(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2025年4月3日(03.04.2025)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2025/070690 A1

(51) 国際特許分類:
C07D 211/46 (2006.01)
A61K 31/351 (2006.01)
A61K 31/4025 (2006.01)
A61K 31/438 (2006.01)
A61K 31/4433 (2006.01)
A61K 31/445 (2006.01)
A61K 31/453 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
A61K 31/4545 (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)
A61K 31/506 (2006.01)
A61K 31/5383 (2006.01)
A61K 31/5386 (2006.01)
A61K 31/5517 (2006.01)
A61K 47/55 (2017.01)
A61P 5/42 (2006.01)
A61P 5/46 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)
C07D 309/04 (2006.01)
C07D 309/06 (2006.01)
C07D 401/14 (2006.01)
C07D 405/12 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 471/06 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 487/06 (2006.01)
C07D 498/06 (2006.01)
C07D 498/16 (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2024/034567

(22) 国際出願日： 2024年9月27日(27.09.2024)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

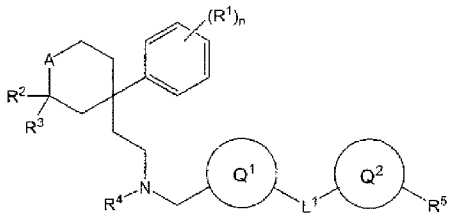
(30) 優先権データ：
特願 2023-169833 2023年9月29日(29.09.2023) JP

(71) 出願人: 第一三共株式会社(**DAIICHI SANKYO COMPANY, LIMITED**) [JP/JP]; 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 (JP).

(72) 発明者: 影治 秀晃 (**KAGEJI, Hideaki**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP). 塚田 智晴 (**TSUKADA, Tomoharu**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP). 辻 貴司(**TSUJI, Takashi**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP). 藤井 正哉(**FUJII, Masaya**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP). 杉本 雄一(**SUGIMOTO, Yuuichi**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP). 土屋 祐人(**TSUCHIYA, Yuto**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP). 村上 慶伍 (**MURAKAMI, Keigo**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP). 井上 英和(**INOUE, Hidekazu**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP). 海老澤 正幸(**EBISAWA, Masayuki**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP). 九

(54) **Title:** 3-PHENYLPROPYLAMINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称： ３－フェニルプロピルアミン誘導体



(1)

(57) **Abstract:** The purpose of the present invention is to provide a novel compound having SF-1 antagonist activity, and a polyfunctional molecule comprising a moiety corresponding to this compound, particularly an SF-1 degrader. The present invention relates to a 3-phenylpropylamine derivative compound represented by formula (1), etc., and a polyfunctional molecule comprising a moiety corresponding to the compound represented by formula (1), etc.

(57) 要約：本発明は、SF-1アンタゴニスト活性を有する新規化合物、当該化合物に相当する部分を含む多官能性分子、特にSF-1分解誘導剤（SF-1 Degrader）を提供することを目的とする。本発明は、式（１）等で表される３－フェニルプロピルアミン誘導体化合物、及び、当該式（１）等で表される化合物に相当する部分を含む多官能性分子に関する。

WO 2025/070690 A1

［続葉有］

鬼 直樹(**KUKI, Naoki**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP). 林 法幸(**HAYASHI, Noriyuki**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP). 松藤 哲義(**MATSUFUJI, Tetsuyoshi**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP). 朝日 尚(**ASAHI, Takashi**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP). 番匠 沙希(**BANJO, Saki**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP). 堤 信二(**TSUTSUMI, Shinji**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP). 下永 真里子(**SHIMONAGA, Mariko**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP). 五十嵐 拓哉(**IGARASHI, Takuya**); 〒1038426 東京都中央区日本橋本町三丁目５番１号 第一三共株式会社内 (JP).

(74) 代理人: 鎌田 光宜, 外(**KAMADA, Mitsunori et al.**); 〒5410044 大阪府大阪市中央区伏見町四丁目１番１号 明治安田生命大阪御堂筋ビル 高島国際特許事務所 (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CV, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IQ, IR, IS, IT, JM, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MU, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, CV, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SC, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, ME, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

一 国際調査報告（条約第21条(3)）

明　細　書

発明の名称 ： ３－フェニルプロピルアミン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、SF-1アンタゴニスト活性を有する新規化合物、当該化合物に相当する部分を含む多官能性分子、特にSF-1分解誘導剤、及びこれらを含有する医薬組成物等に関する。

背景技術

[0002] Steroidogenic factor 1（「SF1」又は「SF-1」とも称する）は、副腎皮質、生殖腺、視床下部、及び下垂体に発現する核内受容体であり、副腎及び生殖腺の発生に重要な分子である（非特許文献1)。SF-1を過剰発現させたマウスにおいて副腎腫瘍が発生すること（非特許文献2)、副腎皮質がん組織においてSF-1タンパク質が過剰発現している例が報告されていること（非特許文献3）から、SF-1が副腎腫瘍の発生や進展に寄与すると考えられている。一方、SF-1は副腎皮質及び精巣においてCYP11A1、CYP17A1等のステロイドホルモン合成酵素発現を制御し、アンドロゲン等のステロイドホルモンの産生を誘導することが示されている（非特許文献4, 5）。前立腺がんの発生及び増殖にはアンドロゲンが重要であり、治療初期においては去勢等のホルモン療法により進行が抑制されるものの、ホルモン療法に抵抗性を示す去勢抵抗性前立腺がんへと進行する。去勢抵抗性前立腺がんの増殖は副腎由来のアンドロゲンに依存することが知られている（非特許文献6)。

[0003] 他方、近年、標的タンパク質に結合する部分と内在性エフェクター分子を動員する部分を、リンカーを介して結合させたヘテロ二官能性分子の有用性が報告されている。ヘテロ二官能性分子は、標的タンパク質と内因性エフェクター分子を物理的に近接させることにより、標的タンパク質に変化を生じさせ、所期の効果を発揮する（非特許文献7)。

[0004] このようなヘテロ二官能性分子を利用する技術の１つとして、Targeted Protein Degradation（TPD）が知られている。TPDは、標的タンパク質の分解を

誘導する技術であり、標的タンパク質に結合するバインダー部分とE3 リガーゼに結合するバインダー部分をリンカーで結合したヘテロ二官能性分子を用いて、細胞内において標的タンパク質とE3 ligaseの複合体形成を誘導し、標的タンパク質のユビキチン化及び分解を誘導することにより強力な生理活性を示す。600種類以上のE3リガーゼが同定されているが、TPDにおいて利用されているものは限られており、特に、セレブロン（CRBN）、Von Hippel-Lindau（VHL）を挙げることができる（非特許文献8)。とりわけ、CRBNに結合するバインダー部分（「CRBNリガンド」とも呼ばれる）は、TPDにおいて汎用されており、その多様な構造や有用性が報告されている（特許文献1-9、非特許文献9）。TPDにおいて標的とされるタンパク質としても多様なものが報告されているが、SF-1を標的とする標的タンパク質分解誘導剤は、これまで報告されていない。

先行技術文献

特許文献

[0005] 特許文献1：国際公開第2017/197051号

特許文献2：国際公開第2018/237026号

特許文献3：国際公開第2019/060693号

特許文献4：国際公開第2019/060742号

特許文献5：国際公開第2019/099868号

特許文献6：国際公開第2019/199816号

特許文献7：国際公開第2020/210630号

特許文献8：国際公開第2022/081927号

特許文献9：国際公開第2022/081928号

非特許文献

[0006] 非特許文献1：Parker KL, Schimmer BP, Steroidogenic factor 1: a key determinant of endocrine development and function. Endocr Rev., 1997; 18: 361-77.

非特許文献2：Doghman M, Karpova T, Rodrigues GA, et al., Increased st

eroidogenic factor-1 dosage triggers adrenocortical cell proliferation and cancer. Mol Endocrinol., 2007; 21: 2968-87.

非特許文献3：Sbiera S, Schmull S, Assie G, et al., High Diagnostic and Prognostic Value of Steroidogenic Factor-1 Expression in Adrenal Tumors. J Clin Endocrinol Metab., 2010; 95: E161-71.

非特許文献4：Relav L, Doghman-Bouguerra M, Rugglero C, Muzzi JCD, Figueiredo BC, Lalli E, Steroidogenic Factor 1, a Goldilocks Transcription Factor from Adrenocortical Organogenesis to Malignancy. Int J Mol Sci., 2023; 24: 3585.

非特許文献5：Lin L, Achermann J, C: Steroidogenic Factor-1 (SF-1, Ad4BP, NR5A1) and Disorders of Testis Development. Sex Dev., 2008; 2: 200-209.

非特許文献6：Attard G, Sarker D, Reid A, Molife R, Parker C, de Bono JS, Improving the outcome of patients with castration-resistant prostate cancer through rational drug development. Br J Cancer., 2006 9; 95: 767-74.

非特許文献7：Liwen Hua, et al., Beyond Proteolysis-Targeting Chimeric Molecules: Designing Heterobifunctional Molecules Based on Functional Effectors. J. Med. Chem., 2022; 65: 8091-8112.

非特許文献8：Chaoguo Cao, et al. Chemistries of bifunctional PROTAC degraders. Chem. Soc. Rev., 2022: 51: 7066-7114.

非特許文献9：Alexander Kazantsev and Mikhail Krasavin, Ligands for cereblon: 2017-2021 patent overview. Expert Opinion on Therapeutic Patents. 2022; 32: 2: 171-190.

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0007] 本発明の課題は、SF-1アンタゴニスト活性を有する新規化合物、当該化合物に相当する部分を含む多官能性分子、特にSF-1分解誘導剤（SF-1 Degrader

）を提供することである。本発明のさらなる課題は、当該化合物又は多官能性分子を含有するSF-1を阻害するための組成物、SF-1の分解を誘導するための組成物、又は医薬組成物を提供することである。本発明の別の課題は、当該化合物又は多官能性分子を投与することを含む、疾患（特に、去勢抵抗性前立腺がん、副腎皮質がん、ライディッヒ腫瘍、ホルモン感受性前立腺がん、乳がん等のがん、クッシング症候群、又は、原発性アルドステロン症）の治療方法を提供することである。本発明のさらなる別の課題は、当該化合物又は多官能性分子の製造において使用できる中間体を提供することである。

課題を解決するための手段

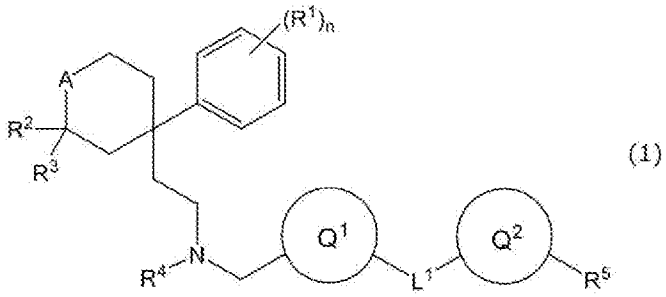
[0008] 本発明者らは、鋭意検討した結果、以下の式（１）等で表される３－フェニルプロピルアミン誘導体化合物が、SF-1アンタゴニスト活性を有することを見出し、また、当該式（１）等で表される化合物に相当する部分を含む多官能性分子が、SF-1タンパク質を分解できること、及び、腫瘍細胞の増殖を阻害できることを見出し、本発明を完成させた。

すなわち本発明は、以下に関するものである。

［１］

下記式（１）：

[0009] [化1]



(1)

[0010] ［式中、

Ａは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{a}－、又は－ＣＲ^{b}Ｒ^{c}－であり、

ここで、

Ｒ^{a}は、水素又はＣ$_{1-3}$アルキルであり、

Ｒ^{b}及びＲ^{c}は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、又はＣ$_{1-3}$アルキルで

あり、及び

前記アルキルは、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

ｎ個のＲ[1]は、それぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、－ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｎ（Ｈ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）$_2$、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルであり、

ここで、

前記アルキル及びアルケニルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換Ｃ$_{1-3}$アルキル及びＣ$_{1-3}$ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記ヘテロシクロアルキルは、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

Ｒ[2]及びＲ[3]は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ$_{2-6}$アルケニルであり、

ここで、

前記アルキル及びアルケニルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

Ｒ[4]は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ[d]（Ｒ[d]は、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-5}$アルケニル、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルを示す）、Ｃ$_{6-12}$アリール、又は６員から１２員のヘテロアリールであり、

ここで、

前記Ｃ$_{1-6}$アルキルは、非置換であるか、或いは、１から３個のハロゲン、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルで置換されており、

前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

環Q^1は、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、C_{3-7}シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環、C_{3-7}シクロアルケン環、或いは３員から７員のヘテロシクロアルケン環であり、

ここで、

前記芳香族炭化水素環、芳香族複素環、シクロアルカン環、ヘテロシクロアルカン環、シクロアルケン環、及びヘテロシクロアルケン環は、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記芳香族複素環、ヘテロシクロアルカン環、及びヘテロシクロアルケン環は、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

L^1は、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、C_{1-3}アルキレン、C_{2-3}アルケニレン、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、又は－ＯＣ（＝Ｏ）－であり、

ここで、

前記アルキレン及びアルケニレンは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

環Q^2は、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、C_{3-7}シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環、C_{3-7}シクロアルケン環、３員から７員のヘテロ

シクロアルケン環、C_{5-12}のスピロシクロアルカン環、或いは５員から１２員のスピロヘテロシクロアルカン環であり、

ここで、

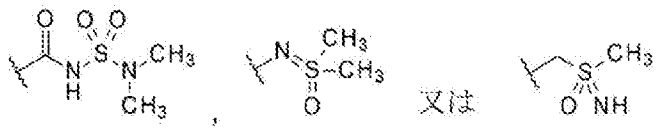
前記芳香族炭化水素環、芳香族複素環、シクロアルカン環、ヘテロシクロアルカン環、シクロアルケン環、ヘテロシクロアルケン環、スピロシクロアルカン環、及びスピロヘテロシクロアルカン環は、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記芳香族複素環、ヘテロシクロアルカン環、ヘテロシクロアルケン環、及びスピロヘテロシクロアルカン環は、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

R^5は、C_{1-6}アルキル、カルボキシ、ヒドロキシ、又は

下記式：

[0011] [化2]



[0012] で表される基であり、

ここで、

前記C_{1-6}アルキルは、非置換であるか、又は、カルボキシ、ヒドロキシ及び－Ｏ－C_{1-6}アルキルからなる群から選択される１から２個の基で置換されており、並びに

ｎは、０から３の整数である］で表される化合物又はその薬学上許容される塩。

［２］

Ａが、－Ｏ－又は－ＣＲ^{b}Ｒ^{c}－である、［１］に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

［３］

ｎ個のＲ^{1}が、それぞれ独立に、ハロゲン、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｎ（Ｈ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）$_{2}$、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する、［１］又は［２］に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

［４］

Ｒ^{2}及びＲ^{3}が、それぞれ独立に、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルである、［１］から［３］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

［５］

Ｒ^{4}が、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^{d}、又は６員から１２員のヘテロアリールであり、

ここで、

前記Ｒ^{d}は、Ｃ$_{1-6}$アルキルであり、

前記Ｃ$_{1-6}$アルキルは、非置換であるか、或いは、１から３個のハロゲン又はＣ$_{3-7}$シクロアルキルで置換されており、並びに

前記ヘテロアリールは、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する、［１］から［４］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

［６］

環Ｑ^{1}が、Ｃ$_{6-12}$の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、Ｃ$_{3-7}$シクロアルカン環、或いはＣ$_{3-7}$シクロアルケン環であり、前記芳香族複素環が、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する、［１］から［５］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

［７］

Ｌ^{1}が、単結合、－Ｏ－、Ｃ$_{1-3}$アルキレン、又は－Ｃ（＝Ｏ）－である、［１］から［６］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

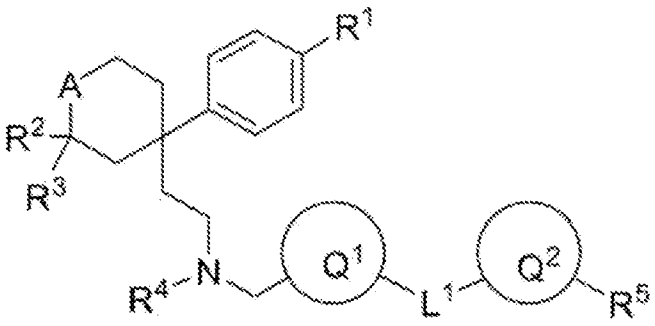
［８］

環Ｑ^{2}が、Ｃ$_{6-12}$の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、Ｃ$_{3-7}$シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環、Ｃ$_{3-7}$シクロアルケン環、或いは５員から１２員のスピロヘテロシクロアルカン環であり、前記ヘテロシクロアルカン環及びスピロヘテロシクロアルカン環は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する、［１］から［７］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

［９］

下記式（１’）：

[0013] [化3]



(1')

[0014] ［式中、

Ａは、－Ｏ－、又は－ＣＦ$_{2}$－であり、

Ｒ^{1}は、ハロゲン、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｎ（Ｈ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）$_{2}$、又は、環員原子として１個の窒素原子を有する４員から６員のヘテロシクロアルキルであり、

Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立に、水素、又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、

Ｒ^{4}は、１から３個のハロゲンで置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、１個のトリフルオロメチルで置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキルメチル、又は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは１個のハロゲンで置換されていてもよい）であり

、

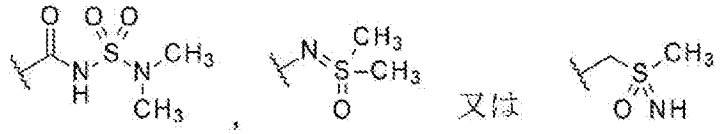
環Ｑ[1]は、ハロゲン及びＣ$_{1-3}$アルキルからなる群より選択される基を１又は２個有していてもよいベンゼン環、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、Ｃ$_{4-7}$シクロアルカン環、或いはＣ$_{4-7}$シクロアルケン環であり、

Ｌ[1]は、単結合、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、

環Ｑ[2]は、１個のハロゲンで置換されていてもよいベンゼン環、Ｃ$_{4-7}$シクロアルカン環、１個のハロゲンで置換されていてもよいＣ$_{4-7}$シクロアルケン環、ピペリジン環、又は7-アザスピロ[3.5]ノナン環であり、並びに

Ｒ[5]は、カルボキシ、ヒドロキシ及び－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルからなる群より選択される基を１又は２個有していてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、カルボキシ、ヒドロキシ、又は、下記式：

[0015] [化4]



[0016] で表される基である]で表される化合物又はその薬学上許容される塩。

［１０］

Ａが、－Ｏ－であり、

Ｒ[2]が、メチルであり、

Ｒ[3]が、メチルであり、

Ｒ[4]が、１から３個のハロゲンで置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、又は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは１個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

環Ｑ[1]が、ハロゲン及びＣ$_{1-3}$アルキルからなる群より選択される基を１個有していてもよいベンゼン環、又は、ピリジン環であり、

Ｌ[1]が、単結合、－Ｏ－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、及び

環Q^2が、ベンゼン環、C_{4-7}シクロアルカン環、又はC_{4-7}シクロアルケン環である、

［９］に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

［１１］

R^1が、メトキシであり、及び

R^4が、3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピルである、

［９］又は［１０］に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

［１２］

下記群：

トランス-4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸、

2-[4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)フェニル]プロパン酸、

{トランス-4-[(5-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}ピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}酢酸、

[トランス-4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキシル]酢酸、

(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸、

[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メタノール、及び

tert-ブチル 4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシレート

から選ばれるいずれか１の化合物又はその薬学上許容される塩。

［１３］

［１］から［１２］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分を含む、多官能性分子。

［１４］

その他の機能性部分をさらに含み、前記化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分が、R^5における任意の箇所において、その他の機能性部分と直接連結しているか、又は、リンカーを介して連結している、［１３］に記載の多官能性分子。

［１５］

その他の機能性部分が、E3リガーゼ結合部分、オートファジー－動員部分（recruiting moiety）、リソソーム－動員部分、キナーゼ－動員部分、ホスファターゼ－動員部分、グリコシルトランスフェラーゼ－動員部分、アセチルトランスフェラーゼ－動員部分、又はADCである、［１４］に記載の多官能性分子。

［１６］

その他の機能性部分が、E3リガーゼ結合部分である、［１４］に記載の多官能性分子。

［１７］

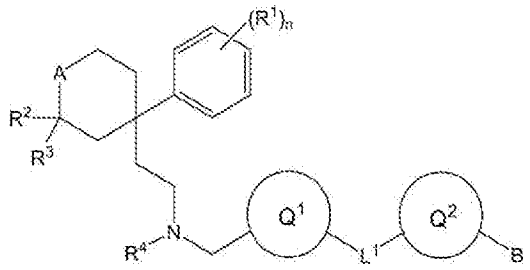
E3リガーゼ結合部分が、セレブロン（CRBN）結合部分である、［１６］に記載の多官能性分子。

［１８］

下記式（２）：

[0017]

[化5]



(2)

[0018] [式中、

Aは、－O－、－S－、－NR^a－、又は－CR^{b}R^c－であり、

ここで、

R^{a}は、水素、又はC$_{1-3}$アルキルであり、

R^{b}及びR^{c}は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、又はC$_{1-3}$アルキルであり、及び

前記アルキルは、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

ｎ個のR^{1}は、それぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、－CN、C$_{1-6}$アルキル、C$_{2-6}$アルケニル、－O－C$_{1-6}$アルキル、－N（H）－C$_{1-3}$アルキル、－N（C$_{1-3}$アルキル）$_2$、C$_{3-7}$シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルであり、

ここで、

前記アルキル及びアルケニルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C$_{1-3}$アルキル及びC$_{1-3}$ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記ヘテロシクロアルキルは、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

R^{2}及びR^{3}は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、C$_{1-6}$アルキル、又はC$_{2-6}$アルケニルであり、

ここで、

前記アルキル及びアルケニルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

R^4は、C_{1-6}アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－R^d（R^dは、C_{1-6}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{3-7}シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルを示す）、C_{6-12}アリール、又は６員から１２員のヘテロアリールであり、

ここで、

前記C_{1-6}アルキルは、非置換であるか、或いは、１から３個のハロゲン、C_{3-7}シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルで置換されており、

前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

環Q^1は、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、C_{3-7}シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環、C_{3-7}シクロアルケン環、或いは３員から７員のヘテロシクロアルケン環であり、

