製4-ヒドロキシ-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキシ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル(10.8g)および酢酸アンモニウム(13.3g)を、トルエン(80mL)に懸濁させた。この反応混合物を110°Cで80分間攪拌し、そして減圧下でエバポレートし、そして得られた残渣を酢酸エチル(200mL)に取った。その有機相を飽和重炭酸ナトリウム(1×150mL)で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後に、得られた油状物を、50%~90%の酢酸エチルおよびヘキサンの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.3g, 2工程で32%)をオフホワイトの固体として得た。

40

【3 7 4 3】

2-[4-(4-ブromo-フェニル)-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.3g, 2工程で32%)をオフホワイトの固体として得た。

50

モ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(500mg)をDMF(8mL)に溶解し、そしてNaH(54mg)を添加した。この混合物を10分間攪拌し、そしてSEM-Clをゆっくりと添加し、次いで2時間攪拌した。この混合物を3mLの飽和NH₄Clでクエンチし、そして酢酸エチル(100mL)に取った。その有機相を飽和重炭酸ナトリウム(1×100mL)で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後に、得られた油状物を、20%~50%の酢酸エチルおよびヘキサンの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、2-[4-(4-ブromo-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(648mg, 98%)をオフホワイトの固体として得た。

10

【3744】

2-[4-(4-ブromo-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(2-メトキシ-エトキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[4-(4-ブromo-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(222mg)をDMF(4mL)に溶解し、そしてNaH(25mg)を添加した。この混合物を20分間攪拌し、そして1-ブromo-2-メトキシ-エタンをゆっくりと添加し、次いで、2.5時間攪拌した。この混合物を3mLの飽和NH₄Clでクエンチし、そして酢酸エチル(50mL)に取った。その有機相を飽和重炭酸ナトリウム(1×50mL)で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後に、得られた油状物を、20%~60%の酢酸エチルおよびヘキサンの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、2-[4-(4-ブromo-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(2-メトキシ-エトキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(209mg, 85%)を透明な油状物として得た。

20

【3745】

{1-[2[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(2-メトキシ-エトキシ)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:DCM(3mL)中の2-[4-(4-ブromo-フェニル)-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(2-メトキシ-エトキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(209mg)に、ジオキサン中4NのHCl(2.6mL)を添加した。この懸濁物を16時間攪拌し、次いで濃縮して、粗製アミンのHCl塩を得た。DMF(3mL)中のこの粗製アミンに、N-メチルモルホリン(193μL)を添加した。全ての材料が溶解した後に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(123mg)およびHATU(267mg)を添加した。30分間攪拌した後に、この反応物を分取HPLC(10%~60% MeCN-H₂O; 0.1%ギ酸調節剤)により精製して、表題生成物を得た(169mg, 92%)。

30

【3746】

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-(2-メトキシ-エトキシ)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:{1-[2[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(2-メトキシ-エトキシ)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(169mg)、ビス(ピナコラト)ジボロン(107mg)、[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)(24mg)および酢酸カリウム(95mg)の、1.6mLのジオキサン中の混合物を、90℃まで1.5時間加熱した。1mLのジオキサン中の(1-{6-[5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(170mg)および2Mのリン酸三カリウム(565μl)を添加し、そして90℃で一晩攪拌した。この混合物を分取HPLC(10%~60% MeCN-H₂O; 0.1%ギ酸調節剤)により精製して、表題生成物を得た(119mg, 41%)。¹H NMR(DMSO-d₆, 400 MHz) δ: 8.20-8.10(m, 2H), 7.90-7.68(m, 6H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.33-7.30(m, 2H), 5.18(m, 1H), 5.07(m, 1H), 4.44(m, 1H), 4.04-3.69(m, 6H), 3

40

50

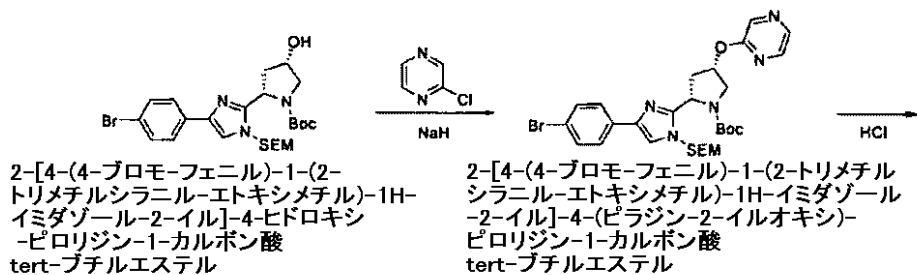
.80-3.38(m, 5H), 3.30(m, 9H), 2.71(m, 1H), 2.40-1.90(m, 5H), 0.90-0.79(m, 12H), 0.70-0.54(m, 4H); MS (ESI) m/z 889.5 $[M + H]^+$ 。

【3747】

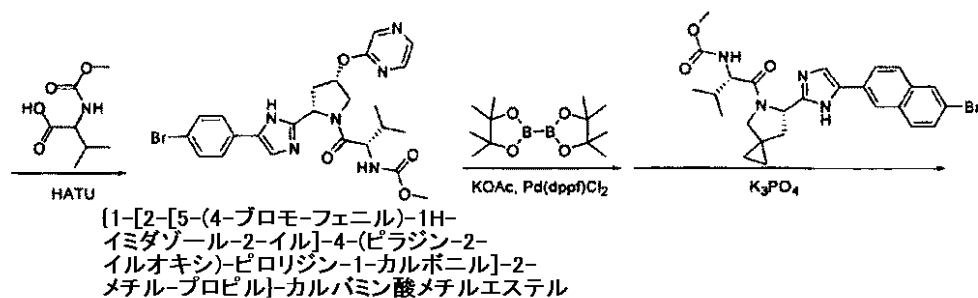
(実施例F0)

【3748】

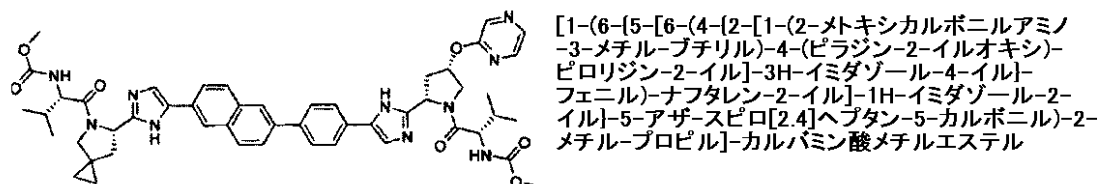
【化839】



10



20



【3749】

2-[4-(4-ブromo-フェニル)-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(ピラジン-2-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: 2-[4-(4-ブromo-フェニル)-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(2-メトキシ-エトキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(実施例1)を調製するために使用した方法に従って、2-クロロ-ピラジン(50 μ l)を1-ブromo-2-メトキシ-エタンの代わりに使用して、表題化合物を調製した。(94mg, 40%)。

【3750】

{1-[2[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(ピラジン-2-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル: {1-[2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(2-メトキシ-エトキシ)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(実施例1)を調製するために使用した方法に従って、2-[4-(4-ブromo-フェニル)-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(ピラジン-2-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(94mg)を2-[4-(4-ブromo-フェニル)-1-(2-トリメチルシリニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(2-メトキシ-エトキシ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した(88mg, 99%)。

40

【3751】

1-[6-[5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ)-3-メチル-ブチル]-4-(ピラジン-2-イルオキシ)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン

50

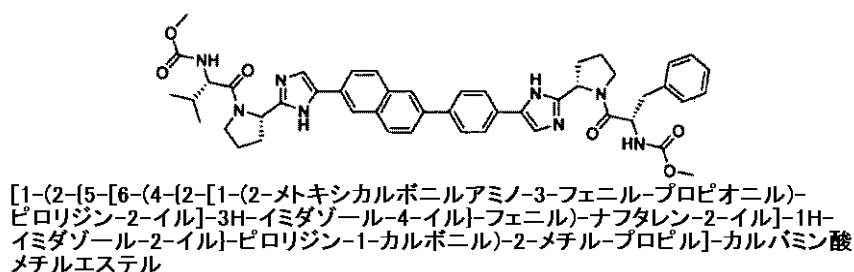
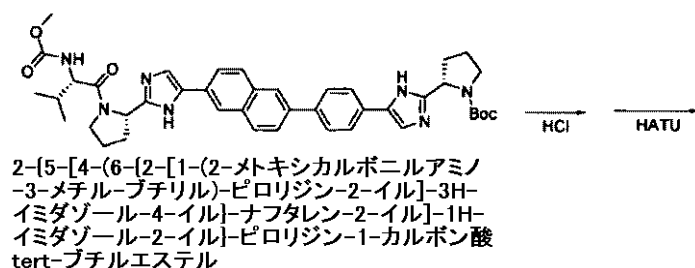
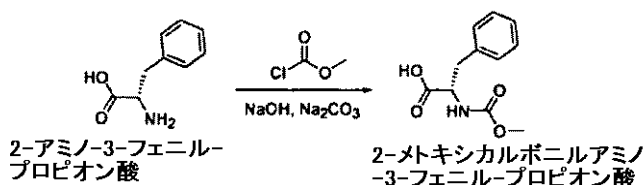
-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:[1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-(2-メトキシ-エトキシ)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(実施例1)を調製するために使用した方法に従って、{1-[2[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(ピラジン-2-イルオキシ)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(88mg)を{1-[2[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(2-メトキシ-エトキシ)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した(38mg, 26%)。¹ H NMR(MeOH-d₄, 400 MHz) δ: 8.20-8.10(m, 3H), 7.90-7.68(m, 8H), 7.60-7.55 (m, 2H), 7.33-7.30(m, 2H), 5.68(m, 1H), 5.39(m, 1H), 4.44(m, 1H), 4.04-3.69(m, 6H), 3.80-3.38(m, 1H), 3.30(m, 6H), 2.71(m, 1H), 2.40-1.90(m, 5H), 0.90-0.79(m, 12H), 0.70-0.54(m, 4H); MS (ESI) m/z 910.5 [M + H]⁺。

【3752】

(実施例FP)

【3753】

【化840】



【3754】

2-メトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-プロピオン酸:2-アミノ-3-フェニル-プロピオン酸(1.65g)を1NのNaOH(10mL)に溶解し、そしてNa₂CO₃(530mg)を添加した。この混合物を0℃まで冷却し、そしてクロロギ酸メチルをゆっくりと添加し、次いで、室温で一晩攪拌した。この混合物をDCMで洗浄し、そして3mLの2NのHClで酸性化し、次いでエーテル(200mL)に取った。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた。その溶媒を除去して、2-メトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-プロピオン酸(1.95g, 87%)をオフホワイトの固体として得た。

【3755】

[1-(2-[5-[6-(4-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-プロピオニル)-ピロ

リジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:

メタノール(0.5mL)中の2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(40mg)に、ジオキサン中4NのHCl(0.5mL)を添加した。この混合物を1.5時間攪拌し、次いで濃縮して、粗製アミンのHCl塩を得た。DMF(2mL)中のこの粗製アミンに、N-メチルモルホリン(30 μ L)を添加した。全ての材料が溶解した後に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-プロピオン酸(24mg)およびHATU(42mg)を添加した。30分間攪拌した後に、この反応物を分取HPLC(10%~60%

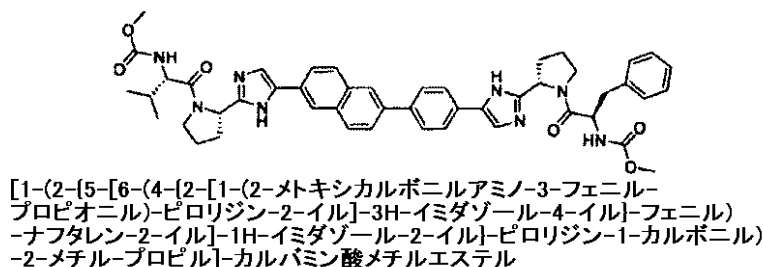
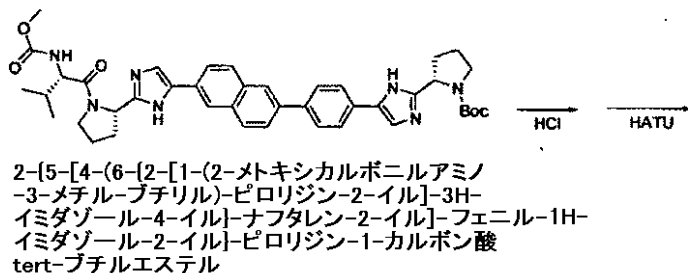
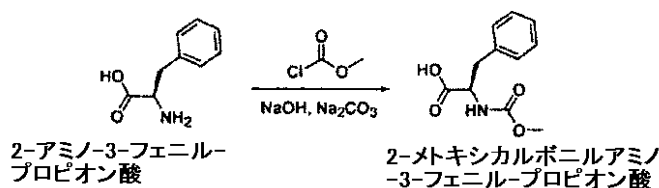
MeCN-H₂O;0.1%ギ酸調節剤)により精製して、表題生成物を得た(34mg,37%)。¹H NMR(MeOH-d₄, 400 MHz) δ : 8.22-8.03(m,4H),7.89-7.74(m,8H),7.54-7.05(m,5H),5.20(m,2H),4.63(m,1H),4.48(m,1H),4.25(m,1H),4.15-3.88(m,4H),3.69-3.51(m,8H),3.45-3.15(m,4H),3.10(m,1H),2.95(m,1H),2.86(m,1H),2.45-2.04(m,7H),1.00-0.88(m,6H); MS (ESI) m/z 837.4 [M + H]⁺。

【3756】

(実施例FQ)

【3757】

【化841】



【3758】

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-プロピオニル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-プロピオニル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(実施例3)を調製するために使用した方法に従って、表題化合物を調製した(33mg,36%)。¹H NMR(MeOH-d₄, 400 MHz) δ : 8.22-8.03(m,4H),7.89-7.74(m,9H),7.54-7.05(m,4H),5.20(m,2H),4.63(m,1H),4.48(m,1H),4.25(m,1H),4.15-3.88(m,4H),3.69-3.51(m,

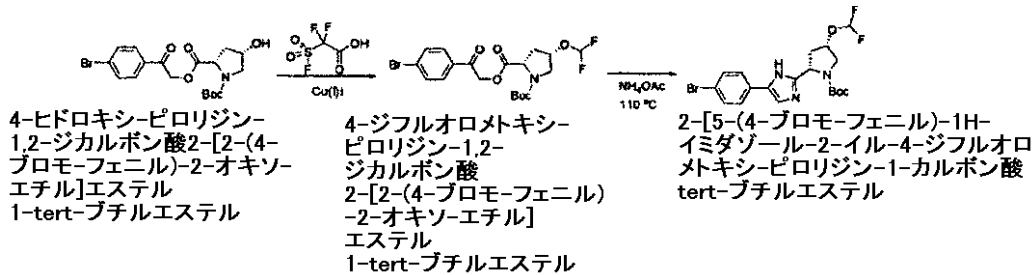
8H), 3.45-3.15(m, 4H), 3.10(m, 1H), 2.95(m, 1H), 2.86(m, 1H), 2.45-1.97(m, 5H), 1.80(m, 1H), 1.63(m, 1H), 1.00-0.88(m, 6H); MS (ESI) m/z 837.4 $[M + H]^+$.

【3759】

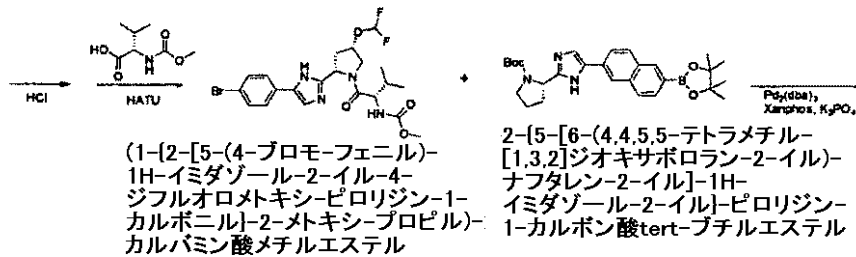
(実施例FR)

【3760】

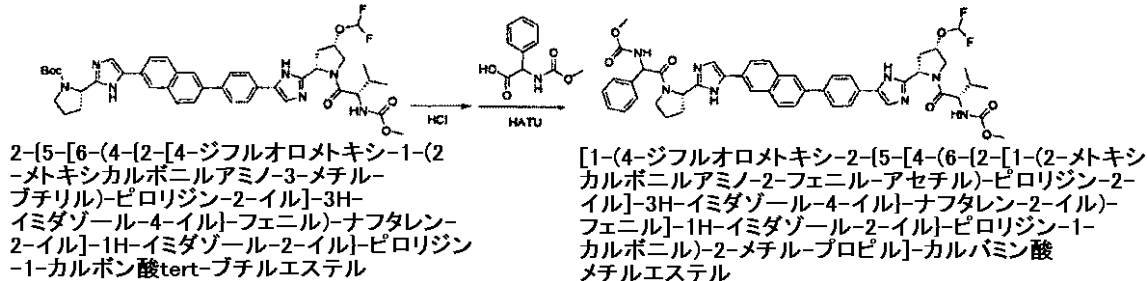
【化842】



10



20



30

【3761】

4-ジフルオロメトキシ-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(4-プロモ-フェニル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル:MeCN(8mL)中の4-ヒドロキシ-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(4-プロモ-フェニル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル(500mg)およびCu(I)I(45mg)に、45°Cで、2mLのMeCN中のジフルオロフルオロホルム-酢酸242 μ lを60分間かけて滴下により添加した。この反応混合物を、45°Cで60分間攪拌し、そして減圧下でエバポレートし、そして得られた残渣を酢酸エチル(100mL)に取った。その有機相をブライン(1×100mL)で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後に、得られた油状物を、10%~50%の酢酸エチルおよびヘキサンの溶液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、4-ジフルオロメトキシ-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(4-プロモ-フェニル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル(339mg, 61%)を透明な油状物として得た。

40

【3762】

2-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ジフルオロメトキシ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ヒドロキシ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(実施例1)を調製するために使用した方法に従って、4-ジフルオロメトキシ-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(4-プロモ-フェニル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル(305mg)を4-ヒドロキシ-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(4-プロモ-フェニル)-2-オキソ-エチル]エ

50

テル1-tert-ブチルエステル(244mg,83%)の代わりに使用して、表題化合物を調製した。

【3763】

(1-{2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル-4-ジフルオロメトキシ-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メトキシ-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:DCM(4mL)中の2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル-4-ジフルオロメトキシ-ピロリジン-1-カルボニル]tert-ブチルエステル(244mg)に、ジオキサン中4NのHCl(1.3mL)を添加した。この混合物を1時間攪拌し、次いで濃縮して、粗製アミンのHCl塩を得た。DMF(2.7mL)中のこの粗製アミンに、N-メチルモルホリン(234 μ L)を添加した。全ての材料が溶解した後に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(103mg)およびHATU(263mg)を添加した。60分間攪拌した後に、この反応物を減圧下でエバポレートし、そして得られた残渣を酢酸エチル(100mL)に取った。その有機相を飽和重炭酸ナトリウム(1 $\times$ 100mL)で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後に、得られた油状物を、80%~100%の酢酸エチルおよびヘキサンの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、(1-{2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル-4-ジフルオロメトキシ-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メトキシ-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(166mg,61%)を透明な油状物として得た。

10

【3764】

2-{5-[6-(4-{2-[4-ジフルオロメトキシ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル]tert-ブチルエステル:DME(1.6mL)中の(1-{2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル-4-ジフルオロメトキシ-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メトキシ-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(166mg)および2-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル]tert-ブチルエステル(237mg)に、Pd₂(dba)₃(15mg)、キサントホス(Xanphos)(19mg)、および2MのK₃PO₄(483 μ L)を添加した。80℃で一晩攪拌した後に、この混合物を濾過し、そして減圧下でエバポレートし、そして得られた残渣を、10%~15%のMeOHおよびDCMの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、表題化合物(30mg,12%)を透明なフィルムとして得た。

20

30

【3765】

[1-(4-ジフルオロメトキシ-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:(1-{2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル-4-ジフルオロメトキシ-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メトキシ-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(実施例5)を調製するために使用した方法に従って、メトキシカルボニルアミノ-フェニル-酪酸(30mg)を2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(22mg,58%)の代わりに使用して、表題化合物を調製した。¹H NMR(MeOH-d₄, 400 MHz) δ : 8.20-8.05(m,3H), 7.95-7.72(m,5H), 7.56-7.35 (m, 8H), 7.15(m,1H), 6.71-6.35(m,1H), 5.55(m,1H), 5.30-5.20(m,3H), 5.05-4.90(m,3H), 4.36(m,1H), 4.20(m,1H), 4.12-3.82(m,2H), 3.65(m,6H), 3.50(m,1H), 2.75(m,1H), 2.45(m,1H), 2.35-1.90(m,2H), 0.98-0.85(m,6H); MS (ESI) m/z 889.3 [M + H]⁺。

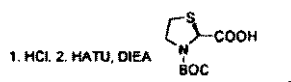
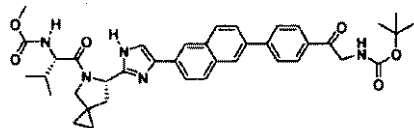
40

【3766】

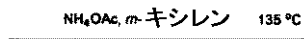
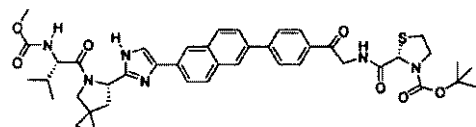
(実施例FS)

【3767】

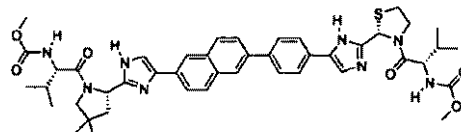
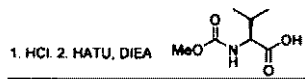
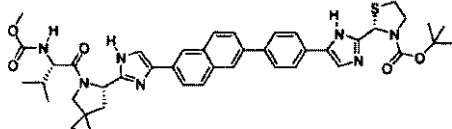
【化 8 4 3】



1-[6-(4-{6-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-2-メチル-プロピル-カルバミン酸メチルエステル



2-[2-[4-(6-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-2-オキソ-エチルカルバモイル]-チアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル



2-[5-[4-(6-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-チアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル

1-(2-[5-[4-(6-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-チアゾリジン-3-カルボニル)-2-メチル-プロピル-カルバミン酸メチルエステル

【3 7 6 8】

2-{2-[4-(6-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-2-オキソ-エチルカルバモイル}-チアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル:

{1-[6-(4-{6-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(395.0mg, 0.581mmol)をDCM(4mL)に溶解し、そしてジオキサン中のHCl(4M, 4mL)を添加し、そして室温での撹拌を続けた。60分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をさらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(2.0mL)に溶解し、そしてDIEA(110.8mg, 0.860mmol)を添加した。N-Boc(S)チアゾリジン-2-カルボン酸(100.0mg, 0.430mmol)、HATU(163.0mg, 0.430mmol)およびDIEA(55.4mg, 0.430mmol)のDMF(1mL)中の溶液を添加した。この反応物を室温で撹拌した。20分後、この反応物をEtOAcで希釈し、そしてブライン、水酸化ナトリウム溶液(1M)、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および減圧中での溶媒の除去により粗製物質(350mg)を得、これをさらに精製せずに次の工程において使用した。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₃H₅₀N₆O₇S: 794.9 (M⁺); Found: 795.8 (M+H⁺)。

【3 7 6 9】

2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-チアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル:

2-{2-[4-(6-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-2-オキソ-エチルカルバモイル}-チアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル(350mg, 0.44mmol)をm-キシレン(3.0mL)に溶解し、そして135°Cで加熱した。固体の酢酸アンモニウム(400mg, 9.07mmol)を添加し、そしてこの反応物を135°Cで撹拌した。45分後、この反応物を室温まで冷却し、そして揮発性物質を減圧中で除去した。その粗製反応生成物を、クロロホル

10

20

30

40

50

ムと水との間で分配した。その有機層を集め、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および溶媒のエバポレーションにより、粗製生成物を得た。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc/ヘキサン)により精製して、生成物を得た(151.3mg, 0.195mmol)。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₃H₄₉N₇O₅S: 775.9 (M⁺); Found: 776.8 (M+H⁺)。

【3770】

[1-(2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-チアゾリジン-3-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:

2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-チアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル(49.9mg, 0.064mmol)をDCM(0.33mL)に溶解し、そしてジオキサン中のHCl(4M, 0.33mL)を添加し、そして室温での攪拌を続けた。45分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をさらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(0.5mL)に溶解し、そしてDIEA(24.6mg, 0.191mmol)を添加した。2-(L)メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(11.2mg, 0.064mmol)、HATU(24.1mg, 0.064mmol)およびDIEA(8.2mg, 0.064mmol)のDMF(0.5mL)中の溶液を添加した。この反応物を室温で攪拌した。18時間後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をRP-HPLC(溶出液:水/MeCN (0.1% TFAを含む))により精製して、生成物(8.5mg)をTFA塩として得た。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₅H₅₂N₈O₆S: 833.0 (M⁺); Found: 833.7 (M+H⁺)。

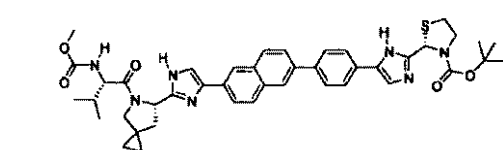
¹H-NMR: 300MHz, (dmso-d₆) δ: 8.35-7.88(m, 14H), 7.36 - 7.33(m, 2H), 6.36(m, 1H), 5.28 (dd, J=7.2Hz, 1H), 4.24(m, 1H) 4.16(m, 1H), 4.03 - 3.74(m, 6H), 3.55(s, 3H), 3.54 (s, 3H), 2.27(m, 2H), 2.08(m, 2H), 0.90 - 0.76(m, 12H) 0.65(m, 4H) ppm。

【3771】

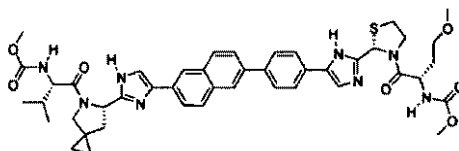
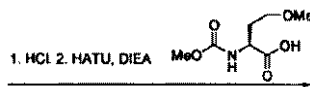
(実施例FT)

【3772】

【化845】



2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-チアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル



[1-(6-[4-[6-(4-{2-[3-(4-メトキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-ブチリル)-チアゾリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

【3773】

[1-(6-{4-[6-(4-{2-[3-(4-メトキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-ブチリル)-チアゾリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:

2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-チアゾリジン-3-カルボン酸tert-ブチルエステル(49.9mg, 0.064mmol)をDCM(0.33mL)に溶解し、そしてジオキサン中のHCl(4M, 0.33mL)を添加し、そして室温で

の撹拌を続けた。45分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をさらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(0.5mL)に溶解し、そしてDIEA(24.6mg, 0.191mmol)を添加した。(L)4-メトキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-酪酸(12.1mg, 0.064mmol)、HATU(24.1mg, 0.064mmol)およびDIEA(8.2mg, 0.064mmol)のDMF(0.5mL)中の溶液を添加した。この反応物を室温で撹拌した。3時間後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をRP-HPLC(溶出液:水/MeCN(0.1% TFAを含む))により精製して、生成物(21.3mg)をTFA塩として得た。

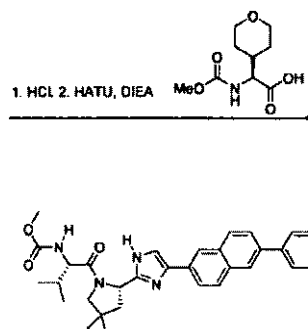
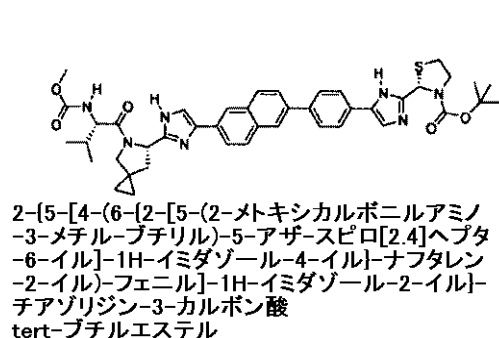
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₅H₅₂N₈O₇S: 849.0 (M⁺); Found: 849.7 (M+H⁺)。 ¹H-NMR: 300MHz, (dmso-d₆) δ: 8.37(m, 2H), 8.20 - 8.14(m, 2H), 8.06 - 7.88(m, 10H), 7.36 - 7.33(m, 2H), 6.36(m, 1H), 5.30 (dd, J=7.2Hz, 1H), 4.45(m, 1H) 4.06(m, 1H), 4.06 - 3.69(m, 6H), 3.55(s, 3H), 3.54(s, 3H), 3.36(m, 2H), 3.25(m, 3H), 2.26(m, 2H), 2.02(m, 2H), 1.81(m, 1H), 0.90 - 0.76(m, 6H) 0.65(m, 4H) ppm。

【3774】

(実施例FU)

【3775】

【化846】



(1-[6-(4-[6-[4-(2-[3-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル]-チアゾリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

10

20

30

【3776】

{1-[6-(4-[6-[4-(2-[3-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル]-チアゾリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:

2-[5-[4-(6-[2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-チアゾリジン-3-カルボン酸 tert-ブチルエステル(49.9mg, 0.064mmol)をDCM(0.33mL)に溶解し、そしてジオキサン中のHCl(4M 0.33mL)を添加し、そして室温での撹拌を続けた。45分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をさらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(0.5mL)に溶解し、そしてDIEA(24.6mg, 0.191mmol)を添加した。2-(L)メトキシカルボニルアミノ-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-酪酸(13.8mg, 0.064mmol)、HATU(24.1mg, 0.064mmol)およびDIEA(8.2mg, 0.064mmol)のDMF(0.5mL)中の溶液を添加した。この反応物を室温で撹拌した。18時間後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をRP-HPLC(溶出液:水/MeCN(0.1% TFAを含む))により精製して、生成物(6.2mg)をTFA塩として得た。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₅₂N₈O₇S: 875.0 (M⁺); Found: 875.7 (M+H⁺)。 ¹H-NMR: 300MHz, (dmso-d₆) δ: ¹H-NMR: 300MHz, (dmso-d₆) δ: 8.31 - 7.89(m, 14H), 7.36 - 7.33(m, 2H), 6.34(m, 1H), 5.27(m, 1H), 4.30(m, 1H) 4.03(m, 1H), 4.06 - 3.69(m, 6H), 3.57(s, 3H), 3.54(s, 3H), 3.28 - 2.95(m, 4H), 2.26(m, 2H), 2.02(m, 2H), 1.50-1.32(m, 6H), 1.32-1.28(m, 4H), 1.28-1.24(m, 4H), 1.24-1.20(m, 4H), 1.20-1.16(m, 4H), 1.16-1.12(m, 4H), 1.12-1.08(m, 4H), 1.08-1.04(m, 4H), 1.04-1.00(m, 4H), 1.00-0.96(m, 4H), 0.96-0.92(m, 4H), 0.92-0.88(m, 4H), 0.88-0.84(m, 4H), 0.84-0.80(m, 4H), 0.80-0.76(m, 4H), 0.76-0.72(m, 4H), 0.72-0.68(m, 4H), 0.68-0.64(m, 4H), 0.64-0.60(m, 4H), 0.60-0.56(m, 4H), 0.56-0.52(m, 4H), 0.52-0.48(m, 4H), 0.48-0.44(m, 4H), 0.44-0.40(m, 4H), 0.40-0.36(m, 4H), 0.36-0.32(m, 4H), 0.32-0.28(m, 4H), 0.28-0.24(m, 4H), 0.24-0.20(m, 4H), 0.20-0.16(m, 4H), 0.16-0.12(m, 4H), 0.12-0.08(m, 4H), 0.08-0.04(m, 4H), 0.04-0.00(m, 4H), 0.00-0.04(m, 4H), 0.04-0.08(m, 4H), 0.08-0.12(m, 4H), 0.12-0.16(m, 4H), 0.16-0.20(m, 4H), 0.20-0.24(m, 4H), 0.24-0.28(m, 4H), 0.28-0.32(m, 4H), 0.32-0.36(m, 4H), 0.36-0.40(m, 4H), 0.40-0.44(m, 4H), 0.44-0.48(m, 4H), 0.48-0.52(m, 4H), 0.52-0.56(m, 4H), 0.56-0.60(m, 4H), 0.60-0.64(m, 4H), 0.64-0.68(m, 4H), 0.68-0.72(m, 4H), 0.72-0.76(m, 4H), 0.76-0.80(m, 4H), 0.80-0.84(m, 4H), 0.84-0.88(m, 4H), 0.88-0.92(m, 4H), 0.92-0.96(m, 4H), 0.96-1.00(m, 4H), 1.00-1.04(m, 4H), 1.04-1.08(m, 4H), 1.08-1.12(m, 4H), 1.12-1.16(m, 4H), 1.16-1.20(m, 4H), 1.20-1.24(m, 4H), 1.24-1.28(m, 4H), 1.28-1.32(m, 4H), 1.32-1.36(m, 4H), 1.36-1.40(m, 4H), 1.40-1.44(m, 4H), 1.44-1.48(m, 4H), 1.48-1.52(m, 4H), 1.52-1.56(m, 4H), 1.56-1.60(m, 4H), 1.60-1.64(m, 4H), 1.64-1.68(m, 4H), 1.68-1.72(m, 4H), 1.72-1.76(m, 4H), 1.76-1.80(m, 4H), 1.80-1.84(m, 4H), 1.84-1.88(m, 4H), 1.88-1.92(m, 4H), 1.92-1.96(m, 4H), 1.96-2.00(m, 4H), 2.00-2.04(m, 4H), 2.04-2.08(m, 4H), 2.08-2.12(m, 4H), 2.12-2.16(m, 4H), 2.16-2.20(m, 4H), 2.20-2.24(m, 4H), 2.24-2.28(m, 4H), 2.28-2.32(m, 4H), 2.32-2.36(m, 4H), 2.36-2.40(m, 4H), 2.40-2.44(m, 4H), 2.44-2.48(m, 4H), 2.48-2.52(m, 4H), 2.52-2.56(m, 4H), 2.56-2.60(m, 4H), 2.60-2.64(m, 4H), 2.64-2.68(m, 4H), 2.68-2.72(m, 4H), 2.72-2.76(m, 4H), 2.76-2.80(m, 4H), 2.80-2.84(m, 4H), 2.84-2.88(m, 4H), 2.88-2.92(m, 4H), 2.92-2.96(m, 4H), 2.96-3.00(m, 4H), 3.00-3.04(m, 4H), 3.04-3.08(m, 4H), 3.08-3.12(m, 4H), 3.12-3.16(m, 4H), 3.16-3.20(m, 4H), 3.20-3.24(m, 4H), 3.24-3.28(m, 4H), 3.28-3.32(m, 4H), 3.32-3.36(m, 4H), 3.36-3.40(m, 4H), 3.40-3.44(m, 4H), 3.44-3.48(m, 4H), 3.48-3.52(m, 4H), 3.52-3.56(m, 4H), 3.56-3.60(m, 4H), 3.60-3.64(m, 4H), 3.64-3.68(m, 4H), 3.68-3.72(m, 4H), 3.72-3.76(m, 4H), 3.76-3.80(m, 4H), 3.80-3.84(m, 4H), 3.84-3.88(m, 4H), 3.88-3.92(m, 4H), 3.92-3.96(m, 4H), 3.96-4.00(m, 4H), 4.00-4.04(m, 4H), 4.04-4.08(m, 4H), 4.08-4.12(m, 4H), 4.12-4.16(m, 4H), 4.16-4.20(m, 4H), 4.20-4.24(m, 4H), 4.24-4.28(m, 4H), 4.28-4.32(m, 4H), 4.32-4.36(m, 4H), 4.36-4.40(m, 4H), 4.40-4.44(m, 4H), 4.44-4.48(m, 4H), 4.48-4.52(m, 4H), 4.52-4.56(m, 4H), 4.56-4.60(m, 4H), 4.60-4.64(m, 4H), 4.64-4.68(m, 4H), 4.68-4.72(m, 4H), 4.72-4.76(m, 4H), 4.76-4.80(m, 4H), 4.80-4.84(m, 4H), 4.84-4.88(m, 4H), 4.88-4.92(m, 4H), 4.92-4.96(m, 4H), 4.96-5.00(m, 4H), 5.00-5.04(m, 4H), 5.04-5.08(m, 4H), 5.08-5.12(m, 4H), 5.12-5.16(m, 4H), 5.16-5.20(m, 4H), 5.20-5.24(m, 4H), 5.24-5.28(m, 4H), 5.28-5.32(m, 4H), 5.32-5.36(m, 4H), 5.36-5.40(m, 4H), 5.40-5.44(m, 4H), 5.44-5.48(m, 4H), 5.48-5.52(m, 4H), 5.52-5.56(m, 4H), 5.56-5.60(m, 4H), 5.60-5.64(m, 4H), 5.64-5.68(m, 4H), 5.68-5.72(m, 4H), 5.72-5.76(m, 4H), 5.76-5.80(m, 4H), 5.80-5.84(m, 4H), 5.84-5.88(m, 4H), 5.88-5.92(m, 4H), 5.92-5.96(m, 4H), 5.96-6.00(m, 4H), 6.00-6.04(m, 4H), 6.04-6.08(m, 4H), 6.08-6.12(m, 4H), 6.12-6.16(m, 4H), 6.16-6.20(m, 4H), 6.20-6.24(m, 4H), 6.24-6.28(m, 4H), 6.28-6.32(m, 4H), 6.32-6.36(m, 4H), 6.36-6.40(m, 4H), 6.40-6.44(m, 4H), 6.44-6.48(m, 4H), 6.48-6.52(m, 4H), 6.52-6.56(m, 4H), 6.56-6.60(m, 4H), 6.60-6.64(m, 4H), 6.64-6.68(m, 4H), 6.68-6.72(m, 4H), 6.72-6.76(m, 4H), 6.76-6.80(m, 4H), 6.80-6.84(m, 4H), 6.84-6.88(m, 4H), 6.88-6.92(m, 4H), 6.92-6.96(m, 4H), 6.96-7.00(m, 4H), 7.00-7.04(m, 4H), 7.04-7.08(m, 4H), 7.08-7.12(m, 4H), 7.12-7.16(m, 4H), 7.16-7.20(m, 4H), 7.20-7.24(m, 4H), 7.24-7.28(m, 4H), 7.28-7.32(m, 4H), 7.32-7.36(m, 4H), 7.36-7.40(m, 4H), 7.40-7.44(m, 4H), 7.44-7.48(m, 4H), 7.48-7.52(m, 4H), 7.52-7.56(m, 4H), 7.56-7.60(m, 4H), 7.60-7.64(m, 4H), 7.64-7.68(m, 4H), 7.68-7.72(m, 4H), 7.72-7.76(m, 4H), 7.76-7.80(m, 4H), 7.80-7.84(m, 4H), 7.84-7.88(m, 4H), 7.88-7.92(m, 4H), 7.92-7.96(m, 4H), 7.96-8.00(m, 4H), 8.00-8.04(m, 4H), 8.04-8.08(m, 4H), 8.08-8.12(m, 4H), 8.12-8.16(m, 4H), 8.16-8.20(m, 4H), 8.20-8.24(m, 4H), 8.24-8.28(m, 4H), 8.28-8.32(m, 4H), 8.32-8.36(m, 4H), 8.36-8.40(m, 4H), 8.40-8.44(m, 4H), 8.44-8.48(m, 4H), 8.48-8.52(m, 4H), 8.52-8.56(m, 4H), 8.56-8.60(m, 4H), 8.60-8.64(m, 4H), 8.64-8.68(m, 4H), 8.68-8.72(m, 4H), 8.72-8.76(m, 4H), 8.76-8.80(m, 4H), 8.80-8.84(m, 4H), 8.84-8.88(m, 4H), 8.88-8.92(m, 4H), 8.92-8.96(m, 4H), 8.96-9.00(m, 4H), 9.00-9.04(m, 4H), 9.04-9.08(m, 4H), 9.08-9.12(m, 4H), 9.12-9.16(m, 4H), 9.16-9.20(m, 4H), 9.20-9.24(m, 4H), 9.24-9.28(m, 4H), 9.28-9.32(m, 4H), 9.32-9.36(m, 4H), 9.36-9.40(m, 4H), 9.40-9.44(m, 4H), 9.44-9.48(m, 4H), 9.48-9.52(m, 4H), 9.52-9.56(m, 4H), 9.56-9.60(m, 4H), 9.60-9.64(m, 4H), 9.64-9.68(m, 4H), 9.68-9.72(m, 4H), 9.72-9.76(m, 4H), 9.76-9.80(m, 4H), 9.80-9.84(m, 4H), 9.84-9.88(m, 4H), 9.88-9.92(m, 4H), 9.92-9.96(m, 4H), 9.96-10.00(m, 4H), 10.00-10.04(m, 4H), 10.04-10.08(m, 4H), 10.08-10.12(m, 4H), 10.12-10.16(m, 4H), 10.16-10.20(m, 4H), 10.20-10.24(m, 4H), 10.24-10.28(m, 4H), 10.28-10.32(m, 4H), 10.32-10.36(m, 4H), 10.36-10.40(m, 4H), 10.40-10.44(m, 4H), 10.44-10.48(m, 4H), 10.48-10.52(m, 4H), 10.52-10.56(m, 4H), 10.56-10.60(m, 4H), 10.60-10.64(m, 4H), 10.64-10.68(m, 4H), 10.68-10.72(m, 4H), 10.72-10.76(m, 4H), 10.76-10.80(m, 4H), 10.80-10.84(m, 4H), 10.84-10.88(m, 4H), 10.88-10.92(m, 4H), 10.92-10.96(m, 4H), 10.96-11.00(m, 4H), 11.00-11.04(m, 4H), 11.04-11.08(m, 4H), 11.08-11.12(m, 4H), 11.12-11.16(m, 4H), 11.16-11.20(m, 4H), 11.20-11.24(m, 4H), 11.24-11.28(m, 4H), 11.28-11.32(m, 4H), 11.32-11.36(m, 4H), 11.36-11.40(m, 4H), 11.40-11.44(m, 4H), 11.44-11.48(m, 4H), 11.48-11.52(m, 4H), 11.52-11.56(m, 4H), 11.56-11.60(m, 4H), 11.60-11.64(m, 4H), 11.64-11.68(m, 4H), 11.68-11.72(m, 4H), 11.72-11.76(m, 4H), 11.76-11.80(m, 4H), 11.80-11.84(m, 4H), 11.84-11.88(m, 4H), 11.88-11.92(m, 4H), 11.92-11.96(m, 4H), 11.96-12.00(m, 4H), 12.00-12.04(m, 4H), 12.04-12.08(m, 4H), 12.08-12.12(m, 4H), 12.12-12.16(m, 4H), 12.16-12.20(m, 4H), 12.20-12.24(m, 4H), 12.24-12.28(m, 4H), 12.28-12.32(m, 4H), 12.32-12.36(m, 4H), 12.36-12.40(m, 4H), 12.40-12.44(m, 4H), 12.44-12.48(m, 4H), 12.48-12.52(m, 4H), 12.52-12.56(m, 4H), 12.56-12.60(m, 4H), 12.60-12.64(m, 4H), 12.64-12.68(m, 4H), 12.68-12.72(m, 4H), 12.72-12.76(m, 4H), 12.76-12.80(m, 4H), 12.80-12.84(m, 4H), 12.84-12.88(m, 4H), 12.88-12.92(m, 4H), 12.92-12.96(m, 4H), 12.96-13.00(m, 4H), 13.00-13.04(m, 4H), 13.04-13.08(m, 4H), 13.08-13.12(m, 4H), 13.12-13.16(m, 4H), 13.16-13.20(m, 4H), 13.20-13.24(m, 4H), 13.24-13.28(m, 4H), 13.28-13.32(m, 4H), 13.32-13.36(m, 4H), 13.36-13.40(m, 4H), 13.40-13.44(m, 4H), 13.44-13.48(m, 4H), 13.48-13.52(m, 4H), 13.52-13.56(m, 4H), 13.56-13.60(m, 4H), 13.60-13.64(m, 4H), 13.64-13.68(m, 4H), 13.68-13.72(m, 4H), 13.72-13.76(m, 4H), 13.76-13.80(m, 4H), 13.80-13.84(m, 4H), 13.84-13.88(m, 4H), 13.88-13.92(m, 4H), 13.92-13.96(m, 4H), 13.96-14.00(m, 4H), 14.00-14.04(m, 4H), 14.04-14.08(m, 4H), 14.08-14.12(m, 4H), 14.12-14.16(m, 4H), 14.16-14.20(m, 4H), 14.20-14.24(m, 4H), 14.24-14.28(m, 4H), 14.28-14.32(m, 4H), 14.32-14.36(m, 4H), 14.36-14.40(m, 4H), 14.40-14.44(m, 4H), 14.44-14.48(m, 4H), 14.48-14.52(m, 4H), 14.52-14.56(m, 4H), 14.56-14.60(m, 4H), 14.60-14.64(m, 4H), 14.64-14.68(m, 4H), 14.68-14.72(m, 4H), 14.72-14.76(m, 4H), 14.76-14.80(m, 4H), 14.80-14.84(m, 4H), 14.84-14.88(m, 4H), 14.88-14.92(m, 4H), 14.92-14.96(m, 4H), 14.96-15.00(m, 4H), 15.00-15.04(m, 4H), 15.04-15.08(m, 4H), 15.08-15.12(m, 4H), 15.12-15.16(m, 4H), 15.16-15.20(m, 4H), 15.20-15.24(m, 4H), 15.24-15.28(m, 4H), 15.28-15.32(m, 4H), 15.32-15.36(m, 4H), 15.36-15.40(m, 4H), 15.40-15.44(m, 4H), 15.44-15.48(m, 4H), 15.48-15.52(m, 4H), 15.52-15.56(m, 4H), 15.56-15.60(m, 4H), 15.60-15.64(m, 4H), 15.64-15.68(m, 4H), 15.68-15.72(m, 4H), 15.72-15.76(m, 4H), 15.76-15.80(m, 4H), 15.80-15.84(m, 4H), 15.84-15.88(m, 4H), 15.88-15.92(m, 4H), 15.92-15.96(m, 4H), 15.96-16.00(m, 4H), 16.00-16.04(m, 4H), 16.04-16.08(m, 4H), 16.08-16.12(m, 4H), 16.12-16.16(m, 4H), 16.16-16.20(m, 4H), 16.20-16.24(m, 4H), 16.24-16.28(m, 4H), 16.28-16.32(m, 4H), 16.32-16.36(m, 4H), 16.36-16.40(m, 4H), 16.40-16.44(m, 4H), 16.44-16.48(m, 4H), 16.48-16.52(m, 4H), 16.52-16.56(m, 4H), 16.56-16.60(m, 4H), 16.60-16.64(m, 4H), 16.64-16.68(m, 4H), 16.68-16.72(m, 4H), 16.72-16.76(m, 4H), 16.76-16.80(m, 4H), 16.80-16.84(m, 4H), 16.84-16.88(m, 4H), 16.88-16.92(m, 4H), 16.92-16.96(m, 4H), 16.96-17.00(m, 4H), 17.00-17.04(m, 4H), 17.04-17.08(m, 4H), 17.08-17.12(m, 4H), 17.12-17.16(m, 4H), 17.16-17.20(m, 4H), 17.20-17.24(m, 4H), 17.24-17.28(m, 4H), 17.28-17.32(m, 4H), 17.32-17.36(m, 4H), 17.36-17.40(m, 4H), 17.40-17.44(m, 4H), 17.44-17.48(m, 4H), 17.48-17.52(m, 4H), 17.52-17.56(m, 4H), 17.56-17.60(m, 4H), 17.60-17.64(m, 4H), 17.64-17.68(m, 4H), 17.68-17.72(m, 4H), 17.72-17.76(m, 4H), 17.76-17.80(m, 4H), 17.80-17.84(m, 4H), 17.84-17.88(m, 4H), 17.88-17.92(m, 4H), 17.92-17.96(m, 4H), 17.96-18.00(m, 4H), 18.00-18.04(m, 4H), 18.04-18.08(m, 4H), 18.08-18.12(m, 4H), 18.12-18.16(m, 4H), 18.16-18.20(m, 4H), 18.20-18.24(m, 4H), 18.24-18.28(m, 4H), 18.28-18.32(m, 4H), 18.32-18.36(m, 4H), 18.36-18.40(m, 4H), 18.40-18.44(m, 4H), 18.44-18.48(m, 4H), 18.48-18.52(m, 4H), 18.52-18.56(m, 4H), 18.56-18.60(m, 4H), 18.60-18.64(m, 4H), 18.64-18.68(m, 4H), 18.68-18.72(m, 4H), 18.72-18.76(m, 4H), 18.76-18.80(m, 4H), 18.80-18.84(m, 4H), 18.84-18.88(m, 4H), 18.88-18.92(m, 4H), 18.92-18.96(m, 4H), 18.96-19.00(m, 4H), 19.00-19.04(m, 4H), 19.04-19.08(m, 4H), 19.08-19.12(m, 4H), 19.12-19.16(m, 4H), 19.16-19.20(m, 4H), 19.20-19.24(m, 4H), 19.24-19.28(m, 4H), 19.28-19.32(m, 4H), 19.32-19.36(m, 4H), 19.36-19.40(m, 4H), 19.40-19.44(m, 4H), 19.44-19.48(m, 4H), 19.48-19.52(m, 4H), 19.52-19.56(m, 4H), 19.56-19.60(m, 4H), 19.60-19.64(m, 4H), 19.64-19.68(m, 4H), 19.68-19.72(m, 4H), 19.72-19.76(m, 4H), 19.76-19.80(m, 4H), 19.80-19.84(m, 4H), 19.84-19.88(m, 4H), 19.88-19.92(m, 4H), 19.92-19.96(m, 4H), 19.96-20.00(m, 4H), 20.00-20.04(m, 4H), 20.04-20.08(m, 4H), 20.08-20.12(m, 4H), 20.12-20.16(m, 4H), 20.16-20.20(m, 4H), 20.20-20.24(m, 4H), 20.24-20.28(m, 4H), 20.28-20.32(m, 4H), 20.32-20.36(m, 4H), 20.36-20.40(m, 4H), 20.40-20.44(m, 4H), 20.44-20.48(m, 4H), 20.48-20.52(m, 4H), 20.52-20.56(m, 4H), 20.56-20.60(m, 4H), 20.60-20.64(m, 4H), 20.64-20.68(m, 4H), 20.68-20.72(m, 4H), 20.72-20.76(m, 4H), 20.76-20.80(m, 4H), 20.80-20.84(m, 4H), 20.84-20.88(m, 4H), 20.88-20.92(m, 4H), 20.92-20.96(m, 4H), 20.96-21.00(m, 4H), 21.00-21.04(m, 4H), 21.04-21.08(m, 4H), 21.08-21.12(m, 4H), 21.12-21.16(m, 4H), 21.16-21.20(m, 4H), 21.20-21.24(m, 4H), 21.24-21.28(m, 4H), 21.28-21.32(m, 4H), 21.32-21.36(m, 4H), 21.36-21.40(m, 4H), 21.40-21.44(m, 4H), 21.44-21.48(m, 4H), 21.48-21.52(m, 4H), 21.52-21.56(m, 4H), 21.56-21.60(m, 4H), 21.60-21.64(m, 4H), 21.64-21.68(m, 4H), 21.68-21.72(m, 4H), 21.72-21.76(m, 4H), 21.76-21.80(m, 4H), 21.80-21.84(m, 4H), 21.84-21.88(m, 4H), 21.88-21.92(m, 4H),

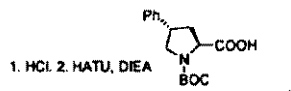
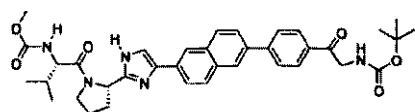
m, 4H), 0.85 - 0.73 (m, 6H) 0.65 (m, 4H) ppm.

【 3 7 7 7 】

(実施例FV)

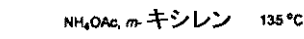
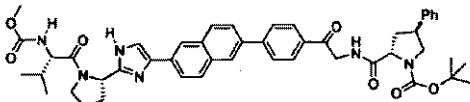
【 3 7 7 8 】

【 化 8 4 7 】

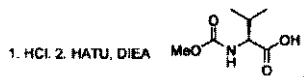
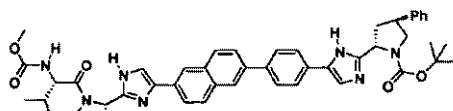


1-[2-(4-{6-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル-カルバミン酸メチルエステル

10

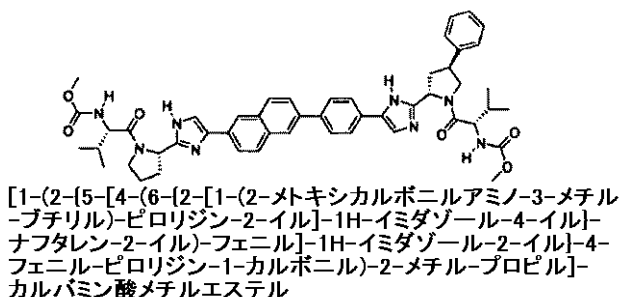


2-[2-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-2-オキソ-エチルカルバモイル]-4-フェニル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



20

2-[5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-フェニル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



【 3 7 7 9 】

2-[2-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-2-オキソ-エチルカルバモイル]-4-フェニル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:

30

{1-[2-(4-{6-[4-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(61.0mg, 0.095mmol)をDCM(1mL)に溶解し、そしてジオキサン中のHCl(4M, 1mL)を添加し、そして室温での攪拌を続けた。90分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をさらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(1.0mL)に溶解し、そしてDIEA(23.7mg, 0.183mmol)を添加した。4-フェニル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(17.8mg, 0.061mmol)、HATU(23.3mg, 0.061mmol)およびDIEA(7.9mg, 0.061mmol)のDMF(0.5mL)中の溶液を添加した。この反応物を室温で攪拌した。20分後、この反応物をEtOAcで希釈し、そしてブライン、飽和重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および減圧中での溶媒の除去により粗製物質(88mg)を得、これをさらに精製せずに次の工程において使用した。

40

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₈H₅₄N₆O₇: 826.9 (M⁺); Found: 827.7 (M+H⁺)。

【 3 7 8 0 】

2-[5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-4-フェニル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:

2-[2-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-

50

イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-2-オキシ-エチルカルバモイル}-4-フェニル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(88mg)をm-キシレン(1.0mL)に溶解し、そして135℃で加熱した。固体の酢酸アンモニウム(100mg,1.2mmol)を添加し、そしてこの反応物を135℃で撹拌した。180分後、この反応物を室温まで冷却し、そして揮発性物質を減圧中で除去した。その粗製反応生成物を、クロロホルムと水との間で分配した。その有機層を集め、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および溶媒のエバポレーションにより、粗製生成物を得た。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー(溶出液:EtOAc/ヘキサン)により精製して、生成物を得た(51.0mg,0.195mmol)。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₈H₅₃N₇O₅: 807.9 (M⁺); Found: 808.4 (M+H⁺)。

【3781】

[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-フェニル-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:

2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-フェニル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(51.0mg,0.063mmol)をDCM(1.0mL)に溶解し、そしてジオキサン中のHCl(4M,1.0mL)を添加し、そして室温での撹拌を続けた。30分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をさらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(0.5mL)に溶解し、そしてDIEA(24.3mg,0.190mmol)を添加した。2-(L)メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(11.1mg,0.063mmol)、HATU(24.0mg,0.063mmol)およびDIEA(8.1mg,0.063mmol)のDMF(0.5mL)中の溶液を添加した。この反応物を室温で撹拌した。60分後、その粗製反応物を水性塩酸(0.1mL,2M)でクエンチし、そしてRP-HPLC(溶出液:水/MeCN(0.1% TFAを含む))により精製して、生成物(12.1mg)をTFA塩として得た。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₀H₅₆N₈O₆: 865.0 (M⁺); Found: 865.4 (M+H⁺)。

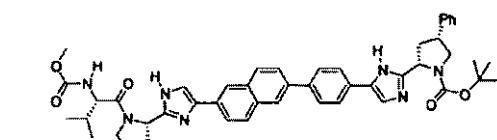
¹H-NMR: 300MHz, (dmso-d₆) δ: 8.31 - 8.30(d, J=3Hz, 2H), 8.08(d, J=6.6Hz, 2H), 7.98 - 7.86(m, 10H), 7.34 - 7.21(m, 7H), 5.28 (dd, J=6.0 / 2.7Hz, 1H), 5.10 (dd, J=6.0 / 5.7Hz, 1H), 4.26(m, 1H), 4.11(m, 1H), 4.06(m, 1H), 3.85 - 3.73(m, 3H), 3.48(s, 3H), 3.47(s, 3H), 2.27(m, 2H), 2.14 - 2.09(m, 7H), 0.89 - 0.72(m, 12H) ppm。

【3782】

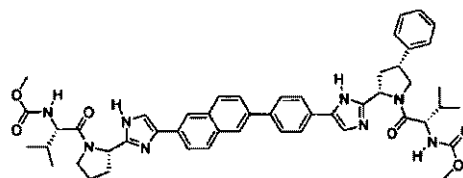
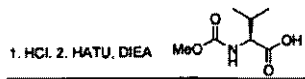
(実施例FW)

【3783】

【化848】



2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-フェニル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-フェニル-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

【3784】

[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-

イル}-4-フェニル-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:

2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-フェニル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(88.mg,0.107mmol)をDCM(1.0mL)に溶解し、そしてジオキサン中のHCl(4M、1.0mL)を添加し、そして室温での撹拌を続けた。40分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をさらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(0.4mL)に溶解し、そしてDIEA(40.8mg,0.321mmol)を添加した。2-(L)メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(18.7mg,0.107mmol)、HATU(40.6mg,0.107mmol)およびDIEA(13.6mg,0.107mmol)のDMF(0.4mL)中の溶液を添加した。この反応物を室温で撹拌した。20分後、その粗製反応物を水性塩酸(0.1mL,2M)でクエンチし、そしてRP-HPLC(溶出液:水/MeCN (0.1% TFAを含む))により精製して、生成物(38.7mg)をTFA塩として得た。

10

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₀H₅₆N₈O₆: 865.0 (M⁺); Found: 865.4 (M+H⁺).

¹H-NMR: 300MHz, (dms_o-d₆) δ: 8.37 - 8.35(m,2H), 8.16 - 7.91(m,12H), 7.47 - 7.28(m,7H), 5.24 (dd, J=7.8 / 5.4Hz,1H), 5.16 (dd, J=4.8 / 4.8Hz,1H), 4.44 (dd, J=6.3 / 6.3Hz,1H) 4.16 - 4.09(m,2H) 3.85 - 3.80(m,3H), 3.57(s,3H), 3.56(s,3H), 2.78(m,1H), 2.30 - 1.96(m,8H), 0.90 - 0.75(m,12H) ppm.

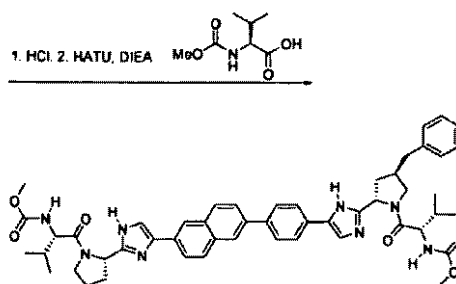
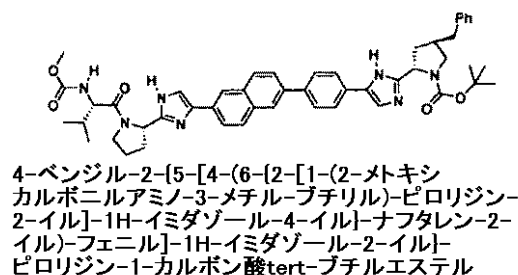
【3785】

(実施例FX)

20

【3786】

【化849】



[1-(4-ベンジル-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

30

【3787】

[1-(4-ベンジル-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:

40

4-ベンジル-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(58.0mg,0.071mmol)をDCM(1.0mL)に溶解し、そしてジオキサン中のHCl(4M,1.0mL)を添加し、そして室温での撹拌を続けた。30分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をさらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(0.5mL)に溶解し、そしてDIEA(27.3mg,0.211mmol)を添加した。2-(L)メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(12.3mg,0.071mmol)、HATU(26.8mg,0.071mmol)およびDIEA(9.1mg,0.071mmol)のDMF(0.5mL)中の溶液を添加した。この反応物を室温で撹拌した。30分後、その粗製反応物を水性塩酸(0.1mL,2M)でクエンチし、そしてRP-HPLC(溶出液:水/MeCN (0.1% TFAを含む))により精製して、生成物(25.1mg)をTFA塩として得た。

50

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₁H₅₇N₈O₆: 878.0 (M⁺); Found: 879.6 (M+H⁺).

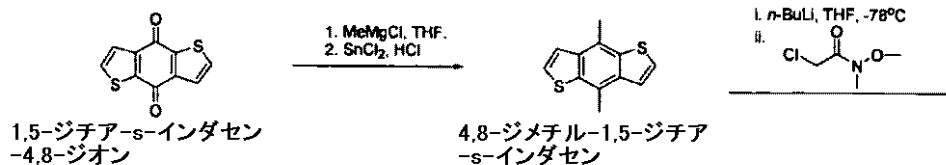
¹H-NMR: 300MHz, (dmsO-d₆) δ: 8.36(s, 2H), 8.16 - 7.89(m, 12H), 7.38 - 7.19(m, 7H), 5.29 (dd, J=5.7 / 3.9Hz, 1H), 5.16 (dd, J=5.1 / 5.1Hz, 1H), 4.18 - 4.05(m, 2H), 3.93 - 3.86(m, 2H), 3.56(s, 3H), 3.53(s, 3H), 3.52(m, 2H), 2.79(m, 1H), 2.48(m, 2H), 2.39(m, 1H), 2.18 - 2.01(m, 7H), 0.91 - 0.77(m, 12H) ppm.

【 3 7 8 8 】

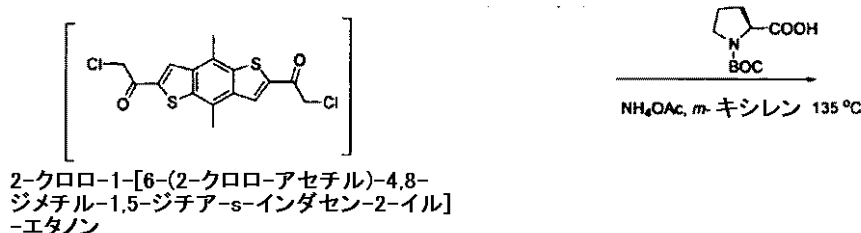
(実施例FY)

【 3 7 8 9 】

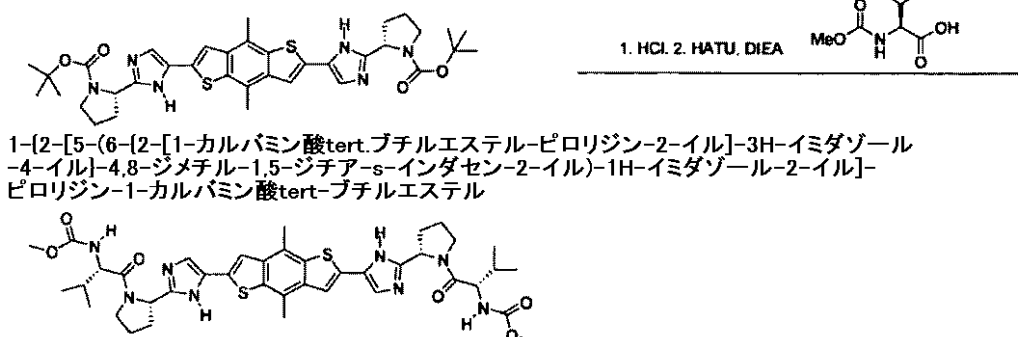
【 化 8 5 0 】



10



20



30

【 3 7 9 0 】

4,8-ジメチル-1,5-ジチア-s-インダセン:

1,5-ジチア-s-インダセン-4,8-ジオン (2.0g, 9.17mmol) を、THF (80mL) 中のメチルマグネシウムクロリド溶液 (60mmol) に添加した [Org. Lett., 2008, 10:4421-4424]。この反応混合物を 55°C (油浴) で加熱した。14 時間後、水性 HCl (2M, 50mL) 中の塩化スズ (II) (10g) の溶液を注意深く加え、そして加熱をさらに 4 時間続けた。この反応物を室温まで冷却し、そして THF を減圧中で除去した。この粗製混合物をクロロホルムとブラインとの間で分配した。得られた濃厚な懸濁物を濾過し、そしてその固体を廃棄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および減圧中での溶媒の除去により粗製物質を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: EtOAc/ヘキサン) に通して、生成物を得た (355.0mg, 1.63mmol)。

40

¹H-NMR: 300MHz, (CDCl₃) δ: 7.49(d, J=4.2Hz, 2H), 7.46(d, J=4.2Hz, 2H), 2.81 (s, 6H) ppm.

【 3 7 9 1 】

2-クロロ-1-[6-(2-クロロ-アセチル)-4,8-ジメチル-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル]-エタノン:

4,8-ジメチル-1,5-ジチア-s-インダセン (61.0mg, 0.095mmol) を THF (9mL) に溶解し、そして -78°C まで冷却した。n-BuLi の溶液 (ヘキサン中 1.6M, 0.946mL) を添加し、そして -78°C で

50

の攪拌を90分間続けた。得られた懸濁物に、THF(1mL)中のN-メチル,N-メトキシ-2-クロロアセテート(209mg,1.51mmol)の溶液を添加した。-78℃での攪拌を45分間続けた。この反応を塩化アンモニウム溶液およびメタノールでクエンチし、そして室温まで温めた。この明黄色の固体を集め、そしてさらに精製せずに次の工程において使用した。

【3792】

1-{2-[5-(6-{2-[1-カルバミン酸tert-ブチルエステル-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-4,8-ジメチル-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルバミン酸tert-ブチルエステル

2-クロロ-1-[6-(2-クロロ-アセチル)-4,8-ジメチル-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル]-エタノン(前の工程からの粗製固体)を(L)-N-Bocプロリンカルボン酸(324mg,1.51mmol)、炭酸カリウム(304mg,2.2mmol)、ヨウ化ナトリウム(21.6mg)と合わせ、そしてアセトン(10mL)中-78℃で加熱した。120分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。この反応物をクロロホルムで希釈し、そしてブライン、飽和重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および減圧中での溶媒の除去により粗製物質(580mg,0.797mmol)を得、これをさらに精製せずに次の工程において使用した。

【3793】

前の工程からの粗製生成物(580.1mg,0.797mol)をm-キシレン(7.0mL)に溶解し、そして140℃で加熱した。固体の酢酸アンモニウム(500mg,6.41mmol)を添加し、そしてこの反応物を140℃で攪拌した。240分後、この反応物を室温まで冷却し、そして揮発性物質を減圧中で除去した。その粗製反応生成物を、クロロホルムと重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。その有機層を集め、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および溶媒のエバポレーションにより、粗製生成物を得た(303.0mg,0.440mmol)。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₆H₄₄N₆O₄S₂: 688.9 (M⁺); Found: 688.3 (M+H⁺).

【3794】

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-4,8-ジメチル-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:

1-{2-[5-(6-{2-[1-カルバミン酸tert-ブチルエステル-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-4,8-ジメチル-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルバミン酸tert-ブチルエステル(51.0mg,0.073mmol)をDCM(0.67mL)に溶解し、そしてジオキサン中のHCl(4M,0.67mL)を添加し、そして室温での攪拌を続けた。45分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をさらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(0.8mL)に溶解し、そしてDIEA(37.6mg,0.292mmol)を添加した。2-(L)メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(25.5mg,0.146mmol)、HATU(55.5mg,0.146mmol)およびDIEA(18.8mg,0.146mmol)のDMF(0.5mL)中の溶液を添加した。この反応物を室温で攪拌した。30分後、この反応を水性塩酸(0.2mL,2M)でクエンチし、そしてRP-HPLC(溶出液:水/MeCN (0.1% TFAを含む))により精製して、生成物(5.1mg)をTFA塩として得た。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₀H₅₀N₈O₆S₂: 803.0 (M⁺); Found: 803.2 (M+H⁺).

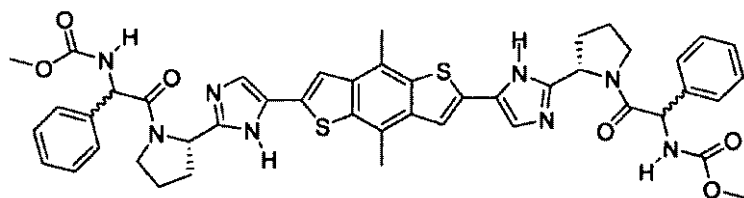
¹H-NMR: 300MHz, (dmso-d₆) δ: 7.88(s,4H), 7.30(m,2H), 5.10(m,2H), 4.12 (dd, J=8.1 / 8.1Hz,2H), 3.83(m,4H) 3.53(s,6H), 2.73(s,6H), 2.27(m,2H), 2.14 - 1.98(m,8H), 0.89 - 0.80(m,12H) ppm.

【3795】

(実施例FZ)

【3796】

【化 8 5 1】



(2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-4,8-ジメチル-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル

10

【 3 7 9 7】

(2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-4,8-ジメチル-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル

1-{2-[5-(6-{2-[1-カルバミン酸tert-ブチルエステル-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-4,8-ジメチル-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルバミン酸tert-ブチルエステル(51.0mg,0.073mmol)をDCM(0.67mL)に溶解し、そしてジオキサン中のHCl(4M,0.67mL)を添加し、そして室温での攪拌を続けた。45分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をさらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(0.8mL)に溶解し、そしてDIEA(37.6mg,0.292mmol)を添加した。2-(D)メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-酢酸(30.5mg,0.146mmol)、HATU(55.5mg,0.146mmol)およびDIEA(18.8mg,0.146mmol)のDMF(0.5mL)中の溶液を添加した。この反応物を室温で攪拌した。30分後、この反応を水性塩酸(0.2mL,2M)でクエンチし、そしてRP-HPLC(溶出液:水/MeCN(0.1% TFAを含む))により精製して、生成物(6.7mg)を異性体の混合物として、TFA塩の形態で得た。

20

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₀H₅₀N₈O₆S₂: 871.0 (M⁺); Found: 871.7 (M+H⁺)。
¹H-NMR: 300MHz, (dms_o-d₆) δ: 7.95 - 7.66(m, 6H), 7.40 - 7.34(m, 8H), 7.06(m, 2H), 5.51(m, 2H), 5.13(m, 2H), 3.91(m, 2H), 3.54 and 3.52 (2x s, 6H), 3.16(m, 2H), 2.76(s, 6H), 2.19 - 1.98(m, 8H) ppm。

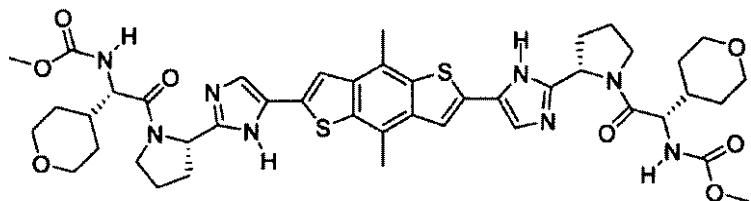
30

【 3 7 9 8】

(実施例GA)

【 3 7 9 9】

【化 8 5 2】



(2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-テトラヒドロピラニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-4,8-ジメチル-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-テトラヒドロピラニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル

40

【 3 8 0 0】

(2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-テトラヒドロピラニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-4,8-ジメチル-1,5-ジチア-s-インダセン

50

-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキシ-1-テトラヒドロピラニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル:

1-{2-[5-(6-{2-[1-カルバミン酸tert-ブチルエステル-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-4,8-ジメチル-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルバミン酸tert-ブチルエステル(51.0mg,0.073mmol)をDCM(0.67mL)に溶解し、そしてジオキサン中のHCl(4M,0.67mL)を添加し、そして室温での撹拌を続けた。45分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をさらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(0.8mL)に溶解し、そしてDIEA(37.6mg,0.292mmol)を添加した。2-(L)メトキシカルボニルアミノ-2-(4-テトラヒドロピラニル)-酢酸(31.6mg,0.146mmol)、HATU(55.5mg,0.146mmol)およびDIEA(18.8mg,0.146mmol)のDMF(0.5mL)中の溶液を添加した。この反応物を室温で撹拌した。20分後、この反応を水性塩酸(0.2mL,2M)でクエンチし、そしてRP-HPLC(溶出液:水/MeCN(0.1% TFAを含む))により精製して、生成物(8.1mg)をTFA塩として得た。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₅₄N₈O₈S₂: 887.0 (M⁺); Found: 887.9 (M+H⁺)。

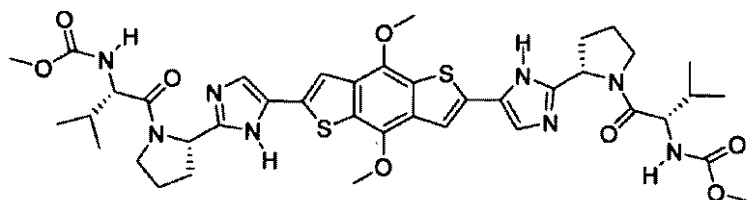
¹H-NMR: 300MHz, (dms_o-d₆) δ: 7.81(s,4H), 7.39(m,2H), 5.08(m,2H), 4.18(m,2H), 3.85(m,8H), 3.53(s,6H), 3.22(m,4H), 2.72(s,6H), 2.27(m,2H), 2.14 - 1.98(m,8H), 1.58 - 1.25(m,8H) ppm。

【3801】

(実施例GB)

【3802】

【化853】



(1-{2-[5-(4,8-ジメトキシ-6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

【3803】

(1-{2-[5-(4,8-ジメトキシ-6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:

1-{2-[5-(6-{2-[1-カルバミン酸tert-ブチルエステル-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-4,8-ジメトキシ-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルバミン酸tert-ブチルエステル(49.3mg,0.070mmol)をDCM(0.67mL)に溶解し、そしてジオキサン中のHCl(4M,0.67mL)を添加し、そして室温での撹拌を続けた。45分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をさらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(0.8mL)に溶解し、そしてDIEA(36.0mg,0.280mmol)を添加した。2-(L)メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(24.5mg,0.140mmol)、HATU(53.2mg,0.140mmol)およびDIEA(18.0mg,0.140mmol)のDMF(0.5mL)中の溶液を添加した。この反応物を室温で撹拌した。45分後、その粗製反応物を水性塩酸(0.2mL,2M)でクエンチし、そしてRP-HPLC(溶出液:水/MeCN(0.1% TFAを含む))により精製して、生成物(5.1mg)をTFA塩として得た[改変された順序のために必要な出発物質は、Org.Lett.,2008,10:4421-4424に記載されていた]。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₀H₅₀N₈O₈S₂: 835.0 (M⁺); Found: 835.2 (M+H⁺)。

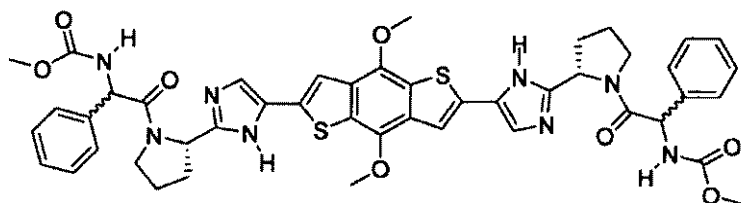
¹H-NMR: 300MHz, (dmso-d₆) δ: 7.95(s, 2H), 7.85(s, 2H), 7.30(d, J=8.4Hz, 2H), 5.09 (dd, J=4.8 / 4.8Hz, 2H), 4.10 - 4.07(m, 8H), 3.82(m, 4H) 3.57(s, 6H), 2.30(m, 2H), 2.15 - 1.96(m, 8H), 0.87 - 0.80(m, 12H) ppm。

【3804】

(実施例GC)

【3805】

【化854】



(2-{2-[5-(4,8-ジメトキシ-6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル

10

【3806】

20

(2-{2-[5-(4,8-ジメトキシ-6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル:

1-{2-[5-(6-{2-[1-カルバミン酸tert-ブチルエステル-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-4,8-ジメトキシ-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルバミン酸tert-ブチルエステル(49.3mg, 0.070mmol)をDCM(0.67mL)に溶解し、そしてジオキサン中のHCl(4M, 0.67mL)を添加し、そして室温での撹拌を続けた。45分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をさらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(0.8mL)に溶解し、そしてDIEA(36.0mg, 0.280mmol)を添加した。2-(D)メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-酢酸(29.3mg, 0.140mmol)、HATU(53.2mg, 0.140mmol)およびDIEA(18.0mg, 0.140mmol)のDMF(0.5mL)中の溶液を添加した。この反応物を室温で撹拌した。45分後、その粗製反応物を水性塩酸(0.2mL, 2M)でクエンチし、そしてRP-HPLC(溶出液: 水/MeCN (0.1% TFAを含む))により精製して、生成物(6.7mg)を異性体の混合物としてTFA塩の形態で得た。

30

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₀H₅₀N₈O₆S₂: 871.0 (M⁺); Found: 871.7 (M+H⁺)。

¹H-NMR: 300MHz, (dmso-d₆) δ: 8.01 - 7.67(m, 6H), 7.39 - 7.35(m, 8H), 7.06(m, 2H), 5.51(m, 2H), 5.13(m, 2H), 4.13(s, 6H), 3.91(m, 2H), 3.54 and 3.52 (2x s, 6H), 3.16(m, 2H), 2.19 - 1.87(m, 8H) ppm。

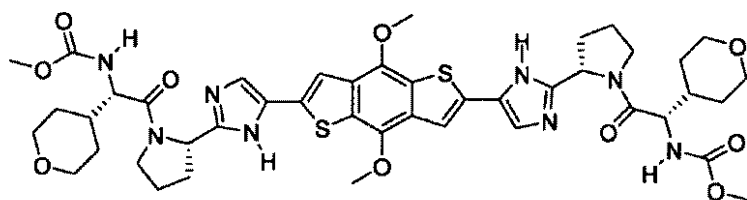
【3807】

(実施例GD)

【3808】

40

【化 8 5 5】



(2-{2-[5-(4,8-ジメトキシ-6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-テトラヒドロピラニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル

10

【3 8 0 9】

(2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-テトラヒドロピラニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-4,8-ジメチル-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-テトラヒドロピラニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル:

1-{2-[5-(6-{2-[1-カルバミン酸tert-ブチルエステル-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-4,8-ジメトキシ-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルバミン酸tert-ブチルエステル(49.3mg, 0.070mmol)をDCM(0.67mL)に溶解し、そしてジオキサン中のHCl(4M, 0.67mL)を添加し、そして室温での攪拌を続けた。45分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をさらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(0.8mL)に溶解し、そしてDIEA(36.0mg, 0.280mmol)を添加した。2-(L)メトキシカルボニルアミノ-2-(4-テトラヒドロピラニル)-酢酸(30.4mg, 0.140mmol)、HATU(53.2mg, 0.140mmol)およびDIEA(18.0mg, 0.140mmol)のDMF(0.5mL)中の溶液を添加した。この反応物を室温で攪拌した。20分後、この反応を水性塩酸(0.2mL, 2M)でクエンチし、そしてRP-HPLC(溶出液: 水/MeCN (0.1% TFAを含む))により精製して、生成物(8.1mg)をTFA塩として得た。

20

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₅₄N₈O₈S₂: 919.0 (M⁺); Found: 919.6 (M+H⁺).
¹H-NMR: 300MHz, (dmso-d₆) δ: 7.86(s, 2H), 7.74(s, 2H), 7.39(m, 2H), 5.07(m, 2H), 4.18(m, 2H), 4.08(s, 6H), 3.84(m, 8H), 3.53(s, 6H), 3.21(m, 4H), 2.26(m, 2H), 2.15 - 1.92(m, 8H), 1.64 - 1.27(m, 8H) ppm。

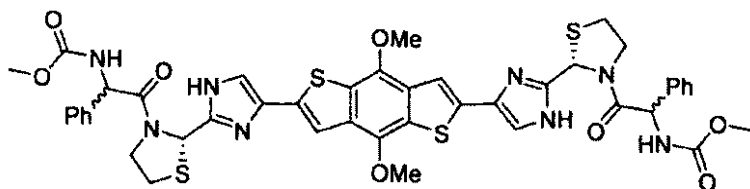
30

【3 8 1 0】

(実施例GE)

【3 8 1 1】

【化 8 5 6】



(2-{2-[4-(4,8-ジメトキシ-6-{2-[3-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-チアゾリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-チアゾリジン-1-イル}-2-オキソ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル

40

【3 8 1 2】

(2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-4,8-ジメチル-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル

(2-{2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-

50

2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-4,8-ジメチル-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステルを、(2-{2-[5-(4,8-ジメトキシ-6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-1,5-ジチア-s-インダセン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステルのための方法に従って、L-チアゾリジン-2,3-ジカルボン酸3-tert-ブチルエステルをL-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステルの代わりに使用して、調製した。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₄₂N₈O₈S₄: 938.2 (M⁺) found: 939.1 (M + H⁺)

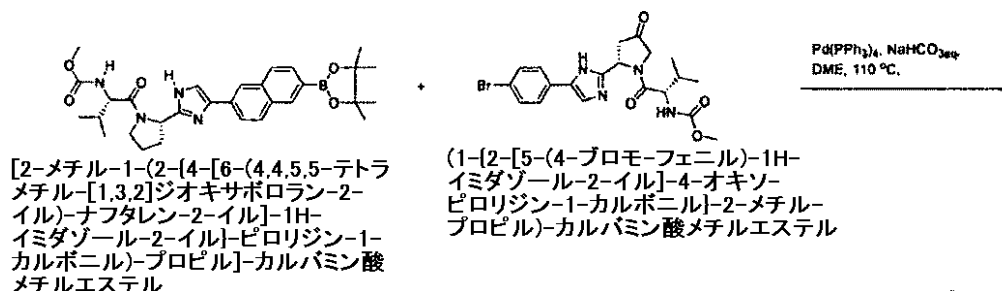
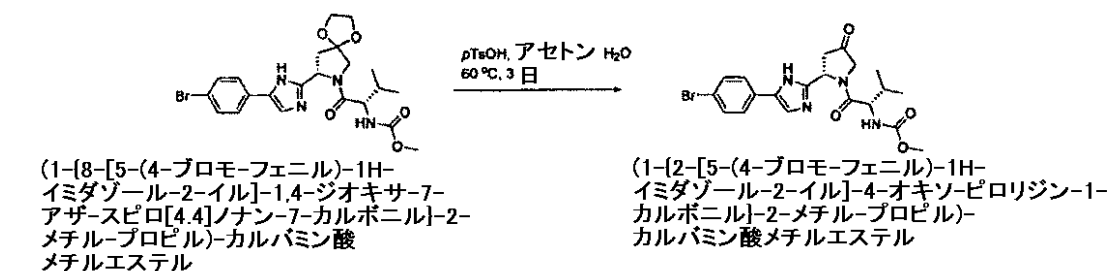
¹H-NMR: 300MHz, (dmso-d₆) δ: 7.85 - 7.63 (m 2H), 7.46 - 7.29 (m 10H), 7.08 - 7.01 (m, 2H), 6.31 (m, 2H), 5.60 (d, J=7.6Hz, 2H), 4.24 (m 2H), 4.13 (s, 6H), 4.06 - 3.76 (m 2H), 3.54 (m, 6H), 3.28 (m, 2H), 3.15 (m, 2H)。

【3813】

(実施例GF)

【3814】

【化857】



【3815】

(1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-オキソ-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:

(1-{8-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1,4-ジオキサ-7-アザ-スピロ[4.4]ノナン-7-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル (230.0mg, 0.453mmol) をアセトン (10mL) に溶解し、そして水 (0.2mL) および p-TsOH・H₂O (53mg, 0.278mmol) を添加した。この反応物を 60°C で 20 時間加熱し、その後、さらなる p-TsOH・H₂O (53mg, 0.278mmol) を添加し、60°C での加熱を続けた。3 日後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質を EtOAc に取り、そして重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および溶媒のエバポレーションにより、粗製生成物を得た。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー (溶出液: 10% MeOH を含む EtOAc/ヘキサン) に

より精製して、生成物を得た(93.9mg,0.202mmol)。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₀H₂₃BrN₄O₄: 463.3 (M⁺); Found: 463.6 (M+H⁺)。

¹H-NMR: 300MHz, (dmso-d₆) δ: 7.92(m, 1H), 7.64(m, 5H), 7.49(d, J=6.5Hz, 1H), 5.56 (dd, J=7.5 / 3.6Hz, 1H), 4.34(m, 2H), 3.91 (dd, J=6.3 / 6.3Hz, 1H), 3.52(s, 3H), 3.20 (dd, J=14.4 / 7.8Hz, 1H), 2.82 (br-d, J=14.4Hz, 1H), 1.87(m, 1H), 0.78(d, J= 5.1Hz, 3H), 0.71(d, J=4.8Hz, 3H) ppm。

【3816】

[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-オキソ-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:

(1-{2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-オキソ-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(46.0mg,0.1mmol)、[2-メチル-1-(2-{4-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(54mg,0.1mmol)、およびPd[PPh₃]₄(11.5mg,0.01mmol)を、アルゴンの雰囲気下でDME(2mL)に溶解した。飽和重炭酸ナトリウム水溶液(0.3mL)を添加し、そしてこの反応物をマイクロ波条件下120℃で20分間加熱した。その固体を廃棄し、そして揮発性物質を減圧中で除去した。この粗製反応混合物をRP-HPLC(溶出液:水/MeCN(0.1% TFAを含む))により精製して、生成物(4.0mg)をTFA塩として得た。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₅₀N₈O₇: 802.9 (M⁺); Found: 803.4 (M+H⁺)。

¹H-NMR: 300MHz, (dmso-d₆) δ: 8.32(m, 2H), 8.12 - 7.84(m, 10H), 7.52(d, J=7.8Hz, 1H), 7.32(d, J=8.4Hz, 1H), 5.61(m, 1H), 5.14(m, 1H), 4.39(m, 2H), 4.12 (dd, J=7.5Hz, 1H), 3.94 (dd, J=8.4 / 8.4Hz, 1H), 3.85(m, 2H), 3.54 (2x s, 6H), 3.26(m, 1H), 2.90(m, 1H), 2.13 - 1.90(m, 6H), 0.86 - 0.74(m, 12H) ppm。

【3817】

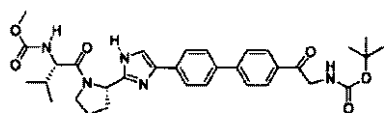
(実施例GG)

【3818】

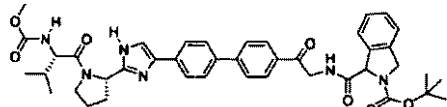
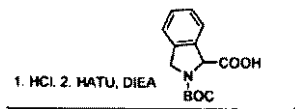
10

20

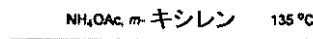
【化 8 5 8】



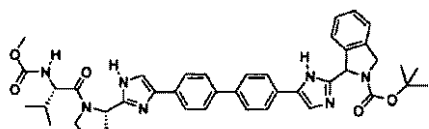
1-(2-(4-(4'-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチル)-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル



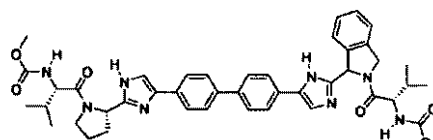
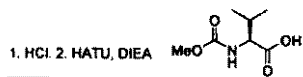
1-[2-(4'-(2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル



10



1-[5-(4'-(2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル



(1-[1-[5-(4'-(2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

20

【3 8 1 9】

1-[2-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル:

30

[1-(2-{4-[4'-(2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-アセチル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(107.0mg, 0.177mmol)をDCM(1mL)に溶解し、そしてジオキサン中のHCl(4M, 1mL)を添加し、そして室温での撹拌を続けた。45分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をさらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(0.6mL)に溶解し、そしてDIEA(68.4mg, 0.531mmol)を添加した。ラセミ体1,3-ジヒドロ-イソインドール-1,2-ジカルボン酸2-tert-ブチルエステル(46.6mg, 0.177mmol)、HATU(67.3mg, 0.177mmol)およびDIEA(22.8mg, 0.177mmol)のDMF(0.4mL)中の溶液を添加した。この反応物を室温で撹拌した。15分後、この反応物をEtOAcで希釈し、そしてブライン、飽和重炭酸ナトリウム溶液、ブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および減圧中での溶媒の除去により粗製物質(147.8mg)を得、これをさらに精製せずに次の工程において使用した。

40

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₂H₄₈N₆O₇: 748.8 (M⁺); Found: 749.2 (M+H⁺)。

【3 8 2 0】

1-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル:

1-[2-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(147.8mg)をm-キシレン(2.0

50

mL)に取り、そして135℃で加熱した。固体の酢酸アンモニウム(120mg, 1.5mmol)を添加し、そしてこの反応物を135℃で撹拌した。180分後、この反応物を室温まで冷却し、そして揮発性物質を減圧中で除去した。その粗製反応生成物を、EtOAcと水との間で分配した。その有機層を集め、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過および溶媒のエバポレーションにより、粗製生成物を得た(142mg)。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₂H₄₇N₇O₅: 729.8 (M⁺); Found: 730.4 (M+H⁺)。

¹H-NMR: 300MHz, (dmso-d₆) δ: 8.07(m, 2H), 7.90 - 7.85(m, 8H), 7.49 - 7.27(m, 5H), 6.31(s, 1H), 5.12 (dd, J=6.9 / 6.9Hz, 1H), 4.95 - 4.70(m, 2H), 4.11 (dd, J=7.5 / 7.5Hz, 1H), 3.83(m, 2H), 3.53(s, 3H), 2.41(m, 1H), 2.13 - 1.95(m, 4H), 1.45 and 1.22 (2×s, 9H), 0.88 - 0.78(m, 6H) ppm。

10

【3821】

(1-{1-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:

1-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-1H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(71.0mg, 0.086mmol)をDCM(1.0mL)に溶解し、そしてジオキサン中のHCl(4M, 0.5mL)を添加し、そして室温での撹拌を続けた。5分後、全ての揮発性物質を減圧中で除去した。粗製物質をさらに精製せずに次の工程において使用した。粗製物質をDMF(0.5mL)に溶解し、そしてDIEA(30.9mg, 0.24mmol)を添加した。2-(L)メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(14.0mg, 0.080mmol)、HATU(30.4mg, 0.08mmol)およびDIEA(10.3mg, 0.08mmol)のDMF(0.4mL)中の溶液を添加した。この反応物を室温で撹拌した。120分後、その粗製反応物を水性塩酸(0.1mL, 2M)でクエンチし、そしてRP-HPLC(溶出液: 水/MeCN (0.1% TFAを含む))により精製して、2つのジアステレオマー生成物(1.5mgおよび2.4mg)をTFA塩として得た。

20

【3822】

化合物A(RP-HPLCで速く溶出する方の物質)

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₅₀N₈O₆: 786.9 (M⁺); Found: 787.4 (M+H⁺)。

¹H-NMR: 300MHz, (dmso-d₆) δ: 7.90 - 7.75(m, 10H), 7.50 - 7.27(m, 6H), 6.42(m, 1H), 5.39 - 5.21(m, 2H), 5.09(m, 1H), 4.16 - 4.08(m, 2H), 3.81(m, 2H), 3.52(s, 6H), 2.41(m, 1H), 2.13 - 1.95(m, 5H), 0.91 - 0.79(m, 12H) ppm。

30

【3823】

化合物B(RP-HPLCで遅く溶出する方の物質)

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₄H₅₀N₈O₆: 786.9 (M⁺); Found: 787.4 (M+H⁺)。

¹H-NMR: 300MHz, (dmso-d₆) δ: 7.80 - 7.58(m, 10H), 7.40 - 7.13(m, 6H), 6.29(m, 1H), 5.09 - 4.70(m, 3H), 4.06(m, 1H), 3.91(m, 1H), 3.65(m, 2H), 3.34(s, 3H), 3.33(s, 3H), 2.18(m, 1H), 1.98 - 1.82(m, 5H), 0.75 - 0.59(m, 12H) ppm。

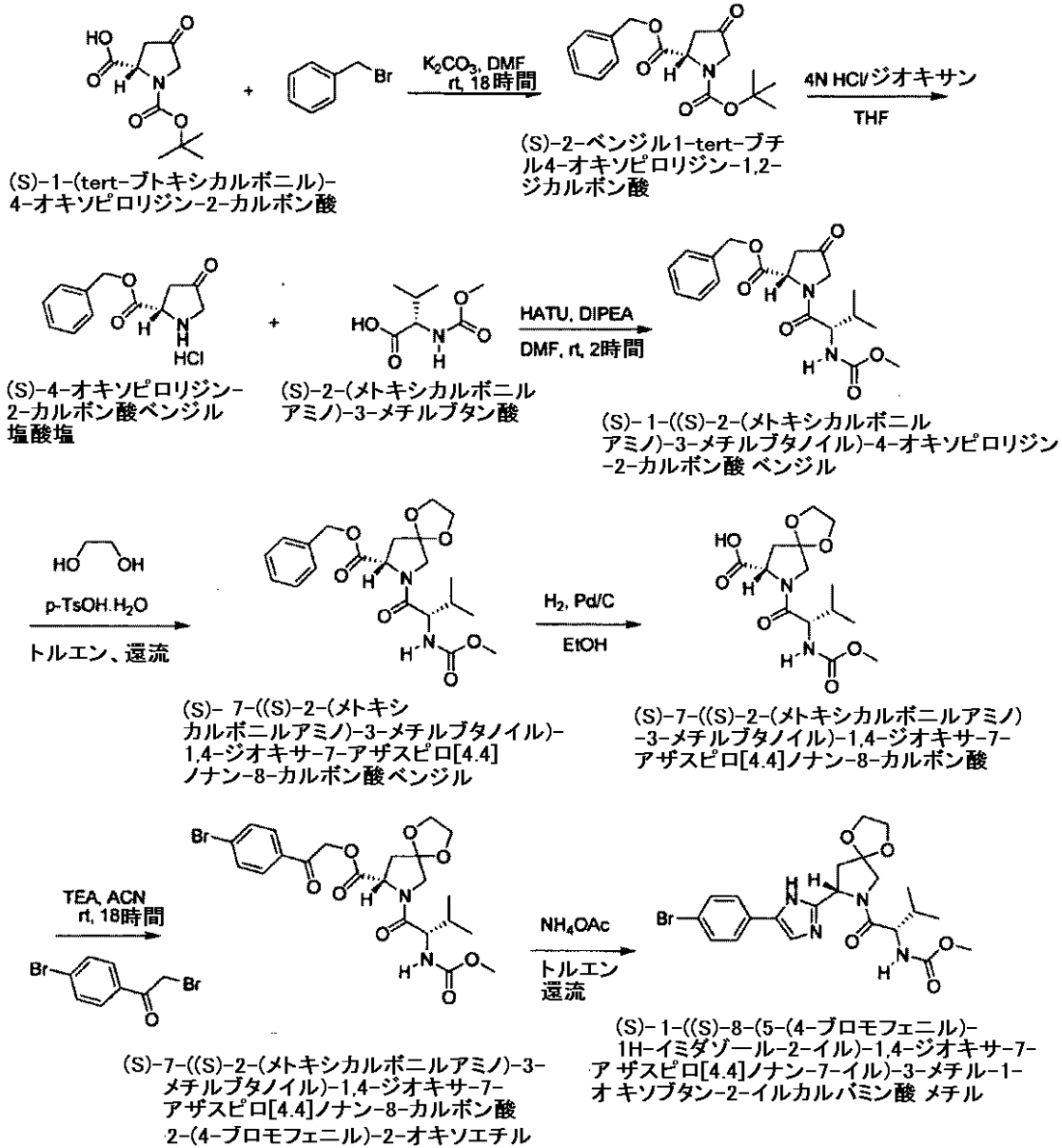
【3824】

(実施例GH)

40

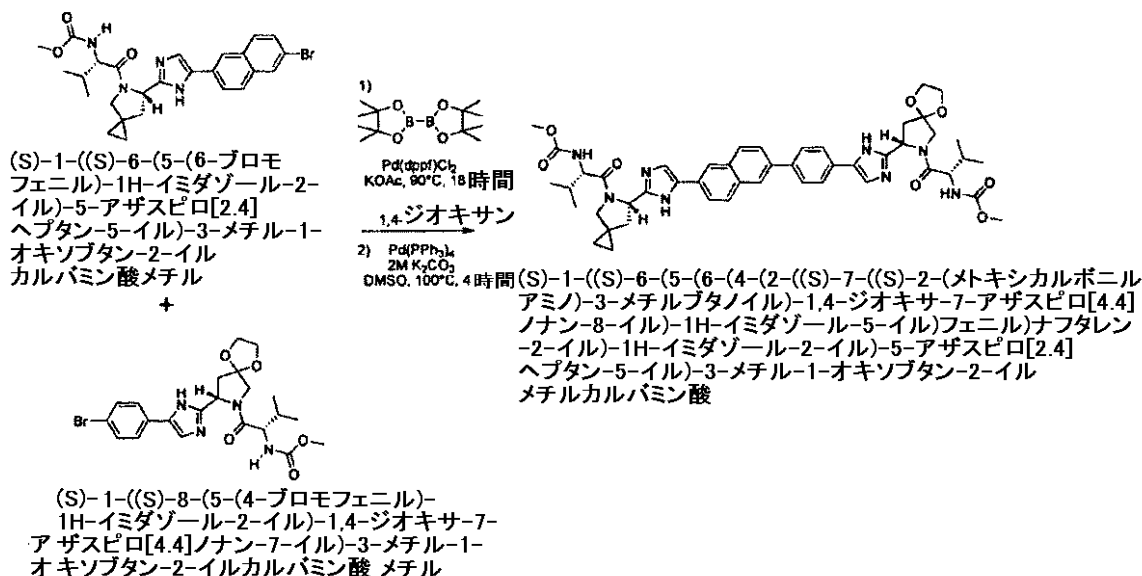
【3825】

【化 8 5 9】



【3 8 2 6】

【化 8 6 0】



10

【3 8 2 7】

(S)-4-オキソピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-ベンジル1-tert-ブチル

20

(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸(2.85g, 12.43mmol)と炭酸カリウム(4.33g, 24.87mmol)との混合物の、無水N,N-ジメチルホルムアミド(60mL)中の攪拌溶液に、臭化ベンジル(4.25g, 24.87mmol)を添加した。この混合物を、室温で一晩攪拌した。

【3 8 2 8】

得られた粗製混合物をエチルアセテートで希釈し、そしてその有機層を10%重炭酸ナトリウムおよびブラインで洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして揮発性物質を減圧中で除去した。その残渣を順相カラムで精製して、2.82g(71%)の所望の生成物を得た。

【3 8 2 9】

30

(S)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジル塩酸塩

(S)-4-オキソピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-ベンジル1-tert-ブチル(2.82g, 8.8mmol)の無水テトラヒドロフラン(44mL)中の攪拌溶液に、1,4-ジオキサン中4NのHCl(9.3mL)を室温で添加した。この混合物を室温で18時間攪拌した。次いで、その生成物をロータリーエバポレーターでトルエンと一緒に3回濃縮して乾固させて、全ての過剰な酸を除去し、そして高真空下で一晩さらに乾燥させ、そしてそのまま次の工程において使用した。定量的収率。

【3 8 3 0】

(S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジル

40

(S)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジルおよび(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸を、2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルおよび3-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルの代わりに使用したこと以外は、化合物(S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジルを調製するために使用した手順に従った。

【3 8 3 1】

(S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボン酸ベンジル

50

(S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジル(2.45g, 6.51mmol)を丸底フラスコ中で無水トルエン(200mL)に溶解し、そしてp-トルエンスルホン酸一水和物(124mg, 0.1mmol)およびエチレングリコール(80mg, 13.02mmol)を添加し、そしてこの混合物を18時間還流し、発生した副生成物である水をDean-Stark装置で除去した。次いで、この粗製混合物を酢酸エチルで希釈し、そしてそれぞれ、10%クエン酸、飽和塩化アンモニウム、10%重炭酸ナトリウム、および最後にブラインで洗浄した。その有機層を合わせ、そして硫酸ナトリウムで乾燥させ、そしてロータリーエバポレーターで濃縮して体積を減少させた。次いで、その粗製残渣を、5% MeOH/DCMを用いる順相カラムクロマトグラフィーで精製した(2.3g, 84%)。

【3832】

10

(S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボン酸

(S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボン酸ベンジル(2.3g, 5.47mmol)をエチルアルコール(55mL)に溶解し、そしてアルゴン下で、10% Pd/Cと一緒に丸底フラスコに入れた。次いで、このフラスコをゴムセプタムで密封し、そして減圧により空気を除去して、風船からのH₂で置き換えた。このプロセスを3回繰り返し、そしてこの混合物をH₂雰囲気下で18時間攪拌した。次いで、得られた混合物をEliteプラグに通し、そしてロータリーエバポレーターで濃縮して体積を減少させて、1.76g, 98%の所望の生成物を得た。

【3833】

20

(S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-カルボン酸2-(4-ブロモフェニル)-2-オキソエチル

(S)-5-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸2-(4-ブロモフェニル)-2-オキソエチルを調製するために使用した方法に従って、表題化合物を調製した(2.07g, 74%)。

【3834】

(S)-1-((S)-8-(5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル

(S)-1-((S)-6-(5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルを調製するために使用した方法に従って、表題化合物を調製した(1.64g, 82.2%)。

30

【3835】

(S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル-カルバミン酸メチルエステル:

(S)-1-((S)-8-(5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル(200mg, 0.39mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(130mg, 0.51mmol)、酢酸カリウム(116mg, 1.18mmol)、およびPd(dppf)Cl₂(29mg, 0.039mmol)を全て、ガラスの耐圧容器内で量り、そして無水1,4-ジオキサ(2mL)を添加した。この混合物に、窒素ガスを約5分間吹き込んだ。次いで、この容器に蓋をして密封し、そして油浴中90℃で一晩、攪拌を続けながら加熱した。

40

【3836】

この反応容器を室温まで冷却し、そして(S)-1-((S)-6-(5-(6-ブロモナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル(215mg, 0.41mmol)、2MのK₂CO₃、およびPd(PPh₃)₄(46mg, 0.04mmol)を全て、2mLのDMSOと一緒に添加し、そしてこの混合物に窒素ガスを5分間吹き込んだ。この容器に再度蓋をして密封し、そして100℃の油浴中に4時間置いた。

【3837】

得られた粗製混合物を酢酸エチルで希釈し、そしてそれぞれ、ブライン、10%のNa₂CO₃

50

、10%クエン酸、 NH_4Cl の飽和溶液、およびブラインで洗浄した。次いで、その有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、そして揮発性物質をロータリーエバポレーターで除去した。その残渣を、最初に順相クロマトグラフィーで、次いで分取HPLCで精製した。収量=205mg(60%)。 ^1H -NMR: 400MHz, (CDCl_3) δ 8.18 - 7.97(m, 1H), 7.83 - 7.6(m, 8H), 7.82 - 7.22(m, 3H), 5.47 - 5.34(m, 4H), 4.33 - 4.26(m, 1H), 4.08 - 4.03(m, 4H), 3.94 - 3.89(m, 1H), 3.78 - 3.69(m, 8H), 3.22 (brs, 1H), 2.96 - 2.94(m, 1H), 2.49 - 2.46(m, 1H), 2.22 - 2.17(m, 1H), 1.99 (brs, 1H), 1.08 - 1.04(m, 2H), 0.94 - 0.79(m, 12H), 0.71(m, 4H). MS (ESI) m/z 873.79 $[\text{M} + \text{H}]^+$ 。

【3838】

(実施例GI)

【3839】

【化861】

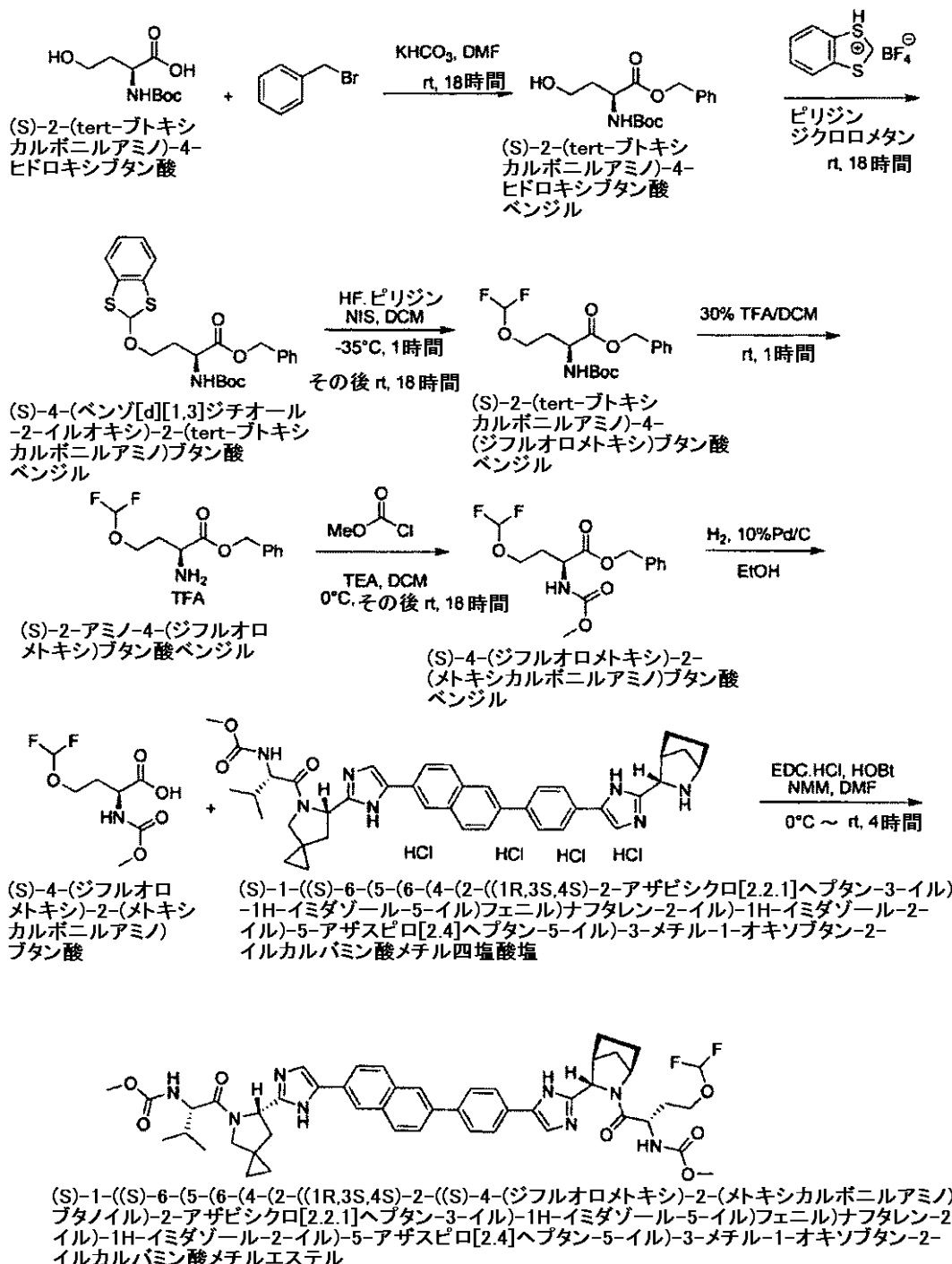
10

20

30

40

50



【3840】

(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシブタン酸ベンジル:

N-t-Boc-L-ホモセリン(5.14g, 23.45mmol)および重炭酸カリウム(2.46g, 24.6mmol)を丸底フラスコ内で量り、そしてこれに、無水N,N-ジメチルホルムアミド(100mL)および臭化ベンジル(4.2g, 24.6mmol)を添加した。この混合物を室温で18時間攪拌した。次いで、この粗製混合物を酢酸エチルで希釈し、そしてそれぞれ、ブライン、飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。次いで、その有機層をロータリーエバポレーターで濃縮して体積を減少させ、そして順相カラムクロマトグラフィーで精製した。収量=7.27g(100%)。

【3841】

10

(S)-4-(ベンゾ[d][1,3]ジチオール-2-イルオキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタン酸ベンジル:

(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-ヒドロキシブタン酸ベンジル(5.76g, 18.62mmol)およびテトラフルオロホウ酸1,3-ベンゾジチオール-2-イリウム(4.69g, 19.55mmol)をジクロロメタン(186mL)に溶解し、そしてピリジン(4.42g, 55.86mmol)を室温で添加した。この混合物を一晩攪拌した。この反応が完了したら、これをトリエチルアミン(11.5g, 13.5mmol)でクエンチし、そしてジクロロメタンで希釈した。次いで、その有機層を飽和NaHCO₃およびブラインで洗浄した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、そして減圧中で濃縮して体積を減少させた。次いで、その残渣を順相カラムで精製して、透明な油状物を得た。7.6g(88%)。

20

【3842】

(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(ジフルオロメトキシ)ブタン酸ベンジル:

N-ヨードスクシンイミド(783mg, 3.48mmol)を無水ジクロロメタン(10mL)に懸濁させ、そして-35℃でゆっくりとHFピリジン(70% HF)(50μl, 1.91mmol)を添加し、そしてこの混合物を5分間~10分間攪拌した。次いで、この温度で、(S)-4-(ベンゾ[d][1,3]ジチオール-2-イルオキシ)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)ブタン酸ベンジル(400mg, 0.87mmol)のジクロロメタン(3mL)中の溶液を滴下により添加した。次いで、この反応内容物を-35℃で1時間、そして室温で1時間攪拌した。

【3843】

30

この反応混合物に氷冷飽和NaHCO₃を添加し、そしてジクロロメタンで抽出した。その有機層をチオ硫酸ナトリウムの飽和溶液で洗浄し、そしてブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。揮発性物質を減圧中で除去し、そしてその残渣を順相カラムで精製した。161mg(52%)。

【3844】

(S)-2-アミノ-4-(ジフルオロメトキシ)ブタン酸ベンジル:

(S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-4-(ジフルオロメトキシ)ブタン酸ベンジル(161mg, 0.448mmol)を、ジクロロメタン中30%のTFA(5mL)中で1時間攪拌した。得られた混合物をロータリーエバポレーターで濃縮して体積を減少させ、そしてトルエンに再溶解して、トルエンと一緒に濃縮することを3回行い、そして最後に、その残渣を高真空ポンプで乾燥させた。所望の生成物をそのまま次の工程において使用した。

40

【3845】

(S)-4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸ベンジル:

(S)-2-アミノ-4-(ジフルオロメトキシ)ブタン酸ベンジル(116mg, 0.448mmol)を無水ジクロロメタン(2.5mL)に溶解し、そして0℃まで冷却し、そしてTEA(181mg, 1.79mmol)およびメチルクロロホルメート(51mg, 0.538mmol)をそれぞれ添加した。この混合物を30分間攪拌し、次いでこれを室温で一晩攪拌した。得られた生成物混合物を飽和NaHCO₃でクエンチし、そしてジクロロメタンで抽出した。その有機層を飽和NH₄Cl溶液およびブラインで洗浄し、そしてNa₂SO₄で乾燥させた。揮発性物質を減圧中で除去して、カラムでの精製後に、56mg(40%)の所望の生成物を得た。

【3846】

50

(S)-4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸:

(S)-4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸ベンジル (56mg, 0.176mmol) をエチルアルコール (3.5mL) に溶解し、そしてアルゴン下で10% Pd/C (19mg) を入れた。このフラスコをゴムセプタムで密封し、そして減圧を適用し次いでH₂を放出することを3回繰り返すことにより、空気雰囲気風船からのH₂で置き換えた。この混合物を室温で4時間攪拌した。完了したら、この粗製混合物をEliteプラグに通し、ロータリーエバポレーターで濃縮して体積を減少させ、そして次の工程においてそのまま使用した。40mg (100%)。

【3847】

(S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタノイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル:

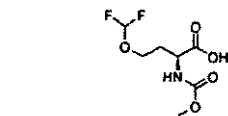
(S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル四塩酸塩 (66mg, 0.096mmol)、(S)-4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸 (20mg, 0.088mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩 (24mg)、およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物 (HOBt) (17mg, 0.125mmol) を、全てフラスコ内で量り、そして無水N,N-ジメチルホルムアミド (1mL) を添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、そしてN-メチルモルホリン (NMM) (58mg, 0.576mmol) を注射器からこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間攪拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製した。37mg, (43%)。¹H-NMR: 400MHz, (CD₃OD) δ 8.08 (s, 1H), 8.01 (d, J= 16Hz, 1H), 7.86 - 7.66 (m, 10H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.03 (d, J= 8.4Hz, 1H), 6.58 (t, J= 75.6Hz, 1H), 5.32 (t, J= 7.2Hz, 1H), 4.70 (s, 1H), 6.66 - 6.25 (m, 1H), 4.51 (s, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.98 - 3.78 (m, 4H), 3.63 (s, 6H), 3.50 - 3.46 (m, 1H), 2.70 (brs, 1H), 2.39 - 1.78 (m, 7H), 1.71 - 1.40 (m, 2H), 0.99 - 0.90 (m, 5H), 0.82 - 0.60 (m, 4H). MS (ESI) m/z 894.16 [M + H]⁺。

【3848】

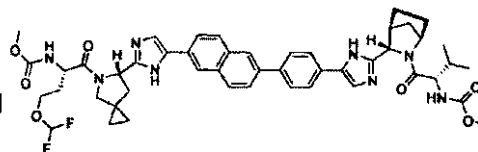
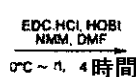
(実施例GJ)

【3849】

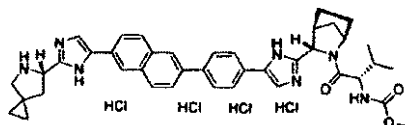
【化862】



(S)-4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸



(S)-4-(ジフルオロメトキシ)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル



(S)-1-((1R,3S,4S)-3-(5-(4-(6-(2-(S)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-6-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル四塩酸塩

10

20

30

40

50

【3850】

(S)-4-(ジフルオロメトキシ)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル

(S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタノイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、表題化合物を調製した。¹H-NMR: 400MHz, (CD₃OD) δ 8.13(s, 1H), 8.03(m, 1H), 7.91 - 7.85(m, 2H), 7.80 - 7.71(m, 6H), 7.42(s, 1H), 7.31(s, 1H), 6.97(m, 1H), 6.56(t, J = 76Hz, 1H), 5.40 - 5.35(m, 1H), 4.83(m, 1H), 4.71(s, 1H), 4.56(m, 1H), 4.44 - 4.33(m, 1H), 3.93 (brs, 2H), 3.82(m, 2H), 3.76 - 3.66(m, 5H), 3.51 - 3.42(m, 1H), 2.80 - 2.64(m, 1H), 2.32 - 2.25(m, 1H), 2.17 - 2.12(m, 2H), 2.07 - 1.86(m, 5H), 1.73 - 1.57(m, 2H), 1.03 - 0.9(m, 4H), 0.77 - 0.57(m, 4H). MS (ESI) m/z 894.00 [M + H]⁺.

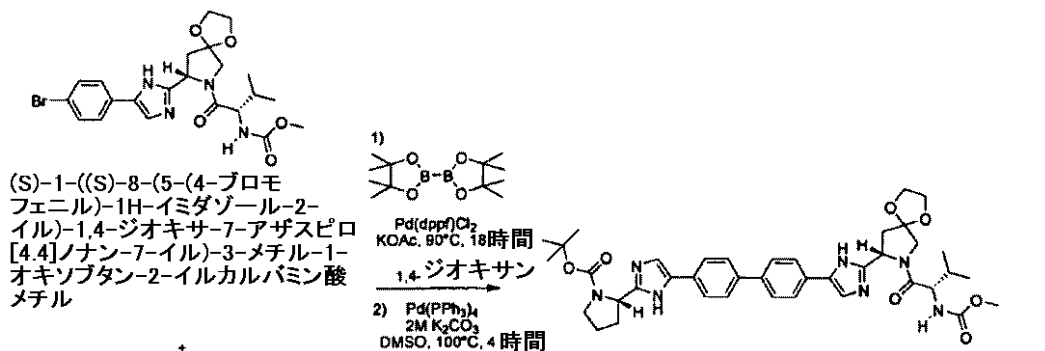
10

【3851】

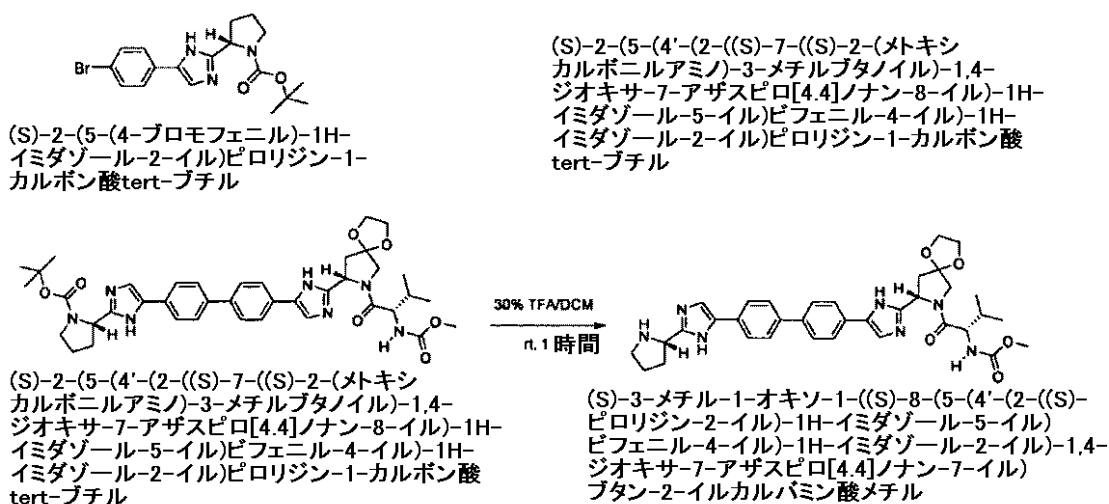
(実施例GK)

【3852】

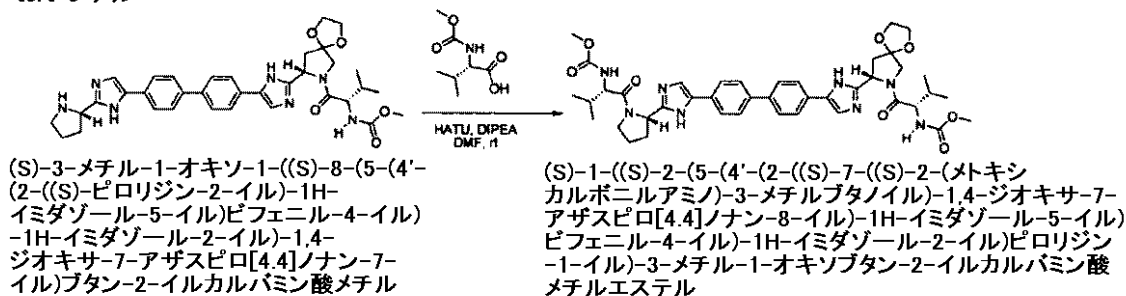
【化 8 6 3】



10



20



30

【 3 8 5 3】

(S)-2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル:

(S)-1-((S)-6-(5-(6-プロモナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルおよび(S)-1-((S)-8-(5-(4-プロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルの代わりに(S)-1-((S)-8-(5-(4-プロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチル(600mg, 1.182mmol)および(S)-2-(5-(4-プロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(510mg, 1.3mmol)を用いたこと以外は、(S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、表題化合物を調製した。この変更に従って、他の全ての試薬の量を調節した。489mg(56%)。

40

50

【3854】

(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(4'-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル:

以下のように遊離塩基化させたことを除いて、(S)-2-アミノ-4-(ジフルオロメトキシ)ブタン酸ベンジルを調製するために使用した方法に従って、表題化合物を調製した:揮発性物質を除去し、そしてその残渣をEtOAcに取り、そして水で洗浄して、その水相中に所望の生成物を得た。その有機層をいくらかのさらなる水で再度洗浄し、そしてその水相を合わせ、そして50%のNaOH溶液で塩基性化して、そのpHを9に調整した。次いで、その所望の生成物をEtOAc層に逆抽出し、そしてその水層をEtOAcで3回抽出した。その有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、そしてロータリーエバポレーターで濃縮して体積を減少させて、290mg(69%)の所望の化合物を遊離塩基として得た。

10

【3855】

(S)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル:

表題化合物を、1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c,e]アゼピン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って調製した。¹H-NMR: 400MHz, (CD₃OD) δ 7.80(d, J= 8.0Hz, 1H), 7.74 - 7.70(m, 4H), 7.66 - 7.62(m, 5H), 7.36 - 7.31(m, 2H), 7.02(t, J=7.6Hz, 1H), 5.24(m, 2H), 4.25(d, J= 7.2Hz, 1H), 4.17(d, J= 7.6Hz, 1H), 4.11 - 3.85(m, 8H), 3.66(s, 5H), 3.50 - 3.45(m, 1H), 2.56 - 2.44(m, 2H), 2.36 - 2.17(m, 3H), 2.09 - 1.99(m, 3H), 1.01 - 0.86(m, 12H). MS (ESI) m/z 797.84 [M + H]⁺.

20

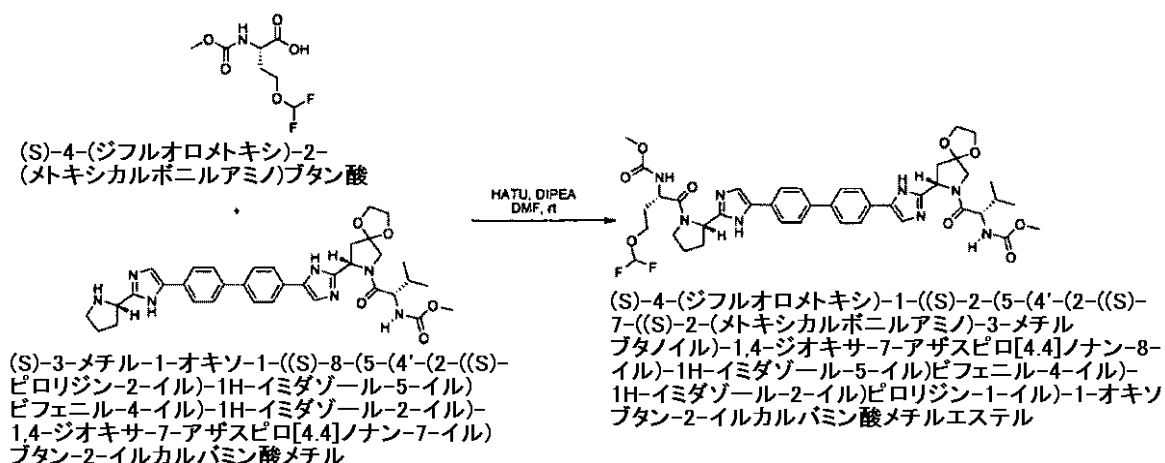
【3856】

(実施例GL)

【3857】

【化864】

30



40

【3858】

(S)-4-(ジフルオロメトキシ)-1-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル:

50

表題化合物を、1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c,e]アゼピン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って調製した。

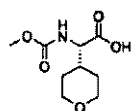
$^1\text{H-NMR}$: 400MHz, (CD_3OD) δ 7.69(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.61 - 7.57(m, 4H), 7.56 - 7.52(m, 5H), 7.28 - 7.24(m, 2H), 6.46(t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 5.14(m, 2H), 4.62(m, 1H), 4.24(m, 1H), 3.64(s, 5H), 2.54 - 2.43(m, 2H), 2.36 - 1.81(m, 8H), 0.99 - 0.84(m, 6H). MS (ESI) m/z 849.76 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【3859】

(実施例GM)

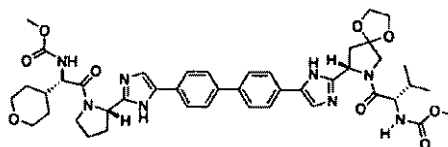
【3860】

【化865】



(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸

HATU, DIPEA
DMF, rt



(S)-3-メチル-1-オキソ-1-((S)-8-(5-(4'-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)ブタン-2-イルカルバミン酸メチル

(S)-2-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチルエステル

【3861】

(S)-2-((S)-2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ピフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチルエステル:

表題化合物を、1-{2-[5-(9-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-6-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ジベンゾ[c,e]アゼピン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って調製した。

$^1\text{H-NMR}$: 400MHz, (CD_3OD) δ 7.68(d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.63 - 7.50(m, 8H), 7.25 - 7.19(m, 2H), 5.13 - 5.05(m, 2H), 4.22(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 4.07(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 4.01 - 3.80(m, 10H), 3.56(s, 5H), 3.36(s, 1H), 3.29 - 3.18(m, 3H), 2.46 - 2.34(m, 2H), 2.27 - 2.07(m, 3H), 1.99 - 1.87(m, 4H), 1.54 - 1.19(m, 5H), 0.85 - 0.76(m, 6H). MS (ESI) m/z 839.84 $[\text{M} + \text{H}]^+$.

【3862】

(実施例GN)

【3863】

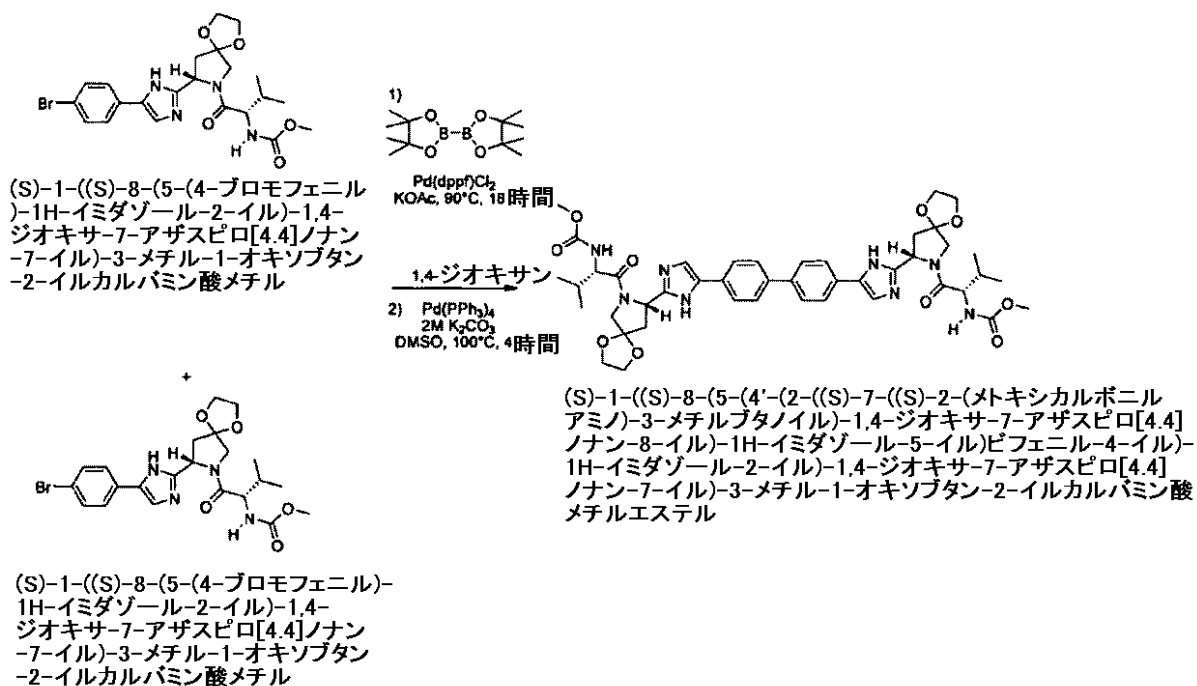
10

20

30

40

【化 8 6 6】



10

20

【3 8 6 4】

(S)-1-((S)-8-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-7-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル:

30

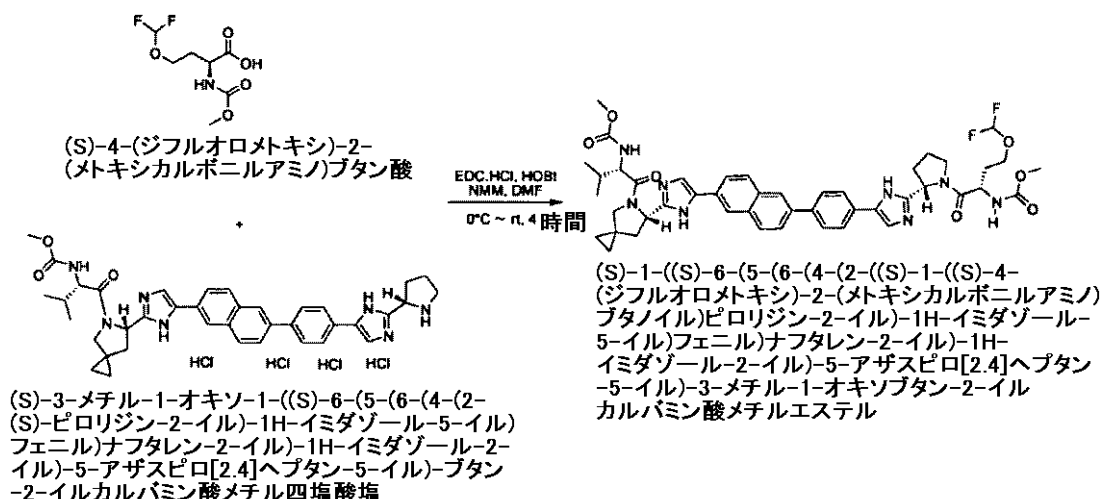
(S)-2-(5-(4'-(2-((S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを調製するために使用した方法に従って、表題化合物を調製した。¹H-NMR: 400MHz, (CD₃OD) δ 7.78(d, J= 8.0Hz, 1H), 7.71 - 7.69(m, 4H), 7.65 - 7.61(m, 5H), 5.23(t, J= 8.4Hz, 2H), 4.17(d, J= 7.6Hz, 1H), 4.10(m, 14H), 3.65(s, 5H), 3.46(s, 1H), 2.65(s, 1H), 2.55 - 2.44(m, 4H), 2.04 - 1.96(m, 2H), 1.00(d, J= 6.8Hz, 1H), 0.95 - 0.85(m, 12H). MS (ESI) m/z 855.80 [M + H]⁺.

【3 8 6 5】

(実施例G0)

【3 8 6 6】

【化 8 6 7】



10

【 3 8 6 7】

(S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル:

20

(S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタノイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、表題化合物を調製した。¹H-NMR: 400MHz, (CD₃OD) δ 8.00 - 7.98(m, 1H), 7.91 - 7.84(m, 1H), 7.78 - 7.55(m, 8H), 7.37 - 7.20(m, 2H), 6.49(t, J= 75.6Hz, 1H), 5.25 - 5.20(m, 1H), 5.14(m, 1H), 4.57(m, 1H), 4.12 - 4.01(m, 1H), 3.89 - 3.81(m, 4H), 3.75 - 3.66(m, 1H), 3.58(s, 5H), 3.42 - 3.39(m, 1H), 2.33 - 1.77(m, 9H), 0.94 - 0.83(m, 6H), 0.72 - 0.52(m, 4H). MS (ESI) m/z 867.86 [M + H]⁺.

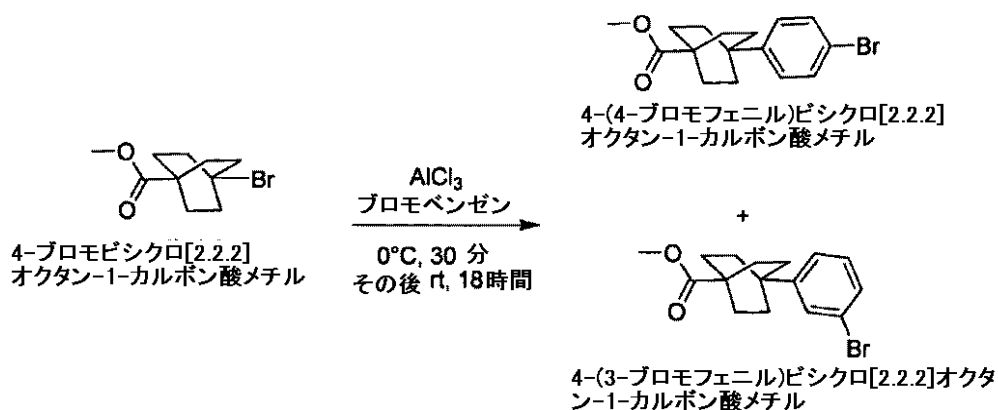
30

【 3 8 6 8】

(実施例GPおよびGQ)

【 3 8 6 9】

【化 8 6 8】



10

【3 8 7 0】

4-(4-ブロモフェニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチルと4-(3-ブロモフェニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチルとの混合物:

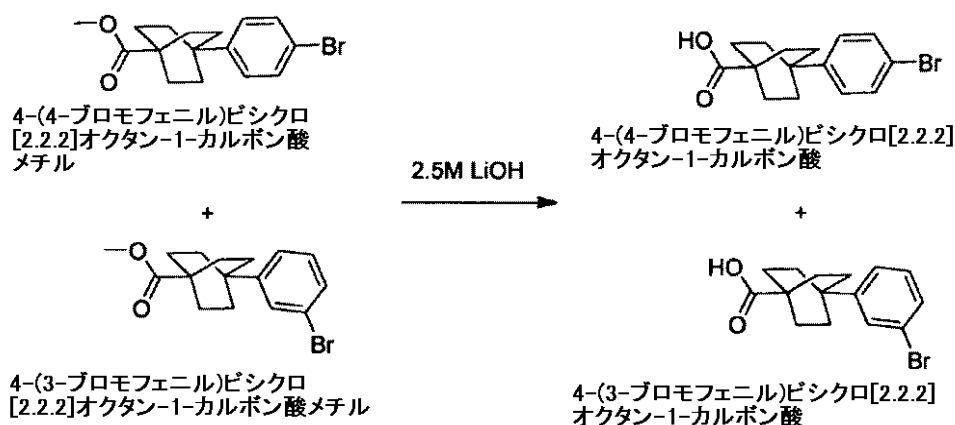
20

4-ブロモビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸メチル(1g, 4.05mmol)の無水ブロモベンゼン(6.75mL)中の溶液を、塩化アルミニウム(2.16g, 16.2mmol)のブロモベンゼン(3.25mL)中の氷水で冷却した懸濁物に、窒素下で滴下により添加した。得られた反応混合物を氷浴中で30分間、次いで周囲温度で一晩攪拌した。この混合物を氷(100g)および濃HCl(3.3mL)に注意深く注ぎ、そしてこの混合物をエーテル(4×100mL)中に抽出した。このエーテル抽出物を合わせ、ブライン(100mL)で洗浄し、分離し、そしてMgSO₄で乾燥させて、褐色固体を除いた。シリカクロマトグラフィー(5% 酢酸エチル/ヘキサン)による精製により、パラ置換誘導体とメタ置換誘導体との混合物を得た(970mg, 74%)(さらに詳細な手順については、J. Med. Chem., 2009, 52, 6, 1563を参照のこと)。

【3 8 7 1】

【化 8 6 9】

30



40

【3 8 7 2】

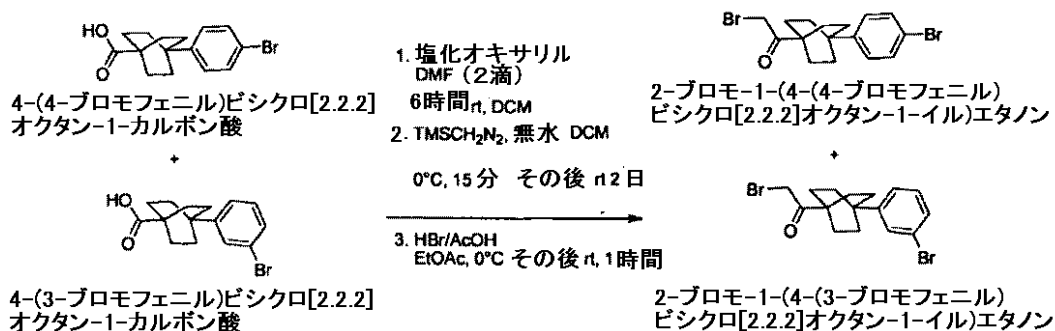
4-(4-ブロモフェニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸と4-(3-ブロモフェニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-カルボン酸との混合物:

表題化合物の混合物を、(1-{3-アセチル-5-[2-(4-ブロモフェニル)-2-オキシ-エチルカルバモイル]-イミダゾリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って調製した(638mg, 94%)。

50

【 3 8 7 3 】

【 化 8 7 0 】



10

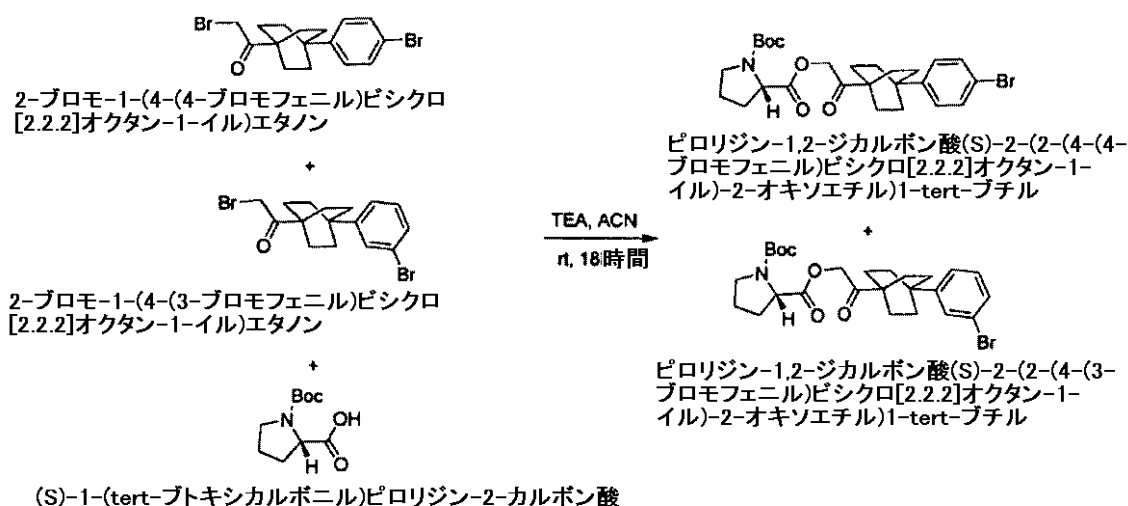
【 3 8 7 4 】

2-ブromo-1-(4-(4-ブロモフェニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エタノンと2-ブromo-1-(4-(3-ブロモフェニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)エタノンとの混合物:
 表題化合物の混合物を、2-ブromo-1-{4-[3-(2-ブromo-アセチル)-フェノキシ]-フェニル}-エタノンを調製するために使用した方法に従って調製した(290mg, 43%)。

20

【 3 8 7 5 】

【 化 8 7 1 】



30

40

【 3 8 7 6 】

ピロリジン-1,2-ジカルボン酸(S)-2-(2-(4-(4-ブロモフェニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-オキシエチル)1-tert-ブチルとピロリジン-1,2-ジカルボン酸(S)-2-(2-(4-(3-ブロモフェニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-2-オキシエチル)1-tert-ブチルとの混合物:

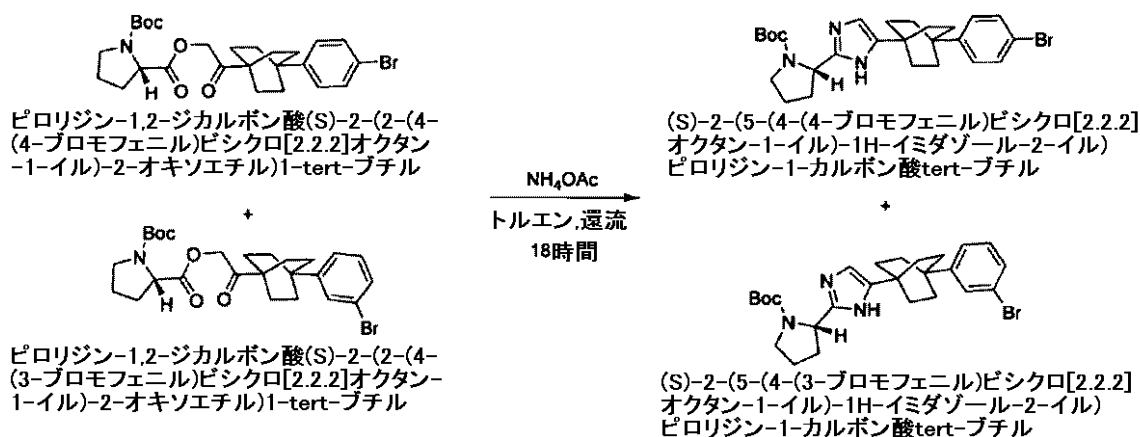
表題化合物の混合物を、2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2,3-ジカルボン酸3-(2-{9-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-アセチル]-5,7-ジヒドロ-ジベンゾ[c,e]オキセピン-3-イル}-2-オキシ-エチル)エステル2-tert-ブチルエステル

50

を調製するために使用した方法に従って調製した(365mg, 94%)。

【3877】

【化872】



10

【3878】

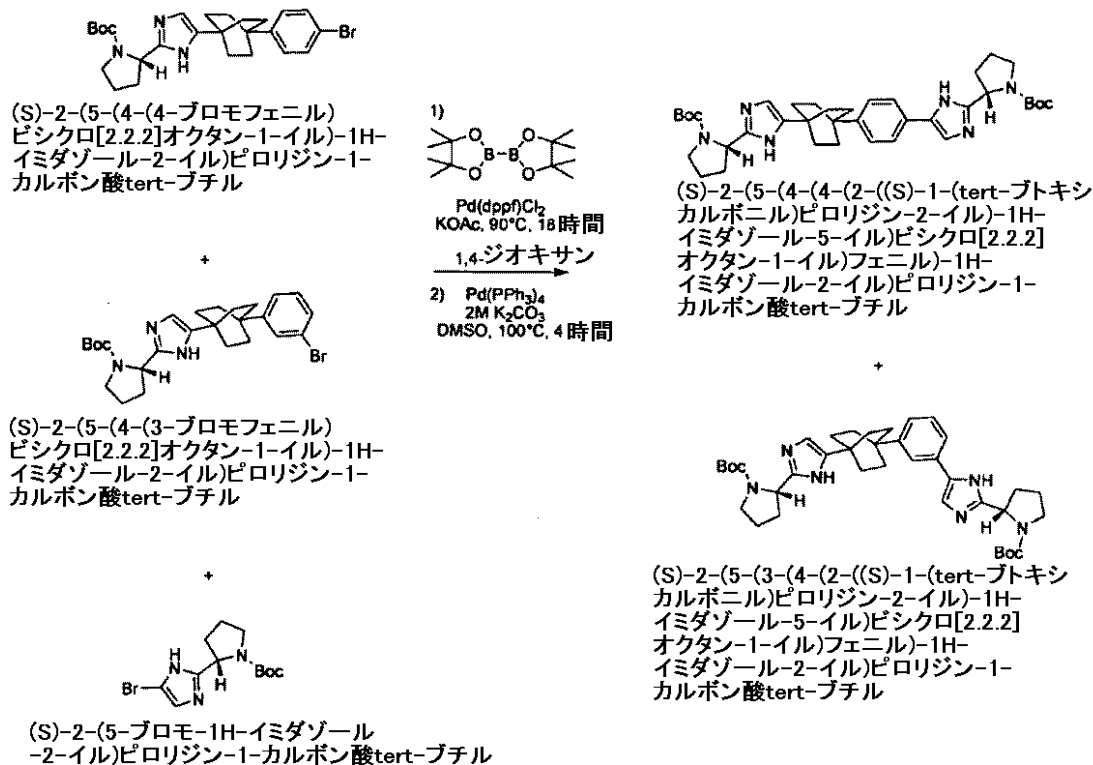
(S)-2-(5-(4-(4-ブロモフェニル)ビスfuro[2.2.2]オクタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルと(S)-2-(5-(4-(3-ブロモフェニル)ビスfuro[2.2.2]オクタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルとの混合物:

20

表題化合物の混合物を、(S)-1-((S)-6-(5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルを調製するために使用した方法に従って調製した(298mg, 85%)。

【3879】

【化873】



30

40

50

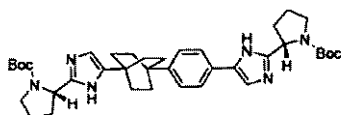
【3880】

(S)-2-(5-(4-(4-(2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルと(S)-2-(5-(3-(4-(2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルとの混合物

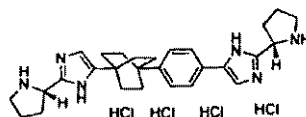
表題化合物の混合物を、(S)-2-(5-(4'-2-((S)-7-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-1,4-ジオキサ-7-アザスピロ[4.4]ノナン-8-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを調製するために使用した方法に従って調製した。(287mg, 73%)。

【3881】

【化874】

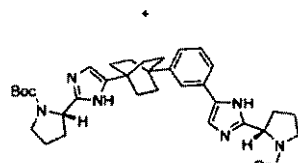


(S)-2-(5-(4-(4-(2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

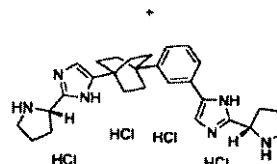


2-((S)-ピロリジン-2-イル)-5-(4-(4-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)フェニル)-1H-イミダゾール四塩酸塩

4N HCl/ジオキサン
THF



(S)-2-(5-(3-(4-(2-((S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル



2-((S)-ピロリジン-2-イル)-5-(3-(4-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)フェニル)-1H-イミダゾール四塩酸塩

【3882】

2-((S)-ピロリジン-2-イル)-5-(4-(4-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)フェニル)-1H-イミダゾール四塩酸塩と2-((S)-ピロリジン-2-イル)-5-(3-(4-(2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ビシクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)フェニル)-1H-イミダゾール四塩酸塩との混合物

表題化合物の混合物を、(S)-4-オキソピロリジン-2-カルボン酸ベンジル塩酸塩を調製するために使用した方法に従って調製した。

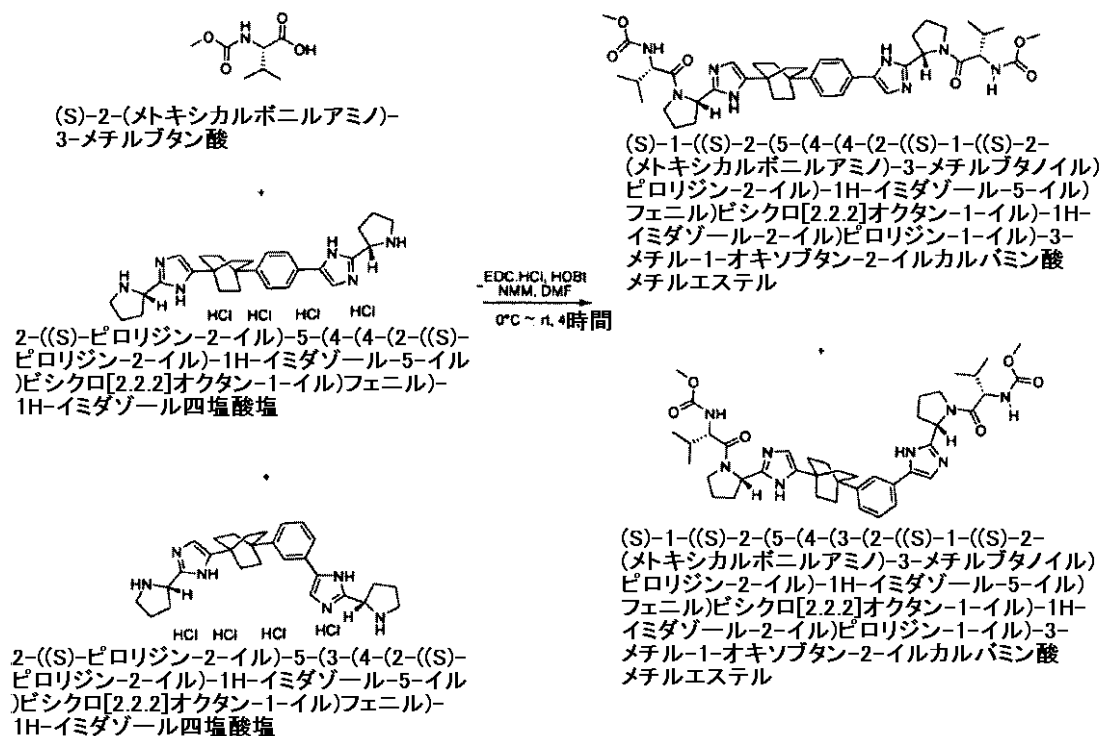
【3883】

10

20

30

【化 8 7 5】



10

20

【3 8 8 4】

(S)-1-((S)-2-(5-(4-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル:

(S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタノイル)-2-アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、表題化合物を調製し、そして(S)-1-((S)-2-(5-(4-(3-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルから分取HPLCにより分離した。(41mg, 23%) ¹H-NMR: 400MHz, (CD₃OD) δ 7.63(d, J= 8Hz, 1H), 7.55(d, J= 8.4Hz, 2H), 7.42(s, 1H), 7.34(d, J= 8.4Hz, 2H), 7.20(s, 1H), 7.01 - 6.95(m, 1H), 5.17 - 5.11(m, 2H), 4.24 - 4.19(m, 2H), 4.00 - 3.96(m, 2H), 3.88 - 3.81(m, 2H), 3.64(s, 5H), 3.54 - 3.48(m, 1H), 2.34 - 1.96(m, 10H), 1.91 (brs, 12H), 1.01 - 0.88(m, 12H). MS (ESI) m/z 772.56 [M + H]⁺.

30

【3 8 8 5】

(S)-1-((S)-2-(5-(4-(3-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル:

(S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタノイル)-2-アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、表題化合物を調製し、そして(S)-1-((S)-2-(5-(4-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルから分取HPLCにより分離した。(41mg, 23%) ¹H-NMR: 400MHz, (CD₃OD) δ 7.63(d, J= 8Hz, 1H), 7.55(d, J= 8.4Hz, 2H), 7.42(s, 1H), 7.34(d, J= 8.4Hz, 2H), 7.20(s, 1H), 7.01 - 6.95(m, 1H), 5.17 - 5.11(m, 2H), 4.24 - 4.19(m, 2H), 4.00 - 3.96(m, 2H), 3.88 - 3.81(m, 2H), 3.64(s, 5H), 3.54 - 3.48(m, 1H), 2.34 - 1.96(m, 10H), 1.91 (brs, 12H), 1.01 - 0.88(m, 12H). MS (ESI) m/z 772.56 [M + H]⁺.

40

50

)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ビスクロ[2.2.2]オクタン-1-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルから分取HPLCにより分離した。(54mg, 30%)。¹H-NMR: 400MHz, (CD₃OD) δ 7.66(s, 1H), 7.43(d, J= 8Hz, 2H), 7.28 - 7.21(m, 3H), 7.01 - 6.95(m, 1H), 5.17 - 5.11(m, 2H), 4.25 - 4.20(m, 2H), 3.99 - 3.94(m, 2H), 3.89 - 3.81(m, 2H), 3.64(s, 5H), 3.57 - 3.45(m, 1H), 2.34 - 1.88(m, 22H), 1.02 - 0.89(m, 12H). MS (ESI) m/z 772.96 [M + H]⁺。

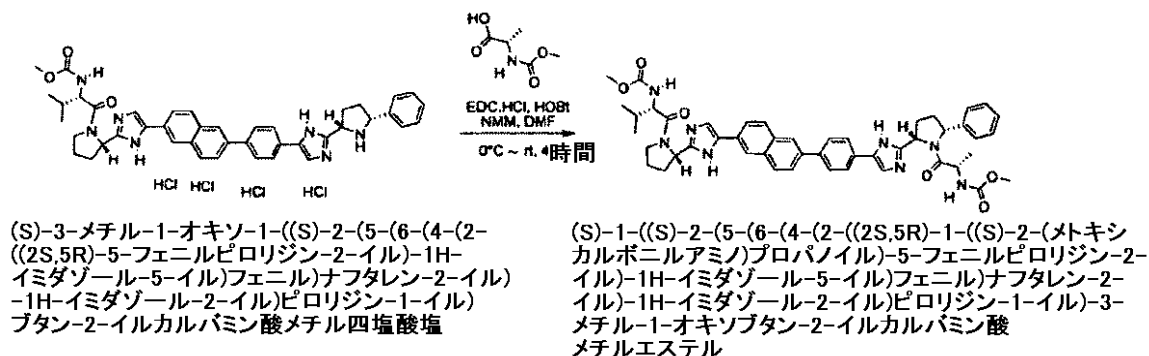
【3886】

(実施例GR)

【3887】

【化876】

10



20

【3888】

(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S,5R)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)プロパノイル)-5-フェニルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル

(S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-4-(ジフルオロメトキシ)-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタノイル)-2-アザビスクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、表題化合物を調製した。

30

¹H-NMR: 400MHz, (CD₃OD) δ 8.13(s, 1H), 8.08(s, 1H), 7.94 - 7.77(m, 8H), 7.50 - 7.42(m, 3H), 7.36 - 7.25(m, 2H), 7.17 - 6.99(m, 2H), 5.49 - 5.36(m, 2H), 5.23(d, J= 5.2Hz, 1H), 4.27 - 4.21(m, 2H), 4.04 - 3.99(m, 1H), 3.93 - 3.87(m, 1H), 3.70(s, 1H), 3.66(s, 4H), 2.68 - 2.48(m, 2H), 2.39 - 2.20(m, 4H), 2.11 - 2.03(m, 2H), 1.39(d, J= 6.8Hz, 1H), 1.04 - 0.96(m, 4H), 0.93(d, J= 6.8Hz, 2H), 0.70(d, J= 6.8Hz, 2H). MS (ESI) m/z 837.92 [M + H]⁺。

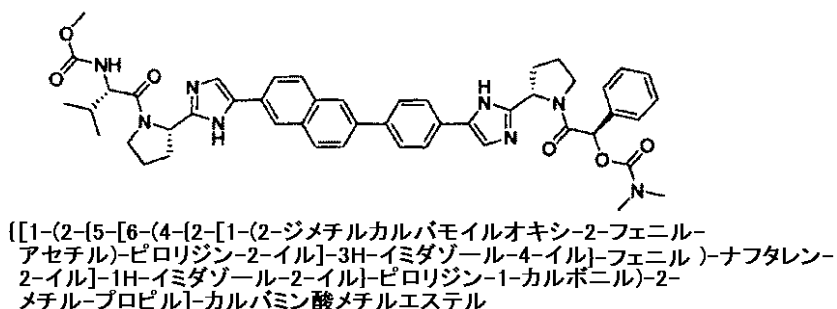
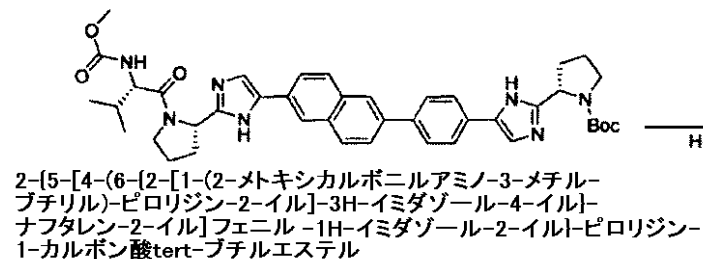
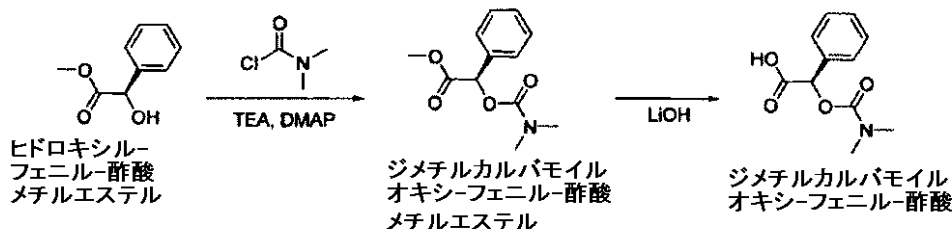
【3889】

(実施例GS)

【3890】

40

【化 8 7 7】



【3 8 9 1】

ジメチルカルバモイルオキシ-フェニル-酢酸:THF(10mL)中のヒドロキシル-フェニル-酢酸メチルエステル(500mg)に、ジメチルカルバモイルクロリド(304 μ l)、TEA(503 μ l)、およびDMAP(37mg)を添加した。室温で一晩攪拌した後に、この混合物を酢酸エチル(150mL)に取った。その有機相を1NのHCl(1 $\times$ 100mL)および飽和重炭酸ナトリウム(1 $\times$ 100mL)で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後に、得られた固体をTHF(6mL)に溶解した。この溶液に2MのLiOH(3mL)を添加した。室温で90分間攪拌した後に、この反応混合物を2NのHCl(3.2mL)で酸性化した。この混合物を酢酸エチル(50mL)で抽出した。その有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させた。その溶媒を減圧下で除去して、ジメチルカルバモイルオキシ-フェニル-酢酸(561mg, 83%)をオフホワイトの固体として得た。

【3 8 9 2】

[1-(2-[5-[6-(4-[2-[1-(2-ジメチルカルバモイルオキシ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:メタノール(0.5mL)中の2-[5-[4-(6-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(40mg)に、ジオキサン中4NのHCl(0.5mL)を添加した。この混合物を2時間攪拌し、次いで濃縮して、粗製アミンのHCl塩を得た。DMF(1mL)中のこの粗製アミンに、DIEA(14 μ l)を添加した。全ての物質が溶解した後に、ジメチルカルバモイルオキシ-フェニル-酢酸(12mg)および(1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデンアミノオキシ)ジメチルアミノ-モルホリノ-カルベニウムヘキサフルオロホスフェート(COMU、23mg)を添加した。30分間攪拌した後に、この反応物を分取HPLC(10%~60% MeCN-H₂O; 0.1%ギ酸調節剤)により精製して、表題生成物を得た(22mg, 48%)。¹H NMR (MeOH-d₄, 400 MHz) δ : 8.22-8.05(m, 2H), 7.92-7.69(m, 9H), 7.56-7.44(m, 6H), 6.08-5.92(d, 1H), 5.27-5.20(m, 2H), 4.28-4.24(m, 1H), 4.13-4.00(m, 2H), 3.90-3.68(m, 2H), 3.66(s,

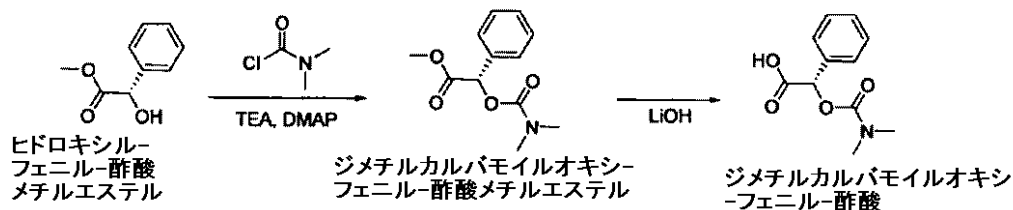
3H), 3.45-3.38(m, 2H), 2.92-2.90(m, 6H), 2.47-1.96(m, 10H), 1.05-0.91(m, 6H) ; MS (ESI) m/z 837.3 $[M + H]^+$ 。

【3893】

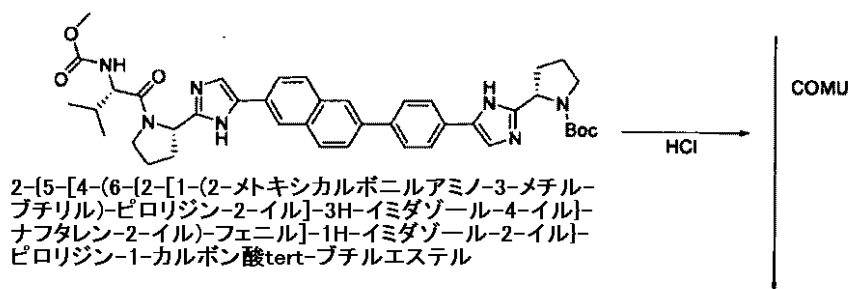
(実施例GT)

【3894】

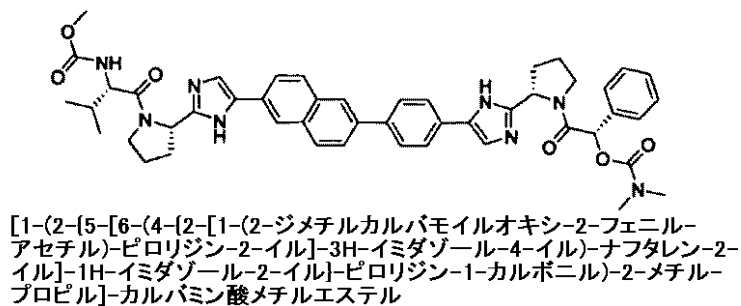
【化878】



10



20



30

【3895】

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-ジメチルカルバモイルオキシ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:表題化合物を、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-ジメチルカルバモイルオキシ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(実施例6)のために使用した方法に従って調製した(20mg, 43%)。 ^1H NMR(MeOH- d_4 , 400 MHz) δ : 8.21-8.04(m, 2H), 7.93-7.89(m, 3H), 7.81-7.68(m, 5H), 7.53-7.41(m, 7H), 6.10-5.78(d, 1H), 5.28-5.21(m, 2H), 4.28-4.26(m, 1H), 4.03-3.81(m, 4H), 3.66(s, 3H), 3.62-3.45(m, 2H), 2.92-2.85(m, 6H), 2.42-1.90(m, 10H), 1.01-0.89(m, 6H); MS (ESI) m/z 837.5 $[M + H]^+$ 。

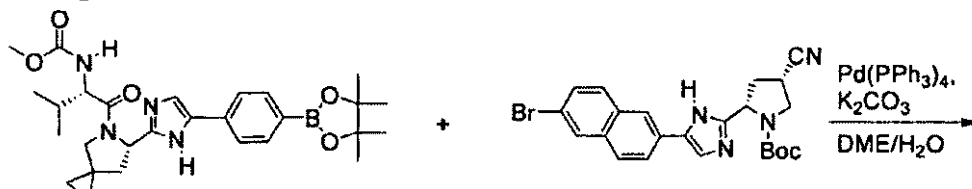
40

【3896】

(実施例GU)

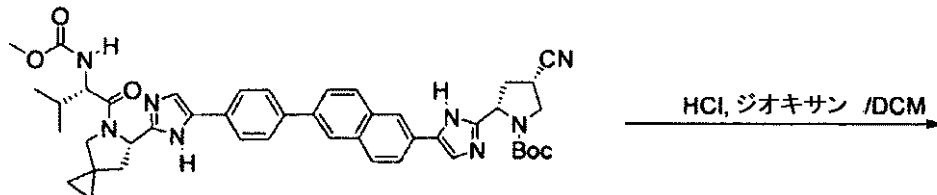
【3897】

【化 8 7 9】

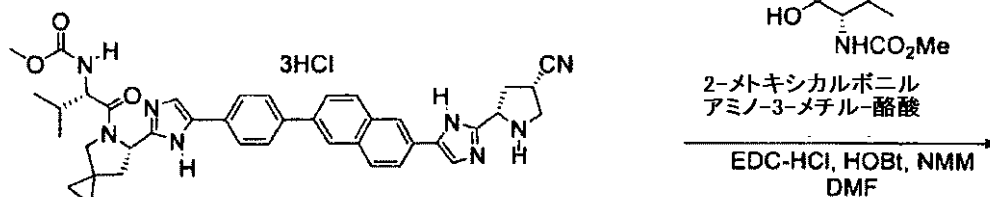


[2-メチル-1-(6-[5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

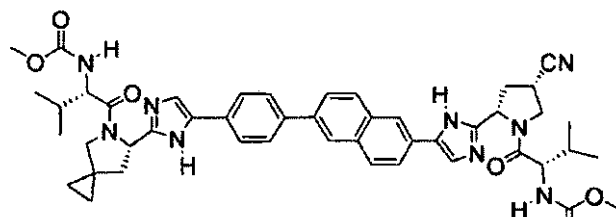
2-[5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



4-シアノ-2-[5-[6-(4-[2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル



(1-[6-[5-[4-(6-[2-[4-シアノ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル-三塩酸塩



[1-(6-[5-[4-(6-[2-[4-シアノ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

【3 8 9 8】

4-シアノ-2-[5-[6-(4-[2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:[2-メチル-1-(6-[5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(997mg, 1.91mmol)、2-[5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル、Pd(PPh₃)₄(184mg, 0.159mmol)、およびK₂CO₃(H₂O中2M, 1.9mL, 3.8mmol)を、1,2-ジメトキシエタン(16mL)中で合わせた。この反応混合物を、N₂を10分間吹き込んで脱気し、次いで3.5時間加熱還流した。加熱後、この反応混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、そしてH₂Oおよびブラインで洗浄した。その有機相をMgSO₄で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(0%~100%(10% MeOH/DCM)/EtOAc)で精製して、表題化合物を得た(641mg, 51%)。

【3 8 9 9】

10

20

30

40

50

(1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-シアノ-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル-三塩酸塩:4-シアノ-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(639mg,0.816mmol)をDCM(8mL)に溶解し、そしてジオキサン中4.0MのHCl(2mL,8mmol)を添加した。37分間攪拌した後に、その固体を濾別し、そしてEtOAcですすいで、表題化合物を得た(597mg,92%)。

【3900】

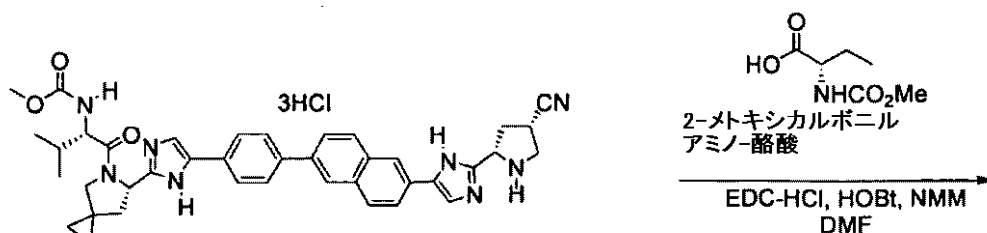
[1-(6-{5-[4-(6-{2-[4-シアノ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(40mg,0.227mmol)、EDC-HCl(44mg,0.227mmol)およびHOBT(32mg,0.237mmol)をDMF(2mL)中で合わせ、そして室温で20分間攪拌した。(1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-シアノ-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル-三塩酸塩(150mg,0.189mmol)を添加し、この反応混合物を0℃まで冷却し、そしてNMM(0.104mL,0.947mmol)を滴下により添加した。1.5時間後、この反応混合物を室温まで温めた。30分後、この混合物をEtOAcで希釈し、そしてNaHCO₃、次いで1:1のブライン/5M NaOHで洗浄した。その有機相をMgSO₄で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮した。得られた残渣をHPLCにより精製して、表題化合物を得た(18mg,11%)。MS (ESI) m/z 840 [M + H]⁺。

【3901】

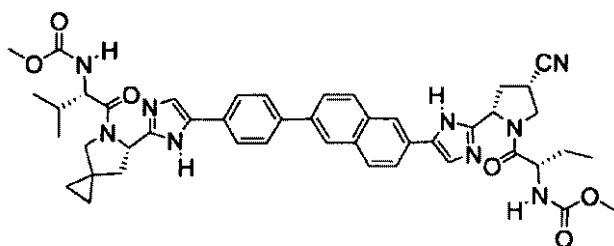
(実施例GV)

【3902】

【化880】



(1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-シアノ-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル-三塩酸塩



[1-(6-{5-[4-(6-{2-[4-シアノ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

【3903】

[1-(6-{5-[4-(6-{2-[4-シアノ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

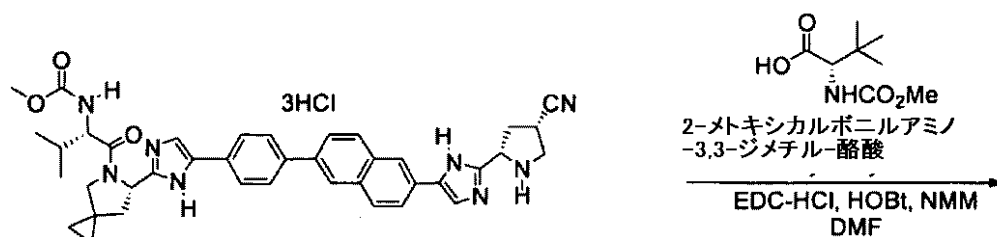
イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:2-メトキシカルボニルアミノ-酪酸(37mg,0.227mmol)、EDC-HCl(44mg,0.227mmol)およびHOBt(32mg,0.237mmol)をDMF(2mL)中で合わせ、そして室温で20分間攪拌した。(1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-シアノ-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル-三塩酸塩(150mg,0.189mg)を添加し、この反応混合物を0℃まで冷却し、そしてNMM(0.104mL,0.947mmol)を滴下により添加した。1.5時間後、この反応混合物を室温まで温めた。30分後、この混合物をEtOAcで希釈し、そしてNaHCO₃、次いで1:1のブライン/5M NaOHで洗浄した。その有機相をMgSO₄で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮した。得られた残渣をHPLCにより精製して、表題化合物を得た(85mg,54%)。MS (ESI) m/z 826 [M + H]⁺。

【3904】

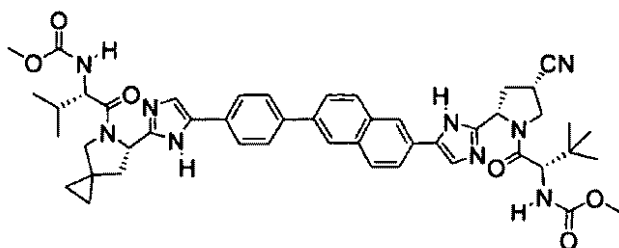
(実施例GW)

【3905】

【化881】



(1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-シアノ-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル-三塩酸塩



[1-(4-シアノ-2-[5-[6-(4-[2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2,2-ジメチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

【3906】

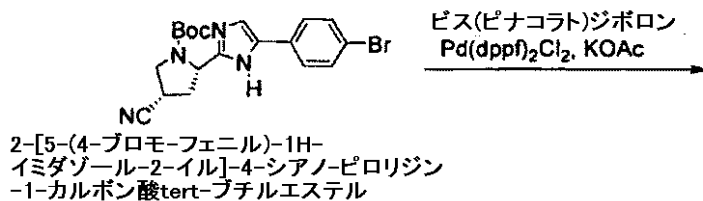
[1-(4-シアノ-2-[5-[6-(4-[2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2,2-ジメチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:2-メトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-酪酸(37mg,0.227mmol)、EDC-HCl(44mg,0.227mmol)およびHOBt(32mg,0.237mmol)をDMF(2mL)中で合わせ、そして室温で20分間攪拌した。(1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-シアノ-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル-三塩酸塩(150mg,0.189mg)を添加し、この反応混合物を0℃まで冷却し、そしてNMM(0.104mL,0.947mmol)を滴下により添加した。1.5時間後、この反応混合物を室温まで温めた。30分後、この混合物をEtOAcで希釈し、そしてNaHCO₃、次いで1:1のブライン/5M NaOHで洗浄した。その有機相をMgSO₄で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮した。得られた残渣をHPLCにより精製して、表題化合物を得た(77mg,48%)。MS (ESI) m/z 855 [M + H]⁺。

【3907】

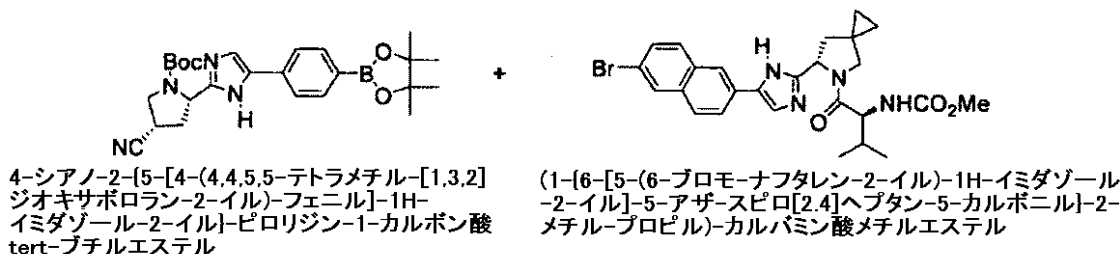
(実施例GX)

【3908】

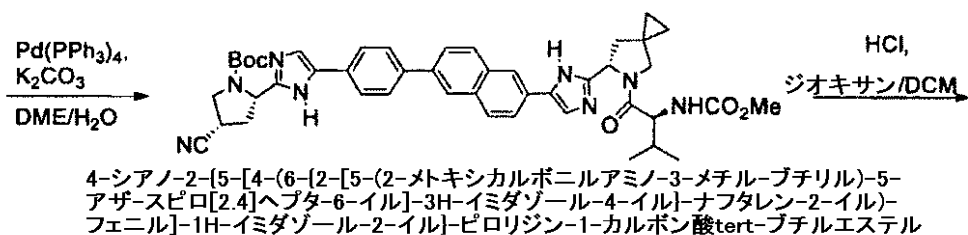
【化882】



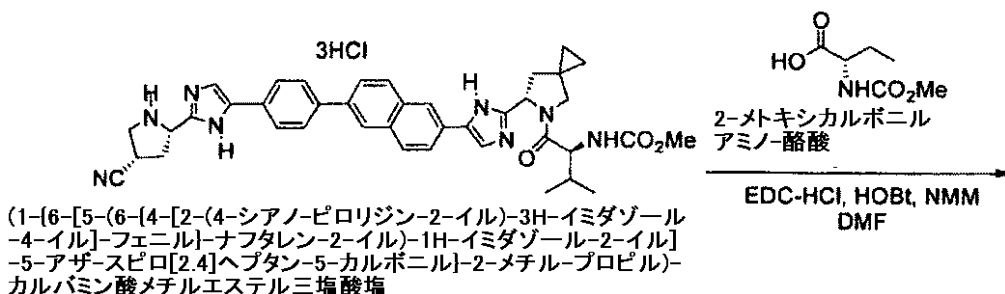
10



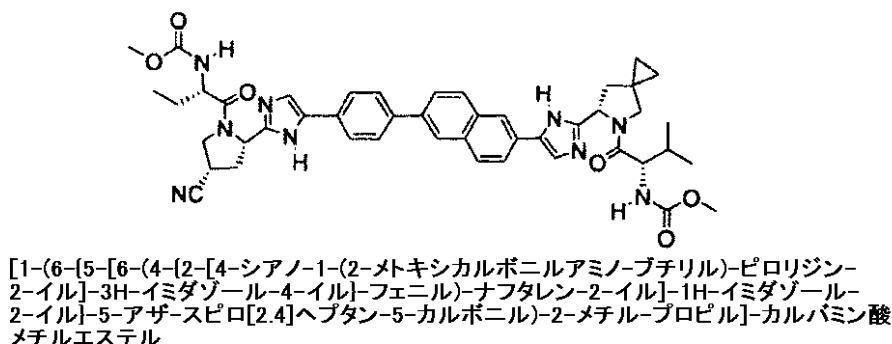
20



30



40



50

【3909】

4-シアノ-2-[5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.895g, 6.94mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(2.64g, 10.41mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(254mg, 0.347mmol)およびKOAc(2.04g, 20.82mmol)をジオキサン中で合わせ、そしてN₂の吹き込みにより12分間脱気した。次いで、この反応混合物を90℃で18時間攪拌し、室温まで冷却し、そしてEtOAcで希釈した。この有機混合物を飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、その後、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(50%~100% EtOAc/Hex)により精製して、表題化合物を得た

(1.56g, 48%)。

【3910】

4-シアノ-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:4-シアノ-2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.990g, 2.13mmol)、(1-{6-[5-(6-プロモ-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(1.007g, 1.92mmol)、Pd(PPh₃)₄(222mg, 0.192mmol)およびK₂CO₃(H₂O中2.0M, 2.1mL, 4.2mmol)を、1,2-ジメトキシメタン中で合わせた。この混合物をN₂を吹き込みながら10分間脱気し、次いで、4時間加熱還流し、次いで冷却した。この反応混合物をEtOAcで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、その後、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(EtOAc、次いで2% MeOH/DCM、次いで4% MeOH/DCM)により精製して、表題化合物を得た(1.028g, 68%)。

10

【3911】

(1-{6-[5-(6-{4-[2-(4-シアノ-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル三塩酸塩:4-シアノ-2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.000g, 1.28mmol)のDCM(16mL)中の溶液をHCl(ジオキササン中4.0M, 3.2mL, 12.8mmol)で処理した。2.5時間後、その固体を濾別し、そしてEtOAcですすいで、表題化合物を得た(1.004g, 99%)。

20

【3912】

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[4-シアノ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2-2-メトキシカルボニルアミノ-酪酸(37mg, 0.227mmol)、EDC-HCl(44mg, 0.227mmol)およびHOBt(32mg, 0.237mmol)をDMF(2mL)中で合わせ、そして室温で20分間攪拌した。(1-{6-[5-(6-{4-[2-(4-シアノ-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル三塩酸塩(150mg, 0.189mg)を添加し、この反応混合物を0℃まで冷却し、そしてNMM(0.104mL, 0.947mmol)を滴下により添加した。1.5時間後、この反応混合物を室温まで温めた。30分後、この混合物をEtOAcで希釈し、そしてNaHCO₃、次いでブラインで洗浄した。その有機相をMgSO₄で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮した。得られた残渣をHPLCにより精製して、表題化合物を得た(78mg, 49%)。MS (ESI) m/z 826 [M + H]⁺。

30

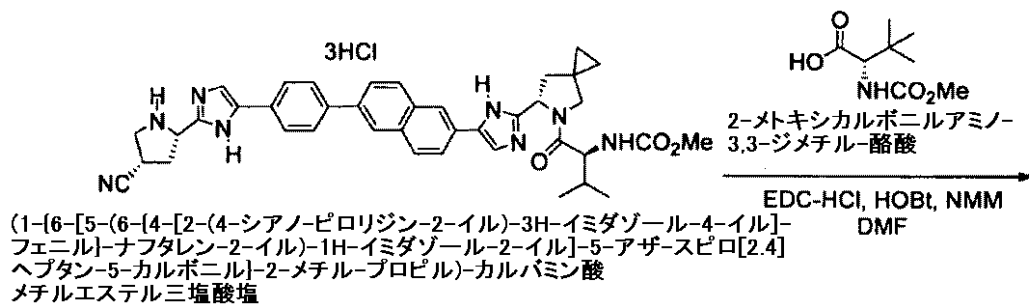
【3913】

(実施例GY)

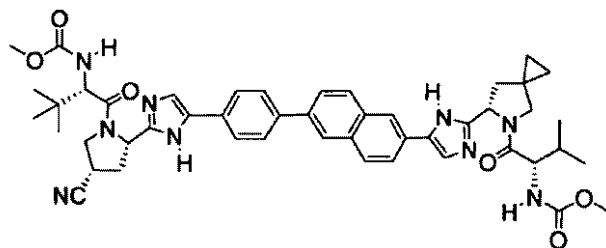
40

【3914】

【化 8 8 3】



10



[1-(4-シアノ-2-[5-[4-(6-[2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2,2-ジメチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

【3 9 1 5】

20

[1-(4-シアノ-2-[5-[4-(6-[2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2,2-ジメチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:2-メトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-酪酸(43mg,0.227mmol)、EDC-HCl(44mg,0.227mmol)およびHOBT(32mg,0.237mmol)をDMF(2mL)中で合わせ、そして室温で20分間攪拌した。(1-{6-[5-(6-[4-[2-(4-シアノ-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル]-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル三塩酸塩(150mg,0.189mg)を添加し、この反応混合物を0℃まで冷却し、そしてNMM(0.104mL,0.947mmol)を滴下により添加した。20後、この反応混合物を室温まで温めた。30分後、この混合物をEtOAcで希釈し、そしてNaHCO₃、次いでブラインで洗浄した。その有機相をMgSO₄で乾燥させ、次いで濾過し、そして濃縮した。得られた残渣をHPLCにより精製して、表題化合物を得た(73mg,45%)。MS (ESI) m/z 854 [M + H]⁺。

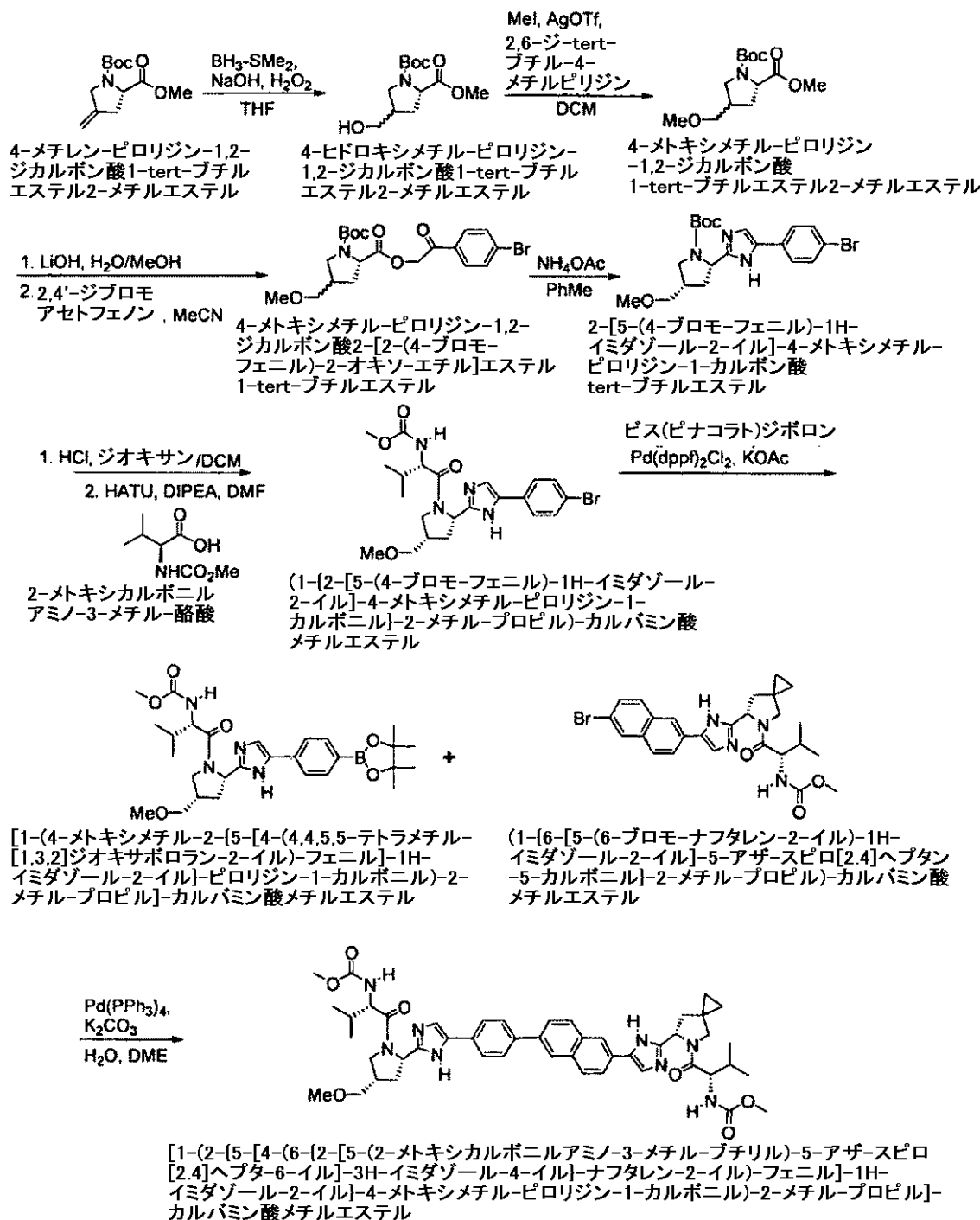
30

【3 9 1 6】

(実施例GZ)