ここで、

前記芳香族炭化水素環、芳香族複素環、シクロアルカン環、ヘテロシクロアルカン環、シクロアルケン環、及びヘテロシクロアルケン環は、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記芳香族複素環、ヘテロシクロアルカン環、及びヘテロシクロアルケ

ン環は、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

L^1は、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、C_{1-3}アルキレン、C_{2-3}アルケニレン、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、又は－ＯＣ（＝Ｏ）－であり、

ここで、

前記アルキレン及びアルケニレンは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

環Q^2は、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、C_{3-7}シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環、C_{3-7}シクロアルケン環、３員から７員のヘテロシクロアルケン環、C_{5-12}のスピロシクロアルカン環、或いは５員から１２員のスピロヘテロシクロアルカン環であり、

ここで、

前記芳香族炭化水素環、芳香族複素環、シクロアルカン環、ヘテロシクロアルカン環、シクロアルケン環、ヘテロシクロアルケン環、スピロシクロアルカン環及びスピロヘテロシクロアルカン環は、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記芳香族複素環、ヘテロシクロアルカン環、ヘテロシクロアルケン環、及びスピロヘテロシクロアルカン環は、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

Ｂは、$－L^2－L^3－L^4－R^6$であり、

L^2は、単結合、C_{1-6}アルキレン、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、$－(CH_2)_k－$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（ｋは１から３の整数を示す）、又は－ＮＨＣ（＝Ｏ）－であり、

L^3は、単結合、C_{1-6}アルキレン、C_{3-6}シクロアルキレン、ピペラジンジイル、ピペラジン-2-オンジイル、ピペリジンジイル、ピロリジンジイル、

アゼチジンジイル、又は3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナンジイルであり、

L^4は、単結合、－ＮＨ－、－Ｎ（－R^7）－（R^7はC_{1-6}アルキルを示す）、－CH_2－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、及び

R^6は、Ｅ３リガーゼ結合部分、オートファジー－動員部分（recruiting moiety）、リソソーム－動員部分、キナーゼ－動員部分、ホスファターゼ－動員部分、グリコシルトランスフェラーゼ－動員部分、アセチルトランスフェラーゼ－動員部分、又はADCであり、

ｎは、０から３の整数である］で表される化合物又はその薬学上許容される塩。

［１９］

Ａが、－Ｏ－、又は－CR^bR^c－である、［１８］に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

［２０］

ｎ個のR^1が、それぞれ独立に、ハロゲン、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｎ（Ｈ）－C_{1-3}アルキル、－Ｎ（C_{1-3}アルキル）$_2$、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する、［１８］又は［１９］に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

［２１］

R^2及びR^3が、それぞれ独立に、水素又はC_{1-6}アルキルである、［１８］から［２０］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

［２２］

R^4が、C_{1-6}アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－R^d、又は６員から１２員のヘテロアリールであり、

ここで、

前記R^dは、C_{1-6}アルキルであり、

前記C_{1-6}アルキルは、非置換であるか、或いは、１から３個のハロゲン

又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されており、並びに

前記ヘテロアリールは、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する、［１８］から［２１］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

［２３］

環Q^1が、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、C_{3-7}シクロアルカン環、或いはC_{3-7}シクロアルケン環であり、前記芳香族複素環が、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する、［１８］から［２２］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

［２４］

L^1が、単結合、－Ｏ－、C_{1-3}アルキレン、又は－Ｃ（＝Ｏ）－である、［１８］から［２３］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

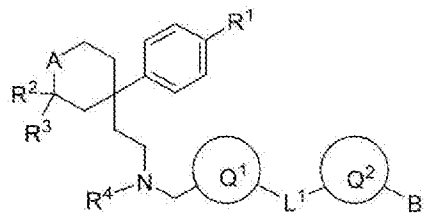
［２５］

環Q^2が、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、C_{3-7}シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環、C_{3-7}シクロアルケン環、或いは５員から１２員のスピロヘテロシクロアルカン環であり、前記ヘテロシクロアルカン環及びスピロヘテロシクロアルカン環は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する、［１８］から［２４］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

［２６］

下記式（２’）：

[0019] [化6]



(2')

[0020] ［式中、

Ａは、－Ｏ－、又は－ＣＦ$_2$－であり、

Ｒ^{1}は、ハロゲン、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｎ（Ｈ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）$_2$、又は、環員原子として１個の窒素原子を有する４員から６員のヘテロシクロアルキルであり、

Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立に、水素、又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、

Ｒ^{4}は、１から３個のハロゲンで置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、１個のトリフルオロメチルで置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキルメチル、又は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは１個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

環Ｑ^{1}は、ハロゲン及びＣ$_{1-3}$アルキルからなる群より選択される基を１又は２個有していてもよいベンゼン環、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、Ｃ$_{4-7}$シクロアルカン環、或いはＣ$_{4-7}$シクロアルケン環であり、

Ｌ^{1}は、単結合、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、

環Ｑ^{2}は、１個のハロゲンで置換されていてもよいベンゼン環、Ｃ$_{4-7}$シクロアルカン環、１個のハロゲンで置換されていてもよいＣ$_{4-7}$シクロアルケン環、ピペリジン環、又は7-アザスピロ[3.5]ノナン環であり、

Ｂは、－Ｌ^2－Ｌ^3－Ｌ^4－Ｒ^{6}であり、

Ｌ^{2}は、単結合、Ｃ$_{1-6}$アルキレン、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－（ＣＨ$_2$）$_k$－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（ｋは１から３の整数を示す）、又は－ＮＨＣ（＝Ｏ）－であり、

Ｌ^{3}は、単結合、Ｃ$_{1-6}$アルキレン、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキレン、ピペラジンジイル、ピペラジン-2-オンジイル、ピペリジンジイル、ピロリジンジイル、アゼチジンジイル、又は3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナンジイルであ

り、

L^4は、単結合、－ＮＨ－、－Ｎ（－R^7）－（R^7はC_{1-6}アルキルを示す）、－CH_2－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、及び

R^6は、Ｅ３リガーゼ結合部分、オートファジー－動員部分（recruiting moiety）、リソソーム－動員部分、キナーゼ－動員部分、ホスファターゼ－動員部分、グリコシルトランスフェラーゼ－動員部分、アセチルトランスフェラーゼ－動員部分、又はADCである］で表される化合物又はその薬学上許容される塩。

［２７］

R^6が、E3リガーゼ結合部分である、［１８］から［２６］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

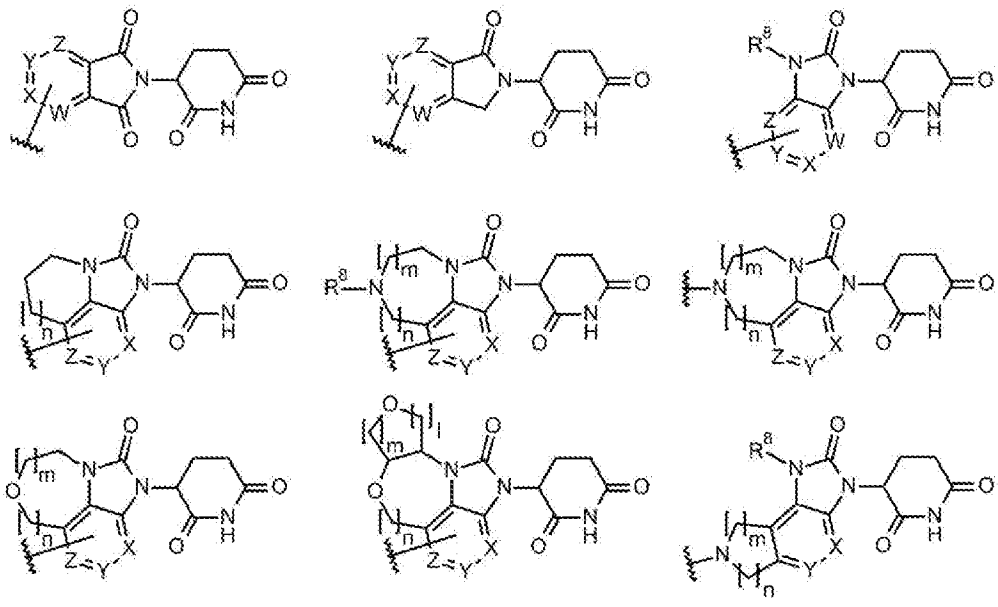
［２８］

E3リガーゼ結合部分が、セレブロン（CRBN）結合部分である、［２７］に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

［２９］

R^6が、下記式：

[0021] [化7]



[0022] ［上記式中、

R^8は、水素、又はC_{1-6}アルキルであり、

W、X、Y、及びZは、それぞれ独立に、窒素原子、又は、ハロゲン、C_{1-6}アルキル及び－O－C_{1-6}アルキルからなる群より選択される基を１個有していてもよい炭素原子であり、

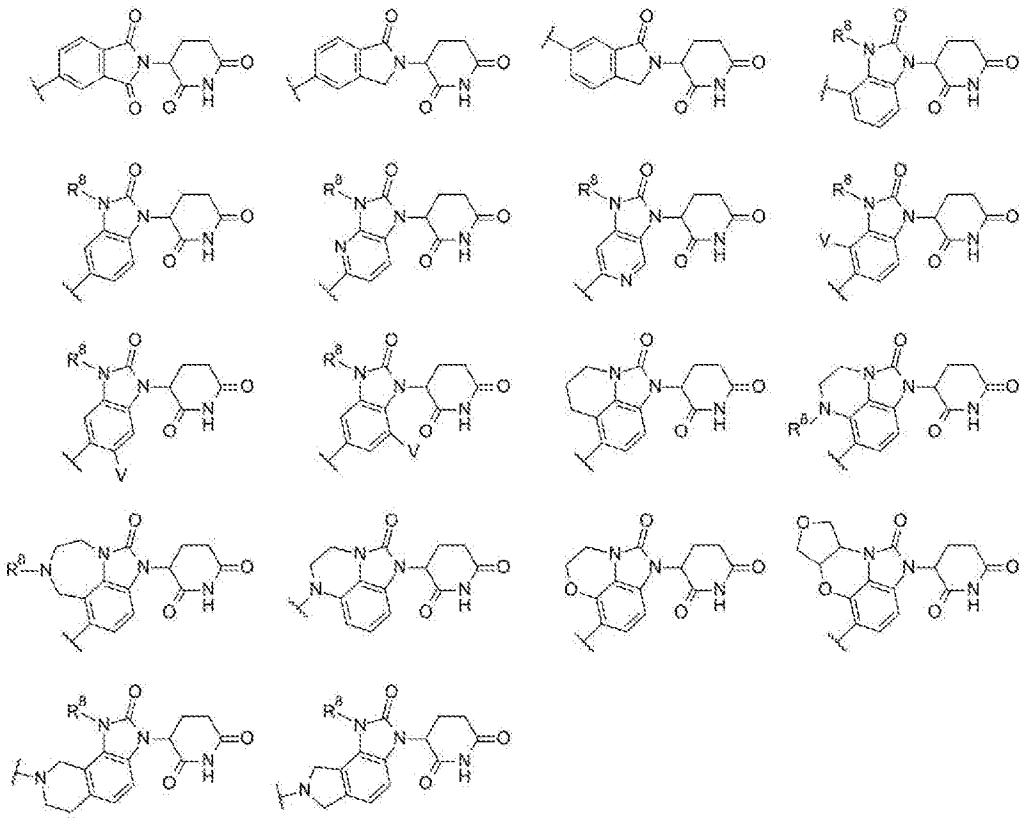
l、m、及びnは、それぞれ独立に０から３の整数を示し、及び

波線は、L^4との結合位置を示す］から選択されるいずれかの基である、［１８］から［２８］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

［３０］

R^6が、下記式：

[0023] [化8]



[0024] ［式中、

R^8は、水素、又はC_{1-6}アルキルであり、

Vは、ハロゲンであり、及び

波線は、L^4との結合位置を示す]から選択されるいずれかの基である、［

２９］に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

［３１］

R^1が、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｏ－C_{1-6}アルキルであり、

R^4が、１から３個のハロゲンで置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、又は、１個のトリフルオロメチルで置換されていてもよいC_{3-6}シクロアルキルメチルであり、

環Q^1が、ハロゲン及びC_{1-6}アルキルからなる群より選択される基を１又は２個有していてもよいベンゼン環、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する９員から１０員の二環性の芳香族複素環、C_{4-7}シクロアルカン環、又はC_{4-7}シクロアルケン環であり、及び

L^1が、単結合、又は－Ｏ－である、

［１８］から［３０］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

［３２］

Ａが、－Ｏ－であり、

R^2が、メチルであり、及び

R^3が、メチルである、

［１８］から［３１］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

［３３］

R^1が、メトキシであり、及び

R^4が、3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピルである、

［１８］から［３２］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

［３４］

環Q^1が、ハロゲンを１個有していてもよいベンゼン環であり、

L^1が、単結合であり、及び

環Ｑ^{2}が、シクロヘキセン環である、

［１８］から［３３］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

［３５］

下記群：

3-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ピペリジン-2,6-ジオン、

(3R)-3-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ピペリジン-2,6-ジオン、

(3S)-3-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ピペリジン-2,6-ジオン、

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン、

(3R)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]

メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン、

(3S)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン、

3-{7-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン、

(3R)-3-{7-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン、

(3S)-3-{7-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン、

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン、

(3R)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメ

チルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン、及び、

(3S)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

から選ばれるいずれか１の化合物又はその薬学上許容される塩。

［３５－２］

下記群：

(3RS)-3-[5-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、

(3R)-3-[5-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、

(3S)-3-[5-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、

(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメ

チルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、

(3R)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、

(3S)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、

(3RS)-3-[7-({1-[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル]ピペリジン-4-イル}アミノ)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、

(3R)-3-[7-({1-[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル]ピペリジン-4-イル}アミノ)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、

(3S)-3-[7-({1-[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル]ピペリジン-4-イル}アミノ)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,

5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、C

(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、

(3R)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、及び、

(3S)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

から選ばれるいずれか１の化合物又はその薬学上許容される塩。

［３６］

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　ベンゼンスルホン酸塩。

［３６－２］

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1

-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　一ベンゼンスルホン酸塩
。

［３６－３］

(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　ベンゼンスルホン酸塩。

［３６－４］

(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　一ベンゼンスルホン酸塩。

［３６－５］

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　ベンゼンスルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.15±0.2、8.30±0.2、10.29±0.2、14.75±0.2、17.19±0.2、20.00±0.2、21.34±0.2、22.68±0.2、23.77±0.2、及び25.23±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶。

［３６－６］

(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピ

ペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　ベンゼンスルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.15±0.2、8.30±0.2、10.29±0.2、14.75±0.2、17.19±0.2、20.00±0.2、21.34±0.2、22.68±0.2、23.77±0.2、及び25.23±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶。

［３７］

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　エタンスルホン酸塩。

［３７－２］

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　一エタンスルホン酸塩。

［３７－３］

(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　エタンスルホン酸塩。

［３７－４］

(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピ

ペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　一エタンスルホン酸塩。

［３７－５］

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　エタンスルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.21±0.2、12.04±0.2、14.87±0.2、17.69±0.2、18.93±0.2、20.41±0.2、22.42±0.2、23.19±0.2、24.13±0.2、及び27.98±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶。

［３７－６］

(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　エタンスルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.21±0.2、12.04±0.2、14.87±0.2、17.69±0.2、18.93±0.2、20.41±0.2、22.42±0.2、23.19±0.2、24.13±0.2、及び27.98±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶。

［３８］

3-{7-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　10-カンフ

ァースルホン酸塩。

［３８－２］

3-{7-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　ー10-カンファースルホン酸塩。

［３８－３］

(3RS)-3-[7-({1-[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル]ピペリジン-4-イル}アミノ)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　10-カンファースルホン酸塩。

［３８－４］

(3RS)-3-[7-({1-[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル]ピペリジン-4-イル}アミノ)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　ー10-カンファースルホン酸塩。

［３８－５］

3-{7-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　１０－カン

ファースルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、3.89±0.2、6.81±0.2、7.68±0.2、8.20±0.2、10.28±0.2、13.15±0.2、15.97±0.2、16.81±0.2、18.58±0.2、及び23.56±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶。

［３８－６］

(3RS)-3-[7-({1-[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル]ピペリジン-4-イル}アミノ)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　10-カンファースルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、3.89±0.2、6.81±0.2、7.68±0.2、8.20±0.2、10.28±0.2、13.15±0.2、15.97±0.2、16.81±0.2、18.58±0.2、及び23.56±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶。

［３９］

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　エタンスルホン酸塩。

［３９－２］

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　一エタンスルホン酸塩。

［３９－３］

(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　エタンスルホン酸塩。

［３９－４］

(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　一エタンスルホン酸塩。

［３９－５］

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　エタンスルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.27±0.2、8.18±0.2、9.88±0.2、13.09±0.2、14.57±0.2、15.80±0.2、16.91±0.2、17.77±0.2、18.87±0.2、及び20.14±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶。

［３９－６］

(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　エタンスルホン酸塩　エタ

ンスルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.27±0.2、8.18±0.2、9.88±0.2、13.09±0.2、14.57±0.2、15.80±0.2、16.91±0.2、17.77±0.2、18.87±0.2、及び20.14±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶。

［４０］

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　サリチル酸塩。

［４０－２］

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　一サリチル酸塩。

［４０－３］

(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　サリチル酸塩。

［４０－４］

(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　一サリチル酸塩。

［４０－５］

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　サリチル酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.20±0.2、4.34±0.2、9.45±0.2、10.97±0.2、13.23±0.2、16.98±0.2、18.09±0.2、20.20±0.2、21.32±0.2、及び25.19±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶。

［４０－６］

(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　サリチル酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.20±0.2、4.34±0.2、9.45±0.2、10.97±0.2、13.23±0.2、16.98±0.2、18.09±0.2、20.20±0.2、21.32±0.2、及び25.19±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶。

［４１］

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　ベンゼンスルホン酸塩。

［４１－２］

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　一ベンゼンスルホン酸塩。

［４１－３］

(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　ベンゼンスルホン酸塩。

［４１－４］

(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　一ベンゼンスルホン酸塩。

［４１－５］

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　ベンゼンスルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.19±0.2、8.87±0.2、10.86±0.2、12.55±0.2、13.05±0.2、14.99±0.2、17.84±0.2、20.62±0.2、21.43±0.2、及び25.27±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶。

［４１－６］

(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　ベンゼンスルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.19±0.2、8.87±0.2、10.86±0.2、12.55±0.2、13.05±0.2、14.99±0.2、17.84±0.2、20.62±0.2、21.43±0.2、及び25.27±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶。

［４２］

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　１０－カンファースルホン酸塩。

［４２－２］

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　－１０－カンファースルホン酸塩。

［４２－３］

(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピ

ペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　１０－カンファースルホン酸塩。

［４２－４］

(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　－１０－カンファースルホン酸塩。

［４２－５］

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　10-カンファースルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.20±0.2、7.82±0.2、11.05±0.2、12.42±0.2、13.34±0.2、15.23±0.2、16.49±0.2、17.86±0.2、20.15±0.2、及び24.36±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶。

［４２－６］

(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　10-カンファースルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.20±0.2、7.82±0.2、11.05±0.2、12.42±

0.2、13.34±0.2、15.23±0.2、16.49±0.2、17.86±0.2、20.15±0.2、及び24.36±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶。

［４３］

［１］から［１２］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩、［１３］から［１７］のいずれか１つに記載の多官能性分子、又は、［１８］から［４２－６］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩、或いはそれらの結晶を含有する、Steroidogenic Factor 1を阻害するための組成物。

［４４］

［１３］から［１７］のいずれか１つに記載の多官能性分子、又は、［１８］から［４２－６］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩、或いはそれらの結晶を含有する、Steroidogenic Factor 1の分解を誘導するための組成物。

［４５］

［１］から［１２］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩、［１３］から［１７］のいずれか１つに記載の多官能性分子、又は、［１８］から［４２－６］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩、或いはそれらの結晶を含有する、医薬組成物。

［４６］

去勢抵抗性前立腺がん、副腎皮質がん、ライディッヒ腫瘍、ホルモン感受性前立腺がん、乳がん、クッシング症候群、又は原発性アルドステロン症を治療するための、［４５］に記載の医薬組成物。

［４６－２］

去勢抵抗性前立腺がん、副腎皮質がん、ライディッヒ腫瘍、ホルモン感受性前立腺がん、クッシング症候群、又は原発性アルドステロン症を治療するための、［４５］に記載の医薬組成物。

［４７］

去勢抵抗性前立腺がん、副腎皮質がん、ライディッヒ腫瘍、ホルモン感受

性前立腺がん、乳がん、クッシング症候群、又は原発性アルドステロン症の治療を必要とする対象に、［１］から［１２］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩、［１３］から［１７］のいずれか１つに記載の多官能性分子、又は、［１８］から［４２－６］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩、或いはそれらの結晶を有効量投与することを特徴とする、去勢抵抗性前立腺がん、副腎皮質がん、ライディッヒ腫瘍、ホルモン感受性前立腺がん、乳がん、クッシング症候群、又は原発性アルドステロン症の治療方法。

［４７－２］

去勢抵抗性前立腺がん、副腎皮質がん、ライディッヒ腫瘍、ホルモン感受性前立腺がん、クッシング症候群、又は原発性アルドステロン症の治療を必要とする対象に、［１］から［１２］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩、［１３］から［１７］のいずれか１つに記載の多官能性分子、又は、［１８］から［４２－６］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩、或いはそれらの結晶を有効量投与することを特徴とする、去勢抵抗性前立腺がん、副腎皮質がん、ライディッヒ腫瘍、ホルモン感受性前立腺がん、クッシング症候群、又は原発性アルドステロン症の治療方法。

［４８］

去勢抵抗性前立腺がん、副腎皮質がん、ライディッヒ腫瘍、ホルモン感受性前立腺がん、乳がん、クッシング症候群、又は原発性アルドステロン症の治療における使用のための、［１］から［１２］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩、［１３］から［１７］のいずれか１つに記載の多官能性分子、又は、［１８］から［４２－６］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩、或いはそれらの結晶。

［４８－２］

去勢抵抗性前立腺がん、副腎皮質がん、ライディッヒ腫瘍、ホルモン感受性前立腺がん、クッシング症候群、又は原発性アルドステロン症の治療にお

ける使用のための、［１］から［１２］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩、［１３］から［１７］のいずれか１つに記載の多官能性分子、又は、［１８］から［４２－６］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩、或いはそれらの結晶。