【3 9 1 7】

【化 8 8 4】



10

20

30

40

50

【3 9 1 8】

4-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-メチルエステル:4-メチレン-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-メチルエステル(4.48g, 19.71mmol)をTHF(100mL)に溶解し、そしてその攪拌溶液を0℃まで冷却した。ボラン-ジメチルスルフィド錯体(1.9mL, 19.7mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を室温まで一晩温めた。16時間後、気泡の発生が観察されなくなるまで、水を滴下により添加した。次いで、この攪拌混合物を0℃まで冷却した。水性NaOH(H₂O中5M, 5.3mL, 26.6mmol)、次いでH₂O₂(H₂O中30 wt%, 6.0mL, 58.5mmol)を滴下により添加した。次いで、この反応物を50℃まで温めた。30分後、この混合物をエチルエーテルで希釈し、そして水およびブラインで洗浄した。その有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(25%~75% EtOAc/Hex)により精製して、表題化

物を得た(2.08g,41%)。

【3919】

4-メトキシメチル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-メチルエステル:4-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-メチルエステル(861mg,3.32mmol)をDCM(6.6mL)に溶解し、次いで2,6-ジ-tert-ブチル-4-メチルピリジン(1.023g,4.98mmol)およびAgOTf(938mg,3.65mmol)を添加した。この反応混合物を0℃まで冷却し、そしてヨードメタン(0.25mL,3.98mmol)を添加した。4分後、この反応混合物をDCMで希釈し、そしてこれをEliteで濾過した。その濾液を濃縮して残渣にし、これをジエチルエーテルに溶解した。その有機溶液を10%のHClおよびブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(20%~80% EtOAc/Hex)により精製して、表題化合物を得た(479mg,53%)。

10

【3920】

4-メトキシメチル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル:4-メトキシメチル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-メチルエステル(461mg,1.68mmol)をMeOH(17mL)に溶解し、そしてLiOH(H₂O中1M,8.5mL,8.5mmol)を添加した。室温で5時間攪拌した後に、そのMeOHを減圧下で除去した。その水溶液を分液漏斗に注ぎ、1MのHCl(9mL,9mmol)で希釈し、そしてDCM(3回)で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をMeCN(17mL)に溶解し、そして2,4'-ジプロモアセトフェノン(514mg,1.85mmol)、およびトリエチルアミン(0.258mL,1.85mmol)で処理した。2時間攪拌した後に、その溶媒を除去し、そしてその固体をEtOAcに懸濁させた。その有機層を飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(15%~35% EtOAc/Hex)により精製して、表題化合物を得た(746mg,97%)。

20

【3921】

2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メトキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:4-メトキシメチル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(4-ブロモ-フェニル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル(746mg,1.63mmol)をPhMe(16mL)に溶解し、そしてNH₄OAc(2.52g,32.7mmol)で処理した。この攪拌混合物を19時間還流し、次いで室温まで冷却し、そしてEtOAcで希釈した。その有機相を飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(35%~65% EtOAc/Hex)により精製して、表題化合物を得た(334mg,47%)。

30

【3922】

(1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メトキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メトキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(334mg,0.765mmol)をDCM(4mL)に溶解し、そしてHCl(ジオキサン中4.0M,0.960mL,3.83mmol)で処理した。2.5時間後、この溶液を濃縮し、そしてその残渣を2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(146mg,0.832mmol)およびHATU(316mg,0.832mmol)で処理した。その固体をDMF(4mL)に懸濁させ、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、その後、トリエチルアミン(0.67mL,3.83mmol)を滴下の様式で添加した。30分後、この混合物を室温まで温めた。さらに1時間後、これをEtOAcで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄した。次いで、これをMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(80%~100% EtOAc/Hex)により精製して、表題化合物を得た(369mg,98%)。

40

【3923】

[1-(4-メトキシメチル-2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:(1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イ

50

ル]-4-メトキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(348mg,0.705mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(269mg,1.06mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(52mg,0.0705mmol)およびKOAc(208g,2.12mmol)をジオキサン中で合わせ、そしてN₂を吹き込むことにより12分間脱気した。次いで、この反応混合物を90℃で18時間攪拌し、室温まで冷却し、そしてEtOAcで希釈した。この有機混合物を飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、その後、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(80%~100% EtOAc/Hex)により精製して、表題化合物を得た(297mg,78%)。

【3924】

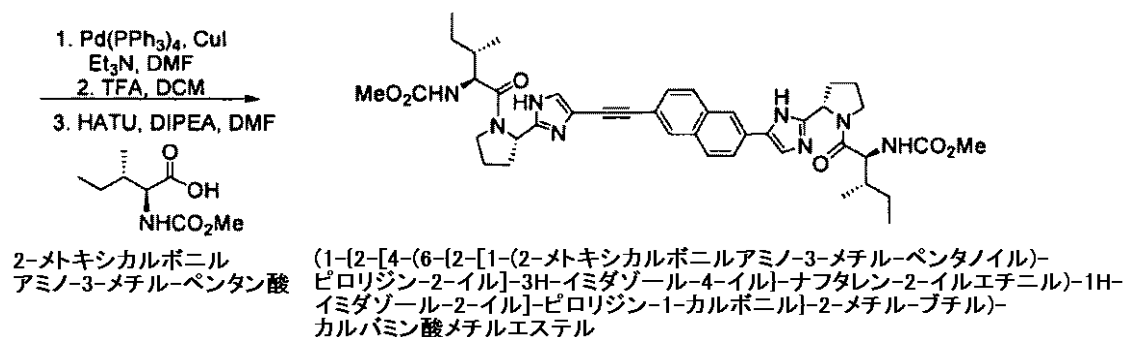
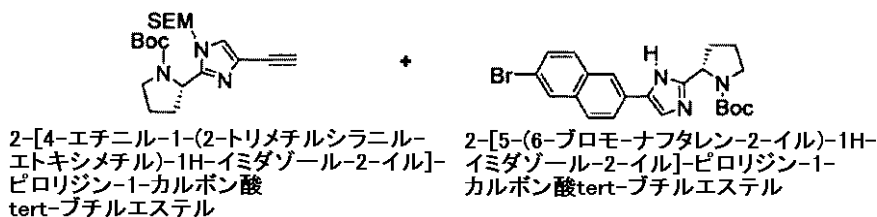
[1-(2-{5-[4-(6-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-4-メトキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:[1-(4-メトキシメチル-2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(132mg,0.244mmol)、(1-{6-[5-(6-プロモ-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(154mg,0.293mmol)、Pd(PPh₃)₄(28mg,0.0244mmol)およびK₂CO₃(H₂O中2M,0.488mL,0.976mmol)を1,2-ジメトキシエタン(5mL)中で合わせた。この混合物を、N₂を12分間吹き込んで脱気し、次いで、85℃まで4時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応混合物をEtOAcで希釈し、次いで水およびブラインで洗浄した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をHPLCにより精製して、表題化合物を得た(118mg,56%)。MS (ESI) m/z 859 [M + H]⁺。

【3925】

(実施例HA)

【3926】

【化885】



【3927】

(1-{2-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ペンタノイル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-ブチル)-カルバミン酸メチルエステル:2-[4-エチニル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(192mg,0.490mmol)、2-[5-(6-プロモ-ナフタレン

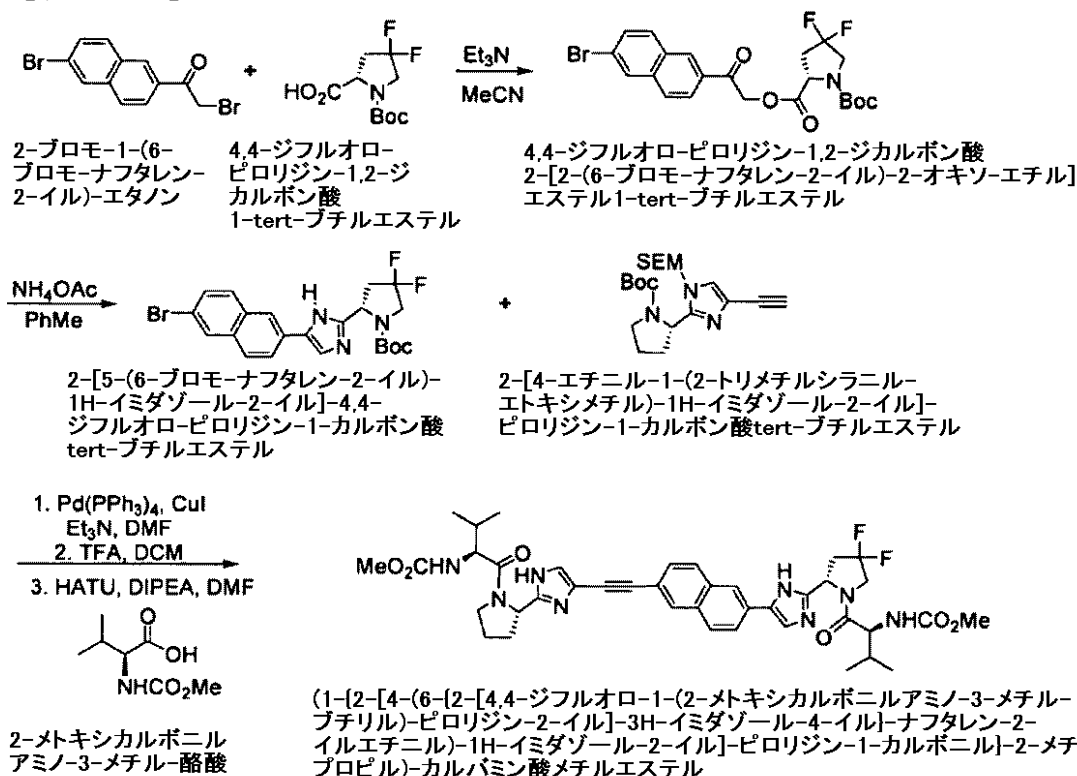
-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(260mg, 0.588mmol)、Pd(PPh₃)₄(57mg, 0.0490mmol)、CuI(19mg, 0.0980mmol)およびEt₃N(0.683mL, 4.90mmol)をDMF(5mL)中で合わせた。この攪拌反応混合物を10分間脱気し、次いで、80℃まで3時間加熱し、その後、これをEtOAcで希釈し、H₂Oおよびブラインで洗浄した。その有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(45%~75% EtOAc/Hex)により精製して、ナフチルアルキン化合物を得た(147mg, 40%)。この生成物をDCM(10mL)に溶解し、そしてTFA(5mL)で処理した。20時間攪拌した後に、この混合物を濃縮した。その残渣を遊離塩基化し、次いで2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ペンタン酸(52mg, 0.276mmol)、HATU(84mg, 0.222mmol)およびDMF(2mL)で処理した。この攪拌混合物を0℃まで冷却し、そしてDIPEA(0.160mL, 0.923mmol)を滴下により添加した。この反応物をゆっくりと一晩かけて室温にした。30時間後、6滴の5M NaOHを添加し、そしてこの混合物を20分間攪拌し、その後、これをEtOAcで希釈し、そして1MのLiOHおよびブラインで洗浄した。その有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をHPLCにより精製して、表題化合物を得た(33mg, 22%)。MS (ESI) m/z 765 [M + H]⁺。

【3928】

(実施例HB)

【3929】

【化886】



【3930】

4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル:2-ブromo-1-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-エタノン(1g, 3.07mmol)および4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(849mg, 3.38mmol)を、MeCN(15mL)に懸濁させ、そしてEt₃N(0.45mL, 3.22mmol)で処理した。一晩攪拌した後に、この反応混合物を濃縮した。得られた残渣をEtOAcに溶解し、そして水、飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗製物質をシリカカラムクロマトグラフィー(0%~20% EtOAc/Hex)により精製して、表題化合物を得た(1.27g, 83%)。

【3931】

2-[5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル(1.2g, 2.41mmol)を、NH₄OAc(3.72g, 96.4mmol)およびPhMe(48mL)で処理した。この反応混合物を、攪拌しながら18時間還流した。この時間の後に、これを室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄した。濾過および濃縮により粗製残渣を得、これをシリカカラムクロマトグラフィー(20%~60% EtOAc/Hex)により精製して、表題化合物を得た(803mg, 70%)。

【3932】

(1-{2-[4-(6-{2-[4,4-ジフルオロ-1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イルエチニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2-[4-エチニル-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(199mg, 0.508mmol)、2-[5-(6-ブromo-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4,4-ジフルオロ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(364mg, 0.762mmol)、Pd(PPh₃)₄(118mg, 0.102mmol)、CuI(19mg, 0.102mmol)およびトリエチルアミン(0.71mL, 5.08mmol)をDMF(5mL)に懸濁させた。この反応混合物を、N₂を吹き込んで脱気し、次いで80℃まで4時間加熱した。この時間の後、この混合物を室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、そして水、飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。粗製物質をシリカカラムクロマトグラフィー(50%~100% EtOAc/Hex)により精製して、ナフチルアルキンを得た(284mg, 71%)。この物質の一部分(123mg, 0.156mg)をEtOH(4mL)に溶解し、そして濃HClで処理した。この反応混合物を、18時間還流しながら攪拌した。次いで、この溶液を濃縮した。得られた残渣を2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(60mg, 0.343mmol)およびHATU(130mg, 0.343mmol)で処理し、DMF(3mL)に懸濁させ、そして0℃まで冷却した。DIPEA(0.272mL, 1.56mmol)を滴下により添加した。4時間攪拌した後に、NaOH(H₂O中5M, 0.300mL, 1.5mmol)を添加した。この混合物を3時間攪拌し、次いでEtOAcで希釈し、そして1MのLiOH(2回)、次いでブラインで洗浄した。その有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。次いで、その粗製残渣をHPLCにより精製して、表題化合物を得た(53mg, 44%)。MS (ESI) m/z 773 [M + H]⁺。

【3933】

(実施例HC)

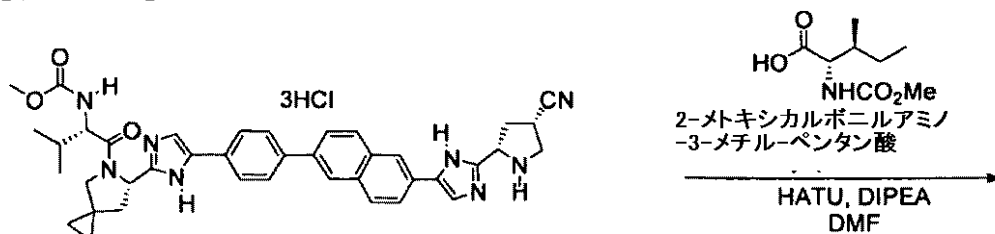
【3934】

10

20

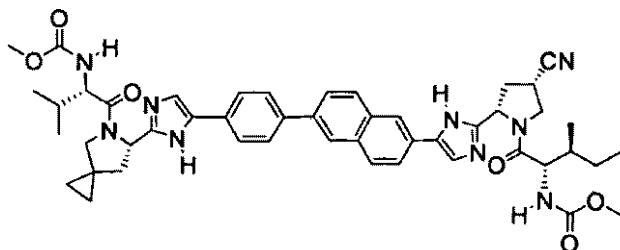
30

【化 8 8 7】



(1-[6-[5-(4-[6-[2-(4-シアノ-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル-三塩酸塩

10



[1-(4-シアノ-2-[5-[6-(4-[2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-ブチル]-カルバミン酸メチルエステル

20

【 3 9 3 5】

[1-(4-シアノ-2-{5-[6-(4-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-ブチル]-カルバミン酸メチルエステル:(1-{6-[5-(4-{6-[2-(4-シアノ-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル-三塩酸塩(148mg,0.187mmol)、2-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ペンタン酸(42mg,0.224mmol)およびHATU(78mg,0.206mmol)をDMF(2mL)中で合わせ、そして0℃まで冷却した。DIPEA(0.163mL,0.935mmol)を滴下により添加した。この反応混合物を室温までゆっくりと温めた。12時間後、これをEtOAcで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃、次いでブラインで洗浄した。その有機相をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をHPLCにより精製して、表題化合物を得た(80mg,50%)。MS (ESI) m/z 854 [M + H]⁺。

30

【 3 9 3 6】

(実施例HD)

【 3 9 3 7】

4-ヒドロキシメチル-ピロリジン
 -1,2-ジカルボン酸
 1-tert-ブチルエステル
 2-メチルエステル

ジフルオロ-フルオロ
 スルホニル-酢酸 Cul
 MeCN

4-ジフルオロメチル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸
 1-tert-ブチルエステル
 2-メチルエステル

1. LiOH, H₂O/MeOH
 2. 2,2,4,4-ジブロモアセトフェン
 トリエチルアミン, MeCN

4-ジフルオロメチル-ピロリジン
 -1,2-ジカルボン酸
 2-[2-(4-プロモ-フェニル)]
 -2-オキソ-エチル]エステル
 1-tert-ブチルエステル

NH₄OAc
 PhMe

2-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール
 -2-イル]-4-ジフルオロメチル-ピロリジン-
 1-カルボン酸tert-ブチルエステル

1. HCl, ジオキサン /DCM
 2. HATU, DIPEA, DMF

2-メトキシカルボニルアミノ
 -3-メチル-酪酸

(1-[2-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-
 イミダゾール-2-イル]-4-ジフルオロメチル-
 ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-
 プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

[2-メチル-1-(2-[5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]
 ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール
 -2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-
 カルバミン酸メチルエステル

Pd(PPh₃)₄,
 K₂CO₃
 H₂O, DME

(1-[4-ジフルオロメチル-2-[5-(4'-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-
 3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ピフェニル-
 4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-
 カルバミン酸メチルエステル

4-ジフルオロメトキシメチル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-メチルエステル:4-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-メチルエステル(584mg, 2.25mmol)およびCuI(86mg, 0.45mmol)を、MeCN(10mL)に懸濁させた。この反応混合物を45℃まで加熱し、そしてジフルオロ-フルオロスルホニル-酢酸(0.465mL, 4.5mmol)を30分間かけて滴下により添加した。攪拌をさらに3時間続け、その後、この反応混合物を室温まで冷却し、そして濃縮した。その残渣をEtOAcに取り、そして飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(19%~40% EtOAc/Hex)により精製して、表題化合物を得た(394mg, 57%)。

4-ジフルオロメトキシメチル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル:4-ジフルオロメトキシメチル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-メチルエステル(398mg, 1.29mmol)をMeOH

(8mL)に溶解し、そしてLiOH(H₂O中1M, 2mL, 2mmol)を添加した。室温で5時間攪拌した後に、そのMeOHを減圧下で除去した。この水溶液を分液漏斗に注ぎ、1MのHCl(2mL, 2mmol)で希釈し、そしてDCM(3回)で抽出した。合わせた有機物をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その残渣をMeCN(4mL)に溶解し、そして2,4'-ジブromoアセトフェノン(200mg, 0.719mmol)、およびトリエチルアミン(0.100mL, 0.719mmol)で処理した。15時間攪拌した後に、その溶媒を除去した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(10%~35% EtOAc/Hex)により精製して、表題化合物を得た(303mg, 94%)。

【3940】

2-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ジフルオロメトキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:4-ジフルオロメトキシメチル-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(4-プロモ-フェニル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル(303mg, 0.615mmol)をPhMe(12mL)に溶解し、そしてNH₄OAc(948mg, 12.3mmol)で処理した。この攪拌混合物を23時間還流し、次いで室温まで冷却し、そしてEtOAcで希釈した。その有機相を飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(25%~50% EtOAc/Hex)により精製して、表題化合物を得た(130mg, 45%)。

【3941】

(1-{2-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ジフルオロメトキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ジフルオロメトキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルをDCM(4mL)に溶解し、そしてHCl(ジオキササン中4.0M, 1mL, 4mmol)で処理した。2.5時間後、この溶液を濃縮し、そしてその残渣を2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(55mg, 0.315mmol)およびHATU(120mg, 0.315mmol)で処理した。その固体をDMF(3mL)に懸濁させ、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、その後、トリエチルアミン(0.25mL, 1.43mmol)を滴下の様式で添加した。30分後、この混合物を室温まで温めた。さらに1時間後、これをEtOAcで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄した。次いで、これをMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(60%~100% EtOAc/Hex)により精製して、表題化合物を得た(92mg, 61%)。

【3942】

(1-{4-ジフルオロメトキシメチル-2-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:(1-{2-[5-(4-プロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ジフルオロメトキシメチル-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(42mg, 0.174mmol)、[2-メチル-1-(2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(95mg, 0.191mmol)、Pd(PPh₃)₄(20mg, 0.0174mmol)およびK₂CO₃(H₂O中2M, 0.191mL, 0.383mmol)を1,2-ジメトキシエタン(2mL)中で合わせた。この混合物を、N₂を12分間吹き込んで脱気し、次いで85℃まで4時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応混合物をEtOAcで希釈し、次いで水およびブラインで洗浄した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をHPLCにより精製して、表題化合物を得た(42mg, 30%)。MS (ESI) m/z 819 [M + H]⁺。

【3943】

(実施例HE)

【3944】

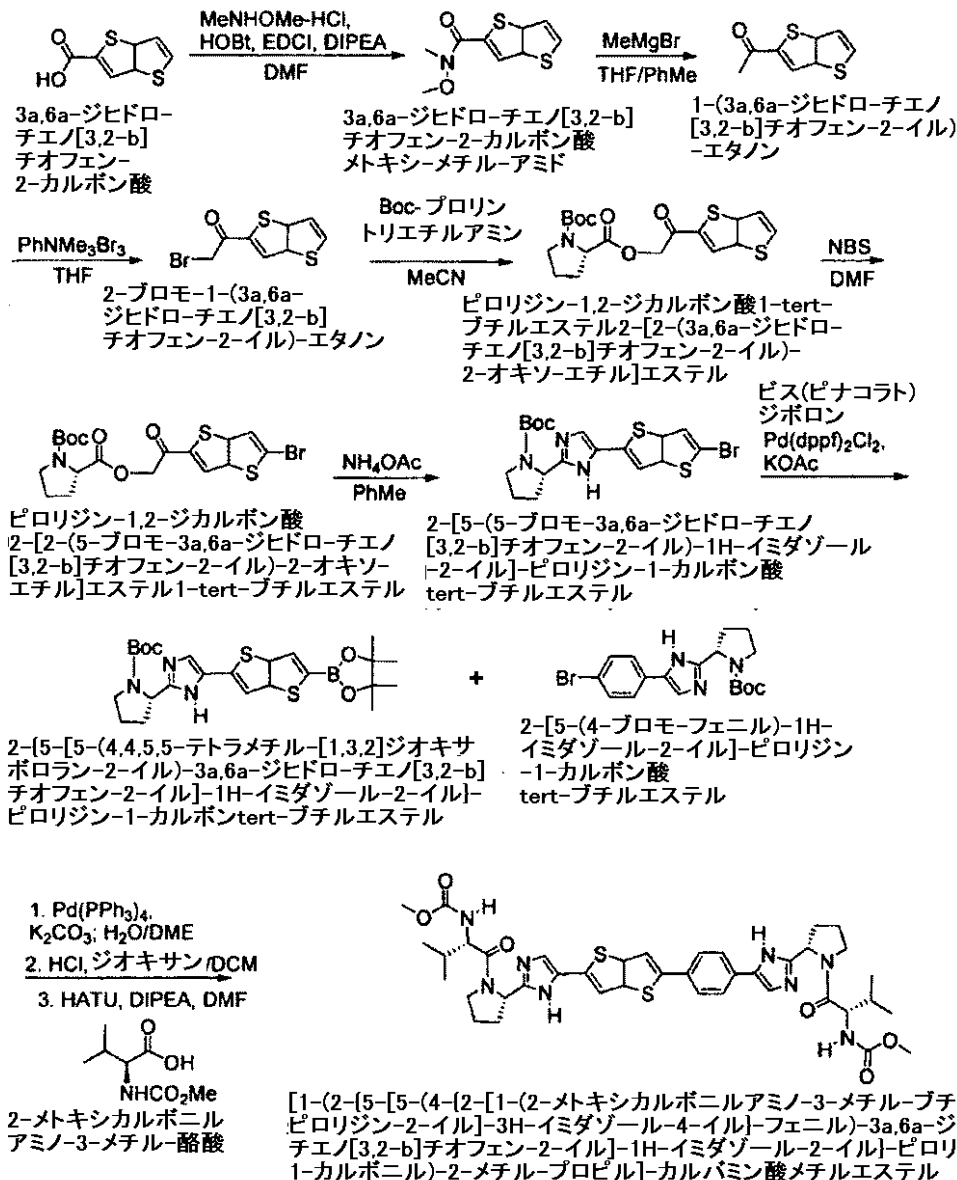
10

20

30

40

【化 8 8 9】



10

20

30

40

50

【 3 9 4 5】

3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド: 3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-カルボン酸(2g, 10.86mmol)、MeNHOMe-HCl(1.06g, 10.86mmol)、HOBT(1.47g, 10.86mmol)およびDIPEA(5.9mL, 33.67mmol)をDMF(40mL)中で合わせた。この攪拌混合物に、EDCI(2.72g, 14.12mmol)を添加した。5時間後、EtOAc(100mL)を添加し、そしてその有機物を飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(20%~45% EtOAc/Hex)により精製して、表題化合物を得た(1.98g, 80%)。

【 3 9 4 6】

1-(3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル)-エタノン: 3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド(1.955g, 8.60mmol)をTHFに溶解した。この攪拌溶液を0℃まで冷却し、その後、メチルマグネシウムブロミド(PhMe中1.4M, 8.6mL, 12.04mmol)を添加した。この反応物を一晩かけて次第に室温まで温め、次いでこれを、10%のHClの添加によりクエンチした。その水相をジエチルエーテルで抽出した。その有機相をブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して、表題化合物を得た(1.98g, 80%)。

【 3 9 4 7】

2-ブロモ-1-(3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル)-エタノン: 1-(3a,6a-

ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル)-エタノン(453mg, 2.48mmol)をTHF(12mL)に溶解し、そしてフェニルトリメチルアンモニウムトリブロミド(932mg, 2.48mmol)を添加した。1時間攪拌した後に、この懸濁物をCELITEで濾過した。その濾液をジエチルエーテルで希釈し、次いで飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、次いでMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮して表題化合物を得、これをさらに精製せずに持ち越した。

【3948】

ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-[2-(3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステル:粗製2-ブロモ-1-(3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル)-エタノン(出発物質からの完全な転換を仮定して2.48mmol)をBoc-プロリンおよびMeCN(25mL)で処理した。トリエチルアミンを添加し、そしてこの溶液を室温で1時間攪拌し、次いで濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(14%~35% EtOAc/Hex)により精製して、表題化合物を得た(595mg, 61%)。

10

【3949】

ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(5-ブロモ-3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル:ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-[2-(3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステル(595mg, 1.5mmol)をDMF(7.5mL)に溶解し、そしてN-ブロモスクシンイミド(295mg, 1.65mmol)で処理した。この反応混合物を室温で4日間攪拌し、次いでEtOAcで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(20%~50% EtOAc/Hex)により精製して、表題化合物を得た(469mg, 66%)。

20

【3950】

2-[5-(5-ブロモ-3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:ピロリジン-1,2-ジカルボン酸2-[2-(5-ブロモ-3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル)-2-オキソ-エチル]エステル1-tert-ブチルエステル(480mg, 1.01mmol)をPhMe(10mL)および酢酸アンモニウム(1.56g, 20.24mmol)で処理した。この反応混合物を攪拌しながら16時間還流し、次いで室温まで冷却した。EtOAcを添加し、そしてその有機相を飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄した。これをMgSO₄で乾燥させた後に、これを濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(25%~60% EtOAc/Hex)により精製して、表題化合物を得た(378mg, 82%)。

30

【3951】

2-{5-[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)-3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2-[5-(5-ブロモ-3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(273mg, 0.598mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.228mg, 0.897mmol)、Pd(dppf)₂Cl₂(44mg, 0.0598mmol)およびKOAc(176mg, 1.79mmol)をジオキサン中で合わせ、そしてN₂を吹き込むことにより12分間脱気した。次いで、この反応混合物を85°Cで2.5時間攪拌し、室温まで冷却し、そしてEtOAcで希釈した。この有機混合物を飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、その後、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(25%~60% EtOAc/Hex)により精製して、表題化合物を得た(0.159g, 53%)。この生成物には、等モル量の副生成物が混入していた。この副生成物は、タンパク質脱臭素化された(proteodebrominated)出発物質であると考えられた。

40

【3952】

[1-(2-{5-[5-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:2-{5-[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)-3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-

50

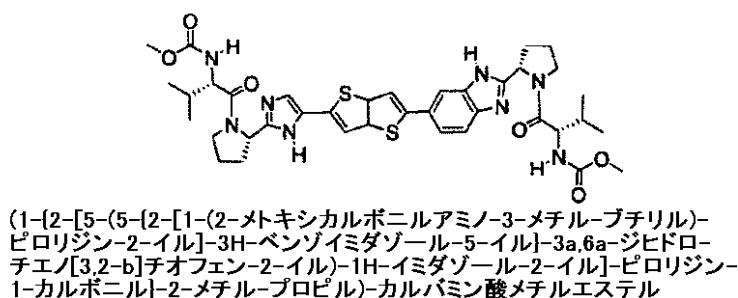
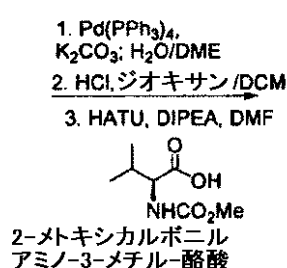
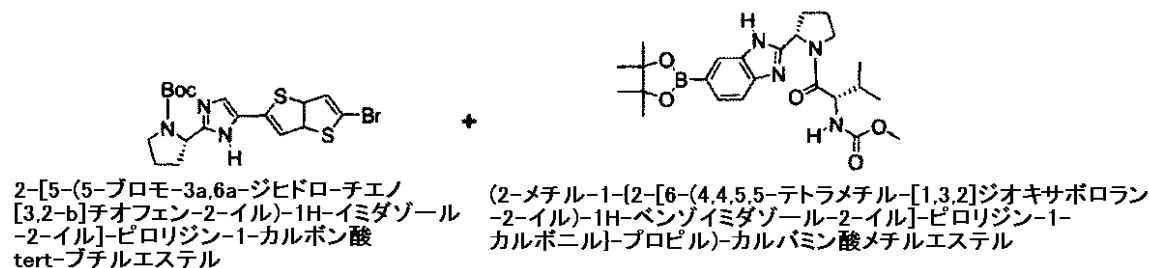
ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(159mg,0.317mmol)、2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(124mg,0.317mmol)、Pd(PPh₃)₄(37mg,0.0317mmol)およびK₂CO₃(H₂O中2M,0.32mL,0.64mmol)を1,2-ジメトキシエタン(3mL)中で合わせ、そしてN₂を10分間吹き込むことにより脱気した。この攪拌反応混合物を85℃まで3.5時間温め、次いで室温まで冷却し、そしてEtOAcで希釈した。その有機相を飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、その後、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(EtOAc、次いで5% MeOH/DCM)により精製して、Suzukiカップリングした生成物を得た(89mg,41%)。この物質をDCM(4mL)に溶解し、そしてHCl(ジオキサン中4M,1mL,4mmol)で処理した。73分間攪拌した後に、この反応混合物をEtOAcで希釈し、そしてその固体を濾別し、そしてEtOAcですすいだ。その固体を乾燥させ、次いで2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(37mg,0.212mmol)、HATU(81mg,0.212mmol)およびDMF(2mL)と合わせた。この攪拌反応混合物を0℃まで冷却し、そしてDIPEA(0.17mL,0.96mmol)を滴下により添加した。15分後、これを室温まで温めた。17時間後、この反応混合物をEtOAcで希釈した。その有機相を飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、その後、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をHPLCにより精製して、表題化合物を得た(23mg,22%)。MS (ESI) m/z 801 [M + H]⁺。

【3953】

(実施例HF)

【3954】

【化890】



【3955】

(1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2-[5-(5-ブromo-3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(100mg,0.219mmol)、(2-メチル-1-{2-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(117mg,0.283mmol)、Pd(PPh₃)₄(51mg,0.0438mmol)およびK₂CO₃(H₂O中2M,0.33mL,0.66mmol)を1,2-ジメトキシエタン(4mL)中で合わせ、そしてN₂を10分間吹き込むことにより脱気した。この攪拌反応混合物を85℃で3.5時間まで温め、次いで室温まで冷却し、そしてEtOAcで希釈した。その有機相を飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、その後

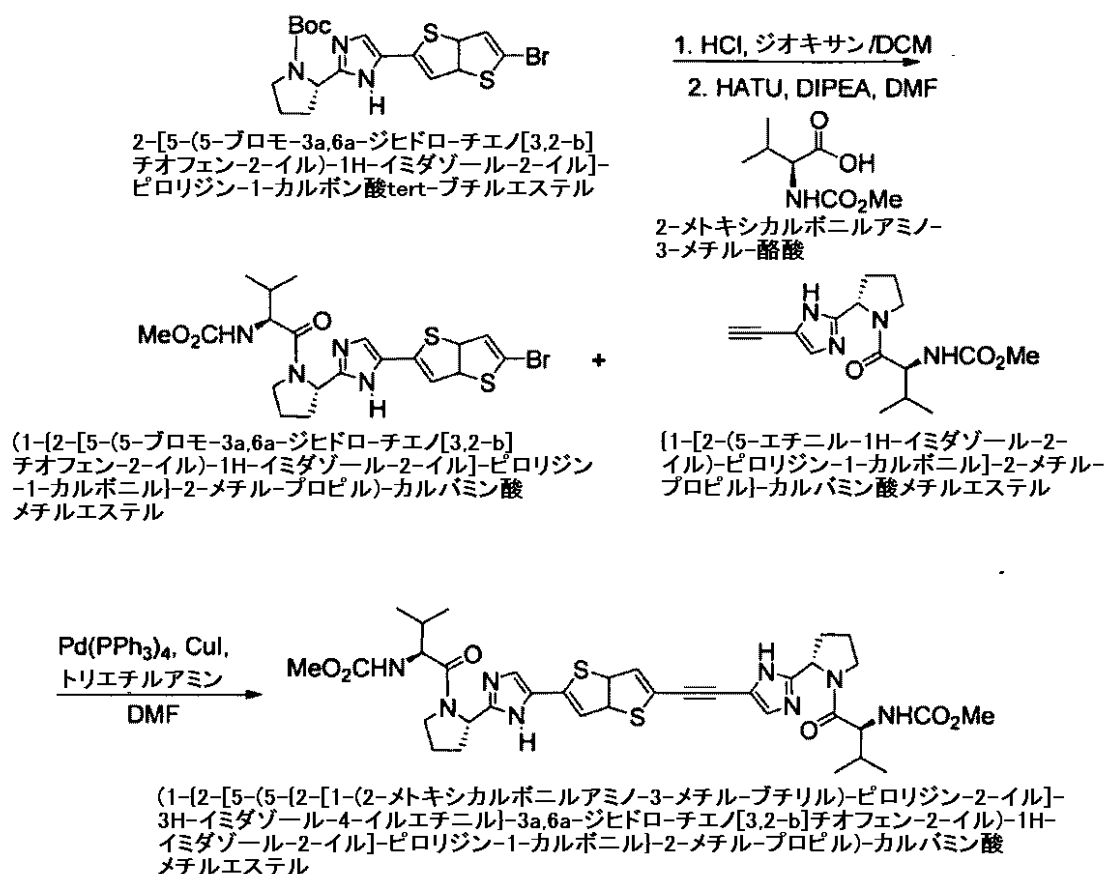
、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(EtOAc)により精製して、Suzukiカップリングした生成物を得た(71mg, 49%)。この物質をDCM(4mL)に溶解し、そしてHCl(ジオキサン中4M, 1mL, 4mmol)で処理した。97分間攪拌した後に、この反応混合物を濃縮した。その固体を乾燥させ、次いで2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(39mg, 0.225mmol)、HATU(86mg, 0.225mmol)およびDMF(4mL)と合わせた。この攪拌反応混合物を0℃まで冷却し、そしてDIPEA(0.18mL, 1.07mmol)を滴下により添加した。30分後、これを室温まで温めた。12分後、この反応混合物をEtOAcで希釈した。その有機相を飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、その後、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をHPLCにより精製して、表題化合物を得た(32mg, 39%)。MS (ESI) m/z 775 [M + H]⁺。

【3956】

(実施例HG)

【3957】

【化891】



【3958】

(1-[2-[5-(5-ブロモ-3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:2-[5-(5-ブロモ-3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(250mg, 0.548mmol)をDCM(4mL)に溶解し、そしてHCl(ジオキサン中4M, 1mL, 4mmol)で処理した。1.5時間攪拌した後に、この反応混合物を濃縮した。その固体を乾燥させ、次いで2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(106mg, 0.603mmol)、HATU(229mg, 0.603mmol)およびDMF(6mL)と合わせた。この攪拌反応混合物を0℃まで冷却し、そしてDIPEA(0.48mL, 2.74mmol)を滴下により添加した。50分後、これを室温まで温めた。12分後、この反応混合物をEtOAcで希釈した。その有機相を飽和水性NaHCO₃およびブラインで洗浄し、その後、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィーにより精製して、表題

化合物を得た(252mg, 90%)。

【3959】

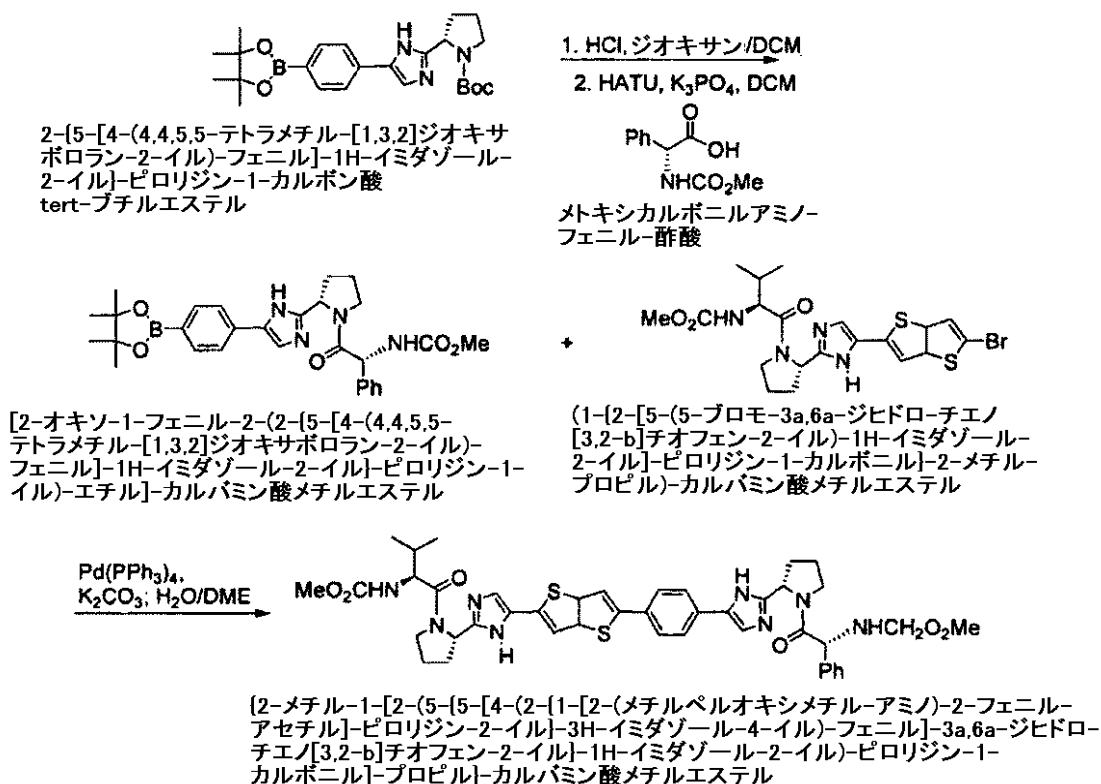
(1-{2-[5-(5-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イルエチニル}-3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:(1-{2-[5-(5-ブromo-3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(140mg, 0.440mmol)、{1-[2-(5-エチニル-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(130mg, 0.254mmol)、Pd(PPh₃)₄(29mg, 0.0254mmol)、CuI(10mg, 0.0508mmol)およびトリエチルアミン(0.354mmol, 2.54mmol)をDMF(2.5mL)中で合わせ、そしてN₂で17分間脱気した。この反応物を、85℃まで4時間加熱し、次いで室温まで冷却し、EtOAcで希釈し、そして飽和水性NaHCO₃(2回)およびブラインで洗浄した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をHPLCクロマトグラフィーにより精製して、表題化合物を得た(34mg, 18%)。MS (ESI) m/z 749 [M + H]⁺。

【3960】

(実施例HH)

【3961】

【化892】



【3962】

[2-オキソ-1-フェニル-2-(2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル:2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(530mg, 1.21mmol)をDCM(4mL)に溶解し、そしてHCl(ジオキサン中4M, 1mL, 4mmol)で処理した。この反応混合物を室温で19時間攪拌し、次いで、その固体を濾別し、そしてDCMですすいだ。徹底的に乾燥させた後に(461mg, 92%)、この固体の一部分(200mg, 0.485mmol)をメトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸(122mg, 0.582mmol)と合わせ、そしてHATU(221mg, 0.582mmol)をDCM(5mL)に懸濁させ、そしてK₃PO₄(309mg, 1.455mmol)を添加した。24攪拌した後

に、この反応混合物をEtOAcで希釈し、そして1MのLiOHおよびブラインで洗浄した。その有機層をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、そして濃縮した。その粗製残渣をシリカカラムクロマトグラフィー(75%~100% EtOAc)により精製して、表題化合物を得た(204mg, 79%)。

【3963】

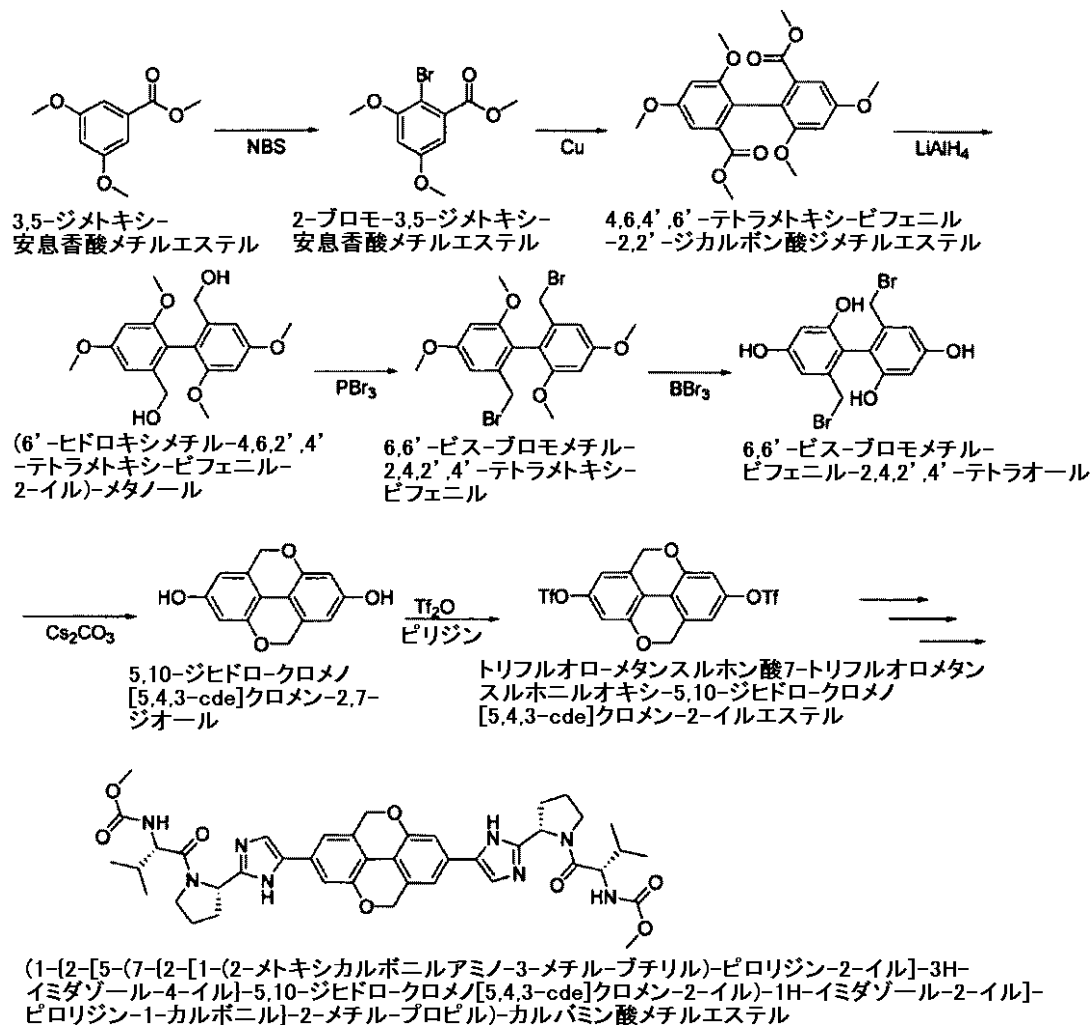
{2-メチル-1-[2-(5-{5-[4-(2-{1-[2-(メチルペルオキシメチル-アミノ)-2-フェニル-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:[2-オキソ-1-フェニル-2-(2-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-イル)-エチル]-カルバミン酸メチルエステル(204mg, 0.385mmol)、(1-{2-[5-(5-
10
プロモ-3a,6a-ジヒドロ-チエノ[3,2-b]チオフェン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(137mg, 0.268mmol)、Pd(PPh₃)₄(31mg, 0.0268mmol)およびK₂CO₃(H₂O中2M, 0.4mL, 0.8mmol)を1,2-ジメトキシエタン(2.7mL)中で合わせた。N₂を吹き込むことによる10分間の脱気後、この反応混合物を、85℃まで19時間加熱した。この時間の後に、これを冷却してMeOHで希釈した。この懸濁物をチオールSPEカートリッジで濾過してパラジウムを除去し、次いで濃縮した。その粗製残渣をHPLCにより精製して、表題化合物を得た(103mg, 46%)。MS (ESI) m/z 835 [M + H]⁺。

【3964】

(実施例HI)

【3965】

【化893】



【3966】

2-ブロモ-3,5-ジメトキシ-安息香酸メチルエステル:3,5-ジメトキシ-安息香酸メチルエステル(4.0g)をMeCN(28mL)に溶解し、そしてNBS(4.4g)を0℃で添加した。室温で3時間攪拌した後に、飽和Na₂SO₃(15mL)を添加した。この混合物を減圧下でエバポレートし、そしてエーテル(1回,500mL)で抽出した。溶媒を除去した後に、この粗製物質を、10%~40%の酢酸エチルおよびヘキサンの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、2-ブロモ-3,5-ジメトキシ-安息香酸メチルエステル(5.2g,93%)を透明な油状物として得た。

【3967】

4,6,4',6'-テトラメトキシ-ビフェニル-2,2'-ジカルボン酸ジメチルエステル:2-ブロモ-3,5-ジメトキシ-安息香酸メチルエステル(5.2g)をDMF(16mL)に溶解し、そしてCu粉末(2.4g)を添加した。150℃で3日間攪拌した後に、この混合物を濾過し、そして減圧下でエバポレートした。粗製物質を、30%~60%の酢酸エチルおよびヘキサンの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、4,6,4',6'-テトラメトキシ-ビフェニル-2,2'-ジカルボン酸ジメチルエステル(2.5g,68%)を透明な油状物として得た。

【3968】

(6'-ヒドロキシメチル-4,6,2',4'-テトラメトキシ-ビフェニル-2-イル)-メタノール:4,6,4',6'-テトラメトキシ-ビフェニル-2,2'-ジカルボン酸ジメチルエステル(2.5g)をTHF(96mL)に溶解し、そしてTHF中1MのLiAlH₄(9.6mL)を添加した。室温で一晩攪拌した後に、この混合物を水でクエンチし、そして2NのHCl(24mL)を添加した。この混合物を減圧下でエバポレートし、そしてDCM(300mL)および水(200mL)で分配した。その有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、そしてDCMで結晶化させて、(6'-ヒドロキシメチル-4,6,2',4'-テトラメトキシ-ビフェニル-2-イル)-メタノール(1.7g,77%)を単青色の白色の単斜晶系結晶として得た。

【3969】

6,6'-ビス-ブロモメチル-2,4,2',4'-テトラメトキシ-ビフェニル:(6'-ヒドロキシメチル-4,6,2',4'-テトラメトキシ-ビフェニル-2-イル)-メタノール(779mg)をDCM(5.8mL)に溶解し、そしてPBr₃(527μl)を0℃でゆっくりと添加した。0℃で30分間、そして室温で1時間攪拌した後に、H₂O(40mL)を添加した。この混合物をエーテル(1回,50mL)で抽出した。溶媒を除去した後に、この粗製物質を、10%~40%の酢酸エチルおよびヘキサンの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、6,6'-ビス-ブロモメチル-2,4,2',4'-テトラメトキシ-ビフェニル(700mg,65%)を粘性油状物として得た。

【3970】

6,6'-ビス-ブロモメチル-ビフェニル-2,4,2',4'-テトラオール:6,6'-ビス-ブロモメチル-2,4,2',4'-テトラメトキシ-ビフェニル(685mg)をDCM(3.0mL)に溶解し、そしてDCM中1MのBBr₃(16.4mL)をゆっくりと添加した。2日間攪拌した後に、この混合物を氷上に注ぎ、そして濃縮した。粗製物質をさらに精製せずに次の工程のために使用した。

【3971】

5-10-ジヒドロ-クロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2,7-ジオール:粗製6,6'-ビス-ブロモメチル-ビフェニル-2,4,2',4'-テトラオールをDMF(30mL)に溶解し、そしてCs₂CO₃(1.9g)を添加した。室温で1時間攪拌した後に、この混合物を1NのHCl(100mL)および酢酸エチル(100mL)で分配し、そして酢酸エチル(3回,100mL)で抽出した。溶媒を除去した後に、この粗製物質を、10%~15%メタノールおよびDCMの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、5-10-ジヒドロ-クロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2,7-ジオール(301mg,84%)を白色固体として得た。

【3972】

トリフルオロ-メタンスルホン酸7-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-5,10-ジヒドロ-クロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イルエステル:5-10-ジヒドロ-クロメノ[5,4,3-cde]

10

20

30

40

50

クロメン-2,7-ジオール(290mg)をDCM(12mL)に溶解し、そしてTf₂O(1.2mL)およびピリジン(969 μl)を添加した。室温で一晩攪拌した後に、この混合物を2NのHCl(50mL)およびDCM(50mL)で分配し、そして2NのHCl(2×50mL)および飽和重炭酸ナトリウム(1×50mL)で洗浄した。溶媒を除去した後に、得られた油状物を、0%~30%酢酸エチルおよびヘキサンの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、トリフルオロ-メタンスルホン酸7-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-5,10-ジヒドロ-クロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イルエステル(472mg, 78%)をオフホワイトの固体として得た。

【3973】

(1-{2-[5-(7-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-5,10-ジヒドロ-クロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:(1-{2-[5-(2-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-6-H-ジベンゾ[c,h]クロメン-8-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した方法に従って、トリフルオロ-メタンスルホン酸7-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-5,10-ジヒドロ-クロメノ[5,4,3-cde]クロメン-2-イルエステルをトリフルオロ-メタンスルホン酸2-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-6-H-ジベンゾ[c,h]クロメン-8-イルエステルの代わりに使用して、表題化合物を調製した。

10

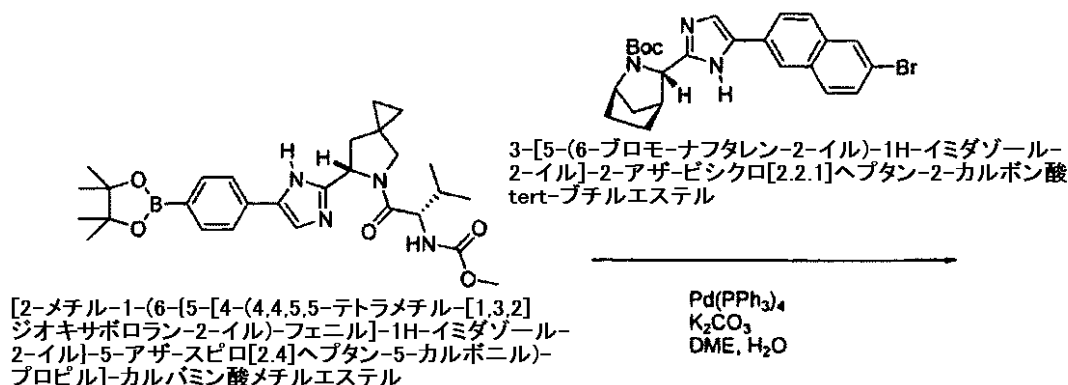
20

【3974】

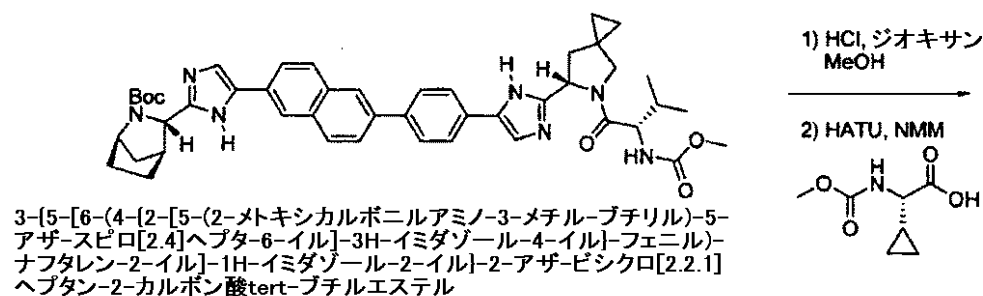
(実施例HJ)

【3975】

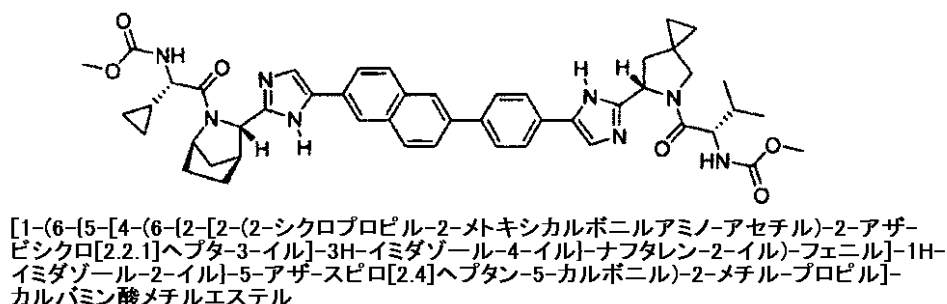
【化 8 9 4】



10



20



【 3 9 7 6】

30

3-[5-[6-(4-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル。[2-メチル-1-(6-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.95g, 1.82mmol)および3-[5-(6-ブロモ-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.96g, 1.82mmol, 1当量)のDME(20mL)中の溶液に、 K_2CO_3 (水性, 2M, 3.6mL, 7.2mmol, 4当量)および $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (0.11g, 0.09mmol, 0.05当量)を添加した。このスラリーをアルゴンで5分間脱気し、そして80℃まで12時間加熱した。得られた反応混合物をEtOAcで希釈し、そして水で洗浄した。その水層をEtOAcで逆抽出し、そして合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製油状物をカラムクロマトグラフィー(SiO_2 , 50→100%ヘキサン中EtOAc)により精製して、3-[5-[6-(4-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.53g, 37%)を黄色粉末として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for $\text{C}_{46}\text{H}_{53}\text{N}_7\text{O}_5$: 783.4 (M⁺); Found: 784.3 (M+H⁺)。

40

【 3 9 7 7】

50

[1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-シクロプロピル-2-メトキシカルボニルアミノ-アセチル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

エニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル。3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.05g, 0.06mmol)のMeOH(0.1mL)中のスラリーに、ジオキサン中のHCl(4M, 0.6mL)を添加した。得られた溶液を室温で1時間攪拌し、そして濃縮乾固させた。次いで、シクロプロピル-メトキシカルボニルアミノ-酢酸(0.02g, 0.09mmol, 1.5当量)およびCH₂Cl₂(0.6mL)を添加し、続いてHATU(0.03g, 0.08mmol, 1.25当量)およびNMM(0.05mL, 0.45mmol, 5当量)を添加した。得られた溶液を室温で18時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そして分取HPLC(Gemini, 15→40% H₂O中MeCN(0.1%ギ酸))により精製し、そして凍結乾燥させて、[1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-シクロプロピル-2-メトキシカルボニルアミノ-アセチル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.03g, 49%)を白色粉末として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₈H₅₄N₈O₆: 838.4 (M⁺); Found: 839.9 (M+H⁺). ¹H-NMR: 400MHz, (CDCl₃) δ: (mixture of rotomers) 8.22(s, 2H), 7.81-7.96(m, 10H), 7.63(d, 1H), 7.29(d, 1H), 5.18(t, 1H), 4.56(d, 1H), 3.96(t, 1H), 3.74(m, 1H), 3.51(s, 6H), 3.12(t, 1H), 2.48(s, 1H), 1.93-2.29(m, 6H), 1.58-1.77(m, 5H), 0.85(d, 3H), 0.80(d, 3H), 0.58(m, 4H), 0.34(m, 1H), 0.26(m, 1H), 0.03(m, 1H), -0.12(m, 1H)。

10

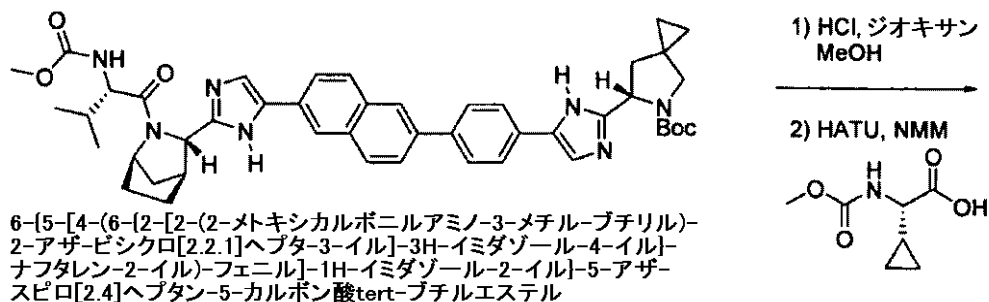
【3978】

(実施例HK)

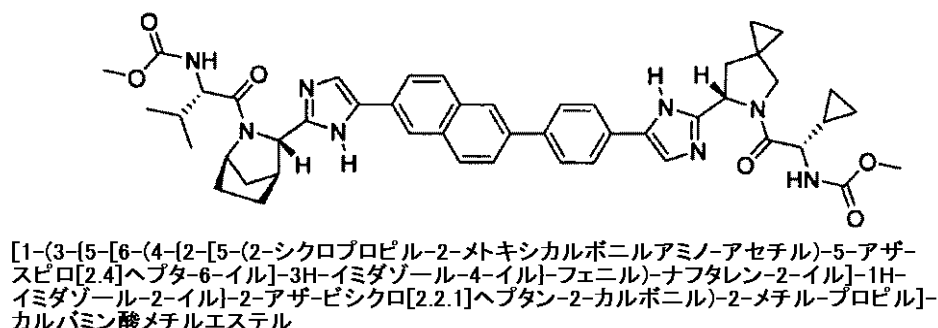
【3979】

【化895】

20



30



40

【3980】

[1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-シクロプロピル-2-メトキシカルボニルアミノ-アセチル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル。この化合物を、[1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-シクロプロピル-2-メトキシカルボニルアミノ-アセチル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メ

50

チルエステルについての手順に従って、6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.05g, 0.06mmol)を使用して調製し、[1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-シクロプロピル-2-メトキシカルボニルアミノ-アセチル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.02g, 46%)を白色粉末として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₈H₅₄N₈O₆: 838.4 (M⁺); Found: 839.9 (M+H⁺). ¹H-NMR: 400MHz, (CDCl₃) δ: (mixture of rotomers) 8.18(s, 2H), 7.80-7.91(m, 10H), 7.58(s, 1H), 7.14(d, 1H), 5.19(d, 1H), 4.50(d, 1H), 4.13(t, 1H), 3.57(m, 1H), 3.51(s, 6H), 3.28(m, 1H), 2.48(s, 1H), 1.94-2.04(m, 2H), 1.71-1.83(m, 5H), 1.42-1.49(m, 4H), 0.97(d, 3H), 0.87(d, 3H), 0.52-0.68(m, 4H), 0.33(m, 1H), 0.23(m, 1H), 0.03(m, 1H), -0.12(m, 1H)。

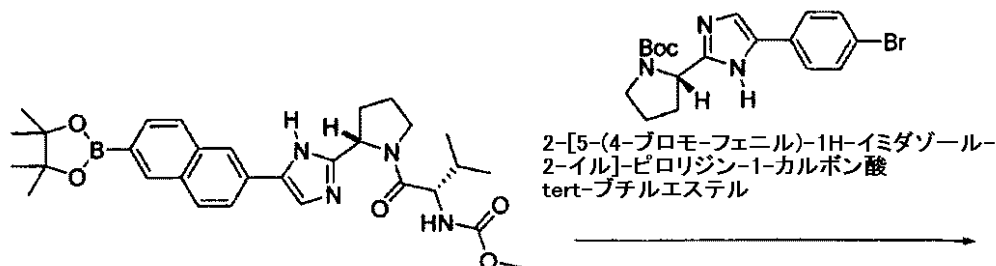
10

【3981】

(実施例HL)

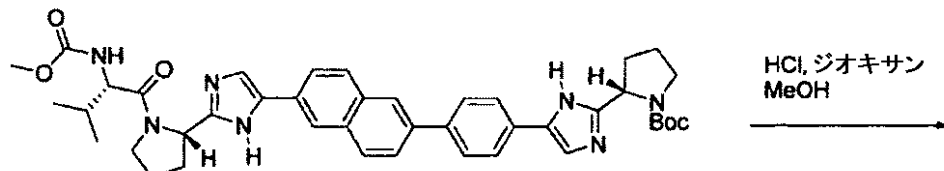
【3982】

【化 8 9 6】



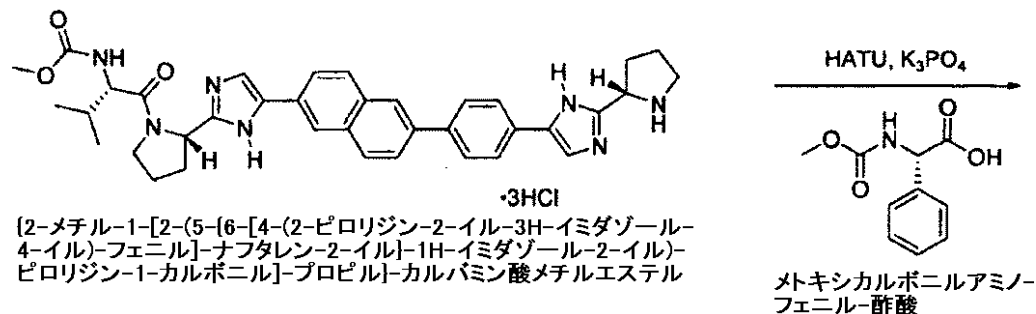
10

[2-メチル-1-(2-[5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

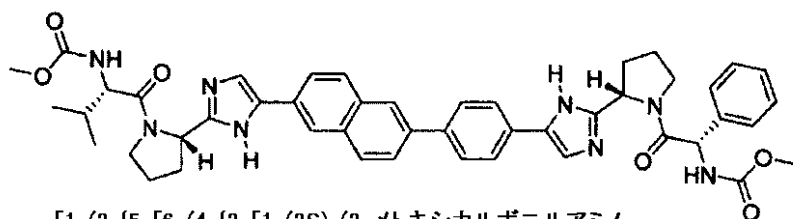


2-[5-[4-(6-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル

20



[2-メチル-1-[2-[5-[6-[4-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル



[1-(2-[5-[6-[4-(2-[1-(2S)-2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル]-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル]-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

30

【3 9 8 3】

2-[5-[4-(6-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル。2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.00g, 2.5mmol) および [2-メチル-1-(2-[5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル (1.97g, 3.6mmol, 1.5当量) のDME (12.5mL) 中の溶液に、 K_3PO_4 (水性, 2M, 3.9mL, 7.8mmol, 3当量)、 Pd_2dba_3 (0.12g, 0.13mmol, 0.05当量) およびキサントホス (Xantphos) (0.15g, 0.26mmol, 0.1当量) を添加した。このスラリーをアルゴンで5分間脱気し、そして80℃まで18時間加熱した。得られた反応混合物をEtOAc/MeOH (10:1) で希釈し、そしてCELITEで濾過した。この溶液を水およびブラインで洗浄した。その水層をEtOAcで逆抽出し、そして合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、そして濃縮した。その粗製油状物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , 50→100% ヘキサン中EtOAc) により精製して、2-[5-[4-(6

40

50

-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.93g,49%)を黄色粉末として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₂H₄₉N₇O₅: 731.4 (M⁺); Found: 732.9 (M+H⁺)。 10

【3984】

{2-メチル-1-[2-(5-{6-[4-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル。2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.1g,0.14mmol)のMeOH(0.15mL)中のスラリーに、ジオキサン中のHCl(4M,0.7mL)を添加した。得られた溶液を、室温で1時間攪拌し、そしてEt₂Oで希釈した。生じた沈殿物を濾過し、そして乾燥させて、{2-メチル-1-[2-(5-{6-[4-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル三塩酸塩(0.09g,87%)を白色粉末として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₃₇H₄₁N₇O₃: 631.3 (M⁺); Found: 632.7 (M+H⁺)。 10

【3985】

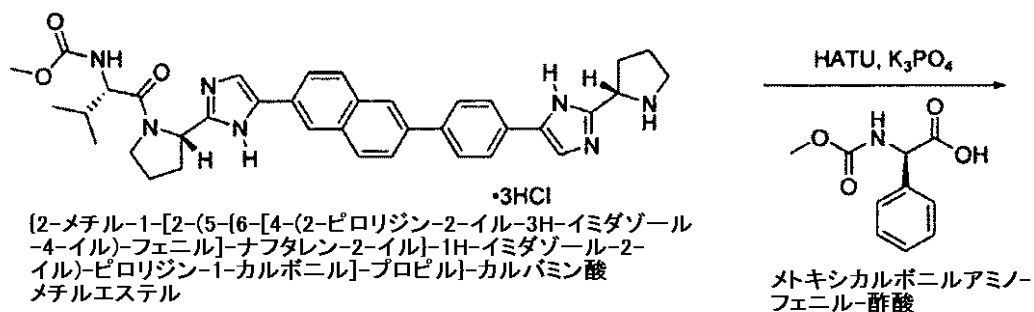
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル。{2-メチル-1-[2-(5-{6-[4-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(0.045g,0.06mmol)および(S)-メトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸(0.02g,0.09mmol,1.5当量)のCH₂Cl₂(0.6mL)中のスラリーに、HATU(0.03g,0.08、1.25当量)およびK₃PO₄(0.05g,0.22mmol,3当量)を添加した。この反応混合物を室温で18時間攪拌し、そしてCH₂Cl₂で希釈した。その塩を濾過し、そしてその濾液を濃縮した。その粗製油状物を分取HPLC(Gemini,15→40% H₂O(0.1%ギ酸)中MeCN)により精製し、そして凍結乾燥させて、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.03g,65%)を白色粉末として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₅₀N₈O₆: 822.4 (M⁺); Found: 823.5 (M+H⁺)。¹H-NMR: 400MHz,(CDCl₃) δ: (回転異性体の混合物) 7.64-8.03(m,9H),7.20-7.40(m,6H),7.17(s,2H),6.14(m,1H),5.53(dd,2H),5.25-5.33(m,2H),4.33(t,1H),3.85(m,1H),3.73(m,1H),3.68(s,3H),3.66(s,3H),3.27(m,1H),2.86-2.96(m,3H),2.35(m,1H),1.94-2.23(m,6H),0.87-0.90(m,6H)。 20 30

【3986】

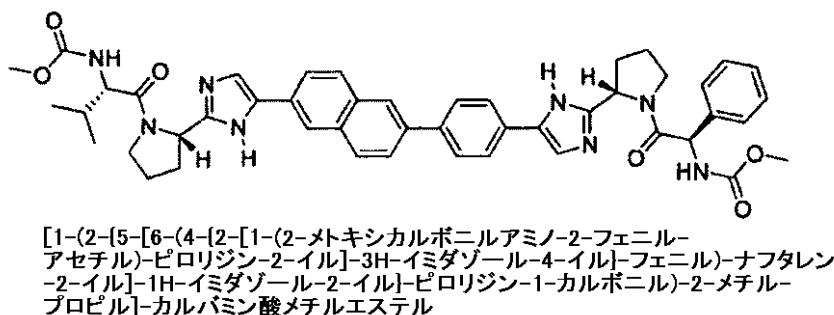
(実施例HM)

【3987】

【化 8 9 7】



10



【 3 9 8 8】

[1-(2-[5-[6-(4-{2-[1-(2R)-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル。この化合物を、[1-(2-[5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルについての手順に従って、(R)-メトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸(0.02g, 0.09mmol, 1.5当量)を使用して調製し、[1-(2-[5-[6-(4-{2-[1-(2R)-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.03g, 65%)を白色粉末として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for $C_{47}H_{50}N_8O_6$: 822.4 (M⁺); Found: 823.8 (M+H⁺). ¹H-NMR: 400MHz, (CDCl₃) δ: (回転異性体の混合物) 7.62-8.02(m, 9H), 7.36-7.43(m, 6H), 7.22(s, 2H), 6.01(s, 1H), 5.29-5.53(m, 4H), 4.35(t, 1H), 3.73-3.87(m, 2H), 3.68(s, 3H), 3.63(s, 3H), 3.22(q, 2H), 2.82-2.96(m, 2H), 2.37(m, 1H), 2.23(m, 2H), 1.90-2.11(m, 4H), 0.87-0.93(m, 6H)。

20

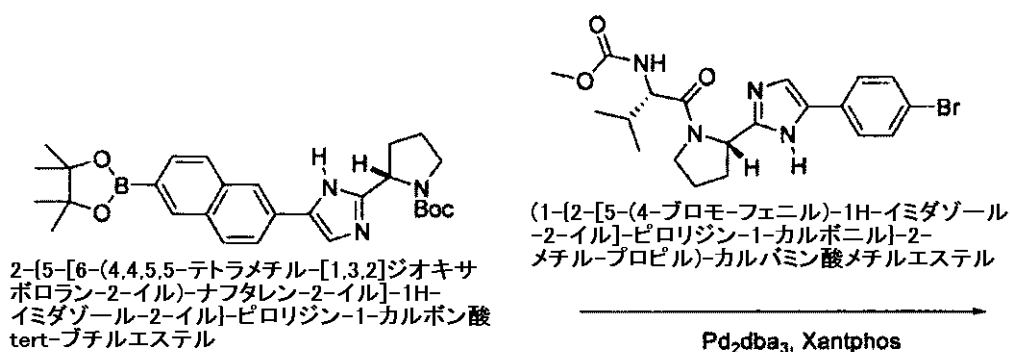
30

【 3 9 8 9】

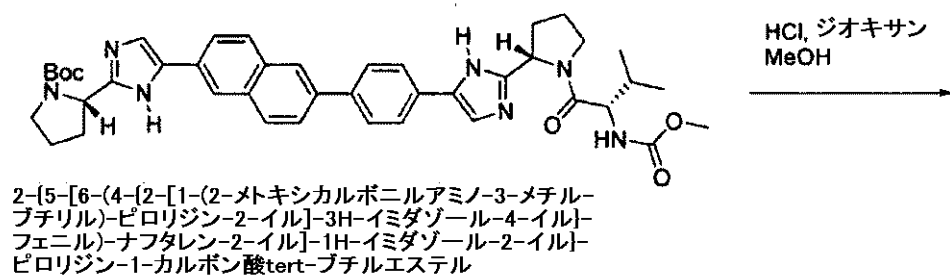
(実施例HN)

【 3 9 9 0】

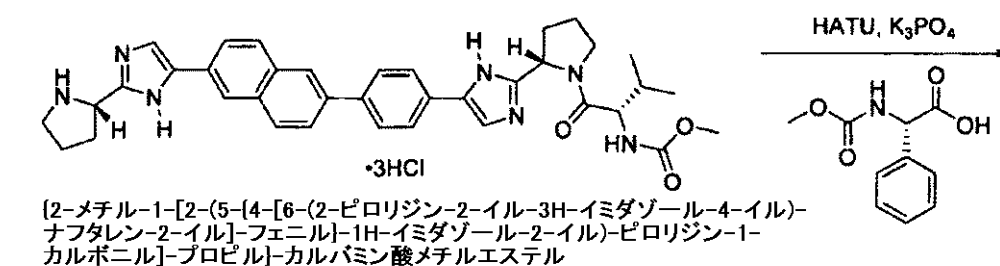
【化 8 9 8】



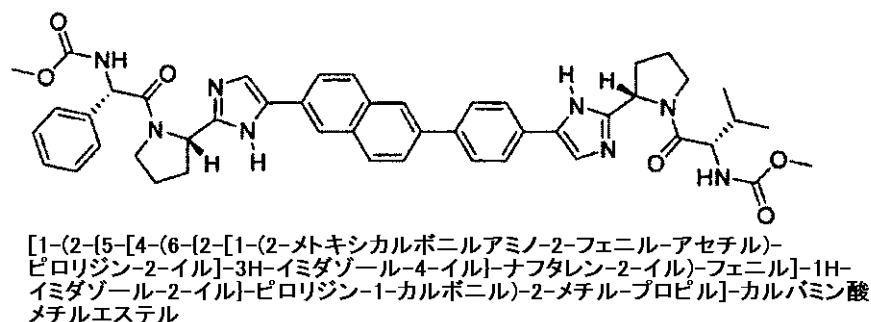
10



20



30



40

【3 9 9 1】

[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2S)-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル。この化合物を、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルについての手順に従って、(1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メ

50

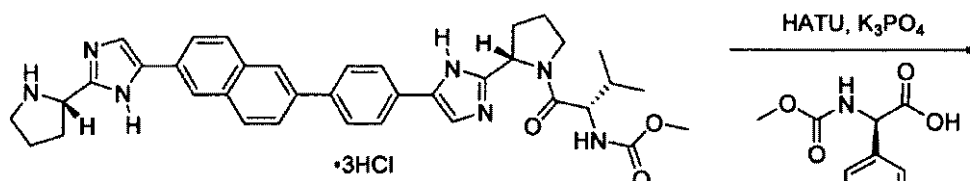
チルエステル(1.0g, 2.2mmol)および2-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.6g, 3.4mmol, 1.5当量)を使用して調製し、[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.03g, 54%)を白色粉末として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₅₀N₈O₆: 822.4 (M⁺); Found: 823.9 (M+H⁺). ¹H-NMR: 400MHz, (CDCl₃) δ: (回転異性体の混合物) 7.52-7.93(m, 9H), 7.27-7.42(m, 6H), 7.16(s, 2H), 6.08(m, 1H), 5.48-5.56(m, 2H), 5.34(s, 1H), 5.24(s, 1H), 4.35(t, 1H), 3.93(m, 1H), 3.73(m, 1H), 3.68(s, 3H), 3.66(s, 3H), 3.38(m, 1H), 2.78-2.83(m, 3H), 2.36(m, 1H), 2.04-2.23(m, 6H), 0.86-0.97(m, 6H)。

【3992】

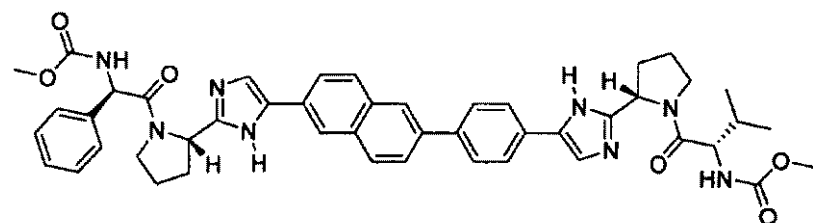
(実施例H0)

【3993】

【化899】



[2-メチル-1-[2-(5-[4-[6-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-ナフタレン-2-イル]フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル



[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

【3994】

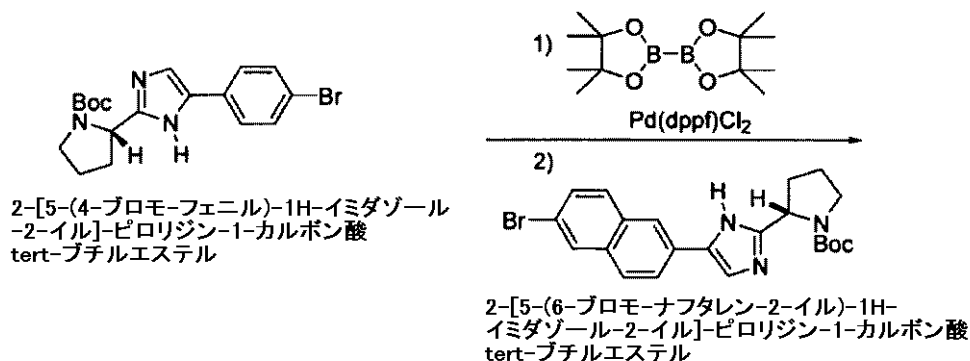
[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2R)-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル。この化合物を、[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2S)-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルについての手順に従って、(R)-メトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸(0.02g, 0.09mmol, 1.5当量)を使用して調製し、[1-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.03g, 58%)を白色粉末として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₅₀N₈O₆: 822.4 (M⁺); Found: 823.8 (M+H⁺). ¹H-NMR: 400MHz, (CDCl₃) δ: (回転異性体の混合物) 7.62-7.87(m, 9H), 7.29-7.43(m, 6H), 7.18(s, 2H), 6.09(m, 1H), 5.46(m, 2H), 5.33(s, 1H), 5.27(s, 1H), 4.33(t, 1H), 3.84(m, 1H), 3.71(m, 1H), 3.68(s, 3H), 3.61(s, 3H), 3.24(m, 1H), 2.83-2.93(m, 3H), 2.35(m, 1H), 1.92-2.23(m, 6H), 0.86-0.97(m, 6H)。

【3995】

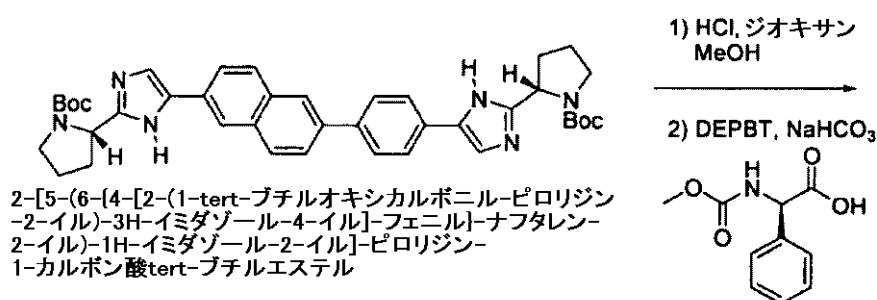
(実施例HP)

【3996】

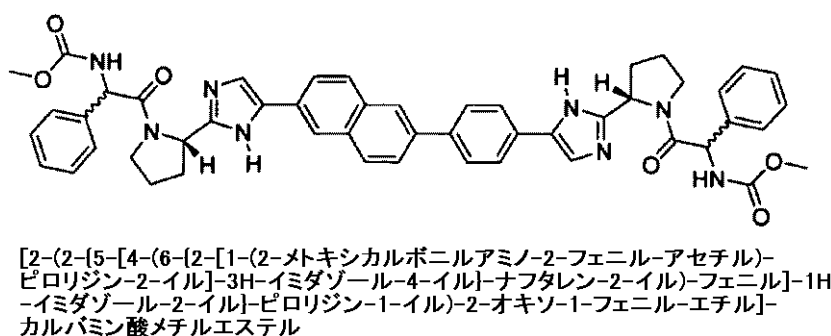
【化900】



10



20



30

【3997】

2-[5-(6-{4-[2-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル。2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.39g, 1.0mmol) およびビス(ピナコラト)ジボラン (0.31g, 1.2mmol, 1.2当量) のジオキサン (5mL) 中の溶液に、KOAc (0.30g, 3.0mmol, 3当量) および Pd(dppf)Cl_2 (0.04g, 0.05mmol, 0.05当量) を添加した。このスラリーをアルゴンで5分間脱気し、そして85℃まで2.5時間加熱した。得られた溶液を室温まで冷却し、そして2-[5-(6-ブロモ-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.45g, 1.0mmol, 1当量) および K_3PO_4 (水性, 2M, 1.75mL, 3.5mmol, 3.5当量) を添加した。この反応混合物を85℃まで6時間加熱した。このスラリーをCELITEで濾過し、そして濃縮した。この粗製生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , 50→100% ヘキサン (2% MeOH) 中 EtOAc) および分取HPLC (Gemini, 15→40% H_2O (0.1% ギ酸) 中 MeCN) により精製して、2-[5-(6-{4-[2-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.07g, 10%) を白色粉末として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for $\text{C}_{40}\text{H}_{46}\text{N}_6\text{O}_4$: 674.4 (M⁺); Found: 675.6 (M+H⁺)。

40

50

【3998】

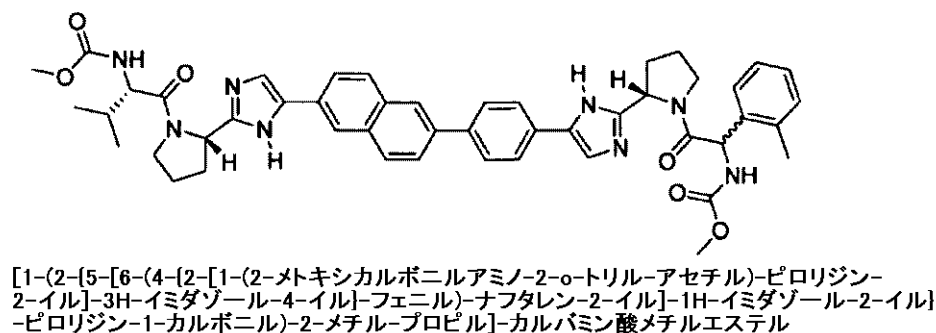
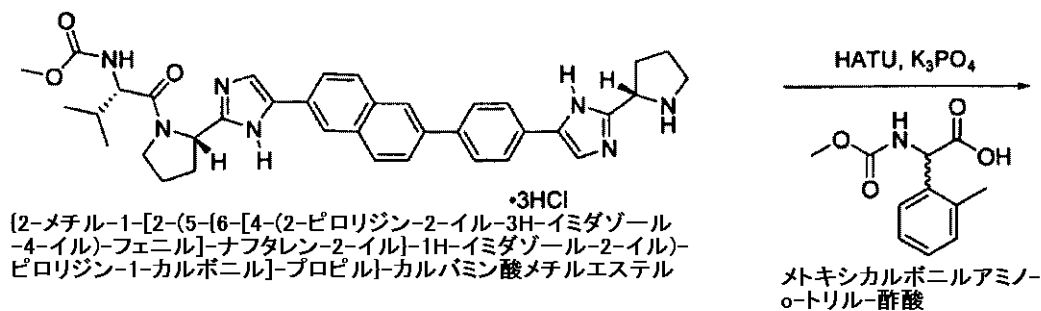
[2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニル-エチル]-カルバミン酸メチルエステル。2-[5-(6-{4-[2-(1-tert-ブチルオキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.07g, 0.09mmol)のMeOH(0.1mL)中のスラリーに、ジオキサン中のHCl(4M, 1.5mL)を添加した。得られた溶液を、室温で2時間攪拌し、そしてNaOH(2N)で塩基性化した。その粗製生成物をCH₂Cl₂で抽出した。その有機抽出物を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、そして濃縮した。次いで、(R)-メトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸(0.08g, 0.4mmol, 4.4当量)およびDMF(1.0mL)を添加し、続いてDEPBT(0.12g, 0.4, 4当量)およびNaHCO₃(0.04g, 0.43mmol, 4当量)を添加した。得られたスラリーを室温で7日間攪拌した。この反応混合物を分取HPLC(Gemini, 15→40% H₂O(0.1%ギ酸)中MeCN)により精製し、そして凍結乾燥させて、[2-(2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-フェニル-エチル]-カルバミン酸メチルエステル(0.04g, 49%)を白色粉末として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₀H₄₈N₈O₆: 856.4 (M⁺); Found: 858.1 (M+H⁺). ¹H-NMR: 400MHz, (CDCl₃) δ: (回転異性体の混合物) 10.32-10.45(m, 2H), 8.26(s, 1H), 8.00(s, 1H), 7.72-7.98(m, 8H), 7.19-7.50(m, 12H), 6.07(m, 2H), 5.28-5.55(m, 4H), 3.73(m, 2H), 3.66(s, 3H), 3.65(s, 3H), 3.22(m, 2H), 2.86-2.96(m, 2H), 2.22(m, 2H), 2.04(m, 2H), 1.92(m, 2H)。

【3999】

(実施例HQ)

【4000】

【化901】



【4001】

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-オトリル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル。この化合物を、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2S)-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-

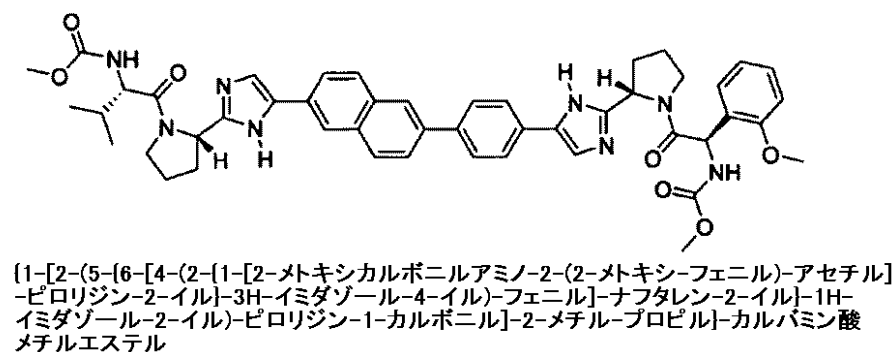
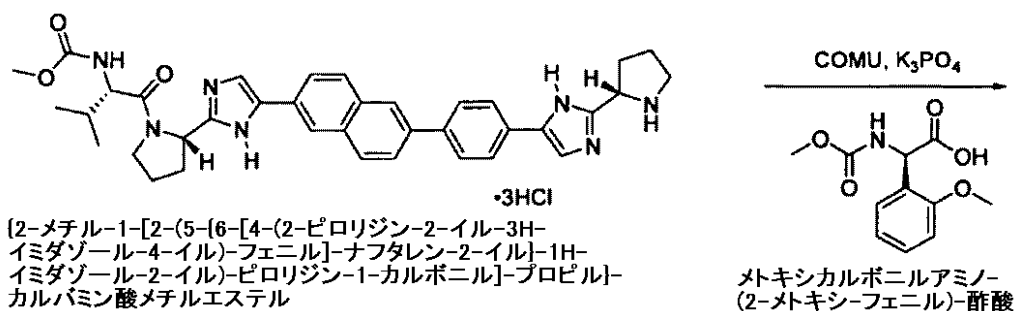
アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルについての手順に従って、メトキシカルボニルアミノ-o-トリル-酢酸(0.03g,0.12mmol,1.75当量)を使用して調製し、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-o-トリル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.03g,50%)を白色粉末として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₈H₅₂N₈O₆: 836.4 (M⁺); Found: 837.4 (M+H⁺). ¹H-NMR: 400MHz, (CDCl₃) δ: (ジアステレオマーの混合物) 7.61-8.00(m,16H), 7.18-7.41(m,12H), 7.10(s,2H), 5.28-5.63(m,10H), 4.36(t,2H), 3.72-3.86(m,4H), 3.68(s,6H), 3.66(s,6H), 2.79-3.07(m,8H), 2.50(s,3H), 2.44(s,3H), 2.38(m,4H), 1.86-2.28(m,8H), 0.88-0.94(m,12H)。

【4002】

(実施例HR)

【4003】

【化902】



【4004】

{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(2-メトキシ-フェニル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル。{2-メチル-1-[2-(5-{6-[4-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(0.04g,0.05mmol)および(S)-メトキシカルボニルアミノ-(2-メトキシ-フェニル)-酢酸(0.02g,0.08mmol,1.5当量)のCH₂Cl₂(0.5mL)中の溶液に、K₃PO₄(0.03g,0.15mmol,3当量)を添加した。このスラリーを0℃まで冷却し、そしてCOMU(0.03g,0.06mmol,1.25当量)およびこの反応物を、0℃で1時間攪拌した。このスラリーをCH₂Cl₂で希釈し、そして濾過した。その濾液を濃縮し、そしてその粗製生成物を分取HPLC(Gemini,15→40% H₂O(0.1%ギ酸)中MeCN)により精製し、そして凍結乾燥させて、{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(2-メトキシ-フェニル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミ

ダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(0.02g, 50%)を白色粉末として得た。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₈H₅₂N₈O₇: 852.4 (M⁺); Found: 853.6 (M+H⁺). ¹H-NMR: 400MHz, (acetone-d₆) δ: (回転異性体の混合物) 10.96-11.01(m, 2H), 8.29(s, 1H), 8.07(s, 1H), 7.73-7.89(m, 7H), 7.35-7.48(m, 4H), 7.33(t, 1H), 7.05(d, 1H), 6.96(t, 1H), 6.36(d, 1H), 5.91(d, 1H), 5.21-5.26(m, 3H), 4.29(t, 1H), 3.90(s, 3H), 3.78-3.93(m, 2H), 3.60(s, 3H), 3.58(s, 3H), 3.30 (q, 2H), 2.59-2.65(m, 2H), 2.36(m, 1H), 1.90-2.21(m, 6H), 0.85-0.93(m, 6H)。

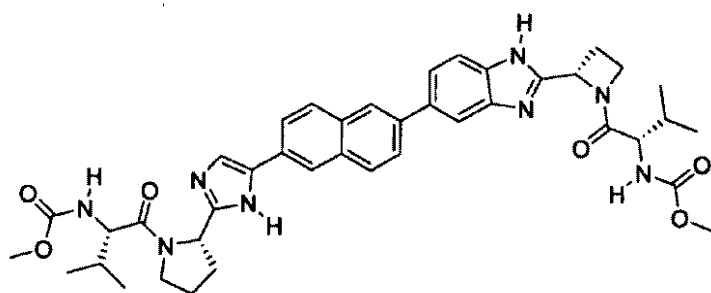
【4005】

(実施例HS)

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アゼチジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

【4006】

【化903】



(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アゼチジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

【4007】

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-アゼチジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを、方法YY Yに従って、アゼチジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステルをピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステルの代わりに用いて、調製した。C₄₁H₄₈N₈O₆ calculated 748.4 observed [M + 1]⁺ 749.4; rt=1.59 min. ¹H (DMSO-d₆): δ=8.31(d, J=6.4Hz, 2H), 8.16(m, 2H), 8.04(m, 2H), 7.98(m, 1H), 7.90(d, J=8.8Hz, 1H), 7.78(s, 2H), 7.42(d, J=7.6Hz, 1H), 7.32(d, J=8.8Hz, 1H), 5.49(t, J=6.8Hz, 1H), 5.15(t, J=6.8Hz, 1H), 4.41(m, 2H), 4.12(t, J=8.0Hz, 2H), 3.85(m, 1H), 3.78(t, J=8.0Hz, 1H), 3.55(s, 3H), 3.53(s, 3H), 2.76(m, 1H), 2.65(m, 1H), 2.41(m, 1H), 2.17 - 2.08(m, 2H), 2.03(m, 2H), 1.86(m, 1H), 0.83(m, 6H)。