［４９］

去勢抵抗性前立腺がん、副腎皮質がん、ライディッヒ腫瘍、ホルモン感受性前立腺がん、乳がん、クッシング症候群、又は原発性アルドステロン症の治療のための医薬の製造における、［１］から［１２］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩、［１３］から［１７］のいずれか１つに記載の多官能性分子、又は、［１８］から［４２－６］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩、或いはそれらの結晶の使用。

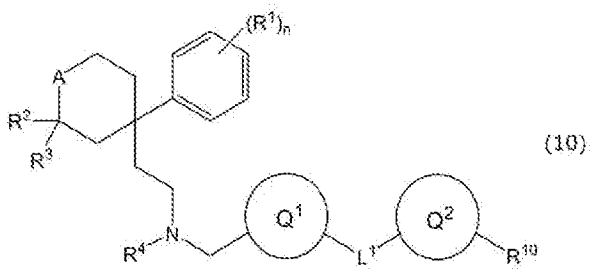
［４９－２］

去勢抵抗性前立腺がん、副腎皮質がん、ライディッヒ腫瘍、ホルモン感受性前立腺がん、クッシング症候群、又は原発性アルドステロン症の治療のための医薬の製造における、［１］から［１２］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩、［１３］から［１７］のいずれか１つに記載の多官能性分子、又は、［１８］から［４２－６］のいずれか１つに記載の化合物又はその薬学上許容される塩、或いはそれらの結晶の使用。

［５０］

下記式（１０）：

[0025] [化9]



(10)

[0026] ［式中、

Aは、－O－、－S－、－NR^{a}－、又は－CR^{b}R^{c}－であり、

ここで、

R^{a}は、水素又はC$_{1-3}$アルキルであり、

R^{b}及びR^{c}は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、又はC$_{1-3}$アルキルであり、及び

前記アルキルは、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

ｎ個のR^{1}は、それぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、－CN、C$_{1-6}$アルキル、C$_{2-6}$アルケニル、－O－C$_{1-6}$アルキル、－N（H）－C$_{1-3}$アルキル、－N（C$_{1-3}$アルキル）$_{2}$、C$_{3-7}$シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルであり、

ここで、

前記アルキル及びアルケニルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C$_{1-3}$アルキル及びC$_{1-3}$ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記ヘテロシクロアルキルは、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

R^{2}及びR^{3}は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、C$_{1-6}$アルキル、又はC$_{2-6}$アルケニルであり、

ここで、

前記アルキル及びアルケニルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

R^{4}は、C$_{1-6}$アルキル、－C（＝O）－R^{d}（R^{d}は、C$_{1-6}$アルキル、C$_{2-5}$アルケニル、C$_{3-7}$シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルを示す）、C$_{6-12}$アリール、又は６員から１２員のヘテロアリールであり、

ここで、

前記C_{1-6}アルキルは、非置換であるか、或いは、１から３個のハロゲン、C_{3-7}シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルで置換されており、

前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

環Q^1は、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、C_{3-7}シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環、C_{3-7}シクロアルケン環、或いは３員から７員のヘテロシクロアルケン環であり、

ここで、

前記芳香族炭化水素環、芳香族複素環、シクロアルカン環、ヘテロシクロアルカン環、シクロアルケン環、及びヘテロシクロアルケン環は、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記芳香族複素環、ヘテロシクロアルカン環及びヘテロシクロアルケン環は、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

L^1は、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、C_{1-3}アルキレン、C_{2-3}アルケニレン、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、又は－ＯＣ（＝Ｏ）－であり、

ここで、

前記アルキレン及びアルケニレンは、それぞれ独立に、非置換であるか

、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

環Q^2は、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、C_{3-7}シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環、C_{3-7}シクロアルケン環、３員から７員のヘテロシクロアルケン環、C_{5-12}のスピロシクロアルカン環、或いは５員から１２員のスピロヘテロシクロアルカン環であり、

ここで、

前記芳香族炭化水素環、芳香族複素環、シクロアルカン環、ヘテロシクロアルカン環、シクロアルケン環、ヘテロシクロアルケン環、スピロシクロアルカン環、及びスピロヘテロシクロアルカン環は、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記芳香族複素環、ヘテロシクロアルカン環、ヘテロシクロアルケン環、及びスピロヘテロシクロアルカン環は、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

R^{10}は、C_{1-6}アルキルであり、

ここで、

前記C_{1-6}アルキルは、１から２個の３員から７員のヘテロシクロアルキルで置換されており、

前記ヘテロシクロアルキルは、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、及び

前記ヘテロシクロアルキルは、無置換であるか、又はアミノ基の保護基で置換されており、並びに

ｎは、０から３の整数である］で表される化合物又はその薬学上許容される塩。

なお、例えば、上記「［１８］から［４２－６］」のように項番号が範囲で示される場合、当該範囲に［３６－３］や［４２－４］のような枝番号を含む項が存在する場合には、当該枝番号を含む項も当該範囲に含まれる。

発明の効果

[0027] 本発明の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、SF-1アンタゴニスト活性を有することから、SF-1アンタゴニスト又はSF-1阻害剤（SF-1 inhibitor）として使用することができる。また、SF-1は、副腎皮質がんや去勢抵抗性前立腺がんといった種々の疾患の発生や進展に関与していることが知られているため、本発明の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、このような疾患の治療用途において使用できる。また、本発明の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、SF-1アンタゴニスト活性を有することから、他の機能性部分と組み合わせることによって、より大きな分子（例えば、多官能性分子）における部分構造として利用することができる。

また、本発明の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、SF-1に特異的に結合するため、SF-1結合剤（SF-1 binder）としても利用可能であり、また、本発明の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分を他の機能性部分と組み合わせることによって、より大きな分子（例えば、多官能性分子）におけるSF-1結合部分（SF-1 binding moiety）として利用することもできる。中でも、本発明の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分及びE3リガーゼ結合部分を含む多官能性分子、特に、本発明の式（２）で表される化合物又はその薬学上許容される塩、或いはそれらの結晶は、SF-1タンパク質を分解でき、及び、腫瘍細胞の増殖を阻害できることから、SF-1阻害剤（SF-1 inhibitor）及びSF-1分解誘導剤（SF-1 degrader）として使用できるほか、副腎皮質がん、去勢抵抗性前立腺がん等のSF-1関連疾患の治療用途に使用できる。

図面の簡単な説明

[0028] [図1]実施例CI1で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント／秒(cps)単位で示し、横軸は回折角度２θの値を示す。

[図2]実施例CJ1で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント／秒(cps)単位で示し、横軸は回折角度２θの値を示す。

[図3]実施例CK1で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント／秒(cps)単位で示し、横軸は回折角度２θの値を示す。

[図4]実施例CL1で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント／秒(cps)単位で示し、横軸は回折角度２θの値を示す。

[図5]実施例CM1で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント／秒(cps)単位で示し、横軸は回折角度２θの値を示す。

[図6]実施例CN1で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント／秒(cps)単位で示し、横軸は回折角度２θの値を示す。

[図7]実施例CO1で得られた結晶の粉末X線回折図。図の縦軸は、回折強度をカウント／秒(cps)単位で示し、横軸は回折角度２θの値を示す。

発明を実施するための形態

[0029] ＜１．定義＞

別段の定義がない限り、本明細書で使用するすべての技術用語及び科学用語は、当業者によって一般的に理解されているのと同じ意味を有する。ある用語について、本明細書で定義した意味と、当業者によって一般的に理解されている意味に矛盾が生じる場合には、本明細書で定義した意味が優先される。好ましい方法及び材料を以下に記載するが、本明細書に記載されたものと類似又は等価の方法及び材料を本発明の実施又は試験に使用することができる。本明細書に記載したすべての参考文献（特許文献及び非特許文献を含む）は、その全体が参照により本明細書に組み込まれる。本明細書に開示される材料、方法、及び実施例は、例示に過ぎず、限定することを意図しない。

[0030] 本明細書において、Steroidogenic factor 1は、NR5A1遺伝子によりコードされる蛋白質を意味し、略称または同義語として、SF-1、hSF-1、SF1、Ad4BP、AD4BP、ELP、FTZ1、TZF1、POF7、SPGF8、SRXX4、又はSRXY3と表記されることがある。

[0031] 本明細書において、「アンタゴニスト」は、他の物質の作用・活性・効果を低減、妨害、又は無効化する物質を意味する。したがって、本明細書にお

いて、「SF-1アンタゴニスト」は、SF-1の作用・活性・効果を低減、妨害、又は無効化する物質を意味する。

[0032] 本明細書において、「ハロゲン」は、フッ素原子（Ｆ）、塩素原子（Ｃｌ）、臭素原子（Ｂｒ）、及びヨウ素原子（Ｉ）を意味する。

[0033] 本明細書において、「アルキル」は、直鎖又は分岐鎖のアルキルを意味する。本明細書において、「C_{1-6}アルキル」は、１から６個の炭素原子を有するアルキルを意味し、「C_{1-3}アルキル」は、１から３個の炭素原子を有するアルキルを意味する。「アルキル」としては、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｉ－ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、ｎ－ヘキシル等を挙げることができるが、これらに限定されない。

[0034] 本明細書において、「アルキレン」は、直鎖又は分岐鎖アルキレンを意味する。本明細書において、「C_{1-6}アルキレン」は、１から６個の炭素原子を有するアルキレンを意味し、「C_{1-3}アルキレン」は、１から３個の炭素原子を有するアルキレンを意味する。「アルキレン」としては、例えば、メチレン、エチレン、ｎ－プロピレン、ｉ－プロピレン、ｎ－ブチレン、ｉ－ブチレン、ｓ－ブチレン、ｔ－ブチレン、ｎ－ペンチレン、ｎ－ヘキシレン等を挙げることができるが、これらに限定されない。

[0035] 本明細書において、「アルケニル」は、直鎖又は分岐鎖のアルケニルを意味する。本明細書において、「C_{2-6}アルケニル」は、２から６個の炭素原子を有するアルケニルを意味し、「C_{2-5}アルケニル」は、２から５個の炭素原子を有するアルケニルを意味する。「アルケニル」としては、例えば、エテニル（ビニル）、１－プロペニル、２－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル、３－ブテニル、ブター２，３－ジエニル、ペンテニル、ヘキセニル等を挙げることができるが、これらに限定されない。

[0036] 本明細書において、「アルケニレン」は、直鎖又は分岐鎖のアルケニレンを意味する。本明細書において、「C_{2-3}アルケニレン」は、２から３個の炭素原子を有するアルケニレンを意味する。「アルケニレン」としては、例え

ば、エテニレン（ビニレン）、１－プロペニレン、２－プロペニレン、１－ブテニレン、２－ブテニレン、３－ブテニレン、ブタ－２，３－ジエニレン、ペンテニレン、ヘキセニレン等を挙げることができるが、これらに限定されない。

[0037] 本明細書において、「ハロアルキル」は、１つ以上のハロゲンで置換されたアルキルを意味し、「C_{1-3}ハロアルキル」は、１つ以上のハロゲンで置換されたC_{1-3}アルキルを意味するする。「ハロアルキル」としては、例えば、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、モノフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、テトラフルオロエチル、モノフルオロエチル、トリフルオロエチル、トリクロロメチル等を挙げることができるが、これらに限定されない。

[0038] 本明細書において、「芳香族炭化水素環」は、環のうちの少なくとも１つが芳香族環である単環式又は多環式の炭化水素環を意味する。本明細書において、「アリール」は、芳香族炭化水素環から誘導される基を意味する。「C_{6-12}アリール」は、６員から１２個の炭素原子を環員原子として含むアリールを意味し、「C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環」は、６員から１２個の炭素原子を環員原子として含む単環性又は二環性の芳香族炭化水素環を意味する。「芳香族炭化水素環」としては、例えば、ベンゼン、インデン、ナフタレン、アントラセン等を挙げることができるが、これらに限定されない。「アリール」としては、例えば、フェニル、インデニル、ナフチル、アントリル等を挙げることができるが、これらに限定されない。

[0039] 本明細書において、「芳香族複素環」は、環員原子として、炭素以外の原子、例えば、窒素、酸素及び硫黄から選択される１又は複数のヘテロ原子を含む、環のうちの少なくとも１つが芳香族環である単環式又は多環式の環を意味する。本明細書において、「ヘテロアリール」は、芳香族複素環から誘導される基を意味する。「６員から１２員のヘテロアリール」は、６から１２個の環員原子からなるヘテロアリールを意味し、「６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環」は、６から１２個の環員原子からなる単環性

又は二環性の芳香族複素環を意味する。「芳香族複素環」としては、例えば、チオフェン、ピロール、ピラゾール、トリアゾール、オキザゾール、オキサジアゾール、チアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジン、キノリン、キノキサリン、ベンゾチオフェン、ベンゾイミダゾール、ベンゾトリアゾール、ベンゾフラン等を挙げることができるが、これらに限定されない。「ヘテロアリール」としては、例えば、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、トリアゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジル、ピラジニル、キノリル、キノキサリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾフラニル等を挙げることができるが、これらに限定されない。

[0040] 本明細書において、「環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール」としては、例えば、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル等を挙げることができる。

[0041] 本明細書において、「環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環」としては、例えば、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、

ピリダジンのような６員環；アゼピン、1,2-ジアゼピン、1,3-ジアゼピン、1,4-ジアゼピンのような７員環；アゾシンのような８員環；アゾニンのような９員環；インドール、イソインドール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、イミダゾピリジン（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジンを含む）のような６／５員の縮合環；並びにキノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、シンノリンのような６／６員の縮合環を挙げることができるが、これらに限定されない。本明細書において、「環員原子として１又は２個の窒素原子を有する９から１０員の二環性の芳香族複素環」としては、例えば、インドール、イソインドール、インダゾール、ベンゾイミダゾール、イミダゾピリジン（イミダゾ［１，２－ａ］ピリジンを含む）のような６／５員の縮合環；並びにキノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、シンノリンのような６／６員の縮合環を挙げることができるが、これらに限定されな

い。

[0042] 本明細書において、「シクロアルカン環」は、不飽和結合を含まない炭化水素環を意味する。本明細書において、「シクロアルキル」は、シクロアルカン環から誘導される１価の基を意味する。「シクロアルカン環」は、単環式シクロアルカン、縮合二環式シクロアルカン、スピロ環、又は環の２つの隣接しない原子が１、２、３又は４個の炭素原子のアルキレン橋によって連結されている架橋シクロアルカンであってよい。本明細書において、「C_{3-7}シクロアルカン環」及び「C_{4-7}シクロアルカン環」は、それぞれ、３から７個及び４から７個の炭素原子を有するシクロアルカン環を意味し、「C_{3-7}シクロアルキル」及び「C_{3-6}シクロアルキル」は、それぞれ、３から７個及び３から６個の炭素原子を有するシクロアルキルを意味し、「C_{5-12}のスピロシクロアルカン環」は、５から１２個の炭素原子を有するスピロシクロアルカン環を意味する。「シクロアルカン環」としては、例えば、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン等を挙げることができる。

[0043] 本明細書において、「シクロアルキレン」は、シクロアルカン環から誘導される２価の基を意味する。本明細書において、「C_{3-6}シクロアルキレン」とは、３から６個の炭素原子を有するシクロアルキレンを意味する。「シクロアルキレン」としては、例えば、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロヘキシレン等を挙げることができるが、これらに限定されない。

[0044] 本明細書において、「シクロアルケン環」は、少なくとも１つの炭素－炭素二重結合を含む炭化水素環を意味する。本明細書において、「シクロアルケン環」は、単環式シクロアルケン、縮合二環式シクロアルケン、又は環の２つの隣接しない原子が１、２、３又は４個の炭素原子のアルキレン橋によって連結されている架橋シクロアルケンであってよい。本明細書において、「C_{3-7}シクロアルケン環」は、３から７個の炭素原子を有するシクロアルケン環を意味し、「C_{4-7}シクロアルケン環」は、４から７個の炭素原子を有するシクロアルケン環を意味する。「シクロアルケン環」としては、例えば、

シクロブテン、シクロブタジエン、シクロペンテン、シクロペンタジエン、シクロヘキセン、1,3-シクロヘキサジエン、1,4-シクロヘキサジエン、シクロヘプテン、1,3-シクロヘプタジエン、1,4-シクロヘプタジエン、シクロヘプタトリエン等を挙げることができるが、これらに限定されない。

[0045] 本明細書において、「ヘテロシクロアルカン環」は、環員原子として、炭素以外の原子、例えば、窒素、酸素及び硫黄から選択される１又は複数のヘテロ原子を含む飽和環を意味する。本明細書において、「ヘテロシクロアルキル」は、ヘテロシクロアルカン環から誘導される１価の基を意味する。「ヘテロシクロアルカン環」は、単環式ヘテロシクロアルカン、縮合二環式ヘテロシクロアルカン、スピロ環、又は環の２つの隣接しない原子が１、２、３又は４個の炭素原子のアルキレン橋によって連結されている架橋ヘテロシクロアルカンであってよい。本明細書において、「３員から７員のヘテロシクロアルカン環」は、環員原子として炭素原子及びヘテロ原子を合わせて３から７個有するヘテロシクロアルカン環を意味し、「５員から１２員のスピロヘテロシクロアルカン環」は、環員原子として炭素原子及びヘテロ原子を合わせて５から１２個有するスピロヘテロシクロアルカン環を意味し、「３員から７員のヘテロシクロアルキル」は、環員原子として炭素原子及びヘテロ原子を合わせて３から７個有するヘテロシクロアルキルを意味する。「ヘテロシクロアルキル」としては、例えば、オキシラニル、チアアルニル、アジリジニル、オキセタニル、チアタニル、アゼチジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピラニル、テトラヒドロチオピラニル、チオピラニル、ピペリジニル、１，４－ジオキサニル、１，４－オキサチアニル、モルホリニル、チオモルホリニル、１，４－ジチアニル、ピペラジニル、１，４－アザチアニル、オキセパニル、チエパニル、アゼパニル、１，４－ジオキセパニル、１，４－オキサチエパニル、１，４－オキサアゼパニル、１，４－ジチエパニル、１，４－チエアゼパニル、１，４－アザホスフィナニル、１，４－ジアゼパニル、１，２－テトラヒドロチアジン－２－イル、１，３－テトラヒドロチアジン

－３－イル、テトラヒドロチアジアジニル、１，２－テトラヒドロジアジン－２－イル、１，３－テトラヒドロジアジン－１－イル、テトラヒドロアゼピニル、クロマニル、クロメニル、イソオキサゾリジニル、１，３－オキサゾリジン－３－イル、イソチアゾリジニル、１，３－チアゾリジン－３－イル、１，２－ピラゾリジン－２－イル、１，３－ピラゾリジン－１－イル、７－オキサ－１－アザ－スピロ［４，４］ノナニル、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサニル、インドリニル、ジヒドロインドリニル、オクタヒドロ－１Ｈ－インドリル、オクタヒドロ－２Ｈ－ピリド［１，２－ａ］ピラジニル、３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタニル、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニル、１，２，３，４－テトラヒドロピリジニル、１，２，５，６－テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］アゼピニル等を挙げることができる。

[0046] 本明細書において、「ヘテロシクロアルケン環」は、炭素以外の原子、例えば、窒素、酸素、及び硫黄から選択される１又は複数のヘテロ原子を含み、少なくとも１つの二重結合を含む環を意味する。「ヘテロシクロアルケン環」は、単環式ヘテロシクロアルケン、縮合二環式ヘテロシクロアルケン、スピロ環、又は環の２つの隣接しない原子が１、２、３又は４個の炭素原子のアルキレン橋によって連結されている架橋ヘテロシクロアルケンであってよい。本明細書において、「３員から７員のヘテロシクロアルケン環」は、環員原子として炭素原子及びヘテロ原子を合わせて３から７個有するヘテロシクロアルケン環を意味する。「ヘテロシクロアルケン環」としては、例えば、イミダゾリン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ピラン、チオピラン、ジヒドロピラン、ジヒドロフラン、ジヒドロピラジン、オクタヒドロキノリン、オクタヒドロイソキノリン、ジヒドロチオフェン、ジヒドロピロリン等を挙げることができるが、これらに限定されない。

[0047] 本明細書においては、特に断らない限り、当業者にとって明らかなように、記号：

[0048]

[化10]



[0049] は、紙面の向こう側（α－配置）に結合していることを意味し、記号：

[0050] [化11]



[0051] は、紙面の手前側（β－配置）に結合していることを意味する。

また、*を付した立体表示記号（例えば、Ｒ*、Ｓ*等）は、その不斉中心の相対立体配置を示す。相対立体配置は構造上、記号：

[0052] [化12]



[0053] により表記される。

[0054] 本明細書において、「薬学上許容される」とは、著しい毒性を有さず、医薬組成物として使用され得ることを意味する。したがって、本明細書において、「薬学上許容される塩」とは、著しい毒性を有さず、医薬組成物として使用され得る塩を意味する。

[0055] 本発明において、「(3RS)-3-[5-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン」は、「3-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ピペリジン-2,6-ジオン」と同一の化合物を意味する。

[0056] 本発明において、「(3R)-3-[5-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジ

メチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン」は、「(3R)-3-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ピペリジン-2,6-ジオン」と同一の化合物を意味する。

[0057] 本発明において、「(3S)-3-[5-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン」は、「(3S)-3-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ピペリジン-2,6-ジオン」と同一の化合物を意味する。

[0058] 本発明において、「(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン」は、「3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン」と同一の化合物を意味する。

[0059] 本発明において、「(3R)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン」は、「(3R)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン」と同一の化合物を意味する。

[0060] 本発明において、「(3S)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン」は、「(3S)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン」と同一の化合物を意味する。

[0061] 本発明において、「(3RS)-3-[7-({1-[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル]ピペリジン-4-イル}アミノ)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン」は、「3-{7-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニ

ル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン」と同一の化合物を意味する。

[0062] 本発明において、「(3R)-3-[7-({1-[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル]ピペリジン-4-イル}アミノ)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン」は、「(3R)-3-{7-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン」と同一の化合物を意味する。

[0063] 本発明において、「(3S)-3-[7-({1-[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル]ピペリジン-4-イル}アミノ)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン」は、「(3S)-3-{7-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン」と同一の化合物を意味する。

[0064] 本発明において、「(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]

-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン」は、「3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン」と同一の化合物を意味する。

[0065] 本発明において、「(3R)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン」は、「(3R)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン」と同一の化合物を意味する。

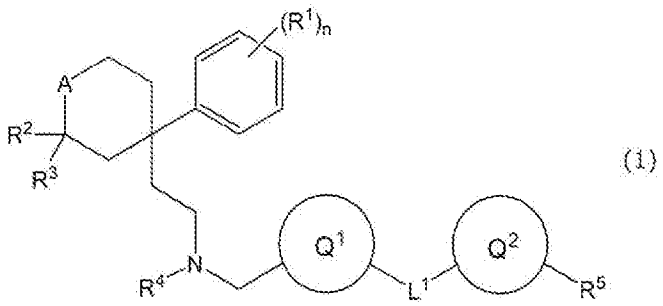
[0066] 本発明において、「(3S)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン」は、「(3S)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4

-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン」と同一の化合物を意味する。

[0067] ＜２．SF-1アンタゴニスト＞

本発明の一態様において、下記式（１）：

[0068] [化13]



(1)

[0069] [式中、

Ａは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{a}－、又は－ＣＲ^{b}Ｒ^{c}－であり、

ここで、

Ｒ^{a}は、水素、又はＣ$_{1-3}$アルキルであり、

Ｒ^{b}及びＲ^{c}は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、又はＣ$_{1-3}$アルキルであり、及び

前記アルキルは、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

ｎ個のＲ^{1}は、それぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、－ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｎ（Ｈ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）$_{2}$、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルであり、

ここで、

前記アルキル及びアルケニルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換Ｃ$_{1-3}$アルキル及びＣ$_{1-3}$ハロアルキ

ルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記ヘテロシクロアルキルは、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

R^2及びR^3は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、又はC_{2-6}アルケニルであり、

ここで、

前記アルキル及びアルケニルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

R^4は、C_{1-6}アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－R^d（R^dは、C_{1-6}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{3-7}シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルを示す）、C_{6-12}アリール、又は６員から１２員のヘテロアリールであり、

ここで、

前記C_{1-6}アルキルは、非置換であるか、或いは、１から３個のハロゲン、C_{3-7}シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルで置換されており、

前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

環Q^1は、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、C_{3-7}シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環、C_{3-7}シクロアルケン環、或いは３員から７員のヘテロシクロアルケン環であり、

ここで、

前記芳香族炭化水素環、芳香族複素環、シクロアルカン環、ヘテロシク

ロアルカン環、シクロアルケン環、及びヘテロシクロアルケン環は、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記芳香族複素環、ヘテロシクロアルカン環、及びヘテロシクロアルケン環は、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

L^1は、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、C_{1-3}アルキレン、C_{2-3}アルケニレン、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、又は－ＯＣ（＝Ｏ）－であり、

ここで、

前記アルキレン及びアルケニレンは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

環Q^2は、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、C_{3-7}シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環、C_{3-7}シクロアルケン環、３員から７員のヘテロシクロアルケン環、C_{5-12}のスピロシクロアルカン環、或いは５員から１２員のスピロヘテロシクロアルカン環であり、

ここで、

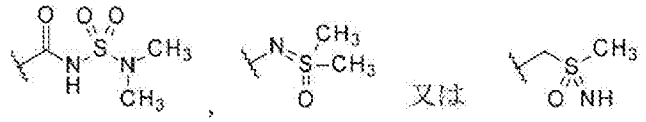
前記芳香族炭化水素環、芳香族複素環、シクロアルカン環、ヘテロシクロアルカン環、シクロアルケン環、ヘテロシクロアルケン環、スピロシクロアルカン環、及びスピロヘテロシクロアルカン環は、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記芳香族複素環、ヘテロシクロアルカン環、ヘテロシクロアルケン環、及びスピロヘテロシクロアルカン環は、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

R^5は、C_{1-6}アルキル、カルボキシ、ヒドロキシ、又は

下記式：

[0070] [化14]



[0071] で表される基であり、

ここで、

前記C_{1-6}アルキルは、非置換であるか、又は、カルボキシ、ヒドロキシ及び－Ｏ－C_{1-6}アルキルからなる群から選択される１から２個の基で置換されており、並びに

ｎは、０から３の整数である]で表される化合物又はその薬学上許容される塩が提供される。

[0072] 本発明の一態様において、上記式（１）におけるＡは、－Ｏ－、－Ｓ－、又は－ＣＲ^{b}Ｒ^{c}－であり、好ましくは、－Ｏ－、又は－ＣＲ^{b}Ｒ^{c}－であり、より好ましくは、－Ｏ－、又は－CF_2－であり、特に好ましくは、－Ｏ－である。

[0073] 本発明の一態様において、上記式（１）におけるＲ^{a}は、水素、又はC_{1-2}アルキルであり、好ましくは、水素、又はメチルであり、より好ましくは、水素である。

[0074] 本発明の一態様において、上記式（１）におけるＲ^{b}及びＲ^{c}は、それぞれ独立に、水素、又はハロゲンであり、好ましくは、ハロゲンであり、より好ましくは、Ｆである。

[0075] 本発明の一態様において、上記式（１）におけるｎ個のＲ^{1}は、それぞれ独立に、ハロゲン、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｎ（Ｈ）－C_{1-3}アルキル、－Ｎ（C_{1-3}アルキル）$_2$、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルであり（ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する）、本発明の別の一態様において、上記式（１）におけるｎ個のＲ^{1}は、それぞれ独立に、ハロゲン、１から３個のハロゲンで置換されていても

よい－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｎ（Ｈ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）$_2$、又は、環員原子として１個の窒素原子を有する４員から６員のヘテロシクロアルキルであり、好ましくは、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）$_2$、又は、環員原子として１個の窒素原子を有する４員から６員のヘテロシクロアルキルであり、より好ましくは、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルであり、さらに好ましくは、－Ｏ－Ｃ$_{1-3}$アルキルであり、最も好ましくは、メトキシである。

[0076] 本発明の一態様において、上記式（１）におけるＲ^{2}は、水素、又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、好ましくは、Ｃ$_{1-3}$アルキルであり、より好ましくは、メチル、又はエチルであり、さらに好ましくは、メチルである。

[0077] 本発明の一態様において、上記式（１）におけるＲ^{3}は、水素、又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、好ましくは、Ｃ$_{1-3}$アルキルであり、より好ましくは、メチル、又はエチルであり、さらに好ましくは、メチルである。

[0078] 本発明の一態様において、上記式（１）におけるＲ^{4}は、非置換であるか、或いは、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキルで置換されているＣ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、又は６員から１２員のヘテロアリール（前記ヘテロアリールは、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する）であり、本発明の別の一態様において、上記式（１）におけるＲ^{4}は、１から３個のハロゲンで置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、１個のトリフルオロメチルで置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキルメチル、又は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは１個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、好ましくは、１から３個のハロゲンで置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、又は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは１個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、より好ましくは、3,3,3-トリフル

オロ-2,2-ジメチルプロピル、又は１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキルであり、最も好ましくは、3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピルである。

[0079] 本発明の一態様において、上記式（１）における環Ｑ^{1}は、Ｃ$_{6-12}$の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環（当該芳香族複素環は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する）、Ｃ$_{3-7}$シクロアルカン環、或いはＣ$_{3-7}$シクロアルケン環であり、本発明の別の一態様において、上記式（１）における環Ｑ^{1}は、ハロゲン及びＣ$_{1-3}$アルキルからなる群より選択される基を１又は２個有していてもよいベンゼン環、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、Ｃ$_{4-7}$シクロアルカン環、或いはＣ$_{4-7}$シクロアルケン環であり、好ましくは、ハロゲン及びＣ$_{1-3}$アルキルからなる群より選択される置換基を１個有していてもよいベンゼン環、又は、ピリジン環であり、より好ましくは、ハロゲン及びＣ$_{1-3}$アルキルからなる群より選択される置換基を１個有していてもよいベンゼン環であり、特に好ましくは、ベンゼン環である。

[0080] 本発明の一態様において、上記式（１）におけるＬ^{1}は、好ましくは、単結合、－Ｏ－、Ｃ$_{1-3}$アルキレン-、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、より好ましくは、単結合、－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、さらに好ましくは、単結合、－Ｏ－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、特に好ましくは、単結合である。

[0081] 本発明の一態様において、上記式（１）における環Ｑ^{2}は、Ｃ$_{6-12}$の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、Ｃ$_{3-7}$シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環（前記ヘテロシクロアルカン環は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する）、Ｃ$_{3-7}$シクロアルケン環、或いは５員から１２員のスピロヘテロシクロアルカン環（前記スピロヘテロシクロアルカン環は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する）であり、本発明の別の一態様において、上記式（１）における環Ｑ^{2}は、１個のハロゲンで置換され

ていてもよいベンゼン環、C_{4-7}シクロアルカン環、１個のハロゲンで置換されていてもよいC_{4-7}シクロアルケン環、ピペリジン環、又は7-アザスピロ[3.5]ノナン環であり、好ましくは、ベンゼン環、C_{4-7}シクロアルカン環、又はC_{4-7}シクロアルケン環であり、さらに好ましくは、C_{4-7}シクロアルケン環である。

[0082] 本発明の一態様において、上記式（１）におけるR^5は、好ましくは、カルボキシ、又は、カルボキシ、ヒドロキシ及び－Ｏ－C_{1-6}アルキルからなる群から選択される１から２個の基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、より好ましくは、カルボキシ、又は、カルボキシ及びヒドロキシからなる群から選択される１個の基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、さらに好ましくは、カルボキシ及びヒドロキシからなる群から選択される１個の基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルである。

[0083] 本発明の一態様において、上記式（１）において、

Ａが、－Ｏ－であり、

R^2が、メチルであり、

R^3が、メチルであり、

R^4が、１から３個のハロゲンで置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｃ（＝Ｏ）－C_{1-6}アルキル、又は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、１個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

環Q^1が、ハロゲン及びC_{1-3}アルキルからなる群より選択される置換基を１個有していてもよいベンゼン環、又は、ピリジン環であり、

L^1が、単結合、－Ｏ－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、及び

環Q^2が、ベンゼン環、C_{4-7}シクロアルカン環、又はC_{4-7}シクロアルケン環である、化合物又はその薬学上許容される塩が提供される。

[0084] 本発明の別の一態様において、上記式（１）において、

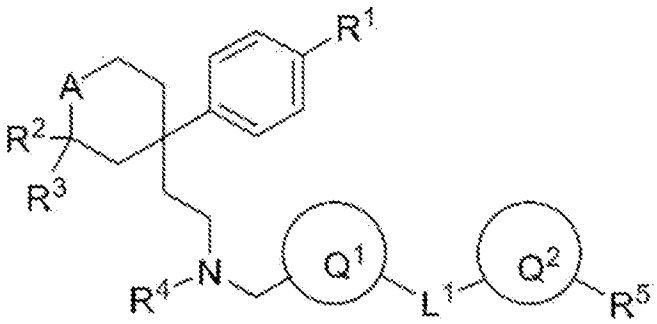
R^1が、メトキシであり、及び

R^4が、3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピルである、化合物又はそ

の薬学上許容される塩が提供される。

[0085] 本発明の別の一態様において、式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、以下の式（１’）で表される化合物又はその薬学上許容される塩である。したがって、本発明の一態様において、下記式（１’）：

[0086] [化15]



(1')

[0087] ［式中、

Ａは、－Ｏ－、又は－ＣＦ$_2$－であり、

Ｒ^{1}は、ハロゲン、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｎ（Ｈ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）$_2$、又は、環員原子として１個の窒素原子を有する４員から６員のヘテロシクロアルキルであり、

Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立に、水素、又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、

Ｒ^{4}は、１から３個のハロゲンで置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、１個のトリフルオロメチルで置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキルメチル、又は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、１個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

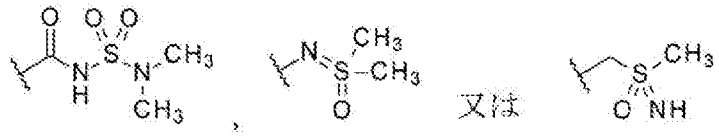
環Ｑ^{1}は、ハロゲン及びＣ$_{1-3}$アルキルからなる群より選択される基を１又は２個有していてもよいベンゼン環、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、Ｃ$_{4-7}$シクロアルカン環、或いはＣ$_{4-7}$シクロアルケン環であり、

L^1は、単結合、－Ｏ－、－CH_2－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、

環Q^2は、１個のハロゲンで置換されていてもよいベンゼン環、C_{4-7}シクロアルカン環、１個のハロゲンで置換されていてもよいC_{4-7}シクロアルケン環、ピペリジン環、又は7-アザスピロ[3.5]ノナン環であり、並びに

R^5は、カルボキシ、ヒドロキシ及び－Ｏ－C_{1-6}アルキルからなる群より選択される基を１又は２個有していてもよいC_{1-6}アルキル、カルボキシ、ヒドロキシ、又は、下記式：

[0088] [化16]



[0089] で表される基である]で表される化合物又はその薬学上許容される塩が提供される。

[0090] 式（１’）は、式（１）の下位概念に相当するものであることから、上記における式（１）における各基についての定義、説明、好ましい態様等は、全て、式（１’）における各基についても適用される。また、本明細書において、特に留保なく「式（１）で表される化合物」と言及した場合、これは、「式（１’）で表される化合物」も含む概念、言い換えれば、「式（１）及び式（１’）で表される化合物」を意味するものである。

[0091] 本発明の別の一態様において、上記式（１’）において、

Ａが、－Ｏ－であり、

R^2が、メチルであり、

R^3が、メチルであり、

R^4が、１から３個のハロゲンで置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｃ（＝Ｏ）－C_{1-6}アルキル、又は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、１個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

環Q^1が、ハロゲン及びC_{1-3}アルキルからなる群より選択される置換基を

１個有していてもよいベンゼン環、又は、ピリジン環であり、

L^1が、単結合、－Ｏ－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、及び

環Q^2が、ベンゼン環、C_{4-7}シクロアルカン環、又はC_{4-7}シクロアルケン環である、化合物又はその薬学上許容される塩が提供される。

[0092] 本発明のさらなる別の一態様において、上記式（１’）において、

R^1が、メトキシであり、及び

R^4が、3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピルである、化合物又はその薬学上許容される塩が提供される。

[0093] 本発明のさらなる別の一態様において、下記群：

トランス-4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸、

2-[4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)フェニル]プロパン酸、

{トランス-4-[(5-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}ピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}酢酸、

[トランス-4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキシル]酢酸、

(4R)-2’-フルオロ-4’-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸、

[(4R)-4’-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メタノール、及び

tert-ブチル 4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシレート

から選ばれるいずれか１の化合物又はその薬学上許容される塩が提供される。なお、これらの化合物は、いずれも上述の式（１）及び式（１'）で表される化合物又はその薬学上許容される塩に相当する。

[0094] ＜３．多官能性分子＞

上記のとおり、本発明の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、SF-1アンタゴニスト活性を有することから、他の機能性部分と組み合わせることによって、より大きな分子（例えば、多官能性分子）における部分構造として利用することができる。特に、本発明の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、SF-1に特異的に結合するため、他の機能性部分と組み合わせることによって、より大きな分子（例えば、多官能性分子）におけるSF-1結合部分として利用することができる。

[0095] よって、本発明の一態様において、上記式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分を含む多官能性分子が提供される。

[0096] 式（１）で表される化合物は、それ自体、構造として完結しているため、その他の部分構造と連結させる際には、化合物中の任意の箇所から、特定の原子又は原子団を除去する必要がある。例えば、式（１）で表される化合物の末端に存在するカルボキシ基と、他の部分構造におけるアミノ基とを脱水縮合により連結する場合、連結後の分子における「式（１）で表される化合物に相当する部分」は、式（１）で表される化合物と比較して、カルボキシ基の「－ＯＨ」部分が離脱している点で構造上相違している。本明細書では、このように、連結反応に起因して、特定の原子又は原子団が抜け落ちた式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩を、「式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分」と呼ぶ。

[0097] 式（１）で表される化合物を他の部分構造（例えば、E3リガーゼ結合部分

や、E3リガーゼ結合部分に連結するためのリンカー部分）と連結する際の連結点は、式（１）で表される化合物の機能、特に、SF-1阻害活性やSF-1結合活性を維持できる限り特に制限はないが、好ましくは、R^5における任意の箇所を挙げることができる。したがって、本発明の一態様において、本発明の多官能性分子は、式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分は、R^5における任意の箇所において、その他の機能性部分と直接連結しているか、又は、リンカーを介して連結している。R^5における任意の箇所としては、好ましくは、R^5におけるカルボキシ部分又はアミン部分を挙げることができる。

[0098] 本発明において、「多官能性分子」とは、二つ以上の特定の機能（官能性）を有する部分を含む分子を意味する。上記のとおり、本発明の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分は、SF-1アンタゴニスト活性やSF-1結合活性を有することから、本発明の多官能性分子は、それ以外に、特定の機能を有する他の機能性部分を少なくとも１つ含む。他の機能性部分が１つである場合、本発明の多官能性分子は、「二官能性分子」であり、他の機能性部分が２つである場合、３つである場合、及び４つである場合、本発明の多官能性分子は、それぞれ「三官能性分子」、「四官能性分子」、及び「五官能性分子」である。本発明の一態様において、本発明の多官能性分子は、二官能性分子、三官能性分子、四官能性分子、又は五官能性分子であり、好ましくは、二官能性分子、三官能性分子、又は四官能性分子であり、より好ましくは、二官能性分子又は三官能性分子であり、特に好ましくは、二官能性分子である。また、他の機能性部分は、式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分と同一の機能を有する部分であってよいし、異なる機能を有する部分であってもよい。したがって、本発明の一態様において、多官能性分子は、ホモ多官能性分子であり、別の一態様において、多官能性分子は、ヘテロ多官能性分子である。本発明の一態様において、本発明の多官能性分子は、好ましくは、ヘテロ二官能性分子又はヘテロ三官能性分子であり、より好ましくは、ヘテロ二官能性分

子である。

[0099] 本発明の多官能性分子に含まれる他の機能性部分としては、特に制限はないが、SF-1阻害／結合活性を有する部分と連結させた場合に、その活性を増強させる又は補完するといったような有益な効果を合理的に見込めるものが好ましい。このような他の機能性部分として、E3リガーゼ結合部分（又はE3リガーゼ－動員部分（recruiting moiety））、オートファジー－動員部分、リソソーム－動員部分、キナーゼ－動員部分、ホスファターゼ－動員部分、グリコシルトランスフェラーゼ－動員部分、又はアセチルトランスフェラーゼ－動員部分、ADC等を挙げることができるが、これらには制限されない。また、このようなその他の機能性部分としては、例えば、特定の分子マーカーや放射性ラベルといった、専ら研究用途において有用である物質を採用することもできるし、式（１）の化合物をプロドラッグとするための機能性置換基を採用することもできる。

[0100] 本発明において、「結合部分」（例えば、「E3リガーゼ結合部分」）とは、目的物（例えば、「E3リガーゼ」）に結合する部分を意味し、「動員部分」（例えば、「E3リガーゼ－動員部分」）とは、目的物（例えば、「E3リガーゼ」）の動員を可能とする部分を意味する。目的物に結合する部分は、当該目的物を動員するために使用できるため、本発明の一態様において、「結合部分」と「動員部分」は、互換可能に用いられる。

[0101] ＜４．E3リガーゼ結合部分＞

本発明において、「E3リガーゼ」（又は「E3ユビキチンリガーゼ」）とは、ユビキチンを搭載したE2ユビキチン結合酵素を動員し、タンパク質基質を認識し、E2タンパク質から基質へのユビキチンの転移を支援又は直接触媒するタンパク質を意味する。本発明の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分をE3リガーゼ結合部分と連結させた多官能性分子は、SF-1の分解を誘導することができる。したがって、本発明の一態様において、本発明の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分、及び、その他の機能性部分を含む多官能性分子であって、

前記化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分は、R^5における任意の箇所において、その他の機能性部分と直接連結しているか、又は、リンカーを介して連結しており、その他の機能性部分が、E3リガーゼ結合部分である、多官能性分子が提供される。理論に拘泥されることを意図しないが、本発明の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分をE3リガーゼ結合部分と連結させた多官能性分子を生体内に投与した場合、多官能性分子は、SF-1とE3リガーゼの両方を動員することで、SF-1、E3リガーゼ、及び多官能性分子から構成される三元複合体を形成し、SF-1とE3リガーゼを近接した距離に置くことにより、SF-1をユビキチン化することができると考えられる。ユビキチン化されたSF-1は、内因性のプロテアソーム系によって分解されるため、E3リガーゼ結合部分を含む本発明の多官能性分子は、SF-1の特異的な分解を誘導できると考えられる。

[0102] 標的タンパク質（Protein of Interest：POI」とも呼ばれる）に結合するバインダー部分と、E3リガーゼに結合するバインダー部分を適切なリンカーを介して結合させたヘテロ二官能性分子を用いて、標的タンパク質の分解を誘導する技術は、Targeted Protein Degradation（TPD）と総称されており、この技術において標的とすべきE3リガーゼの種類や、当該E3リガーゼを動員するのに適した様々なE3リガーゼ結合部分、及び、POIとE3リガーゼ結合部分を連結するのに適したリンカー構造や、そのようなリンカー構造を設計するための技術理論等が、数多く報告されている（例えば、特許文献1-9、非特許文献7-9）。本発明は、このようなTPDプラットフォームにおいて、SF-1を標的とし、実際に分解誘導できることを初めて報告するものであり、特に、このようなTPDプラットフォームにおいて新規なPOI結合部分を提示するものである。

[0103] TPDプラットフォームでは、POI結合部分、及びE3リガーゼ結合部分は、それぞれほぼ独立した別個の役割を担っており、したがって、それぞれ機能することが実証されている各ブロック（パーツ）を組み合わせた場合に、所期の効果を得られる蓋然性が高い。よって、本発明の多官能性分子におけるE3