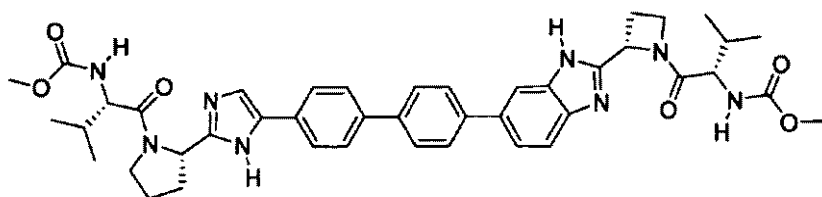
【4008】

(実施例HT)

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-アゼチジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

【4009】

【化 9 0 4】



(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-アゼチジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

10

【 4 0 1 0】

(1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-アゼチジン-2-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを、方法YYに従って、アゼチジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステルをピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステルの代わりに使用して、調製した。 $C_{43}H_{50}N_8O_6$: calculated 774.4 observed $[M + 1]^+$ 775.8; $rt=1.66$ min. ^1H (DMSO- d_6): $\delta=8.11$ (s, 1H), 7.91(m, 3H), 7.86(m, 5H), 7.72(d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.65(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.42(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.32(d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.47(t, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.12(t, $J=7.2$ Hz, 1H), 4.40(m, 2H), 4.11(t, $J=7.6$ Hz, 1H), 3.84(m, 2H), 3.69(m, 2H), 3.55(s, 3H), 3.53(s, 3H), 2.75(m, 1H), 2.63(m, 1H), 2.39(m, 1H), 2.18 - 2.03(m, 2H), 2.01(m, 2H), 1.86(m, 1H), 0.83(m, 6H)。

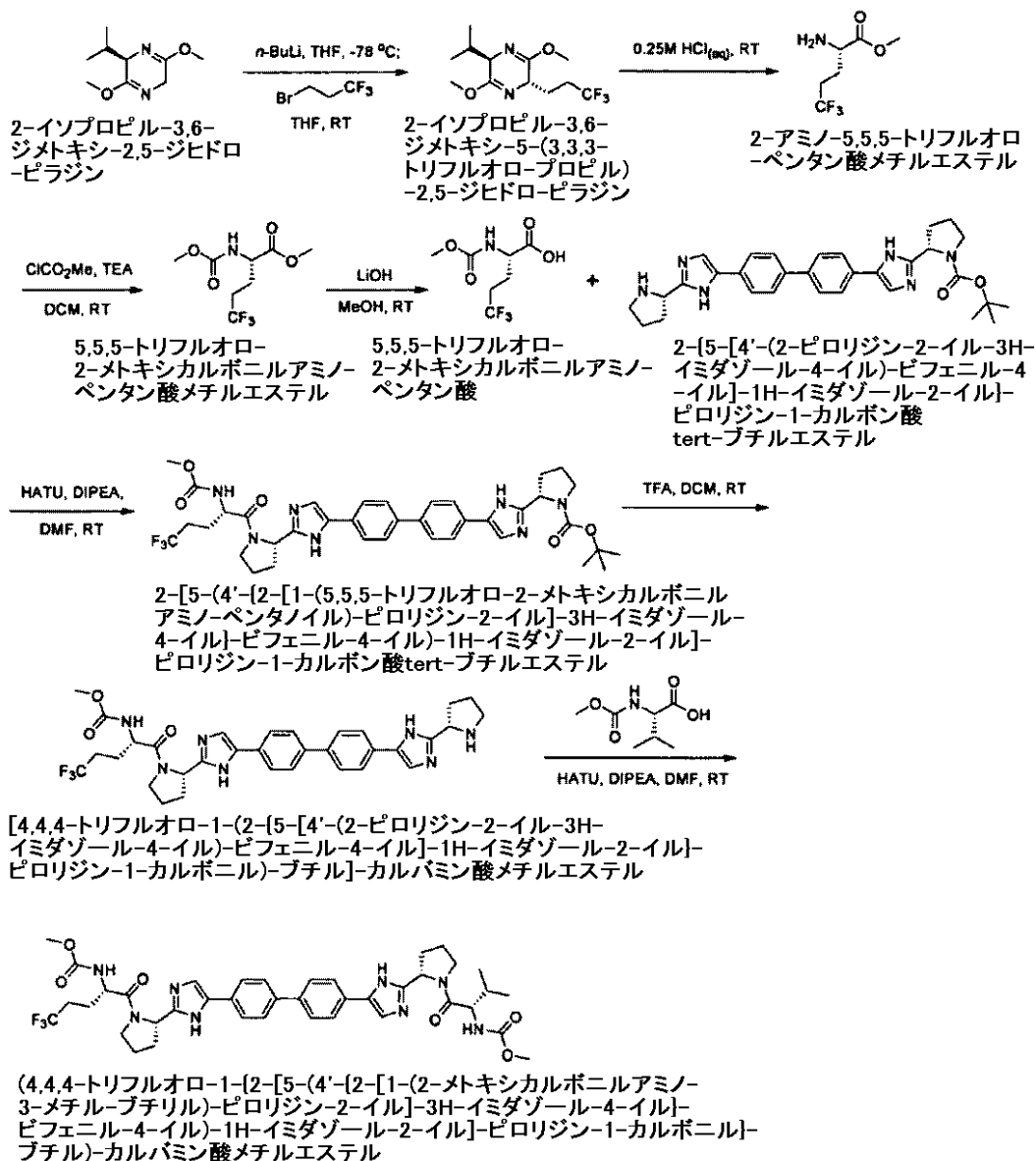
20

【 4 0 1 1】

(実施例HU)

【 4 0 1 2】

【化 9 0 5】



10

20

30

【4 0 1 3】

2-イソプロピル-3,6-ジメトキシ-5-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-2,5-ジヒドロ-ピラジン: 2-イソプロピル-3,6-ジメトキシ-2,5-ジヒドロ-ピラジン (1mL, 5.58mmol) の THF (13.5mL) 中の攪拌溶液に、アルゴン下 -78°C で、n-ブチルリチウムの溶液 (2.5M, 2.3mL, 5.75mmol) を添加した。この溶液を -78°C で 30 分間攪拌した。1-ヨード-3,3,3-トリフルオロプロパン (925 μ L, 5.87mmol) の THF (11.5mL) 中の溶液をゆっくりと添加した。得られた溶液を -78°C で 5 時間攪拌し、室温まで温め、そして酢酸エチルで希釈した。その有機層を、飽和水性 NH_4Cl 溶液、水およびブラインで順番に洗浄した。次いで、その有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2-イソプロピル-3,6-ジメトキシ-5-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-2,5-ジヒドロ-ピラジンを得た (915mg, 59%)。 $^1\text{H-NMR}$: 400MHz, (CDCl_3) δ : 4.04-3.99(m, 1H), 3.98-3.95(m, 1H), 3.71(s, 3H), 3.68(s, 3H), 2.29-2.20(m, 1H), 2.18-2.04(m, 3H), 1.94-1.84(m, 1H), 1.03(d, $J=6.9\text{Hz}$, 3H), 0.71(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H) ppm。

40

【4 0 1 4】

5,5,5-トリフルオロ-2-メトキシカルボニルアミノ-ペンタン酸メチルエステル: 2-イソプロピル-3,6-ジメトキシ-5-(3,3,3-トリフルオロ-プロピル)-2,5-ジヒドロ-ピラジン (725mg, 2.59mmol) の 0.25N の HCl 中の溶液を室温で 3 時間攪拌した。この水溶液を酢酸エチルで

50

1回洗浄した。その酢酸エチルすすぎ液を廃棄し、そしてその水層を、飽和水性NaHCO₃でpH約10まで塩基性化した。その水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮して、D-バリニンメチルエステルが混入した粗製(2S)-アミノ-5,5,5-トリフルオロ-ペンタン酸メチルエステルを得た。この粗製物質をジクロロメタン(20mL)に溶解し、そして0℃まで冷却した。トリエチルアミン(1.75mL, 12.6mmol)およびクロロギ酸メチル(480 μL, 6.2mmol)を順番に、この溶液に添加した。1時間後、この反応物を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、5,5,5-トリフルオロ-2-メトキシ-カルボニルアミノ-ペンタン酸メチルエステルを得た(465mg, 74%)。¹H-NMR: 400MHz, (CDCl₃) δ: 5.27 (br, 1 H), 4.42 (br, 1H), 3.79(s, 3H), 3.70 (s, 3H), 2.29-2.09(m, 3H), 1.94-1.84(m, 1H) ppm。

10

【4015】

2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-トリフルオロ-2-メトキシカルボニルアミノ-ペンタノイル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:5,5,5-トリフルオロ-2-メトキシカルボニルアミノ-ペンタン酸メチルエステル(194mg, 0.80mmol)のメタノール(3mL)中の溶液に、LiOH水溶液(1M, 2mL, 2mmol)を添加した。得られた溶液を室温で45分間攪拌し、次いで酢酸エチルで洗浄した。この酢酸エチル洗浄液を廃棄し、そしてその水層を濃HClで酸性化した。この酸性化した水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮して、きれいな5,5,5-トリフルオロ-2-メトキシ-カルボニルアミノ-ペンタン酸を得た。ジメチルホルムアミド(2mL)中のこのペンタン酸の溶液に、HATU(300mg, 0.79mmol)を添加した。5分間攪拌した後に、2-{5-[4'-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(412mg, 0.79mmol)のジメチルホルムアミド(1.9mL)中の溶液をこの反応物に添加し、続いてすぐに、ジイソプロピルエチルアミン(275 μL, 1.58mmol)を添加した。この反応物を室温で1時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈した。その有機層を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-トリフルオロ-2-メトキシカルボニルアミノ-ペンタノイル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(340mg, 59%)。LCMS-ESI⁺: calculated for C₃₈H₄₄F₃N₇O₅: 735.34; observed [M+1]⁺: 736.05。

20

30

【4016】

[4,4,4-トリフルオロ-1-(2-{5-[4'-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-ブチル]-カルバミン酸メチルエステル:2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-トリフルオロ-2-メトキシカルボニルアミノ-ペンタノイル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(340mg, 0.46mmol)のジクロロメタン(5mL)中の溶液に、トリフルオロ酢酸(1mL)を添加した。この反応物を室温で3時間攪拌し、次いで徹底的に濃縮した。得られた残渣をジクロロメタンに溶解し、そして飽和水性NaHCO₃溶液で3回洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮して、粗製の遊離ピロリジンを得(270mg, 92%)、これは、さらに精製せずに使用するために十分にきれいであった。LCMS-ESI⁺: calculated for C₃₃H₃₆F₃N₇O₃: 635.28; observed [M+1]⁺: 636.17。

40

【4017】

(4,4,4-トリフルオロ-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-ブチル)-カルバミン酸メチルエステル:粗製[4,4,4-トリフルオロ-1-(2-{5-[4'-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-ブチル]-カルバミン酸メチルエステル(125mg, 0.20mmol)のジメチルホルムアミド(0.6mL)中の溶液に、2-

50

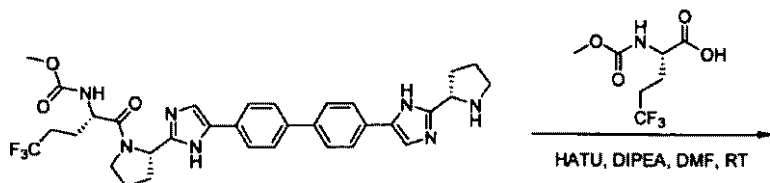
メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(38mg, 0.22mmol)およびHATU(82mg, 0.22mmol)のジメチルホルムアミド(0.6mL)中の溶液を添加した。次いで、ジイソプロピルエチルアミン(70 μ L, 0.40mmol)を添加し、そしてこの反応物を室温で16時間攪拌した。この溶液を濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 15%~50% ACN/H₂O + 0.1% HCO₂H)により精製して、(4,4,4-トリフルオロ-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-ブチル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(73mg, 47%)。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₀H₄₇F₃N₈O₆: 792.85; observed [M+1]⁺: 794.33. ¹H-NMR: 400MHz, (CD₃OD) δ : 7.82-7.70(m, 4H), 7.68-7.63(m, 4H), 7.32-7.31(m, 2H), 5.20-5.16(m, 2H), 4.56-4.51(m, 1H), 4.26-4.22(m, 1H), 4.04-3.96(m, 1H), 3.91-3.84(m, 2H), 3.67(s, 3H), 3.66(s, 3H), 3.51-3.46(m, 1H), 2.38-1.96(m, 12H), 1.90-1.78(m, 1H), 1.01-0.89(m, 6H) ppm。

【4018】

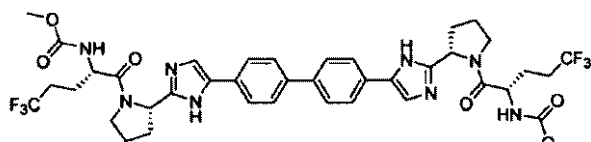
(実施例HV)

【4019】

【化906】



[4,4,4-トリフルオロ-1-(2-[5-[4'-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-ブチル]-カルバミン酸メチルエステル



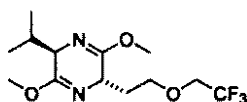
(4,4,4-トリフルオロ-1-[2-[5-(4'-[2-[1-(5,5,5-トリフルオロ-2-メトキシカルボニルアミノ-ペンタノイル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-ブチル)-カルバミン酸メチルエステル

【4020】

(4,4,4-トリフルオロ-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-トリフルオロ-2-メトキシカルボニルアミノ-ペンタノイル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-ブチル)-カルバミン酸メチルエステル:粗製[4,4,4-トリフルオロ-1-(2-[5-[4'-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-ブチル]-カルバミン酸メチルエステル(115mg, 0.18mmol)のジメチルホルムアミド(0.5mL)中の溶液に、5,5,5-トリフルオロ-2-メトキシカルボニルアミノ-ペンタン酸(44mg, 0.19mmol)およびHATU(72mg, 0.19mmol)のジメチルホルムアミド(0.5mL)中の溶液を添加した。次いで、ジイソプロピルエチルアミン(65 μ L, 0.37mmol)を添加し、そしてこの反応物を室温で16時間攪拌した。この溶液を濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 15%~50% ACN/H₂O + 0.1% HCO₂H)により精製して、(4,4,4-トリフルオロ-1-{2-[5-(4'-{2-[1-(5,5,5-トリフルオロ-2-メトキシカルボニルアミノ-ペンタノイル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-ブチル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(35mg, 23%)。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₀H₄₄F₆N₈O₆: 846.82; observed [M+1]⁺: 847.34. ¹H-NMR: 400MHz, (CD₃OD) δ : 7.81-7.72(m, 4H), 7.67-7.64(m, 4H), 7.38-7.32(m, 2H), 5.20-5.16(m, 2H), 4.55-4.51(m, 2H), 3.91-3.86(m, 4H), 3.67(s, 6H), 2.38-2.20(m, 8H), 2.18-1.79(m, 8H) ppm。

【 4 0 2 1 】

【 化 9 0 7 】



2-イソプロピル-3,6-ジメトキシ-5-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-エチル]-2,5-ジヒドロ-ピラジン

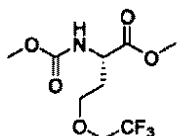
【 4 0 2 2 】

2-イソプロピル-3,6-ジメトキシ-5-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-エチル]-2,5-ジヒドロ-ピラジン: この化合物を、65%の収率で、2-イソプロピル-3,6-ジメトキシ-5-(3,3-トリフルオロ-プロピル)-2,5-ジヒドロ-ピラジンと同じ手順によって、1-ヨード-3,3,3-トリフルオロプロパンの代わりに2-(2-ブロモエトキシ)-1,1,1-トリフルオロエタンを使用して、作製した。¹H-NMR: 400MHz, (CDCl₃) δ: 4.11-4.05(m, 1H), 3.95(t, J=3.5Hz, 1H), 3.86-3.75(m, 3H), 3.74-3.66(m, 7H), 2.30-2.18(m, 2H), 1.92-1.82(m, 1H), 1.03(d, J=6.9Hz, 3H), 0.70(d, J=6.8Hz, 3H) ppm。

10

【 4 0 2 3 】

【 化 9 0 8 】



2-メトキシカルボニルアミノ-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-
酪酸メチルエステル

20

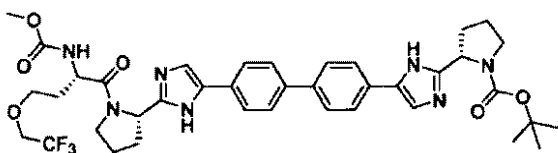
【 4 0 2 4 】

2-メトキシカルボニルアミノ-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-酪酸メチルエステル: この化合物を、5,5,5-トリフルオロ-2-メトキシカルボニルアミノ-ペンタン酸メチルエステルと同じ手順によって、2-イソプロピル-3,6-ジメトキシ-5-[2-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-エチル]-2,5-ジヒドロピラジンを出発物質として使用して作製した。¹H-NMR: 400MHz, (CDCl₃) δ: 5.51-5.43 (br, 1H), 4.51-4.43(m, 1H), 3.83-3.63(m, 10H), 2.22-2.13(m, 1H), 2.13-2.03(m, 1H) ppm。

30

【 4 0 2 5 】

【 化 9 0 9 】



2-[5-[4'-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-ブチリル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

40

【 4 0 2 6 】

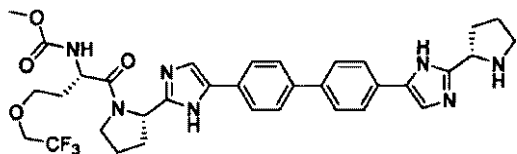
2-[5-[4'-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-ブチリル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル: この化合物を、74%の収率で、2-[5-(4'-(2-{1-(5,5,5-トリフルオロ-2-メトキシカルボニルアミノ-ペンタノイル)-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール

50

ル-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルと同じ手順によって、2-メトキシカルボニルアミノ-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-酪酸メチルエステルを出発物質として使用して作製した。LCMS-ESI⁺: calculated for C₃₉H₄₆F₃N₇O₆: 765.35; observed [M+1]⁺: 766.12。

【4027】

【化910】



10

[1-(2-{5-[4'-(2-pyrrolidin-2-yl-3H-imidazol-4-yl)-biphenyl-4-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)propyl]-carbamate methyl ester

【4028】

[1-(2-{5-[4'-(2-pyrrolidin-2-yl-3H-imidazol-4-yl)-biphenyl-4-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-3-(2,2,2-trifluoroethoxy)propyl]-carbamate methyl ester: この化合物を、[4,4,4-トリフルオロ-1-(2-{5-[4'-(2-pyrrolidin-2-yl-3H-imidazol-4-yl)-biphenyl-4-yl]-1H-imidazol-2-yl}-pyrrolidin-1-carbonyl)-ブチル]-カルバミン酸メチルエステルと同じ手順によって、2-{5-[4'-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-ブチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-imidazol-4-イル)-biphenyl-4-イル]-1H-imidazol-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを出発物質として使用して作製した。LCMS-ESI⁺: calculated for C₃₄H₃₈F₃N₇O₄: 665.29; observed [M+1]⁺: 666.20。

20

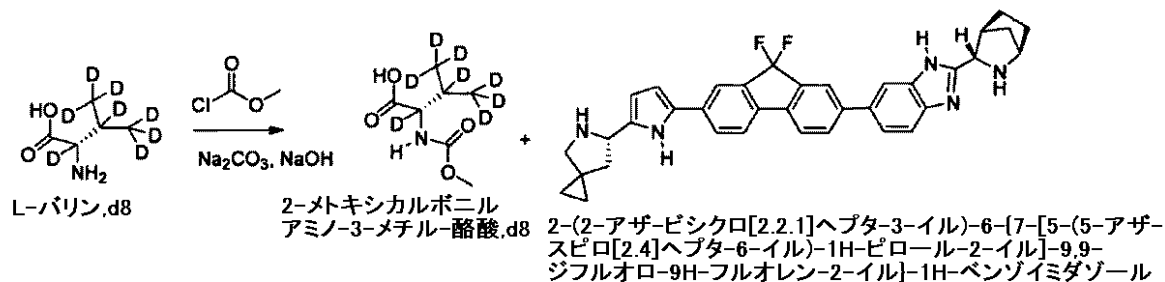
【4029】

(実施例HW)

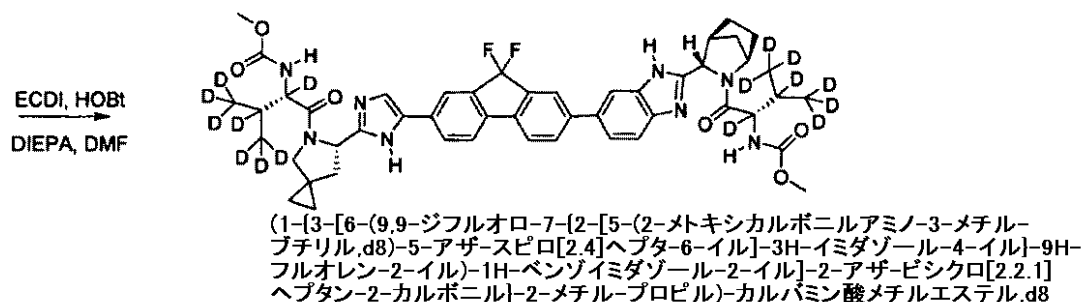
【4030】

【化911】

30



40



【4031】

50

L-バリン, d8 (Cambridge Isotope Laboratories, 0.4949g) の1Nの水酸化ナトリウム (3.95mL) 中の溶液に、重炭酸ナトリウム (0.419g) を添加した。この溶液を0℃まで冷却し、そしてクロロギ酸メチル (0.289mL) を30分間かけて滴下により添加し、そして反応混合物を0℃で3時間攪拌した。反応混合物をエチルエーテル (3×15mL) で洗浄し、そして水層を濃HClでpH=1まで酸性化した。水層をジクロロメタン (3×15mL) で抽出し、そしてその有機層を乾燥させ (MgSO₄)、そして濃縮して、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸, d8を白色固体として得た (0.5681g)。

LCMS-ESI⁻: calc'd for C₇H₅D₈NO₄: 184.2 (M+H⁺); Found: 184.0 (M+H⁺)。

【4032】

ヒドロキシベンゾトリアゾール (0.242g)、1-(3-ジメチルアミンプロピル)-3-エチルカルボジイミド-HCl (0.328g) および2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸, d8 (0.315g) のDMF (5.0mL) 中の溶液を、室温で1時間攪拌した。反応混合物を0℃まで冷却し、そして2-(2-アザ-ビシクロ [2.2.1] ヘプタ-3-イル)-6-{7-[5-(5-アザ-スピロ [2.4] ヘプタ-6-イル)-1H-ピロール-2-イル]-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾールのDMF (2.0mL) 中の溶液を添加し、続いてジイソプロピルエチルアミンを15分間かけて滴下により添加した。反応混合物を室温まで一晩温め、酢酸エチルで希釈し、そしてブライン、ブライン/飽和重炭酸ナトリウム溶液 (1:1) で洗浄し、そして水層を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカゲル, 0%~5% メタノール/酢酸エチル) により精製し、次いで分取逆相HPLC (Gemini, 25%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA) により精製した。生成物を含む画分を溜め、そして0℃で1時間、飽和重炭酸ナトリウム溶液で処理した。生成物を酢酸エチル (2回) で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、そしてACN/H₂Oから凍結乾燥させて、(1-{3-[6-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル, d8)-5-アザ-スピロ [2.4] ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ [2.2.1] ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル, d8を白色粉末として得た (0.3947g)。

¹H-NMR: 300MHz, (DMSO-d₆) δ: 12.13 (s, 1H), 11.77 (s, 1H), 8.1 - 7.1 (m, 12H), 7.23 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.2-5.1 (m, 1H), 4.60 (d, J=4.5Hz, 1H), 4.48 (s, 1H), 3.8-3.6 (m, 2H), 3.48 (s, 6H), 2.60 (s, 1H), 2.40-2.01 (m, 10H), 0.64-0.52 (m, 4H)。

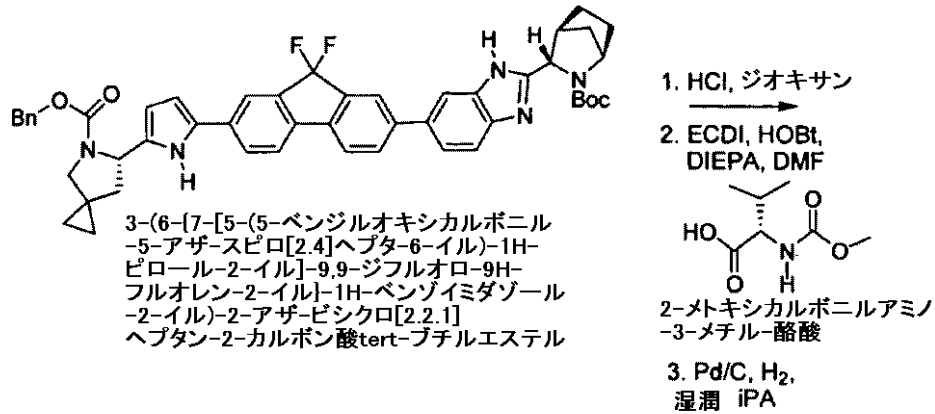
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₉H₃₈D₁₆F₂N₈O₆: 906.1 (M+H⁺); Found: 905.6 (M+H⁺)。

【4033】

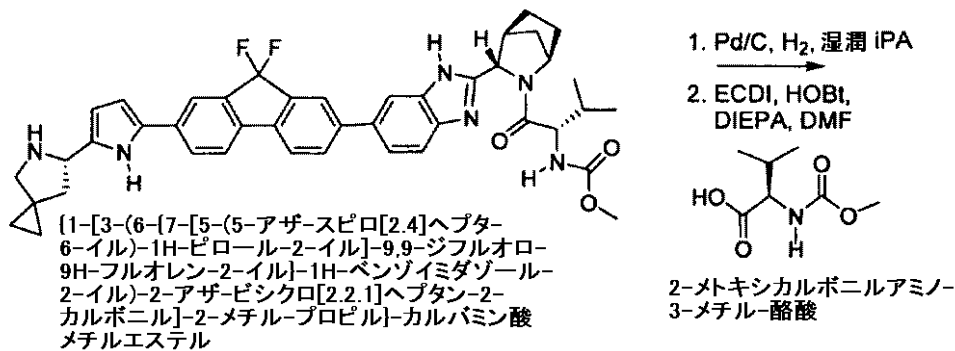
(実施例HX)

【4034】

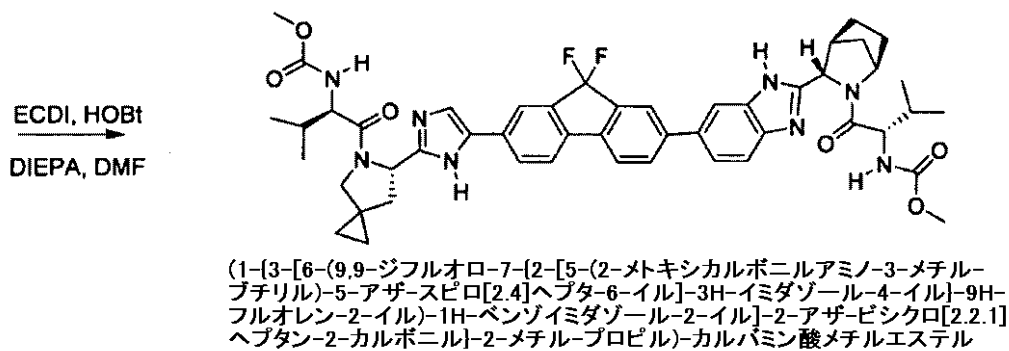
【化 9 1 2】



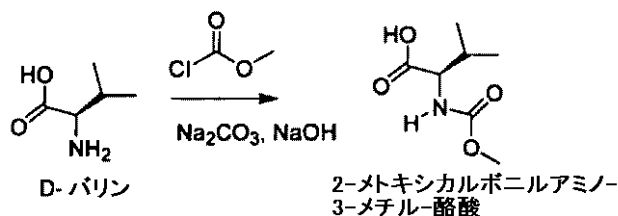
10



20



30



40

【4 0 3 5】

3-(6-{7-[5-(5-ベンジルオキシカルボニル-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル)-1H-ピロール-2-イル]-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.0g)のCH₂Cl₂(10mL)中の溶液に、0℃で、4Nのジオキサン中のHCl(2.0mL)を添加した。反応混合物を0℃で

50

5分間攪拌し、次いで室温まで温めた。1.5時間攪拌した後に、反応混合物を濃縮し、そして減圧下で一晩乾燥させて、オフホワイトの粉末を得た(0.8826g)。粉末を酢酸エチルおよび飽和重炭酸ナトリウム溶液に懸濁させ、そして1時間攪拌した。水層を酢酸エチル(2回)で抽出し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮した。この残渣の一部分を次の工程において使用した。

【4036】

ヒドロキシベンゾトリアゾール(40mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド-HCl(57mg)および2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(54mg)の、DMF(0.5mL)およびCH₂Cl₂(0.5mL)中の溶液を、0℃で1時間攪拌した。この溶液を、上記アミン(150mg)のDMF(0.5mL)およびCH₂Cl₂(0.5mL)中の溶液に-20℃で添加し、そしてこの温度で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そしてブライン、ブライン/飽和重炭酸ナトリウム溶液(1:1)で洗浄し、そして水層を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 0%~5% メタノール/酢酸エチル)により精製して、6-[5-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステルを黄色泡状物として得た(127mg)。
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₀H₄₉F₂N₇O₅: 865.96 (M+H⁺); Found: 866.3 (M+H⁺)

10

【4037】

6-[5-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステル(127mg)と、10%炭素担持パラジウム(湿潤)(29mg)との、エタノール(4mL)中の混合物を、水素雰囲気下で18時間攪拌した。さらなる10%炭素担持パラジウム(湿潤)(50mg)を添加し、そして反応を30時間続けた。反応混合物をCELITEのパッドで濾過し、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 5%~20%メタノール/ジクロロメタン)により精製して、{1-[3-(6-{7-[5-(5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル)-1H-ピロール-2-イル]-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを淡黄色フィルムとして得た(21mg)。

20

30

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₂H₄₃F₂N₇O₃: 732.8 (M+H⁺); Found: 732.4 (M+H⁺)。

【4038】

ヒドロキシベンゾトリアゾール(5.4mg)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド-HCl(7.7mg)および2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(7.0mg)の、DMF(0.2mL)およびCH₂Cl₂(0.2mL)中の溶液を、0℃で1時間攪拌した。この溶液を、{1-[3-(6-{7-[5-(5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル)-1H-ピロール-2-イル]-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(21mg)の、DMF(0.4mL)およびCH₂Cl₂(0.4mL)中の溶液に-25℃で添加し、そしてこの温度で一晩攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そしてブライン、ブライン/飽和重炭酸ナトリウム溶液(1:1)で洗浄し、そして水層を酢酸エチルで逆抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 25%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を含む画分を溜め、酢酸エチルで希釈し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で1時間処理した。生成物を酢酸エチル(2回)で抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてACN/H₂Oから凍結乾燥させて、(1-{3-[6-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを白色粉末として得た(11.8mg)。

40

50

$^1\text{H-NMR}$: 300MHz, (DMSO- d_6) δ : 12.18(s, 1H), 12.05 (s 0.5H), 11.48(s, 0.5H), 8.1-7.1(m, 10H), 5.75(d, J=4.5Hz, 0.5H), 5.190(d, J=4.5Hz, 0.5H), 4.63(d, J=4.8Hz, 1H), 4.54(s, 1H), 4.12-4.0(m, 2H), 3.8-3.2 (m, 9H), 2.65(s, 1H), 2.40-2.01(m, 27H)。

LCMS-ESI $^+$: calc'd for $\text{C}_{49}\text{H}_{54}\text{F}_2\text{N}_8\text{O}_6$: 890.0 ($\text{M}+\text{H}^+$); Found: 889.4 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【4039】

d-バリン(5.0g)の1Nの水酸化ナトリウム(42.7mL)中の溶液に、重炭酸ナトリウム(4.53g)を添加した。この溶液を0℃まで冷却し、そしてクロロギ酸メチル(0.289mL)を2時間かけて滴下により添加し、そして反応混合物を0℃で2時間撹拌した。白色の反応混合物を十分な H_2O で希釈して、無色の溶液を形成し、そしてエチルエーテル(3×30mL)で洗浄した。水層を濃HClでpH=2まで酸性化して、白色沈殿物を得、これを濾過により集め、 H_2O で洗浄し、そして高真空下で乾燥させて、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸を結晶性白色固体として得た(4.668g)。LCMS-ESI $^-$: calc'd for $\text{C}_7\text{H}_{13}\text{NO}_4$: 176.2 ($\text{M}+\text{H}^+$); Found: 175.9 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

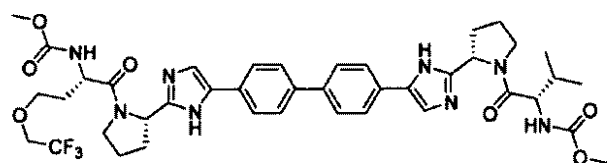
10

【4040】

(実施例HY)

【4041】

【化913】



20

[1-(2-[5-[4'-(2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-ブチル]-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

【4042】

[1-(2-[5-[4'-(2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-ブチル]-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: この化合物を、45%の収率で、(4,4,4-トリフルオロ-1-[2-[5-(4'-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル]-ブチル)-カルバミン酸メチルエステルと同じ手順によって、[1-(2-[5-[4'-(2-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを出発物質として使用して作製した。LCMS-ESI $^+$: calculated for $\text{C}_{41}\text{H}_{49}\text{F}_3\text{N}_8\text{O}_7$: 822.87; observed $[\text{M}+1]^+$: 823.45. $^1\text{H-NMR}$: 400MHz, (CD_3OD) δ : 7.82-7.72(m, 4H), 7.69-7.65(m, 4H), 7.38-7.32(m, 2H), 5.22-5.16(m, 2H), 4.65-4.61(m, 1H), 4.26-4.21(m, 1H), 4.04-3.84(m, 6H), 3.72-3.48(m, 8H), 2.39-1.98(m, 10H), 1.88-1.78(m, 1H), 1.01-0.89(m, 6H) ppm。

30

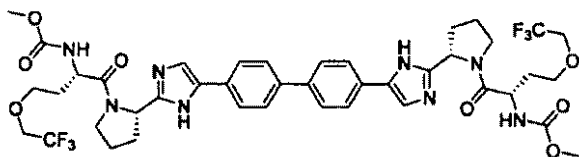
40

【4043】

(実施例HZ)

【4044】

【化 9 1 4】



[1-(2-{5-[4'-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-
ブチリル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-
イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-プロピル]-
カルバミン酸メチルエステル

10

【 4 0 4 5】

[1-(2-{5-[4'-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-4-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-
ブチリル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イ
ミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-3-(2,2,2-トリフルオロ-エトキシ)-プロ
ピル]-カルバミン酸メチルエステル: この化合物を、27%の収率で、(4,4,4-トリフルオロ-
1-{2-[5-(4'-(2-[1-(5,5,5-トリフルオロ-2-メトキシカルボニルアミノ-ペンタノイル)-
ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-
イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-ブチル)-カルバミン酸メチルエステルと同じ手順によ
って、[1-(2-{5-[4'-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-ビフェニル-4-イ
ル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-3-(2,2,2-トリフルオロエトキ
シ)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを出発物質として使用して作製した。LCMS-E
SI⁺: calculated for C₄₂H₄₈F₆N₈O₈: 906.87; observed [M+1]⁺: 907.45. ¹H-
NMR: 400MHz, (CD₃OD) δ: 7.73-7.65(m, 4H), 7.62-7.59(m, 4H), 7.38-7.35(m, 2H), 5.14-5.10
(m, 2H), 4.55-4.51(m, 2H), 3.86-3.77(m, 8H), 3.63-3.43(m, 10H), 2.34-2.24(m, 2H), 2.22-1.8
7(m, 8H), 1.86-1.68(m, 2H) ppm。

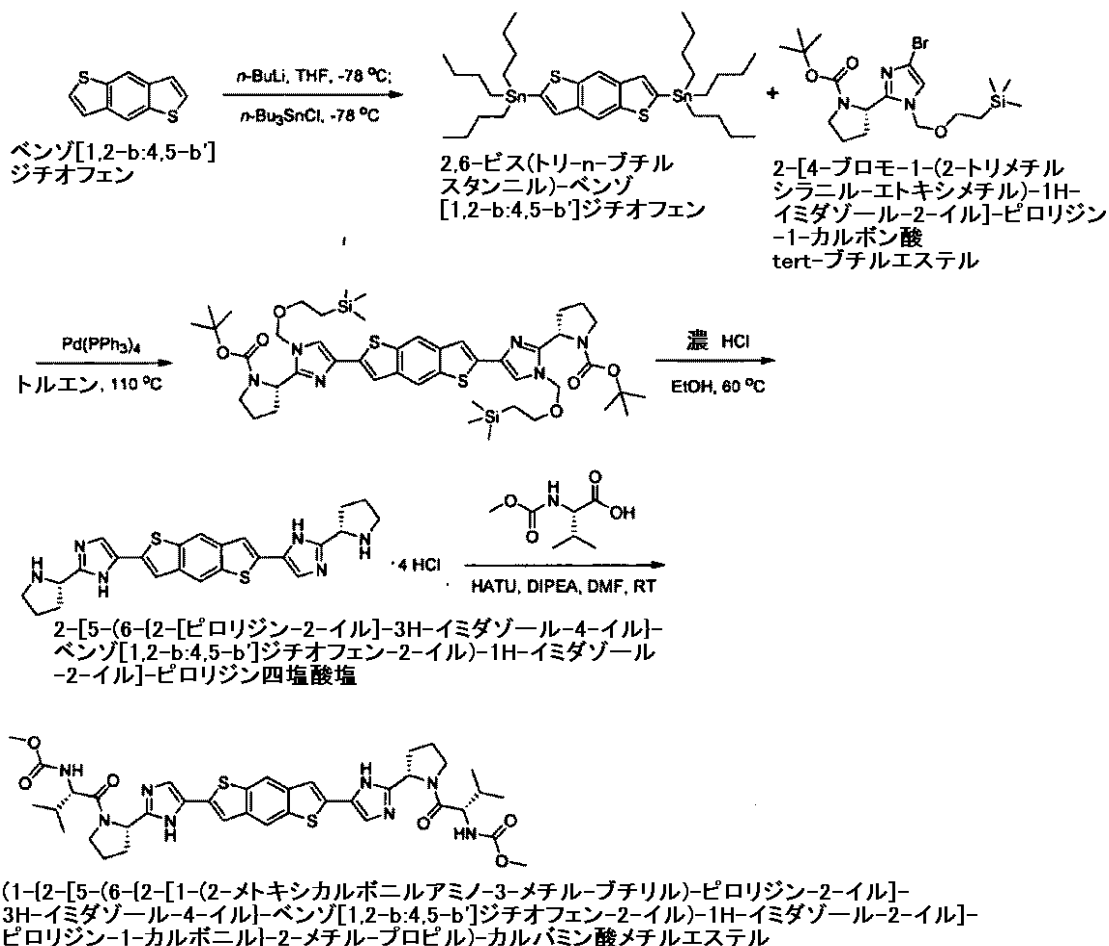
20

【 4 0 4 6】

(実施例IA)

【 4 0 4 7】

【化 9 1 5】



10

20

【4 0 4 8】

2,6-ビス(トリ-n-ブチルスタンニル)-ベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジチオフェン:ベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジチオフェン(820mg, 4.3mmol)のTHF(100mL)中の攪拌溶液に、アルゴン下 $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で、n-ブチルリチウム(2.5M, 3.44mL, 8.6mmol)の溶液を添加した。この溶液を $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ で30分間攪拌し、次いで $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ まで30分間温めた。トリ-n-ブチルスズクロリド(2.34mL, 8.6mmol)を添加し、そしてこの反応混合物を、 $-20\text{ }^{\circ}\text{C}$ で30分間攪拌し、次いで室温まで温めた。16時間後、ヘキサンを添加し、そしてこの反応物を順番に水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO_4)、濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー(100%ヘキサン)により精製した。2,6-ビス(トリ-n-ブチルスタンニル)-ベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジチオフェン(1.4g, 42%)を、モノスタンニル化ベンゾジチオフェンが混入した生成物と一緒に単離した。 $^1\text{H-NMR}$: 400MHz, (CDCl_3) δ : 8.27(s, 2H), 7.38(s, 2H), 1.65-1.57(m, 12H), 1.41-1.32(m, 12H), 1.26-1.11(m, 12H), 0.91(t, $J=7.3\text{Hz}$, 18H) ppm。

30

【4 0 4 9】

完全に保護された2-[5-(6-{2-[ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジチオフェン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン: $\text{Pd(PPh}_3)_4$ (61mg, 0.053mmol)を、2,6-ビス(トリ-n-ブチルスタンニル)-ベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジチオフェン(202mg, 0.26mmol)および2-[4-ブロモ-1-(2-トリメチルシラニル-エトキシメチル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(260mg, 0.58mmol)のトルエン(4mL)中の脱気溶液に添加した。この反応物を24時間還流し、次いで室温まで冷却し、CELITEおよびパラジウム捕捉カラム(StratospheresTM PL-Guanidine MP SP E+, Part #: PL3514-CM89)で濾過した。その固体をトルエンで2回すすいだ。その濾液を濃縮し、そしてその粗製生成物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の完全に保護された生成物を得た(100mg, 41%)。LCMS-ESI⁺: calculated for $\text{C}_{46}\text{H}_{68}\text{N}_6\text{O}_6\text{S}_2\text{Si}_2$: 920.42; observed $[\text{M}+1]^+$: 921.45。

40

50

【4050】

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジチオフエン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:完全に保護された2-[5-(6-{2-[ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジチオフエン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン(100 mg, 0.11mmol)、エタノール(4mL)および濃HCl(1mL)の溶液を、60℃まで16時間加熱した。この反応物を濃縮し、そしてその粗製物質をDCM(10mL)に溶解した。この溶液を濃縮して、粗製2-[5-(6-{2-[ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジチオフエン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン四塩酸塩を得た。この物質に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル酪酸(38mg, 0.22mmol)およびHATU(83mg, 0.22mmol)のDMF(1.5mL)中の溶液を添加した。得られた溶液にジイソプロピルエチルアミン(190 μ L, 1.1mmol)を添加した。室温で2時間攪拌した後に、この反応物を濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 10%~45% ACN/H₂O + 0.1% HCO₂H)により2回精製した。生成物の画分を遊離塩基化カラム(STRATOSPHERESTM PL-HCO₃MP SPE, Part #: PL3540-C603)に通し、そして凍結乾燥させて、(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ベンゾ[1,2-b:4,5-b']ジチオフエン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(29mg, 34%)。LCMS-ESI⁺: calculated for C₃₈H₄₆N₈O₆S₂: 774.95; observed [M+1]⁺: 775.96. ¹H-NMR: 400MHz, (CD₃OD) δ : 8.16-8.11(m, 2H), 7.49-7.47(m, 2H), 7.38-7.29(m, 2H), 5.18-5.15(m, 2H), 4.24(d, J=7.4Hz, 2H), 4.04-3.96(m, 2H), 3.91-3.86(m, 2H), 3.66 (br s, 6H), 2.38-2.17(m, 6H), 2.11-1.98(m, 4H), 1.00-0.89(m, 12H) ppm。

10

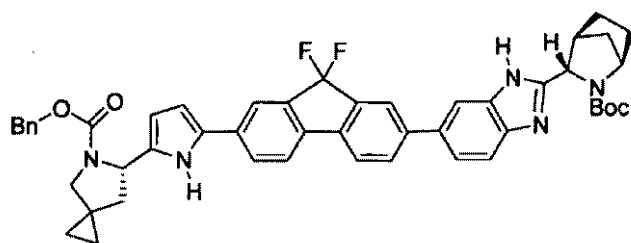
20

【4051】

(実施例IB)

【4052】

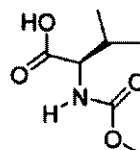
【化 9 1 6】



3-(6-[7-[5-(5-ベンジルオキシカルボニル-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル)-1H-ピロール-2-イル]-9,9-ジフルオロ-9H-フルオレン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸 tert-ブチルエステル

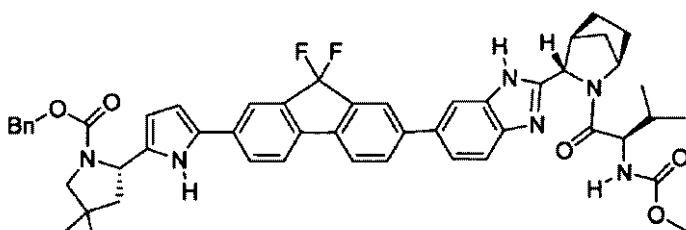
1. HCl, ジオキサン

2. ECDI, HOBT, DIEPA, DMF



2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸

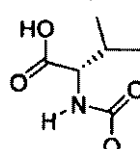
10



6-[5-(9,9-ジフルオロ-7-[2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ピロール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステル

1. Pd/C, H₂, 湿潤 IPA

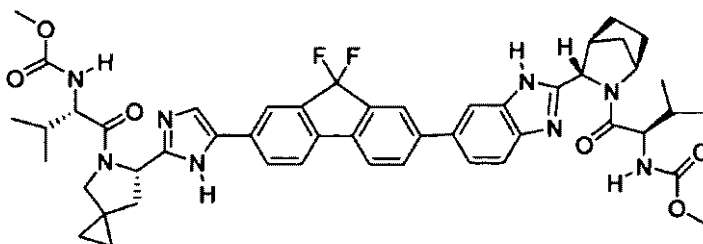
2. ECDI, HOBT, DIEPA, DMF



2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸

20

ECDI, HOBT
DIEPA, DMF



(1-{3-[6-(9,9-ジフルオロ-7-[2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-9H-フルオレン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

30

【4 0 5 3】

(1-{3-[6-(9,9-ジフルオロ-7-[2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-9H-フルオレン-2-イル]-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを実施例Bと類似の様式で調製して、表題化合物を白色粉末として得た(88.9mg)。

40

¹H-NMR: 300MHz, (DMSO-d₆) δ: 12.56(d, J=13.5Hz, 0.5H), 12.04(d, J=17.1Hz, 0.5H), 11.84(s, 1H), 8.1 - 7.1(m, 12H), 5.3-5.1(m, 1H), 4.8-4.5(m, 1H), 4.1-3.7(m, 4H), 3.6-3.2(m, 20H), 2.8-1.1(m, 12H), 0.9-0.4 (m, 16H)。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₉H₅₄F₂N₈O₆: 890.0 (M+H⁺); Found: 889.4 (M+H⁺)。

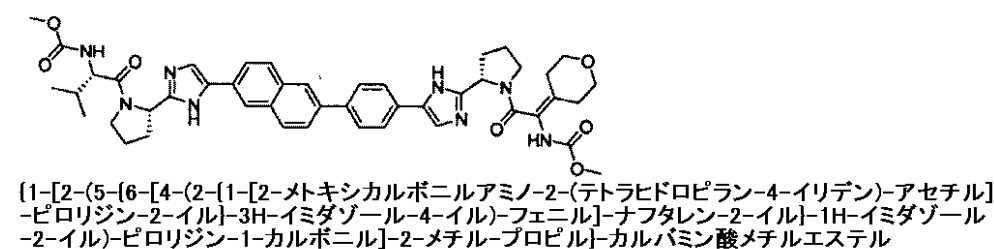
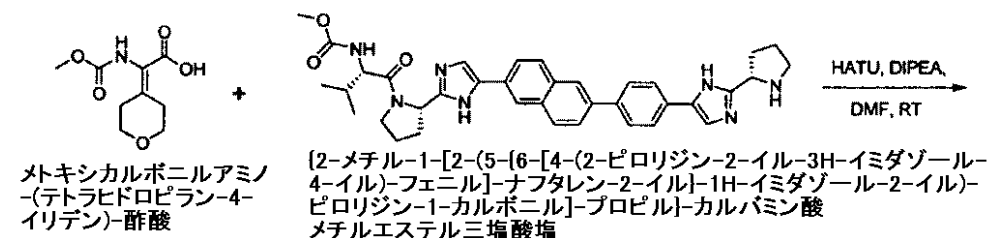
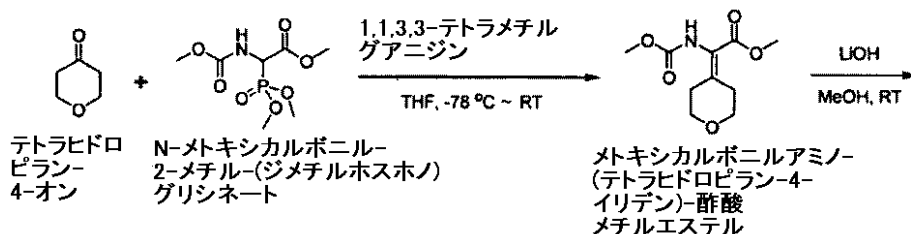
【4 0 5 4】

(実施例IC)

【4 0 5 5】

50

【化 9 1 7】



【4 0 5 6】

メトキシカルボニルアミノ-(テトラヒドロピラン-4-イリデン)-酢酸メチルエステル:N-メトキシカルボニル-2-メチル-(ジメチルホスホノ)グリシネート(1.45g, 5.68mmol)のテトラヒドロフラン(22mL)中の溶液を、-78℃まで冷却した。1,1,3,3-テトラメチルグアニジン(0.680mL, 5.42mmol)を添加し、そして得られた溶液を-78℃で30分間攪拌した。テトラヒドロピラン-4-オン(0.500mL, 5.42mmol)を添加し、そしてこの反応物を-78℃で1時間攪拌した。その氷浴を除き、そしてこの反応物を室温まで一晩温めた。翌朝、この反応物を酢酸エチルで希釈した。その有機物を1Nの水性HClおよびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、メトキシカルボニルアミノ-(テトラヒドロピラン-4-イリデン)-酢酸メチルエステルを得た。¹H-NMR: 400MHz, (CDCl₃) δ: 5.94(br s, 1H), 3.80-3.74(m, 7H), 3.71(s, 3H), 2.95-2.91(m, 2H), 2.45-2.41(m, 2H) ppm。

【4 0 5 7】

{1-[2-(5-[6-[4-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イリデン)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル:メトキシカルボニルアミノ-(テトラヒドロピラン-4-イリデン)-酢酸メチルエステル(141mg, 0.62mmol)のメタノール(1.8mL)中の溶液に、LiOH水溶液(1M, 1.8mL, 1.8mmol)を添加した。得られた溶液を室温で16時間攪拌し、次いで酢酸エチルで洗浄した。その酢酸エチル洗浄液を廃棄し、そしてその水層を濃HClで酸性化した。この酸性化した水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮して、メトキシカルボニルアミノ-(テトラヒドロピラン-4-イリデン)-酢酸を得た。メトキシカルボニルアミノ-(テトラヒドロピラン-4-イリデン)-酢酸(23mg, 0.11mmol)のジメチルホルムアミド(0.6mL)中の溶液に、HATU(41mg, 0.11mmol)を添加した。5分間攪拌した後に、{2-メチル-1-[2-(5-[6-[4-(2-ピロリジン-2-イル-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル三塩酸塩(50mg, 0.068mmol)のジメチ

ルホルムアミド (0.6mL) 中の溶液をこの反応物に添加し、その後すぐに、ジイソプロピルエチルアミン (85 μ L, 0.49mmol) を添加した。この反応物を室温で1時間攪拌し、次いで酢酸エチルで希釈した。その有機層を、飽和水性NaHCO₃溶液、水およびブラインで順番に洗浄し、乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC (Gemini, 15%~50% ACN/H₂O + 0.1% HCO₂H) により精製して、{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロピラン-4-イリデン)-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステルを得た (28mg, 50%)。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₆H₅₂N₈O₇: 828.95; observed [M+1]⁺: 830.32. ¹H-NMR: 400MHz, (CD₃OD) δ : 8.24-8.07 (m, 3H), 7.96-7.76 (m, 7H), 7.45-7.34 (m, 2H), 5.28-5.18 (m, 2H), 4.27-4.23 (m, 1H), 4.05-3.98 (m, 1H), 3.94-3.86 (m, 1H), 3.84-3.41 (m, 12H), 2.48-1.98 (m, 13H), 1.02-0.90 (m, 6H) ppm。

10

【4058】

(実施例ID)

【4059】

 (Z)-2-クロロ-2-(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル

 5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタ-6-エン-7-カルボン酸エチルエステル

 5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-7-カルボン酸エチルエステル

 6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-7-カルボン酸エチルエステル

 6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-7-カルボン酸エチルエステル

6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル
 ブチリル)-5-オキサ-6-アザ-スピロ
 [3.4]オクタン-7-カルボン酸2-(4-プロモ
 フェニル)-2-オキソ-エチルエステル

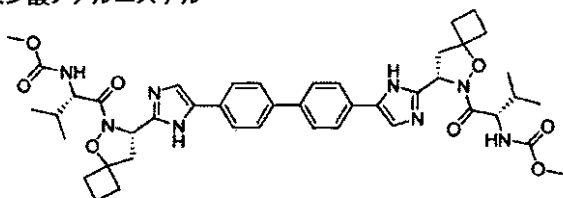
$\xrightarrow[\text{トルエン, } 110^\circ\text{C}]{\text{NH}_4\text{OAc}}$

(1-[7-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-
 イミダゾール-2-イル]-5-オキサ-6-アザ-
 スピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル]-2-メチル-
 プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

$\xrightarrow[\text{ジオキサン, } 85^\circ\text{C}]{\text{Pd(dppf)Cl}_2, \text{KOAc}}$

[2-メチル-1-(7-[5-[4-(4,4,5,5-テトラ
 メチル[1,3,2]ジオキサボロラン-2-
 イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-
 イル]-5-オキサ-6-アザスピロ[3.4]
 オクタン-6-カルボニル)-プロピル]-
 カルバミン酸メチルエステル

(1-[7-[5-(4-ブロモフェニル)-1H-
 イミダゾール-2-イル]-5-オキサ-6-アザ-
 スピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル]-2-
 メチル-プロピル)-カルバミン酸
 メチルエステル



(1-[7-[5-(4'-[2-[6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)]-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-7-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ピフェニル-4-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタ-6-エン-7-カルボン酸エチルエステル:メチレンシクロブタン(2mL, 21.6mmol)の酢酸エチル(125mL)中の溶液に、(Z)-2-クロロ-2-(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(6.55g, 43.2mmol)および固体の重炭酸ナトリウム(16.3g, 194mmol)を添加した。この反応混合物を密封し、そして室温で6時間攪拌した。さらなる(Z)-2-クロロ-2-(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(4g, 26.4mmol)および重炭酸ナトリウム(8g, 95.2mmol)を添加し、そしてこの反応物を、室温でさらに12時間攪拌した。この反応物を酢酸エチルで希釈し、そして水およびブラインで順番に洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮して、粗製5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタ-6-エン-7-カルボン酸エチルエステル ((Z)-2-クロロ-2-(ヒドロキシイミノ)酢酸エチルおよび関連化合物が混入していた)を得た。

【4061】

5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-7-カルボン酸エチルエステル:粗製5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタ-6-エン-7-カルボン酸エチルエステル(7.5g, <40.9mmol)のテトラヒドロフラン(270mL)中の溶液に、0℃で、ボラン-硫化ジメチル錯体の溶液(THF中10M, 16.4mL, 164mmol)をゆっくりと添加した。この反応物を室温まで一晚温め、次いで0℃まで冷却し、そして水を注意深く添加することによりクエンチした。この混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮して、多量の白色固体を得た。これらの固体をジクロロメタン(150mL)で3回、徹底的に粉碎した。合わせたジクロロメタン洗浄液を濃縮し、そして得られた油状物をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-7-カルボン酸エチルエステルを得た(1.08g, 2工程で29%)。¹H-NMR: 400MHz, (CDCl₃) δ: 8.01-7.95 (br, 1H), 4.39-4.28 (m, 2H), 4.18-4.10 (m, 1H), 2.80-2.75 (m, 1H), 2.62-2.49 (m, 2H), 2.37-2.29 (m, 1H), 2.25-2.17 (m, 1H), 2.13-1.95 (m, 1H), 1.88-1.79 (m, 1H), 1.68-1.56 (m, 1H), 1.34 (t, J=7.1Hz, 3H) ppm.

10

【4062】

6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-7-カルボン酸エチルエステル:2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(1.11g, 6.33mmol)およびHATU(2.41g, 6.34mmol)のジメチルホルムアミド(13mL)中の溶液に、5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-7-カルボン酸エチルエステル(980mg, 5.3mmol)のジメチルホルムアミド(13mL)中の溶液を添加した。得られた反応混合物にジイソプロピルエチルアミン(1.85mL, 10.6mmol)を添加し、そしてこの反応物を60℃まで16時間加熱した。この反応物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-7-カルボン酸エチルエステルを得た(1.31g, 72%)。LCMS-ESI⁺: calculated for C₁₆H₂₆N₂O₆: 342.18; observed [M+1]⁺: 342.90.

20

【4063】

6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-7-カルボン酸:6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-7-カルボン酸エチルエステル(1.31g, 3.83mmol)のエタノール(10mL)中の溶液に、水酸化リチウムの溶液(水中1M, 7.6mL, 7.6mmol)を添加した。この反応物を室温で30分間撹拌した。この反応物を部分的に濃縮し、そして得られた水溶液を酢酸エチルで洗浄した。その酢酸エチル層を廃棄し、そしてその水層を、濃HClを使用して酸性化した。この酸性水層を酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮して、粗製6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-7-カルボン酸を得、これをさらに精製せずに使用した。

30

【4064】

6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-7-カルボン酸2-(4-プロモフェニル)-2-オキソ-エチルエステル:6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-7-カルボン酸(約3.83mmol)および2,4'-ジプロモアセトフェノン(1.1g, 3.96mmol)のアセトニトリル(19mL)中の溶液に、ジイソプロピルエチルアミン(1.32mL, 7.59mmol)を添加した。この反応物を、室温で16時間撹拌し、そして次いで酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ(MgSO₄)、そして濃縮した。得られた粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-7-カルボン酸2-(4-プロモフェニル)-2-オキソ-エチルエステルの2つのジアステレオマーをきれいに分離した(330mgの(R)ジアステレオマー、360mgの(S)ジアステレオマー、2工程で合計35%の収率)。所望の(S)ジアステレオマーについての¹H-NMR: 400MHz, (CDCl₃) δ: 7.74-7.71 (m, 2H), 7.62-7.60 (m, 2H), 5.47 (d, J=16.4Hz, 1H), 5.40-5.35 (m, 1H), 5.20 (d, J=16.4Hz, 1H), 4.92 (dd, J¹=7.1Hz, J²=9.0Hz, 1H)

40

50

), 4.74-4.70(m, 1H), 3.65(s, 3H), 2.84 (dd, $J^1=9.0\text{Hz}$, $J^2=12.6\text{Hz}$, 1H), 2.60 (dd, $J^1=7.0\text{Hz}$, $J^2=12.6\text{Hz}$, 1H), 2.52-2.12(m, 5H), 2.07-1.86(m, 2H), 1.75-1.65(m, 1H), 1.01(d, $J=6.6\text{Hz}$, 3H), 0.89(d, $J=7.1\text{Hz}$, 3H) ppm。

【4065】

(1-{7-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル: 6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-7-カルボン酸 2-(4-ブromoフェニル)-2-オキソ-エチルエステル (150mg, 0.29mmol) のトルエン (3 mL) 中の溶液に、酢酸アンモニウム (230mg, 3.0mmol) を添加した。この反応混合物を3時間激しく還流し、室温まで冷却し、そして酢酸エチルで希釈した。その有機物を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、(1-{7-[5-(4-ブromoフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た (95mg, 66%)。LCMS-ESI⁺: calculated for $\text{C}_{22}\text{H}_{27}\text{BrN}_4\text{O}_4$: 490.12/492.12; observed $[\text{M}+1]^+$: 490.99/492.99. $^1\text{H-NMR}$: 400MHz, (CDCl_3) δ : 7.60-7.55(m, 2H), 7.50-7.46(m, 2H), 7.26(s, 1H), 5.38-5.29 (m, 2H), 4.76-4.70 (br, 1H), 3.70(s, 3H), 3.36-3.29(m, 1H), 2.84 (dd, $J^1=8.2\text{Hz}$, $J^2=12.5\text{Hz}$, 1H), 2.51-2.32(m, 3H), 2.13-2.03(m, 2H), 2.00-1.89(m, 1H), 1.83-1.71(m, 1H), 0.97(d, $J=6.7\text{Hz}$, 3H), 0.84(d, $J=6.8\text{Hz}$, 3H), ppm。

【4066】

[2-メチル-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: (1-{7-[5-(4-ブromoフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル (85mg, 0.17mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (66mg, 0.26mmol)、酢酸カリウム (51mg, 0.52mmol) およびジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) (13mg, 0.018mmol) の、1,4-ジオキサン (1.7mL) 中の脱気混合物を、85°C まで75分間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物をパラジウム捕捉カラム (STRATOSPHERESTM PL-Guanidine MP SPE+, Part #: PL3514-CM89) で濾過し、そしてその固体を酢酸エチルですすいだ。その濾液を水およびブラインで洗浄し、乾燥させ (MgSO_4)、そして濃縮した。その粗製残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、[2-メチル-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを得た (81mg, 87%)。LCMS-ESI⁺: calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{39}\text{BN}_4\text{O}_6$: 538.30; observed $[\text{M}+1]^+$: 539.12。

【4067】

(1-{7-[5-(4'-{2-[6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタ-7-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル: [2-メチル-1-(7-{5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-オキサ-6-アザスピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル (81mg, 0.15mmol)、(1-{7-[5-(4-ブromoフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル (60mg, 0.12mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (14mg, 0.012mmol) の1,2-ジメトキシエタン (2.0mL) 中の溶液に、炭酸カリウムの溶液 (水中 2M, 0.250mL, 0.50mmol) を添加した。得られた混合物をアルゴンのストリームで15分間脱気し、次いで85°C まで3時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物をパラジウム捕捉カラム (STRATOSPHERESTM PL-Guanidine MP SPE+, Part #: PL3514-CM89) で濾過し、そしてその固体をメタノールですすいだ。その濾液を濃縮し、そして分取逆相HPLC (Gemini, 15%~51% AC

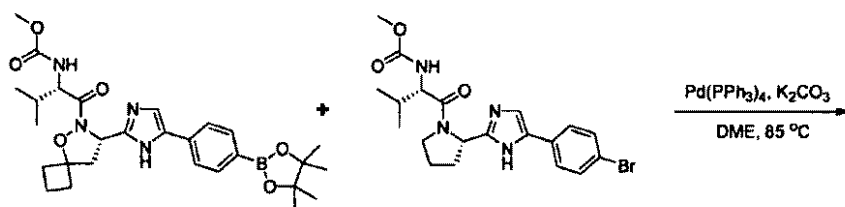
N/H₂O + 0.1% HCO₂H)により精製して、(1-{7-[5-(4'-{2-[6-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタ-7-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(26 mg, 26%)。LCMS-ESI⁺: calculated for C₄₄H₅₄N₈O₈: 822.41; observed [M+1]⁺: 823.43. ¹H-NMR: 400MHz, (CD₃OD) δ: 7.78-7.75(m, 4H), 7.68-7.65(m, 4H), 7.38(s, 2H), 6.94-6.89 (br, 2H), 5.47-5.42(m, 2H), 4.74-4.68 (br, 2H), 3.66(s, 6H), 3.00-2.94(m, 2H), 2.78-2.71(m, 2H), 2.61-2.53(m, 2H), 2.49-2.40(m, 2H), 2.38-2.30(m, 2H), 2.22-2.09(m, 4H), 2.00-1.90(m, 2H), 1.84-1.75(m, 2H), 0.98(d, J=6.8Hz, 6H), 0.88(d, J=6.7Hz, 6H) ppm。

【4068】

(実施例IE)

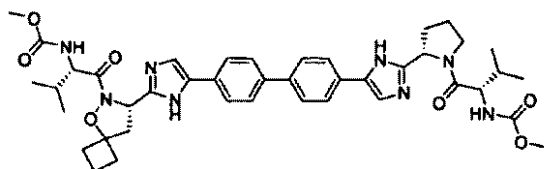
【4069】

【化919】



[2-メチル-1-(7-[5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

(1-{2-[5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル



(1-{7-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル

【4070】

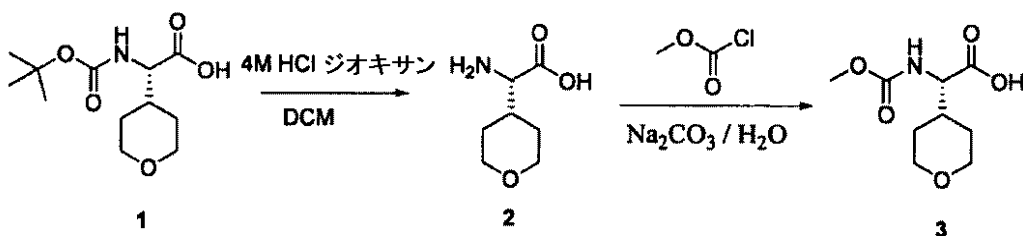
(1-{7-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:[2-メチル-1-(7-[5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(81mg, 0.15mmol)、(1-{2-[5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(81mg, 0.18mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(18mg, 0.015mmol)の1,2-ジメトキシエタン(3.0mL)中の溶液に、炭酸カリウムの溶液(水中2M, 0.300mL, 0.60mmol)を添加した。得られた混合物をアルゴンのストリームで15分間脱気し、次いで、85℃まで3時間加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物をパラジウム捕捉カラム(STRATOSPHERESTM PL-Guanidine MP SPE+, Part #: PL3514-CM89)で濾過し、そしてその固体をメタノールですすいだ。その濾液を濃縮し、そしてフラッシュクロマトグラフィー(0%~5% メタノール/ジクロロメタン)により精製した。得られた残渣を分取逆相HPLC(Gemini, 15%~50% ACN/H₂O + 0.1% HCO₂H)により精製して、(1-{7-[5-(4'-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ビフェニル-4-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-オキサ-6-アザ-スピロ[3.4]オクタン-6-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミ

【 4 0 7 1 】

(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸(3)

【 4 0 7 2 】

【化 9 2 0】



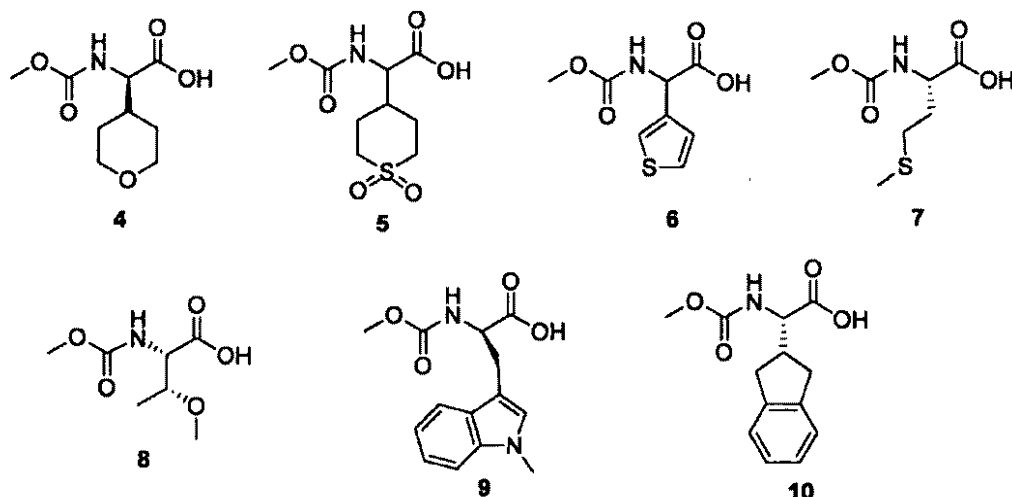
【 4 0 7 3 】

【 4 0 7 4 】

水(25ml)中の(S)-2-アミノ-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸2(780mg;5mmol)に重炭酸ナトリウム(1.06g;10mmol)を添加し、そして得られた混合物を0℃まで冷却し、次いでクロロギ酸メチル(0.53ml;5.5mmol)を5分間かけて滴下により添加した。浴で周囲温度にしなが、この反応物を18時間攪拌した。次いで、この反応混合物を1NのHClと酢酸エチルとの間で分配した。その有機層を除去し、そしてその水層を酢酸エチルでさらに2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮して、3を無色の残渣として得た。MS (ESI) m/z: 218 [M + H]⁺。

【 4 0 7 5 】

【化 9 2 1】



10

【4 0 7 6】

化合物4~10を、((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)酢酸(3)を調製するために使用した方法に従って調製した。

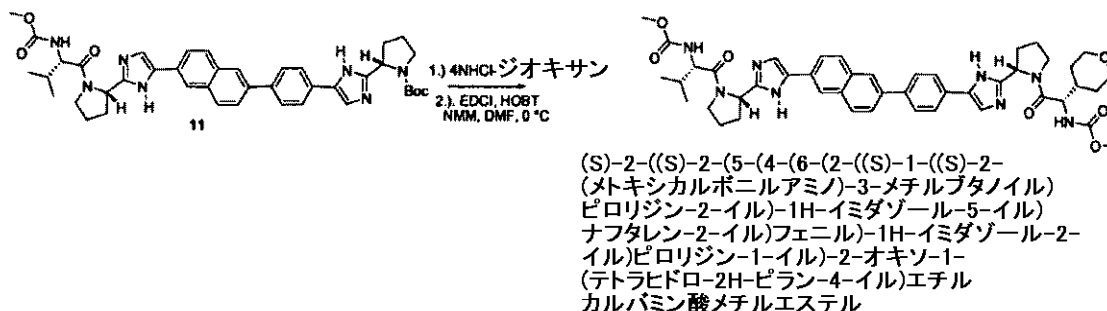
【4 0 7 7】

20

(S)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチルエステル:

【4 0 7 8】

【化 9 2 2】



30

【4 0 7 9】

ジクロロメタン(0.8mL)中の化合物11(50mg,0.068mmol)にジオキサン中4MのHCl(0.8mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間撹拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

40

【4 0 8 0】

DMF(0.8mL)中のこれらのHCl塩に、化合物3(20mg,0.09mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(18mg,0.09mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)(13mg,0.09mmol)を添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、そしてN-メチルモルホリン(NMM)(20μL,0.18mmol)を注射器からこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間撹拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製して、表題化合物を白色固体として得た(36mg,65%)。

¹H-NMR: 400MHz, (CD₃OD) δ 8.03(s, 1H), 7.99(s, 1H), 7.79 - 7.66(m, 10H), 7.33(s, 1H), 7.24(s, 1H), 7.05-6.91(m, 1H), 5.22 - 5.09(m, 1H), 4.23-4.15(m, 1H), 3.98 - 3.78(m, 4H),

50

3.57(s,6H), 3.38 - 3.31(m,8H), 2.65(m,1H), 2.30 - 2.09(m,5H), 2.02 - 1.95(m,2H), 1.56 - 1.29(m,5H), 0.92 - 0.82(m,6H). MS (ESI) m/z 832 [M + H]⁺.

【4081】

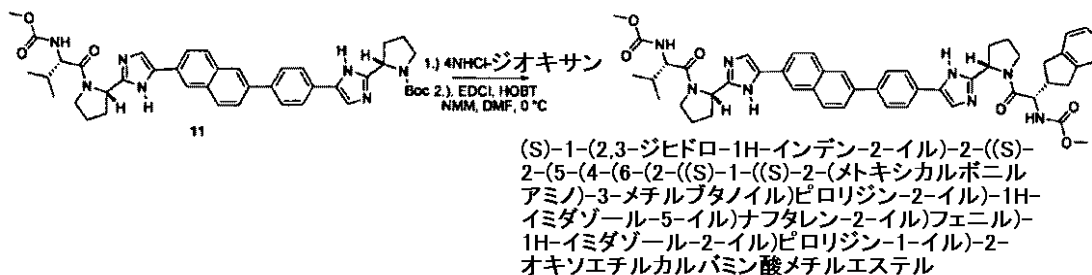
(実施例IG)

(S)-1-(2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチルカルバミン酸メチルエステル

【4082】

【化923】

10



20

【4083】

ジクロロメタン(0.8mL)中の化合物11(50mg,0.068mmol)にジオキサン中4MのHCl(0.8mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間攪拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

【4084】

DMF(0.7mL)中のこれらのHCl塩(32mg)に、化合物10(16mg,0.063mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(12mg,0.063mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)(9mg,0.063mmol)を添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、そしてN-メチルモルホリン(NMM)(20μL,0.12mmol)を注射器からこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間攪拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製して、表題化合物を白色固体として得た(23mg,62%)。

30

MS (ESI) m/z 864 [M + H]⁺.

【4085】

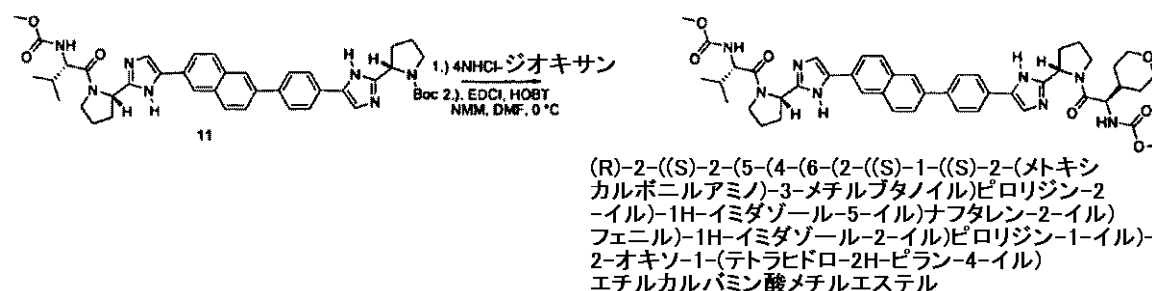
(実施例IH)

(R)-2-((S)-2-(5-(4-(6-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)ナフタレン-2-イル)フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチルエステル

【4086】

【化924】

40



50

【4087】

ジクロロメタン(0.8mL)中の化合物11(50mg,0.068mmol)にジオキサン中4MのHCl(0.8mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間攪拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

【4088】

DMF(0.8mL)のこれらのHCl塩(33mg)に、化合物4(15mg,0.068mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(13mg,0.068mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBt)(11mg,0.068mmol)を添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、そしてN-メチルモルホリン(NMM)(14μL,0.13mmol)を注射器からこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間攪拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製して、表題化合物を白色固体として得た(25mg,67%)。

10

MS (ESI) m/z 832 [M + H]⁺。

【4089】

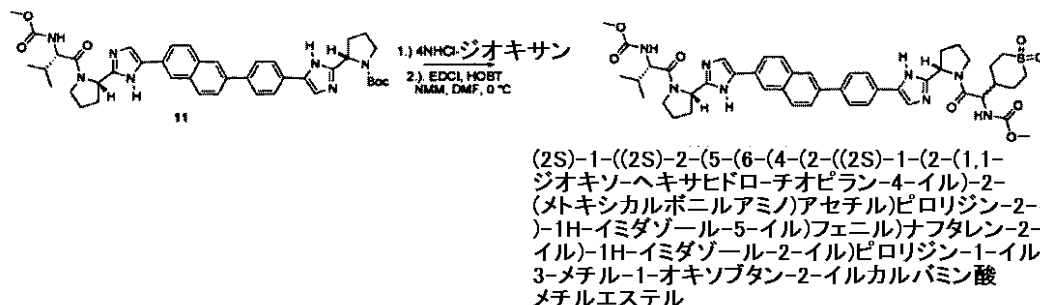
(実施例II)

(2S)-1-((2S)-2-(5-(6-(4-(2-((2S)-1-(2-(1,1-ジオキソ-ヘキサヒドロ-チオピラン-4-イル)-2-(メトキシカルボニルアミノ)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル

【4090】

【化925】

20



30

【4091】

ジクロロメタン(0.8mL)中の化合物11(50mg,0.068mmol)にジオキサン中4MのHCl(0.8mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間攪拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

【4092】

DMF(0.8mL)のこれらのHCl塩(33mg)に、化合物5(18mg,0.068mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(13mg,0.068mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBt)(11mg,0.068mmol)を添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、そしてN-メチルモルホリン(NMM)(14μL,0.13mmol)を注射器からこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間攪拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製して、表題化合物を白色固体として得た(16mg,40%)。

40

MS (ESI) m/z 880 [M + H]⁺。

【4093】

(実施例IJ)

(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-(2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(チオフェン-3-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル

【4094】

【化 9 2 6】



(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-(2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(チオフェン-3-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メチルピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル

10

【4 0 9 5】

ジクロロメタン(0.8mL)中の化合物11(50mg,0.068mmol)にジオキサン中4MのHCl(0.8mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間攪拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

【4 0 9 6】

DMF(0.8mL)のこれらのHCl塩(33mg)に、化合物6(15mg,0.068mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(13mg,0.068mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)(11mg,0.068mmol)を添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、そしてN-メチルモルホリン(NMM)(14 μL,0.13mmol)を注射器からこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間攪拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製して、表題化合物を白色固体として得た(22mg,60%)。

20

MS (ESI) m/z 830 [M + H]⁺。

【4 0 9 7】

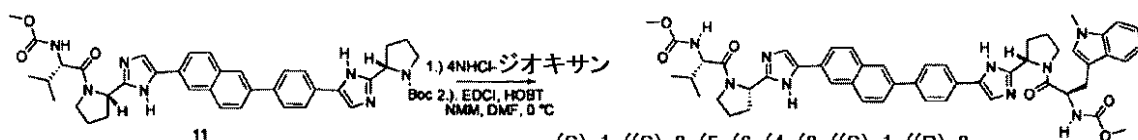
(実施例IK)

(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)プロパノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル

【4 0 9 8】

【化 9 2 7】

30



(S)-1-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-(1-メチル-1H-インドール-3-イル)プロパノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル

40

【4 0 9 9】

ジクロロメタン(0.8mL)中の化合物11(50mg,0.068mmol)にジオキサン中4MのHCl(0.8mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間攪拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

【4 1 0 0】

DMF(0.5mL)中のこれらのHCl塩(20mg)に、化合物9(11mg,0.039mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(8mg,0.039mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)(6mg,0.039mmol)を添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、そしてN-メチルモルホリン(NMM)(8.3 μL,0.075mmol)を注射器からこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間攪拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取H

50

PLCで直接精製して、表題化合物を白色固体として得た(10mg,42%)。

MS (ESI) m/z 891 [M + H]⁺。

【4101】

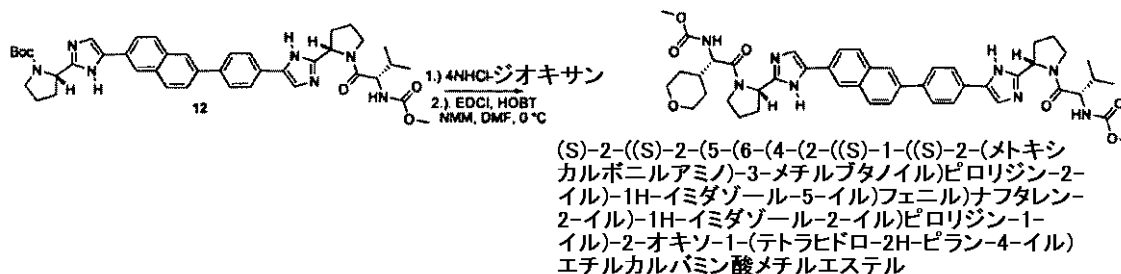
(実施例IL)

(S)-2-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチルエステル

【4102】

【化928】

10



20

【4103】

ジクロロメタン(0.8mL)中の化合物12(50mg,0.068mmol)にジオキサン中4MのHCl(0.8mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間攪拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

【4104】

DMF(0.8mL)中のこれらのHCl塩(43mg)に、化合物3(20mg,0.09mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(18mg,0.09mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBt)(13mg,0.09mmol)を添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、そしてN-メチルモルホリン(NMM)(20μL,0.18mmol)を注射器からこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間攪拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLC

30

MS (ESI) m/z 832 [M + H]⁺。

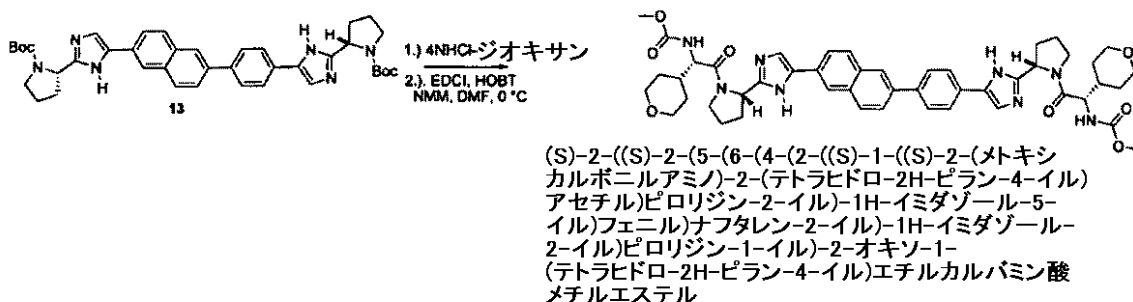
【4105】

(実施例IM)

(S)-2-((S)-2-(5-(6-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチルエステル

【4106】

【化 9 2 9】



10

【4 1 0 7】

ジクロロメタン(0.9mL)中の化合物13(50mg,0.074mmol)にジオキサン中4MのHCl(0.9mL)を添加し、この反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間撹拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

【4 1 0 8】

DMF(0.8mL)中のこれらのHCl塩に、化合物3(41mg,0.19mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(36mg,0.19mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)(26mg,0.19mmol)を添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、そしてN-メチルモルホリン(NMM)(25μL,0.22mmol)を注射器からこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間撹拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製して、表題化合物を白色固体として得た(32mg,50%)。

20

MS (ESI) m/z 874 [M + H]⁺。

【4 1 0 9】

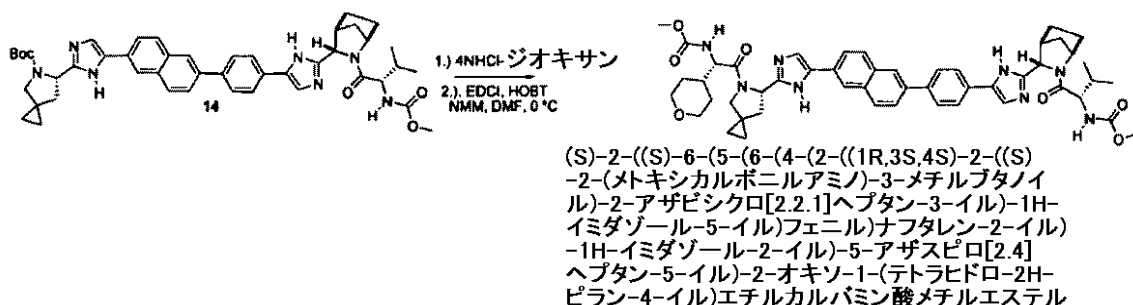
(実施例IN)

(S)-2-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチルエステル

30

【4 1 1 0】

【化 9 3 0】



40

【4 1 1 1】

ジクロロメタン(0.8mL)中の化合物14(50mg,0.064mmol)にジオキサン中4MのHCl(0.8mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間撹拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

【4 1 1 2】

DMF(0.8mL)中のこれらのHCl塩に、化合物3(20mg,0.09mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(18mg,0.09mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)(13mg,0.09mmol)を添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、

50

そしてN-メチルモルホリン(NMM)(18 μ L, 0.16mmol)を注射器からこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間攪拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製して、表題化合物を白色固体として得た(30mg, 54%)。

MS (ESI) m/z 884 $[M + H]^+$ 。

【4113】

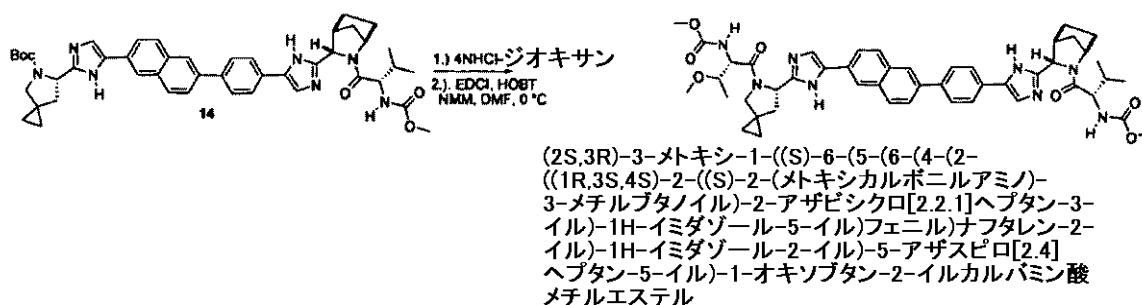
(実施例IO)

(2S,3R)-3-メトキシ-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル

10

【4114】

【化931】



20

【4115】

ジクロロメタン(0.8mL)中の化合物14(50mg, 0.064mmol)にジオキサン中4MのHCl(0.8mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0°Cまで冷却し、次いで2時間攪拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

【4116】

DMF(0.8mL)中のこれらのHCl塩に、化合物8(17mg, 0.09mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(18mg, 0.09mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)(13mg, 0.09mmol)を添加した。この混合物を氷浴中で0°Cまで冷却し、そしてN-メチルモルホリン(NMM)(18 μ L, 0.16mmol)を注射器からこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間攪拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製して、表題化合物を白色固体として得た(30mg, 54%)。

30

MS (ESI) m/z 858 $[M + H]^+$ 。

【4117】

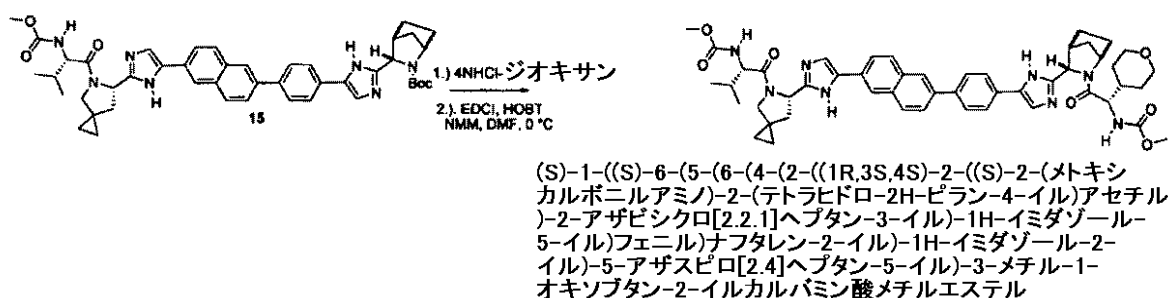
(実施例IP)

(S)-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル

40

【4118】

【化 9 3 2】



10

【4 1 1 9】

ジクロロメタン(0.8mL)中の化合物15(50mg,0.064mmol)にジオキサン中4MのHCl(0.8mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間撹拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

【4 1 2 0】

DMF(0.8mL)中のこれらのHCl塩に、化合物3(20mg,0.09mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(18mg,0.09mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)(13mg,0.09mmol)を添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、そしてN-メチルモルホリン(NMM)(20 μL,0.16mmol)を注射器からこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間撹拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製して、表題化合物を白色固体として得た(25mg,45%)。

20

MS (ESI) m/z 884 [M + H]⁺。

【4 1 2 1】

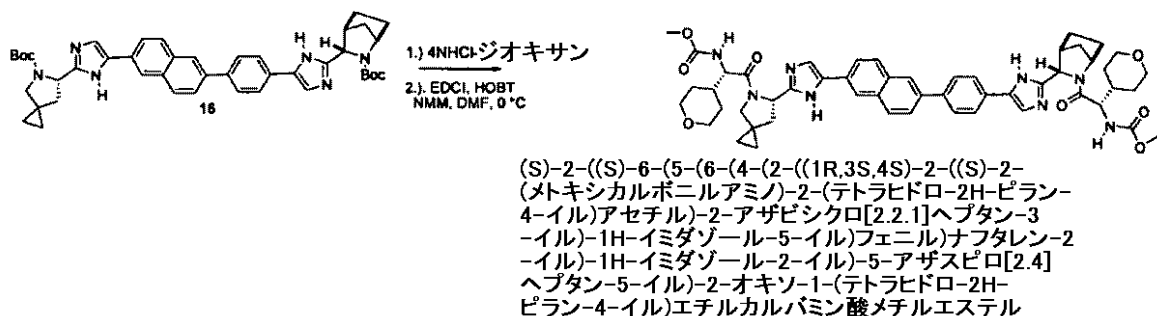
(実施例IQ)

(S)-2-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)エチルカルバミン酸メチルエステル

30

【4 1 2 2】

【化 9 3 3】



40

【4 1 2 3】

ジクロロメタン(0.8mL)中の化合物16(50mg,0.069mmol)にジオキサン中4MのHCl(0.8mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間撹拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

【4 1 2 4】

DMF(0.8mL)中のこれらのHCl塩に、化合物3(41mg,0.19mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロ

50

ピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(36mg,0.19mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBt)(26mg,0.19mmol)を添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、そしてN-メチルモルホリン(NMM)(25 μL,0.22mmol)を注射器からこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間攪拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製して、表題化合物を白色固体として得た(28mg,44%)。

MS (ESI) m/z 926 [M + H]⁺。

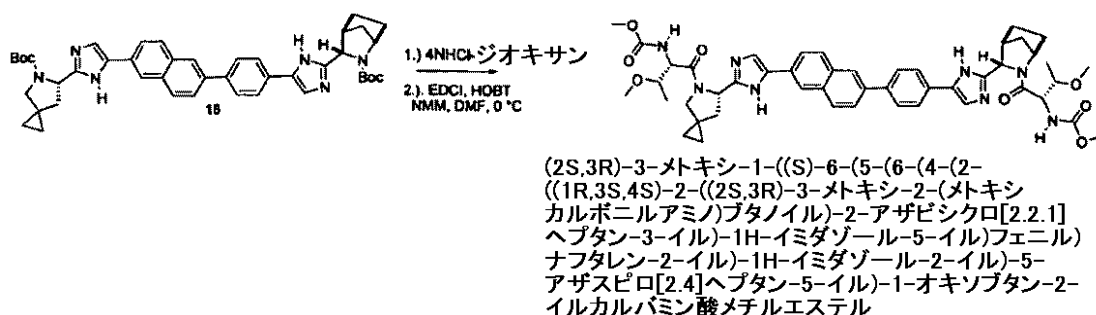
【4125】

(実施例IR)

(2S,3R)-3-メトキシ-1-((S)-6-(5-(6-(4-(2-((1R,3S,4S)-2-((2S,3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタノイル)-2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-3-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル

【4126】

【化934】



【4127】

ジクロロメタン(0.8mL)中の化合物16(50mg,0.069mmol)にジオキサン中4MのHCl(0.8mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間攪拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

【4128】

DMF(0.8mL)中のこれらのHCl塩に、化合物8(38mg,0.2mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(38mg,0.2mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBt)(27mg,0.2mmol)を添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、そしてN-メチルモルホリン(NMM)(55 μL,0.5mmol)を注射器からこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間攪拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製して、表題化合物を白色固体として得た(29mg,40%)。

MS (ESI) m/z 874 [M + H]⁺。

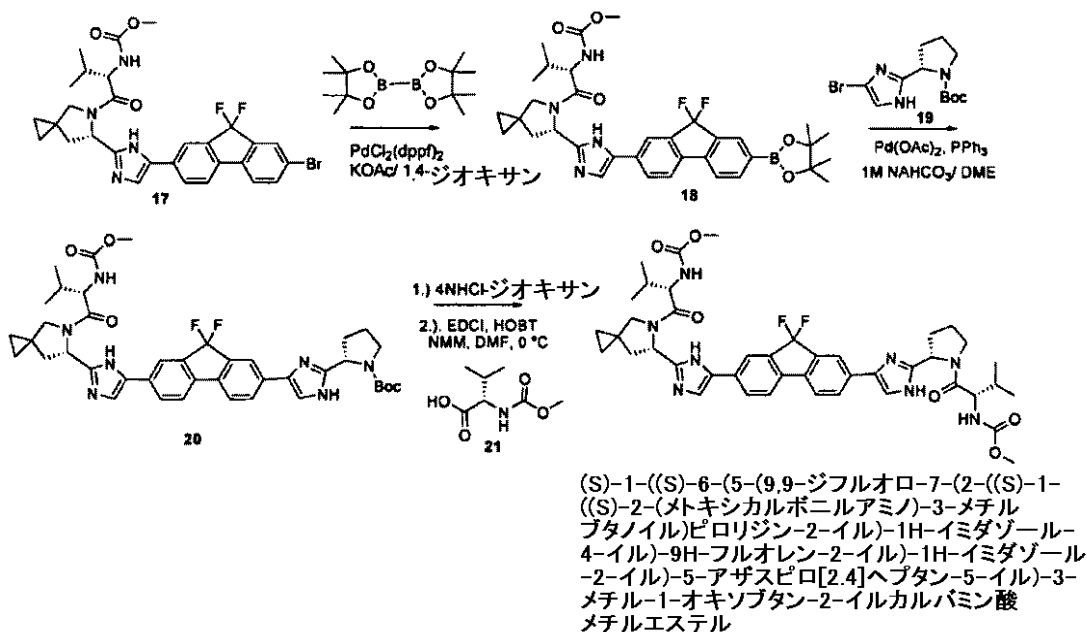
【4129】

(実施例IS)

(S)-1-((S)-6-(5-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル

【4130】

【化 9 3 5】



10

【4 1 3 1】

化合物17(1.2g, 2mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1g, 4mmol)、酢酸カリウム(510mg, 5.2mmol)、およびPd(dppf)Cl₂(82mg, 0.1mmol)を全て、ガラスの耐圧容器内で量り、そして無水1,4-ジオキサン(10mL)を添加した。この混合物に、窒素ガスを約5分間吹き込んだ。次いで、これらの容器に蓋をして密封し、そして油浴中90℃で一晩、撹拌を続けながら加熱した。この反応容器を室温まで冷却し、そして全ての揮発性物質を減圧下で除去し、そして得られた油状物を、0%~50%の勾配の酢酸エチルおよびヘキサンを用い、ISCOカラム(12gのシリカゲル)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、(18)を得た(968mg, 75%)。

20

【4 1 3 2】

化合物18(950mg, 1.47mmol)に、化合物19(488mg, 1.54mmol)、Pd(OAc)₂(23mg, 0.1mmol)およびPPh₃(42mg, 0.16mmol)/DME(16mL)を添加し、続いて6mLの1M NaHCO₃水溶液を添加した。この反応物をアルゴンでバージし、そしてAr下90℃まで3時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、そして濃縮して体積を減少させた。EtOAcを添加し、そして飽和NaHCO₃水溶液(2回)および飽和NaCl水溶液(1回)で洗浄した。その有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた後に濃縮して体積を減少させ、そして40%~100%の勾配で酢酸エチルおよびヘキサンの溶出液を用い、ISCOカラム(12gのシリカゲル)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、生成物20を得た(1g, 90%)。MS (ESI) m/z 757 [M + H]⁺。

30

【4 1 3 3】

ジクロロメタン(0.8mL)中の化合物20(50mg, 0.066mmol)にジオキサン中4MのHCl(0.8mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間撹拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

40

【4 1 3 4】

DMF(0.8mL)中のこれらのHCl塩に、化合物21(16mg, 0.09mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(18mg, 0.09mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)(13mg, 0.09mmol)を添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、そしてN-メチルモルホリン(NMM)(20 μL, 0.18mmol)を注射器からこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間撹拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製して、表題化合物を白色固体として得た(33mg, 62%)。MS (ESI) m/z 814 [M + H]⁺。

【4 1 3 5】

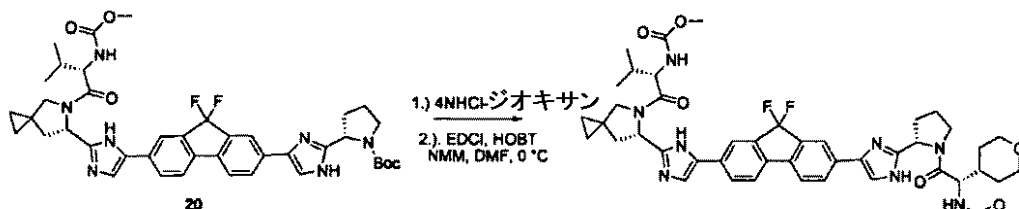
50

(実施例IT)

(S)-1-((S)-6-(5-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル

【4136】

【化936】



(S)-1-((S)-6-(5-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アセチル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル

【4137】

ジクロロメタン(0.8mL)中の化合物20(50mg,0.066mmol)にジオキサン中4MのHCl(0.8mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間撹拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

【4138】

DMF(0.8mL)中のこれらのHCl塩に、化合物3(20mg,0.09mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(18mg,0.09mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)(13mg,0.09mmol)を添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、そしてN-メチルモルホリン(NMM)(20μL,0.18mmol)を注射器からこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間撹拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製して、表題化合物を白色固体として得た(30mg,54%)。MS (ESI) m/z 856 [M + H]⁺。

【4139】

(実施例IU)

(S)-1-((S)-6-(5-(9,9-ジフルオロ-7-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-4-(メチルチオ)ブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-4-イル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル

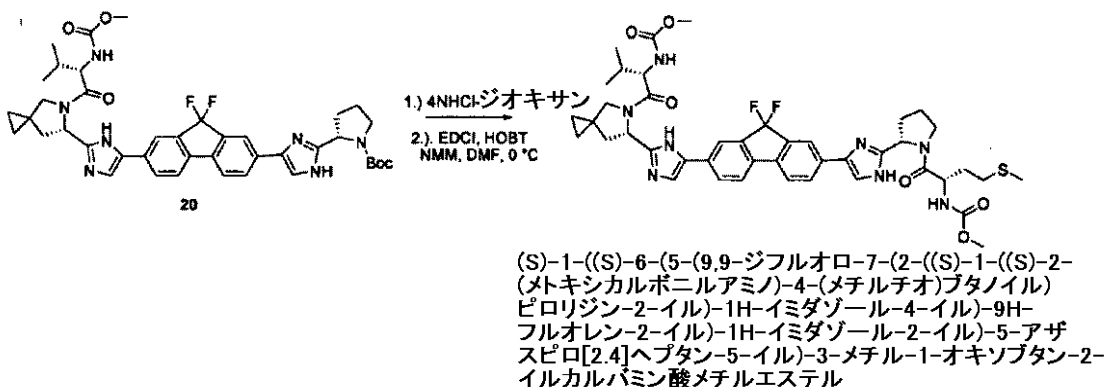
【4140】

10

20

30

【化 9 3 7】



10

【 4 1 4 1】

ジクロロメタン(0.8mL)中の化合物20(50mg,0.066mmol)にジオキサン中4MのHCl(0.8mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間攪拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

【 4 1 4 2】

DMF(0.8mL)中のこれらのHCl塩に、化合物7(19mg,0.09mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(18mg,0.09mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBT)(13mg,0.09mmol)を添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、そしてN-メチルモルホリン(NMM)(20μL,0.18mmol)を注射器からこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間攪拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製して、表題化合物を白色固体として得た(30mg,55%)。MS (ESI) m/z 846 [M + H]⁺。

20

【 4 1 4 3】

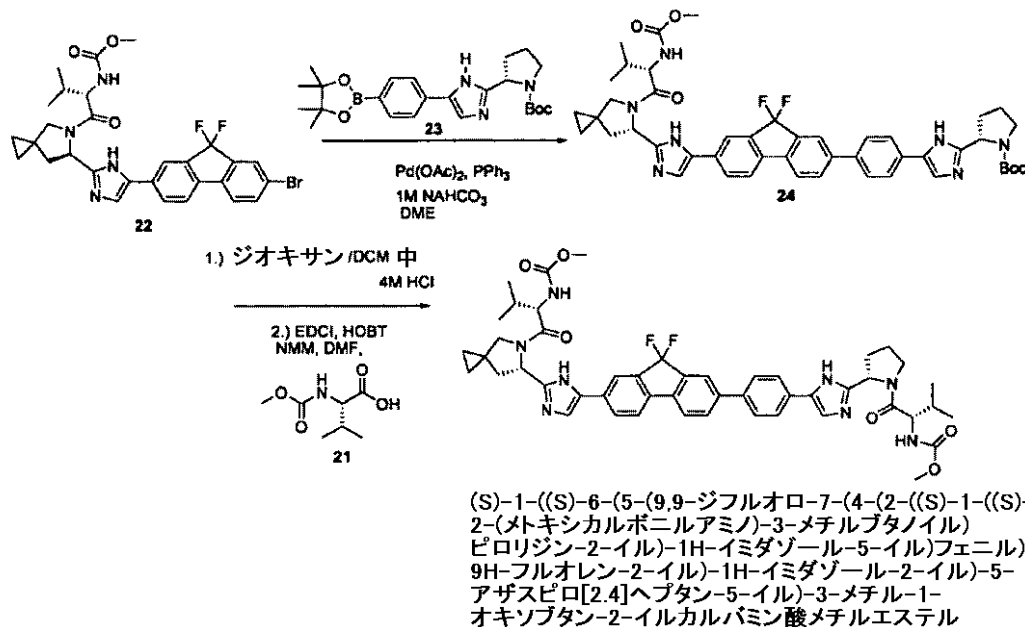
(実施例IV)

(S)-1-((S)-6-(5-(9,9-ジフルオロ-7-(4-(2-((S)-1-((S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタノイル)ピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェニル)-9H-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イルカルバミン酸メチルエステル

30

【 4 1 4 4】

【化 9 3 8】



40

50

【4145】

化合物22(320mg, 0.53mmol)に、化合物23(282mg, 0.64mmol)、Pd(OAc)₂(8.4mg, 0.04mmol)およびPPh₃(16mg, 0.06mmol)/DME(5.5mL)を添加し、続いて2.2mLの1M NaHCO₃水溶液を添加した。この反応物をアルゴンでパージし、そしてAr下90℃まで3時間加熱した。この反応物を室温まで冷却し、そして濃縮して体積を減少させた。EtOAcを添加し、そして飽和NaHCO₃水溶液(2回)および飽和NaCl水溶液(1回)で洗浄した。その有機層を、硫酸ナトリウムで乾燥させた後に濃縮して体積を減少させ、そして40%~100%の勾配で酢酸エチルおよびヘキサンの溶出液を用い、ISCOカラム(12gのシリカゲル)を用いるシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、生成物24を得(266mg, 60%)。MS (ESI) m/z 833 [M + H]⁺。

10

【4146】

ジクロロメタン(1.5mL)中の化合物24(120mg, 0.15mmol)にジオキサン中4MのHCl(1.5mL)を添加し、そしてこの反応混合物を0℃まで冷却し、次いで2時間撹拌した。減圧中で濃縮した後に、HCl塩を得た。

【4147】

DMF(1.5mL)中のこれらのHCl塩に、化合物21(35mg, 0.2mmol)、N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(38mg, 0.2mmol)およびヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(HOBt)(27mg, 0.2mmol)を添加した。この混合物を氷浴中で0℃まで冷却し、そしてN-メチルモルホリン(NMM)(50 μL, 0.45mmol)を注射器からこの混合物に添加した。この反応内容物を室温で4時間撹拌した。次いで、得られた混合物を逆相分取HPLCで直接精製して、表題化合物を白色固体として得た(65mg, 56%)。MS (ESI) m/z 890 [M + H]⁺。

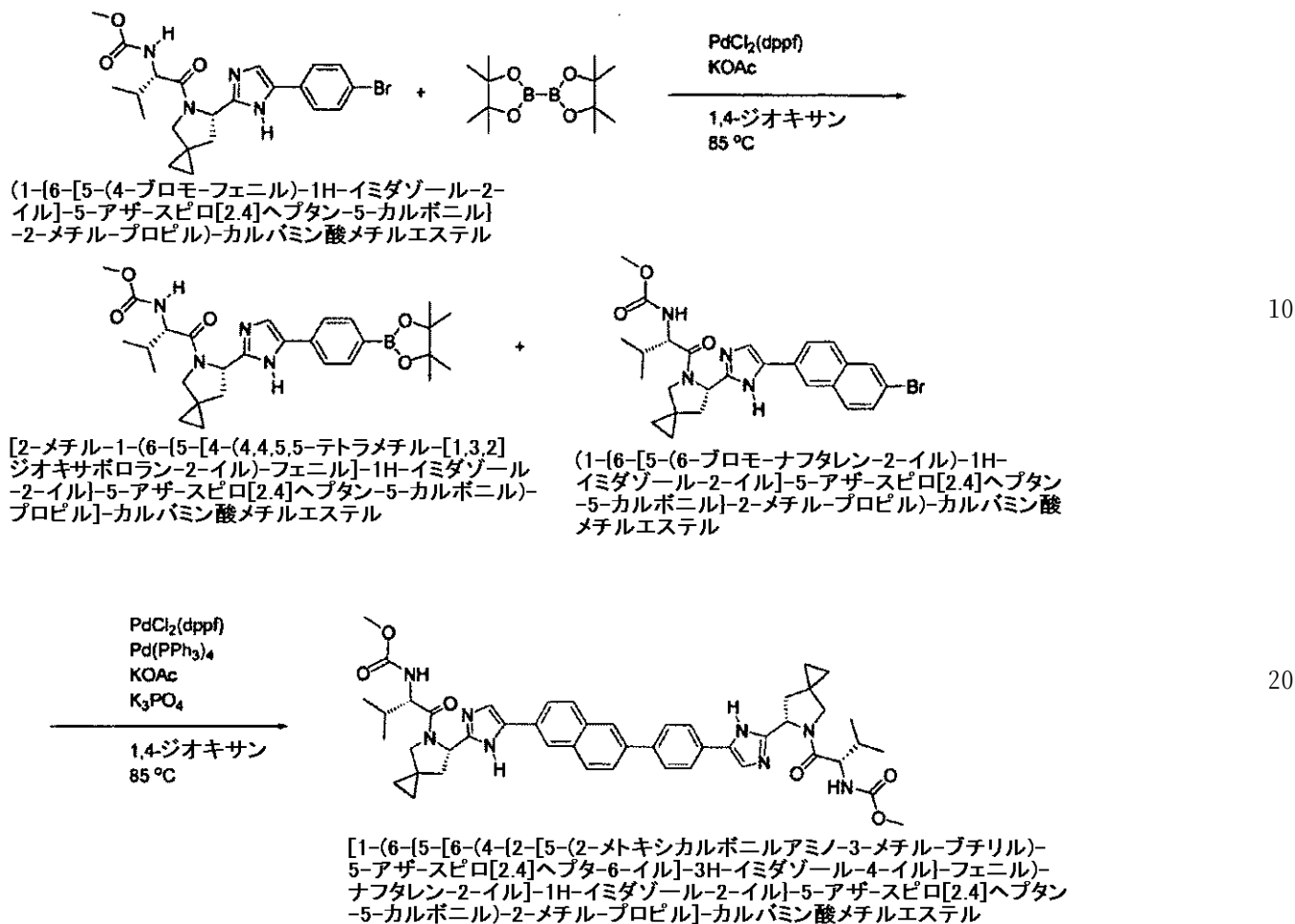
20

【4148】

(実施例IW)

【4149】

【化 9 3 9】



【4 1 5 0】

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブチリル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチルプロピル)-カルバミン酸メチルエステル:

(1-{6-[5-(4-ブロモフェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチルプロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.10g, 0.24mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.073g, 0.29mmol)、二塩化パラジウム(dppf)(0.018g, 0.024mmol)、および酢酸カリウム(0.071g, 0.72mmol)を、1,4-ジオキサン(1.2mL)に懸濁させ、そしてアルゴンで30分間脱気した。この懸濁物を85°Cで2時間加熱した。この混合物を冷却し、(1-{6-[5-(6-ブロモナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチルプロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.182g, 0.346mmol)および水性リン酸カリウム(2M, 0.84mL, 0.84mmol)を添加した。この混合物を16時間加熱に戻し、この時点で、パラジウム(テトラキス)トリフェニルホスフィン(0.014g, 0.012mmol)を添加した。この反応物をさらに4時間加熱した。完了したら、この粗製反応混合物を減圧中で濃縮し、そしてPd捕捉カートリッジ(Polymer Labs, PL-Guanidine MP SPE)で濾過した。得られたスラリーをDMFで希釈し、そして逆相HPLC(15%~40% アセトニトリル:水; 0.1%ギ酸調節剤)により精製し、そして凍結乾燥させて、[1-(6-{5-[6-(4-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチルブチリル)-5-アザスピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチルプロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.048g, 24%)を白色固体として得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.33 - 7.34(m, 12H), 5.65 - 5.20(m, 3H), 4.30(s, 2H), 4.03

- 3.87(m, 1H), 3.74(d, 9H), 3.53(s, 1H), 2.97(s, 1H), 2.34 - 1.88(m, 5H), 1.26(s, 1H), 1.10(m, 3H), 0.91(m, 12H), 0.71(s, 6H)。

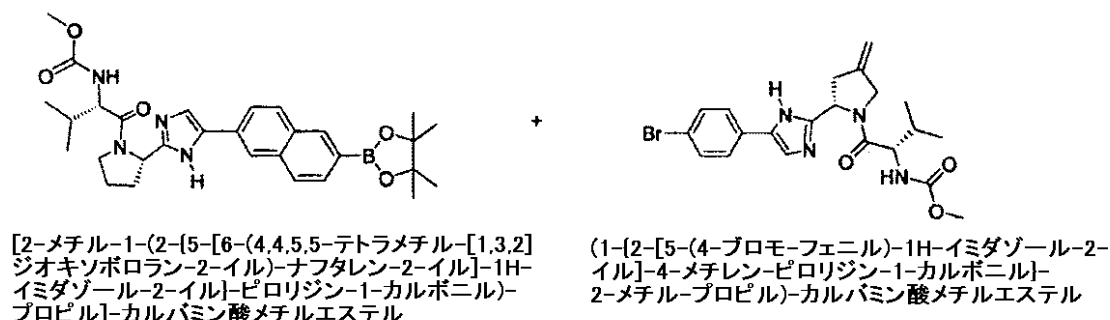
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₈H₅₆N₈O₆: 840.43 (M⁺); Found: 841.9 (M+H⁺)。

【4151】

(実施例IX)

【4152】

【化940】



10

20

【4153】

(1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチレン-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル: この化合物を、(1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した手順を使用して、4-メチレン-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステルを使用して調製した。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₁H₂₅BrN₄O₃: 460.11 (M⁺); Found: 463.61 (M+H⁺)。

【4154】

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-4-メチレンピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: この化合物を、[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した手順を使用して、[2-メチル-1-(2-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.177g, 0.324mmol)および(1-{2-[5-(4-ブロモ-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-メチレン-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(0.100g, 0.216mmol)を使用して調製した。リン酸カリウム(水性, 0.32mL, 0.648mmol)を炭酸カリウムの代わりに用い、そしてこの反応をアルゴン雰囲気下で実施した。その粗製反応物を逆相HPLC(10%~45% アセトニトリル:水; 0.1%ギ酸調節剤)により精製し、そして凍結乾燥させて、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシ

30

40

50

カルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-4-メチレンピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.009g,5%)を白色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.12 - 7.96(m, 1H), 7.93 - 7.79(m, 5H), 7.77 - 7.67(m, 5H), 6.32(s, 1H), 5.73 - 5.54(m, 1H), 5.50 - 5.22(m, 6H), 4.49 - 4.28(m, 3H), 3.96 - 3.82(m, 2H), 3.72(s, 9H), 3.06 - 2.86(m, 2H), 2.50 - 2.34(m, 1H), 2.31 - 2.21(m, 1H), 2.18 - 2.09(m, 2H), 2.05 - 1.95(m, 3H), 1.90(s, 4H), 1.26(s, 3H), 1.13 - 1.04(m, 3H)。

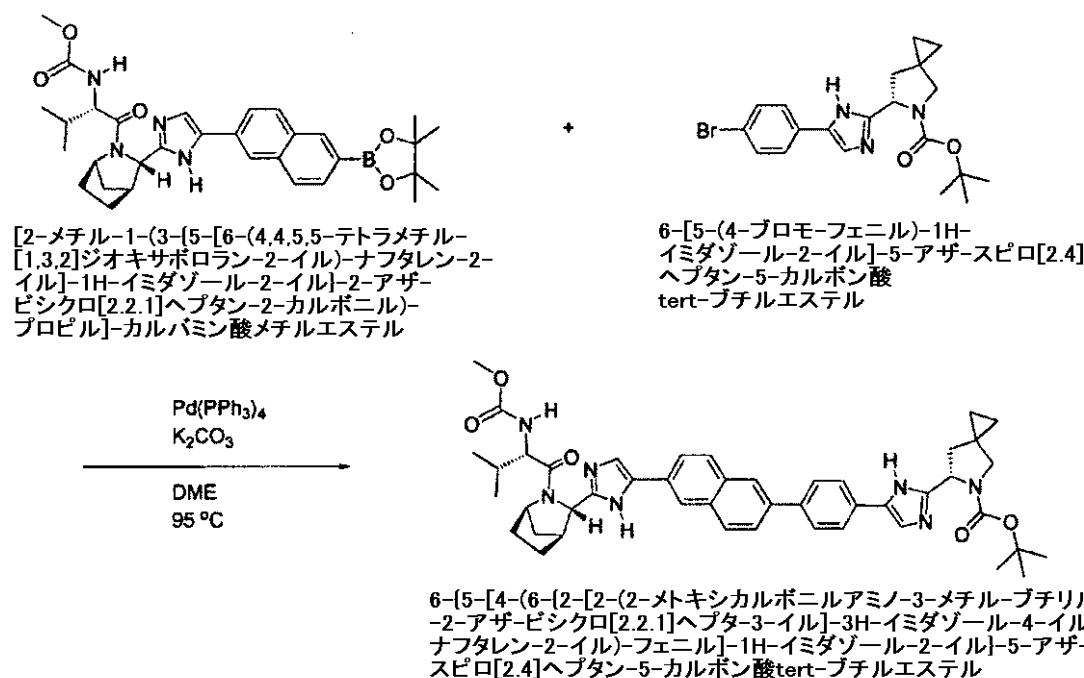
LCMS-ESI⁺: calc'd for $\text{C}_{45}\text{H}_{52}\text{N}_8\text{O}_6$: 800.4 (M^+); Found: 801.90 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【4155】

(実施例IY)

【4156】

【化941】



【4157】

6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸tert-ブチルエステル: この化合物を、[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(実施例EZ)を調製するために使用した手順を使用して、[2-メチル-1-(3-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(2.25mmol)、6-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸tert-ブチルエステル(2.39mmol)、および炭酸カリウム(2M, 4.3mL, 8.55mmol)を使用して調製した。この反応をアルゴン雰囲気下で実施した。この粗製反応物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄し、そして順相シリカクロマトグラフィー(50%~100% ヘキサン:酢酸エチル+10%メタノール)により精製した。6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボ

ン酸tert-ブチルエステル(1.05g,60%)を淡褐色固体として得た。

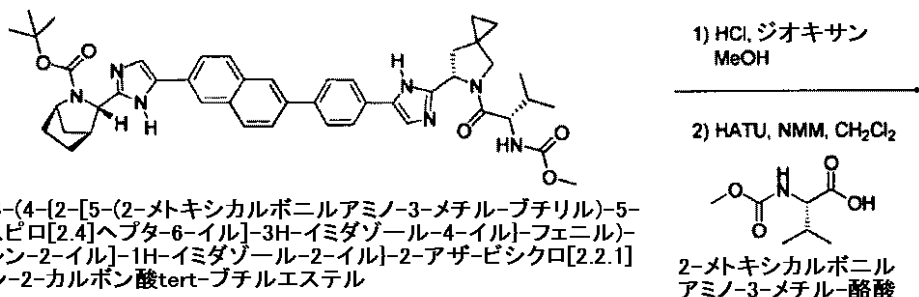
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₆H₅₃N₇O₅: 783.41 (M⁺); Found: 784.35 (M+H⁺)。

【4158】

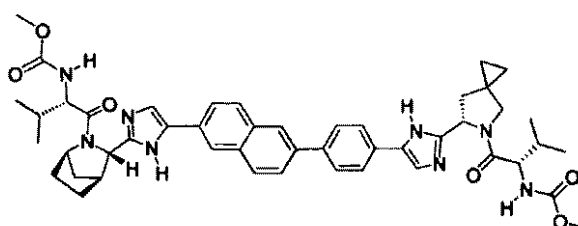
(実施例IZ)

【4159】

【化942】



10



20

1-(3-[5-[6-(4-[2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

【4160】

[1-(3-[5-[6-(4-[2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: この化合物を、[1-(6-[5-[4-(6-[2-[2-(2-シクロプロピル-2-メトキシカルボニルアミノ-アセチル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルを調製するために使用した手順を使用して、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸を使用して調製し、[1-(3-[5-[6-(4-[2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.070g,65%)を白色粉末として得た。

30

¹H-NMR: 400MHz, (DMSO-d₆) δ: 11.75(s, 1H), 11.72(s, 1H), 8.24(s, 1H), 8.15(d, 1H), 7.93-7.74(m, 8H), 7.63(s, 1H), 7.54(s, 1H), 7.30(d, 1H), 7.16(d, 1H), 5.22(t, 1H), 4.52-4.50(m, 2H), 4.16(t, 1H), 4.00(t, 1H), 3.81(d, 1H), 3.75(d, 1H), 3.72(s, 3H), 3.31(s, 3H), 2.55(m, 1H), 2.32-1.41(m, 10H), 1.01-0.57(m, 16H)。

40

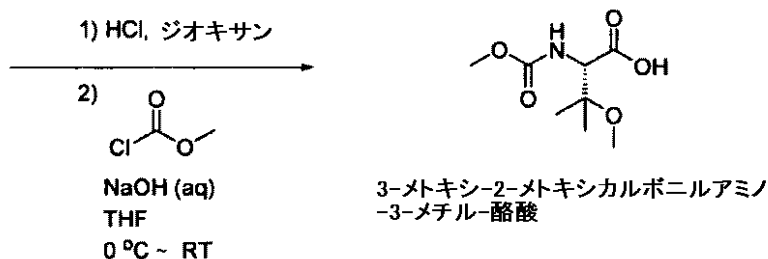
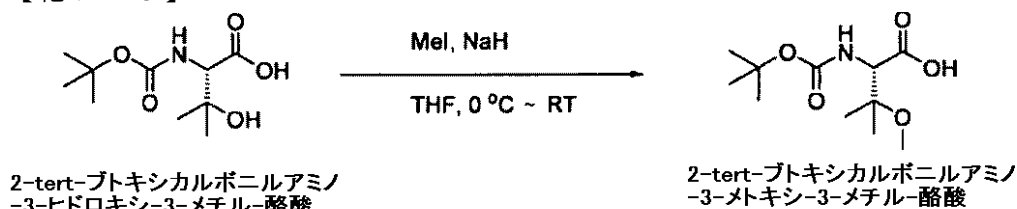
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₈H₅₆N₈O₆: 840.43 (M⁺); Found: 841.99 (M+H⁺)。

【4161】

(実施例JA)

【4162】

【化 9 4 3】



10

【 4 1 6 3】

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メトキシ-3-メチル-酪酸:

20

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-ヒドロキシ-3-メチル-酪酸(1.0g, 4.29mmol)をTHF(14mL)に溶解し、そして外部の水/ブライン浴で0°Cまで冷却した。MeI(2.13mL, 34.3mmol)を0°Cで添加した。固体のNaH(鈹油中60%分散物, 0.514g, 12.87mmol)を0°Cでゆっくりと添加した。この添加が完了したら、その溶液を氷浴から取り出し、そして室温まで温め、そして攪拌した。18時間後、その粗製反応混合物を酢酸エチルで希釈し、そして水を攪拌しながらゆっくりと添加した。このクエンチした混合物を減圧中で濃縮し、そしてジエチルエーテルと水との間で分配した。そのエーテル層を重炭酸ナトリウムで2回抽出した。合わせた重炭酸塩層を水性クエン酸でpH 3まで酸性化し、そして酢酸エチルで3回抽出した。合わせた酢酸エチル層を水、チオ硫酸ナトリウム、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、そして濃縮して、2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メトキシ-3-メチル-酪酸(0.99g, 94%)を油状物として得た。

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 3.76 - 3.66(m, 3H), 3.29(s, 1H), 1.50(s, 3H), 1.45(s, 9H), 1.33(s, 3H)。

【 4 1 6 4】

3-メトキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸:

2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-メトキシ-3-メチル-酪酸をジオキサン(40mL)に溶解し、そしてHCl(ジオキサン中4N, 5.4mL, 21.6mmol)を室温で添加した。得られた溶液を室温で18時間攪拌し、そして濃縮乾固させた。この固体をTHF(14mL)に溶解し、そして外部の水/ブライン浴中で0°Cまで冷却した。水性水酸化ナトリウム(6.25M, 1.9mL, 11.76mmol)およびクロロギ酸メチル(0.5mL, 5.88mmol)を0°Cで添加した。この添加が完了したら、その溶液を氷浴から取り出し、そして室温まで温め、そして攪拌した。18時間後、その粗製反応混合物を1NのHClでpH 1に調整し、そしてジエチルエーテルで2回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、そして濃縮して、3-メトキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.653g, 65%)をオフホワイトの固体として得た。

40

¹H NMR(400MHz, acetone) δ 3.76(s, 3H), 3.60(s, 3H), 3.22(s, 3H), 3.18(s, 3H), 1.37 - 1.31(m, 1H)。

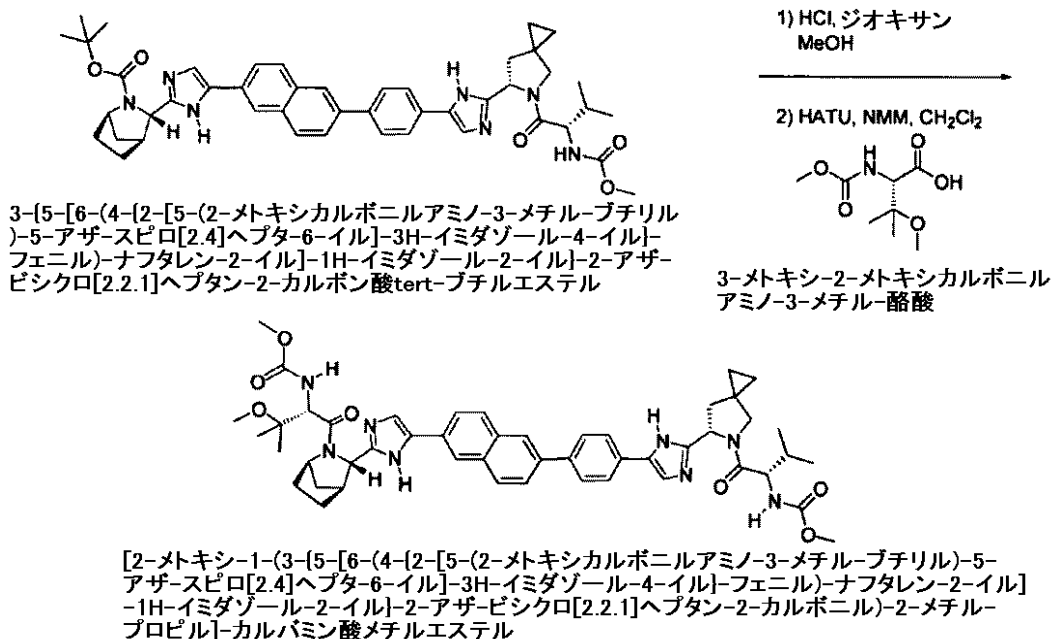
【 4 1 6 5】

(実施例JB)

【 4 1 6 6】

50

【化 9 4 4】



10

【 4 1 6 7】

[2-メトキシ-1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:この化合物を、[1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-シクロプロピル-2-メトキシカルボニルアミノ-アセチル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(JJCからの実施例)を調製するために使用した手順を使用して、3-メトキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.020g,0.096mmol)を使用して調製し、[2-メトキシ-1-(3-{5-[6-(4-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.019g,35%)を白色固体として得た。

20

30

¹H NMR(400MHz,CDCl₃) δ 8.37 - 7.88(m,4H),7.84 - 7.35(m,8H),5.81 - 5.33(m,2H),4.88 - 4.57(m,2H),4.34(s,1H),3.91 - 3.54(m,9H),3.46 - 3.16(m,4H),3.09 - 2.82(m,1H),2.24 (dd,2H),1.93(m,6H),1.61(s,1H),1.47 - 1.17(m,7H),1.11(d,1H),1.02 - 0.83(m,7H),0.72(s,3H)。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₉H₅₈N₈O₇: 870.44 (M⁺); Found: 871.90 (M+H⁺)。

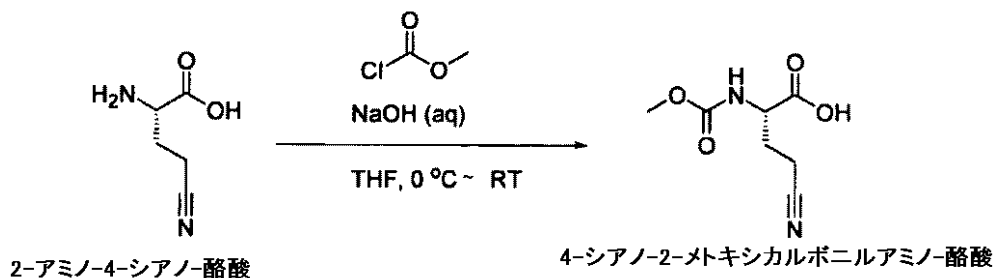
【 4 1 6 8】

(実施例JC)

【 4 1 6 9】

40

【化 9 4 5】



10

【 4 1 7 0】

4-シアノ-2-メトキシカルボニルアミノ-酪酸:

この化合物を、3-メトキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸を調製するために使用した手順を使用して、2-アミノ-4-シアノ-酪酸を使用して調製した。

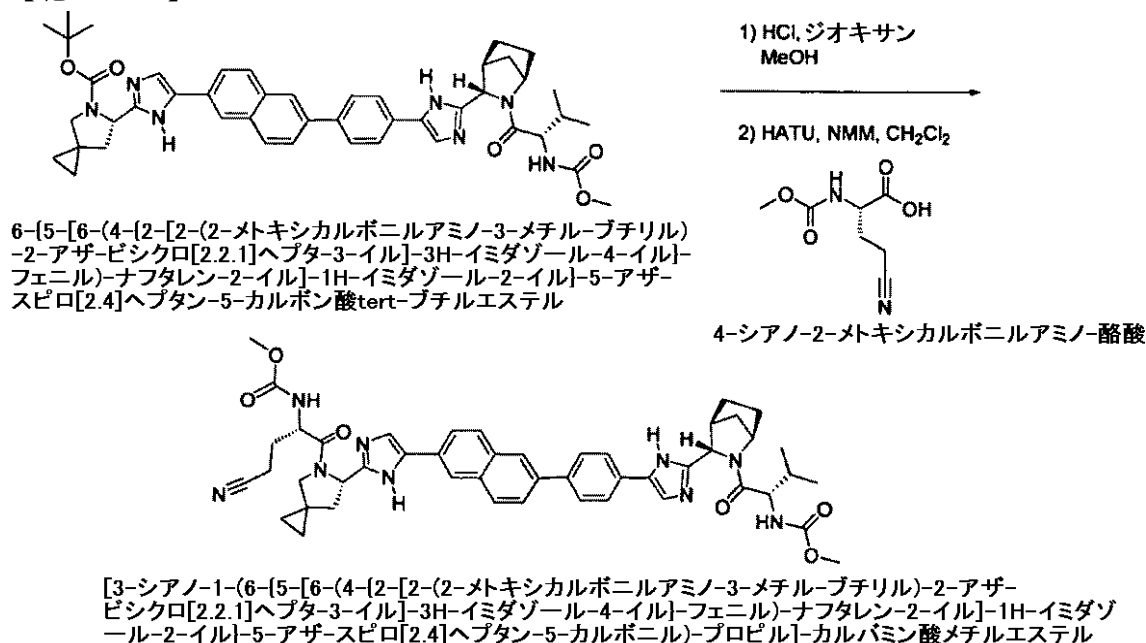
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₇H₁₀N₂O₄: 186.06 (M⁺); Found: 187.09 (M+H⁺).

【 4 1 7 1】

(実施例JD)

【 4 1 7 2】

【化 9 4 6】



20

30

【 4 1 7 3】

[3-シアノ-1-(6-[5-[6-(4-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: この化合物を、[1-(6-[5-[4-(6-{2-[2-(2-シクロプロピル-2-メトキシカルボニルアミノ-アセチル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(JJCからの実施例)を調製するために使用した手順を使用して、4-シアノ-2-メトキシカルボニルアミノ-酪酸を使用して調製し、[3-シアノ-1-(6-[5-[6-(4-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.015g, 28%)を

40

50

白色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.34 - 8.10(m, 1H), 8.05 - 7.84(m, 1H), 7.80 - 7.62(m, 8H), 7.53(d, 2H), 5.47 - 5.22(m, 1H), 4.92 - 4.61(m, 1H), 4.49(d, 2H), 4.25(s, 2H), 4.10(d, 2H), 3.79(s, 2H), 3.70 - 3.42(m, 6H), 3.32 - 3.23(m, 2H), 3.00 - 2.85(m, 1H), 2.59 - 2.06(m, 4H), 2.02 - 1.79(m, 3H), 1.75 - 1.60(m, 2H), 1.50 - 1.38(m, 1H), 1.18(s, 3H), 1.06 - 0.77(m, 6H), 0.72 - 0.50(m, 3H)。

LCMS-ESI $^+$: calc'd for $\text{C}_{48}\text{H}_{53}\text{N}_9\text{O}_6$: 851.41 (M^+); Found: 852.90 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

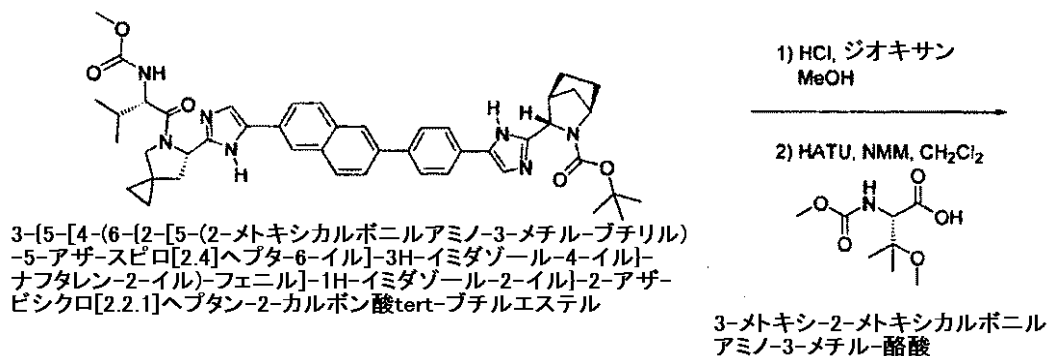
【4174】

(実施例JE)

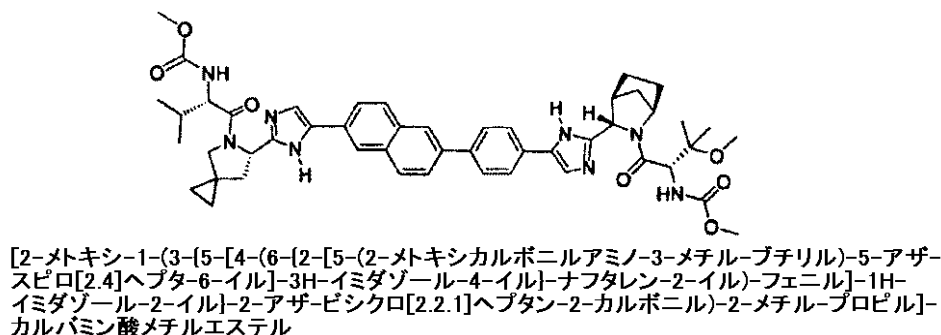
【4175】

【化947】

10



20



30

【4176】

[2-メトキシ-1-(3-[5-[4-(6-[2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: この化合物を、[1-(6-[5-[4-(6-[2-[2-(2-シクロプロピル-2-メトキシカルボニルアミノ-アセチル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(JJCからの実施例)を調製するために使用した手順を使用して、3-メトキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(0.020g, 0.096mmol)を使用して調製し、[2-メトキシ-1-(3-[5-[4-(6-[2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.016g, 29%)を白色固体として得た。

40

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.37 - 7.88(m, 4H), 7.84 - 7.35(m, 8H), 5.81 - 5.33(m, 2H), 4.88 - 4.57(m, 2H), 4.34(s, 1H), 3.91 - 3.54(m, 9H), 3.46 - 3.16(m, 4H), 3.09 - 2.82(m, 1H), 2.24(dd, 2H), 1.93(m, 6H), 1.61(s, 1H), 1.47 - 1.17(m, 7H), 1.11(d, 1H), 1.02 - 0.83(m, 7H), 0.72(s, 3H)。

LCMS-ESI $^+$: calc'd for $\text{C}_{49}\text{H}_{58}\text{N}_8\text{O}_7$: 870.44 (M^+); Found: 871.47 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

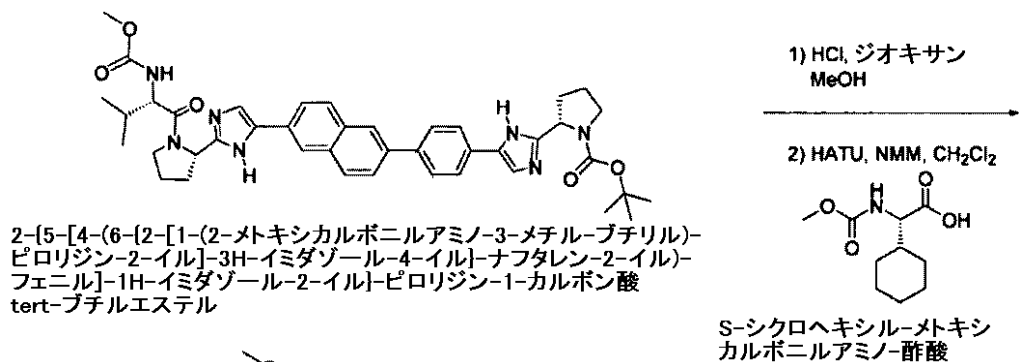
【4177】

50

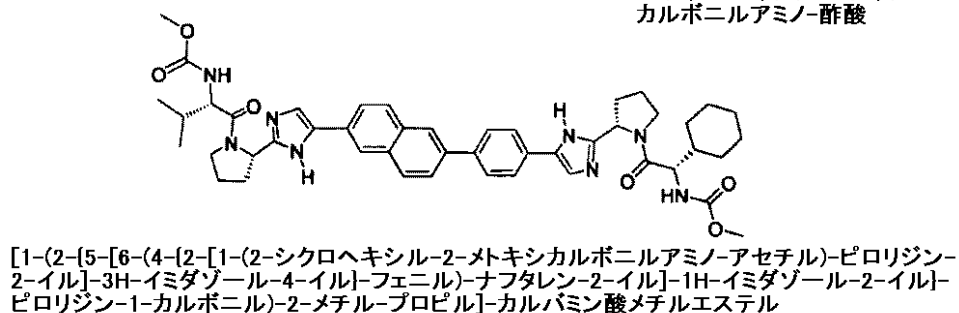
(実施例JF)

【4178】

【化948】



10



20

【4179】

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-シクロヘキシル-2-メトキシカルボニルアミノ-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: この化合物を、[1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-シクロプロピル-2-メトキシカルボニルアミノ-アセチル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(JJCからの実施例)を調製するために使用した手順を使用して、S-シクロヘキシル-メトキシカルボニルアミノ-酢酸(0.022g, 0.102mmol)を使用して調製し、[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-シクロヘキシル-2-メトキシカルボニルアミノ-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.036g, 28%)を白色固体として得た。

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.90 - 7.62(m, 10H), 7.30(s, 1H), 7.25(s, 1H), 5.60(d, 1H), 5.53(d, 1H), 5.41(d, 1H), 5.31(dd, 1H), 4.38(t, 1H), 4.25(t, 1H), 4.03 - 3.74(m, 5H), 3.72 - 3.65(m, 6H), 2.97 - 2.65(m, 2H), 2.39(m, 1H), 2.13(m, 6H), 1.96 - 1.63(m, 6H), 1.36 - 0.99(m, 6H), 0.93(dd, 6H)。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₅₆N₈O₆: 828.43 (M⁺); Found: 829.70 (M+H⁺)。

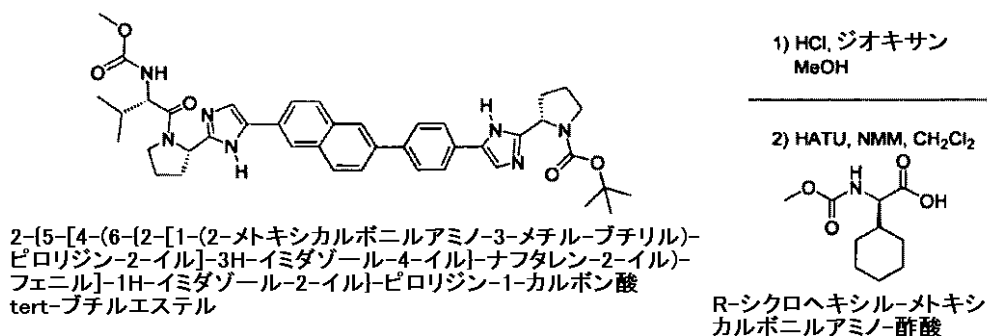
【4180】

40

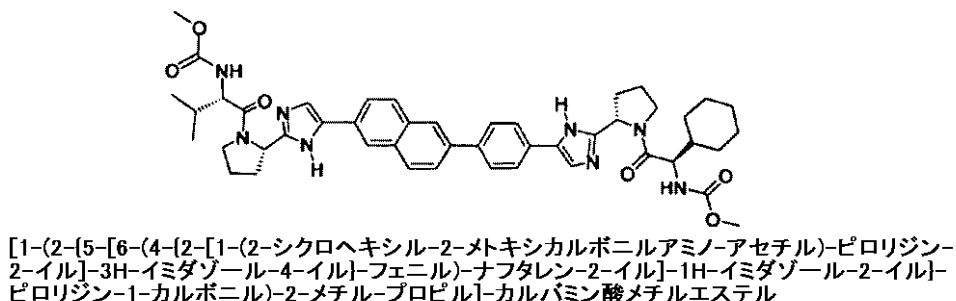
(実施例JG)

【4181】

【化 9 4 9】



10



20

【 4 1 8 2】

[1-(2-[5-[6-(4-[2-[1-(2-シクロヘキシル-2-メトキシカルボニルアミノ-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: この化合物を、[1-(6-[5-[4-(6-[2-[2-(2-シクロプロピル-2-メトキシカルボニルアミノ-アセチル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(JJCからの実施例)を調製するために使用した手順を使用して、R-シクロヘキシル-メトキシカルボニルアミノ-酢酸

30

(0.041g, 0.191mmol)を使用して調製し、[1-(2-[5-[6-(4-[2-[1-(2-シクロヘキシル-2-メトキシカルボニルアミノ-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(0.047g, 59%)を白色固体として得た。

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 7.90 - 7.62(m, 10H), 7.30(s, 1H), 7.25(s, 1H), 5.60(d, 1H), 5.53(d, 1H), 5.41(d, 1H), 5.31(dd, 1H), 4.38(t, 1H), 4.25(t, 1H), 4.03 - 3.74(m, 5H), 3.72 - 3.65(m, 6H), 2.97 - 2.65(m, 2H), 2.39(m, 1H), 2.13(m, 6H), 1.96 - 1.63(m, 6H), 1.36 - 0.99(m, 6H), 0.93(dd, 6H)。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₅₆N₈O₆: 828.43 (M⁺); Found: 829.70 (M+H⁺)。

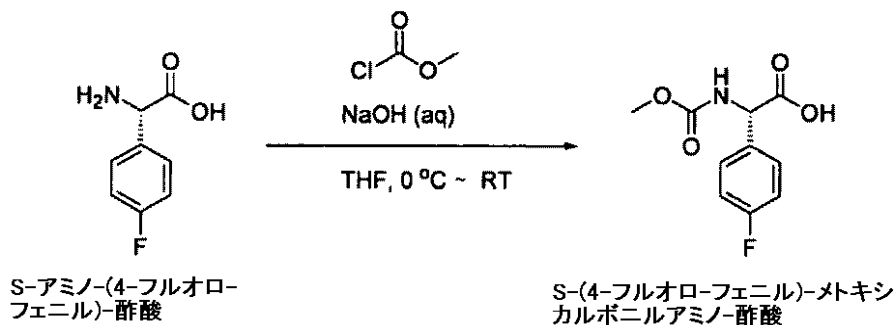
【 4 1 8 3】

(実施例JH)

40

【 4 1 8 4】

【化 9 5 0】



10

【4 1 8 5】

S-(4-フルオロ-フェニル)-メトキシカルボニルアミノ-酢酸: この化合物を、3-メトキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸を調製するために使用した手順を使用して、S-アミノ-(4-フルオロ-フェニル)-酢酸を使用して調製し、S-(4-フルオロ-フェニル)-メトキシカルボニルアミノ-酢酸を得た(0.560g, 82%)。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₁₀H₁₀FN₂O₄: 227.06 (M⁺); Found: 227.84 (M+H⁺)。

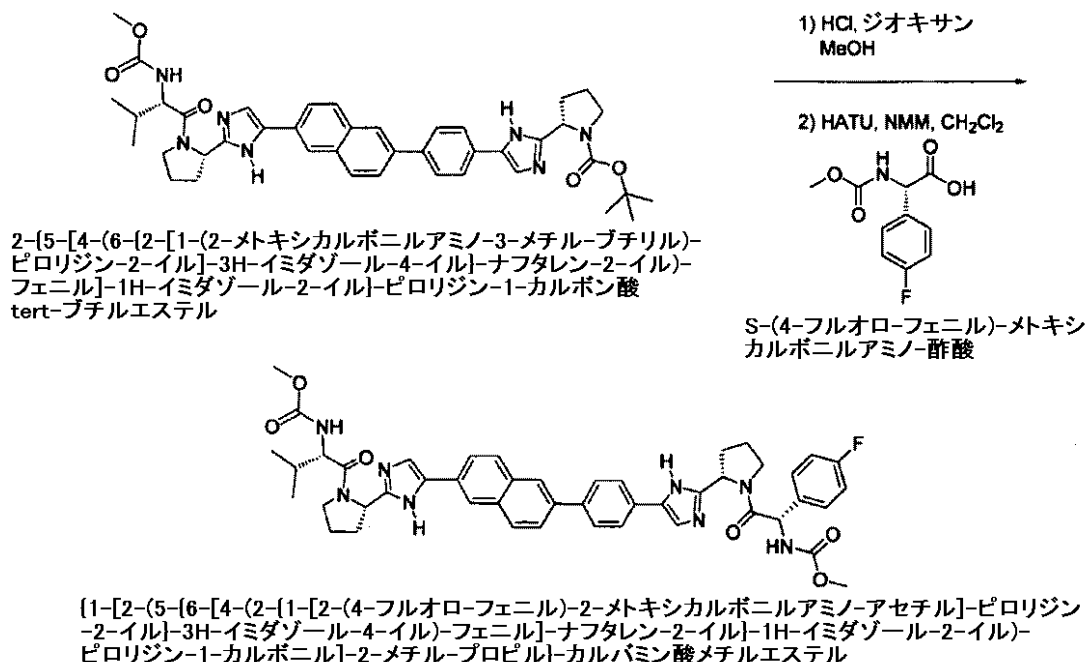
【4 1 8 6】

(実施例JI)

20

【4 1 8 7】

【化 9 5 1】



30

40

【4 1 8 8】

{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(4-フルオロ-フェニル)-2-メトキシカルボニルアミノ-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル: この化合物を、[1-(6-{5-[4-(6-{2-[2-(2-シクロプロピル-2-メトキシカルボニルアミノ-アセチル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(JJCからの実施例)を調製するために使用した手順を使用して、S-(4-フルオロ-フェニル)-メトキシカルボ

50

ニルアミノ-酢酸(0.023g,0.100mmol)を使用して調製し、{1-[2-(5-{6-[4-(2-{1-[2-(4-フルオロ-フェニル)-2-メトキシカルボニルアミノ-アセチル]-ピロリジン-2-イル}-3H-イミダゾール-4-イル)-フェニル]-ナフタレン-2-イル}-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(0.015g,27%)を白色固体として得た。

^1H NMR(400MHz, CDCl_3) δ 8.01 - 7.71(m, 8H), 7.55 - 6.93(m, 8H), 6.06(d, 1H), 5.43(dd, 1H), 5.30(m, 3H), 4.34(t, 1H), 3.85 - 3.77(m, 2H), 3.74 - 3.47(d, 6H), 3.25 - 2.92(m, 4H), 2.36(s, 1H), 2.23 - 1.98(m, 7H), 1.05(t, 1H), 0.88(t, 6H)。

LCMS-ESI $^+$: calc'd for $\text{C}_{47}\text{H}_{49}\text{FN}_8\text{O}_6$: 840.38 (M^+); Found: 841.42 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

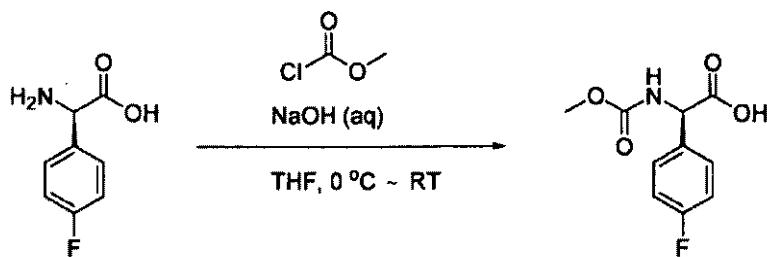
【4189】

(実施例JJ)

【4190】

【化952】

10



R-アミノ-(4-フルオロ-フェニル)-酢酸

R-(4-フルオロ-フェニル)-メトキシカルボニルアミノ-酢酸

20

【4191】

R-(4-フルオロ-フェニル)-メトキシカルボニルアミノ-酢酸: この化合物を、3-メトキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸を調製するために使用した手順を使用して、R-アミノ-(4-フルオロ-フェニル)-酢酸を使用して調製し、R-(4-フルオロ-フェニル)-メトキシカルボニルアミノ-酢酸を得た(0.575g, 84%)。

LCMS-ESI $^+$: calc'd for $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{FNO}_4$: 227.06 (M^+); Found: 227.84 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

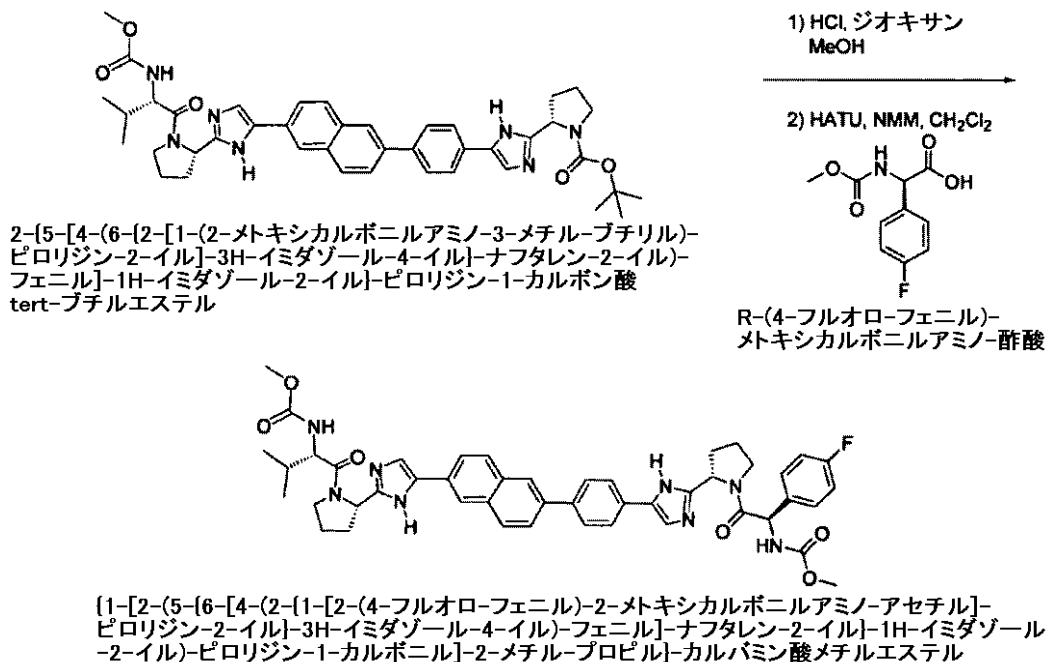
【4192】

(実施例JK)

【4193】

30

【化 9 5 3】



10

【 4 1 9 4】

20

{1-[2-(5-[6-[4-(2-[1-[2-(4-フルオロ-フェニル)-2-メトキシカルボニルアミノ-アセチル]-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル: この化合物を、[1-(6-[5-[4-(6-[2-[2-(2-シクロプロピル-2-メトキシカルボニルアミノ-アセチル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル(JJCからの実施例)を調製するために使用した手順を使用して、R-(4-フルオロ-フェニル)-メトキシカルボニルアミノ-酢酸(0.023g, 0.100mmol)を使用して調製し、{1-[2-(5-[6-[4-(2-[1-[2-(4-フルオロ-フェニル)-2-メトキシカルボニルアミノ-アセチル]-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル]-2-メチル-プロピル}-カルバミン酸メチルエステル(0.008g, 14%)を白色固体として得た。

30

¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 8.01 - 7.71(m, 8H), 7.55 - 6.93(m, 8H), 6.06(d, 1H), 5.43(dd, 1H), 5.30(m, 3H), 4.34(t, 1H), 3.85 - 3.77(m, 2H), 3.74 - 3.47(d, 6H), 3.25 - 2.92(m, 4H), 2.36(s, 1H), 2.23 - 1.98(m, 7H), 1.05(t, 1H), 0.88(t, 6H)。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₄₉FN₈O₆: 840.38 (M⁺); Found: 841.27 (M+H⁺)。

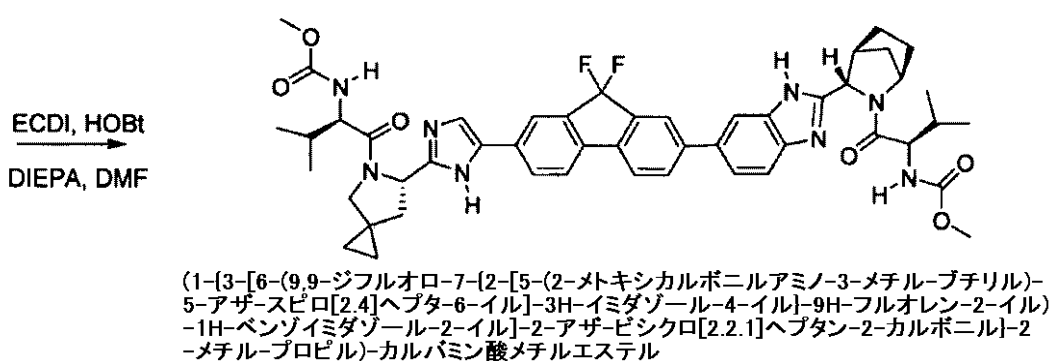
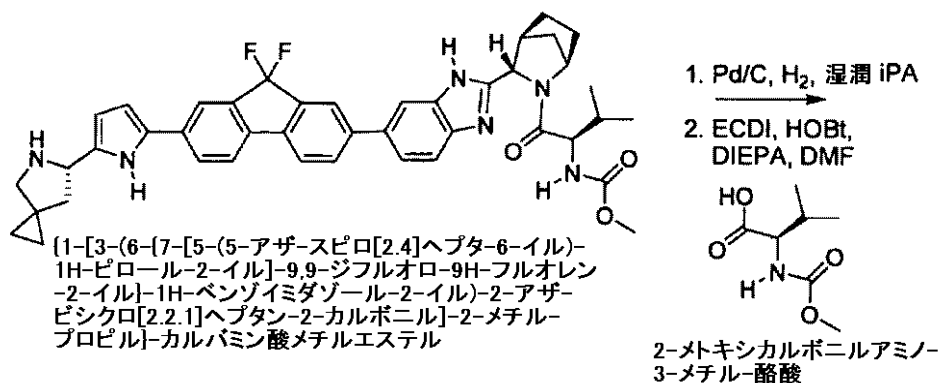
【 4 1 9 5】

(実施例JL)

【 4 1 9 6】

40

【化 9 5 4】



【 4 1 9 7】

(1-{3-[6-(9,9-ジフルオロ-7-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-9H-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを実施例Cと類似の様式で調製して、表題化合物を白色粉末として得た(68mg)。

¹H-NMR: 300MHz, (DMSO-d₆) δ: 12.56(d, J=13.5Hz, 0.5H), 12.05 (dd, 1H), 11.84(s, 0.5H), 8.1 - 7.1(m, 12H), 5.71(d, 0.5H), 5.27(s, 0.5H), 5.19(d, 0.5H), 4.70(s, 0.5H), 4.64(s, 0.5H), 4.49(s, 0.5H), 4.2-3.9(m, 2H), 3.6-3.2(m, 20H), 2.8-1.1(m, 12H), 0.9-0.4 (m, 16H)。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₉H₅₄F₂N₈O₆: 890.0 (M+H⁺); Found: 889.4 (M+H⁺)。

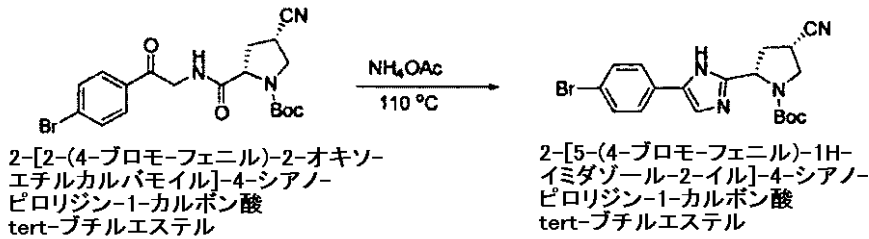
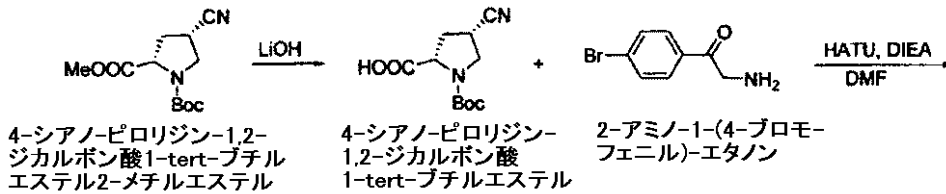
【 4 1 9 8】

(実施例JM)

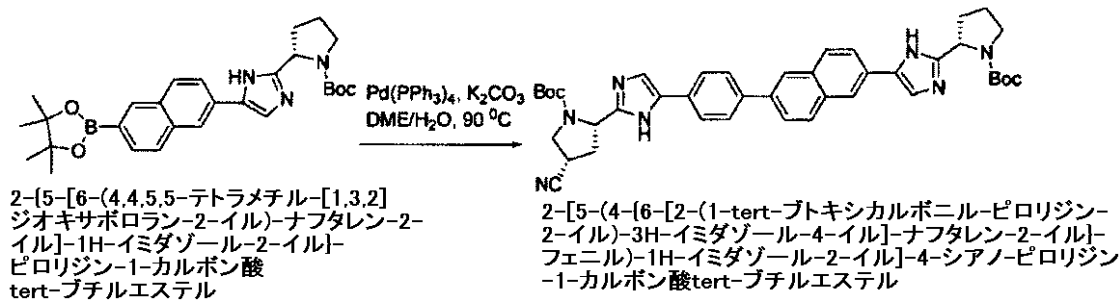
【 4 1 9 9】

30

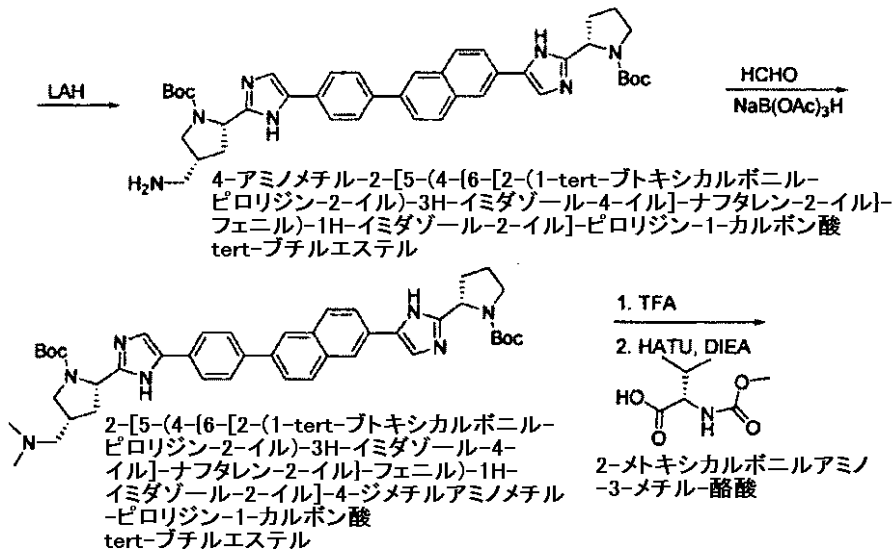
【化 9 5 5】



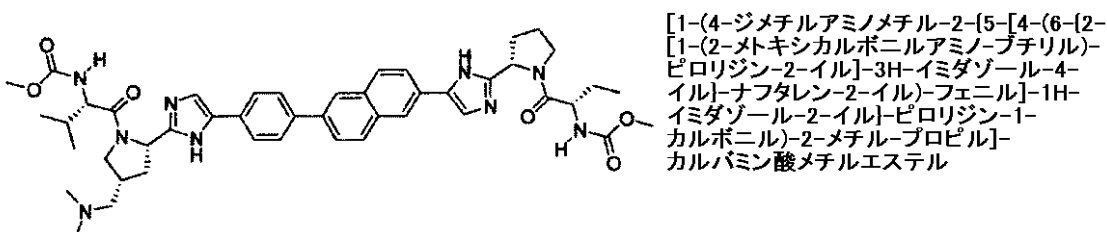
10



20



30



40

【4 2 0 0】

LiOH · H₂O(167mg, 3.98mmol) 4-シアノ-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-メチルエステル(674mg, 2.65mmol)のメタノール(5mL)中の溶液に添加した。この反応物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮して体積を減少させた。この粗製物質を次の工程の反応において使用した。

【4 2 0 1】

2-アミノ-1-(4-ブロモ-フェニル)-エタノンHCl塩(664mg, 2.65mmol)をDMF(10mL)に溶解

50

し、そしてこの溶液に、4-シアノ-ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル（前の工程からの粗製物）、ジイソプロピルエチルアミン(0.93mL, 5.3mmol)を添加し、続いてHATU(1g, 2.65mmol)を添加した。反応混合物を0℃で30分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルに溶解し、そして希重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 20%~80%

酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(1.05g, 収率91%)。LCMS-ESI⁻: calc'd for C₁₉H₂₂BrN₃O₄: 435.08; Found: 458.0 (M+Na⁺)。

【4202】

2-[2-(4-ブromo-フェニル)-2-オキソ-エチルカルバモイル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.05g, 2.4mmol)と酢酸アンモニア(3.7g, 20当量)とのキシレン(2mL)中の混合物を、マイクロ波中110℃で2時間加熱した。この混合物を濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 20%~80% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(356mg, 15%の出発物質を含む, 収率35%)。LCMS-ESI⁻: calc'd for C₁₉H₂₁BrN₄O₂: 417.30; Found: 418.9 (M+H⁺)。

【4203】

2-[5-(4-ブromo-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(356mg, 0.85mmol)、2-{5-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(501mg, 1.02mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(99mg, 0.08mmol)および酢酸カリウム(425mg, 3.07mmol)の、7mLの1,2-ジメトキシエタンおよび2mLの水中の混合物を、90℃まで2時間加熱した。この反応混合物を冷却し、そして酢酸エチルに溶解し、そして飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そしてフラッシュカラムクロマトグラフィー(シリカゲル, 20%~80% 酢酸エチル/ヘキサン)により精製して、2-[5-(4-{6-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(200mg, 収率33%)およびアミド生成物を得た。LCMS-ESI⁻: calc'd for C₄₁H₄₅N₇O₄: 699.84; Found: 700.2 (M+H⁺)。

【4204】

LAH(45mg, 6当量)を、2-[5-(4-{6-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-シアノ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(146mg, 0.066mmol)の3mLのTHF中の混合物の溶液に、0℃で添加した。この反応を、30分後に、水、10%NaOH水溶液および水を使用して3工程でクエンチした。そしてこの反応混合物を濾過した。その濾液を濃縮して体積を減少させ、そして分取逆相HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、4-アミノメチル-2-[5-(4-{6-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルTFA塩を得た(150mg, 収率95%)。LCMS-ESI⁻: calc'd for C₄₁H₄₉N₇O₄: 703.87; Found: 704.2 (M+H⁺)。

【4205】

水素化ホウ素トリアセチルナトリウム(sodium triacetyl boron hydride)(54mg, 3当量)を、4-アミノメチル-2-[5-(4-{6-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(60mg, 0.085mmol)と0.1mLのホルムアルデヒド(水中37%)との3mLのTHF中の混合物に添加し、続いて1滴の酢酸を添加した。この反応物を室温で30分間攪拌した。この反応は、LC-MSを使用しての監視によれば、完了した。そしてこの反応混合物を濾過した。その濾液を濃縮して体積を減少させ、そして分取逆相

HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、2-[5-(4-{6-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ジメチルアミノメチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルTFA塩を得た(41.7mg, 収率67%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₃H₅₃N₇O₄: 731.93; Found: 732.3 (M+H⁺)。

【4206】

トリフルオロ酢酸(0.5mL)を、1mlのDCM中の2-[5-(4-{6-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-ジメチルアミノメチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(41.7mg, 0.057mmol)に添加し、そしてこの反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そして減圧下で一晩乾燥させた。その残渣をDMF(1.5mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(20mg, 0.124mmol)、ジイソプロピルエチルアミン(60 μ l)、続いてHATU(43mg)を添加した。反応混合物を0℃で60分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルに溶解し、そして希重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、[1-(4-ジメチルアミノメチル-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルのビス-TFA塩を得た(実施例A)(13.1mg)。

10

20

¹H-NMR: 300MHz, (CD₃OD-d₄) δ : 8.28(d, 2H), 8.02(m, 2H), 7.83-7.92(m, 8H), 5.38(m, 2H), 4.58(m, 1H), 4.22(m, 2H), 4.18(m, 2H), 3.92(m, 2H), 3.62(s, 6H), 3.42(m, 2H), 3.02(s, 6H), 3.00(m, 1H), 2.81(m, 1H), 2.62(m, 1H), 2.40-2.00(m, 5H), 0.95-1.05(m, 12 H)。

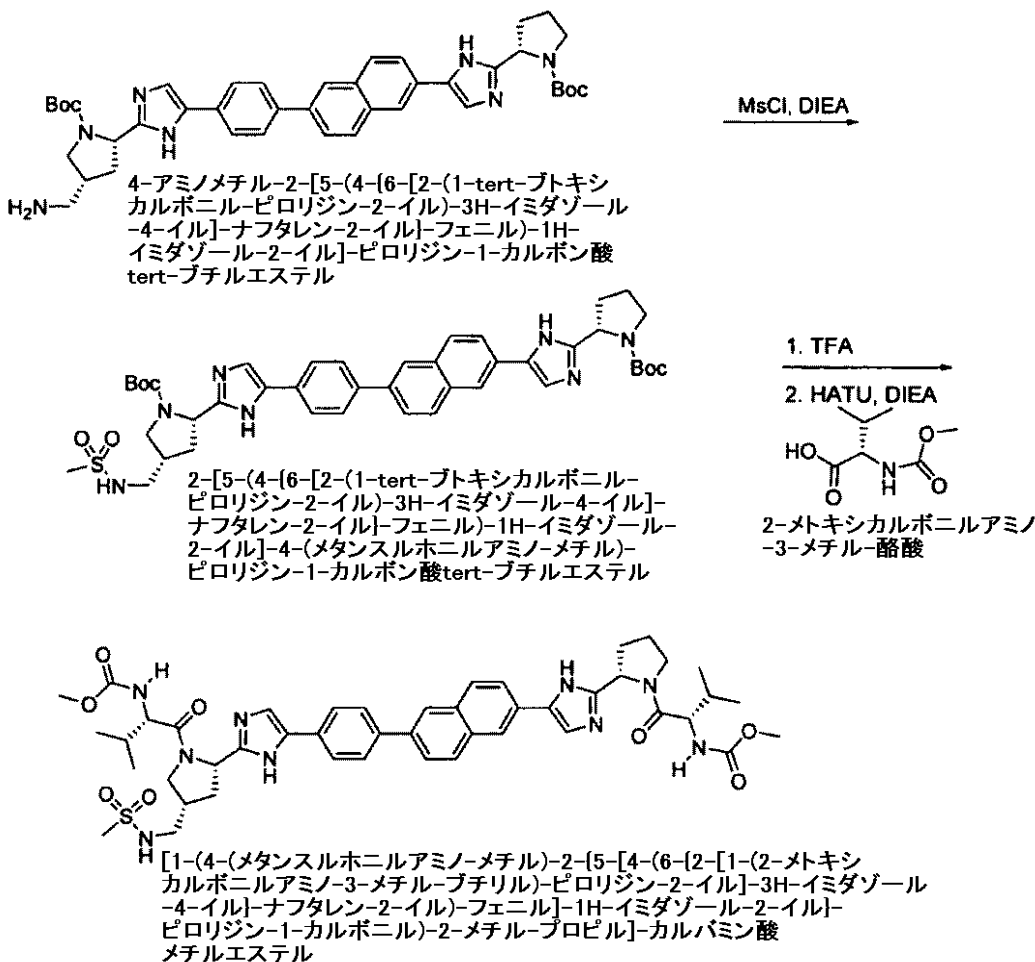
LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₅₉N₉O₆: 846.03; Found: 848.4 (M+H⁺)。

【4207】

(実施例JN)

【4208】

【化 9 5 6】



10

20

【4 2 0 9】

MsCl(7.6mg,1当量)を、4-アミノメチル-2-[5-(4-{6-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(69mg,0.098mmol)とDIEA(51μl,3当量)との、1mlのMeCN中の混合物に添加した。この反応物を室温で30分間撹拌した。この混合物を濃縮して体積を減らし、そして分取逆相HPLC(Gemini,5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、2-[5-(4-{6-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(メタンスルホニルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルTFA塩を得た(29mg,収率38%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₂H₅₁N₇O₆S: 781.96; Found: 782.2 (M+H⁺)。 30

【4 2 1 0】

トリフルオロ酢酸(0.5mL)を、1mlのDCM中の2-[5-(4-{6-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-4-(メタンスルホニルアミノ-メチル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(29mg,0.037mmol)に添加し、そしてこの反応混合物を室温で2時間撹拌した。この反応混合物を濃縮し、そして減圧下で一晩乾燥させた。その残渣をDMF(0.5mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(13mg,2当量)、ジイソプロピルエチルアミン(39μl,6当量)、続いてHATU(28mg,2当量)を添加した。反応混合物を0℃で60分間撹拌した。この反応混合物を酢酸エチルに溶解し、そして希重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini,5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、[1-(4-(メタンスルホニルアミノ-メチル)-2-[5-(4-{6-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル 40

50

ミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルのビス-TFA塩を得た(実施例B)(12.9mg)。

$^1\text{H-NMR}$: 300MHz, ($\text{CD}_3\text{OD}-d_4$) δ : 8.28(d, 2H), 8.08(m, 2H), 7.95(m, 4H), 7.82(m, 4H), 5.28(m, 2H), 4.38(m, 1H), 4.22(m, 2H), 4.12(m, 2H), 3.92(m, 2H), 3.62(s, 6H), 3.61(m, 2H), 3.02(s, 3H), 2.72(m, 2H), 2.60(m, 1H), 2.40-1.98(m, 5H), 0.95-1.05(m, 12H)。

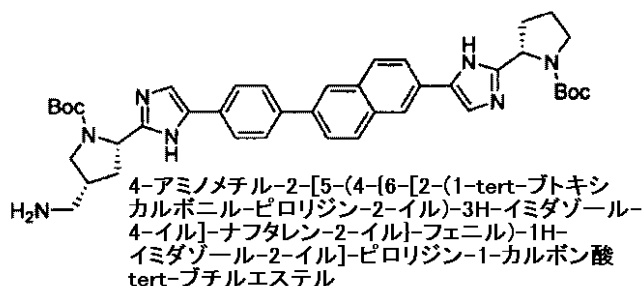
LCMS-ESI $^+$: calc'd for $\text{C}_{46}\text{H}_{57}\text{N}_9\text{O}_8\text{S}$: 896.07; Found: 896.3 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【4211】

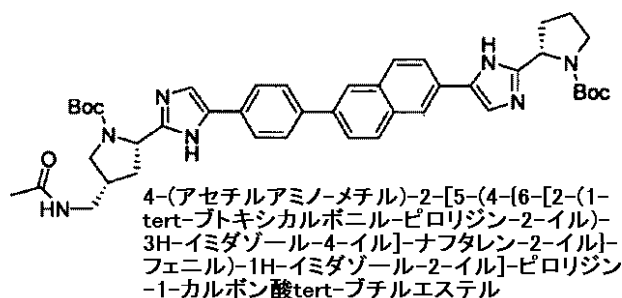
(実施例J0)

【4212】

【化957】

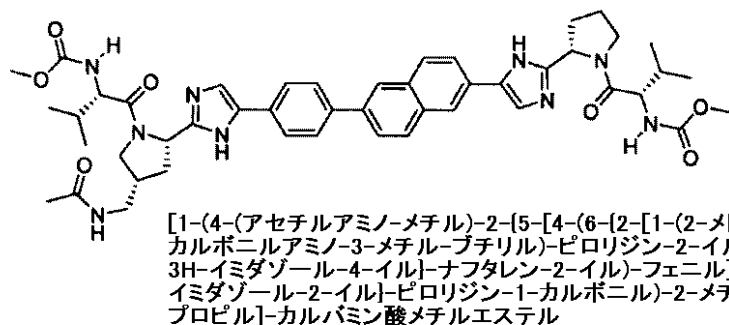
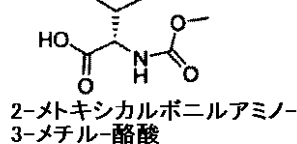


AcCl, DIEA



1. TFA

2. HATU, DIEA



【4213】

AcCl(5 μl , 1当量)を、4-アミノメチル-2-[5-(4-{6-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(50mg, 0.071mmol)とDIEA(37 μl , 3当量)との、1mlのDCMと1mLのMeCNとの混合物中の混合物に添加した。この反応物を室温で1時間攪拌した。LC-MSは、所望の生成物およびビス-アセチル生成物を示した。

この混合物を濃縮して体積を減らし、そして分取逆相HPLC(Gemini, 5%~100% ACN/ H_2O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、4-(アセチルアミノ-メチル)-2-[5-(4-{6-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステルTFA塩を得た(13mg, 収率25%)。LCMS-ESI $^+$: calc'd for $\text{C}_{43}\text{H}_{51}\text{N}_7\text{O}_5$: 745.91; Found: 746.2 ($\text{M}+\text{H}^+$)。

【4214】

10

20

30

40

50

トリフルオロ酢酸(0.5mL)を、1mlのDCM中の4-(アセチルアミノ-メチル)-2-[5-(4-{6-[2-(1-tert-ブトキシカルボニル-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(13mg,0.017mmol)に添加し、そしてこの反応混合物を室温で2時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そして減圧下で一晩乾燥させた。その残渣をDMF(0.5mL)に溶解し、そしてこの溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(6mg,2当量)、ジイソプロピルエチルアミン(18 μ l,6当量)、続いてHATU(13mg,2当量)を添加した。反応混合物を0°Cで60分間攪拌した。この反応混合物を酢酸エチルに溶解し、そして希重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。その有機層を乾燥させ(MgSO₄)、濃縮し、そして分取逆相HPLC(Gemini,5%~100% ACN/H₂O + 0.1% TFA)により精製した。生成物を凍結乾燥させて、[1-(4-(アセチルアミノ-メチル)-2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル}-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルのビス-TFA塩を得た(実施例C)(6.6mg)。

10

¹H-NMR: 300MHz, (CD₃OD-d₄) δ : 8.28(d,2H), 8.08(m,2H), 7.95(m,4H), 7.82(m,4H), 5.28(m,2H), 4.38(m,1H), 4.22(m,2H), 4.17(m,2H), 3.92(m,2H), 3.62(s,6H), 3.59(m,1H), 3.42(m,2H), 2.64(m,2H), 2.24(m,3H), 2.10(m,2H), 1.99(s,3H), 0.95-1.05(m,12 H)。

LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₅₇N₉O₇: 859.44; Found: 860.4 (M+H⁺)。

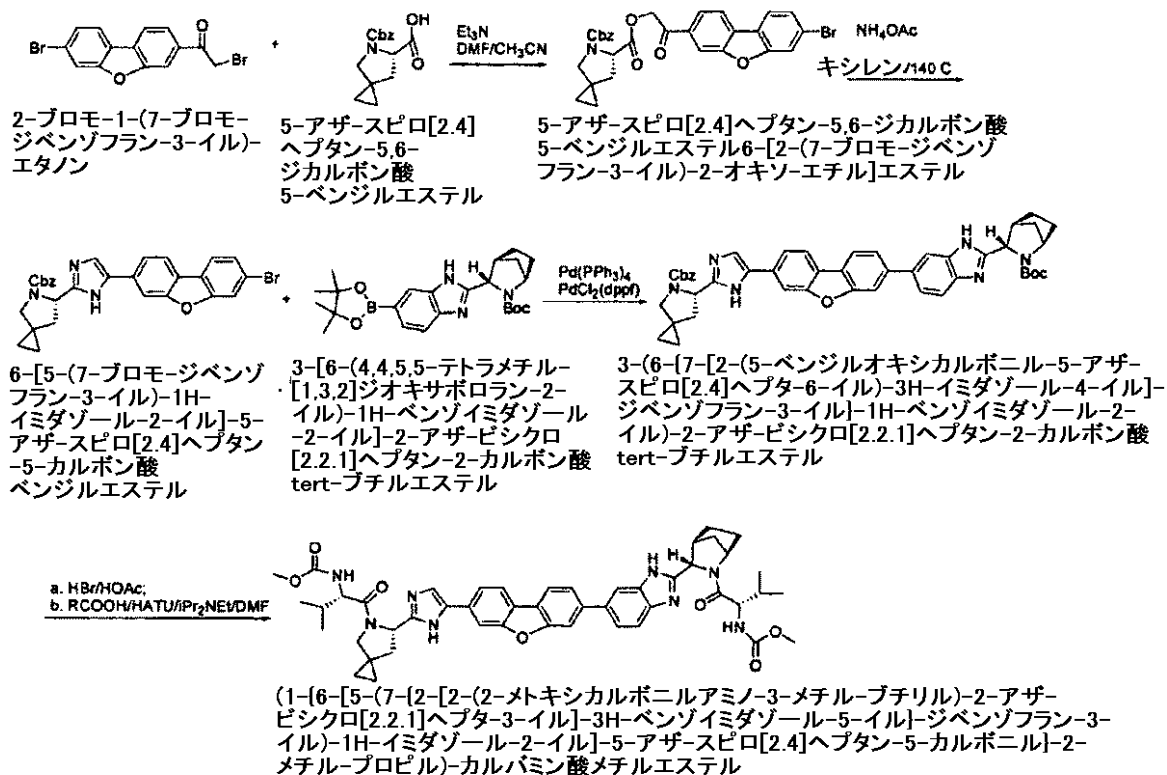
【4215】

(実施例JP)

20

【4216】

【化958】



30

40

【4217】

5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5,6-ジカルボン酸5-ベンジルエステル6-[2-(7-プロモ-ジベンゾフラン-3-イル)-2-オキソ-エチル]エステル:(s)5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5,6-ジカルボン酸5-ベンジルエステル(138mg,0.5mmol)およびトリエチルアミン(65 μ l,0.47mmol)のアセトニトリル(3ml)中の溶液に、2-プロモ-1-(7-プロモ-ジベンゾフラン-3-イル)-エタノン(143mg,0.39mmol)のDMF(4ml)中の溶液をゆっくりと添加した。この混合物を12時

50

間攪拌し、そしてその溶媒をエバポレートした。この混合物をEtOAcで希釈し、そして1.0 NのNaOH溶液、水およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮して、5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5,6-ジカルボン酸5-ベンジルエステル6-[2-(7-ブロモ-ジベンゾフラン-3-イル)-2-オキソ-エチル]エステルを得た(210mg)。

【4218】

6-[5-(7-ブロモ-ジベンゾフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステル:5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5,6-ジカルボン酸5-ベンジルエステル6-[2-(7-ブロモ-ジベンゾフラン-3-イル)-2-オキソ-エチル]エステル(210mg,0.39mmol)と酢酸アンモニウム(330mg,4.3mmol)とのキシレン(3ml)中の混合物を、140℃で80分間、マイクロ波下で加熱した。この混合物を水でクエンチし、そしてEtOAcで抽出した。その有機相を水およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(EtOAc)による精製により、6-[5-(7-ブロモ-ジベンゾフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステルを得た(150mg)。m/z: 542.1 (M+1), 540.1 (M-1)。

【4219】

3-(6-{7-[2-(5-ベンジルオキシカルボニル-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ジベンゾフラン-3-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル:6-[5-(7-ブロモ-ジベンゾフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸ベンジルエステル(150mg,0.28mmol)および3-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(160mg,0.36mmol)の、DME(2.25ml)および水(0.75ml)中の溶液に、炭酸カリウム(78mg,0.56mmol)を添加し、続いてPd(PPh₃)₄(15mg)およびPdCl₂(dppf)CH₂Cl₂(15mg)を添加した。この混合物を90℃で16時間加熱した。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、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン/EtOAc)による精製により、3-(6-{7-[2-(5-ベンジルオキシカルボニル-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ジベンゾフラン-3-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(190mg)。m/z: 775.2 (M+1), 773.3 (M-1), 338.2 (M+2)/2。

【4220】

(1-{6-[5-(7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ジベンゾフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:3-(6-{7-[2-(5-ベンジルオキシカルボニル-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-ジベンゾフラン-3-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(185mg,0.24mmol)のDCM(3.6ml)中の溶液に、33% HBr/HOAc(1ml)をゆっくりと添加した。この混合物を2時間攪拌し、そしてその溶媒および試薬を減圧下で除去して、褐色固体を得た。この固体をDCM/Et₂O(2.5ml/25ml)に懸濁させ、そして攪拌した。その固体を濾過により集めた。上記固体(0.24mmol)およびMeOCO-Val-OH(84mg,0.48mmol)のDMF(7.0ml)中の溶液に、HATU(192mg,0.50mmol)を添加し、続いてジイソプロピルエチルアミン(0.42ml,2.4mmol)を添加した。この混合物を10時間攪拌し、そしてエバポレートし、次いでEtOAcで希釈した。その有機相を1NのNaOH溶液、水、およびブラインで洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。濃縮およびHPLC(0.1%TFA/CH₃CN/0.1%TFA/H₂O)による精製により、(1-{6-[5-(7-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル}-ジベンゾフラン-3-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステルを得た(151mg)。m/z: 855.3 (M+1), 853.2 (M-1), 428

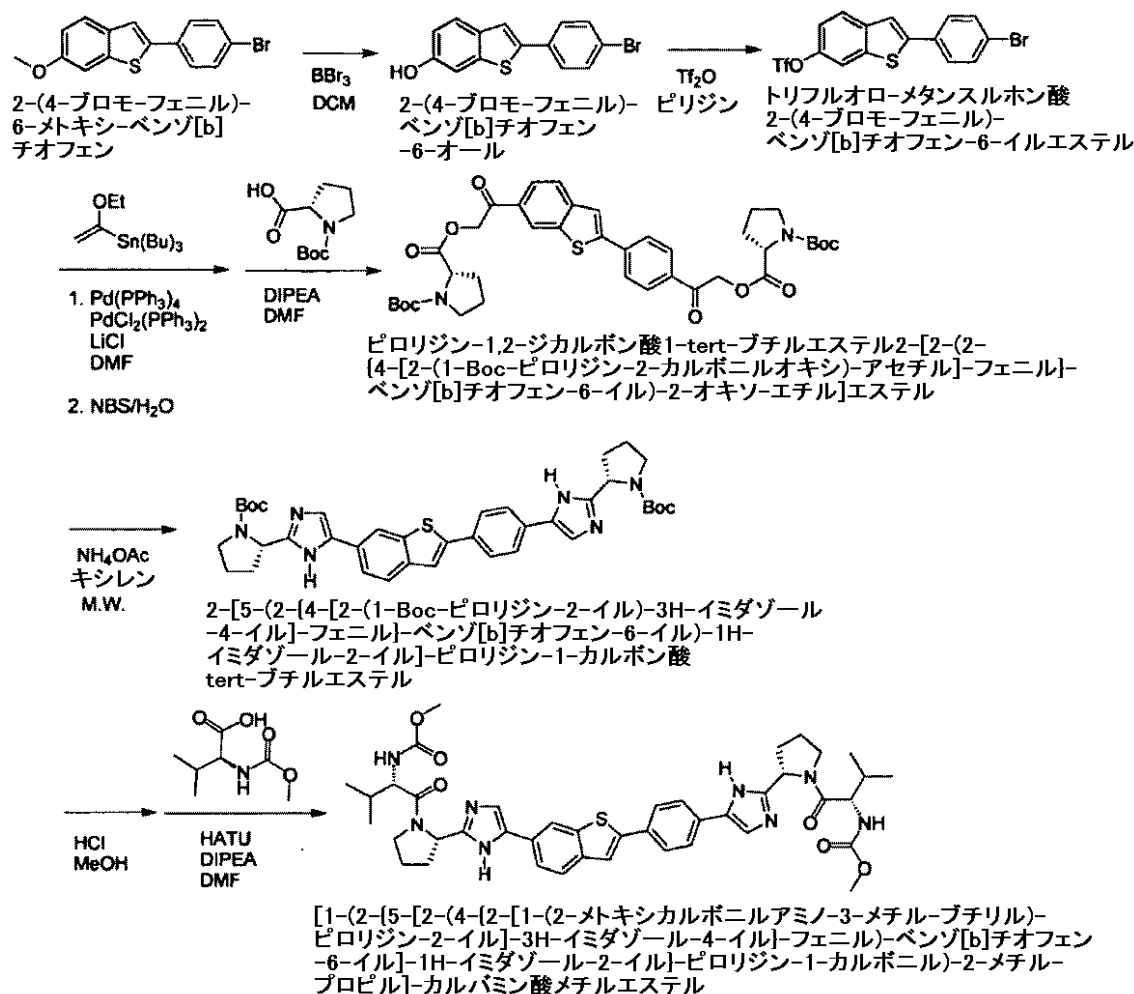
.4 (M+2)/2. ^1H NMR(CD_3OD , 300 MHz) δ 8.25-7.70 (10H, m), 5.4 (1H, m), 4.95-4.7 (1H, m), 4.38 (1H, m), 4.16 (1H, m), 3.95 (1H, m), 3.83 (1H, m), 3.69 (3H, s), 3.67 (3H, s), 3.5-3.2 (1H, m), 2.98 (1H, m), 2.5 -1.7 (10H, m), 1.2-0.8 (16H, m)。

【4221】

(実施例JQ)

【4222】

【化959】



10

20

30

【4223】

2-(4-ブロモ-フェニル)-6-メトキシ-ベンゾ[b]チオフェンは、文献中で報告されている (Journal of Medicinal Chemistry, 2007, 50, 2682-2692)。