リガーゼ結合部分（又は、リガーゼ結合部分とリンカー部分の組み合わせ）としては、これまでに有用であることが確認されているあらゆる標的タンパク質分解誘導剤のE3リガーゼ結合部分（又は、リガーゼ結合部分とリンカー部分の組み合わせ）、例えば、特許文献1-9、非特許文献7-9に開示されているE3リガーゼ結合部分（又は、リガーゼ結合部分とリンカー部分の組み合わせ）を適用することができる。また、臨床試験又は前臨床試験に供されていることが報告されている、ARV-471、ARV-110、CFT8634、CFT7455、CFT1946、ARV-766、AR-LDD、GT20029、NX-2127、HSK29116、BGB-16673、DT-2216、FHD-609、LNK01002、KT-474、KT-413、NX-5948、KT-333、CG001419、CFT8919等のヘテロ二官能性分子におけるE3リガーゼ結合部分（又は、リガーゼ結合部分とリンカー部分の組み合わせ）を適用することもできる。言い換えれば、本発明の式（１）の化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分を、これまでに有用であることが確認されているあらゆる標的タンパク質分解誘導剤のE3リガーゼ結合部分（又は、リガーゼ結合部分とリンカー部分の組み合わせ）、例えば、特許文献1-8、非特許文献7-9等に開示されているE3リガーゼ結合部分（又は、リガーゼ結合部分とリンカー部分の組み合わせ）、又は、ARV-471、ARV-110、CFT8634、CFT7455、CFT1946、ARV-766、AR-LDD、GT20029、NX-2127、HSK29116、BGB-16673、DT-2216、FHD-609、LNK01002、KT-474、KT-413、NX-5948、KT-333、CG001419、CFT8919等のヘテロ二官能性分子におけるE3リガーゼ結合部分（又は、リガーゼ結合部分とリンカー部分の組み合わせ）と連結させた場合、活性の程度に差はあれども、所期のSF-1分解活性を有する多官能性分子（特に、ヘテロ二官能性分子）を得られることが合理的に期待できる。

[0104] これまでに600種類以上のE3リガーゼが同定されているが、TPDプラットフォームにおいて利用されているものは限られている。本発明の多官能性分子において標的とするE3リガーゼとしては、特に制限はないが、本発明の一態様において、本発明の多官能性分子の標的とするE3リガーゼとしては、セレブロン（CRBN）、Von Hippel-Lindau（VHL）、cellular inhibitor of apoptos

is protein （cIAP）、DDB1 and CUL4 associated factor 11 （DCAF11）、DDB1 and CUL4 associated factor 15 （DCAF15）、DDB1 and CUL4 associated factor 16 （DCAF16）、Mouse double minute 2 homolog （MDM2）、Kelch-like ECH-associated protein 1 （KEAP1）、RING finger protein 4 (RNF4)、RING finger protein 114 （RNF114）、Aryl hydrocarbon receptor （AhR）、又はFem-1 homolog B （FEM1B）を挙げることができ、好ましくは、CRBN、VHL、又はcIAP、より好ましくは、CRBN又はVHL、さらに好ましくは、CRBNを挙げることができる。よって、本発明の一態様において、E3リガーゼ結合部分は、CRBN結合部分、VHL結合部分、cIAP結合部分、DCAF11結合部分、DCAF15結合部分、DCAF16結合部分、MDM2結合部分、KEAP1結合部分、RNF4結合部分、RNF114結合部分、AhR結合部分、又はFEM1B結合部分であり、好ましくは、CRBN結合部分、VHL結合部分、又はcIAP結合部分であり、より好ましくは、CRBN結合部分又はVHL結合部分であり、さらに好ましくは、CRBN結合部分である。

[0105] 本発明における「CRBN結合部分」としては、CRBNへの所期の結合性を示す限り、制限なく、あらゆる構造を有する化合物部分を使用することができる。例えば、特許文献1-9及び非特許文献7-9において開示されているCRBN結合部分を例示することができる。例えば、サリドマイド、並びにその誘導体であるレナリドミド及びポマリドミドは、CRBNへの結合性を示すことが知られている。したがって、本発明の一態様において、CRBN結合部分は、サリドマイド、レナリドミド、ポマリドミド、サリドマイド誘導体、レナリドミド誘導体、及びポマリドミド誘導体から選択される。本発明において、E3リガンド結合部分の文脈における「誘導体」とは、親分子であるE3リガンド結合分子と比べて構造上の相違を有するものの、標的であるE3リガーゼに対する所期の結合活性を維持しているもの、又は、標的であるE3リガーゼに対してより高い結合活性を有するものを意味する。また、CRBN結合部分を含む標的タンパク質分解誘導剤（Target Protein Degrader）又はタンパク質分解ターゲティングキメラ（Proteolysis targeting chimera： PROTAC）として、ARV-4

71、ARV-110、CFT8634、CFT7455、CFT1946、AR-LDD、NX-2127、KT-413、NX-5948、CG001419、及びCFT8919と称される化合物が臨床試験又は前臨床試験に供されている。したがって、本発明の一態様において、CRBN結合部分は、これらの化合物におけるCRBN結合部分であってよい。

[0106] 本発明の一態様において、本発明におけるE3リガーゼ結合部分（CRBN結合部分）は、非特許文献9にて言及されているものであってよい。

[0107] 本発明の一態様において、VHL結合部分としては、VH032（J. D. Sander and J. K. Joung, Nat. Biotechnol., 2014, 32, 347-355）、VH101（M. Toure and C. M. Crews, Angew. Chem., Int. Ed., 2016, 55, 1966-1973）、VH298（S. L. Schreiber, Cell, 2021, 184, 3-9）、又はこれらの誘導体を挙げることができる。

[0108] 本発明の一態様において、cIAP結合部分としては、MeBS（J. A. Doudna and E. Charpentier, Science, 2014, 346, 1258096）、MV1（Y. Fedorov, et al., RNA, 2006, 12, 1188-1196）、LCL161（A. L. Jackson, et al., J. Burchard, M. Mao, B. Li, G. Cavet and P. S. Linsley, Nat. Biotechnol., 2003, 21, 635-637）、又はこれらの誘導体を挙げることができる。

[0109] 本発明の一態様において、DCAF11結合部分としては、S. Khan, X. et al., Nat. Med., 2019, 25, 1938-1947に開示されているリガンド又はこれらの誘導体を挙げることができる。

[0110] 本発明の一態様において、DCAF15結合部分としては、E7820（L. Snyder, American Association for Cancer Research Annual Meeting, April 2021）、又はこの誘導体を挙げることができる。

[0111] 本発明の一態様において、DCAF16結合部分としては、KB02（G. Weng, et al., Nucleic Acids Res., 2021, 49, D1381-D1387）、又はこの誘導体を挙げることができる。

[0112] 本発明の一態様において、MDM2結合部分としては、Nutlin-3a（J. S. Lazo and E. R. Sharlow, Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2016, 56, 23-40）、Idasanutlin（L. Jin, W. Wang and G. Fang, Annu. Rev. Pharmacol. Tox

icol., 2014, 54, 435-456）、又はこれらの誘導体を挙げることができる。

[0113] 本発明の一態様において、KEAP1結合部分としては、CDDO（R. G. Guenette, et al., Chem. Soc. Rev., 2022, 51, 5740-5756）、L. Snyder, American Association for Cancer Research Annual Meeting, April 2021に開示されているリガンド、又はこれらの誘導体を挙げることができる。

[0114] 本発明の一態様において、RNF4結合部分としては、CCW-16（I. Sosic, et al., Chem. Soc. Rev., 2022, 51, 3487-3534）、又はこの誘導体を挙げることができる。

[0115] 本発明の一態様において、RNF114結合部分としては、Nimbolide（M. Bekes, et al., Nat. Rev. Drug Discovery, 2022, 21, 181-200）、EN219（M. He, et al., Signal Transduction Targeted Ther., 2022, 7, 181）、又はこれらの誘導体を挙げることができる。

[0116] 本発明の一態様において、AhR結合部分としては、beta-NF（K. Li and C. M. Crews, Chem. Soc. Rev., 2022, 51, 5214-5236）、又はこの誘導体を挙げることができる。

[0117] 本発明の一態様において、FEM1B結合部分としては、EN106（M. He, et al., Front. Cell Dev. Biol., 2021, 9, 685106）、又はこの誘導体を挙げることができる。

[0118] また、本発明におけるE3リガーゼ結合部分としては、後述する式（２）で表される式において「R^6」として規定したいずれかの構造を採用することもできる。

[0119] ＜５．リンカー＞

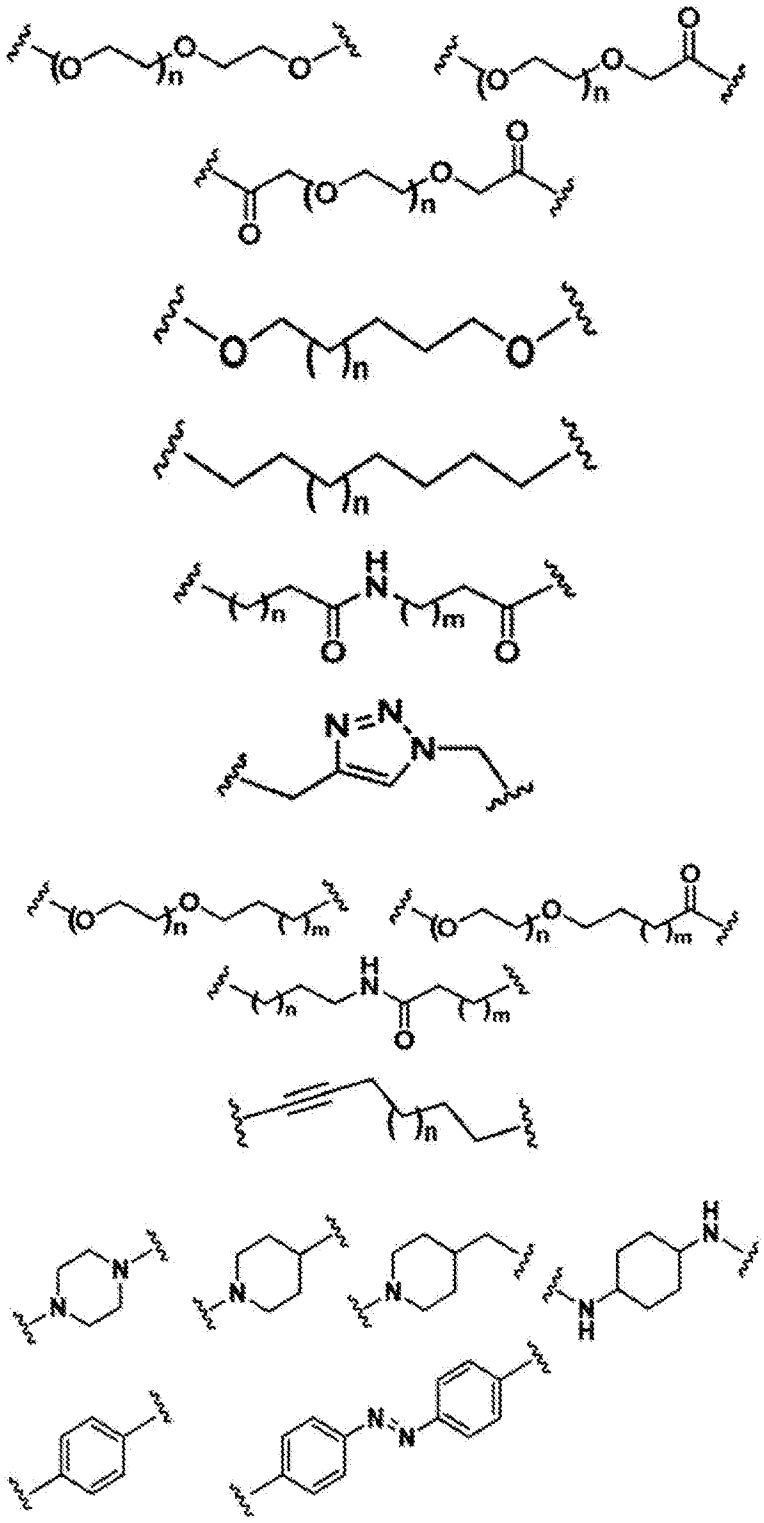
本発明の多官能性分子において、式（１）によって表される化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分は、所期の機能（例えば、SF-1阻害活性やSF-1分解活性）を奏する限り、他の機能性部分と直接連結していてもよいが、リンカーを介して連結していることが好ましい。したがって、本発明の一態様において、式（１）によって表される化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分と、その他の機能性部分（例えば、E3リガーゼ結合部

分）は、直接連結しているか、又はリンカーを介して連結しており、好ましくは、リンカーを介して連結している多官能性分子が提供される。本発明の多官能性分子に使用されるリンカーとしては、所期の機能（例えば、SF-1阻害活性やSF-1分解活性）を損なわないものである限り、特に制限はなく、よって、所期の機能（例えば、SF-1阻害活性やSF-1分解活性）を損なわないことが合理的に期待されるあらゆる構造のリンカーを採用することできる。

[0120] 上記のとおり、TPDプラットフォームでは、リンカーの組成や長さが、POI／ヘテロ二官能性分子／E3リガーゼの三元複合体形成、POIの分解誘導活性、及び標的選択性に影響を及ぼし得ることが知られている。標的タンパク質分解誘導剤に使用されるリンカー構造や、それを設計・最適化するための技術理論が、数多く報告されている（例えば、特許文献1-8、非特許文献7-9）。上記のとおり、本発明は、このようなTPDプラットフォームにおいて使用可能な新規なPOI結合部分を提示するものであるから、既に効果が実証されているリンカーを採用した場合、所期の効果を得られる蓋然性が高い。よって、本発明の一態様において、本発明の多官能性分子におけるリンカー部分としては、これまでに有用であることが確認されているあらゆる標的タンパク質分解誘導剤のリンカー部分、例えば、特許文献1-8、非特許文献7-9に開示されているリンカー部分や、臨床試験又は前臨床試験に供されていることが報告されているARV-471、ARV-110、CFT8634、ARV-766、AR-LDD、GT20029、NX-2127、HSK29116、BGB-16673、DT-2216、FHD-609、LNK01002、KT-474、KT-413、NX-5948、KT-333、CG001419 、CFT7455、CFT1946、又はCFT8919のリンカー部分を適用することができる。例えば、本発明の一態様において、リンカーは、非特許文献8の表２に示されているリンカー構造、具体的には、下記式：

[0121]

[化17]



[0122] （式中、ｎ及びｍは、それぞれ独立に、１から１０の整数を示す）で表されるいずれかの構造モチーフを有するものから選択されてもよい。一般に、短すぎるリンカーを使用した場合、三元複合体（POI／ヘテロ二官能性分子／E3

リガーゼ）の形成効率が低下し、代わりに、二元複合体（POI／ヘテロ二官能性分子、又はヘテロ二官能性分子／E3リガーゼ）の形成指向性が高まる傾向があることが知られており、他方、長すぎるリンカーを使用した場合、空間的自由度が高くなり、三元複合体の形成効率が低下し、さらに分子全体の安定性も低下する傾向があることが知られている。よって、本発明におけるリンカーとしては、適切な長さのものを採用することが好ましい。上記観点から、本発明の一態様において、上記式のｎ及びｍは、それぞれ独立に、１から５の整数であり、本発明の別の一態様において、上記式のｎ及びｍは、それぞれ独立に、１から４の整数であり、本発明のさらなる別の一態様において、上記式のｎ及びｍは、それぞれ独立に、１から３の整数であり、本発明のさらなる別の一態様において、上記式のｎ及びｍは、それぞれ独立に、１又は２の整数である。

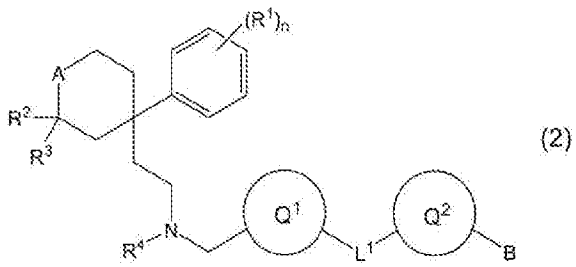
[0123] TPDプラットフォームでは、リンカーとPOI又はリンカーとE3-リガーゼの結合位置もまた、POI／ヘテロ二官能性分子／E3リガーゼの三元複合体形成、POIの分解誘導活性、及び標的選択性に影響を及ぼし得ることが知られている。リンカーの結合位置としては、一般に、POI結合部分やE3リガーゼ結合部分の主要な活性部位にリンカーを連結させないことや、POI結合部分やE3リガーゼ結合部分における溶媒露出部位にリンカーを連結させることが肝要であると考えられている。このような観点から、本発明の多官能性分子において、式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分は、R^5における任意の箇所において、リンカーと連結していることが好ましく、特に、R^5におけるカルボキシ部分又はアミン部分においてリンカーと連結していることが好ましい。また、リンカーとE3リガーゼ結合部分との連結箇所においては、既知の報告を参考に、上記の観点から適切に選択することが好ましい。

[0124] 本発明の一態様において、本発明のリンカーは、後述する式（２）において規定した「－L^2－L^3－L^4－」であってもよい。

[0125] ＜６．SF-1分解誘導剤（SF-1 degrader）＞

本発明の一態様において、以下の式（２）：

[0126] [化18]



(2)

[0127] ［式中、

Ａは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{a}－、又は－ＣＲ^{b}Ｒ^{c}－であり、

ここで、

Ｒ^{a}は、水素又はＣ$_{1-3}$アルキルであり、

Ｒ^{b}及びＲ^{c}は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、又はＣ$_{1-3}$アルキルであり、及び

前記アルキルは、非置換であるか、又は、１から３個のハロゲンで置換されており、

ｎ個のＲ^{1}は、それぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、－ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｎ（Ｈ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）$_{2}$、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルであり、

ここで、

前記アルキル及びアルケニルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、１から３個のハロゲンで置換されており、

前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換Ｃ$_{1-3}$アルキル及びＣ$_{1-3}$ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記ヘテロシクロアルキルは、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、Ｃ$_{1-6}$アルキル、又はＣ

$_{2-6}$アルケニルであり、

ここで、

前記アルキル及びアルケニルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、１から３個のハロゲンで置換されており、

R^4は、C_{1-6}アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－R^d（R^dは、C_{1-6}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{3-7}シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルを示す）、C_{6-12}アリール、又は６員から１２員のヘテロアリールであり、

ここで、

前記C_{1-6}アルキルは、非置換であるか、或いは、１から３個のハロゲン、C_{3-7}シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルで置換されており、

前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

環Q^1は、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、C_{3-7}シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環、C_{3-7}シクロアルケン環、或いは３員から７員のヘテロシクロアルケン環であり、

ここで、

前記芳香族炭化水素環、芳香族複素環、シクロアルカン環、ヘテロシクロアルカン環、シクロアルケン環、及びヘテロシクロアルケン環は、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記芳香族複素環、ヘテロシクロアルカン環及びヘテロシクロアルケン環は、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

L^1は、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、C_{1-3}アルキレン、C_{2-3}アルケニレン、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、又は－ＯＣ（＝Ｏ）－であり、

ここで、

前記アルキレン及びアルケニレンは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

環Q^2は、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、C_{3-7}シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環、C_{3-7}シクロアルケン環、３員から７員のヘテロシクロアルケン環、C_{5-12}のスピロシクロアルカン環、或いは５員から１２員のスピロヘテロシクロアルカン環であり、

ここで、

前記芳香族炭化水素環、芳香族複素環、シクロアルカン環、ヘテロシクロアルカン環、シクロアルケン環、ヘテロシクロアルケン環、スピロシクロアルカン環、及びスピロヘテロシクロアルカン環は、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記芳香族複素環、ヘテロシクロアルカン環、ヘテロシクロアルケン環、及びスピロヘテロシクロアルカン環は、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

Ｂは、$－L^2－L^3－L^4－R^6$であり、

L^2は、単結合、C_{1-6}アルキレン、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、$－(CH_2)_k－$Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（ｋは１から３の整数を示す）、又は－ＮＨＣ（＝Ｏ）－であり、

L^3は、単結合、C_{1-6}アルキレン、C_{3-6}シクロアルキレン、ピペラジン

ジイル、ピペラジン-2-オンジイル、ピペリジンジイル、ピロリジンジイル、アゼチジンジイル、又は3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナンジイルであり、

L^4は、単結合、－ＮＨ－、－Ｎ（－R^7）－（R^7はC_{1-6}アルキルを示す）、－CH_2－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、及び

R^6は、Ｅ３リガーゼ結合部分、オートファジー－動員部分（recruiting moiety）、リソソーム－動員部分、キナーゼ－動員部分、ホスファターゼ－動員部分、グリコシルトランスフェラーゼ－動員部分、アセチルトランスフェラーゼ－動員部分、又はADCであり、

ｎは、０から３の整数である］で表される化合物又はその薬学上許容される塩が提供される。

[0128] 本発明の一態様において、上記式（２）におけるＡは、－Ｏ－、－Ｓ－、又は－CR^bR^c－であり、好ましくは、－Ｏ－又は－CR^bR^c－であり、より好ましくは、－Ｏ－又は－CF_2－であり、特に好ましくは、－Ｏ－である。

[0129] 本発明の一態様において、上記式（２）におけるR^aは、水素又はC_{1-2}アルキルであり、好ましくは、水素又はメチルであり、より好ましくは、水素である。

[0130] 本発明の一態様において、上記式（２）におけるR^b及びR^cは、それぞれ独立に、水素又はハロゲンであり、好ましくは、ハロゲンであり、より好ましくは、Ｆである。

[0131] 本発明の一態様において、上記式（２）におけるｎ個のR^1は、それぞれ独立に、ハロゲン、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｎ（Ｈ）－C_{1-3}アルキル、－Ｎ（C_{1-3}アルキル）$_2$、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルであり（ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する）、本発明の別の一態様において、上記式（１）におけるｎ個のR^1は、それぞれ独立に、ハロゲン、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｎ（Ｈ）－C_{1-3}アルキル、－Ｎ（C_{1-3}アル

キル）$_2$、又は、環員原子として１個の窒素原子を有する４員から６員のヘテロシクロアルキルであり、好ましくは、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）$_2$、又は、環員原子として１個の窒素原子を有する４員から６員のヘテロシクロアルキルであり、より好ましくは、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキルであり、さらに好ましくは、－Ｏ－Ｃ$_{1-3}$アルキルであり、最も好ましくは、メトキシである。

[0132] 本発明の一態様において、上記式（２）におけるＲ^{2}は、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、好ましくは、Ｃ$_{1-3}$アルキルであり、より好ましくは、メチル又はエチルであり、さらに好ましくは、メチルである。

[0133] 本発明の一態様において、上記式（２）におけるＲ^{3}は、水素又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、好ましくは、Ｃ$_{1-3}$アルキルであり、より好ましくは、メチル又はエチルであり、さらに好ましくは、メチルである。

[0134] 本発明の一態様において、上記式（２）におけるＲ^{4}は、それぞれ非置換であるか若しくはＣ$_{3-7}$シクロアルキルで置換されている、Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、又は６員から１２員のヘテロアリール（前記ヘテロアリールは、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する）であり、本発明の別の一態様において、上記式（２）におけるＲ^{4}は、１から３個のハロゲンで置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、１個のトリフルオロメチルで置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキルメチル、又は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは１個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、好ましくは、１から３個のハロゲンで置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、又は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、１個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、より好ましくは、3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル、又は１から３個のハロゲンで置換さ

れていてもよい－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキルであり、最も好ましくは、3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピルである。

[0135] 本発明の一態様において、上記式（２）における環Ｑ^{1}は、Ｃ$_{6-12}$の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環（当該芳香族複素環は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する）、Ｃ$_{3-7}$シクロアルカン環、或いはＣ$_{3-7}$シクロアルケン環であり、本発明の別の一態様において、上記式（１）における環Ｑ^{1}は、ハロゲン及びＣ$_{1-3}$アルキルからなる群より選択される基を１又は２個有していてもよいベンゼン環、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、Ｃ$_{4-7}$シクロアルカン環、或いはＣ$_{4-7}$シクロアルケン環であり、好ましくは、ハロゲン及びＣ$_{1-3}$アルキルからなる群より選択される置換基を１個有していてもよいベンゼン環、又は、ピリジン環であり、より好ましくは、ハロゲン及びＣ$_{1-3}$アルキルからなる群より選択される置換基を１個有していてもよいベンゼン環であり、特に好ましくは、ベンゼン環である。

[0136] 本発明の一態様において、上記式（２）におけるＬ^{1}は、好ましくは、単結合、－Ｏ－、Ｃ$_{1-3}$アルキレン、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、より好ましくは、単結合、－Ｏ－、－ＣＨ$_{2}$－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、さらに好ましくは、単結合、－Ｏ－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、特に好ましくは、単結合である。

[0137] 本発明の一態様において、上記式（２）における環Ｑ^{2}は、Ｃ$_{6-12}$の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、Ｃ$_{3-7}$シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環（前記ヘテロシクロアルカン環は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する）、Ｃ$_{3-7}$シクロアルケン環、或いは５員から１２員のスピロヘテロシクロアルカン環（前記スピロヘテロシクロアルカン環は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する）であり、本発明の別の一態様において、上記式（１）における環Ｑ^{2}は、１個のハロゲンで置換されていてもよいベンゼン環、Ｃ$_{4-7}$シクロアルカン環、１個のハロゲンで置換さ

れていてもよいC_{4-7}シクロアルケン環、ピペリジン環、又は7-アザスピロ[3.5]ノナン環であり、好ましくは、ベンゼン環、C_{4-7}シクロアルカン環、又はC_{4-7}シクロアルケン環であり、さらに好ましくは、C_{4-7}シクロアルケン環である。

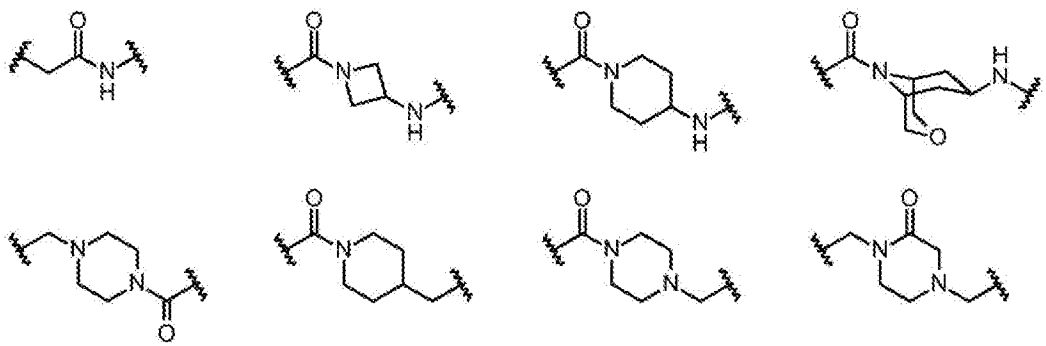
[0138] 本発明の一態様において、上記式（２）におけるL^2は、好ましくは、C_{1-6}アルキレン、－Ｃ（＝Ｏ）－、又は－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－であり、より好ましくは、C_{1-6}アルキレン、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、さらに好ましくは、C_{1-6}アルキレンである。

[0139] 本発明の一態様において、上記式（２）におけるL^3は、好ましくは、ピペラジンジイル、ピペラジン-2-オンジイル、ピペリジンジイル、ピロリジンジイル、アゼチジンジイル、又は3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナンジイルであり、より好ましくは、ピペラジンジイル、ピペラジン-2-オンジイル、ピペリジンジイル、又は3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナンジイルであり、さらに好ましくは、ピペラジンジイル、又はピペリジンジイルであり、特に好ましくは、ピペラジンジイルである。

[0140] 本発明の一態様において、上記式（２）におけるL^4は、好ましくは、－ＮＨ－、－CH_2－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、より好ましくは、－ＮＨ－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、さらに好ましくは、－Ｃ（＝Ｏ）－である。

[0141] 本発明の一態様において、上記式（２）における「－L^2－L^3－L^4－」は、下記式：

[0142] [化19]



[0143] （式中、波線は、Q^2及びR^6との結合位置を示す）で表される基から選択さ

れるいずれかの構造を示す。

[0144] 本発明の一態様において、上記式（２）において、

Ａが、－Ｏ－であり、

Ｒ^{2}が、メチルであり、

Ｒ^{3}が、メチルであり、

Ｒ^{4}が、１から３個のハロゲンで置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、又は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは１個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

環Ｑ^{1}が、ハロゲン及びＣ$_{1-3}$アルキルからなる群より選択される置換基を１個有していてもよいベンゼン環、又は、ピリジン環であり、

Ｌ^{1}が、単結合、－Ｏ－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、及び

環Ｑ^{2}が、ベンゼン環、Ｃ$_{4-7}$シクロアルカン環、又はＣ$_{4-7}$シクロアルケン環である、化合物又はその薬学上許容される塩が提供される。

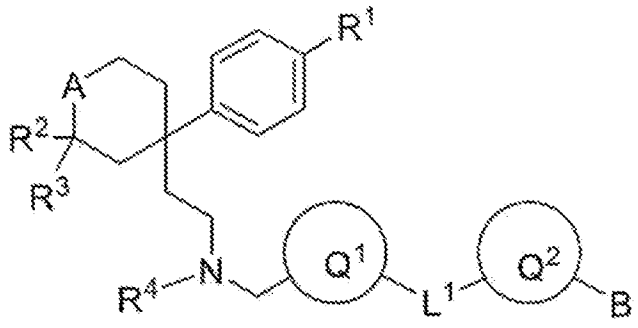
[0145] 本発明の別の一態様において、上記式（２）において、

ｎ個のＲ^{1}が、メトキシであり、及び

Ｒ^{4}が、3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピルである、化合物又はその薬学上許容される塩が提供される。

[0146] 本発明の別の一態様において、式（２）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、以下の式（２’）で表される化合物又はその薬学上許容される塩である。したがって、本発明の一態様において、下記式（２’）：

[0147] [化20]



(2')

[0148] ［式中、

Ａは、－Ｏ－、又は－ＣＦ$_2$－であり、

Ｒ^{1}は、ハロゲン、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｎ（Ｈ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）$_2$、又は、環員原子として１個の窒素原子を有する４員から６員のヘテロシクロアルキルであり、

Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立に、水素、又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、

Ｒ^{4}は、１から３個のハロゲンで置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、１個のトリフルオロメチルで置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキルメチル、又は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは、１個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

環Ｑ^{1}は、ハロゲン及びＣ$_{1-3}$アルキルからなる群より選択される基を１又は２個有していてもよいベンゼン環、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、Ｃ$_{4-7}$シクロアルカン環、或いはＣ$_{4-7}$シクロアルケン環であり、

Ｌ^{1}は、単結合、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、

環Ｑ^{2}は、１個のハロゲンで置換されていてもよいベンゼン環、Ｃ$_{4-7}$シクロアルカン環、１個のハロゲンで置換されていてもよいＣ$_{4-7}$シクロアルケン環、ピペリジン環、又は7-アザスピロ[3.5]ノナン環であり、

Ｂは、－Ｌ^2－Ｌ^3－Ｌ^4－Ｒ^{6}であり、

Ｌ^{2}は、単結合、Ｃ$_{1-6}$アルキレン、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－（ＣＨ$_2$）$_k$－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（ｋは１から３の整数を示す）、又は－ＮＨＣ（＝Ｏ）－であり、

Ｌ^{3}は、単結合、Ｃ$_{1-6}$アルキレン、Ｃ$_{3-6}$シクロアルキレン、ピペラジンジイル、ピペラジン-2-オンジイル、ピペリジンジイル、ピロリジンジイル、アゼチジンジイル、又は3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナンジイルであ

り、

L^4は、単結合、－ＮＨ－、－Ｎ（－R^7）－（R^7はC_{1-6}アルキルを示す）、－CH_2－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、及び

R^6は、Ｅ３リガーゼ結合部分、オートファジー－動員部分（recruiting moiety）、リソソーム－動員部分、キナーゼ－動員部分、ホスファターゼ－動員部分、グリコシルトランスフェラーゼ－動員部分、アセチルトランスフェラーゼ－動員部分、又はADCである]で表される化合物又はその薬学上許容される塩が提供される。

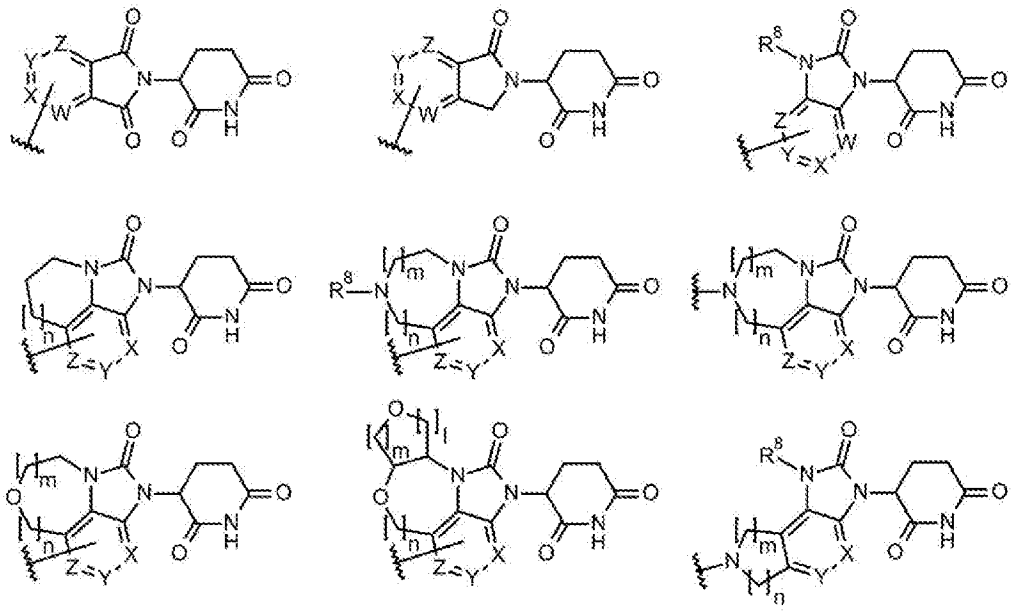
[0149] 式（２’）は、式（２）の下位概念に相当するものであることから、上記式（２）における各基についての定義、説明、好ましい態様等は、全て、式（２’）における各基についても適用される。また、本明細書において、特に留保なく「式（２）で表される化合物」と言及した場合、これは「式（２’）で表される化合物」も含む概念、言い換えれば、「式（２）及び式（２’）で表される化合物」を意味するものである。

[0150] 本発明の一態様において、上記式（２）及び式（２’）におけるR^6は、E3リガーゼ結合部分であり、本発明の別の一態様において、上記式（２）及び式（２’）におけるR^6は、CRBN結合部分である。R^6として利用できるE3リガーゼ結合部分又はCRBN結合部分については、上記＜３．E3リガーゼ結合部分＞における言及をそのまま適用できる。

[0151] 本発明の別の一態様において、上記式（２）及び式（２’）におけるR^6は、下記式：

[0152]

[化21]



[0153] [式中、

R^8は、水素、又は、C_{1-6}アルキルであり、

W、X、Y、及びZは、それぞれ独立に、窒素原子、又は、ハロゲン、C_{1-6}アルキル及び－O－C_{1-6}アルキルからなる群より選択される基を１個有していてもよい炭素原子であり、

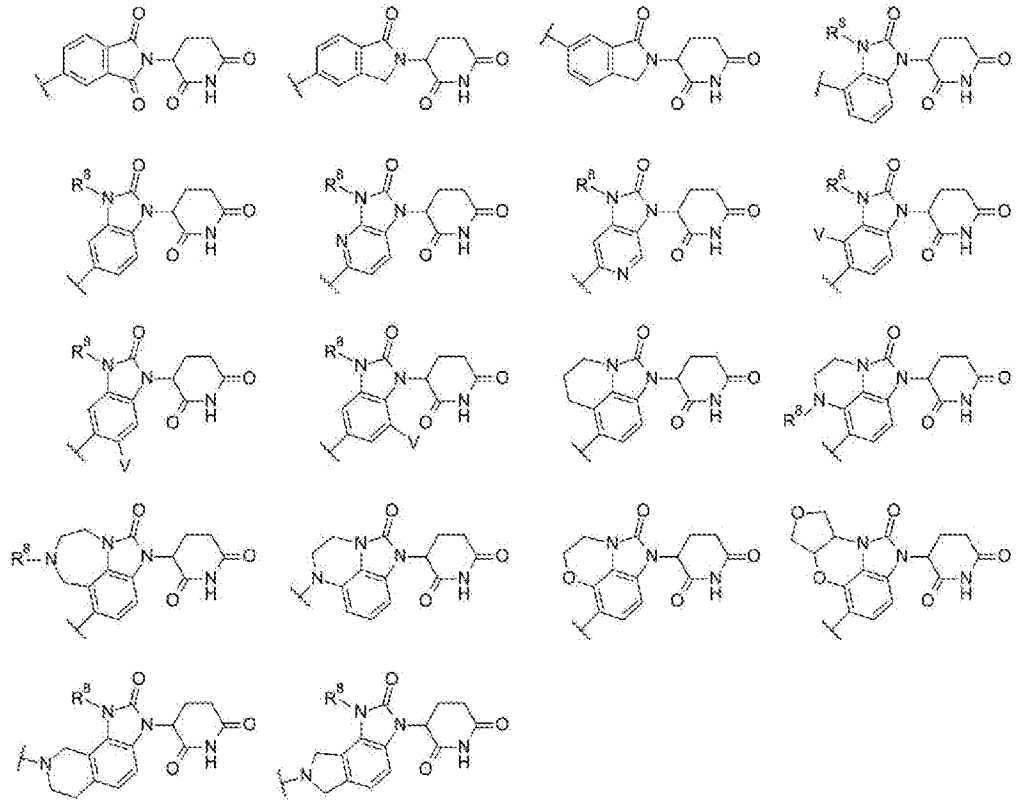
l、m、及びnは、それぞれ独立に、０から３の整数を示し、及び

波線は、L^4との結合位置を示す］から選択されるいずれかの基である。

[0154] 本発明のさらなる別の一態様において、上記式（２）及び式（２’）におけるR^6は、下記式：

[0155]

[化22]



[0156] [式中、

R^8は、水素、又はC_{1-6}アルキルであり、

Vは、ハロゲンであり、及び

波線は、L^4との結合位置を示す]から選択されるいずれかの基である。

[0157] 本発明の一態様において、上記式（２）及び式（２’）において、

R^1が、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｏ－C_{1-6}アルキルであり、

R^4が、１から３個のハロゲンで置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、又は、１個のトリフルオロメチルで置換されていてもよいC_{3-6}シクロアルキルメチルであり、

環Q^1が、ハロゲン及びC_{1-6}アルキルからなる群より選択される基を１又は２個有していてもよいベンゼン環、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する９から１０員の二環性の芳香族複素環、C_{4-7}シクロアルカン環、又はC_{4-7}シクロアルケン環であり、及び

Ｌ[1]が、単結合、又は－Ｏ－である、化合物又はその薬学上許容される塩が提供される。

[0158] 本発明の一態様において、上記式（２）及び式（２’）において、

Ａが、－Ｏ－であり、

Ｒ[2]が、メチルであり、及び

Ｒ[3]が、メチルである、化合物又はその薬学上許容される塩が提供される。

[0159] 本発明の一態様において、上記式（２）及び式（２’）において、

Ｒ[1]が、メトキシであり、及び

Ｒ[4]が、3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピルである、化合物又はその薬学上許容される塩が提供される。

[0160] 本発明の一態様において、上記式（２）及び式（２’）において、

環Ｑ[1]が、ハロゲンを１個有していてもよいベンゼン環であり、

Ｌ[1]が、単結合であり、及び

環Ｑ[2]が、シクロヘキセン環である、化合物又はその薬学上許容される塩が提供される。

[0161] 本発明の別の一態様において、下記群：

3-{5-[(4-{[(4R)-4’-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ピペリジン-2,6-ジオン、

(3R)-3-{5-[(4-{[(4R)-4’-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ピペリジン-2,6-ジオン、

(3S)-3-{5-[(4-{[(4R)-4’-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメ

チルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ピペリジン-2,6-ジオン、

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン、

(3R)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン、

(3S)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン、

3-{7-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン、

(3R)- 3-{7-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン、

(3S)-3-{7-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン、

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン、

(3R)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン、及び

(3S)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

から選ばれるいずれか１の化合物又はその薬学上許容される塩が提供される。なお、これらの化合物は、いずれも上述の式（２）で表される化合物又はその薬学上許容される塩に相当する。

[0162] 本発明の別の一態様において、式（２）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、それらの結晶であってもよい。したがって、本発明の一態様において、式（２）で表される化合物又はその薬学上許容される塩の結晶が提供される。当該結晶は、自体公知の方法、或いは、後述する実施例に記載の方法、又はそれに準ずる方法に従って製造することができる。

[0163] 結晶の粉末Ｘ線回折測定は、通常、当該分野において用いられる方法により行えばよく、例えば、後述する実施例に記載の方法により行うことができる。一般に、粉末Ｘ線回折における回折角（２θ）は、約±０．２°２θ範囲で変化することがある。例えば、水和物や脱水物は結晶水の着脱によって、その格子定数が変化し、粉末Ｘ線回折における回折角（２θ）に変化を与えることもある。回折ピークの強度は、結晶の成長面等の違い（晶癖）等によって変化することもある。従って、本発明の結晶を粉末Ｘ線回折のデータに基づき表した場合、粉末Ｘ線回折におけるピークの回折角及びＸ線回折図が一致する結晶のほか、それらから得られる水和物及び脱水物も本発明の範囲に包含される。

[0164] 本発明の一態様において、当該結晶は、(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　ベンゼンスルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.15±0.2、8.30±0.2、10.29±0.2、14.75±0.2、17.19±0.2、20.00±0.2、21.34±0.2、22.68±0.2、23.77±0.2、及び25.23±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶である。

[0165] 本発明の一態様において、当該結晶は、(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　エタンスルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.21±0.2、12.04±0.2、14.87±0.2、17.69±0.2、18.93±0.2、20.41±0.2、22.42±0.2、23.19

±0.2、24.13±0.2、及び27.98±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶である。

[0166] 本発明の一態様において、当該結晶は、(3RS)-3-[7-({1-[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル]ピペリジン-4-イル}アミノ)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　10-カンファースルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、3.89±0.2、6.81±0.2、7.68±0.2、8.20±0.2、10.28±0.2、13.15±0.2、15.97±0.2、16.81±0.2、18.58±0.2、及び23.56±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶である。

[0167] 本発明の一態様において、当該結晶は、(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　エタンスルホン酸塩　エタンスルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.27±0.2、8.18±0.2、9.88±0.2、13.09±0.2、14.57±0.2、15.80±0.2、16.91±0.2、17.77±0.2、18.87±0.2、及び20.14±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶である。

[0168] 本発明の一態様において、当該結晶は、(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　サリチル酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストロ

ーム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.20±0.2、4.34±0.2、9.45±0.2、10.97±0.2、13.23±0.2、16.98±0.2、18.09±0.2、20.20±0.2、21.32±0.2、及び25.19±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶である。

[0169] 本発明の一態様において、当該結晶は、(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　ベンゼンスルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.19±0.2、8.87±0.2、10.86±0.2、12.55±0.2、13.05±0.2、14.99±0.2、17.84±0.2、20.62±0.2、21.43±0.2、及び25.27±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶である。

[0170] 本発明の一態様において、当該結晶は、(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　10-カンファースルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.20±0.2、7.82±0.2、11.05±0.2、12.42±0.2、13.34±0.2、15.23±0.2、16.49±0.2、17.86±0.2、20.15±0.2、及び24.36±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶である。

[0171] ＜７．塩、異性体、プロドラッグ等＞

本発明における「薬学上許容される塩」とは、医薬として使用することができる塩を意味する。本発明の化合物又は多官能性分子が酸性基を有する場合には、塩基と反応させることにより、塩基性塩（又は「塩基付加塩」とも

称する）を形成し、塩基性基を有する場合には、酸と反応させることにより、酸性塩（又は「酸付加塩」とも称する）を形成することができる。したがって、本発明の一態様において、式（１）で表される化合物又は式（２）で表される化合物の薬学上許容される塩は、塩基性塩であり、また、本発明の別の一態様において、式（１）で表される化合物又は式（２）で表される化合物の薬学上許容される塩は、酸性塩である。

[0172] 本発明における「塩基性塩」としては、好適には、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩のようなアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩のようなアルカリ土類金属塩；Ｎ－メチルモルホリン塩、トリエチルアミン塩、トリブチルアミン塩、ジイソプロピルエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、Ｎ－メチルピペリジン塩、ピリジン塩、４－ピロリジノピリジン塩、ピコリン塩のような有機塩基塩；又はグリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

[0173] 本発明における「酸性塩」としては、好適には、フッ化水素酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルカンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、ｐ-トルエンスルホン酸塩のようなアリールスルホン酸塩、酢酸塩、リンゴ酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、酒石酸塩、蓚酸塩、マレイン酸塩等の有機酸塩；又は、グリシン塩、リジン塩、アルギニン塩、オルニチン塩、グルタミン酸塩、アスパラギン酸塩のようなアミノ酸塩を挙げることができる。