【4224】

2-(4-ブロモ-フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-6-オール。2-(4-ブロモ-フェニル)-6-メトキシ-ベンゾ[b]チオフェン (80mg, 0.25mmol) の攪拌溶液に、 BBr_3 (DCM中1Mを0.5mL, 0.5mmol) を0℃で添加した。この混合物を周囲温度で3時間攪拌し、DCMを減圧下で除去し、そしてその残渣を酢酸エチル (30mL) に溶解した。その有機層を NaHCO_3 溶液、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をヘキサンで処理し、生成物を得た (67mg, 88%)。m/z 303.0, 305.0 (M-H) $^-$ 。

40

【4225】

トリフルオロ-メタンスルホン酸 2-(4-ブロモ-フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-6-イルエステル。 Tf_2O を、2-(4-ブロモ-フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-6-オール (200mg, 0.66mmol) のピリジン (3mL) 中の混合物に、0℃で攪拌しながらゆっくりと添加した。この混合物を周囲温度で16時間攪拌し、その後、 NaHCO_3 溶液でクエンチした。この混合物を酢酸エチル (50mL) で抽出した。その有機層を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過

50

し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をさらに精製せずに次の工程の反応のために使用した。

【4226】

ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-[2-(2-{4-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-アセチル]-フェニル}-ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)-2-オキシ-エチル]エステル。Pd(Ph₃)₄(43mg,0.037mmol)、PdCl₂(Ph₃)₂(26mg,0.037mmol)およびLiCl(78mg,1.8mmol)を、トリフルオロ-メタンスルホン酸2-(4-ブロモ-フェニル)-ベンゾ[b]チオフェン-6-イルエステル(200mg,0.46mmol)とトリブチル(1-エトキシビニル)スズ(0.37mL,1.1mmol)との、8mLのDMF中の混合物に添加した。この反応混合物を窒素でフラッシュし、80℃で16時間加熱し、次いで周囲温度まで冷却した。水(3mL)およびNBS(180mg,1.0mmol)を添加し、そしてこの混合物を室温で40分間攪拌し、次いで酢酸エチル(300mL)で希釈した。その酢酸エチル層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル(30mL)に懸濁させた。これに、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル(792mg,3.7mmol)およびDIPEA(0.56mL,3.2mmol)の5mLのアセトニトリル中の溶液を添加した。この混合物を室温で16時間攪拌し、酢酸エチル(100mL)で希釈した。その有機層をNaHCO₃溶液および水で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た(90mg,2工程で27%)。m/z 743.2 (M+Na)⁺。

10

【4227】

2-[5-(2-{4-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル。ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-[2-(2-{4-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-カルボニルオキシ)-アセチル]-フェニル}-ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)-2-オキシ-エチル]エステル(90mg,0.12mmol)と酢酸アンモニウム(192mg,2.5mmol)とのキシレン(10mL)中の混合物を、密封チューブ内で140℃で1.5時間、マイクロ波条件下で加熱した。揮発性成分を減圧中で除去し、そしてその残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、NaHCO₃溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た(60mg,70%)。m/z 681.2 (M+H)⁺。

20

【4228】

[1-(2-{5-[2-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル。2-[5-(2-{4-[2-(1-Boc-ピロリジン-2-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル}-ベンゾ[b]チオフェン-6-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(60mg,0.09mmol)のメタノール(3mL)中の溶液に、1,4-ジオキササン中4NのHCl(0.4mL,過剰)を添加した。この混合物を50℃で2時間攪拌し、そして減圧下で濃縮した。その残渣を水に溶解し、そして一晩フリーズドライした。得られた白色固体をDMF(3mL)に溶解し、この溶液に2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(34mg,0.19mmol)、HATU(84mg,0.22mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.12mL,0.70mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、1NのNaOH溶液、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をHPLCにより精製して、所望の生成物をTFA塩として得た(45mg,64%)。¹H-NMR(300MHz,CD₃OD) δ 8.26(s,1H),8.00-7.70(m,9H),5.30-5.20(m,2H),4.23(d,2H),4.18-4.10(m,2H),3.95-3.80(m,2H),3.75-3.60(m,6H),2.65-2.50(m,2H),2.35-2.00(m,8H),1.00-0.80(m,12H); m/z 795.3 (M+H)⁺。

30

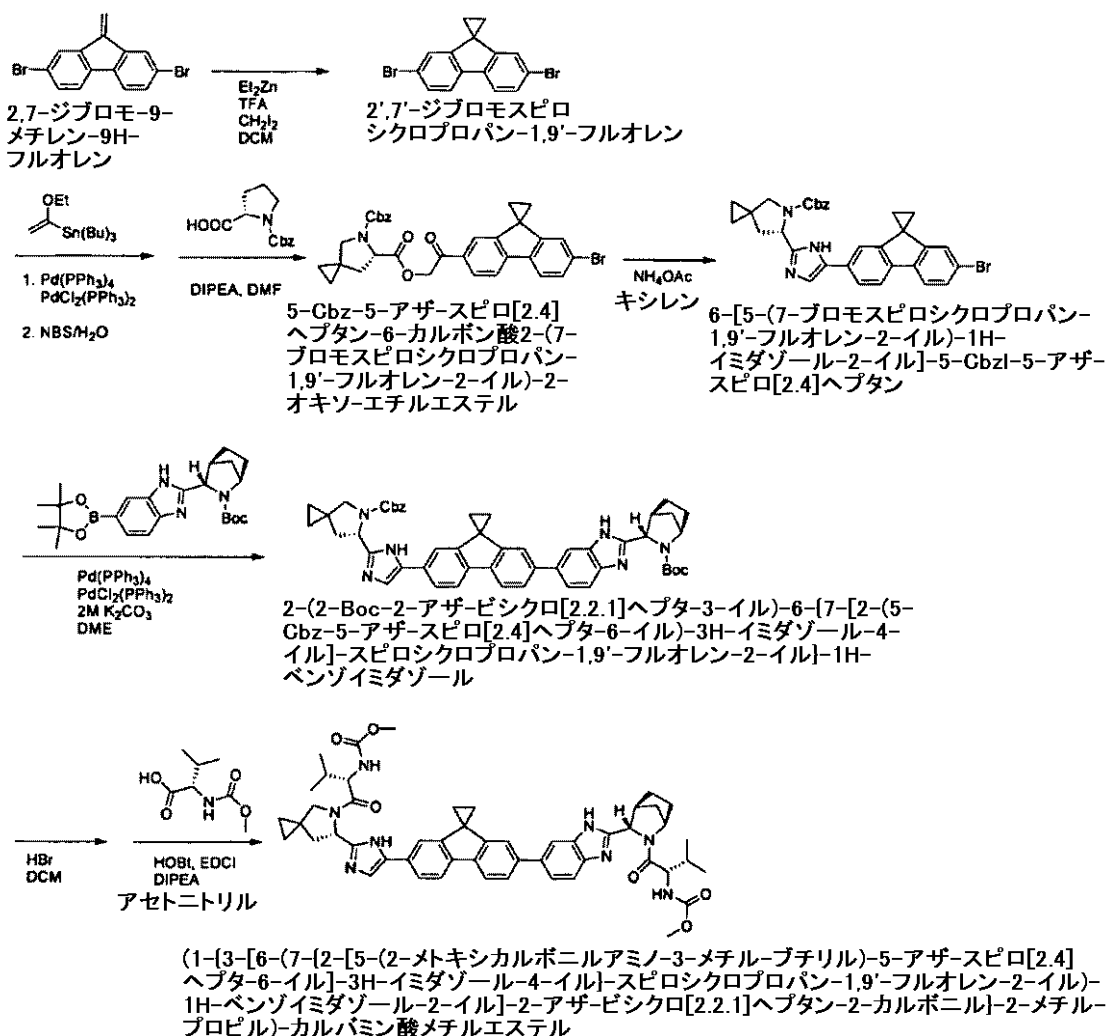
40

【4229】

(実施例JR)

【4230】

【化 9 6 0】



10

20

【4 2 3 1】

30

2,7-ジブロモ-9-メチレン-9H-フルオレンは、文献中で報告されている(Tetrahedron, 2006, 62, 3355-3361)。

【4 2 3 2】

2',7'-ジブロモスピロシクロプロパン-1,9'-フルオレン。ジエチル亜鉛(9.0mLのヘキサン中1.0M, 9.0mmol)のDCM(10mL)中の攪拌溶液に、DCM(10mL)中のトリフルオロ酢酸(0.69mL, 9.0mmol)を0℃でゆっくりと添加した。この混合物を0℃で20分間攪拌し、その後、ジヨードメタン(0.72mL, 9.0mmol)を添加した。この混合物を0℃でさらに20分間攪拌し、次いで2,7-ジブロモ-9-メチレン-9H-フルオレン(750mg, 2.2mmol)のDCM(5mL)中の溶液を添加した。この混合物を周囲温度で5日間攪拌し、次いでNH₄Cl溶液でゆっくりとクエンチした。この混合物を酢酸エチルで抽出し、水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をTHF/水/アセトン(12/4/4の比で18mL)の混合溶媒中に溶解し、NMO(264mg, 2.2mmol)およびOsO₄を添加した。この混合物を周囲温度で16時間攪拌し、1MのNa₂S₂O₃でクエンチし、次いで酢酸エチルで抽出した。その有機層を水およびブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た(480 mg, 61%)。

40

【4 2 3 3】

5-Cbz-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸2-(7-ブロモスピロシクロプロパン-1,9'-フルオレン-2-イル)-2-オキソ-エチルエステル。Pd(Ph₃)₄(67mg, 0.058mmol)およびPdCl₂(Ph₃)₂(41mg, 0.058mmol)を、2',7'-ジブロモスピロシクロプロパン-1,9'-フルオ

50

レン(670mg, 1.93mmol)とトリブチル(1-エトキシビニル)スズ(0.66mL, 1.93mmol)との20mLのジオキサン中の混合物に添加した。この反応混合物を窒素でフラッシュし、80℃で16時間加熱し、次いで周囲温度まで冷却した。水(7mL)およびNBS(344mg, 1.93mmol)を添加し、そしてこの混合物を、室温で40分間攪拌し、次いで酢酸エチル(300mL)で希釈した。その酢酸エチル層を水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル(30mL)に懸濁させた。これに、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-ベンジルエステル(780mg, 2.8mmol)およびDIPEA(0.44mL, 2.5mmol)の5mLのアセトニトリル中の溶液を添加した。この混合物を室温で16時間攪拌し、酢酸エチル(100mL)で希釈した。その有機層を NaHCO_3 溶液および水で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た(825mg, 2工程で73%)。m/z 585.9, 587.9 (M+H)⁺。

10

【4234】

6-[5-(7-ブロモスピロシクロプロパン-1,9'-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-Cbz1-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン。5-Cbz-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-6-カルボン酸2-(7-ブロモスピロシクロプロパン-1,9'-フルオレン-2-イル)-2-オキシ-エチルエステル(825mg, 1.4mmol)と酢酸アンモニウム(1.5g, 19.5mmol)とのキシレン(15mL)中の混合物を、密封チューブ内で140℃で1.5時間、マイクロ波条件下で加熱した。揮発性成分を減圧中で除去し、そしてその残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、 NaHCO_3 溶液、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た(140mg, 18%)。m/z 566.1, 568.1 (M+H)⁺。

20

【4235】

2-(2-Boc-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル)-6-{7-[2-(5-Cbz-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-スピロシクロプロパン-1,9'-フルオレン-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール。Pd(Ph₃)₄(14mg, 0.012mmol)およびPdCl₂(Ph₃)₂(9mg, 0.012mmol)を、6-[5-(7-ブロモスピロシクロプロパン-1,9'-フルオレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-Cbz1-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン(140mg, 0.25mmol)、3-[6-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(120mg, 0.27mmol)、2MのK₂CO₃(0.5mL, 1.0mmol)の1,2-ジメトキシエタン(5mL)中の混合物に添加した。この反応混合物を窒素でフラッシュし、80℃で16時間加熱し、次いで揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、 NaHCO_3 溶液、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物を得た(80mg, 40%)。m/z 799.3 (M+H)⁺。

30

【4236】

(1-{3-[6-(7-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-スピロシクロプロパン-1,9'-フルオレン-2-イル)-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル。2-(2-Boc-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル)-6-{7-[2-(5-Cbz-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル)-3H-イミダゾール-4-イル]-スピロシクロプロパン-1,9'-フルオレン-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール(80mg, 0.1mmol)のDCM(3mL)の溶液に、HBr(AcOH中5.7Mを0.8mL, 過剰)を添加した。この混合物を周囲温度で2時間攪拌し、そして減圧下で濃縮した。その残渣をエーテル/DCMで処理して、オフホワイトの固体を得た。得られた生成物をDMF(3mL)に溶解し、この溶液に、2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(39mg, 0.22mmol)、HATU(95mg, 0.25mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.14mL, 0.80mmol)を添加した。この混合物を周囲温度で2時間攪拌し、次いで揮発性成分を減圧中で除去した。その残渣を酢酸エチル(100mL)に溶解し、1NのNaOH溶液、水およびブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、そして減圧中で濃縮した。得られた残渣をHPLCにより精製して、所望の生成物をTFA塩として得た(55mg, 62%)。m/z 879.4 (M+H)⁺。

40

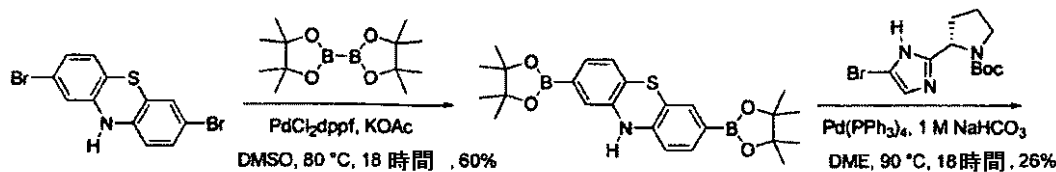
50

【4237】

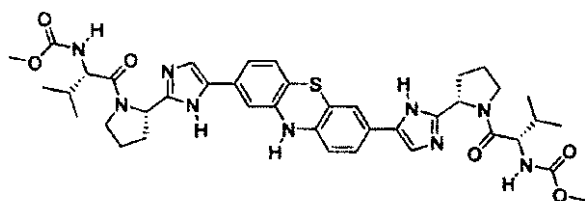
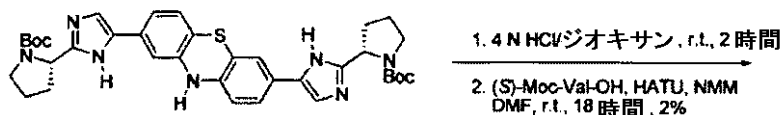
(実施例JS)

【4238】

【化961】



10



20

【4239】

2,7-ビス(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-10H-フェノチアジン:DMSO(16mL)中の2,7-ジブromo-10H-フェノチアジン(590mg,1.65mmol,WuXi AppTec)をビス(ピナコラト)ジボロン(1.68g,6.60mmol)、KOAc(1.30g,13.2mmol)、およびPdCl₂dppf(135mg,0.165mmol)で処理した。この反応混合物を80℃で18時間攪拌し、そしてこの混合物を冷却し、そしてCELITEパッドで濾過した。この混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、そしてH₂O(2×50mL)および飽和NaCl溶液(1×50mL)で洗浄した。この溶液をMgSO₄で乾燥させ、そして80g SiO₂のCOMBIFLASHカラム(0%~25% EtOAc-ヘキサン勾配)で処理して、2,7-ビス(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-10H-フェノチアジンを得た(450mg,60%): HPLC(RP: 6%~98% MeCN-H₂O勾配[非極性],0.05% TFA調節剤)t_R=6.821 min (~80% purity @ 254 nm)。

30

【4240】

(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(10H-フェノチアジン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル:DME(10mL)中の2,7-ビス(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-10H-フェノチアジン(450mg,1.00mmol)を(S)-2-(5-ブromo-1H-イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(662mg,2.09mmol)、1MのNaHCO₃(5mL,5.00mmol)、およびPd(PPh₃)₄(69mg,0.06mmol)で処理した。この反応混合物を、90℃で18時間攪拌し、そしてこの混合物を冷却し、そしてCELITEパッドで濾過した。この混合物をEtOAc(100mL)で希釈し、そしてH₂O(2×50mL)および飽和NaCl溶液(1×50mL)で洗浄した。この溶液をMgSO₄で乾燥させ、そして40g SiO₂のCOMBIFLASHカラム(0%~100% EtOAc-ヘキサン勾配,続いて0%~100% 20%-MeOH/EtOAc-ヘキサン勾配)で処理して、(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(10H-フェノチアジン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルを得た(175mg,26%): MS (ESI) m/z 670 [M + H]⁺。

40

【4241】

(2S,2'S)-1,1'-((2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(10H-フェノチアジン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチル:(2S,2'S)-2,2'-(5,5'-(10H-フェノチアジン-

50

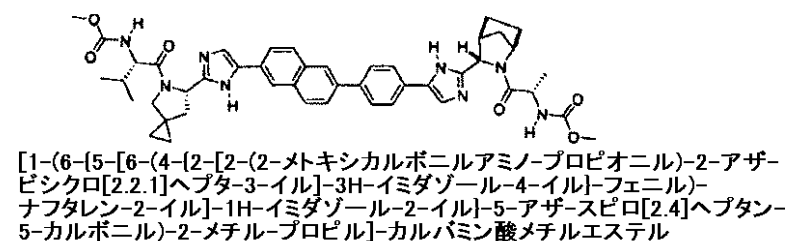
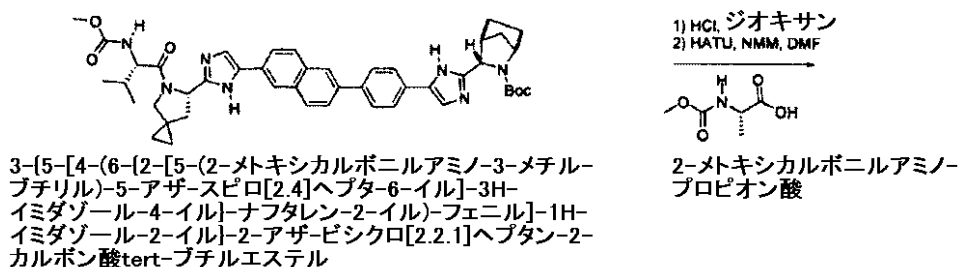
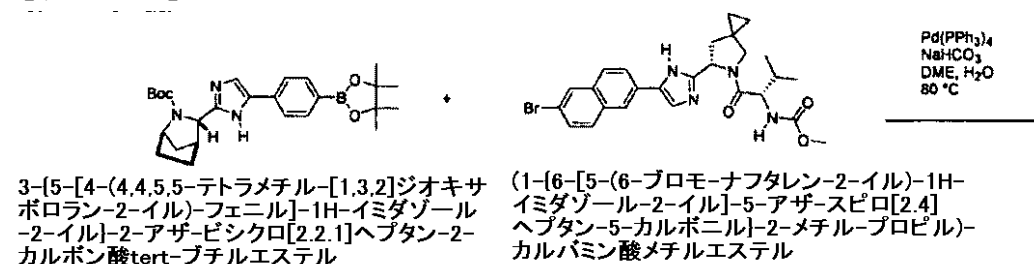
2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル(175mg,0.26mmol)を4NのHCl(5mL)で処理し、そして2時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、そしてこの混合物をDMF(5.5mL)に懸濁させ、そして(S)-Moc-Val-OH(96mg,0.55mmol)、HATU(219mg,0.57mmol)、および4-メチルモルホリン(143 μ L,1.31mmol;または塩基性になるまで)で処理した。18時間攪拌し、次いでEtOAc(100mL)で希釈し、そして飽和NaHCO₃溶液(2 $\times$ 50mL)、H₂O(2 $\times$ 50mL)、および飽和NaCl溶液(1 $\times$ 50mL)で洗浄した。この溶液をMgSO₄で乾燥させ、そして40g SiO₂のCOMBIFLASHカラム(0%~100% EtOAc-ヘキサン勾配,続いて0%~100% 20%-MeOH/EtOAc-ヘキサン勾配)およびRP HPLC(6%~98% MeCN-H₂O勾配,0.1% TFA調節剤)で処理した。最後に、この物質を20 $\times$ 20の分取TLC(10% MeOH-EtOAc)に供して、(2S,2'-S)-1,1'-((2S,2'-S)-2,2'-((5,5'-(10H-フェノチアジン-2,7-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-5,2-ジイル))ビス(ピロリジン-2,1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2,1-ジイル)ジカルバミン酸ジメチルを得た(3.6mg,2%): MS (ESI) m/z 784 [M + H]⁺。

【4242】

(実施例JT)

【4243】

【化962】



【4244】

[1-(6-[5-[6-(4-[2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:(1-[6-[5-(6-ブロモ-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル]-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル(1.00g,1.9mmol)、3-[5-[4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.31g,2.8mmol)および水性NaHCO₃(7.6mLの1M溶液,7.6mmol)のDME(20mL)中の溶液を、N₂ガスで20分間脱気した。この脱気した溶液にPd(PPh₃)₄(110mg,0.095mmol)を添加し、次いで、この反応物を80℃まで一晩加熱した。室温まで冷却した後に、その溶媒を減圧下で除去し、そして得られた残渣を酢酸エチルに溶解した。そ

の有機相をH₂O、次いでブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過後、その溶媒を減圧下で濾液から除去した。その粗製材料をシリカゲルクロマトグラフィー(70%~100% EtOAc/ヘキサン)により精製して、3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステルを得た(835mg, 1.07mmol, 収率56%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₆H₅₄N₇O₅: 784.4 (M+H⁺); Found: 784.8 (M+H⁺)。

【4245】

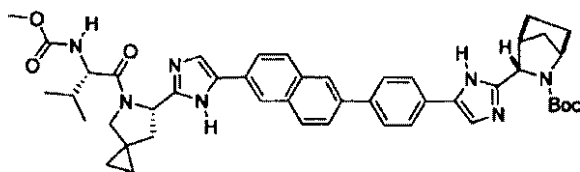
[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオニル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: ジオキサン(2mL)およびMeOH(0.5mL)中の3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(46mg, 0.059mmol)に、ジオキサン中4NのHCl(160 μL)を添加した。この懸濁物を2時間攪拌し、次いで濃縮して、粗製アミンのHCl塩を得た。DMF(1mL)中のこの粗製アミンに、N-メチルモルホリン(19.5 μL, 0.18mmol)、2-メトキシカルボニルアミノ-プロピオン酸(13mg, 0.089mmol)およびHATU(25mg, 0.065mmol)を添加した。一晩攪拌した後に、この反応をギ酸でクエンチし、次いで逆相分取HPLC(5%~45% MeCN-H₂O; 0.1%ギ酸調節剤)により精製して、表題生成物を得た(26mg, 0.032mmol, 収率54%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₆H₅₃N₈O₆: 813.4 (M+H⁺); Found: 813.4 (M+H⁺)。

【4246】

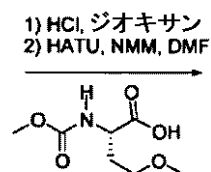
(実施例JU)

【4247】

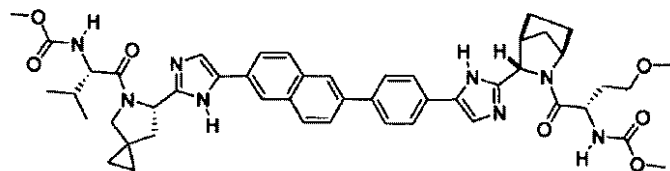
【化963】



3-{5-[4-(6-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル



4-メトキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-酪酸



[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(4-メトキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-ブチリル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

【4248】

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(4-メトキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-ブチリル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: ジオキサン(2mL)およびMeOH(0.5mL)中の3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-

イル}-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(46mg, 0.059mmol)に、ジオキサンの4NのHCl(160 μ L)を添加した。この懸濁物を2時間攪拌し、次いで濃縮して、粗製アミンのHCl塩を得た。DMF(1mL)中のこの粗製アミンに、N-メチルモルホリン(19.5 μ L, 0.18mmol)、4-メトキシ-2-メトキシカルボニルアミノ-酪酸(17mg, 0.089mmol)およびHATU(25mg, 0.065mmol)を添加した。一晩攪拌した後に、この反応をギ酸でクエンチし、次いで逆相分取HPLC(5%~45% MeCN-H₂O; 0.1%ギ酸調節剤)により精製して、表題生成物を得た(40mg, 0.047mmol, 収率79%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₈H₅₇N₈O₇: 857.4 (M+H⁺); Found: 857.4 (M+H⁺)。

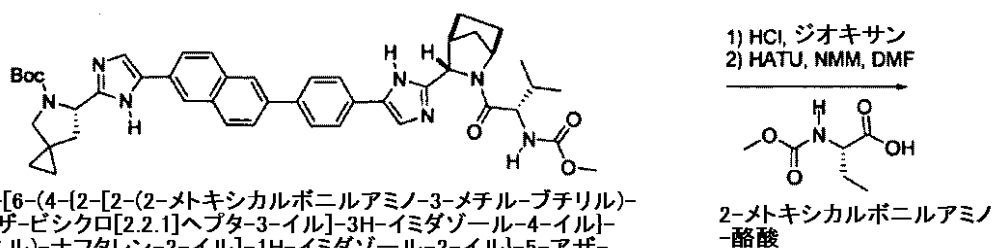
【4249】

(実施例JV)

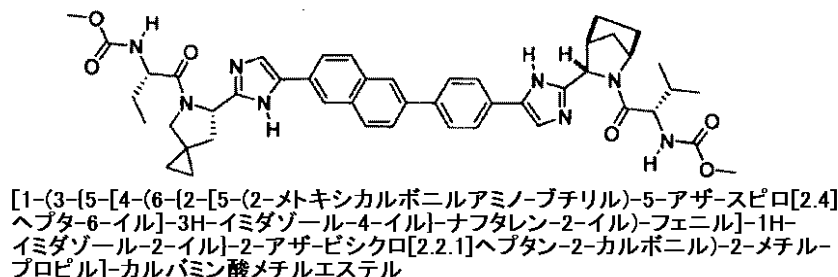
【4250】

【化964】

10



20



【4251】

30

[1-(3-[5-[4-(6-[2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:ジオキサン(2mL)およびMeOH(0.5mL)中の6-[5-[6-(4-[2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸tert-ブチルエステル(50mg, 0.064mmol)に、ジオキサン中4NのHCl(160 μ L)を添加した。この懸濁物を2時間攪拌し、次いで濃縮して、粗製アミンのHCl塩を得た。DMF(1mL)中のこの粗製アミンに、N-メチルモルホリン(21 μ L, 0.19mmol)、2-メトキシカルボニルアミノ-酪酸(16mg, 0.096mmol)およびHATU(27mg, 0.070mmol)を添加した。一晩攪拌した後に、この反応をギ酸でクエンチし、次いで逆相分取HPLC(5%~45% MeCN-H₂O; 0.1%ギ酸調節剤)により精製して、表題生成物を得た(30mg, 0.036mmol, 収率57%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₅₅N₈O₆: 827.4 (M+H⁺); Found: 827.4 (M+H⁺)。

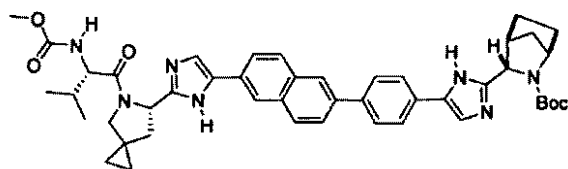
40

【4252】

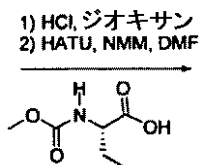
(実施例JW)

【4253】

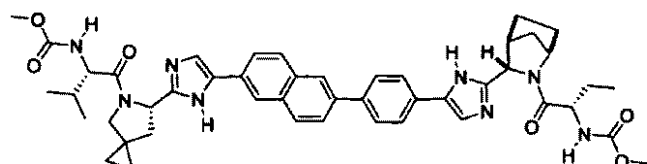
【化 9 6 5】



3-[5-[4-(6-[2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル



2-メトキシカルボニルアミノ-酪酸



[1-(6-[5-[6-(4-[2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-ブチリル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

10

【 4 2 5 4】

[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-ブチリル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: ジオキサン (2mL) および MeOH (0.5mL) 中の 3-[5-[4-(6-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル (60mg, 0.077mmol) に、ジオキサン中 4N の HCl (160 μ L) を添加した。この懸濁物を 2 時間攪拌し、次いで濃縮して、粗製アミンの HCl 塩を得た。DMF (1mL) 中のこの粗製アミンに、N-メチルモルホリン (34 μ L, 0.31mmol)、2-メトキシカルボニルアミノ-酪酸 (19mg, 0.11mmol) および HATU (35mg, 0.09mmol) を添加した。一晩攪拌した後に、この反応をギ酸でクエンチし、次いで逆相分取 HPLC (5%~45% MeCN-H₂O; 0.1% ギ酸調節剤) により精製して、表題生成物を得た (51mg, 0.062mmol, 収率 80%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₇H₅₅N₈O₆: 827.4 (M+H⁺); Found: 827.4 (M+H⁺)。

20

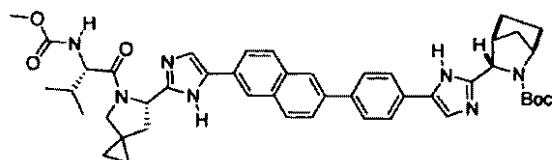
30

【 4 2 5 5】

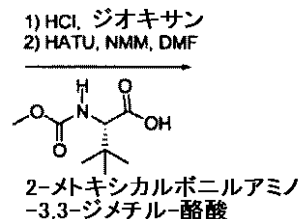
(実施例 JX)

【 4 2 5 6】

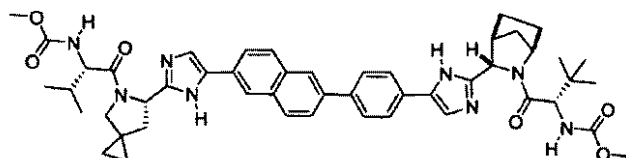
【化 9 6 6】



3-[5-[4-(6-[2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル



10



[1-(3-[5-[4-(6-[2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2,2-ジメチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

【 4 2 5 7】

[1-(3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2,2-ジメチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:ジオキサン(2mL)およびMeOH(0.5mL)中の3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(60mg,0.077mmol)に、ジオキサン中4NのHCl(160μL)を添加した。この懸濁物を一晩攪拌し、次いで濃縮して、粗製アミンのHCl塩を得た。DMF(1mL)中のこの粗製アミンに、N-メチルモルホリン(25μL,0.23mmol)、2-メトキシカルボニルアミノ-3,3-ジメチル-酪酸(22mg,0.12mmol)およびHATU(35mg,0.092mmol)を添加した。一晩攪拌した後に、この反応をギ酸でクエンチし、次いで逆相分取HPLC(5%~45% MeCN-H₂O;0.1%ギ酸調節剤)により精製して、表題生成物を得た(42mg,0.049mmol,収率57%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₉H₅₉N₈O₆: 855.5 (M+H⁺); Found: 855.5 (M+H⁺)。

20

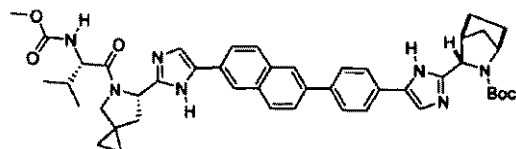
30

【 4 2 5 8】

(実施例JY)

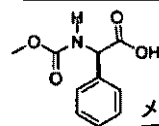
【 4 2 5 9】

【化 9 6 7】



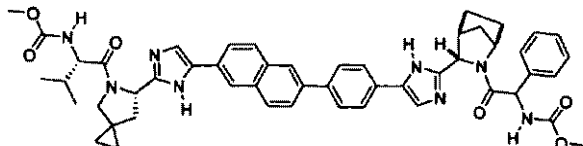
3-[5-[4-(6-[2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル

1) HCl, ジオキサン
2) HATU, NMM, DMF



メトキシカルボニル
アミノ-フェニル-酢酸

10



[1-(6-[5-[6-(4-[2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

【 4 2 6 0】

20

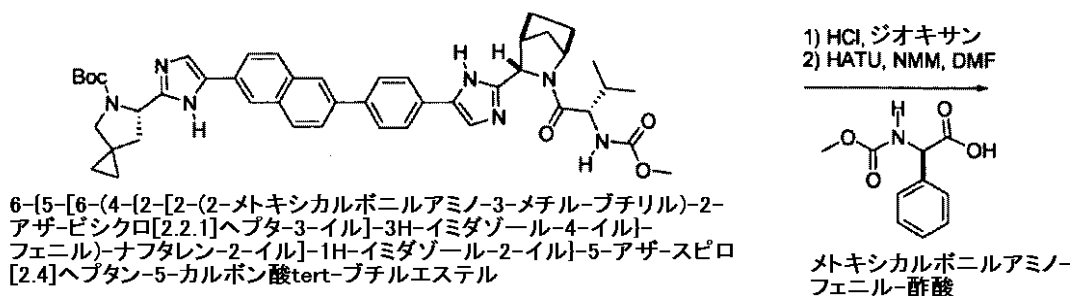
[1-(6-{5-[6-(4-{2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:ジオキサン(2mL)およびMeOH(0.5mL)中の3-{5-[4-(6-{2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-2-アザ-ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボン酸tert-ブチルエステル(60mg, 0.077mmol)に、ジオキサン中4NのHCl(160 μ L)を添加した。この懸濁物を6時間攪拌し、次いで濃縮して、粗製アミンのHCl塩を得た。DMF(1mL)中のこの粗製アミンに、N-メチルモルホリン(25 μ L, 0.23mmol)、メトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸(22mg, 0.12mmol)およびHATU(35mg, 0.092mmol)を添加した。一晩攪拌した後、この反応をギ酸でクエンチし、次いで逆相分取HPLC(5%~45% MeCN-H₂O; 0.1%ギ酸調節剤)により精製して、表題生成物の異なるジアステレオマーを得た(ジアステレオマー1: 24mg, 0.027mmol, 収率36%; ジアステレオマー2: 17mg, 0.019mmol, 収率22%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₁H₅₅N₈O₆: 875.4 (M+H⁺); Found: 875.5 (M+H⁺)。 30

【 4 2 6 1】

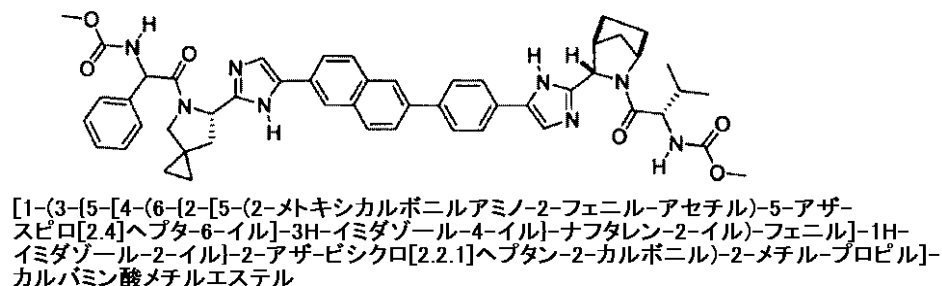
(実施例JZ)

【 4 2 6 2】

【化 9 6 8】



10



20

【 4 2 6 3】

[1-(3-[5-[4-(6-[2-[5-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタ-6-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル]-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: ジオキサン (2mL) および MeOH (0.5mL) 中の 6-[5-[6-(4-[2-[2-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-2-アザ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-3-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボン酸tert-ブチルエステル (60mg, 0.077 mmol) に、ジオキサン中 4N の HCl (160 μ L) を添加した。この懸濁物を 6 時間攪拌し、次いで濃縮して、粗製アミンの HCl 塩を得た。DMF (1mL) 中のこの粗製アミンに、N-メチルモルホリン (25 μ L, 0.23 mmol)、メトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸 (22mg, 0.12 mmol) および HATU (35mg, 0.092 mmol) を添加した。一晩攪拌した後に、この反応をギ酸でクエンチし、次いで逆相分取 HPLC (5%~45% MeCN-H₂O; 0.1% ギ酸調節剤) により精製して、表題生成物をジアステレオマー混合物として得た (30mg, 0.035 mmol, 収率 39%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₁H₅₅N₈O₆: 875.4 (M+H⁺); Found: 875.6 (M+H⁺)。

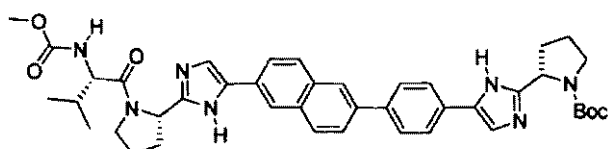
30

【 4 2 6 4】

(実施例 KA)

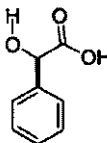
【 4 2 6 5】

【化 9 6 9】



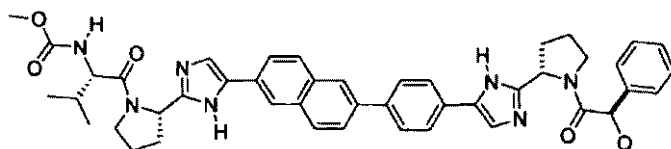
2-[5-[4-(6-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

1) HCl, ジオキサン
2) HATU, NMM, DMF



ヒドロキシ-フェニル-酢酸

10



[1-(2-[5-[6-(4-[2-[1-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

【 4 2 6 6 】

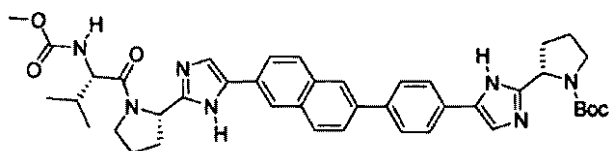
[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-ヒドロキシ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル:MeOH(1mL)中の2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(40mg,0.055mmol)に、ジオキサン中4NのHCl(160 μ L)を添加した。この反応物を一晩攪拌し、次いで濃縮して、粗製アミンのHCl塩を得た。DMF(1mL)中のこの粗製アミンに、N-メチルモルホリン(100 μ L)、ヒドロキシ-フェニル-酢酸(21mg,0.083mmol)およびHATU(35mg,0.092mmol)を添加した。一晩攪拌した後に、この反応をギ酸でクエンチし、次いで逆相分取HPLC(10%~40% MeCN-H₂O;0.1%ギ酸調節剤)により精製して、表題化合物を得た(32mg,0.042mmol,収率76%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₅H₄₈N₇O₅: 766.4 (M+H⁺); Found: 766.4 (M+H⁺)。 20 30

【 4 2 6 7 】

(実施例KB)

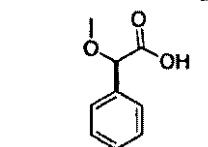
【 4 2 6 8 】

【化 970】



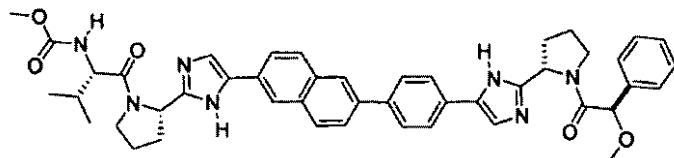
2-[5-[4-(6-[2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル

1) HCl, ジオキサン
2) EEDQ, DMF



メトキシ-フェニル-酢酸

10



[1-(2-[5-[6-(4-[2-[1-(2-メトキシ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル]-フェニル]-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル

【4269】

[1-(2-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステル: MeOH(1mL)中の2-{5-[4-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-ナフタレン-2-イル)-フェニル]-1H-イミダゾール-2-イル}-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(40mg, 0.055mmol)に、ジオキサン中4NのHCl(160 μ L)を添加した。この反応物を一晩攪拌し、次いで濃縮して、粗製アミンのHCl塩を得た。CH₂Cl₂およびDMF(1mLの4:1溶液)中のこの粗製アミンに、(R)-メトキシ-フェニル-酢酸(13.7mg, 0.083mmol)および2-エトキシ-1-エトキシカルボニル-1,2-ジヒドロキノリン(17mg, 0.069mmol)を添加した。一晩攪拌した後、この反応物を濃縮し、次いで逆相分取HPLC(10%~40% MeCN-H₂O; 0.1%ギ酸調節剤)により精製して、表題化合物を得た(13.1mg, 0.017mmol, 収率31%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₆H₅₀N₇O₅: 780.4 (M+H⁺); Found: 780.4 (M+H⁺)。

20

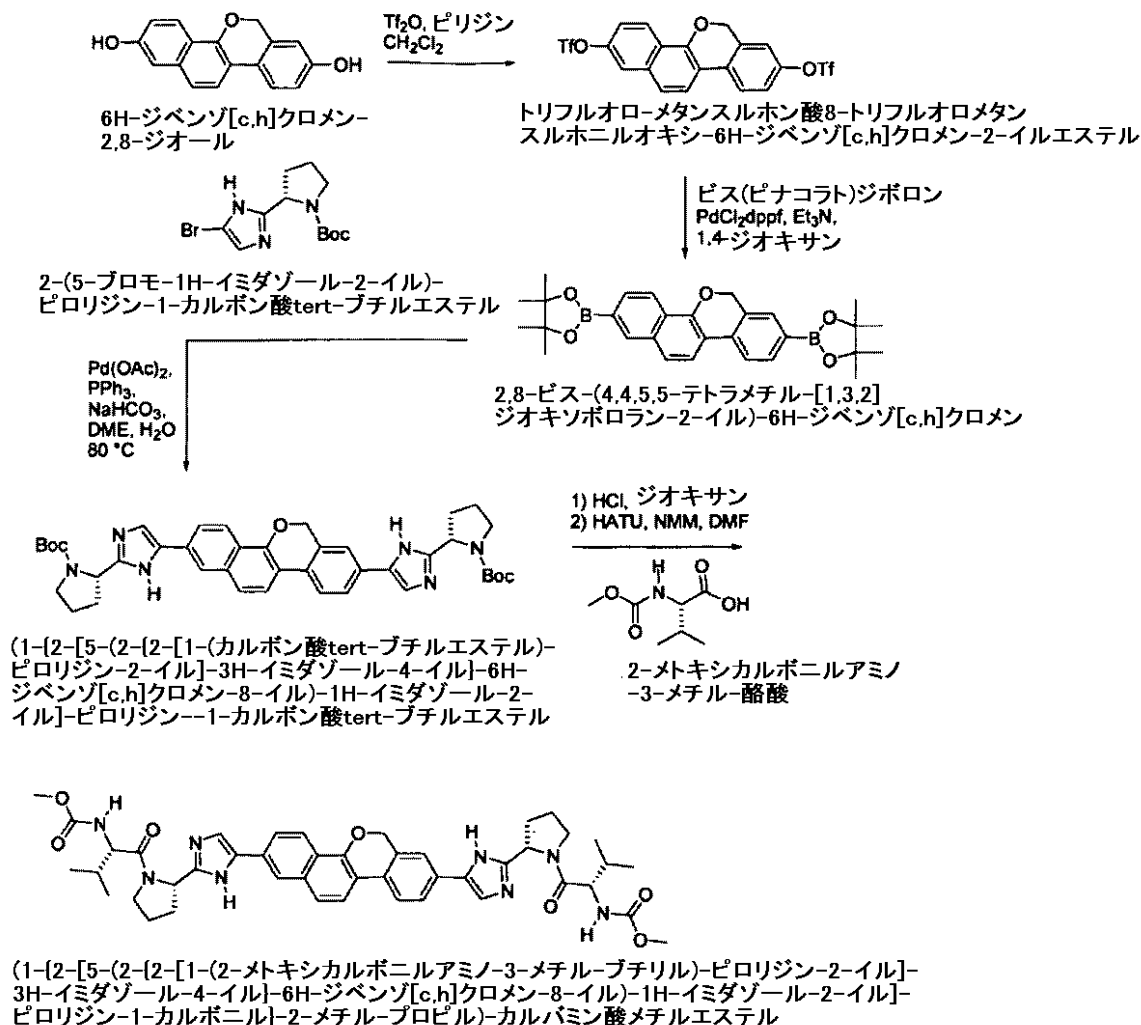
30

【4270】

(実施例KC)

【4271】

【化 9 7 1】



10

20

【 4 2 7 2】

30

トリフルオロ-メタンスルホン酸8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イルエステル:6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2,8-ジオール(3.46g,13.1mmol)のCH₂Cl₂中の懸濁物に、0℃でピリジン(2.65mL,32.8mmol)を添加し、続いてトリフルク酸(triflic)無水物(4.85mL,28.8mmol)を添加した。この反応物を室温まで温め、次いでH₂Oに注ぎ、その有機相を集め、次いで1NのHClおよびブラインで洗浄した。濃縮後、その粗製物質をCH₂Cl₂/ヘキサンから再結晶して、表題化合物を得た(4.07g,7.70mmol,収率59%)。¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 8.35(d,1H),7.88(d,1H),7.79(d,1H),7.71(d,1H),7.57(d,1H),7.40 (dd,1H),7.34 (dd,1H),7.18(s,1H),5.34(s,2H)。

【 4 2 7 3】

40

2,8-ビス-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン:トリフルオロ-メタンスルホン酸8-トリフルオロメタンスルホニルオキシ-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-2-イルエステル(1.00g,1.9mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.44g,5.7mmol)およびトリエチルアミン(1.32mL,9.5mmol)の1,4-ジオキサン(20mL)中の溶液を、アルゴンガスで20分間脱気した。この脱気した溶液にPdCl₂dppf(139mg,0.19mmol)を添加し、次いで、この反応物を90℃まで一晩加熱した。反応がおよそ60%の転換で止まったので、さらなるPdCl₂dppf(139mg,0.19mmol)およびビス(ピナコラト)ジボロン(0.500g,1.97mmol)を添加し、そして反応物を3時間攪拌した。室温まで冷却した後に、その粗製物質をシリカに予め吸着させ、次いでシリカゲルクロマトグラフィー(25%~50% CH₂Cl₂/ヘキサン)により精製して、表題化合物を得た[1.106g,いくつかのビス(ピナコラト)ジボロン不純物に起因して収率が100%を超える]。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₂₉H₃₅B₂O₅: 48

50

5.3 (M+H⁺); Found: 485.3 (M+H⁺). ¹H NMR(CDCl₃, 400 MHz): δ 8.28(s, 1H), 8.21(d, 1H), 7.84-7.81(m, 3H), 7.72(d, 1H), 7.64(s, 1H), 7.55(d, 1H), 5.31(s, 2H), 1.38(s, 12H), 1.35(s, 12H).

【4274】

(1-{2-[5-(2-{2-[1-(カルボン酸tert-ブチルエステル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-8-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル:2,8-ビス-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン(500mg, 1.03mmol)、2-(5-ブロモ-1H-イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(979mg, 3.09mmol)およびNaHCO₃(3.8mLの1N溶液, 3.8mmol)の、DME(10mL)およびDMF(3mL)中の溶液を、アルゴンガスで20分間脱気した。この脱気した溶液にPd(OAc)₂(22mg, 0.098mmol)およびPPh₃(52mg, 0.19mmol)を添加し、次いで、この反応物を90℃まで一晩加熱した。室温まで冷却した後に、この反応物をH₂Oに注ぎ、次いでEtOAcで抽出した。次いで、その有機相をブラインで洗浄した。シリカゲルクロマトグラフィー(50%~100% EtOAc/ヘキサン)によりその粗製物質を精製して、表題化合物を得た[250mg, 0.35mmol, 収率35%]。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₁H₄₇N₆O₅: 703.4 (M+H⁺); Found: 703.2 (M+H⁺).

【4275】

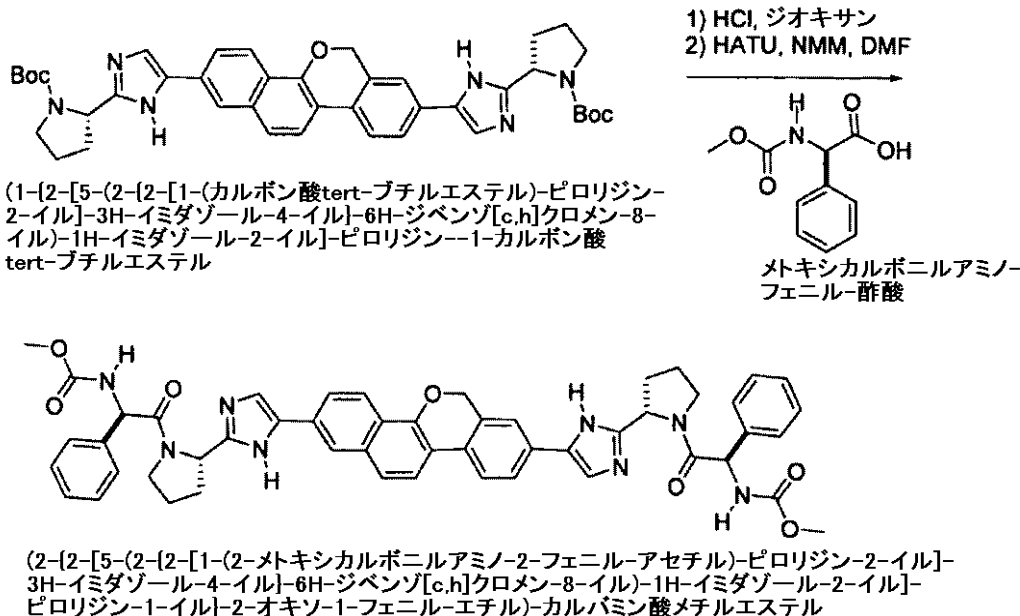
(1-{2-[5-(2-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチリル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-8-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:MeOH(0.5mL)中の(1-{2-[5-(2-{2-[1-(カルボン酸tert-ブチルエステル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-8-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(70mg, 0.10mmol)にジオキサン中4NのHCl(1mL)を添加した。この反応物を一晩攪拌し、次いで濃縮して、粗製アミンのHCl塩を得た。DMF(1mL)中のこの粗製アミンに、N-メチルモルホリン(44 μL, 0.40mmol)、HATU(46mg, 0.12mmol)および2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-酪酸(26mg, 0.15mmol)を添加した。3時間攪拌した後に、この反応をギ酸でクエンチし、次いで逆相分取HPLC(10%~40% MeCN-H₂O; 0.1%ギ酸調節剤)により精製して、表題化合物を得た(27mg, 0.033mmol, 収率33%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₅H₅₃N₈O₇: 817.4 (M+H⁺); Found: 817.4 (M+H⁺).

【4276】

(実施例KD)

【4277】

【化972】



【4278】

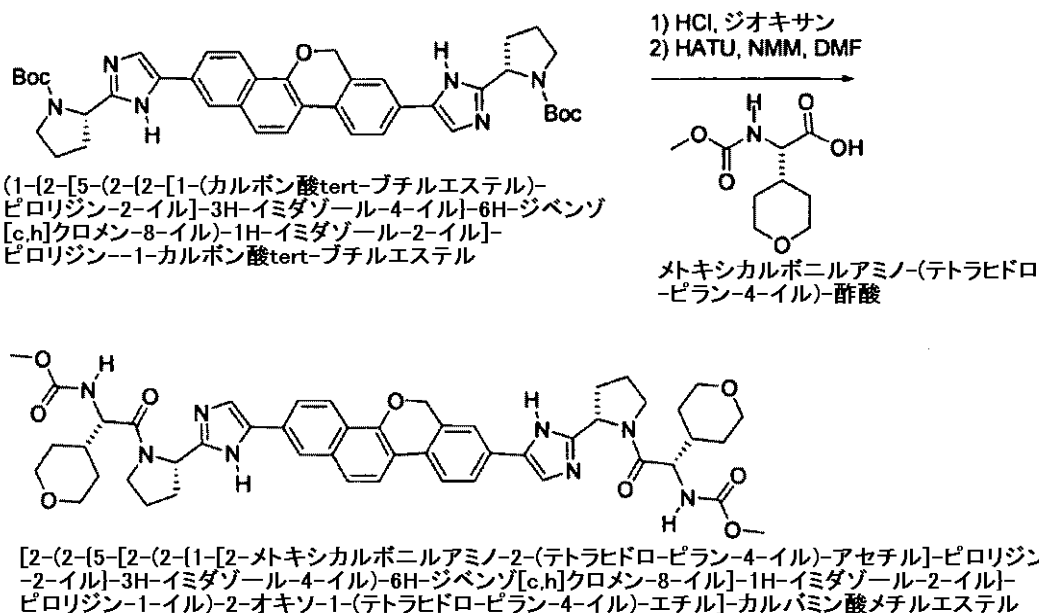
(2-{2-[5-(2-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-2-フェニル-アセチル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-8-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸メチルエステル:MeOH(0.5mL)中の(1-{2-[5-(2-{2-[1-(カルボン酸tert-ブチルエステル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-8-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(60mg,0.85mmol)にジオキサン中4NのHCl(0.5mL)を添加した。この反応物を4時間攪拌し、次いで濃縮して、粗製アミンのHCl塩を得た。CH₂Cl₂(1mL)中のこの粗製アミンに、K₃PO₄(90mg,0.42mmol)、HATU(80mg,0.21mmol)およびメトキシカルボニルアミノ-フェニル-酢酸(45mg,0.21mmol)を添加した。3時間攪拌した後に、この反応物を濾過し、次いで濃縮した。逆相分取HPLC(10%~40% MeCN-H₂O;0.1%ギ酸調節剤)による精製により、表題化合物を得た(34mg,0.038mmol,収率45%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₅₁H₄₉N₈O₇: 885.4 (M+H⁺); Found: 885.9 (M+H⁺)。 10

【4279】

(実施例KE)

【4280】

【化973】



【4281】

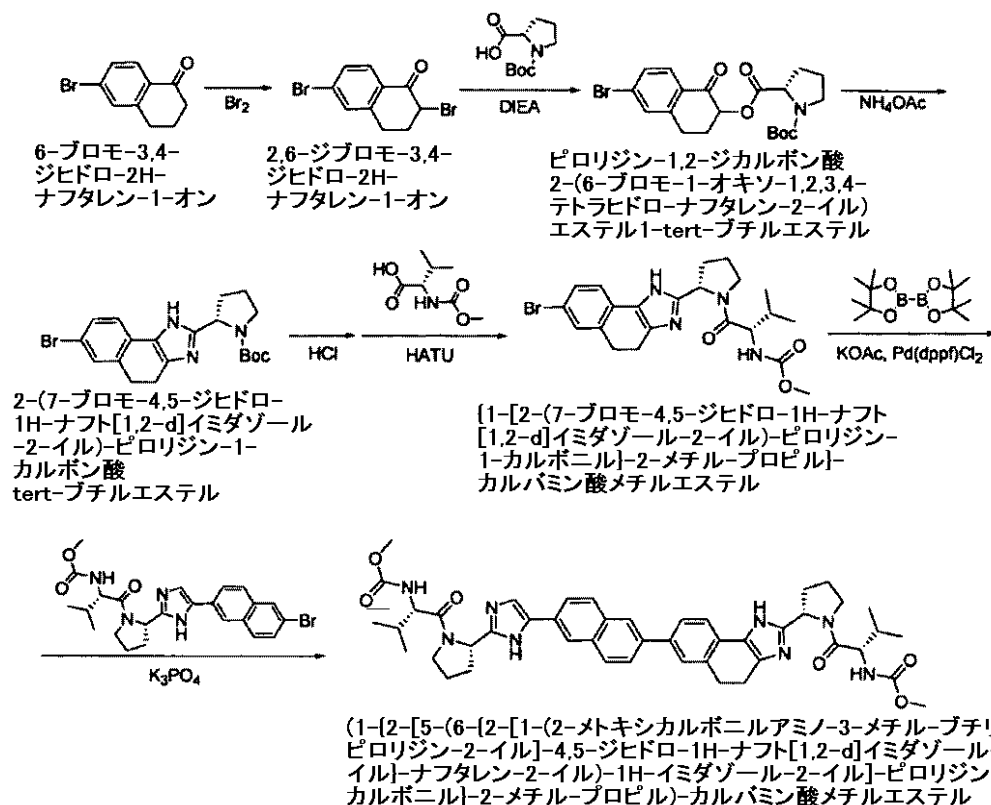
[2-(2-[5-(2-(2-[1-[2-メトキシカルボニルアミノ-2-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アセチル]-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル)-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-8-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル)-2-オキソ-1-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-エチル)-カルバミン酸メチルエステル:MeOH(0.5mL)中の(1-{2-[5-(2-{2-[1-(カルボン酸tert-ブチルエステル)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-6H-ジベンゾ[c,h]クロメン-8-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-フェニル-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(20mg,0.028mmol)に、ジオキサン中4NのHCl(0.5mL)を添加した。この反応物を4時間攪拌し、次いで濃縮して、粗製アミンのHCl塩を得た。DMF(1mL)中のこの粗製アミンに、N-メチルモルホリン(15μL,0.14mmol)、HATU(33mg,0.085mmol)およびメトキシカルボニルアミノ-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-酢酸(19mg,0.085mmol)を添加した。一晩攪拌した後に、この反応をギ酸でクエンチし、次いで逆相分取HPLC(10%~40% MeCN-H₂O;0.1%ギ酸調節剤)により精製して、表題化合物を得た(15mg,0.017mmol,収率59%)。LCMS-ESI⁺: calc'd for C₄₉H₅₇N₈O₉: 901.4 (M+H⁺); Found: 901.4 (M+H⁺)。 40

【4282】

(実施例KF)

【4283】

【化974】



10

20

【4284】

2-6-ジブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オン: 6-ブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オン (2.0g) をエーテル (80mL) に溶解し、そして Br_2 (455 μl) を 0°C で 30 分間かけて添加した。エーテル (80mL) で希釈した後に、この反応混合物を 10% Na_2SO_3 、飽和 NaHCO_3 およびブラインで洗浄した。溶媒を除去した後に、この粗製物質をさらに精製せずに次の工程のために使用した。

30

【4285】

ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 2-(6-ブロモ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル) エステル 1-tert-ブチルエステル: 粗製 2-6-ジブロモ-3,4-ジヒドロ-2H-ナフタレン-1-オン および ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 1-tert-ブチルエステル (3.15g) を MeCN (80mL) に溶解し、そして DIEA (2.55mL) を添加した。この混合物を 65°C で一晩攪拌し、そして酢酸エチルで希釈した。この混合物を、1N の HCl 、 NaHCO_3 およびブラインで洗浄した。溶媒を除去した後に、得られた物質を、10%~40% の酢酸エチル および ヘキサンの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 2-(6-ブロモ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル) エステル 1-tert-ブチルエステル (1.54g, 2 工程で 40%) を得た。

40

【4286】

2-(7-ブロモ-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル: ピロリジン-1,2-ジカルボン酸 2-(6-ブロモ-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル) エステル 1-tert-ブチルエステル (1.54g) および酢酸アンモニウム (2.71g) を、トルエン (35mL) に懸濁させた。この反応混合物を 110°C で一晩攪拌し、そして減圧下でエバポレートし、そして得られた残渣を酢酸エチル (100mL) に取った。その有機相を飽和重炭酸ナトリウム (1×150mL) で洗浄し、そして硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を除去した後に、得られた油状物を、60%~90% の酢酸エチル および ヘキサンの溶出液を使用するシリカゲルクロマトグラフィーに供した。生成物を含む画分を合

50

わせ、そしてその溶媒を減圧下で除去して、2-(7-ブromo-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-2-イル)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.05g,71%)を淡褐色固体として得た。MS (ESI) m/z 418.1 [M + H]⁺。

【4287】

(1-{2-[5-(6-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-ピロリジン-2-イル]-4,5-ジヒドロ-1H-ナフト[1,2-d]イミダゾール-7-イル}-ナフタレン-2-イル)-1H-イミダゾール-2-イル]-ピロリジン-1-カルボニル}-2-メチル-プロピル)-カルバミン酸メチルエステル:表題化合物を、[1-(6-{5-[6-(4-{2-[1-(2-メトキシカルボニルアミノ-3-メチル-ブチル)-4-(2-メトキシ-エトキシ)-ピロリジン-2-イル]-3H-イミダゾール-4-イル}-フェニル)-ナフタレン-2-イル]-1H-イミダゾール-2-イル}-5-アザ-スピロ[2.4]ヘプタン-5-カルボニル)-2-メチル-プロピル]-カルバミン酸メチルエステルのために使用した方法に従って調製した: MS (ESI) m/z 815.5 [M + H]⁺。

【4288】

(生物学的アッセイ)

(レプリコン潜在能力に対する血清タンパク質の影響)

ヒト血清アルブミン(40mg/mL)またはα-酸性糖タンパク質(1mg/mL)の生理学的濃度を補充した通常の細胞培養培地(DMEM+10%FBS)において、レプリコンアッセイを行う。ヒト血清タンパク質の存在下でのEC₅₀を、通常の培地におけるEC₅₀と比較して、潜在能力における倍数シフトを決定する。

【4289】

酵素選択性:ブタ膵臓エラスターゼ、ヒト白血球エラスターゼ、プロテアーゼ3、カテプシンDを含む哺乳動物プロテアーゼの阻害を、各酵素についてのそれぞれの基質に対するK_mにおいて測定する。各酵素についてのIC₅₀を、NS3 1bプロテアーゼによって得られるIC₅₀と比較して、選択性を計算する。代表的な本発明の化合物は活性を示している。

【4290】

MT-4細胞の細胞傷害性:MT4細胞を、5日間の期間にわたり、化合物の連続希釈物で処理する。処置期間の終わりに、細胞の生存率を、Promega CellTiter-Gloアッセイを用いて測定し、そして、非線形回帰を実施して、CC₅₀を計算する。

【4291】

EC₅₀において細胞と結合する化合物の濃度:Huh-luc培養物を、EC₅₀に等しい濃度の化合物と共にインキュベートする。複数の時点(0~72時間)において、細胞を、冷たい培地で2回洗浄し、そして、85%アセトニトリルで抽出する;各時点における培地のサンプルもまた抽出する。細胞および培地の抽出物をLC/MS/MSにより分析して、各画分における化合物のモル濃度を決定する。代表的な本発明の化合物は活性を示している。

【4292】

溶解度および安定性:溶解度を、10mM DMSOストック溶液のアリコートを取り、合計1%のDMSO濃度を有する試験培地溶液(PBS、pH7.4および0.1N HCl、pH1.5)中100μMの最終濃度に化合物を調製することにより決定する。試験培地溶液を振盪させながら室温にて1時間インキュベートする。次いで、これらの溶液を遠心分離し、そして回収した上清を、HPLC/UVでアッセイする。溶解度は、同じ濃度のDMSO中で検出される量に比して、規定された(defined)試験溶液中で検出される化合物の量を比較することによって計算する。37℃におけるPBSとの1時間のインキュベーション後の化合物の安定性もまた決定する。

【4293】

冷凍保存したヒト、イヌおよびラットの肝細胞における安定性:各化合物を、37℃にて、肝細胞懸濁物(1ウェルあたり100μl、80,000細胞)中で1時間までインキュベートする。冷凍保存した肝細胞を、無血清インキュベーション培地において元に戻す。検索物を96ウェルプレートに移す(50μL/ウェル)。化合物を、インキュベーション培地中2μMに希釈し、次いで、肝細胞懸濁物に加えてインキュベーションを開始する。サンプルを、インキュベーションの開始から0分後、10分後、30分後および60分後にとり、そして、90%アセトニトリル/10%水中の0.3%ギ酸から成る混合物を用いて反応をクエンチする。各サン

ルにおける化合物の濃度を、LC/MS/MSを用いて分析する。肝細胞懸濁物における化合物の消失半減期を、濃度－時間のデータを単相性指数方程式に当てはめることによって決定する。また、データを、固有肝クリアランスおよび／または合計肝クリアランスを表すようにスケールアップする。

【4294】

ヒト、イヌおよびラットからの肝S9画分における安定性:各化合物を、S9懸濁物（500 μl、3mgタンパク質/mL）中、37℃にて1時間までインキュベートする(n=3)。このS9懸濁物に化合物を添加してインキュベーションを開始する。インキュベーションの開始から0分後、10分後、30分後および60分後にサンプルを取る。各サンプル中の化合物の濃度を、LC/MS/MSを用いて分析する。S9懸濁物における化合物の消失半減期を、濃度－時間のデータを単相性指数方程式に当てはめることにより決定する。

10

【4295】

Caco-2の透過性:化合物を請負サービス（Absorption Systems,Exton,PA）によりアッセイする。化合物は、盲検の様式で請負業者に提供する。前向き（AからB）および逆向き（BからA）の両方の透過性を測定する。Caco-2単層を、12ウェルのCostar TRANSWELL（登録商標）プレート内のコラーゲンコーティングした細孔性ポリカーボネート膜上にコンフルエントになるまで増殖させる。化合物を、前向きの透過性（AからB）については頂部側に与え、そして、逆向きの透過性（BからA）については側底部側に与える。細胞を、加湿したインキュベータ内で5% CO₂、37℃にてインキュベートする。インキュベーションの開始時、そして、インキュベーションから1時間後および2時間後に、200 μLのアリコートを受容チャンバから取り、新しいアッセイバッファーと置き換える。各サンプル中の化合物の濃度をLC/MS/MSで決定する。見かけ上の透過性Pappを計算する。

20

【4296】

血漿タンパク質の結合:

血漿タンパク質の結合を、平衡透析により測定する。各化合物を2 μMの最終濃度にてブランクの血漿内にスパイクする。スパイクした血漿およびリン酸緩衝液を組み立てられた透析セルの逆の側に入れ、次いで、37℃の水浴内でゆっくりと回転させる。インキュベーションの終了時に、血漿およびリン酸緩衝液中の化合物の濃度を決定する。非結合の割合は、以下の式:

【4297】

【数1】

$$\% \text{ 非結合} = 100 \cdot \left(\frac{C_f}{C_b + C_f} \right)$$

30

【4298】

を用いて計算する:

上記式において、C_fおよびC_bはそれぞれ、透析後バッファーおよび血漿の濃度として決定された遊離物および結合物の濃度である。

【4299】

CYP450のプロファイリング:

各化合物を、NADPHの存在下および非存在下で、CYP1A2、CYP2C9、CYP3A4、CYP2D6およびCYP2C19を含む5種のヒトCYP450酵素の各々とともにインキュベートする。インキュベーションの開始時と、インキュベーションの開始から5分後、15分後、30分後、45分後および60分後に、インキュベーション混合物から連続サンプルを採取する。インキュベーション混合物中の化合物の濃度をLC/MS/MSにより決定する。各時点でインキュベーション後に残っている化合物の割合を、インキュベーションの開始時のサンプリングと比較することによって計算する。

40

【4300】

ラット、イヌ、サルおよびヒトの血漿における安定性:

化合物を、37℃にて血漿（ラット、イヌ、サルまたはヒト）中で2時間までインキュベ

50

ートする。化合物は、1 $\mu\text{g/mL}$ および 10 $\mu\text{g/mL}$ の最終濃度で血漿に加える。化合物の添加から0分後、5分後、15分後、30分後、60分後および120分後にアリコートを取る。各時点における化合物および主要な代謝産物の濃度をLC/MS/MSにより測定する。

【4301】

細胞ベースの抗HCV活性の評価：

抗ウイルス効果(EC_{50})を、Renillaルシフェラーゼ (RLuc) ベースのHCVレプリコンレポーターアッセイを用いて決定した。このアッセイを行うために、HCV 1b RLuc細胞(RLucレポーターをコードする2シストロン性遺伝子型1b Con1レプリコンを有する)またはHCV 1a RLuc細胞(RLucレポーターをコードする2シストロン性遺伝子型1a H77レプリコンを有する)を384ウェルプレートに分配した。化合物を、10mMの濃度にてDMSO中に再懸濁し、そして、自動ピペティング装置を用いてDMSO中で連続希釈した。連続希釈した化合物を細胞培養培地と混合し、播種した細胞に加えた。DMSOをネガティブ(溶媒)コントロールとして用い、そして、プロテアーゼインヒビターITMN-191をポジティブコントロールとして $>100 \times \text{EC}_{50}$ の濃度で含めた。72時間後、細胞を溶解させ、Renillaルシフェラーゼ活性を製造業者(Promega-Madison, WI)によって推奨されるとおりに定量した。非線形回帰を実施して、 EC_{50} 値を計算した。

【4302】

代表的に、本発明の化合物は、HCVの複数の遺伝子型を阻害し得る。例えば、本発明の化合物は、1a、1b、2a、2b、3a、4aおよび5aから選択される複数のHCV遺伝子型に対して活性である。

【4303】

本発明の代表的な化合物についての生物学的データ(抗ウイルス効果[EC_{50}])は、Renillaルシフェラーゼ(RLuc)ベースのHCVレプリコンレポーターアッセイ-HCV 1b RLucを用いて決定した)を以下の表に提供する。これらの化合物は、上記のものと同様の手順を用いて調製され得る。

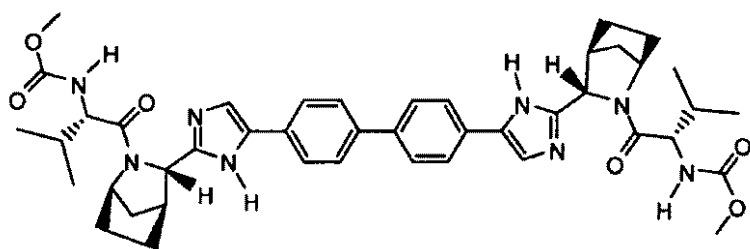
【4304】

【化975】

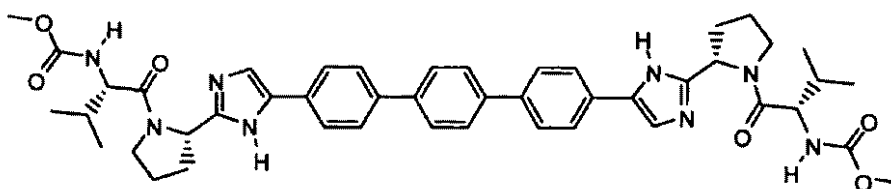
本発明の代表的な化合物

活性

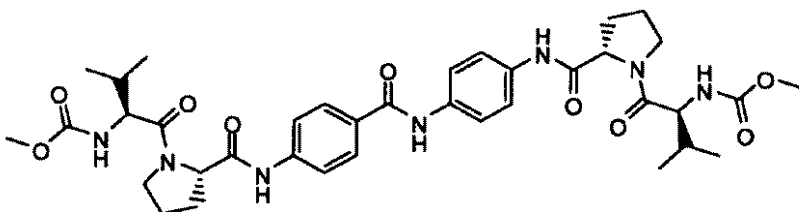
(μM)



0.0100



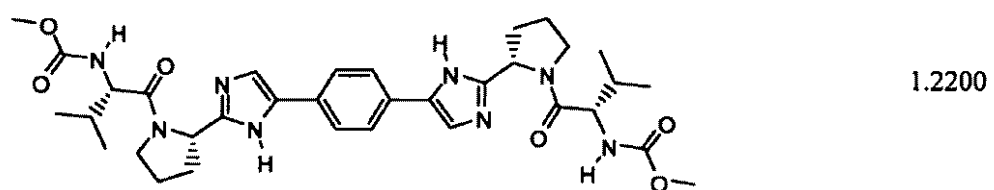
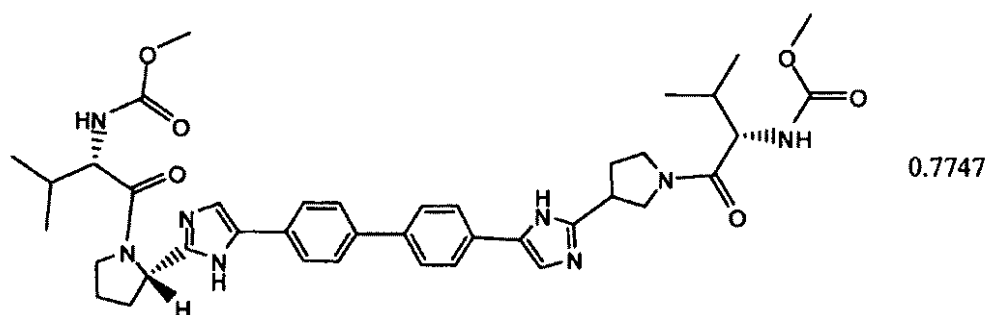
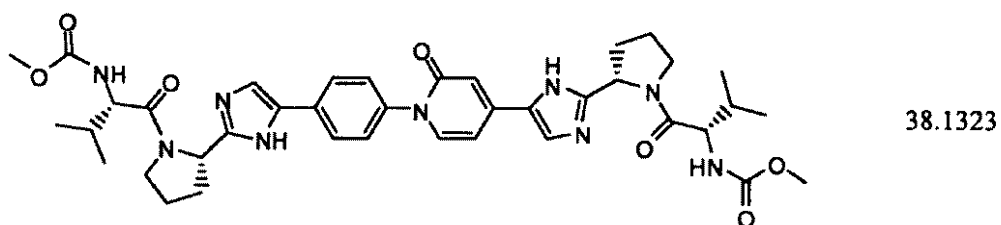
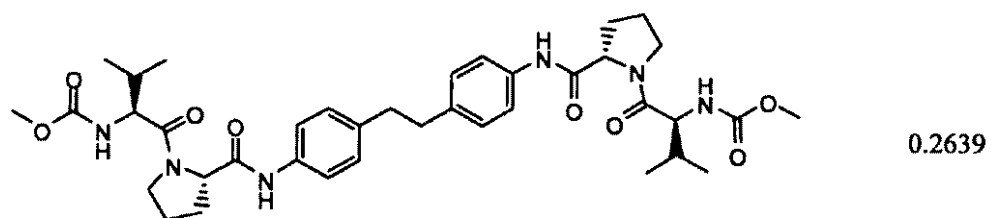
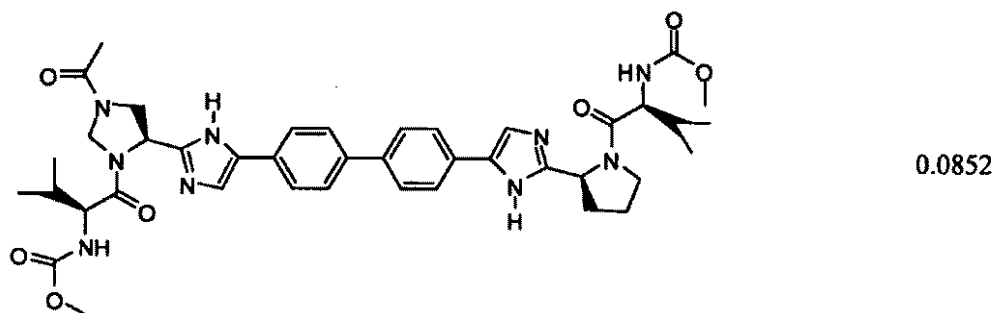
0.0240



37.7670

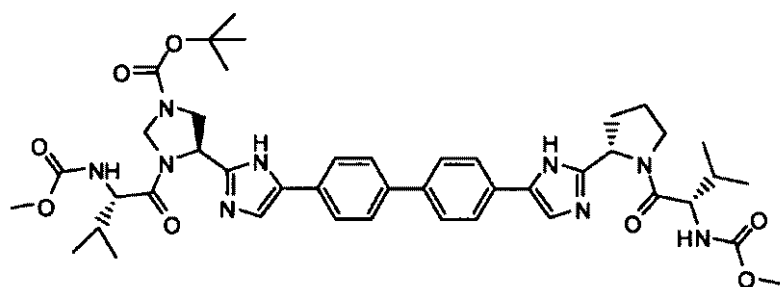
【4305】

【化 9 7 6】



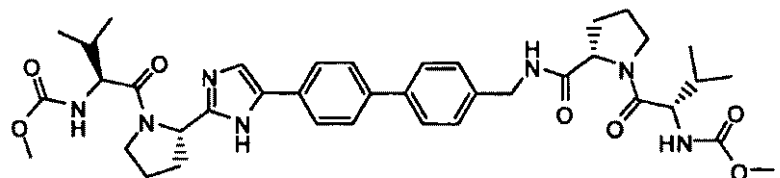
【 4 3 0 6】

【化 9 7 7】



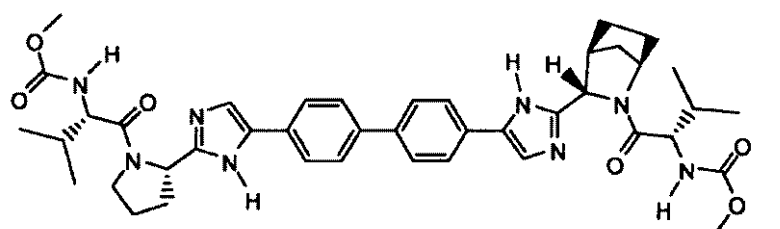
0.0050

10



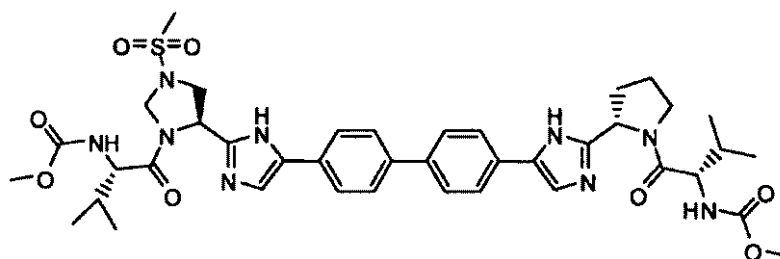
1.4010

20



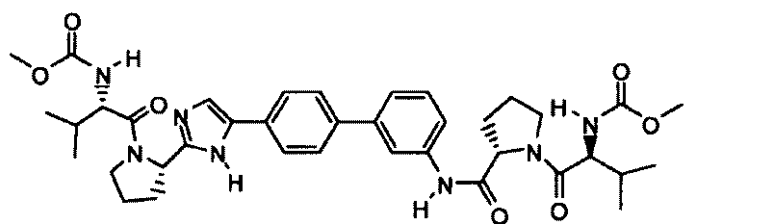
0.0073

30

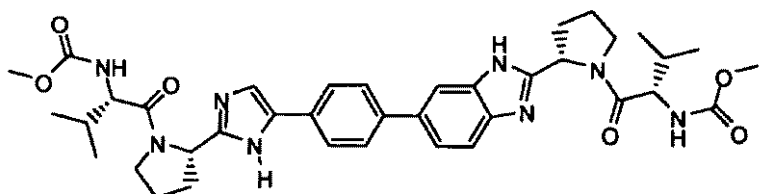


0.0383

40



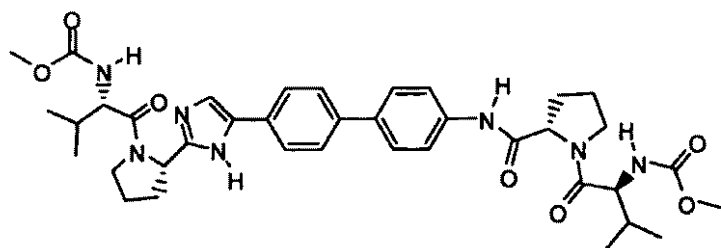
0.1181



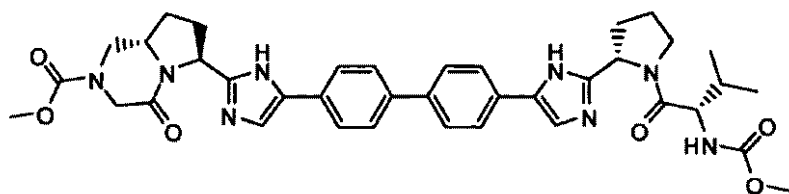
0.0372

【 4 3 0 7】

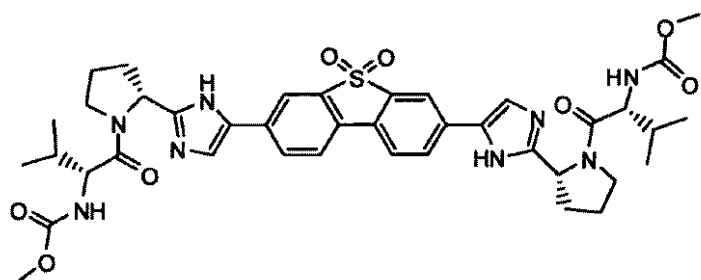
【化 9 7 8】



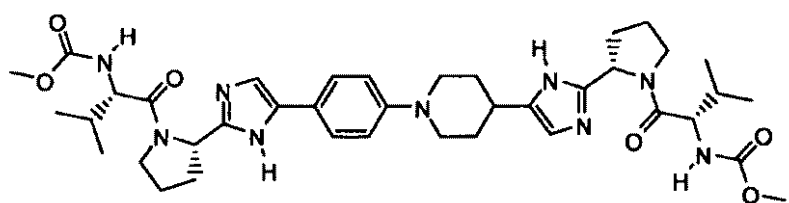
0.1238



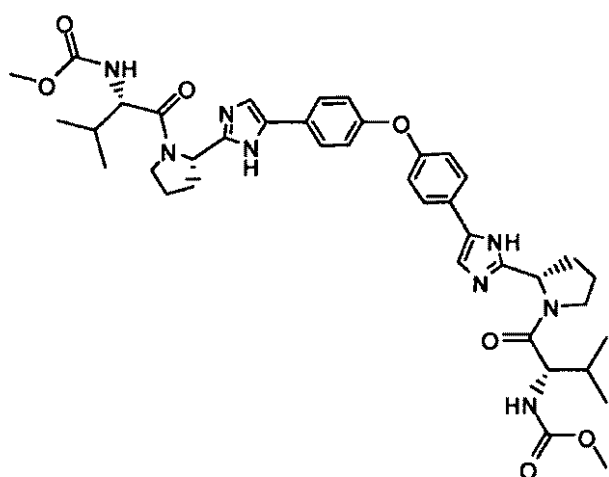
0.0664



0.0535



0.4556



>21.259

2

【 4 3 0 8】

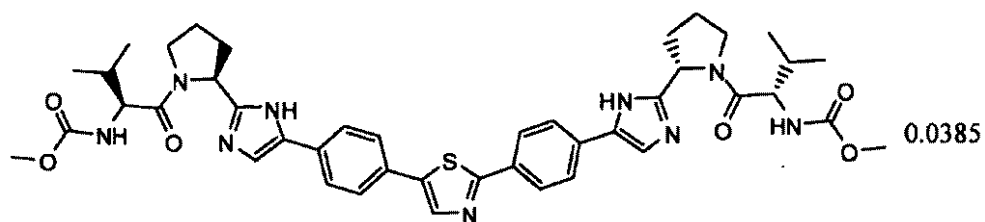
10

20

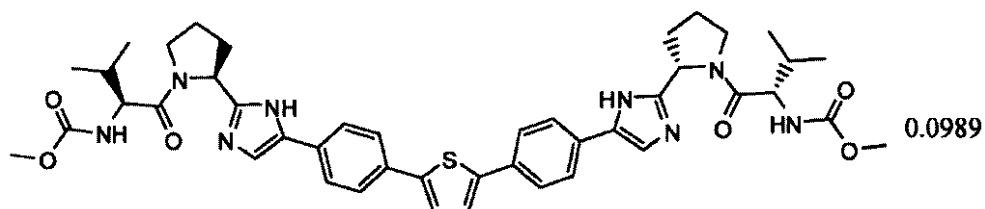
30

40

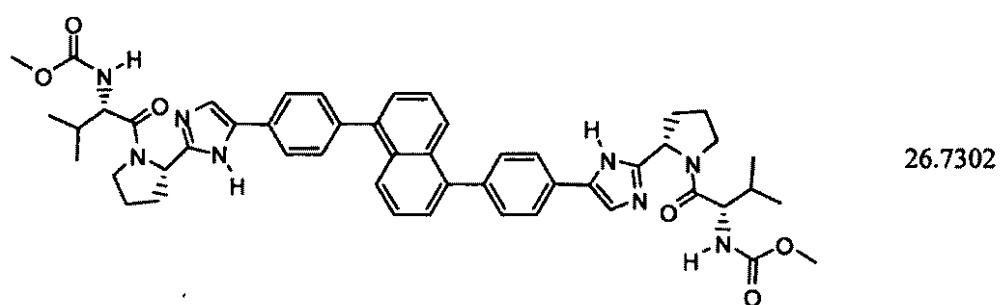
【化 9 7 9】



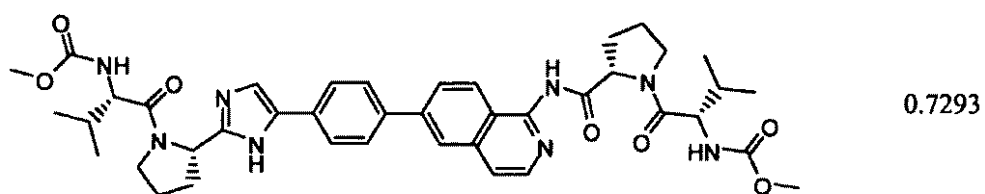
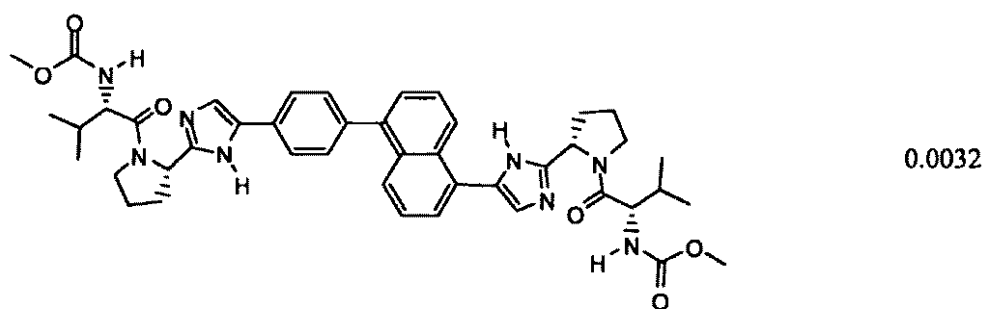
10



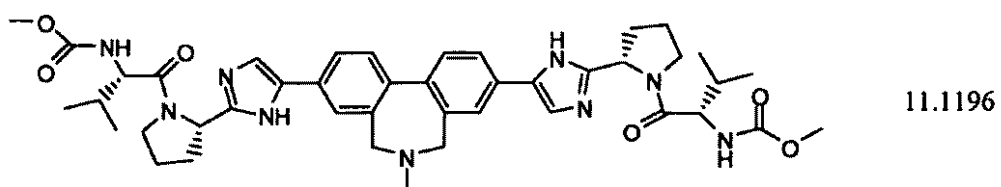
20



30

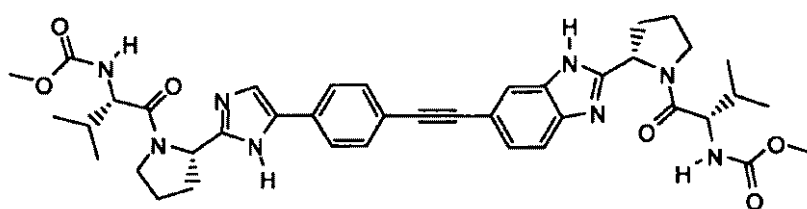


40

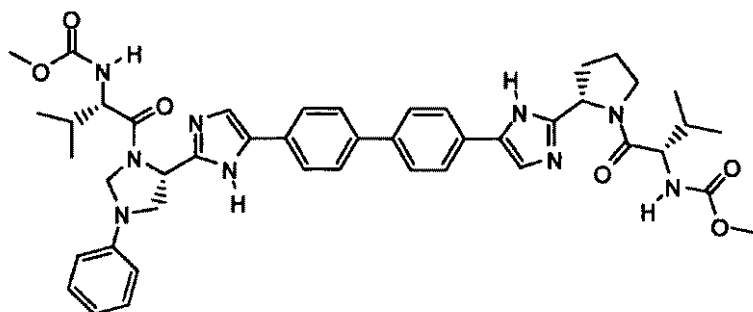


【 4 3 0 9 】

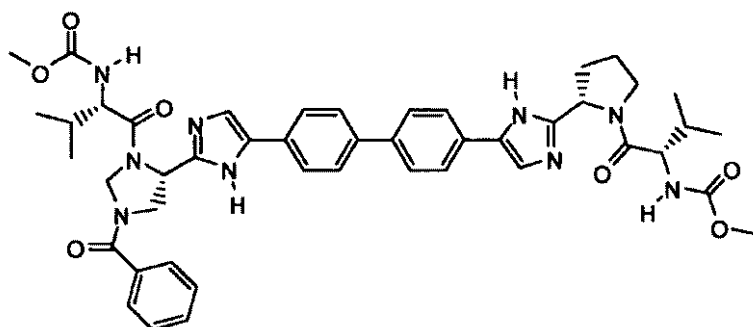
【化 9 8 0】



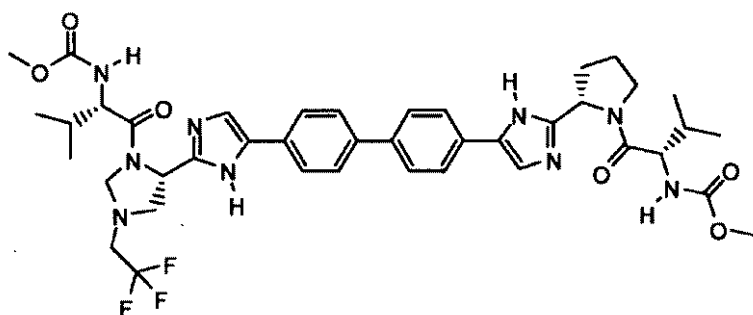
0.0111



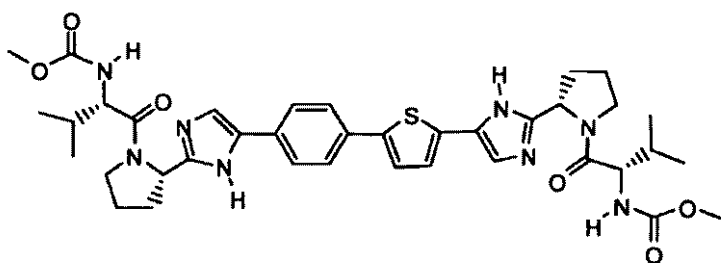
0.0074



0.0136



0.0074



0.0081

【 4 3 1 0】

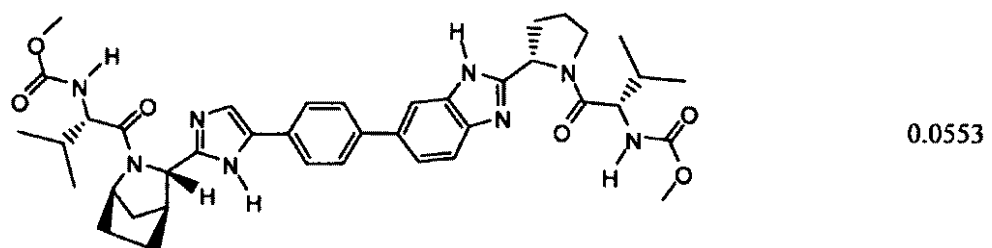
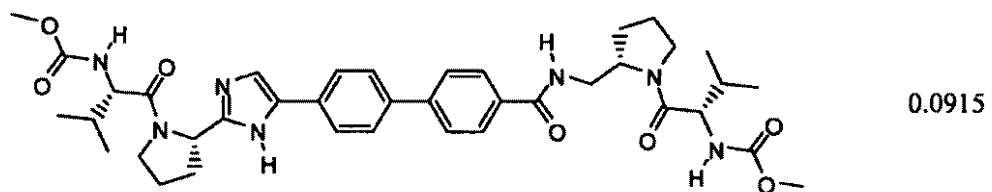
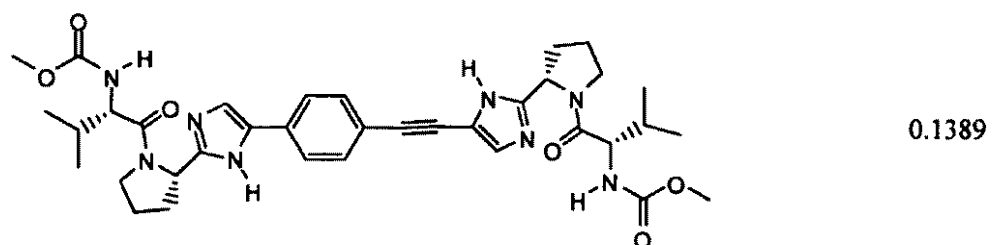
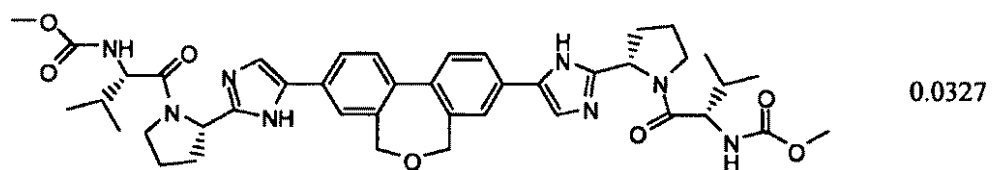
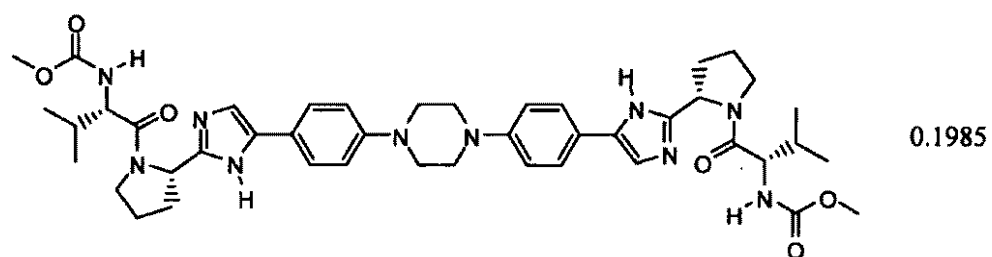
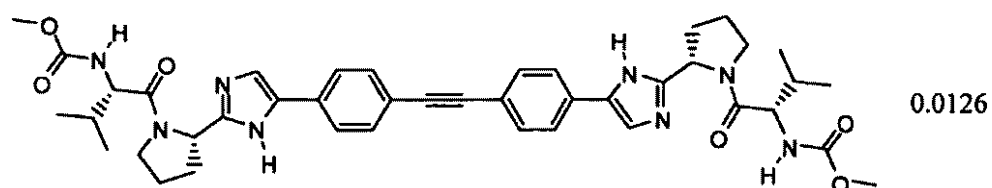
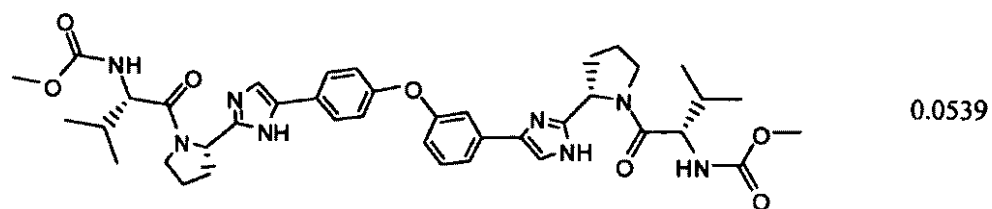
10