[0174] 本発明の化合物又はその薬学上許容される塩は、大気中に放置したり、又は、再結晶したりすることにより、水分子を取り込んで、水和物となる場合があり、そのような水和物も本発明に包含される。また、本発明の化合物又はその薬学上許容される塩は、溶媒中に放置されたり、又は、再結晶したりすることにより、ある種の溶媒を吸収し、溶媒和物となる場合があり、その

ような溶媒和物も本発明に包含される。さらに、本発明の化合物又はその薬学上許容される塩は、非晶質として存在でき、又は結晶質として存在することもできる。

[0175] また、本発明の化合物又はその薬学上許容される塩は、薬学的に許容される、１以上の放射性又は非放射性の同位体でラベルされていてもよい。本発明の化合物又はその薬学上許容される塩に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、及びフッ素の同位体、例えば、それぞれ^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、及び^{18}Ｆを挙げることができるが、これらに限定されない。放射性又は非放射性標識化合物は、例えば、作用部位若しくは作用様式、又は薬理学的に重要な作用部位への結合親和性を特性解析することによって、本発明の化合物の有効性を決定又は測定するのを助けるのに有用であり得る。このような同位体標識化合物は、一般に当業者に知られた従来型技術によって調製することができる。

[0176] 本発明の化合物、その薬学上許容される塩又はそれらの溶媒和物は、置換基の種類や組み合わせによって、シス体、トランス体等の幾何異性体、互変異性体、回転異性体、ｄ体、ｌ体等の光学異性体（エナンチオマー及びジアステレオマーを含む）等の各種異性体が存在し得る。本発明の化合物は、特に限定していない場合はそれら全ての異性体、立体異性体、及び任意の比率のこれら異性体及び立体異性体混合物を包含する。これらの異性体の混合物は、公知の分割手段により分離することができる。

[0177] また、本発明は、式（１）又は式（２）で表される化合物のプロドラッグも包含する。プロドラッグとは、加水分解により、若しくは、生理学的条件下で、化合物のアミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基等に変換し得る基を有する化合物であり、このようなプロドラッグを形成する基としては、Prog. Med.、第5巻、2157-2161ページ、1985年等に記載の基を挙げることができる。当該プロドラッグとして、より具体的には、

（１）化合物に、アミノ基が存在する場合には、そのアミノ基がアシル化

、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、そのアミノ基が、エイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキソレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物等である）等を挙げることができ、

（２）化合物に、水酸基が存在する場合には、そのヒドロキシ基が、アシル化、アルキル化、リン酸化、又はホウ酸化された化合物（例えば、そのヒドロキシ基が、アセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、又はジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等である）等を挙げることができ、

（３）化合物に、カルボキシ基が存在する場合には、そのカルボキシ基が、エステル化、又はアミド化された化合物（例えば、そのカルボキシ基が、エチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、アミド化、又はメチルアミド化された化合物等である）等を挙げることができる。

[0178] ＜８．組成物及び医薬用途＞

本発明の一態様において、上述の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩、当該化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分を含む多官能性分子、又は上述の式（２）で表される化合物又はその薬学上許容される塩、或いはそれらの結晶を含有する、SF-1を阻害するための組成物、SF-1の分解を誘導するための組成物、又は医薬組成物が提供される。また、本発明の別の一態様において、疾患の治療を必要とする対象に、上述の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩、当該化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分を含む多官能性分子、又は上述の式（２）で表される化合物又はその薬学上許容される塩、或いはそれらの結晶を有効量投与することを特徴とする当該疾患の治療方法が提供される。さらに、本発明のさらなる別の一態様において、疾患の治療における使用のための、

上述の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩、当該化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分を含む多官能性分子、又は上述の式（２）で表される化合物又はその薬学上許容される塩、或いはそれらの結晶が提供される。加えて、本発明のさらなる別の一態様において、疾患の治療のための医薬の製造における、上述の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩、当該化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分を含む多官能性分子、又は上述の式（２）で表される化合物又はその薬学上許容される塩、或いはそれらの結晶が提供される。

[0179] 本発明において、「SF-1を阻害するための組成物」とは、SF-1の阻害を目的とする組成物を意味する。SF-1の阻害とは、典型的には、SF-1の生理活性を阻害すること、特に、SF-1によって転写制御される遺伝子の発現を遮断又は減弱することを意味する。SF-1の阻害態様としては、SF-1に直接結合することで、SF-1による下流遺伝子の転写誘導活性を遮断又は減弱する態様が挙げられるが、SF-1に直接結合することなく、SF-1の上流のタンパク質に作用することにより、結果的にSF-1の生理活性を遮断又は減弱する態様も挙げることができる。「SF-1を阻害するための組成物」は、SF-1の阻害のみを目的とする組成物のみならず、その目的の1つとしてSF-1の阻害を含むものも包含する。「SF-1を阻害するための組成物」は、典型的には、その組成物の添付文書やパッケージ、販促資料等においてSF-1の阻害が用途の1つとして挙げられているものを挙げることができるが、このような明示がなくても、実質的にSF-1の阻害を用途の1つとして含むものも包含する。

[0180] 本発明において、「SF-1の分解を誘導するための組成物」とは、SF-1の分解誘導を目的とする組成物を意味する。「SF-1の分解を誘導するための組成物」は、SF-1の分解誘導のみを目的とする組成物のみならず、その目的の1つとしてSF-1の分解誘導を含むものも包含する。「SF-1の分解を誘導するための組成物」は、典型的には、その組成物の添付文書やパッケージ、販促資料等においてSF-1の分解誘導が用途の1つとして挙げられているものを挙げることができるが、このような明示がなくても、実質的にSF-1の分解誘導を用途

の1つとして含むものも包含する。

[0181] 本発明において、「医薬組成物」とは、任意の疾患の治療用／予防用に使用される組成物を意味する。本発明の化合物又は多官能性分子は、SF-1アンタゴニスト活性を有することから、SF-1がその発生や進展に関与する疾患の治療及び／又は予防用組成物として使用することができる。このような疾患としては、去勢抵抗性前立腺がん、副腎皮質がん、ライディッヒ腫瘍、ホルモン感受性前立腺がん、乳がん等のがん、クッシング症候群、及び、原発性アルドステロン症を挙げることができるが、これらに限定されない。よって、本発明の一態様において、本発明の医薬組成物は、去勢抵抗性前立腺がん、副腎皮質がん、ライディッヒ腫瘍、ホルモン感受性前立腺がん、乳がん等のがん、クッシング症候群、又は、原発性アルドステロン症を治療するためのものであり、本発明のさらなる一態様において、本発明の医薬組成物は、去勢抵抗性前立腺がん又は副腎皮質がんを治療するためのものであり、本発明の別の一態様において、本発明の医薬組成物は、去勢抵抗性前立腺がんを治療するためのものであり、本発明のさらなる別の一態様において、本発明の医薬組成物は、副腎皮質がんを治療するためのものである。

[0182] このような組成物のヒト又はその他の動物への投与経路としては、錠剤、丸剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、液剤等による経口投与、又は、関節内、静脈内、筋肉内等用の注射剤、坐剤、点眼剤、眼軟膏、経皮用液剤、軟膏剤、経皮用貼付剤、経粘膜液剤、経粘膜貼付剤、吸入剤等による非経口投与のいずれであってもよいが、本発明の化合物又は多官能性分子の分子量が極端に大きくないことを考慮すると、服薬負担を軽減するという観点から、経口投与が好ましい。

[0183] 経口投与のための固体組成物としては、錠剤、散剤、顆剤等を挙げることができる。このような固体組成物は、本発明の化合物又は多官能性分子に加え、少なくとも1種の不活性な賦形剤、例えば、乳糖、マンニトール、ブドウ糖、ヒドロキシプロピルセルロース、微結晶セルロース、デンプン、ポリビニルピロリドン、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム等を含む。このような

固体組成物は、常法に従って、不活性な添加剤、例えば、ステアリン酸マグネシウム等の滑沢剤、カルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤、安定化剤、溶解補助剤等を含有していてもよい。錠剤又は丸剤は、必要により、糖衣、又は胃溶性若しくは腸溶性物質のフィルムで被膜してもよい。

[0184] 経口投与のための液体組成物としては、薬学的に許容される乳濁剤、溶液剤、懸濁剤、シロップ剤、エリキシル剤等を挙げることができる。このような液体組成物には、一般的に用いられる不活性な希釈剤、例えば、精製水又はエタノールを添加することが可能である。このような液体組成物は、不活性な希釈剤以外に、可溶化剤、湿潤剤等の補助剤、甘味剤、風味剤、芳香剤、防腐剤等を含有していてもよい。

[0185] 非経口投与のための注射剤としては、無菌の水性又は非水性の溶液剤、懸濁剤、乳濁剤等を挙げることができる。水性の溶剤としては、例えば、注射用蒸留水、生理食塩液等を挙げることができる。非水性の溶剤としては、例えば、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、オリーブ油のような植物油、エタノールのようなアルコール類、ポリソルベート80等を挙げることができる。このような注射剤組成物は、更に、等張化剤、防腐剤、湿潤剤、乳化剤、分散剤、安定化剤、溶解補助剤等を含んでいてもよい。これらの注射剤組成物は、例えば、バクテリア保留フィルターを通すろ過、殺菌剤の配合又は照射によって無菌化することが可能である。また、これらの注射剤組成物は、無菌の固体組成物を製造し、使用前に無菌水又は無菌の注射用溶媒に溶解又は懸濁して使用することもできる。

[0186] 外用剤としては、軟膏剤、硬膏剤、クリーム剤、ゼリー剤、パップ剤、噴霧剤、ローション剤、点眼剤、眼軟膏等を挙げることができる。これらの外用剤は、一般に用いられる軟膏基剤、ローション基剤、水性又は非水性の液剤、懸濁剤、乳剤等を含有していてもよい。例えば、軟膏又はローション基剤としては、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、白色ワセリン、サラシミツロウ、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、モノステアリン酸グリセリン、ステアリルアルコール、セチルアルコール、ラウロマクロゴー

ル、セスキオレイン酸ソルビタン等を挙げることができる。

[0187] 吸入剤、経鼻剤等の経粘膜剤は、固体、液体、又は半固体状のものが用いられ、従来公知の方法に従って製造することができる。例えば、公知の賦形剤や、更に、pH調整剤、防腐剤、界面活性剤、滑沢剤、安定剤、増粘剤等が適宜添加されていてもよい。これらの経粘膜剤では、その投与方法として、適当な吸入又は吹送のためのデバイスを使用することができる。例えば、計量投与吸入デバイス等の公知のテバイスや噴霧器を使用して、化合物又は多官能性分子を単独で又は処方された混合物の粉末として、或いは医薬的に許容し得る担体と組み合わせて溶液又は懸濁液として投与することができる。乾燥粉末吸入器等は、単回又は多数回の投与用のものであってもよく、乾燥粉末又は粉末含有カプセルを使用することができる。或いは、適当な駆出剤を使用することもできる。例えば、クロロフルオロアルカン、ヒドロフルオロアルカン、二酸化炭素等の好適な気体を使用した加圧エアゾールスプレー等の形態であってもよい。

[0188] 本発明の組成物には、他の有効成分を含有させてもよく、又は、他の有効成分を含有する別の組成物と併用することもできる。当該併用は、同時投与、又は、別個に連続して、若しくは所望の時間間隔をおいて投与してもよい。同時投与製剤は、配合剤であっても別個に製剤化されていてもよい。

[0189] 本発明の化合物又は多官能性分子の組成物への充填量、又は被検体への投与量は、目的を達成するのに有効な量であれば特に制限はなく、使用目的、被検体の年齢、体重、症状、健康状態、疾患の進行状況等に応じて、適宜選択することができる。投与頻度としても、特に制限はなく、目的に応じて適宜選択することができ、例えば、１日あたりの投与量を、１日に１回で投与してもよいし、複数回に分けて投与してもよい。

[0190] 本発明において、「有効量」又は「治療有効量」は、治療される対象の既存の症状を治療するか、進行を防止するか、又は軽減するのに有効な量を意味する。有効量の決定は、目的とする治療効果や副作用を参照しながら、常法に従い、適切に行うことができる。

[0191] ＜９．併用＞

本発明の化合物又はその薬学上許容される塩、多官能性分子、SF-1を阻害するための組成物、SF-1の分解を誘導するための組成物、又は医薬組成物は、他の抗腫瘍剤と併用して用いてもよい。他の抗腫瘍剤としては、例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍抗生物質、微小管阻害剤、トポイソメラーゼ阻害剤、ＢＲＭ（生物学的応答性制御物質）、ホルモン剤、ビタミン、抗腫瘍性抗体、分子標的薬、その他の抗腫瘍剤等が挙げられる。

[0192] より具体的に、アルキル化剤としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、ナイトロジェンマスタード－Ｎ－オキシド、クロラムブチル等のアルキル化剤；カルボコン、チオテパ等のアジリジン系アルキル化剤；ディブロモマンニトール、ディブロモダルシトール等のエポキシド系アルキル化剤；カルムスチン、ロムスチン、セムスチン、ニムスチンハイドロクロライド、ストレプトゾシン、クロロゾトシン、ラニムスチン等のニトロソウレア系アルキル化剤；ブスルファン；トシル酸インプロスルファン；ダカルバジン等が挙げられる。

[0193] 各種代謝拮抗剤としては、例えば、６－メルカプトプリン、６－チオグアニン、チオイノシン等のプリン代謝拮抗剤；フルオロウラシル、テガフール、テガフール・ウラシル、カルモフール、ドキシフルリジン、ブロクスウリジン、シタラビン、エノシタビン、カペシタビン等のピリミジン代謝拮抗剤；メトトレキサート、トリメトレキサート、ペメトレキセド等の葉酸代謝拮抗剤；レボホリナート等の活性型葉酸剤等が挙げられる。

[0194] 抗腫瘍抗生物質としては、例えば、ダウノルビシン、アクラルビシン、ドキソルビシン、ピラルビシン、ＴＨＰ－アドリアマイシン、４’－エピドキソルビシン、エピルビシン、アムルビシン等のアントラサイクリン系抗生物質抗腫瘍剤；マイトマイシンＣ；ブレオマイシン；ペプロマイシン；クロモマイシンＡ３；アクチノマイシンＤ等が挙げられる。

[0195] 微小管阻害剤としては、例えば、ビンデシン、ビンクリスチン、ビンブラスチン、ビノレルビン等のビンカアルカロイド類；パクリタキセル、ドセタ

キセル、カバジタキセル等のタキサン類；エリブリン等が挙げられる。

[0196] トポイソメラーゼ阻害剤としては、エトポシド、テニポシド等のエピポドフィロトキシン類；イリノテカン等のカンプトテシン誘導体等が挙げられる。

[0197] ＢＲＭとしては、例えば、腫瘍壊死因子、インドメタシン等が挙げられる。

[0198] ホルモン剤としては、例えば、ヒドロコルチゾン、酢酸コルチゾン、フルドロコルチゾン、酢酸フルドロコルチゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、プラステロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン、オキシメトロン、ナンドロロン、メテノロン、ホスフェストロール、エチニルエストラジオール、クロルマジノン、グルココルチコイド、メドロキシプロゲステロン、ビカルタミド、エンザルタミド、アパルタミド、グロルタミド、フルタミド、アナストロゾール、エキセメスタン、レトロゾール、アビラテロン、ゴセレリン、リュープロレリン、トレミフェン、デガレルクス、ミトタン、タモキシフェン等が挙げられる。

[0199] ビタミンとしては、例えば、ビタミンＣ、ビタミンＡ等が挙げられる。

[0200] 抗腫瘍性抗体、分子標的薬としては、例えば、トラスツズマブ、リツキシマブ、セツキシマブ、ペルツズマブ、ニモツズマブ、ペンブロリズマブ、カムレリズマブ、デノスマブ、ベバシズマブ、インフリキシマブ、ラムシルマブ等の抗腫瘍性抗体（それらの改変体を含む）；イマチニブ、ゲフィチニブ、エルロチニブ、スニチニブ、ラパチニブ、エガネリシブ、ソラフェニブ、ダサチニブ、ニロチニブ、ベムラフェニブ、オシメルチニブ、アパチニブ、カボザンチニブ等のキナーゼ阻害剤；オラパリブ、ルカパリブ、ベルパリブ、ニラパリブ等のPARP阻害剤；OR-449等の分子標的薬が挙げられる。

[0201] その他の抗腫瘍剤としては、例えば、シスプラチン、カルボプラチン、オキサリプラチン等の白金化合物、イホスファミド、シクロホスファミド、メルファラン、Ｌ－アスパラギナーゼ、アセグラトン、シゾフィラン、ピシバニール、プロカルバジン、ピポブロマン、ネオカルチノスタチン、ヒドロキ

シウレア、ウベニメクス、クレスチン等が挙げられる。

[0202] また、本発明の化合物又はその薬学上許容される塩、多官能性分子、SF-1を阻害するための組成物、SF-1の分解を誘導するための組成物、又は医薬組成物は、上記他の抗腫瘍剤をペイロードとして含む抗体薬物複合体（ADC）や上記他の抗腫瘍剤をPOIリガンドとする標的タンパク質分解誘導剤と併用して用いてもよい。

[0203] 本発明の化合物又はその薬学上許容される塩、多官能性分子、SF-1を阻害するための組成物、SF-1の分解を誘導するための組成物、又は医薬組成物は、上記併用される薬剤と、同時に又は時間をおいて別々に投与されてよく、合剤又はキット製剤とされていてもよい。

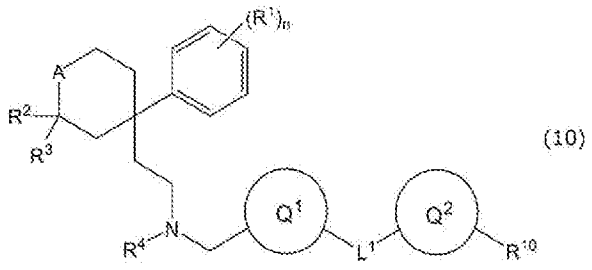
[0204] 副腎皮質がんの治療において、本発明の化合物又はその薬学上許容される塩、多官能性分子、SF-1を阻害するための組成物、SF-1の分解を誘導するための組成物、又は医薬組成物と好適に併用される抗腫瘍剤としては、ドキソルビシン等のアントラサイクリン化合物；シスプラチン、カルボプラチン等の白金化合物；ニボルマブ、ペンブロリズマブ、カムレリズマブ等の抗腫瘍性抗体；エガネリシブ、アパチニブ、カボザンチニブ、OR-449等の分子標的薬；ミトタン；及びエトポシドから選ばれる１又は複数が挙げられる。

[0205] 去勢抵抗性前立腺がんの治療において、本発明の化合物又はその薬学上許容される塩、多官能性分子、SF-1を阻害するための組成物、SF-1の分解を誘導するための組成物、又は医薬組成物と好適に併用される抗腫瘍剤としては、アビラテロン、エンザルタミド、グロルタミド、アパルタミド等のホルモン剤；ドセタキセル、カバジタキセル等の微小管阻害剤；オラパリブ、ルカパリブ等のPARP阻害剤；ARV-110、ARV-766、CC-94676等のアンドロジェンレセプター分解誘導剤；ODM-208等のCYP11A1酵素阻害剤；及びニボルマブ、ペンブロリズマブ、カムレリズマブ等の抗腫瘍性抗体から選ばれる１又は複数が挙げられる。

[0206] ＜１０．新規中間体＞

本発明の一態様において、下記式（１０）：

[0207] [化23]



(10)

[0208] [式中、

Aは、－O－、－S－、－NR^a－、又は－CR^{b}R^c－であり、

ここで、

R^{a}は、水素又はC$_{1-3}$アルキルであり、

R^{b}及びR^{c}は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、又はC$_{1-3}$アルキルであり、及び

前記アルキルは、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

ｎ個のR^{1}は、それぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、－CN、C$_{1-6}$アルキル、C$_{2-6}$アルケニル、－O－C$_{1-6}$アルキル、－N（H）－C$_{1-3}$アルキル、－N（C$_{1-3}$アルキル）$_2$、C$_{3-7}$シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルであり、

ここで、

前記アルキル及びアルケニルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C$_{1-3}$アルキル及びC$_{1-3}$ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記ヘテロシクロアルキルは、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

R^{2}及びR^{3}は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、C$_{1-6}$アルキル、又はC$_{2-6}$アルケニルであり、

ここで、

前記アルキル及びアルケニルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

R^4は、C_{1-6}アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－R^d（R^dは、C_{1-6}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{3-7}シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルを示す）、C_{6-12}アリール、又は６員から１２員のヘテロアリールであり、

ここで、

前記C_{1-6}アルキルは、非置換であるか、或いは、１から３個のハロゲン、C_{3-7}シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルで置換されており、

前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

環Q^1は、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、C_{3-7}シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環、C_{3-7}シクロアルケン環、或いは３員から７員のヘテロシクロアルケン環であり、

ここで、

前記芳香族炭化水素環、芳香族複素環、シクロアルカン環、ヘテロシクロアルカン環、シクロアルケン環、及びヘテロシクロアルケン環は、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記芳香族複素環、ヘテロシクロアルカン環及びヘテロシクロアルケン

環は、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

L^1は、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、C_{1-3}アルキレン、C_{2-3}アルケニレン、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、又は－ＯＣ（＝Ｏ）－であり、

ここで、

前記アルキレン及びアルケニレンは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

環Q^2は、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、C_{3-7}シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環、C_{3-7}シクロアルケン環、３員から７員のヘテロシクロアルケン環、C_{5-12}のスピロシクロアルカン環、或いは５員から１２員のスピロヘテロシクロアルカン環であり、

ここで、

前記芳香族炭化水素環、芳香族複素環、シクロアルカン環、ヘテロシクロアルカン環、シクロアルケン環、ヘテロシクロアルケン環、スピロシクロアルカン環、及びスピロヘテロシクロアルカン環は、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記芳香族複素環、ヘテロシクロアルカン環、ヘテロシクロアルケン環、及びスピロヘテロシクロアルカン環は、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