20

30

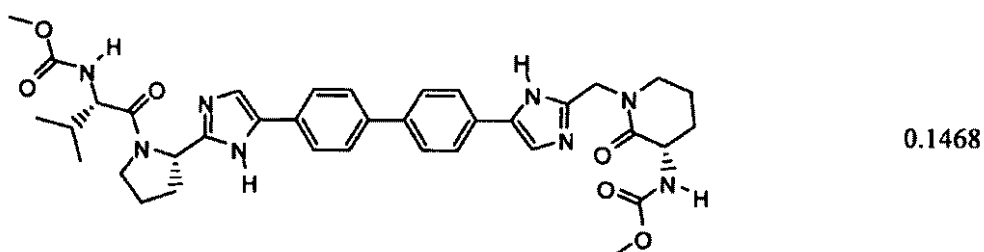
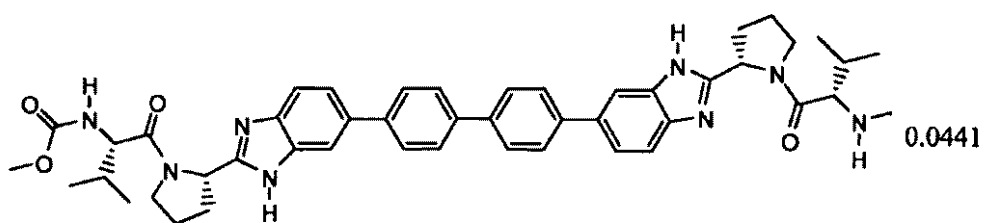
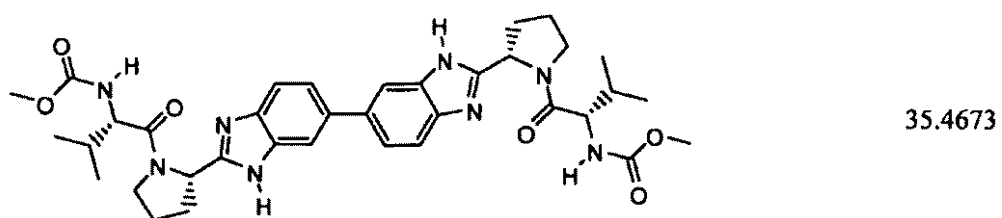
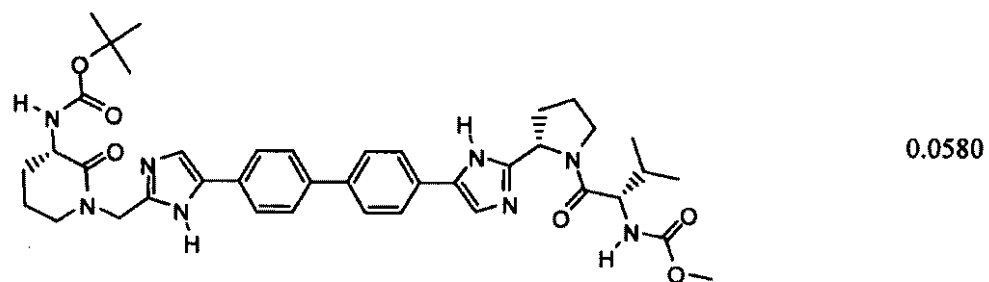
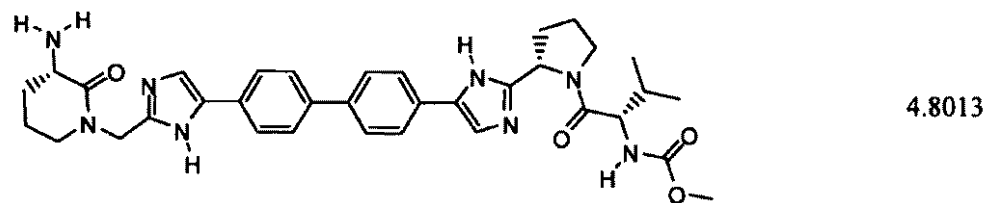
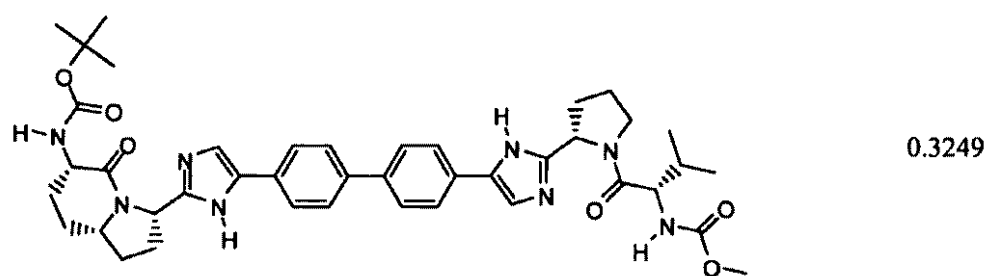
40

【化 9 8 1】



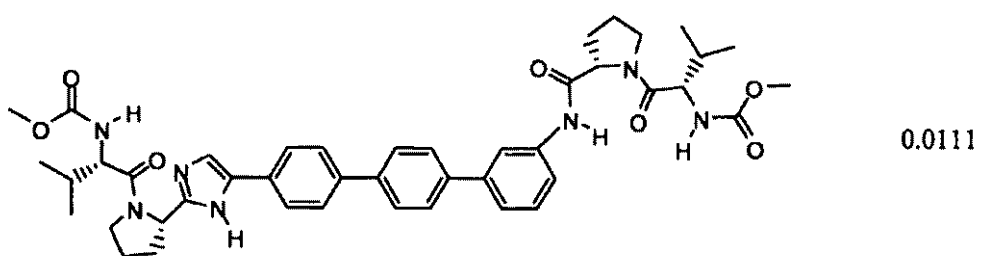
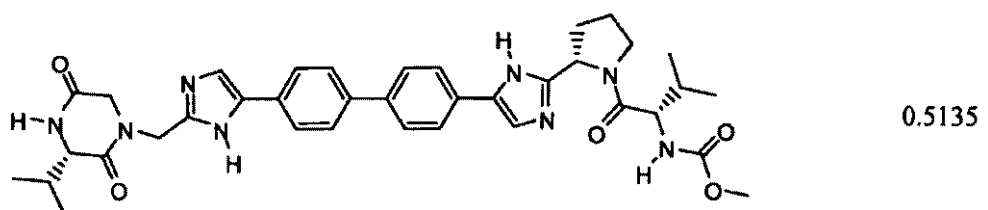
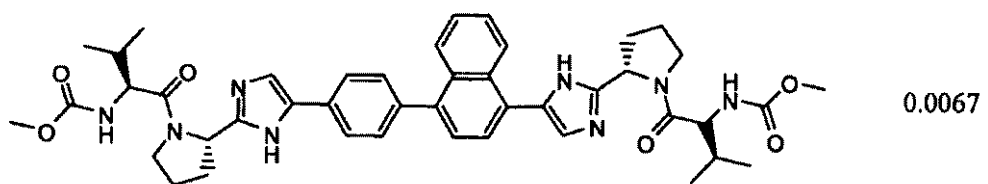
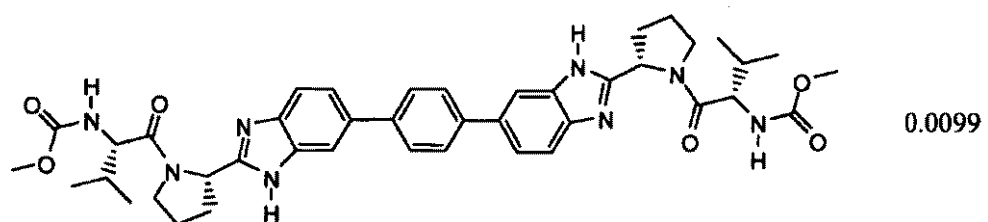
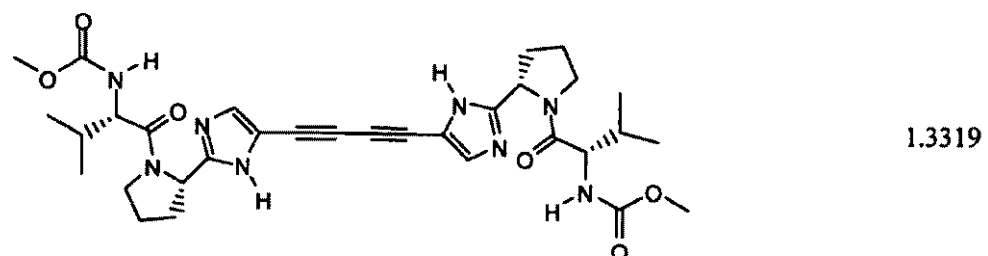
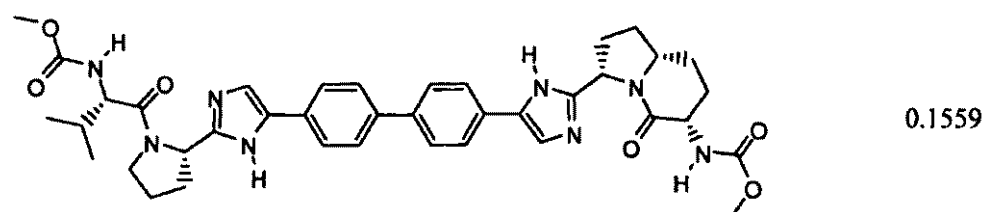
【 4 3 1 1】

【化 9 8 2】



【 4 3 1 2】

【化 9 8 3】



【 4 3 1 3】

10

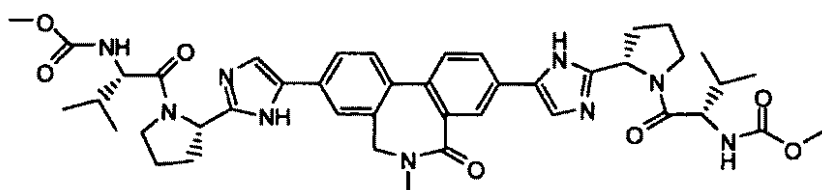
20

30

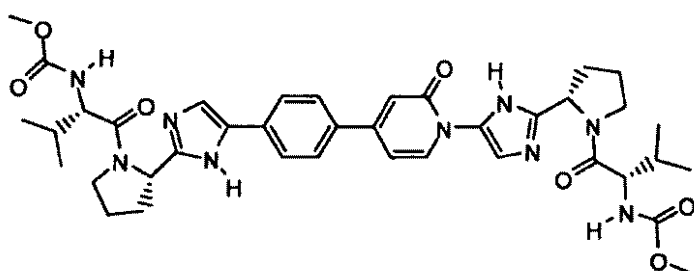
40

CC(C)[C@H](C(=O)NOC)N1CC[C@H]1C2=NC=CC(=C2C3=CC=CC=C3C#CC4=CC=CC=C5C6=CC=CC=C6N7C(=O)N(CCC(C)C)C(=O)N7C8CC[C@H]8C5)N4

10

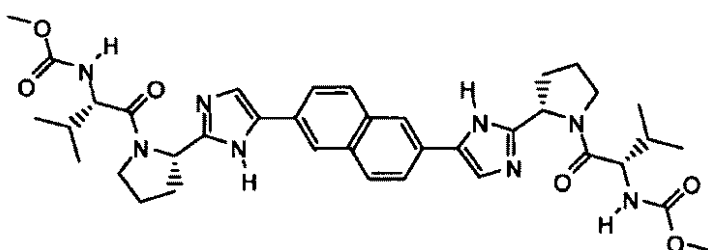


2.1380

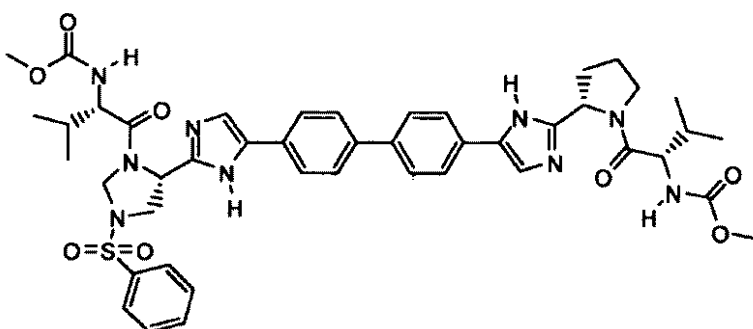


15.8915

20

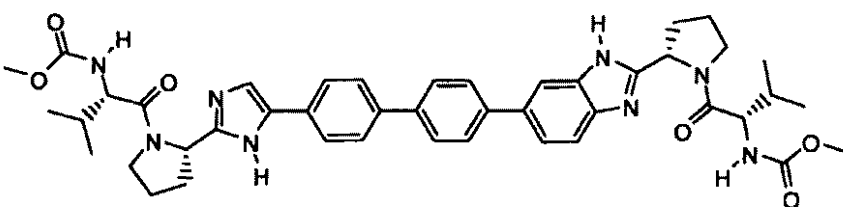


0.0511



30

0.0788

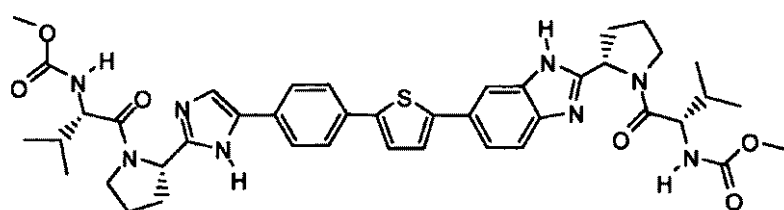


0.0054

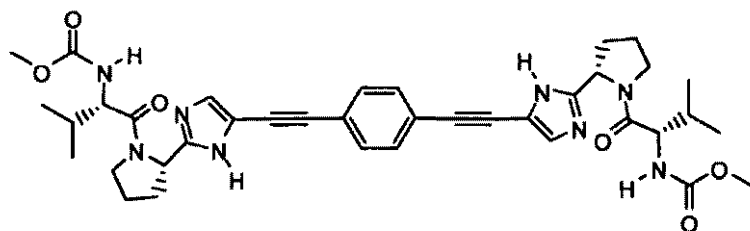
40

【 4 3 1 4 】

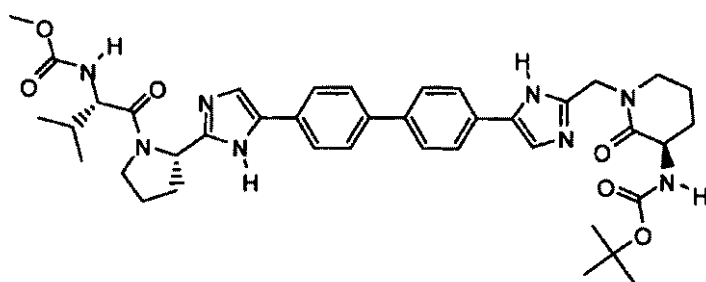
【化 9 8 5】



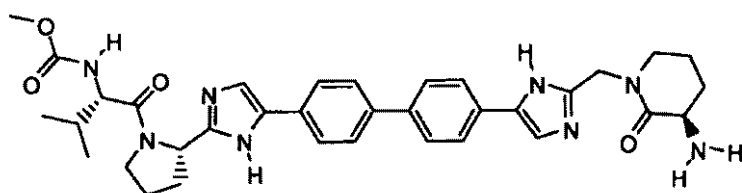
0.0030



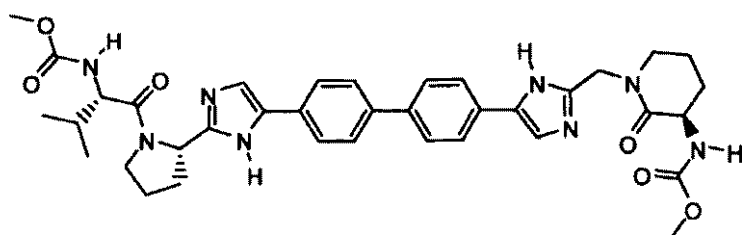
0.0474



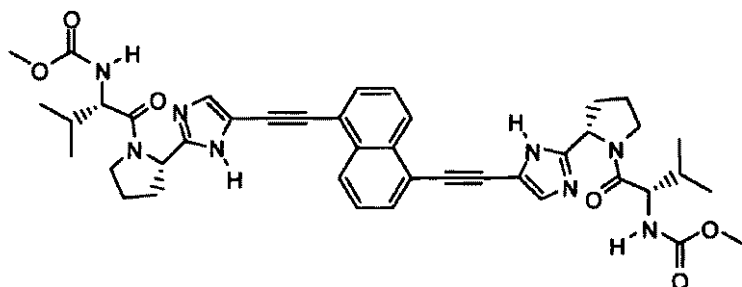
0.0345



7.5453



0.2395



0.0142

【 4 3 1 5】

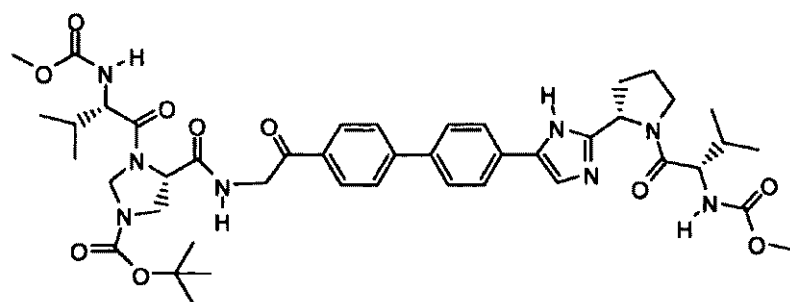
10

20

30

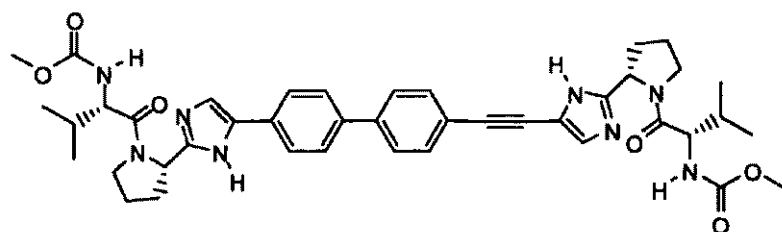
40

【化 9 8 6】



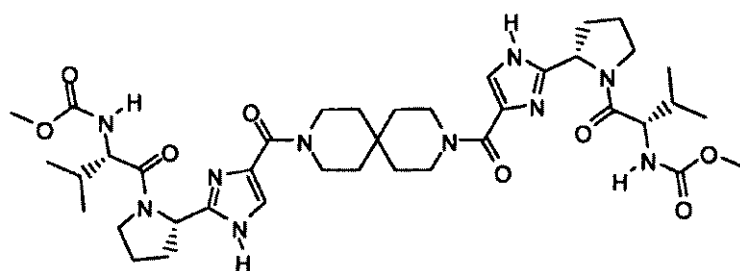
3.4144

10



0.0115

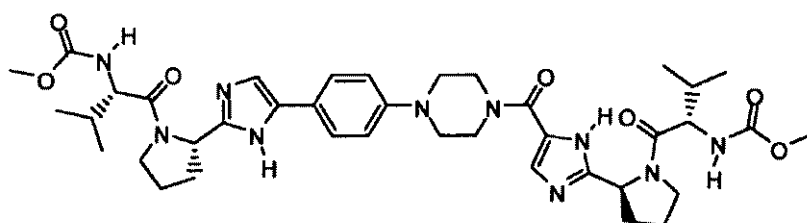
20



>44.400

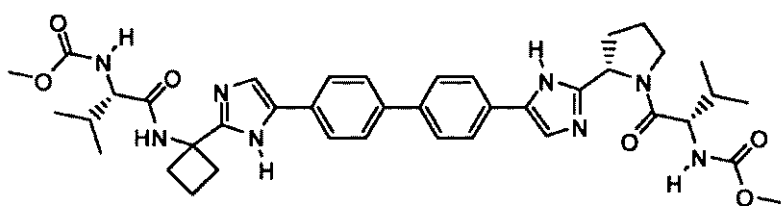
0

30



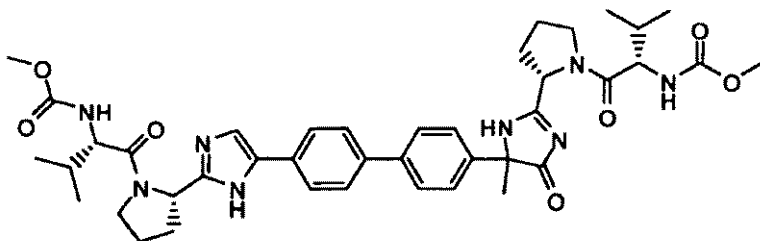
>44.400

0



0.0184

40

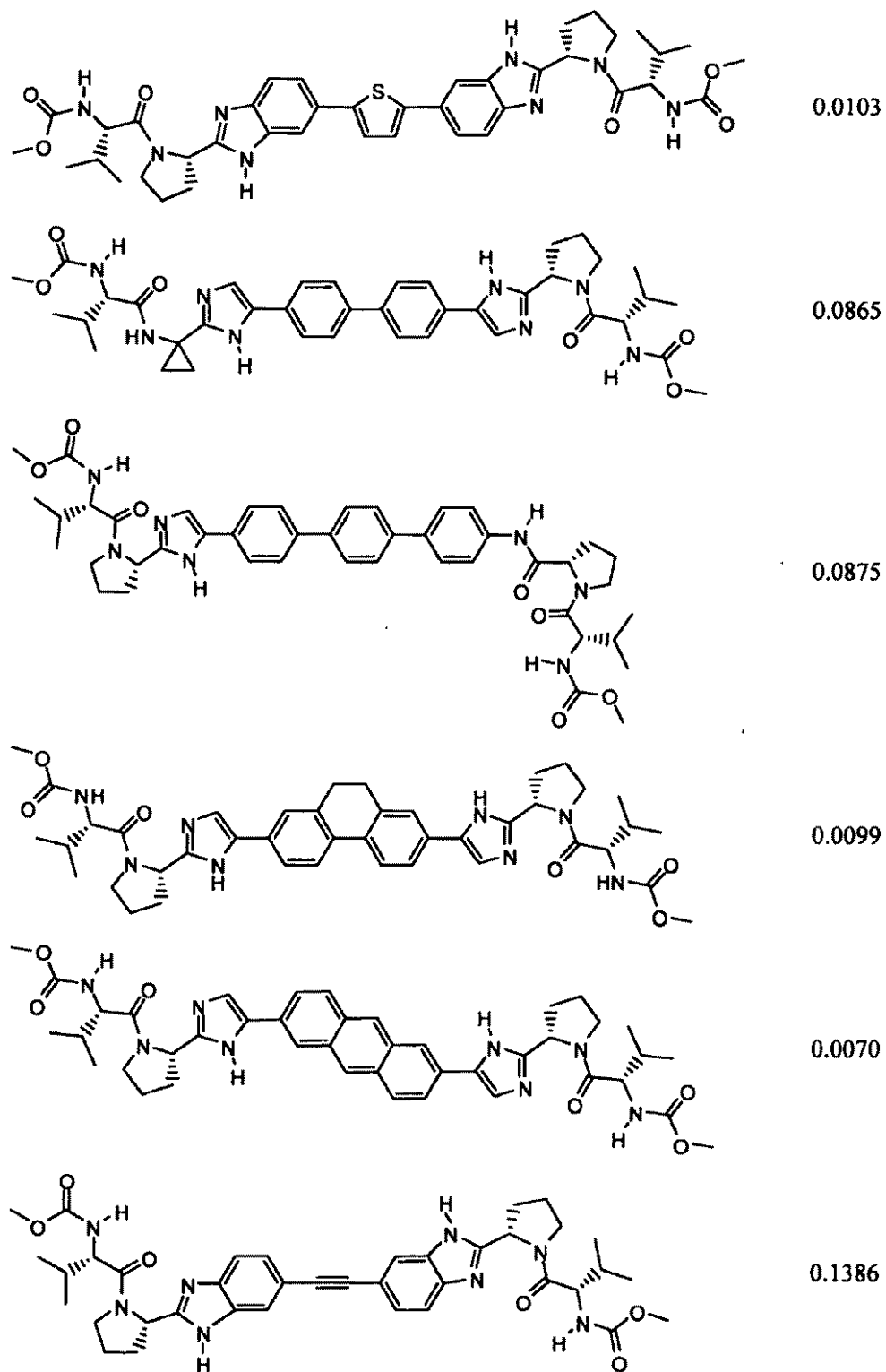


>44.400

0

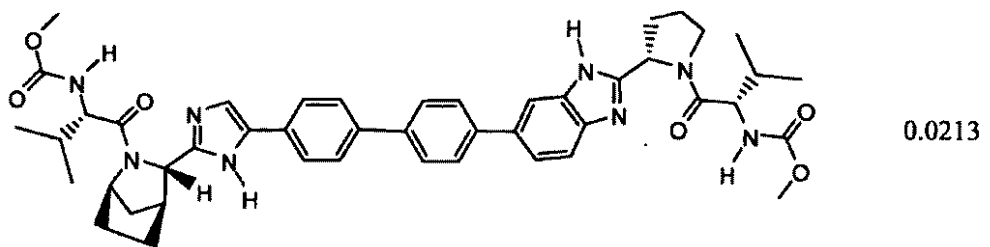
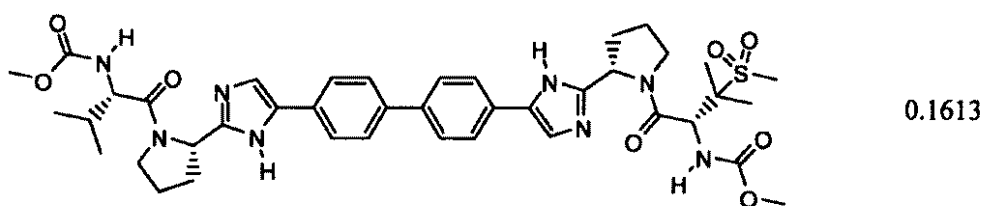
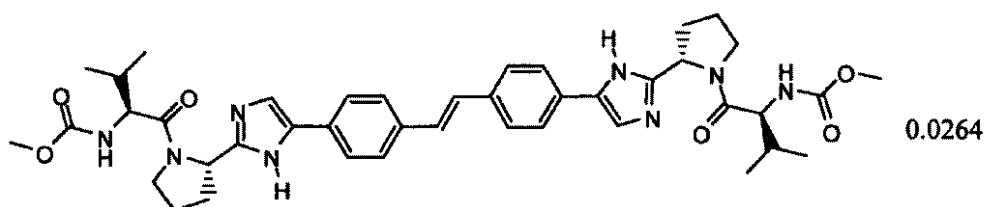
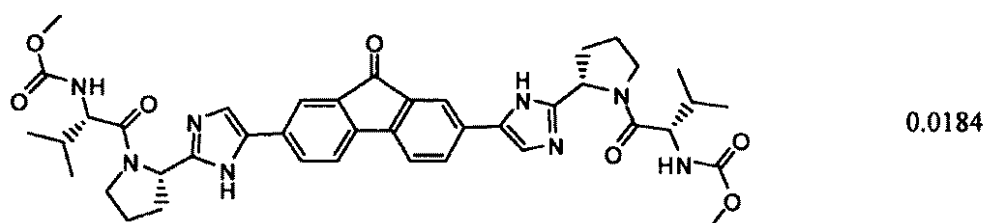
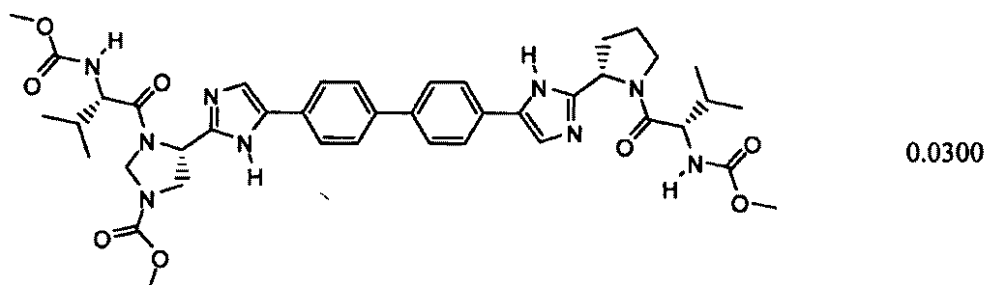
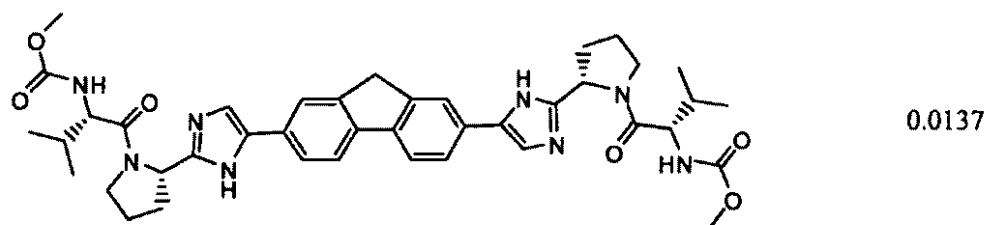
【 4 3 1 6】

【化 9 8 7】



【 4 3 1 7 】

【化 9 8 9】



【 4 3 1 8】

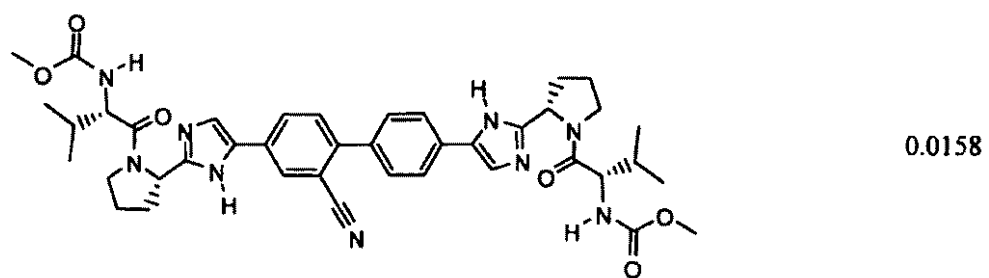
10

20

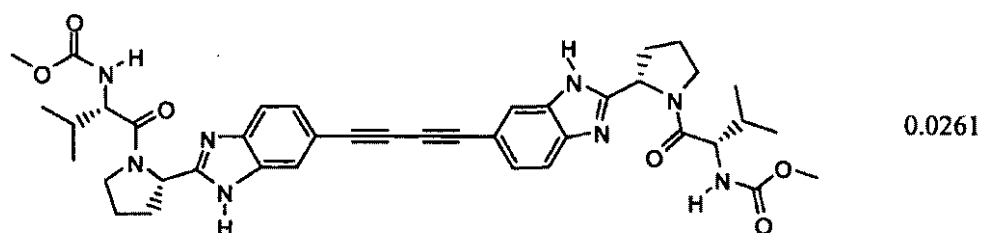
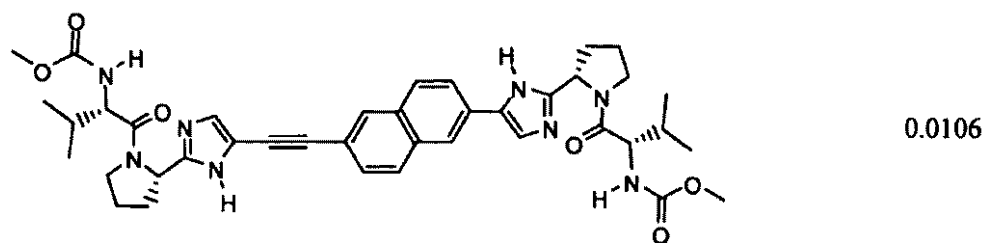
30

40

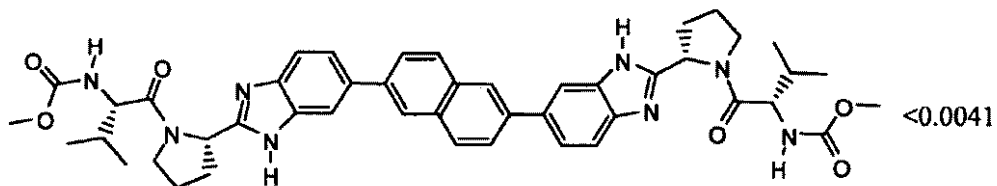
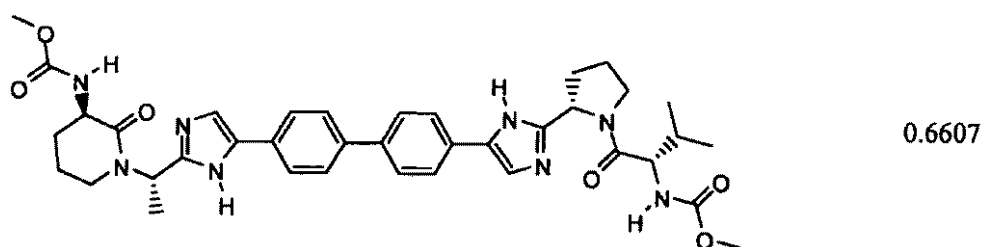
【化 9 9 0】



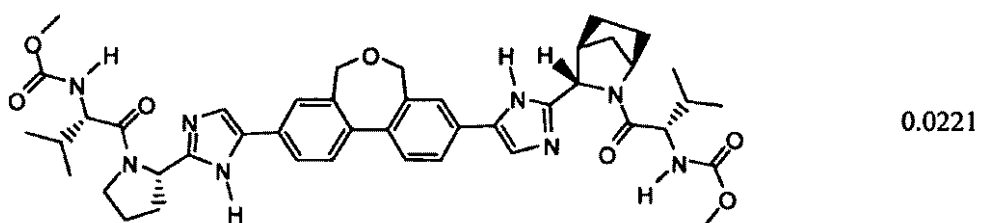
10



20



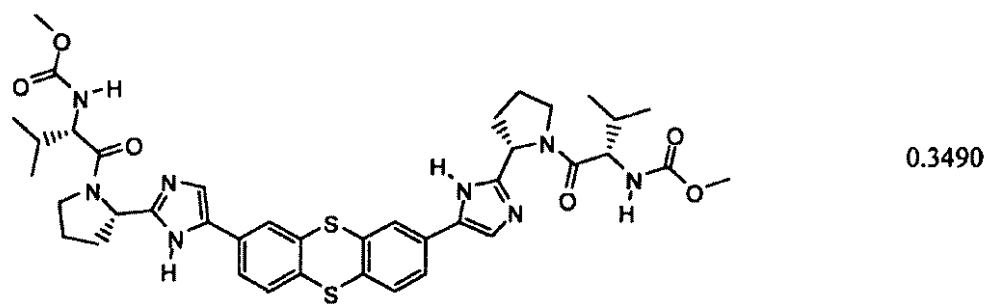
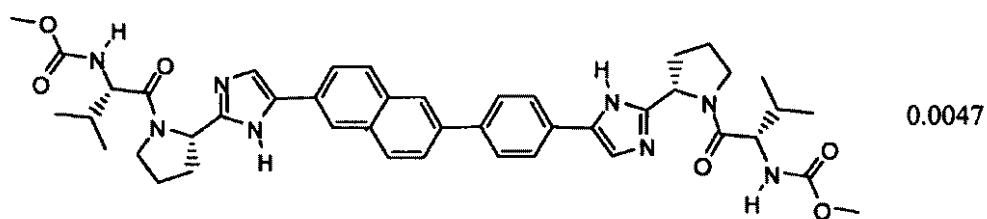
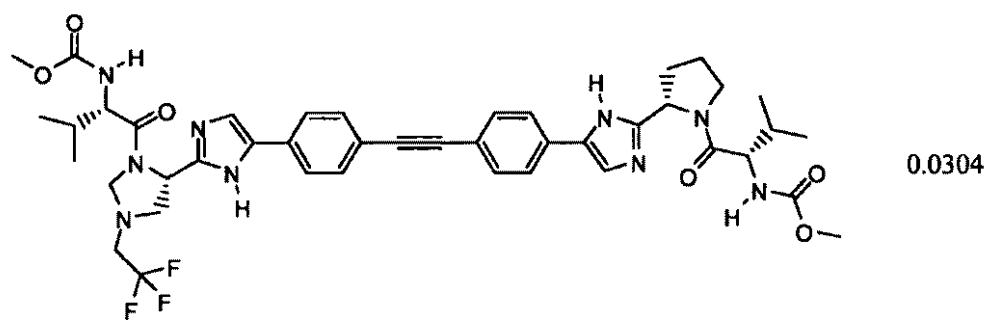
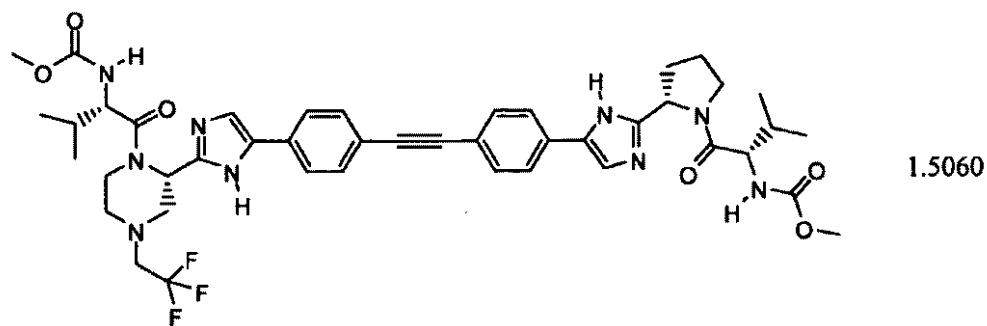
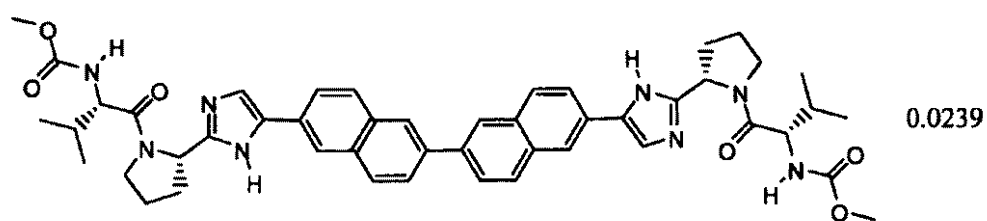
30



40

【 4 3 1 9】

【化 9 9 1】



【 4 3 2 0】

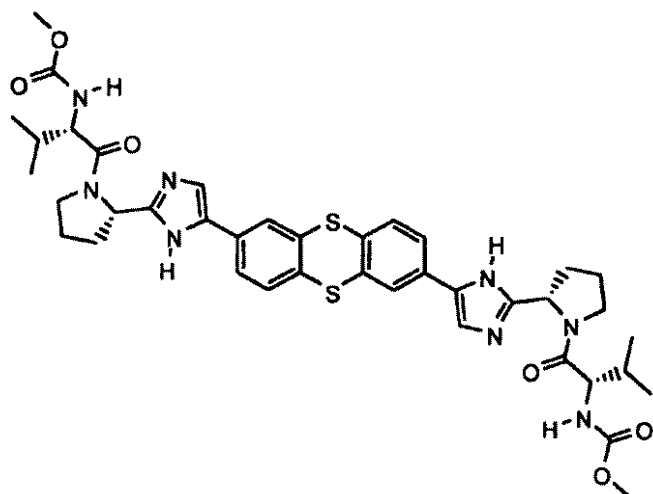
10

20

30

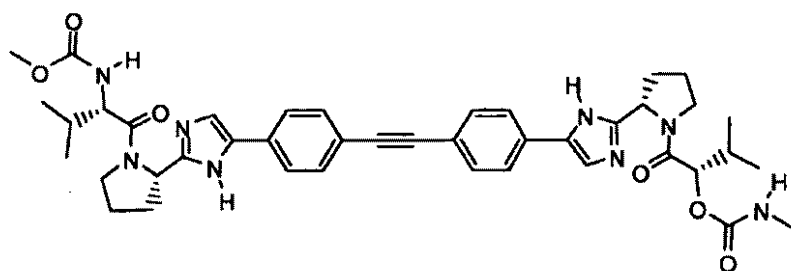
40

【化 9 9 2】



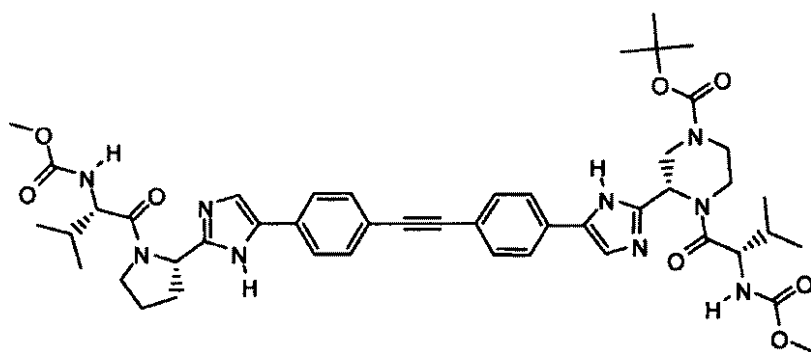
0.0058

10



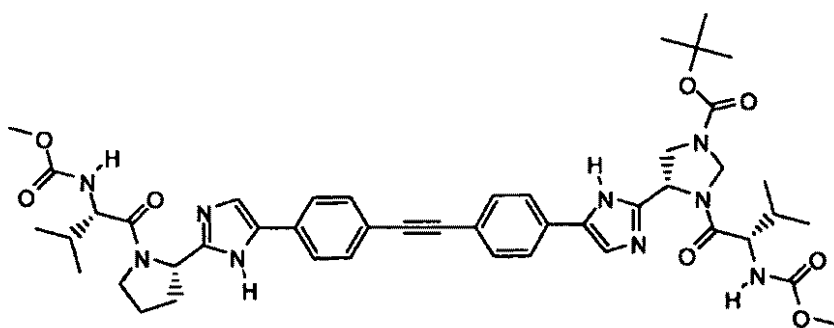
0.1270

20



4.7270

30

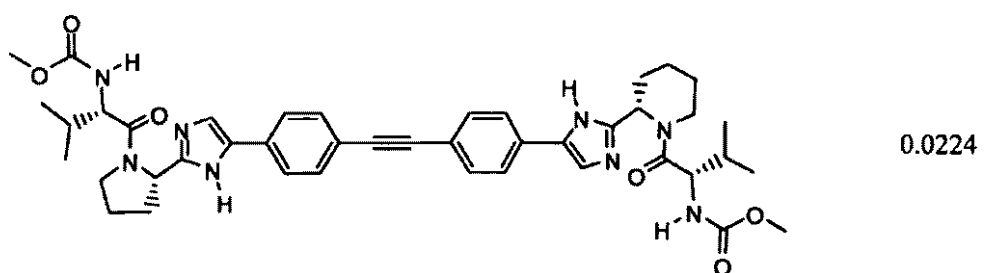
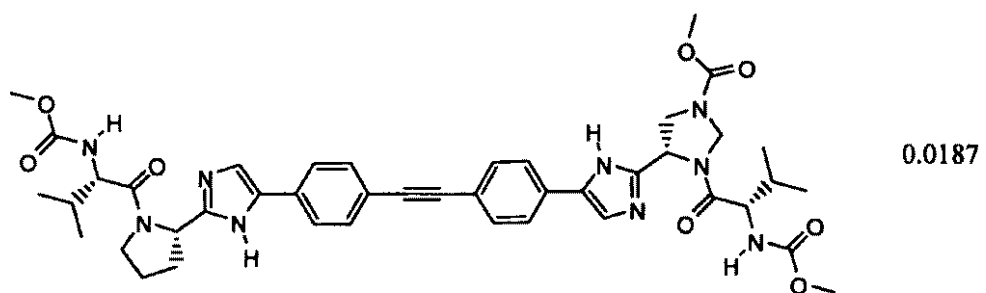
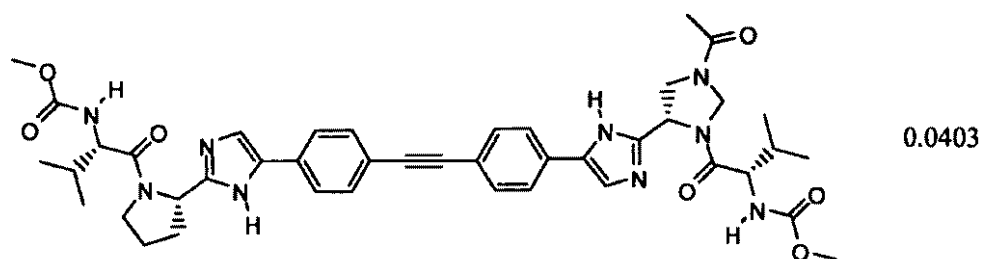
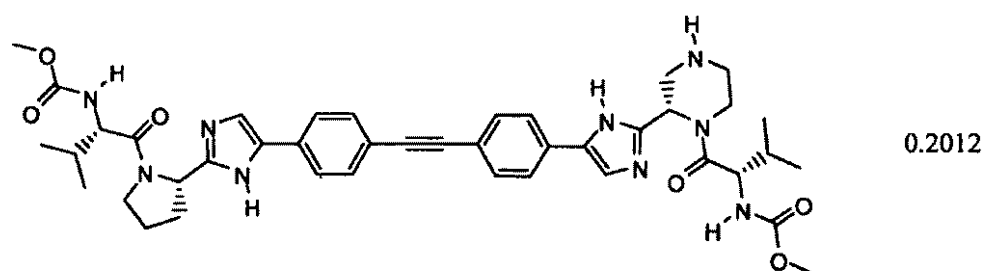
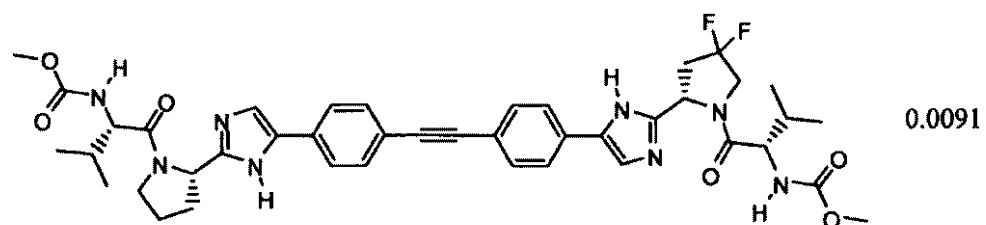
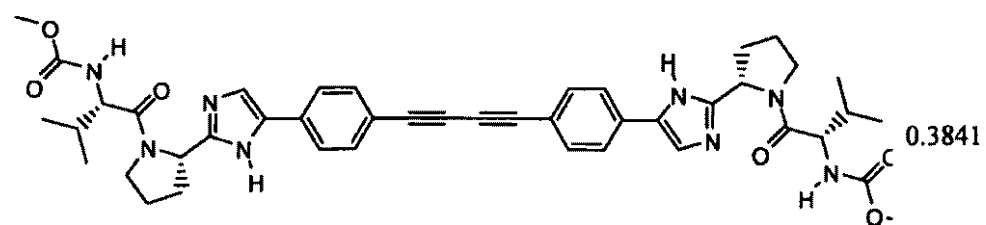


0.3180

40

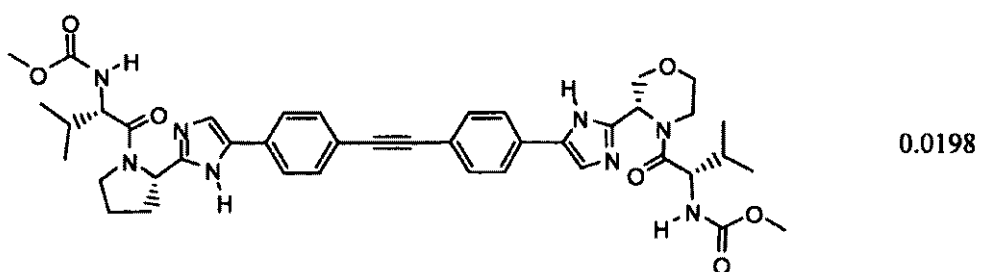
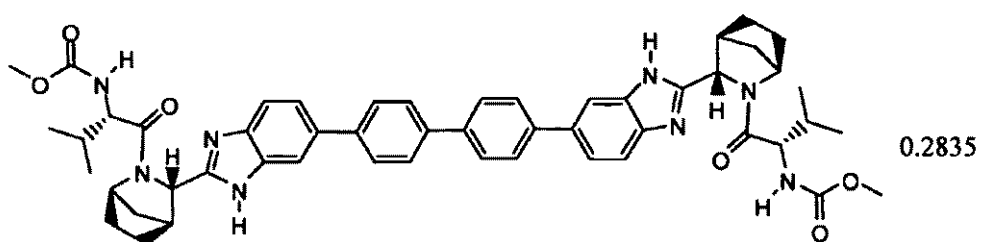
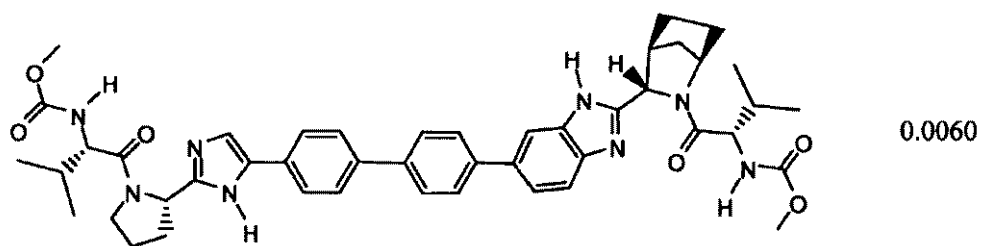
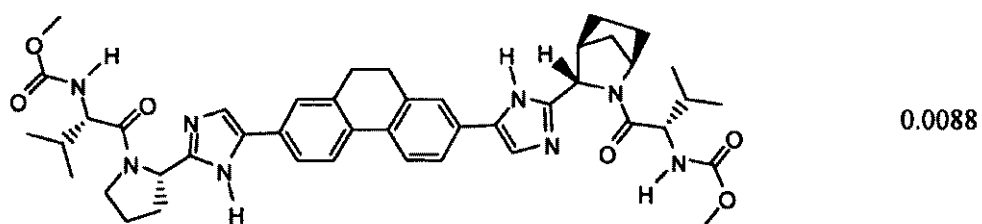
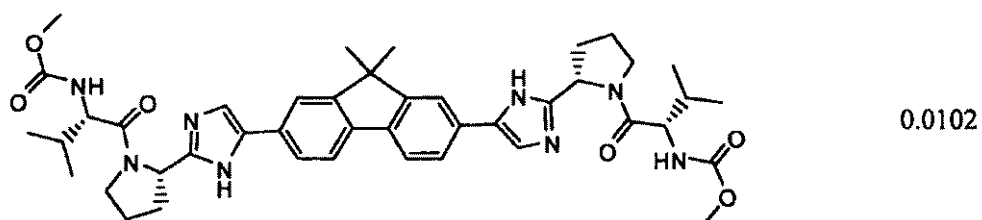
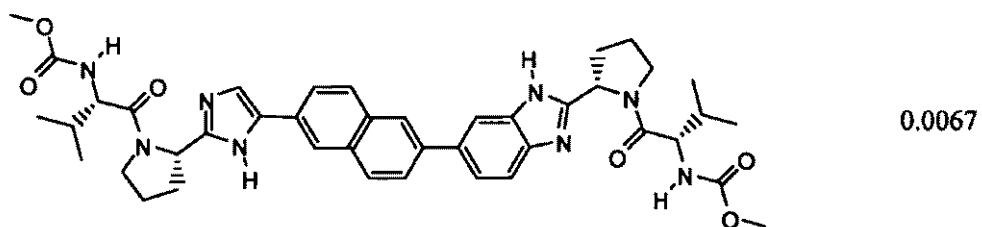
【 4 3 2 1】

【化 9 9 3】



【 4 3 2 2】

【化 9 9 4】



【 4 3 2 3】

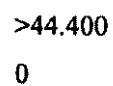
10

20

30

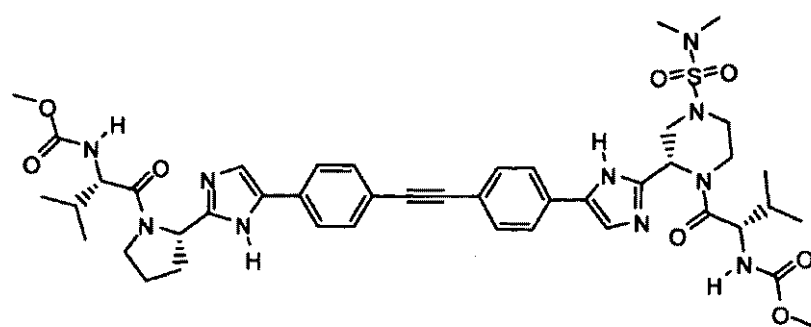
40

10



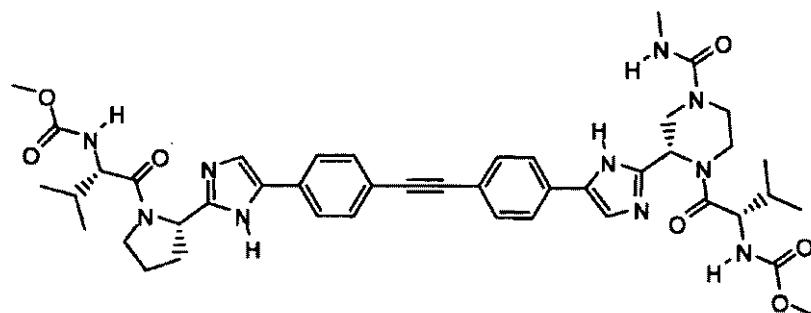
40

【化 9 9 6】



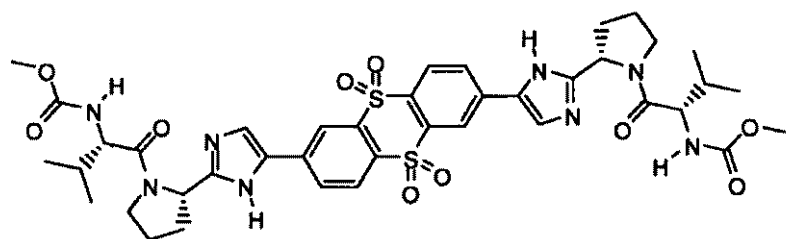
0.0530

10

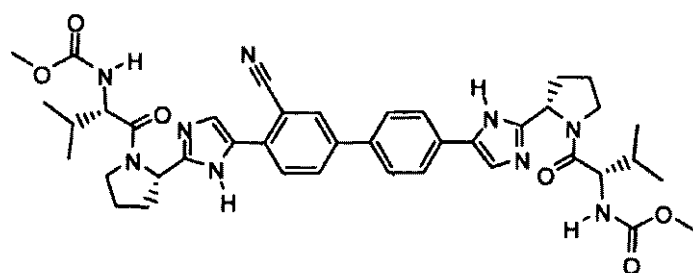


1.0487

20

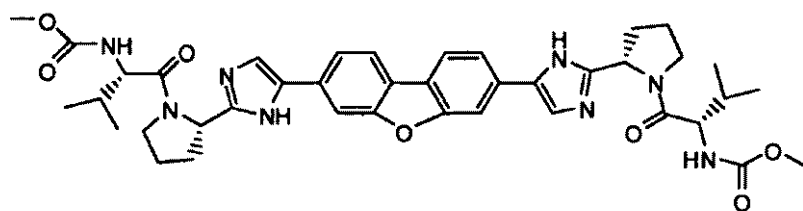


10.2665

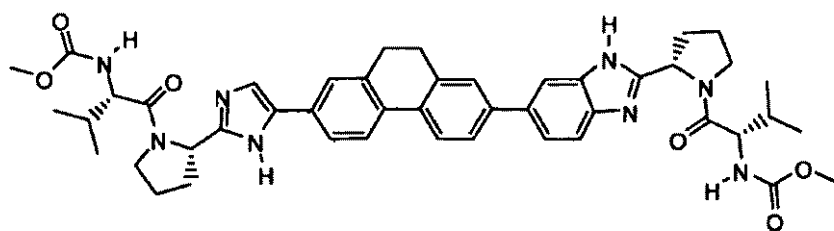


0.0192

30



0.0052

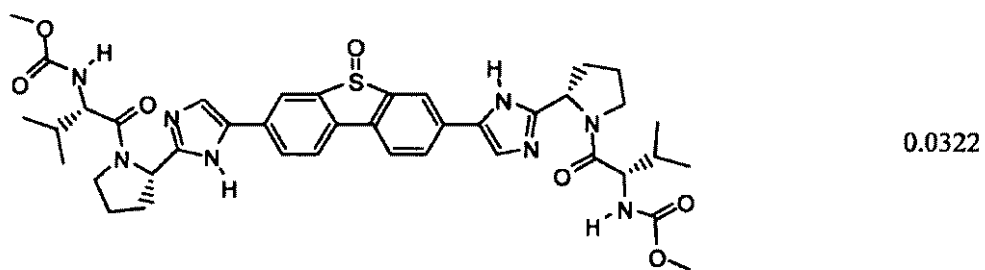
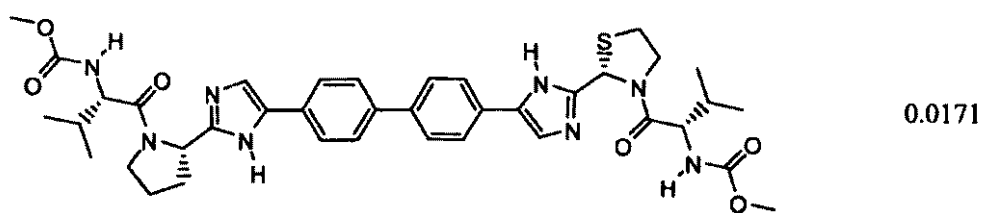
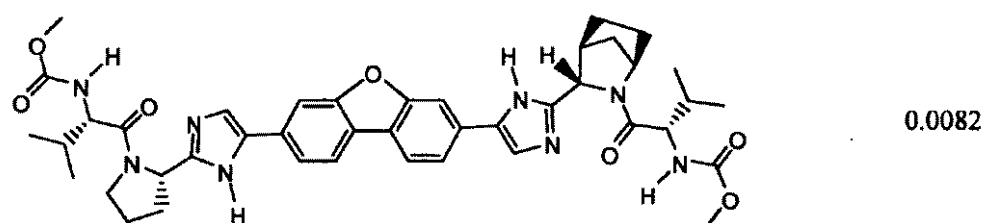
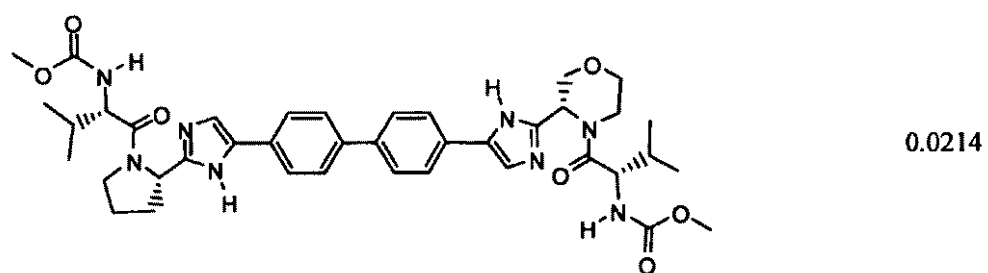
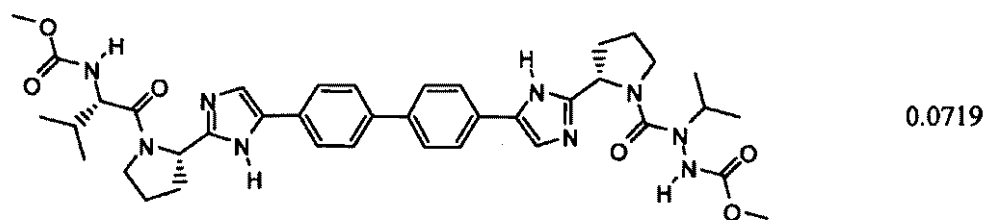
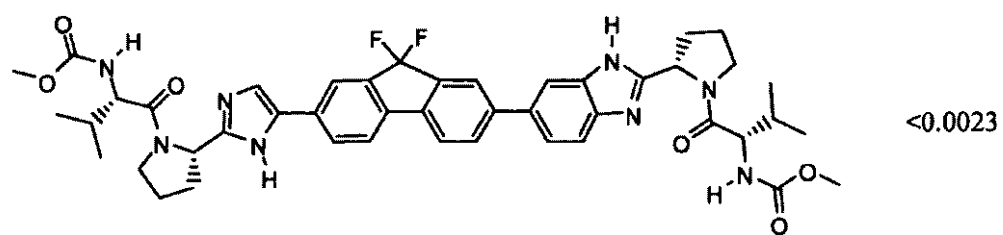


0.0037

40

【 4 3 2 5】

【化 9 9 7】



【 4 3 2 6 】

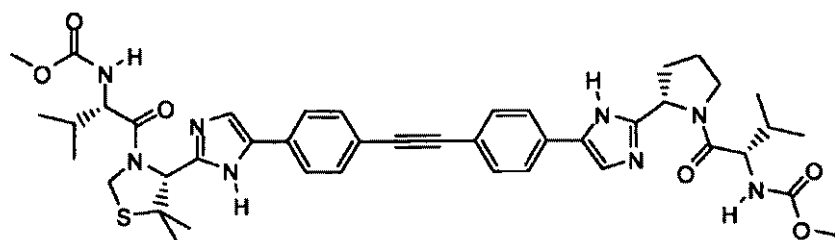
10

20

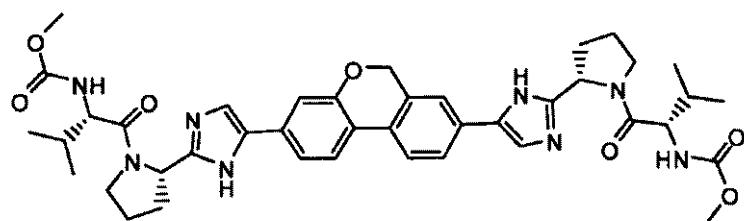
30

40

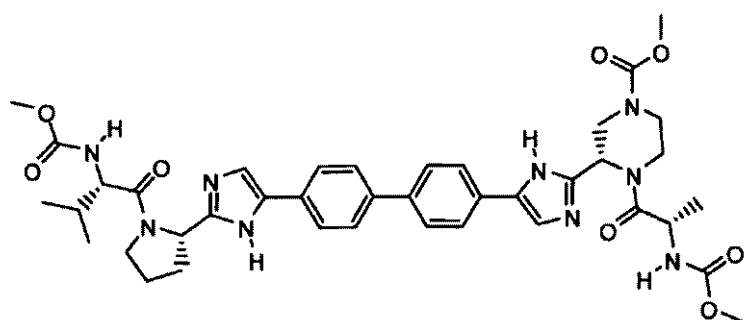
【化 9 9 8】



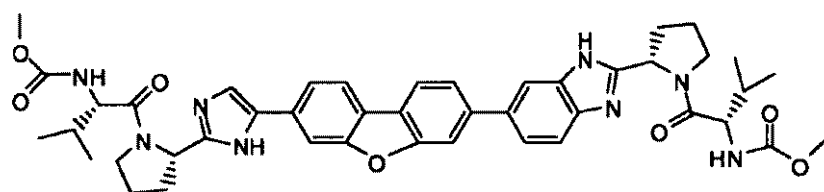
0.0424



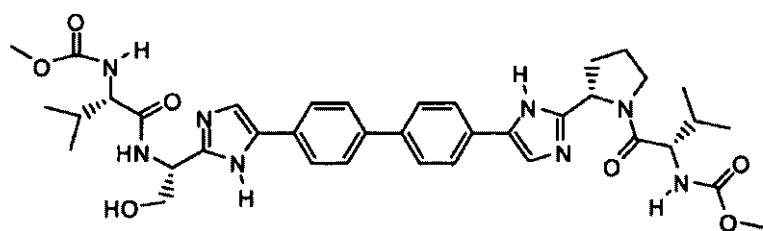
0.0131



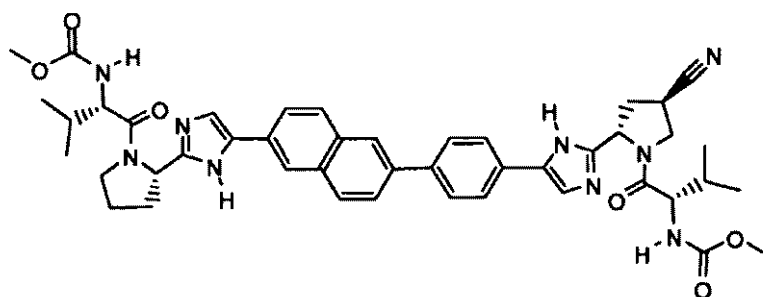
0.2239



0.0075



0.0775



0.0048

【 4 3 2 7 】

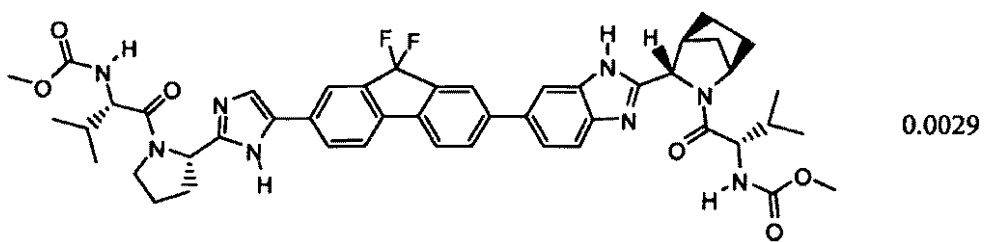
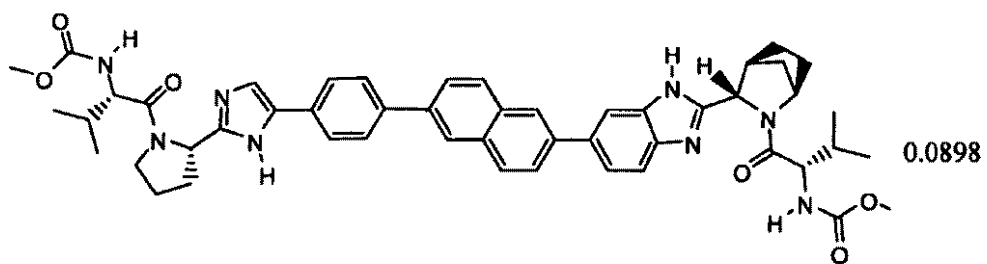
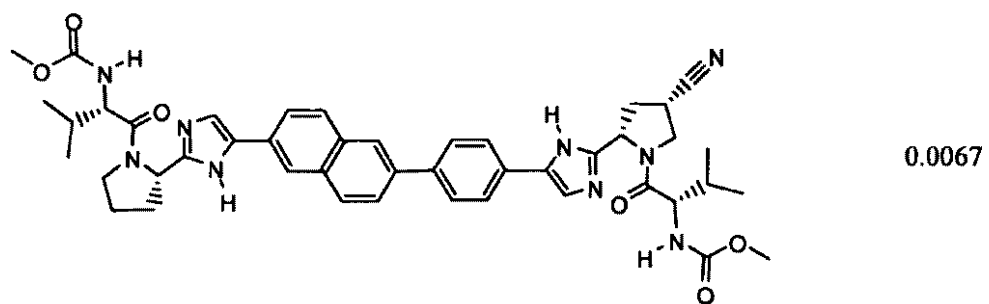
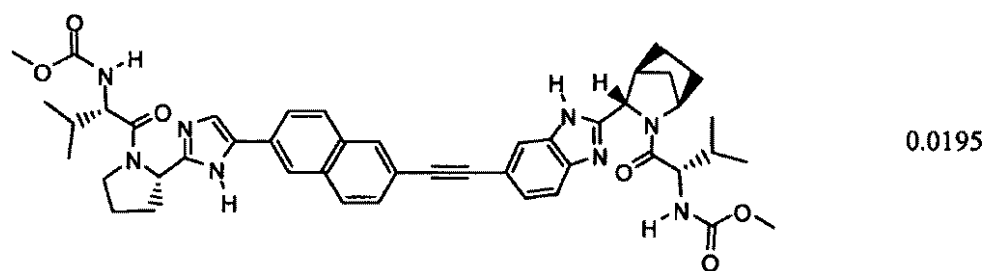
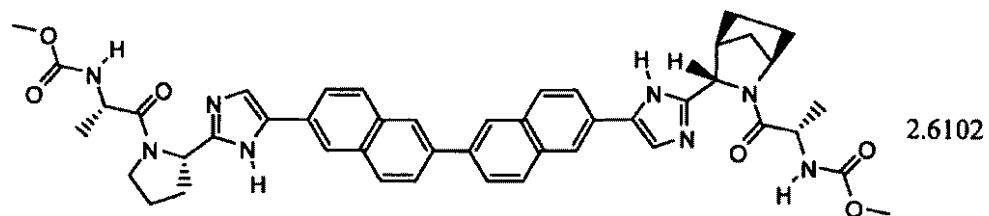
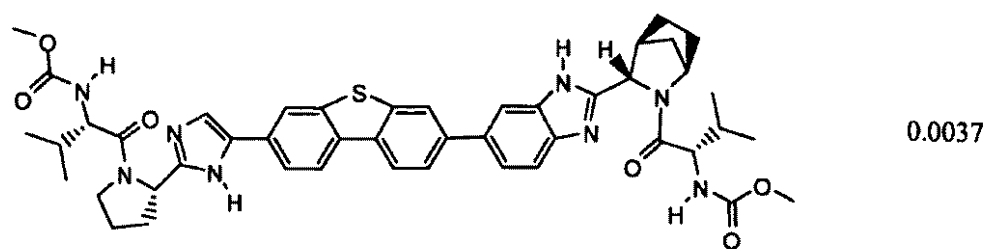
10

20

30

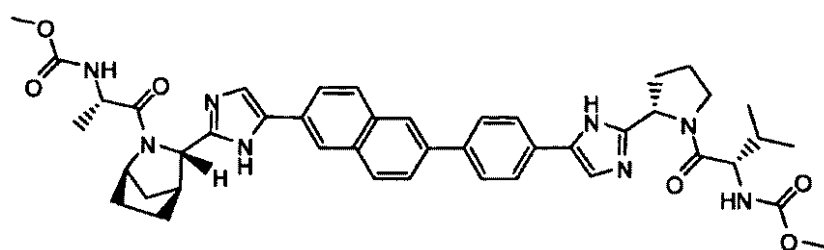
40

【化 9 9 9】



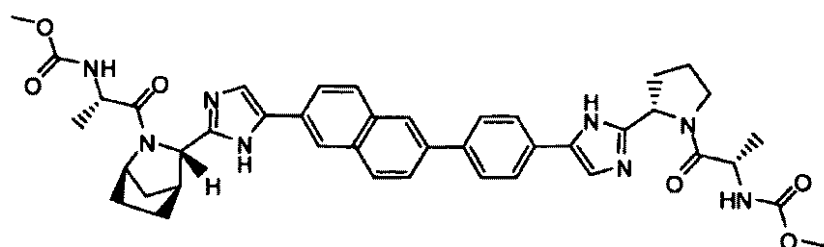
【 4 3 2 8】

【化 1 0 0 0】

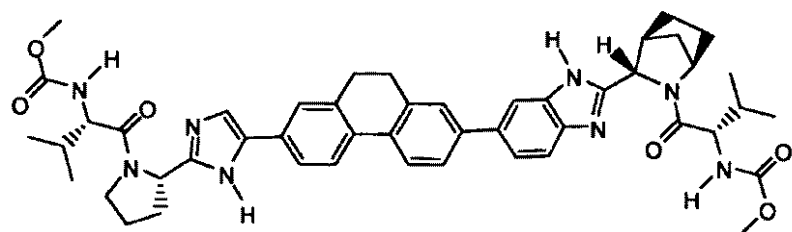


0.016

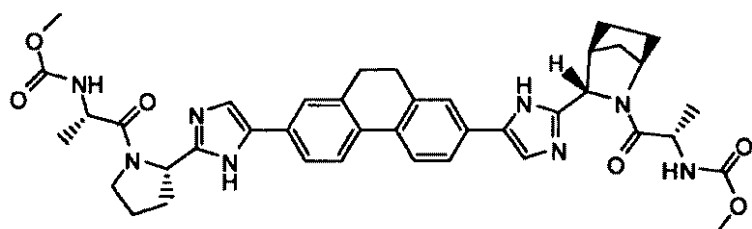
10



20

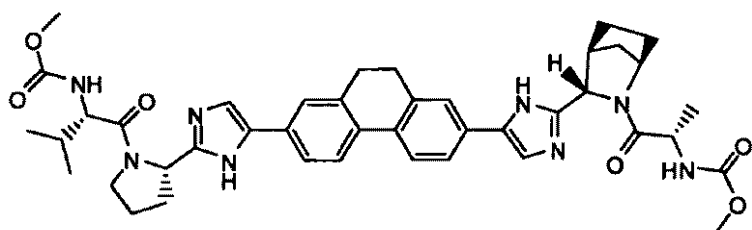


0.0054

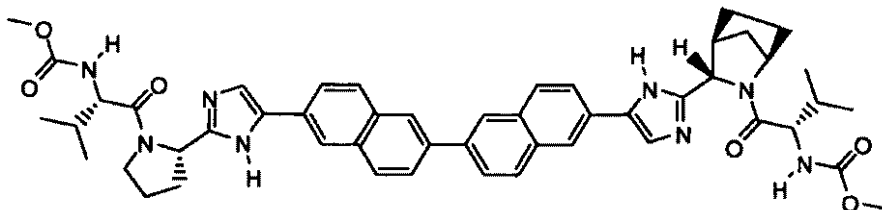


0.0368

30



0.0126

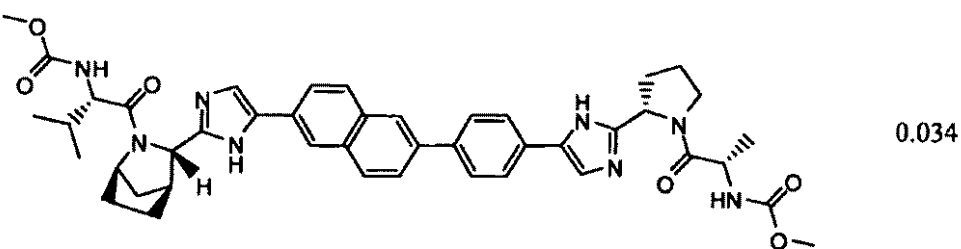
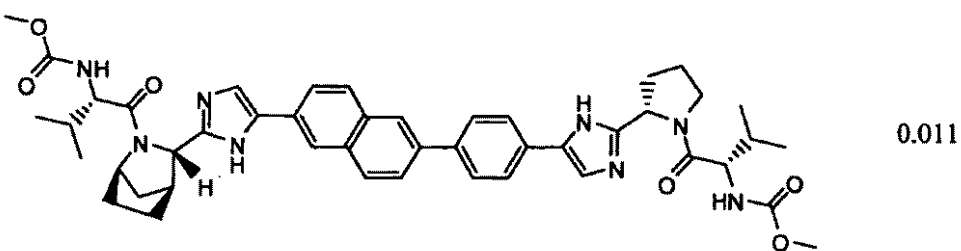
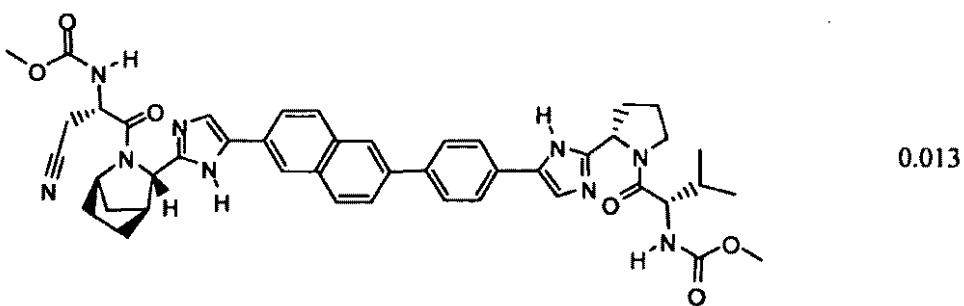
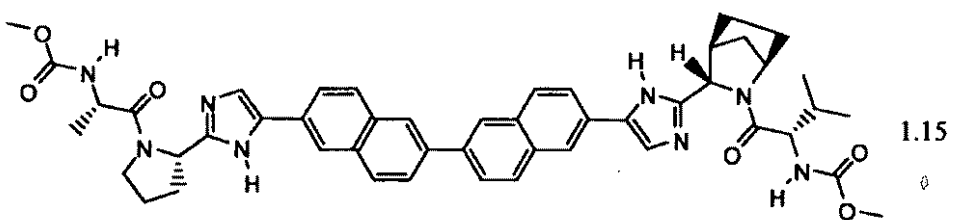
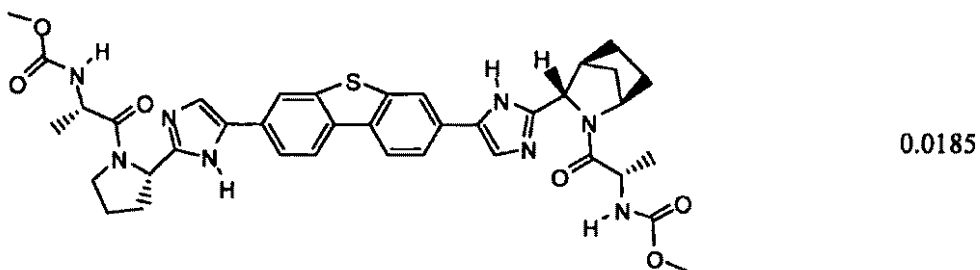
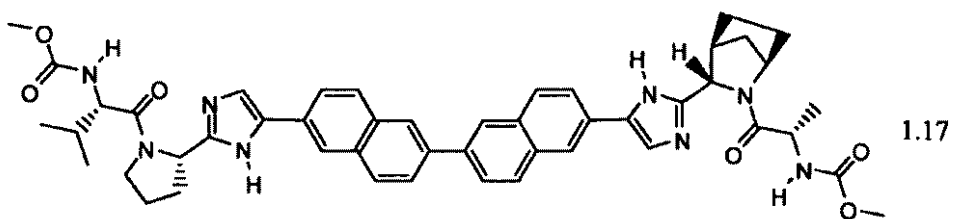


0.28

40

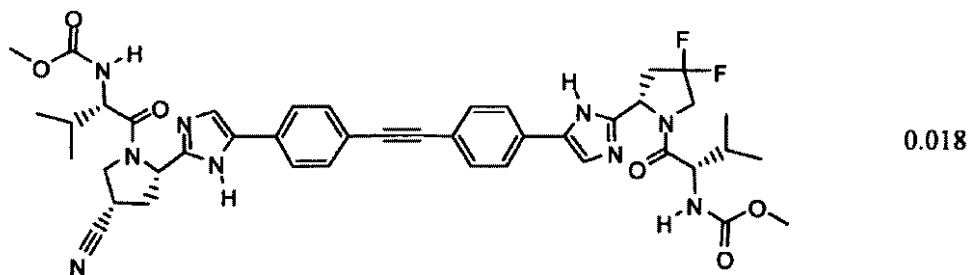
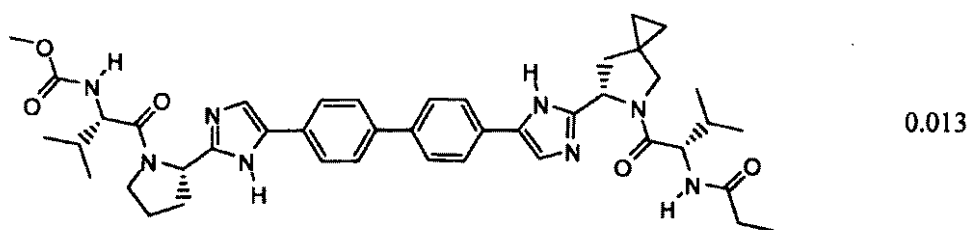
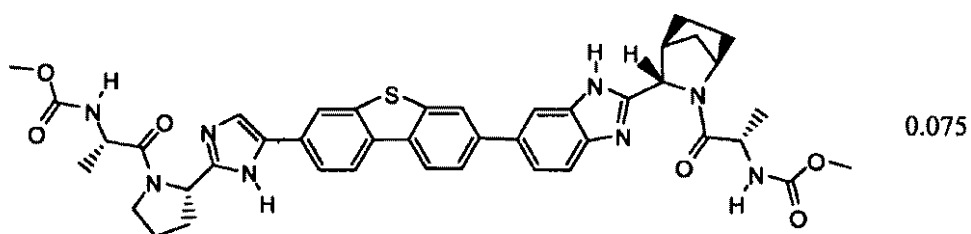
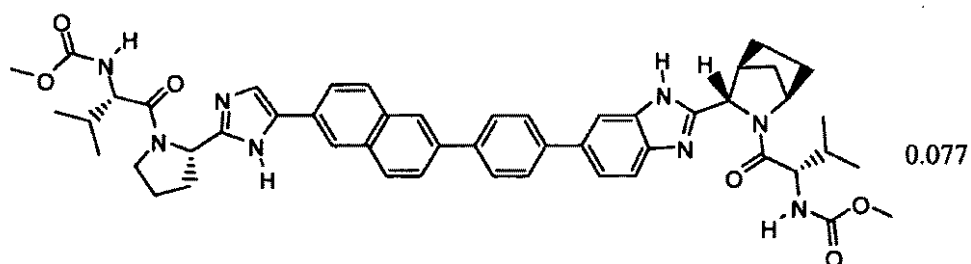
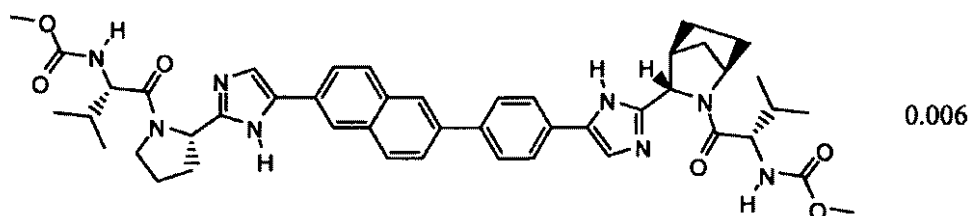
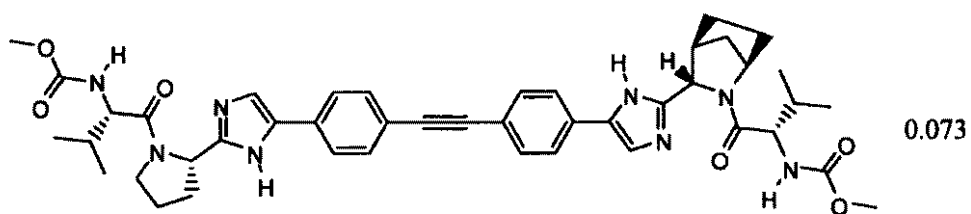
【 4 3 2 9】

【化1001】



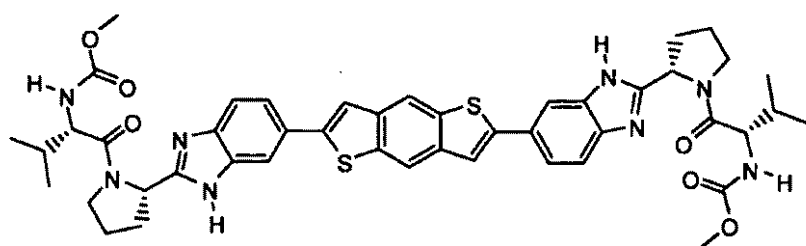
【4330】

【化 1 0 0 2】

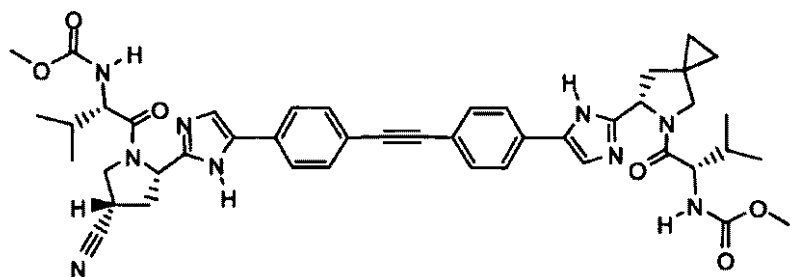


【 4 3 3 1】

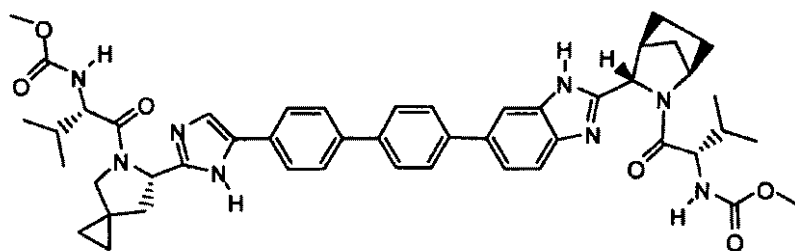
【化 1 0 0 3】



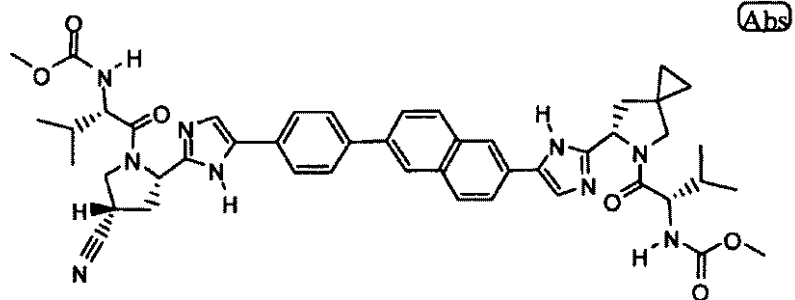
0.014



0.0149

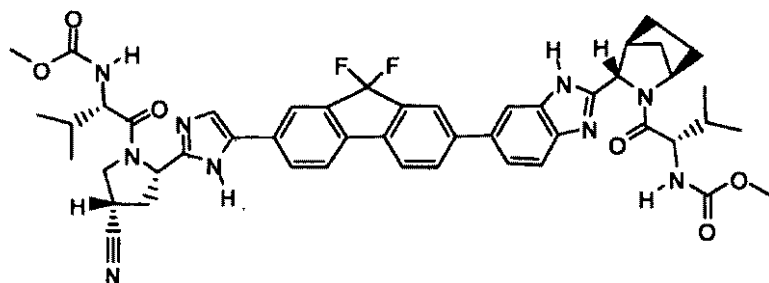


0.0058



Abs

0.0069



0.0059

【 4 3 3 2】

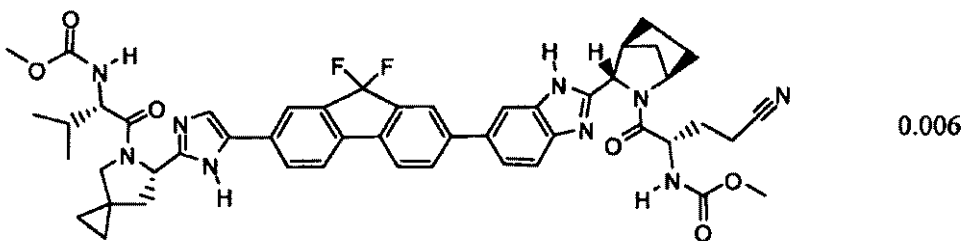
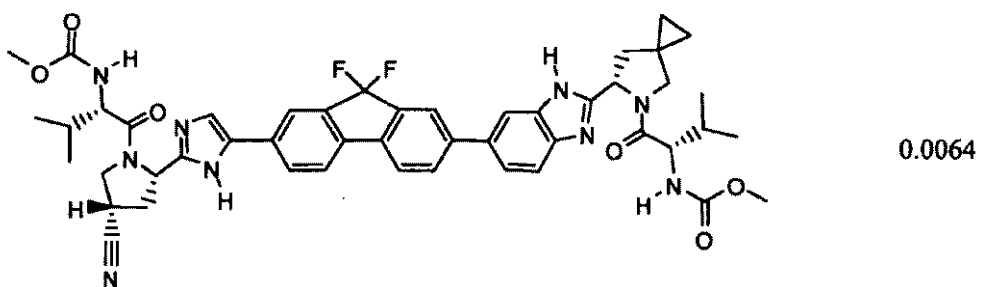
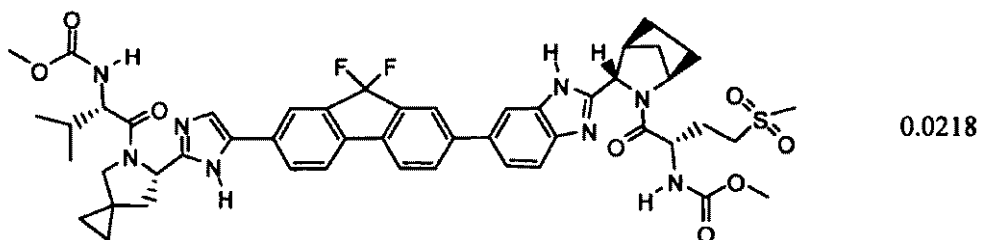
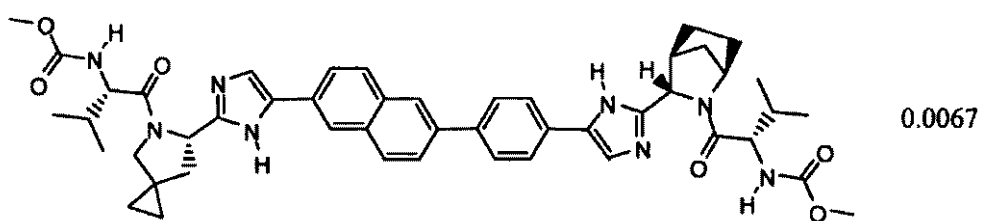
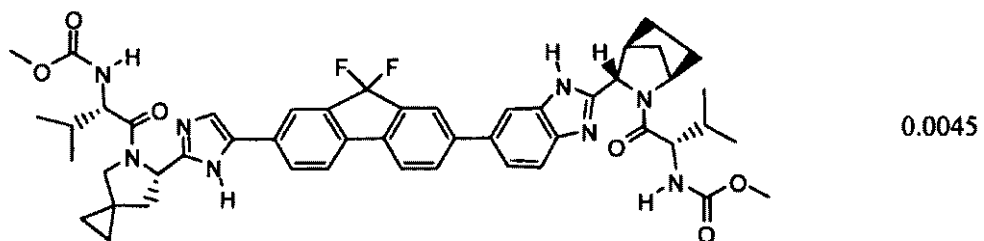
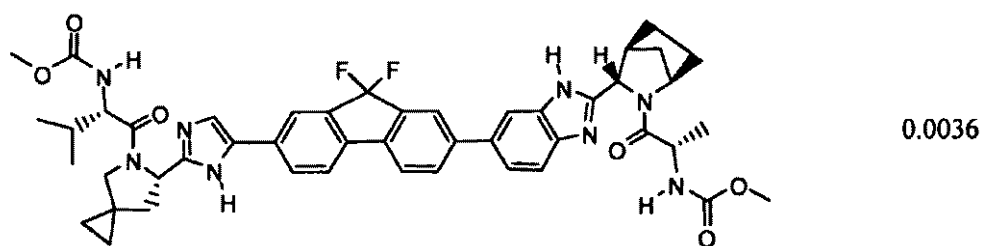
10

20

30

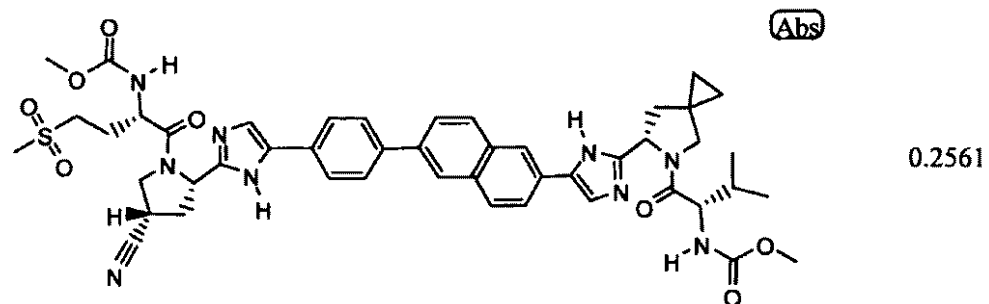
40

【化 1 0 0 4】

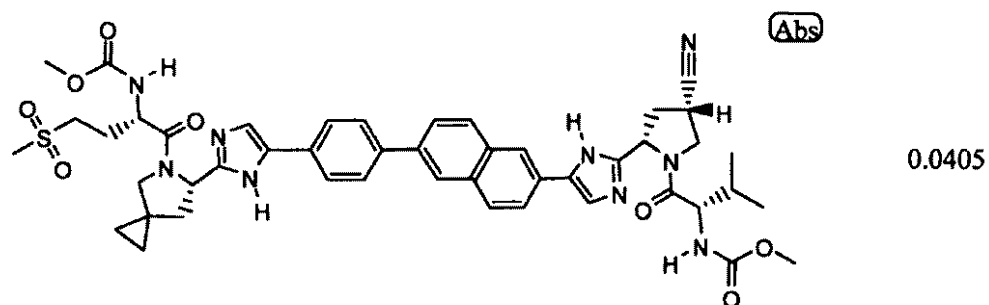


【 4 3 3 3】

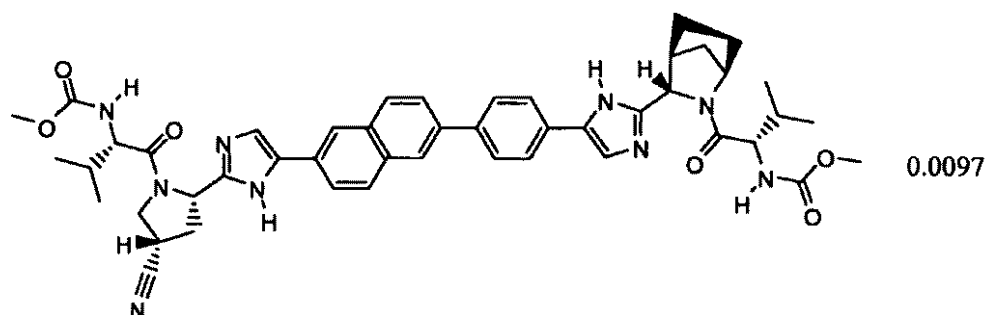
【化 1 0 0 5】



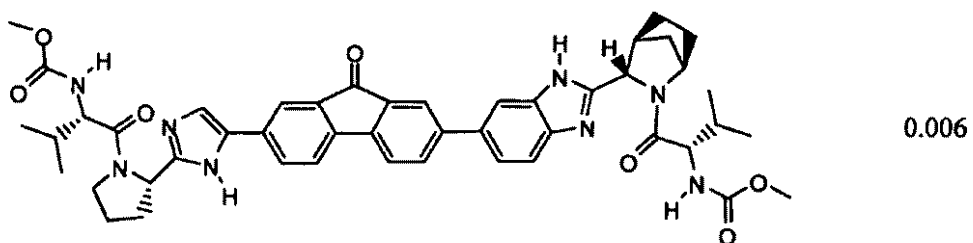
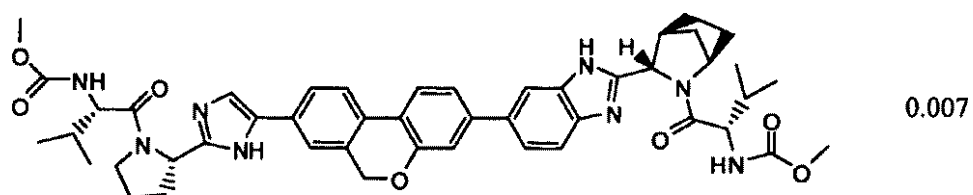
10



20



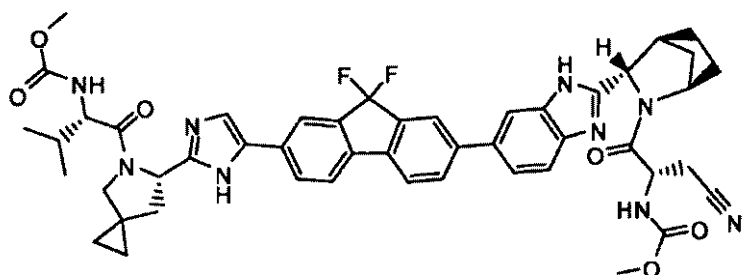
30



【 4 3 3 4】

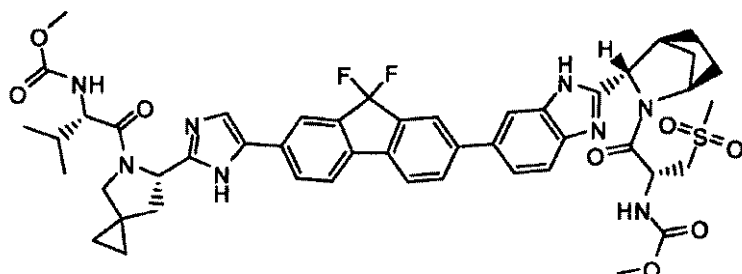
40

【化 1 0 0 6】



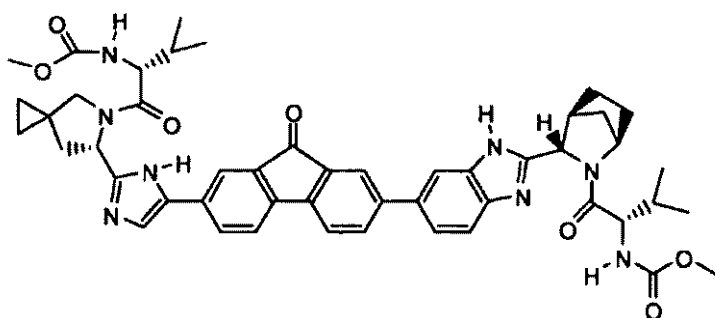
0.004

10



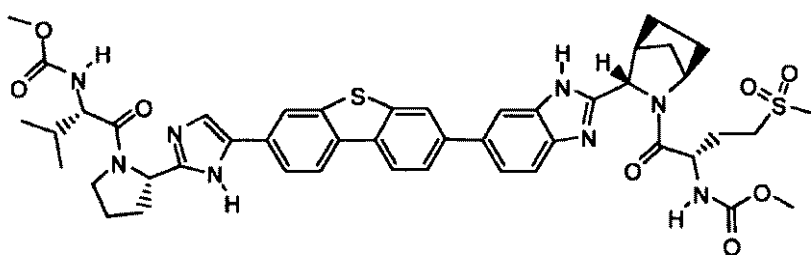
0.005

20



0.005

30

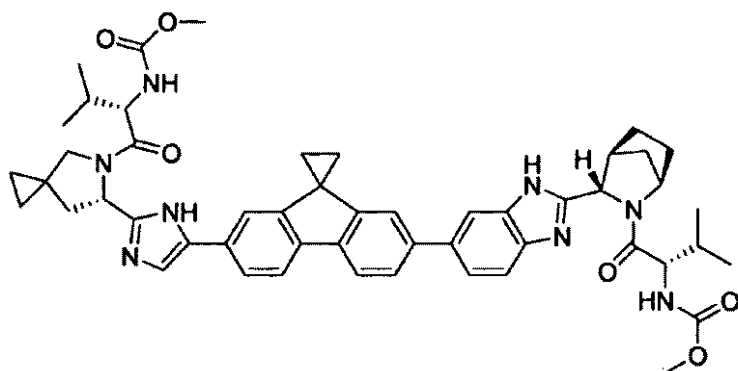


【 4 3 3 5】

【化 1 0 0 7】

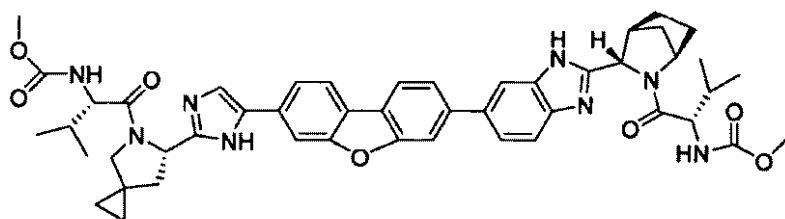
本発明のさらなる代表的な化合物

活性
(nM)
0.0073



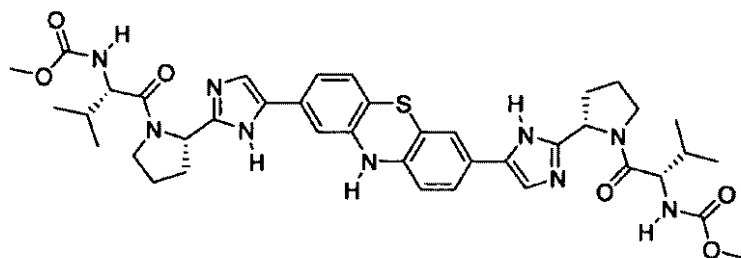
10

0.0041



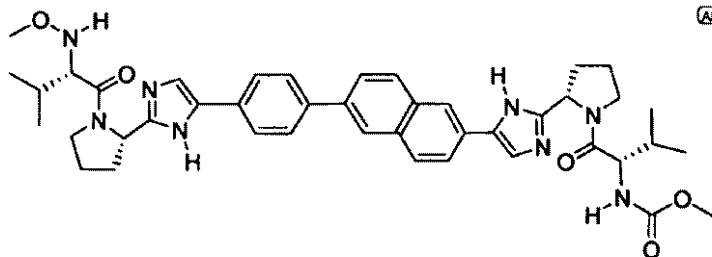
20

1.7224



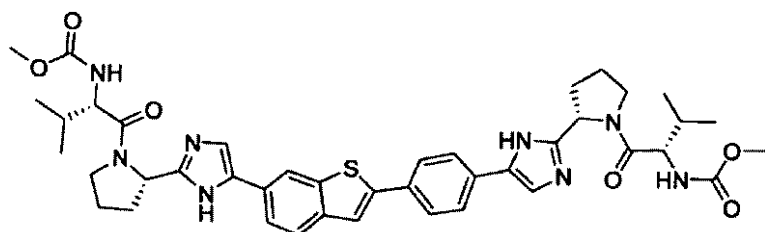
(Adg)

0.525



30

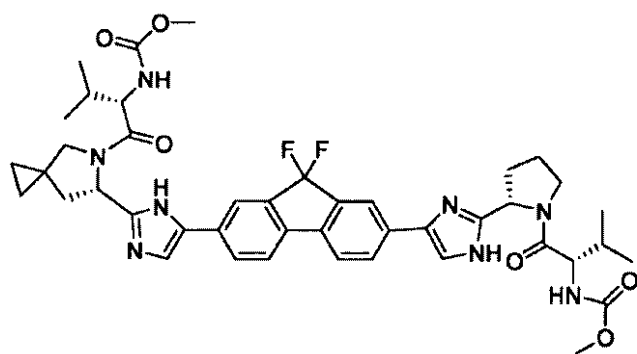
0.0093



40

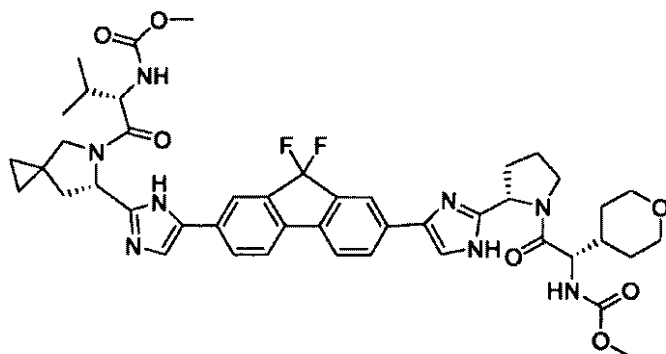
【 4 3 3 6】

0.0125



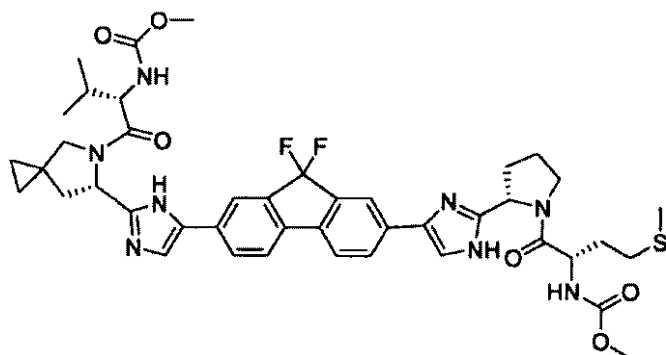
10

0.0614



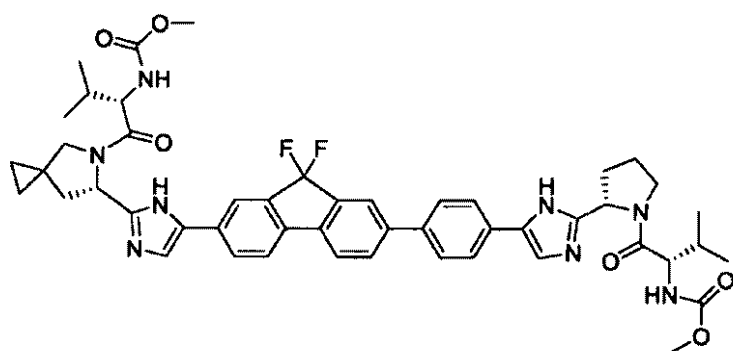
20

0.0204



30

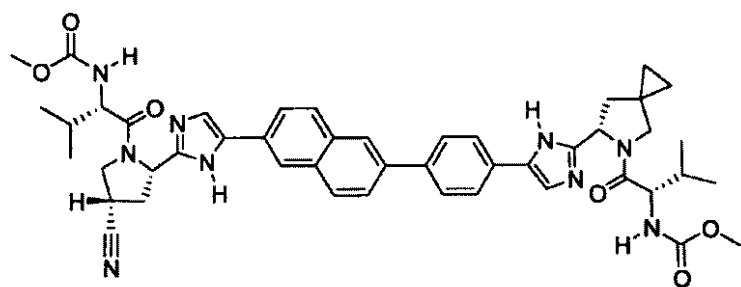
0.0208



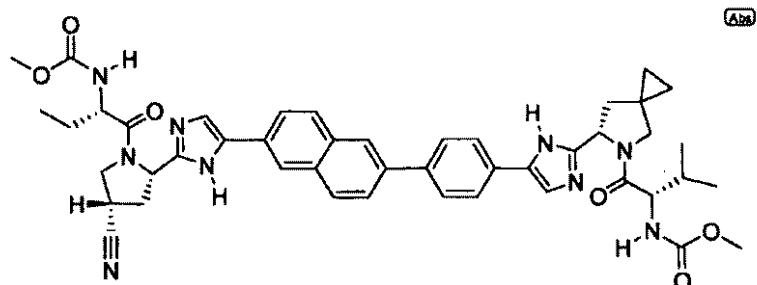
40

【 4 3 3 7 】

【化 1 0 0 9】

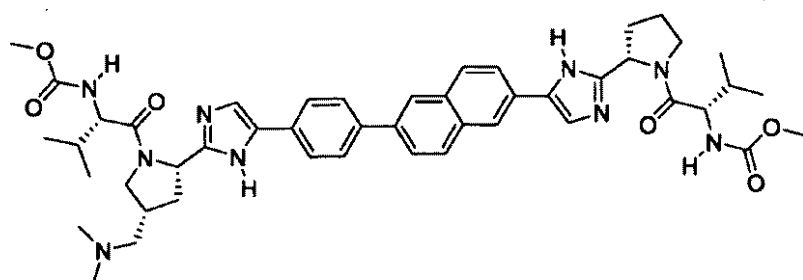


0.0169



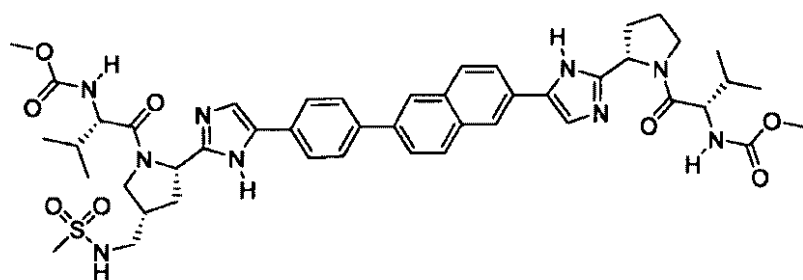
0.0155

10



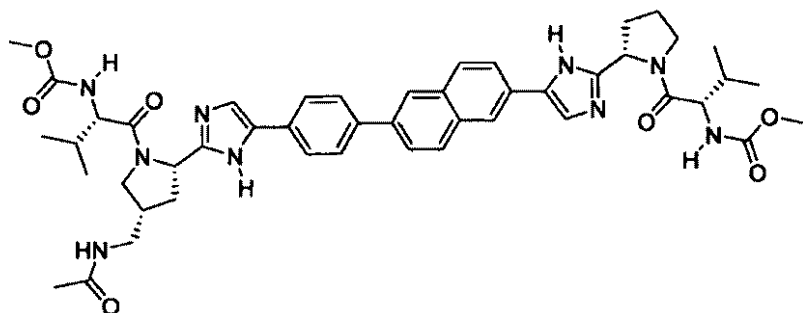
0.1249

20



0.1196

30

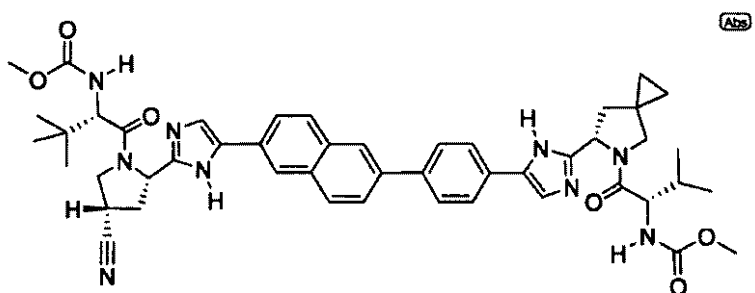


0.1383

40

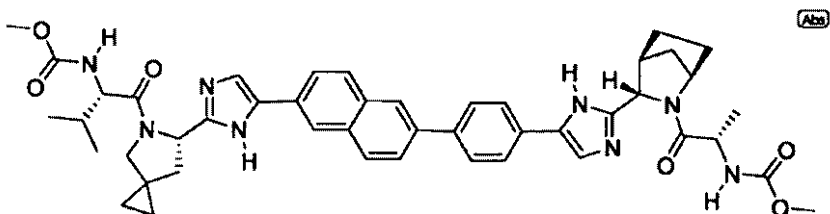
【 4 3 3 8】

【化 1 0 1 0】

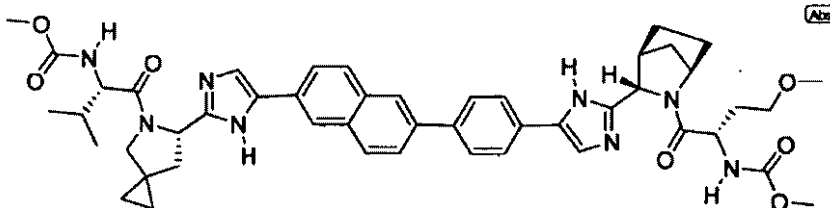


0.0165

10

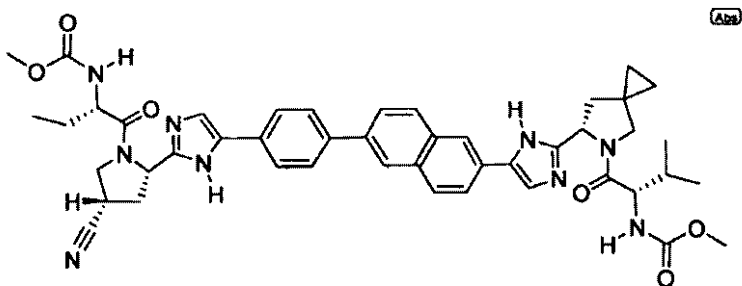


0.0156



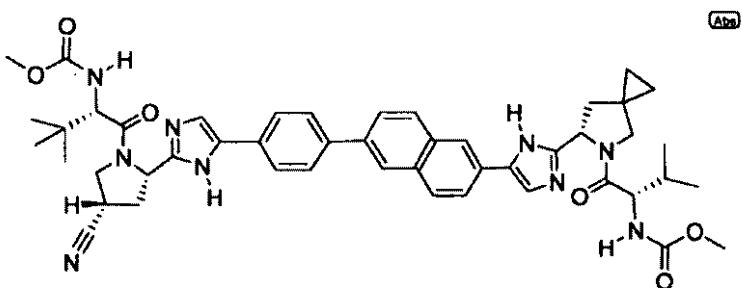
0.0119

20



0.0176

30



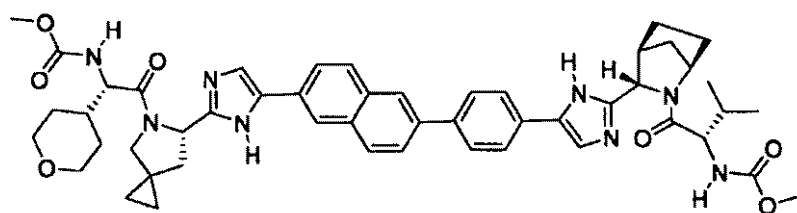
0.0127

40

【 4 3 3 9】

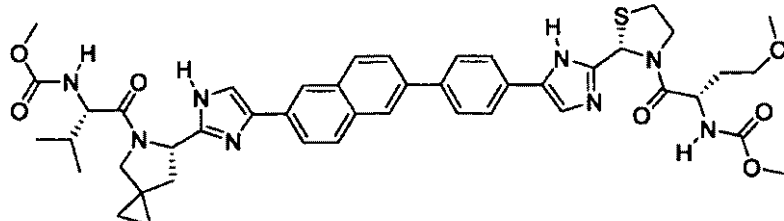
【化 1 0 1 1】

0.0136



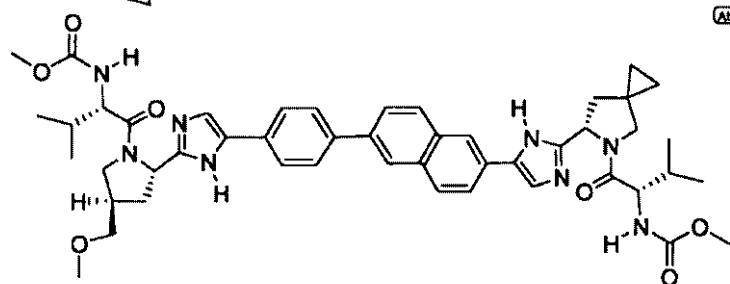
0.0402

10



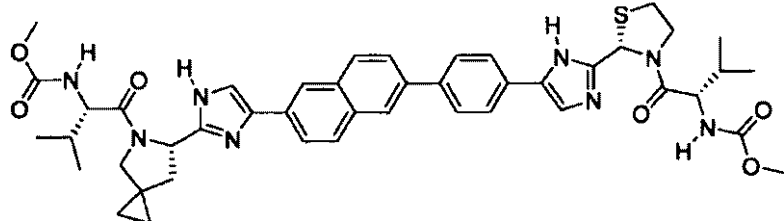
0.0092

20



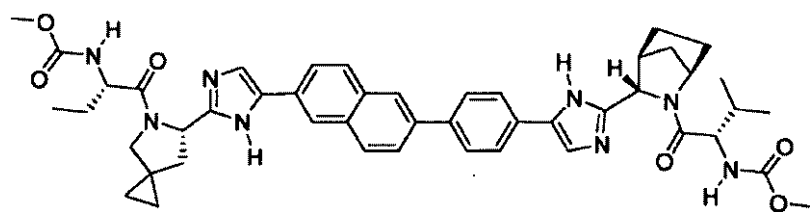
0.0192

30



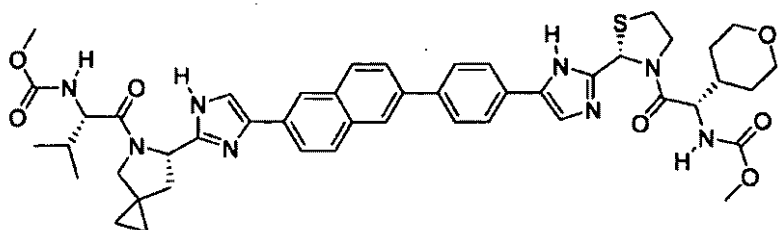
0.0181

【 4 3 4 0】



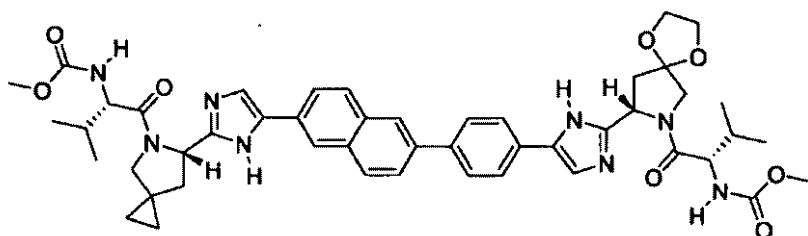
【化 1 0 1 2】

0.1324



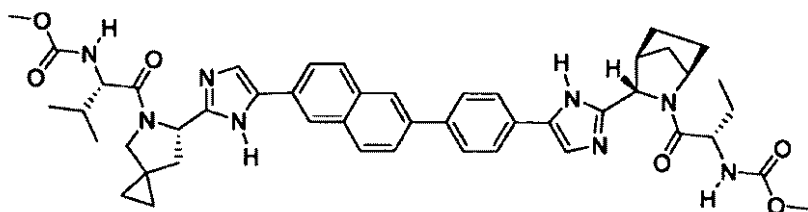
0.0063

10



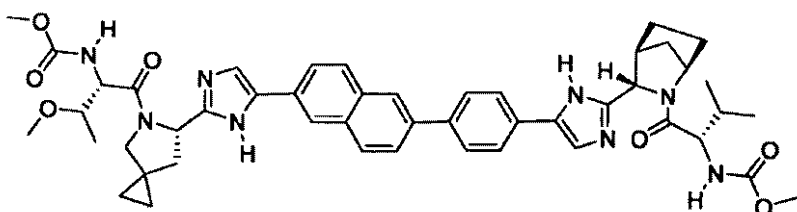
0.0086

20

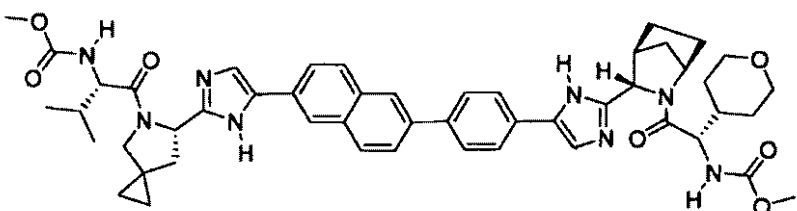


0.0077

30

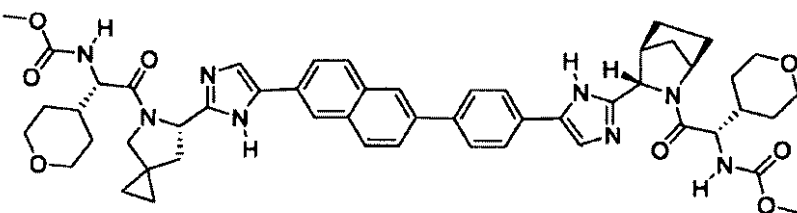


0.0115



0.0255

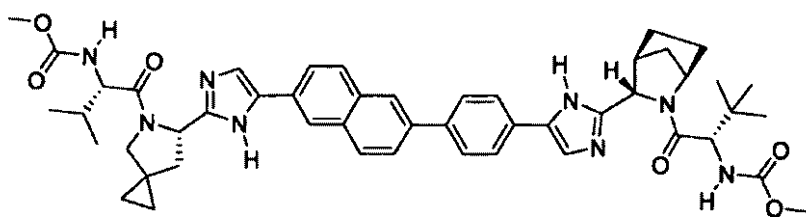
40



【 4 3 4 1】

【化 1 0 1 3】

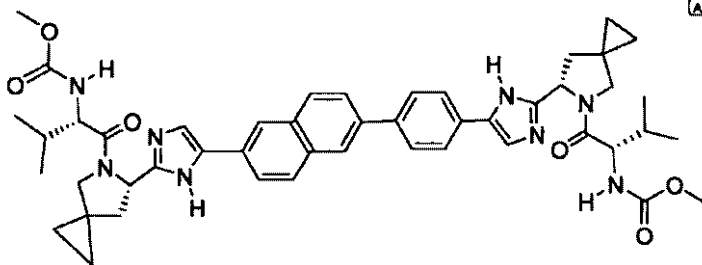
0.009



(Abs)

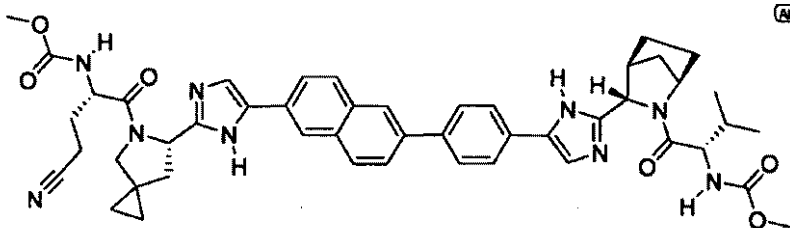
0.0048

10



0.0159

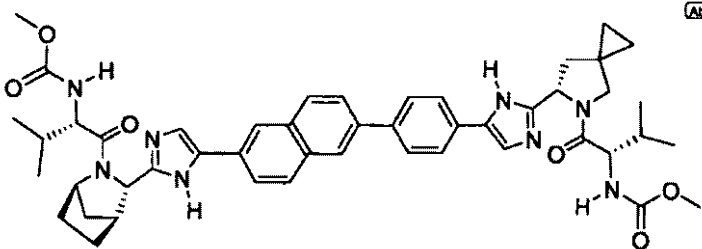
20



(Abs)

0.0076

30

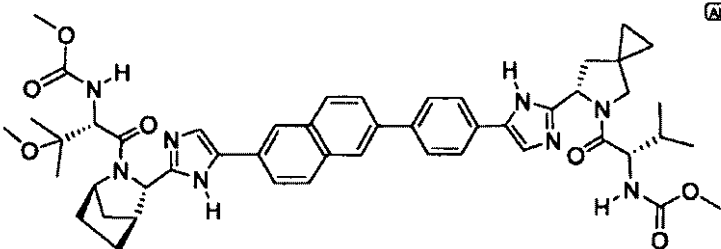


(Abs)

0.0155

40

【 4 3 4 2】



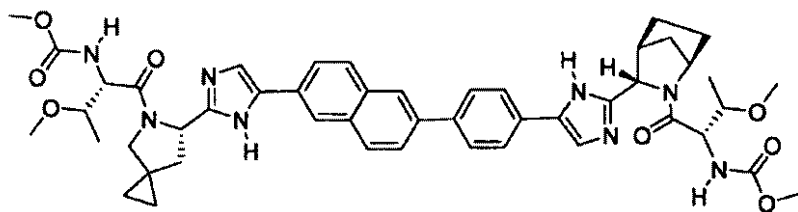
10



40

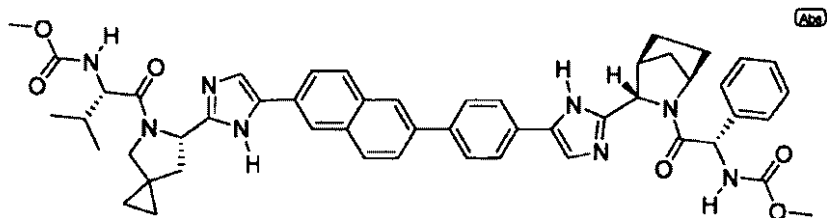
【化 1 0 1 5】

0.0201



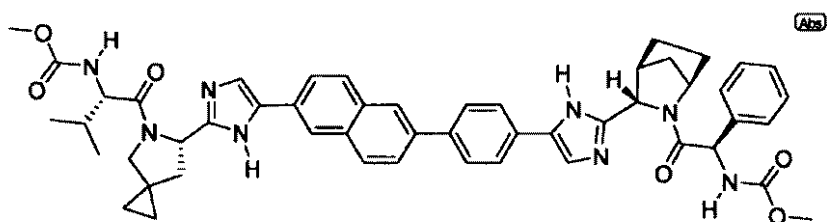
0.0071

10



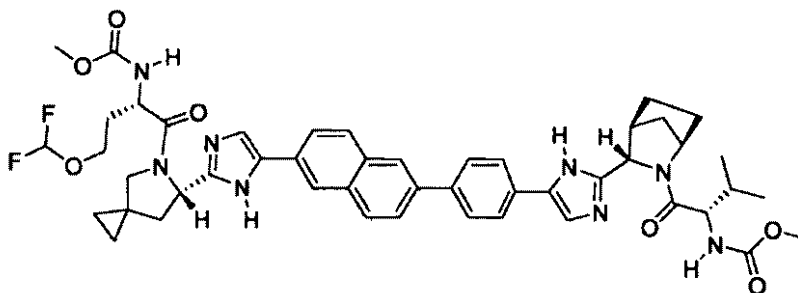
0.0261

20



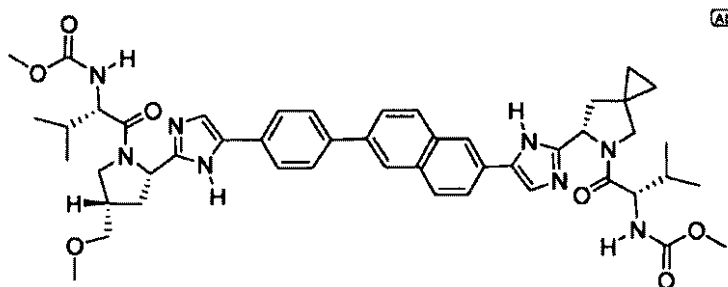
0.0114

30



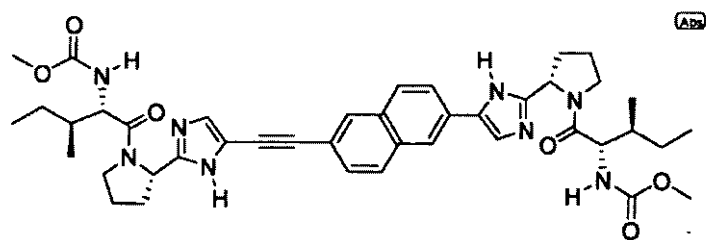
0.0073

40

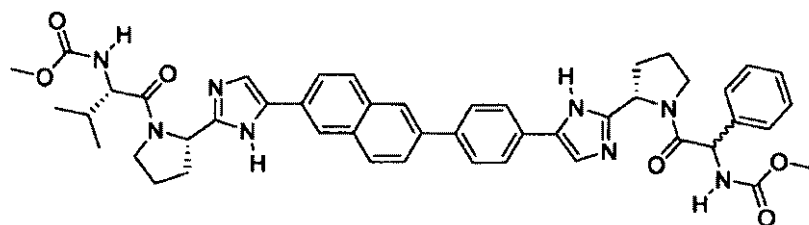


【 4 3 4 4】

【化 1 0 1 6】

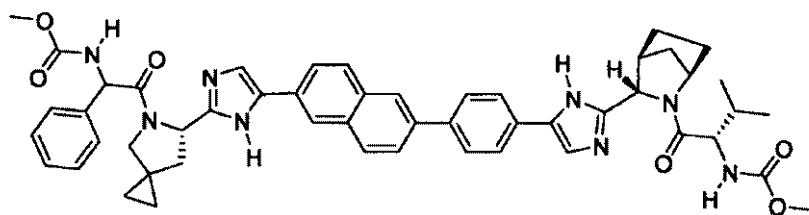


0.0147



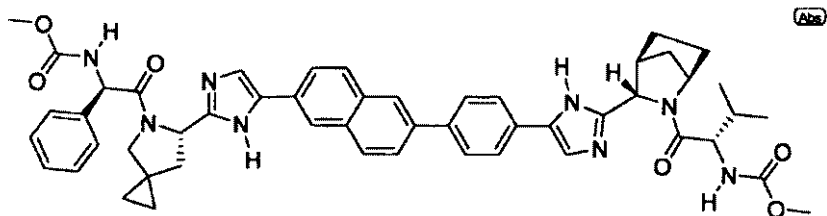
0.0097

10



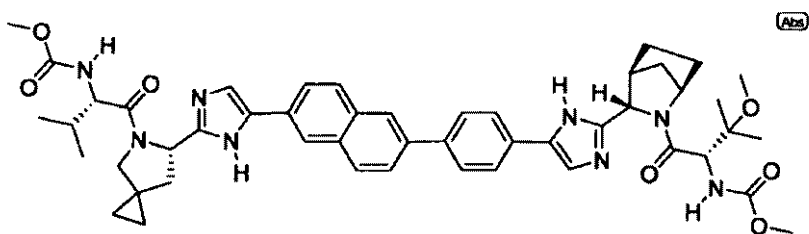
0.0145

20

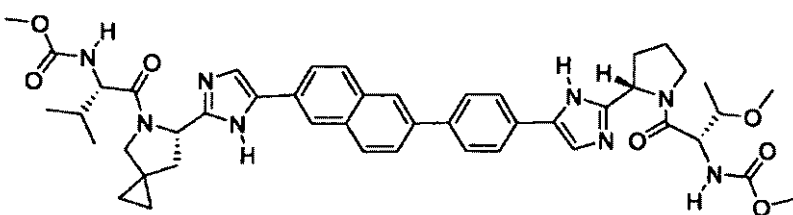


0.0394

30



0.0145

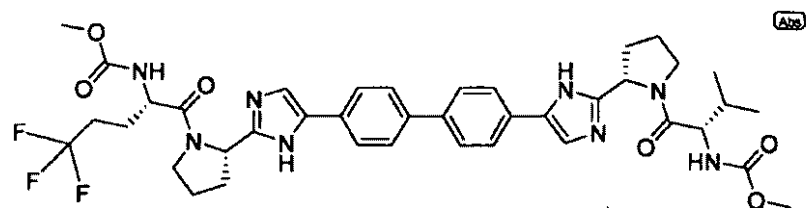


0.0074

40

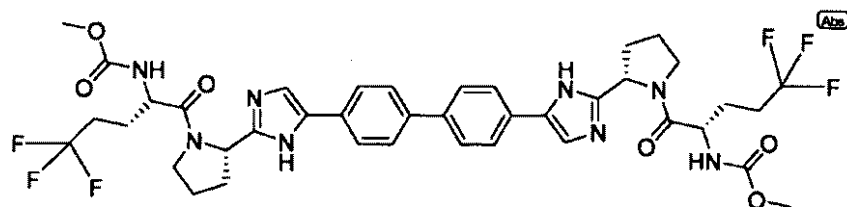
【 4 3 4 5】

【化 1 0 1 7】

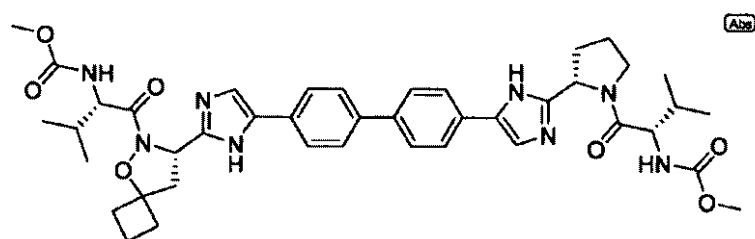


0.04

10

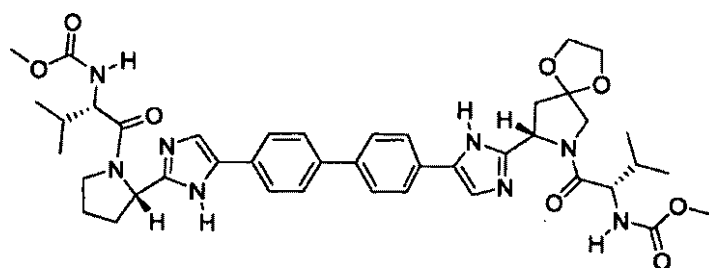


0.0635



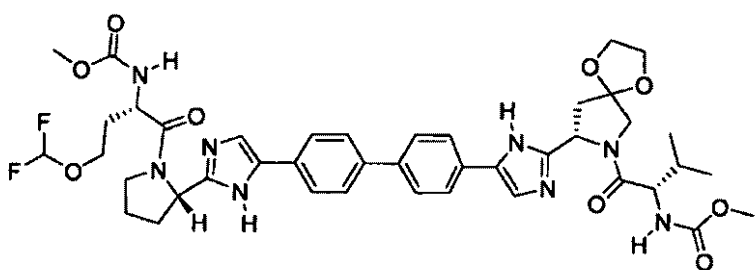
0.0083

20

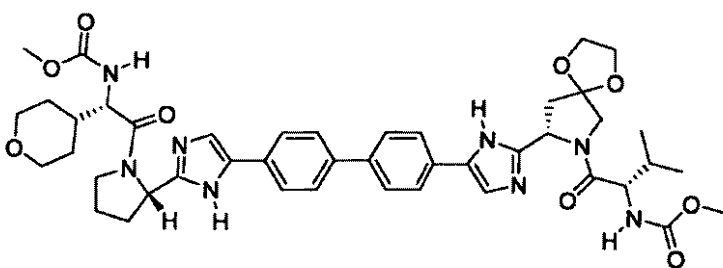


0.0555

30



0.1282

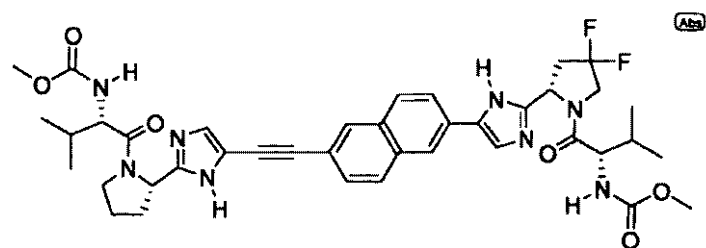


0.5458

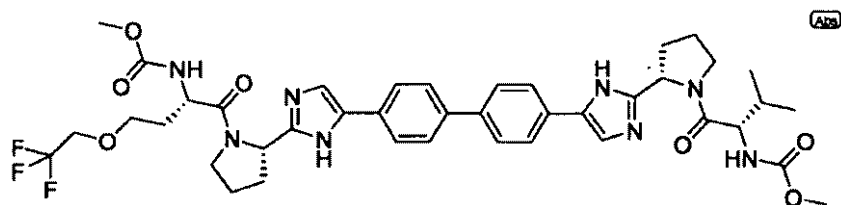
40

【 4 3 4 6】

【化 1 0 1 8】

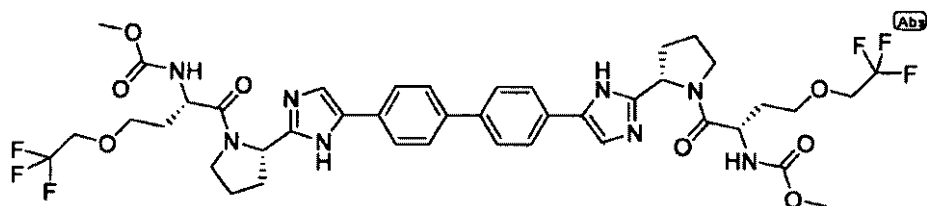


0.0147



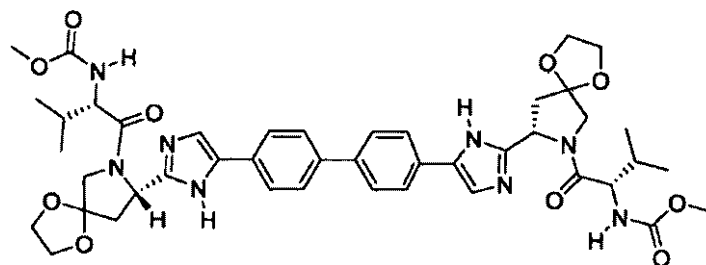
0.0273

10



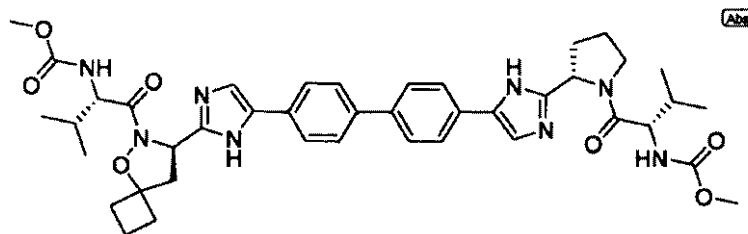
0.0244

20

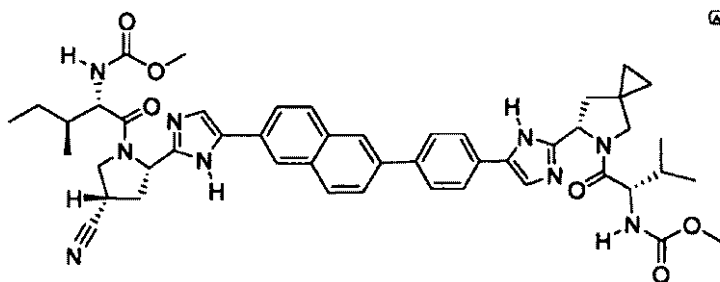


0.1049

30



0.1103

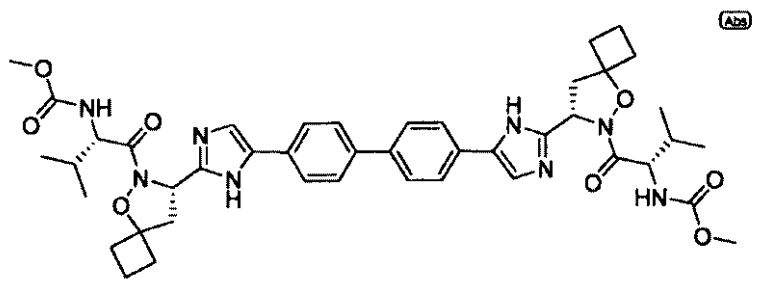
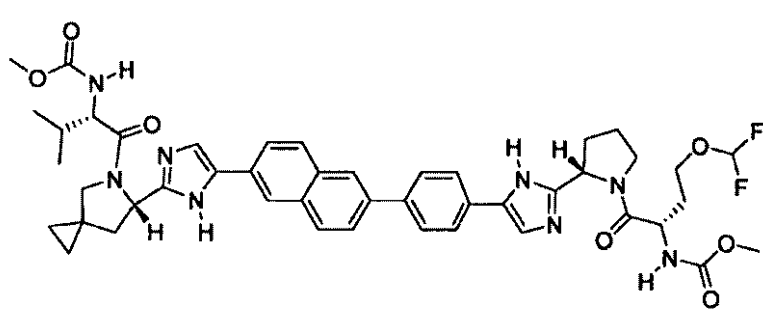
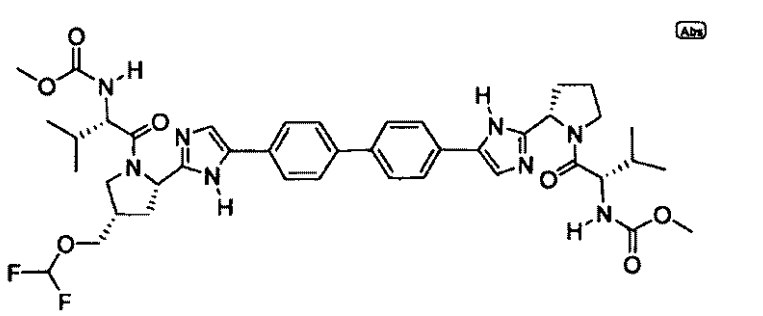
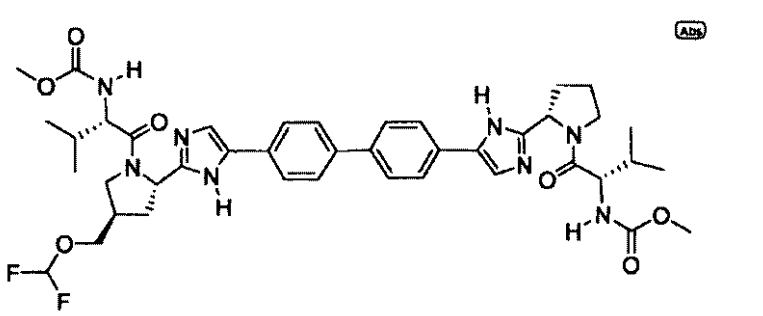
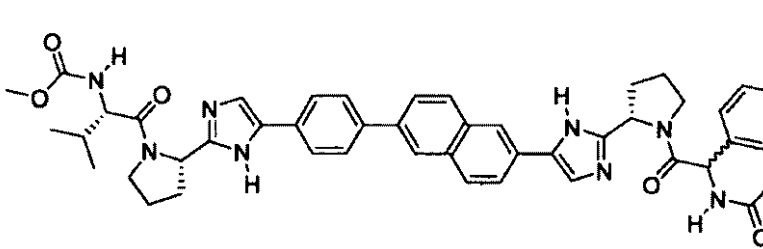


0.01

40

【 4 3 4 7】

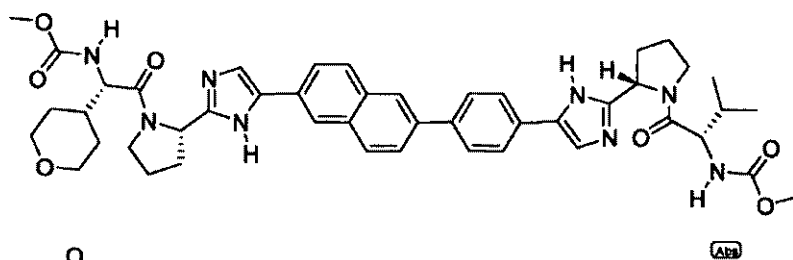
【化 1 0 1 9】

 (Abs)	0.0054	
 (Abs)	0.0052	10
 (Abs)	0.015	20
 (Abs)	0.0129	30
 (Abs)	0.0092	40

【 4 3 4 8】

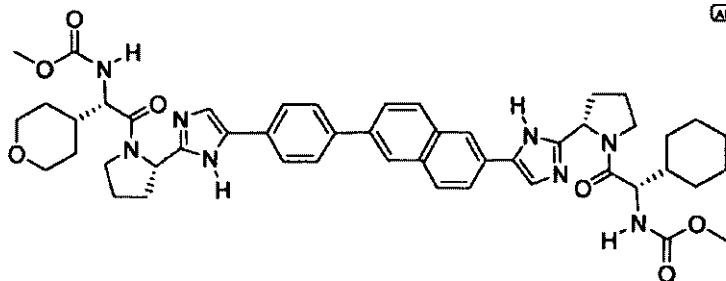
【化 1 0 2 0】

0.0193



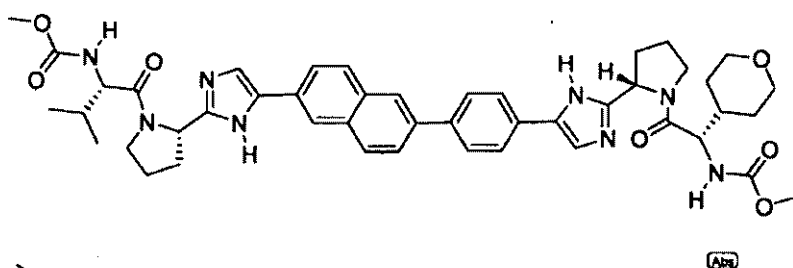
0.0116

10



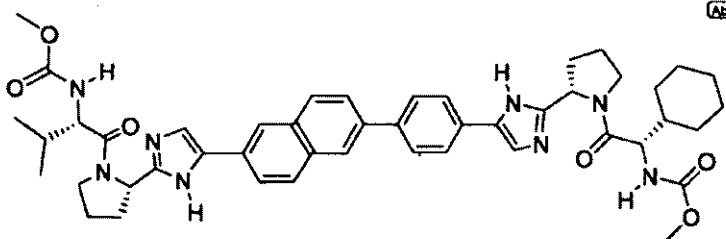
0.0131

20



0.0092

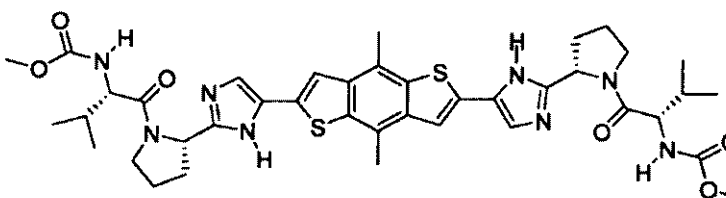
30



0.0166

40

【 4 3 4 9】



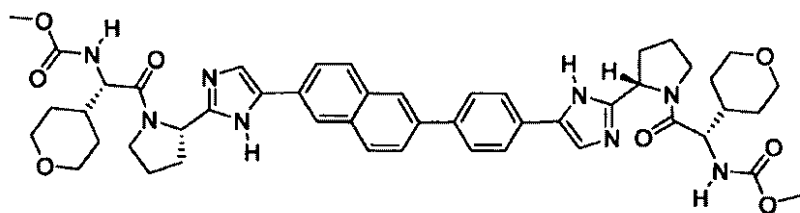
【化 1 0 2 1】

	0.0081	
	0.0272	10
	0.0228	20
	0.0077	
	0.0483	30
	0.0104	40

【 4 3 5 0】

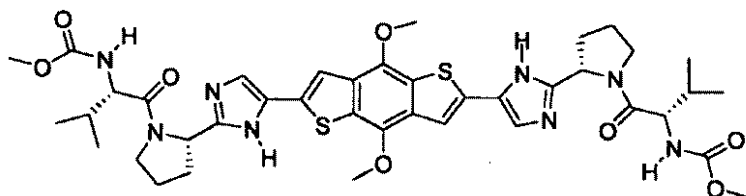
【化 1 0 2 2】

0.0686



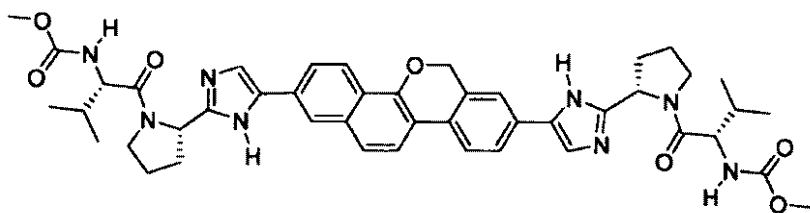
0.0161

10



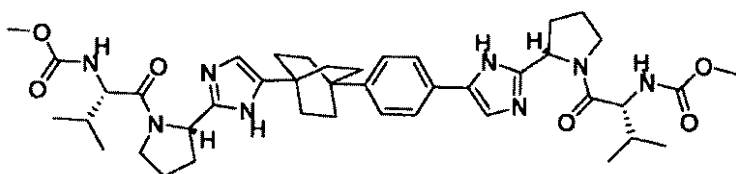
0.0044

20

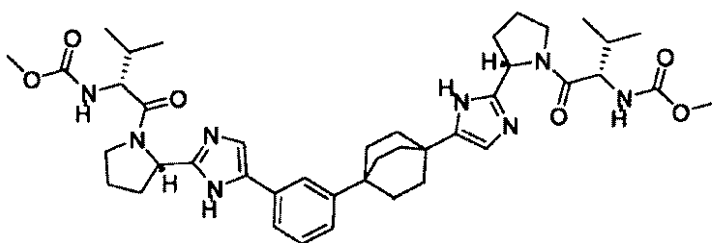


39.7293

30

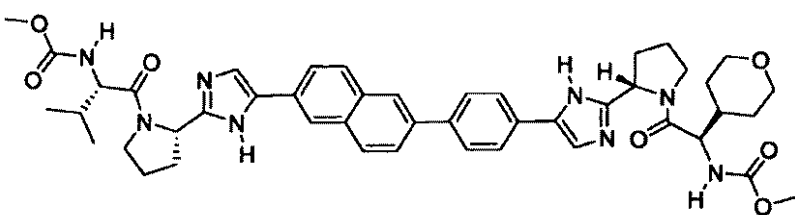


44.4



0.1709

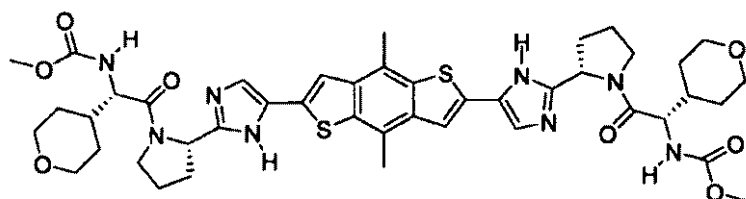
40



【 4 3 5 1】

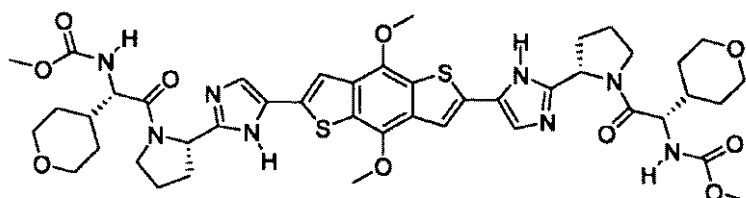
【化 1 0 2 3】

0.1062

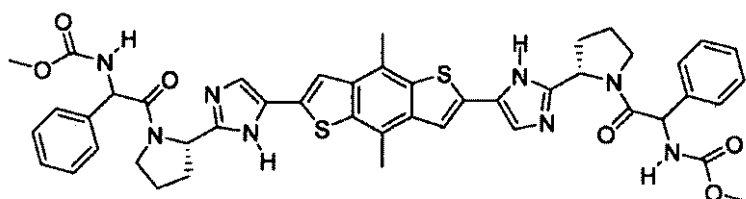


0.419

10

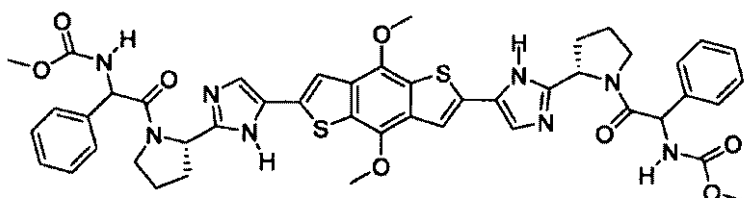


0.0214



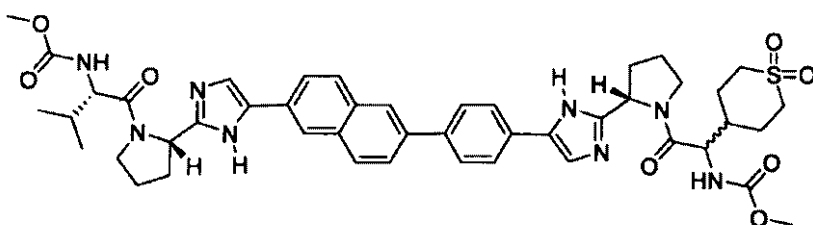
20

0.0262

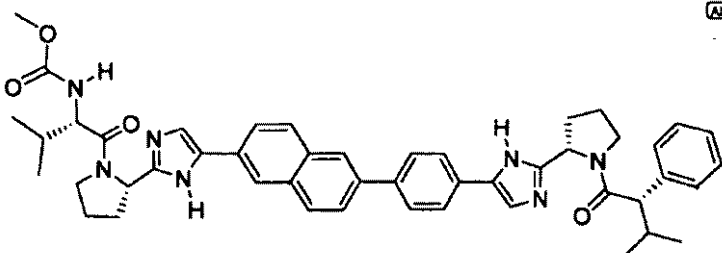


30

0.1354



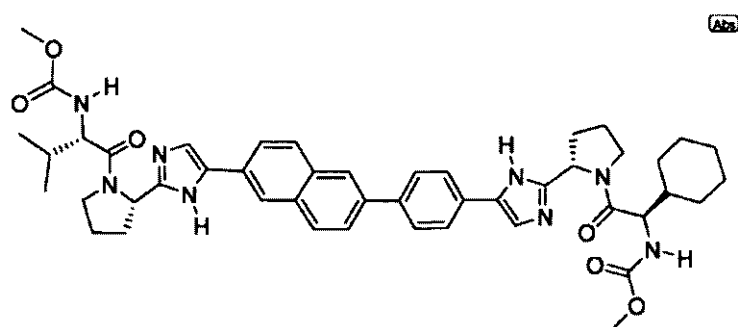
0.0112



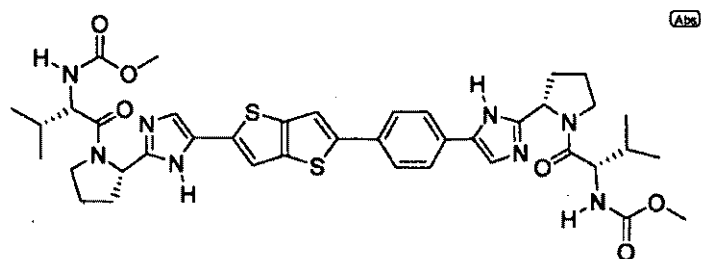
40

【 4 3 5 2】

【化 1 0 2 4】

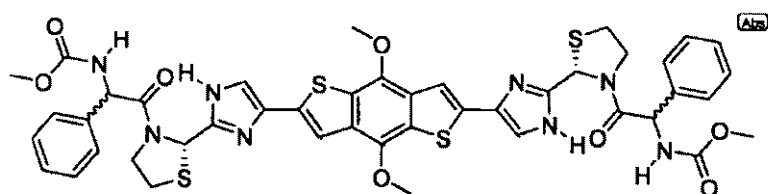


10



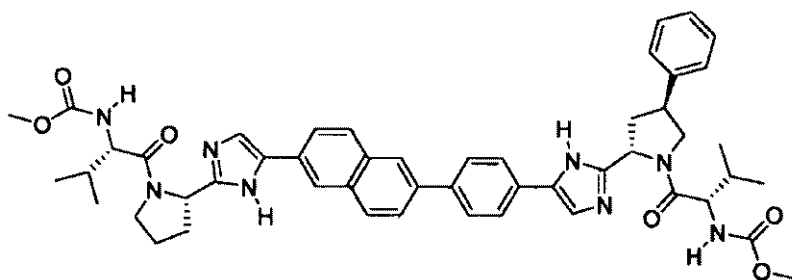
4.3733

20



0.0724

30

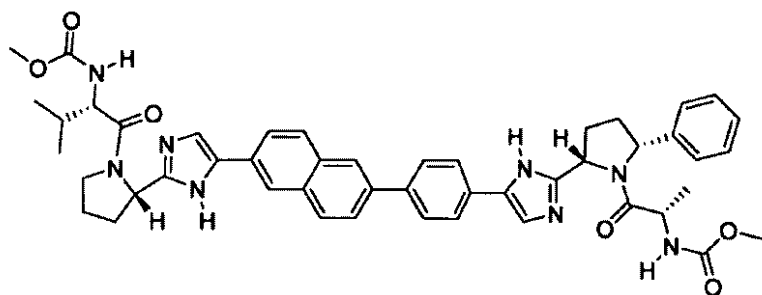


0.014

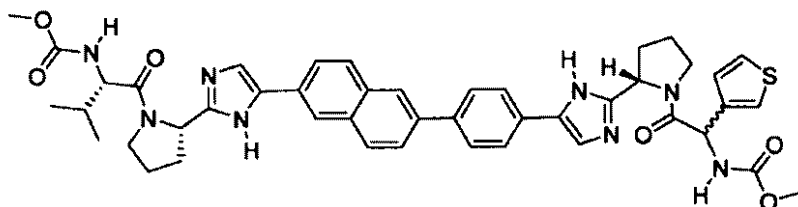
40

【 4 3 5 3 】

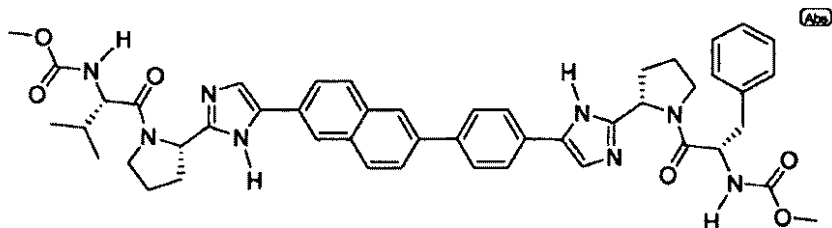
10



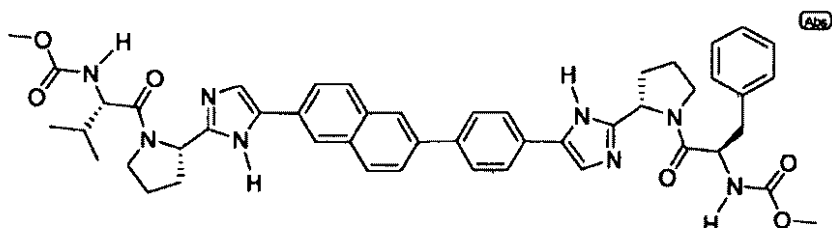
0.0197



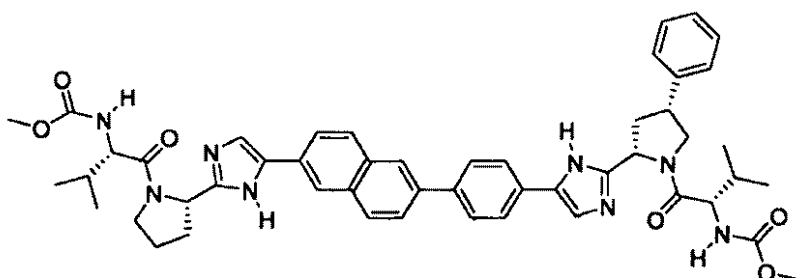
20



30



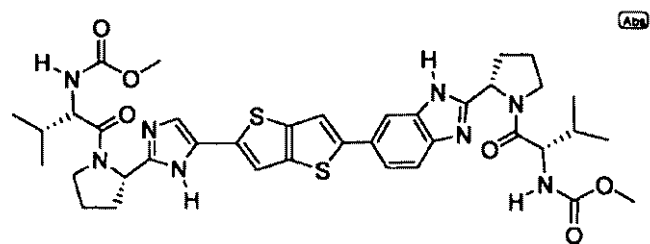
0.0189



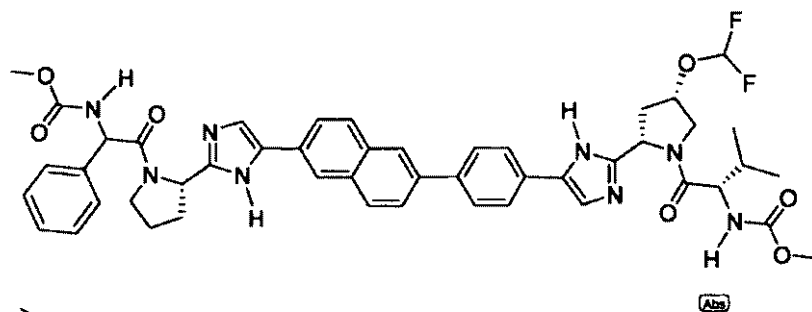
40

【 4 3 5 4 】

【化 1 0 2 6】

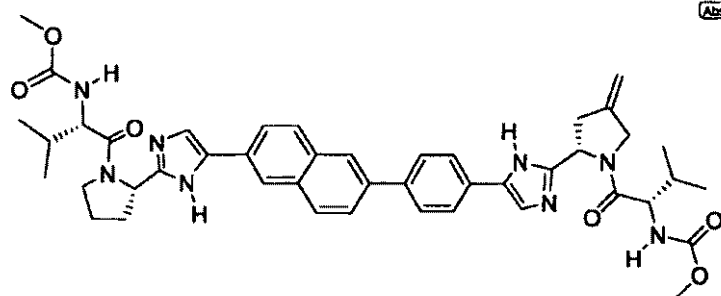


0.0229



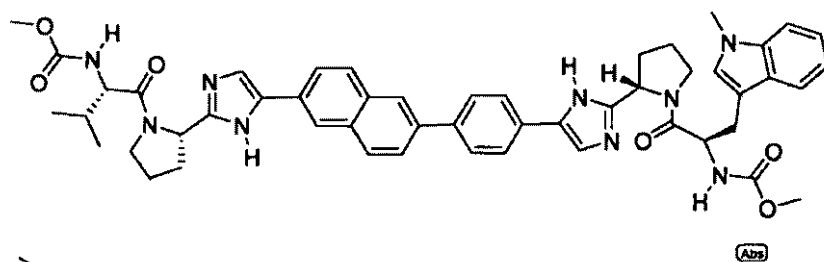
0.0171

10



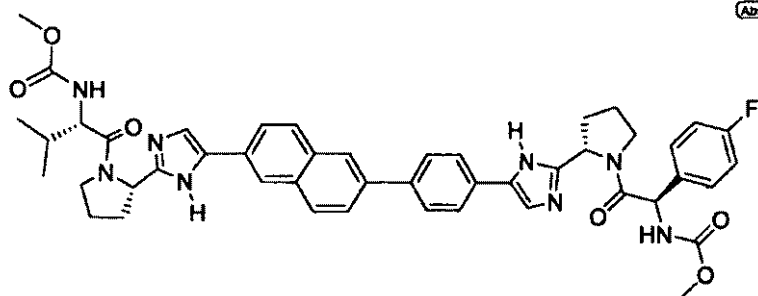
0.0113

20



6.1793

30



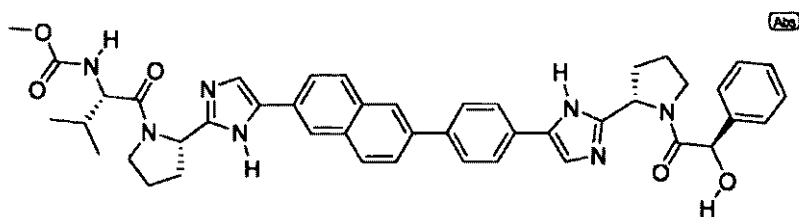
0.0142

40

【 4 3 5 5】

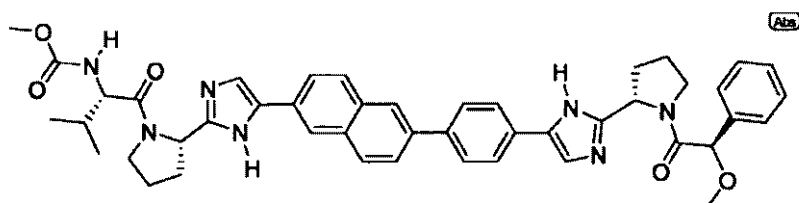
【化 1 0 2 7】

0.0097



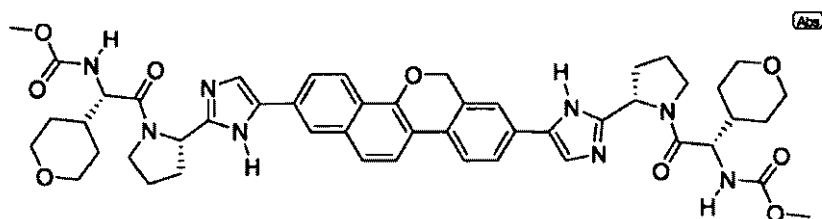
0.0163

10



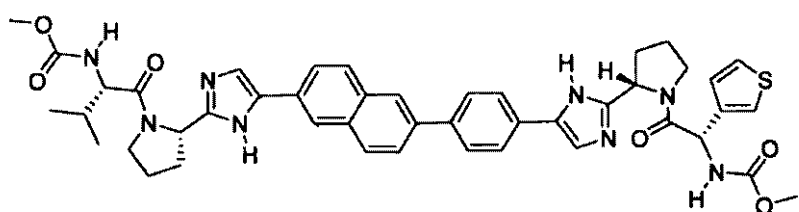
0.0417

20

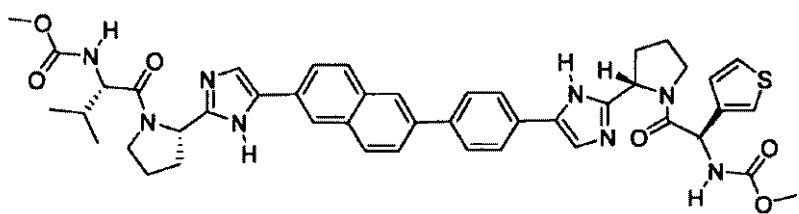


0.0906

30

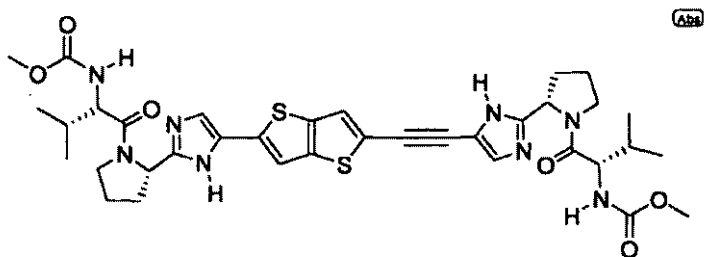


0.0157



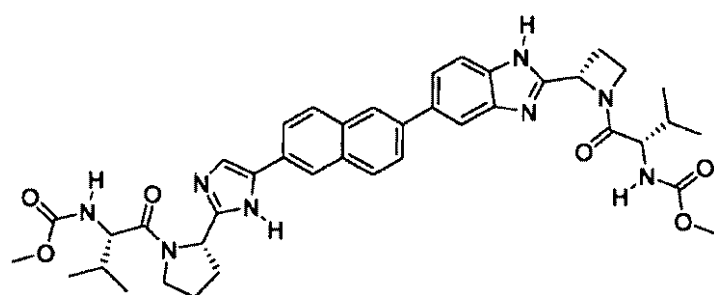
0.0503

40



【 4 3 5 6】

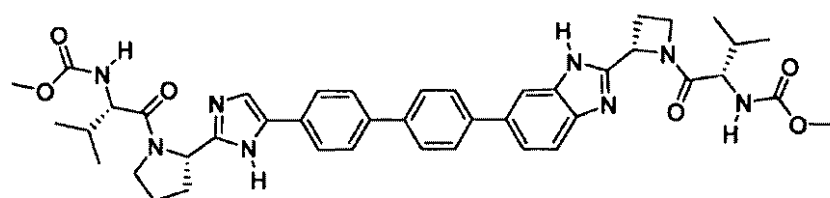
【化 1 0 2 8】



0.026

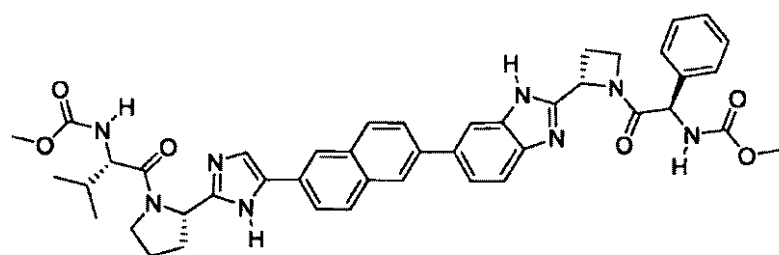
10

0.0282



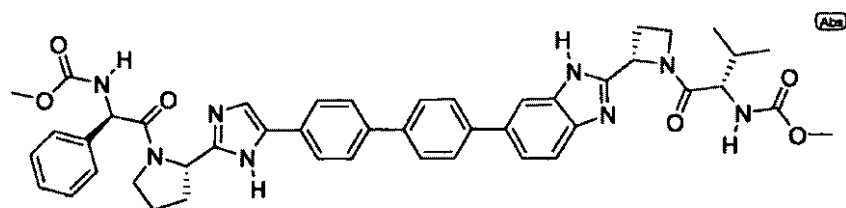
0.07

20

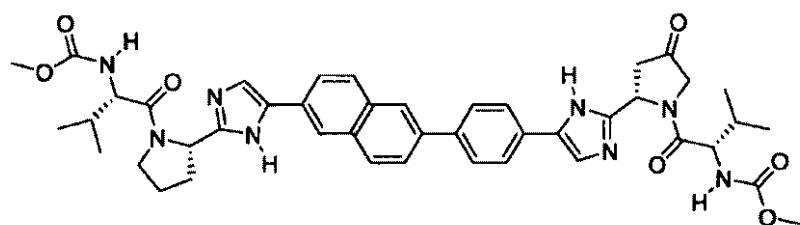


0.0195

30



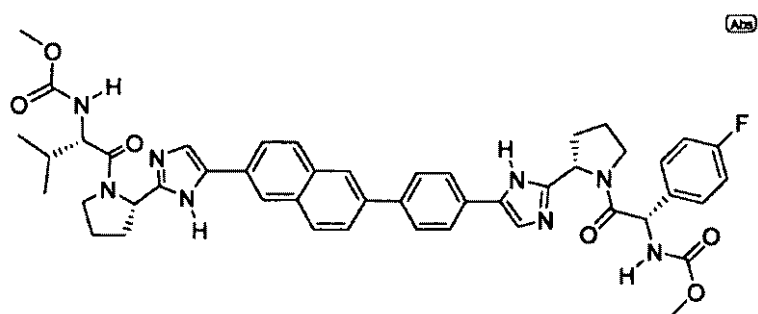
0.0103



40

【 4 3 5 7】

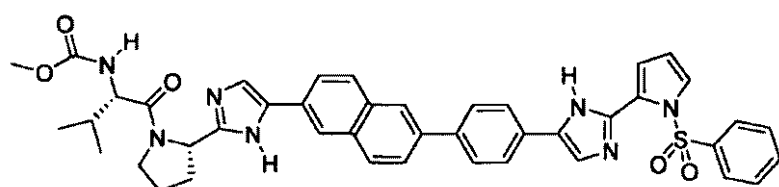
【化 1 0 2 9】



0.043

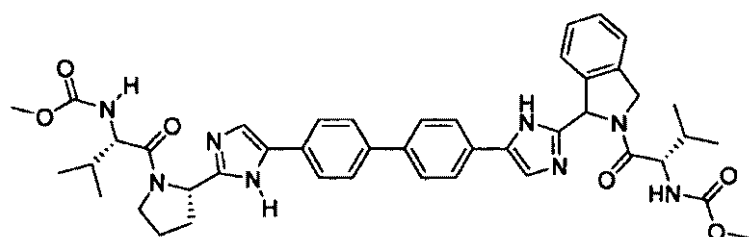
10

24.0657



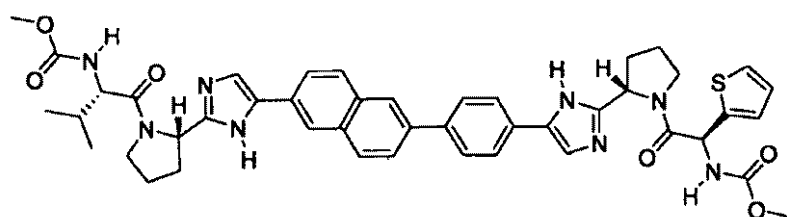
0.0414

20



0.0262

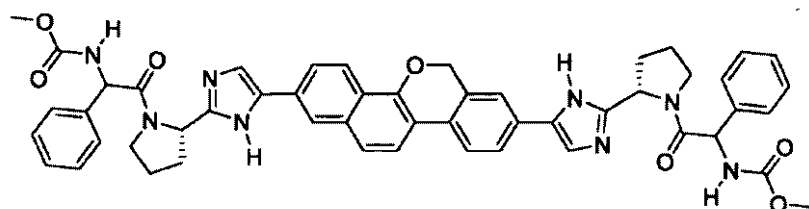
30



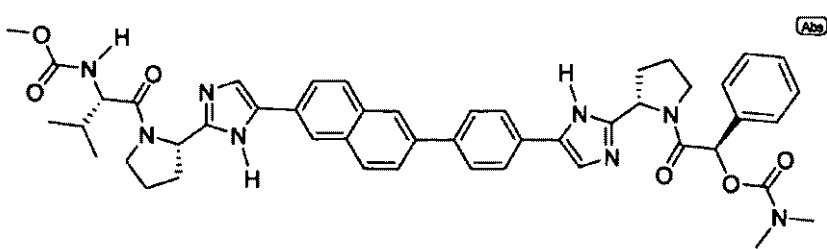
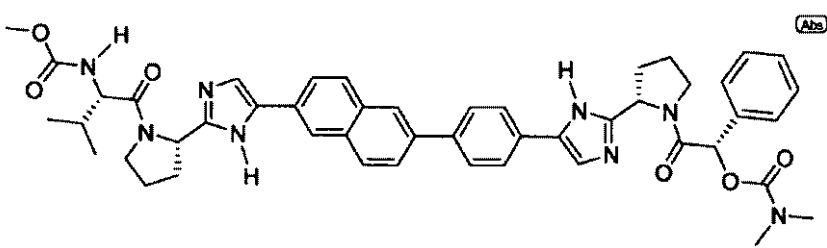
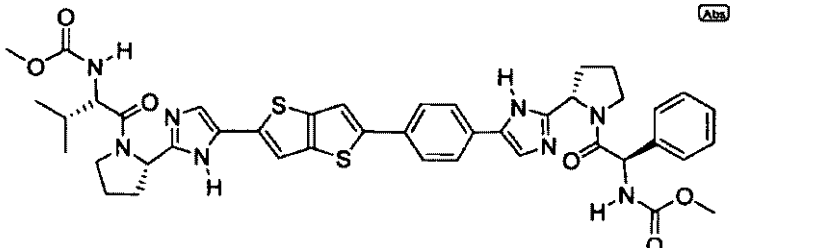
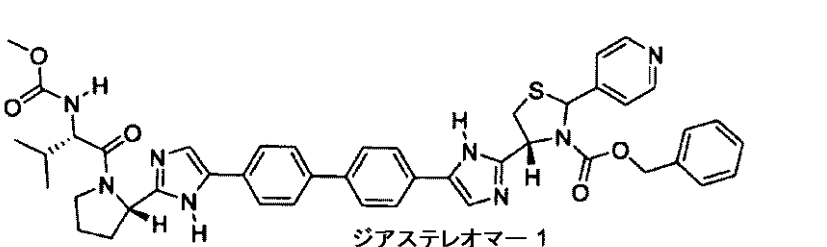
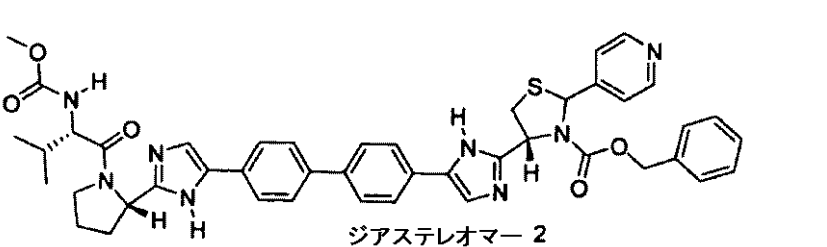
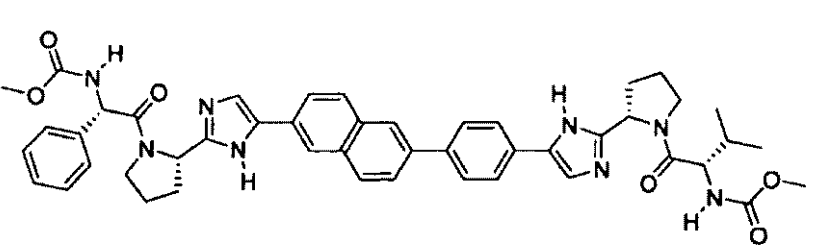
0.0275

40

【 4 3 5 8】



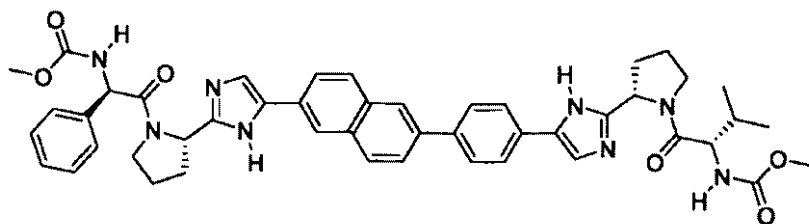
【化 1 0 3 0】

	0.0083	
	0.0794	10
	0.0059	20
	0.0765	
	0.0209	30
	0.0305	40

【 4 3 5 9】

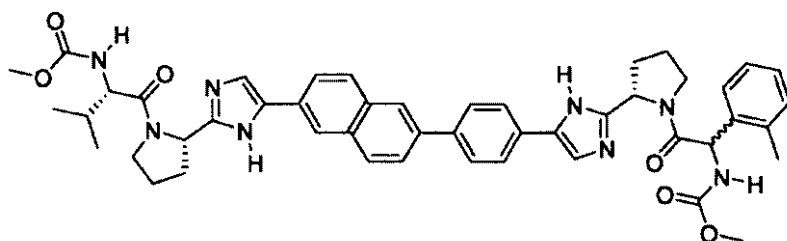
【化 1 0 3 1】

0.0083



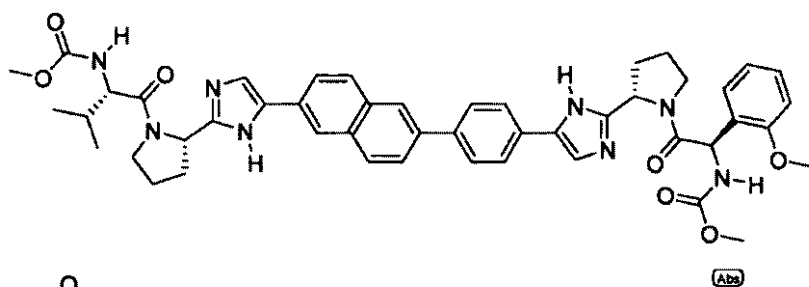
0.0117

10



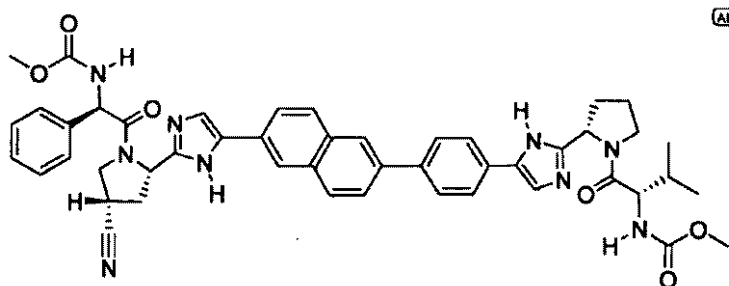
0.0073

20



0.0097

30



【 4 3 6 0】

全ての刊行物、特許、および特許文献は、これらが個々に参考として援用されているかのごとく、本明細書中に参考として援用される。本発明は、種々の特定の好ましい実施形態および教示を参照しながら記載された。しかし、本発明の趣旨および範囲内にありながら、多くのバリエーションおよび改変がなされ得ることが、理解されるべきである。

フロントページの続き

- (74)代理人 230113332
弁護士 山本 健策
- (72)発明者 グオ ホンヤン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333
- (72)発明者 ダリル カト
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333
- (72)発明者 ソルステン エー. キルシュバーク
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333
- (72)発明者 リュー ホンタオ
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
- (72)発明者 ジョン オー. リンク
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333
- (72)発明者 マイケル エル. ミッチェル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333
- (72)発明者 ジェイ ピー. パリッシュ
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
- (72)発明者 ニール スクワイアーズ
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
- (72)発明者 ジャンユー スン
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
- (72)発明者 ジェイムズ テイラー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333
- (72)発明者 エリザベス エム. ベーコン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333
- (72)発明者 エダ カナルズ
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
- (72)発明者 イソップ チョー
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
- (72)発明者 チョン ユー. キム
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
- (72)発明者 ジェロミー ジェイ. コテル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333
- (72)発明者 マノイ シー. デサイ

- 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
- (72)発明者 ランダル エル. ハルコム
- 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
- (72)発明者 エバン エス. クリゴウスキー
- アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333
- (72)発明者 スコット イー. レイザーウィズ
- 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
- (72)発明者 リュー チー
- 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
- (72)発明者 リチャード マックマン
- 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
- (72)発明者 ピュン ヒュン-ジャン
- 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
- (72)発明者 ジョセフ エイチ. ソージャー
- 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
- (72)発明者 ジェイムズ ディー. トレンクル
- 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
- (72)発明者 ウィンストン シー. ツェー
- 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
- (72)発明者 ランダル ダブリュー. ビビアン
- 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
- (72)発明者 スコット ディー. シュローダー
- 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
- (72)発明者 ウィリアム ジェイ. ワトキンス
- 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
- (72)発明者 リャンホン スー
- 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
- (72)発明者 ヤン ツェン-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
- (72)発明者 テリー ケラー
- アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333
- (72)発明者 シャオニン シェン
- 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

- (72)発明者 マイケル オニール ハンラハン クラーク
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライ
ブ 333
- (72)発明者 チェーンフン チョウ
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
- (72)発明者 マイケル グラウプ
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
- (72)発明者 ハオルン ジン
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
- (72)発明者 ライアン マクファデン
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
- (72)発明者 マイケル アール. ミッシュ
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
- (72)発明者 サミュエル イー. メトボ
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
- (72)発明者 バートン ダブリュー. フィリップス
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
- (72)発明者 チャンドラセカール ベンカタラマニ
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

F ターム(参考) 4C084 AA02 AA07 BA32 CA59 NA14 ZB331 ZB332
4H045 AA10 AA20 AA30 BA11 EA29 FA10