R^{10}は、C_{1-6}アルキルであり、

ここで、

前記C_{1-6}アルキルは、１から２個の３員から７員のヘテロシクロアルキルで置換されており、

前記ヘテロシクロアルキルは、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、及び

前記ヘテロシクロアルキルは、無置換であるか、又はアミノ基の保護基で置換されており、並びに

ｎは、０から３の整数である]で表される化合物又はその薬学上許容される塩が提供される。

[0209] 本発明の式（１０）の化合物は、以下の一般的製造方法や実施例において詳述するとおり、本発明の式（２）又は式（２’）の化合物の製造中間体として使用することでき、又は、製造中間体として有用である。本発明の式（１０）の化合物は、R^{10}の定義において、式（１）の化合物と相違している以外は、式（１）の化合物と同一である。よって、上記式（１）における各基についての定義、説明、好ましい態様等は、R^{5}に関するものを除き、全て、式（１０）における各基についても適用される。

[0210] 本発明の一態様において、上記式（１０）におけるR^{10}は、１個の３員から７員のヘテロシクロアルキルで置換されているC_{1-6}アルキルであり（前記ヘテロシクロアルキルは、無置換であるか、又はアミノ基の保護基で置換されている）、好ましくは、１個の４員から６員のヘテロシクロアルキルで置換されているC_{1-6}アルキルであり（前記ヘテロシクロアルキルは、無置換であるか、又はアミノ基の保護基で置換されている）、さらに好ましくは、１個の６員のヘテロシクロアルキルで置換されているC_{1-6}アルキルであり（前記ヘテロシクロアルキルは、無置換であるか、又はアミノ基の保護基で置換されている）、特に好ましくはピペラジンで置換されているC_{1-6}アルキルである（前記ヘテロシクロアルキルは、無置換であるか、又はアミノ基の保護基で置換されている）。

[0211] 本発明の一態様において、「アミノ基の保護基」とは、有機化合物の合成においてアミノ基の保護基として用いられている保護基を意味し、例えば、ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、２，２，２－トリクロロエトキシカルボニル基、２－トリメチルシリルエトキシカルボニル基等のアルコキシカルボニル基；アリルオキシカルボニル基；ベンジルオキシカルボニル基、４－メトキシベンジルオキシカル

ボニル基、４－ニトロベンジルオキシカルボニル基、２－ニトロベンジルオキシカルボニル基等のアリールメトキシカルボニル基；９－フルオレニルメチルオキシカルボニル基；ベンジル基、４－メトキシベンジル基、２，３－ジメトキシベンジル基、３，４－ジメトキシベンジル基、ジフェニルメチル基、トリフェニルメチル基等のアリールメチル基；ホルミル基、アセチル基、トリメチルアセチル基、トリクロロアセチル基、トリフルオロアセチル基等のアルカノイル基；ベンゾイル基等のアロイル基；又はベンゼンスルホニル基、ｐ－トルエンスルホニル基、２－ニトロベンゼンスルホニル基、４－ニトロベンゼンスルホニル基、２，４－ジニトロベンゼンスルホニル基等のアリールスルホニル基等を挙げることができる。これらのアミノ基の保護基は、アミノ基を保護する化合物の性質等に応じて取捨選択することができ、それらの保護基の除去は、その保護基に応じた試薬や条件を選択することで実行できる。

[0212] ＜１１．一般的製造方法＞

以下、本発明の化合物又はその薬学上許容される塩の代表的な製造方法について説明する。

本発明の化合物は、種々の製造法により製造することができ、以下に示す製造方法、並びに後述する参考例、及び実施例は、一例であり、本発明は、これらに限定して解釈されるべきではない。

各原料化合物は、反応を阻害しないのであれば、塩を形成していてもよく、かかる塩としては、前記した化合物の薬学上許容される塩と同様のものが挙げられる。

原料化合物は、具体的製法を述べない場合、市販品を容易に入手して用いることができるか、又は自体公知の方法、若しくはそれに準ずる方法に従って製造することができる。また、以下の製造方法において生成する製造中間体は、シリカゲル、アルミナ等を用いたカラムクロマトグラフィー(順相及び逆相を含む)、再結晶、再沈殿、蒸留等の方法で単離精製してもよく、又は単離精製することなくそのまま次の反応に使用することもできる。

本明細書において、明示的に引用される全ての特許文献、非特許文献、又は参考文献の内容は、すべて本明細書の一部としてここに引用し得る。

化合物、その薬学上許容される塩及びそれらの製造中間体は、それらの基本骨格又は置換基の種類に基づく特徴を利用し、各種の公知の製造方法を適用して製造することができる。公知の方法としては、例えば、「ORGANIC FUNCTIONAL GROUP PREPARATIONS」, 第2版, ACADEMIC PRESS,INC., 1989年, 「Comprehensive Organic Transformations」, 第2版, VCH Publishers Inc., 1999年等に記載された方法がある。

その際、化合物に存する官能基の種類によっては、当該官能基を原料若しくは中間体の段階で適当な保護基で保護しておく、又は、当該官能基に容易に転化可能な基に置き換えておくことが製造技術上効果的な場合がある。

このような官能基としては、例えば、アミノ基、ヒドロキシ基、ホルミル基、カルボニル基、カルボキシ基等があり、それらの保護基としては、例えば、P. G. Wuts著、「Protective Groups in Organic Synthesis」, 第5版, Wiley, 2014年に記載の保護基がある。

保護基、又は当該官能基に容易に転化可能な基は、化合物製造のための製造方法のそれぞれの反応条件に応じて適宜選択して用いればよい。

このような方法によれば、当該基を導入して反応を行った後、必要に応じて保護基を除去、又は所望の基に転化することにより、所望の化合物を得ることができる。

化合物のプロドラッグは、上記保護基と同様に、原料若しくは中間体の段階で特定の基を導入し、又は得られた化合物を用いて、反応を行うことで製造できる。プロドラッグを製造するための反応は、通常のエステル化、アミド化、脱水、水素添加等の当業者により公知の方法を適用することにより行うことができる。

また、下記の方法における各工程で使用される製造中間体における官能基変換や保護基の使用については、公知の方法若しくはそれに準ずる方法、又は後述する実施例に記載の方法若しくはそれに準ずる方法により行うことが

できる。

以下の一般的製造方法の記載において、式中、定義の記載なく使用されている記号は、上記と同義である。

[0213] 以下において、本発明の式（１）の化合物の一般的な製法を説明する。以下の説明では、ここに示す略号を使用することがある。

THF:テトラヒドロフラン

DMF:N,N-ジメチルホルムアミド

DMA:N,N-ジメチルアセトアミド

HATU:1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート

DIPEA:N,N-ジイソプロピルエチルアミン

RuPhos Pd G3:(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロピルオキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホン酸塩(CAS登録番号:1445085-77-7)

BrettPhos Pd G3:[（2-ジ-シクロヘキシルフォスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル）-2-（2'-アミノ-1,1'-ビフェニル）]パラジウム（II）メタンスルホナート メタンスルホン酸塩(CAS登録番号:1470372-59-8)

Tf:トリフルオロメタンスルホニル基

SEM:2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基

XantPhos:4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(CAS登録番号: 161265-03-8)

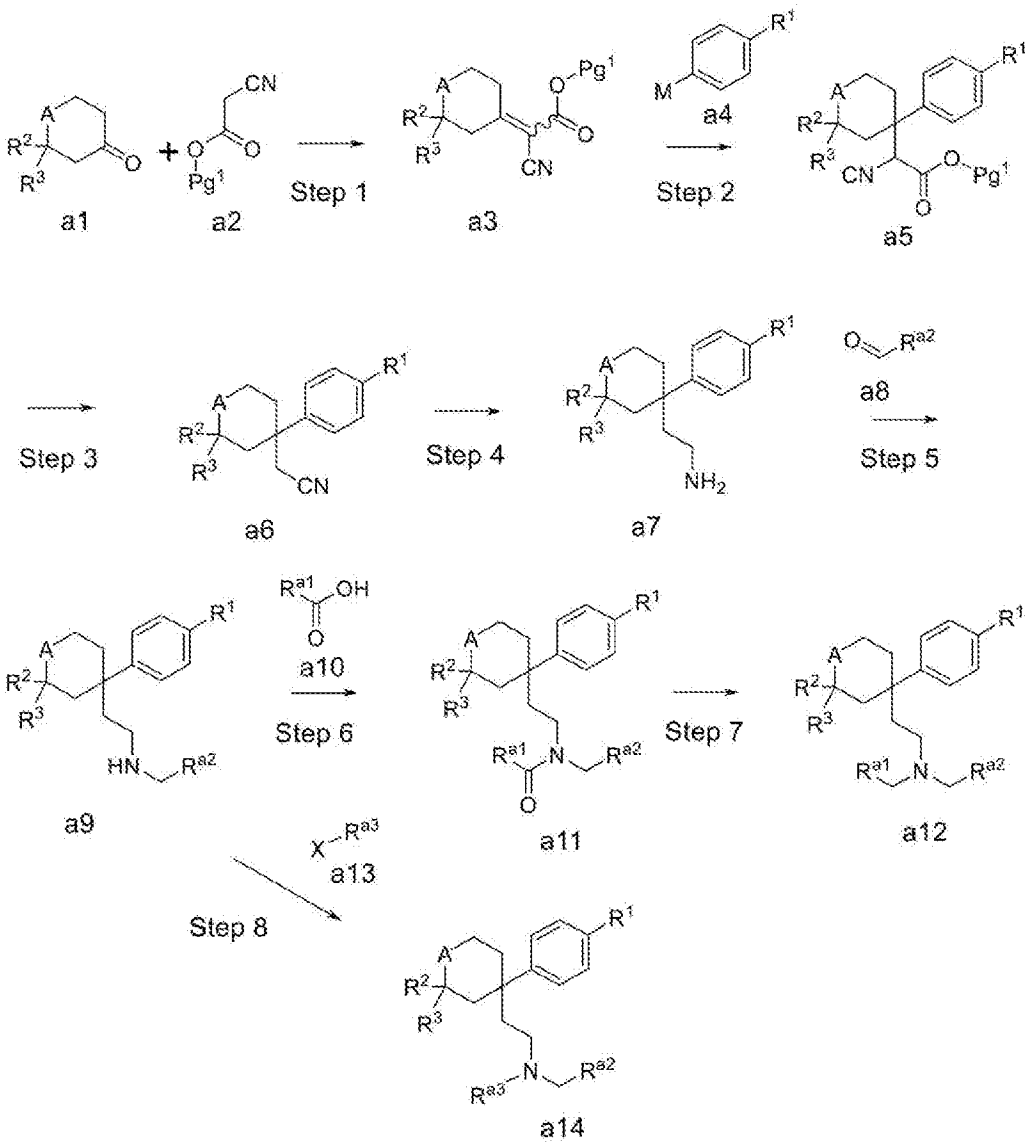
tBuXPhos:2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(CAS登録番号: 564483-19-8)

[0214] (A法)

式（１）で表される化合物のうち、R^4が、１から３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、又は、１個のトリフルオロメチル基で置換されていてもよいC_{3-6}シクロアルキルメチル基である化合物ａ１２、Ｒ

^{4}が、１から３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルカルボニル基である化合物ａ１１、及び、R^{4}が、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は１個のハロゲン原子で置換されていてもよい）である化合物ａ１４は、下記の方法に従って製造することができる。反応部位ごとの一般的製造方法を順に示すが、それぞれの工程は、反応基質及び反応生成物に影響を与えない限りにおいて、必ずしも以下に示す順序に従って実施する必要は無い。

[0215] [化24]



[0216] [式中、Ｐｇ^{1}は、カルボキシ基の保護基(例えば、メチル基、エチル基、ベン

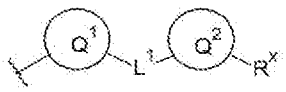
ジル基、又はtert-ブチル基等）であり、

Mは、金属、又はハロゲン化金属（例えば、ハロゲン化マグネシウム、リチウム、又は、ハロゲン化亜鉛等）であり、

R^{a1}は、１から３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、又は、１個のトリフルオロメチル基で置換されていてもよいC_{3-6}シクロアルキル基であり、

R^{a2}は、下記式：

[0217] [化25]



[0218] で表される置換基であり、

R^Xは、R^5、又はR^5へと変換可能な基であり、

R^{a3}は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は、１個のハロゲン原子で置換されていてもよい）である。]

[0219] 第一工程は、化合物ａ１及び化合物ａ２のアルドール縮合反応により化合物ａ３を得る工程である。本工程におけるアルドール縮合反応は、例えば、酢酸、及びピペリジンを触媒として、化合物ａ１と化合物ａ２を反応させることにより実施することができる。

[0220] 第二工程は、化合物ａ３のα,β不飽和エステルに対して化合物ａ４を1,4-求核付加させることにより化合物ａ５を得る工程である。本工程における1,4-求核付加反応は、例えば、THF等の溶媒中、臭化銅(II)等の銅試薬存在下、化合物ａ３と化合物ａ４を反応させることにより実施することができる。反応温度は、好適には、-78℃から室温である。

[0221] 第三工程は、化合物ａ５のエステルの加水分解と生じたカルボキシ基の脱炭酸により化合物ａ６を得る工程である。本工程における加水分解反応、及び脱炭酸反応は、例えば、エチレングリコール等の溶媒中、化合物ａ５に、水酸化ナトリウム等の塩基を加熱下で反応させることにより実施することが

できる。

[0222] 第四工程は、化合物ａ６のシアノ基を還元することにより化合物ａ７を得る工程である。本工程における還元反応は、例えば、THF等の溶媒中、化合物ａ６に、水素化アルミニウムリチウム等の還元剤を加熱下で反応させることにより実施することができる。

[0223] 第五工程は、還元的アミノ化反応により化合物ａ７と化合物ａ８から化合物ａ９を得る工程である。本工程における還元的アミノ化反応は、例えば、ジクロロメタン、メタノール等の溶媒中、化合物ａ７及び化合物ａ８に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を反応させることにより実施することができる。本反応では、酢酸等の酸を添加することが好ましい場合がある。また、本工程における還元的アミノ化反応は、例えば、ディーンスターク装置を用い、トルエン等の溶媒中、化合物ａ７に化合物ａ８を反応させ加熱することで得られたイミンに、メタノール等の溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を反応させることにより実施することもできる。

[0224] 第六工程は、化合物ａ９と化合物ａ１０を縮合させ、化合物ａ１１を得る工程である。本工程における縮合反応は、例えば、DMF等の溶媒中、化合物ａ９及び化合物ａ１０に、HATU等の縮合剤を反応させることにより実施することができる。また、本工程における縮合反応は、ジクロロメタン等の溶媒中、オキサリルクロリド等を化合物ａ１０に反応させて得られた酸クロリドを、ジクロロメタン等の溶媒中、DIPEA等の塩基存在下、化合物ａ９に反応させることにより実施することもできる。

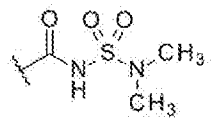
[0225] 第七工程は、化合物ａ１１のカルボニル基を還元することにより化合物ａ１２を得る工程である。本工程における還元反応は、例えば、THF等の溶媒中、化合物ａ１１に、ボラン・THF錯体等の還元剤を加熱下で反応させることにより実施することができる。

[0226] 第八工程は、バックワルドアミノ化反応、又は、芳香族求核置換反応により化合物ａ９と化合物ａ１３から化合物ａ１４を得る工程である。本工程に

おけるバックワルドアミノ化反応は、例えば、1,4-ジオキサン等の溶媒中、炭酸セシウム等の塩基、RuPhos Pd G3、又は、BrettPhos Pd G3等の金属触媒存在下、化合物ａ９に化合物ａ１３を加熱下で反応させることで実施することができる。また、本工程における芳香族求核置換反応は、例えば、2-ブタノール、N,N-ジメチルアセトアミド等の溶媒中、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、炭酸カリウム等の塩基存在下、化合物ａ９に化合物ａ１３を加熱下で反応させることにより実施することができる。

[0227] Ｒ[5]が、下記式：

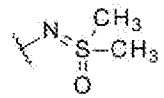
[0228] [化26]



[0229] で表される基の場合、Ｒ[5]部位は公知の方法に従って導入できる。当該公知の方法の文献例としては、WO 2013088315 A1、WO 2020192588 A1等が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

[0230] Ｒ[5]が、下記式：

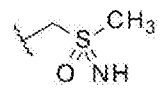
[0231] [化27]



[0232] で表される基の場合、Ｒ[5]部位は公知の方法に従って導入できる。当該公知の方法の文献例としては、J. Org. Chem., 2000, 65, 1, 169-175、Tetrahedron Lett., 1998, ,39, 5731-5734等が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

[0233] Ｒ[5]が、下記式：

[0234] [化28]



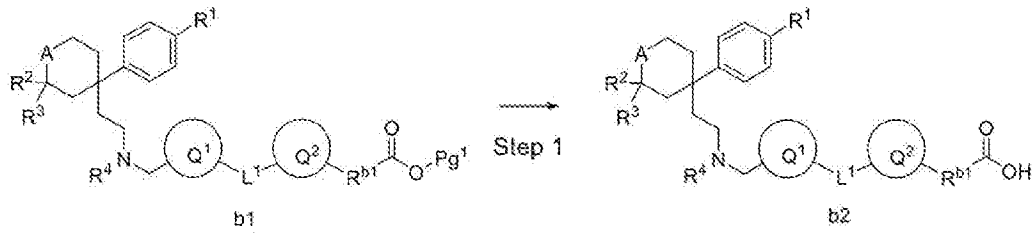
[0235] で表される基の場合、Ｒ[5]部位は公知の方法に従って導入できる。当該公知の

方法の文献例としては、J. Org. Chem., 2015, 80, 6391－6399、WO 2019148132 A1等が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

[0236] (B法)

式（１）で表される化合物のうち、以下の式ｂ２で表される化合物は、下記の方法に従って製造することができる。

[0237] [化29]



[0238] [式中、R^{b1}は、単結合、又は、ヒドロキシ基、C_{1-6}アルコキシ基、ピペラジニル基及び1-tert-ブトキシカルボニルピペラジニル基からなる群より選択される基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基であり、Pg^1は、カルボキシ基の保護基である。]

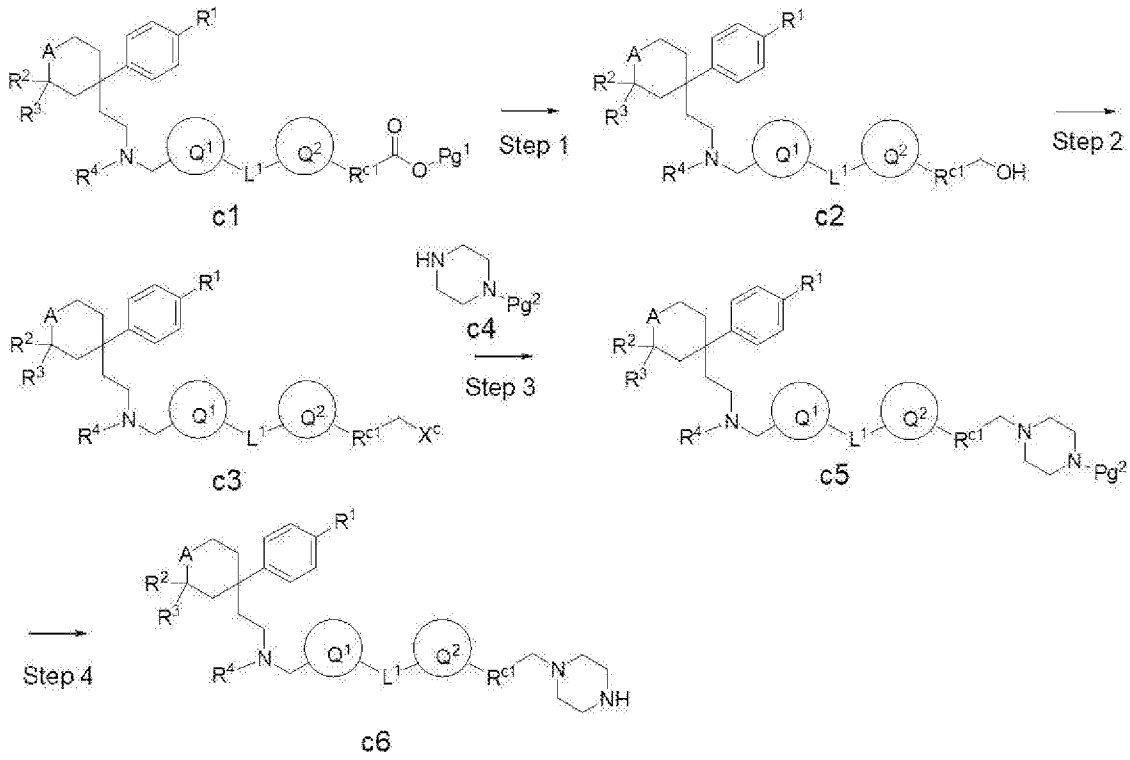
[0239] 第一工程は、カルボキシ基の保護基Pg^1の脱保護反応により、化合物ｂ１から化合物ｂ２を得る工程である。本反応における脱保護反応は、カルボキシ基の保護基の脱保護に通常使用される方法により実施することができる。例えば、Pg^1が、メチル基、又はエチル基の場合、メタノール等の溶媒中、化合物ｂ１に、水酸化ナトリウム水溶液等の塩基を反応させることにより実施することができる。

[0240] (C法)

式（１）で表される化合物のうち、以下の式ｃ２、及びｃ５で表される化合物は、下記の方法に従って製造することができる。

[0241]

[化30]



[0242] [式中、R^{c1}は、単結合、又は、カルボキシ基、ヒドロキシ基及びC_{1-6}アルコキシ基からなる群より選択される置換基を有していてもよいC_{1-6}アルキレン基であり、Pg^1は、カルボキシ基の保護基であり、Pg^2は、アミノ基の保護基であり、X^cは、脱離基である。]

[0243] 第一工程は、化合物ｃ１のエステルを還元することにより化合物ｃ２を得る工程である。本工程における還元反応は、例えば、THF等の溶媒中、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤を化合物ｃ１に反応させることにより実施することができる。

[0244] 第二工程は、化合物ｃ２のヒドロキシ基を脱離基に変換し、化合物ｃ３を得る工程である。本工程における脱離基としては、例えば、メタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基等が挙げられ、通常用いられる方法（試薬、溶媒、反応条件等）により変換することができる。

[0245] 第三工程は、求核置換反応により化合物ｃ３と化合物ｃ４から化合物ｃ５を得る工程である。本工程における求核置換反応は、DMF、アセトニトリル等の溶媒中、化合物ｃ３に化合物ｃ４を加熱下で反応させることにより実施す

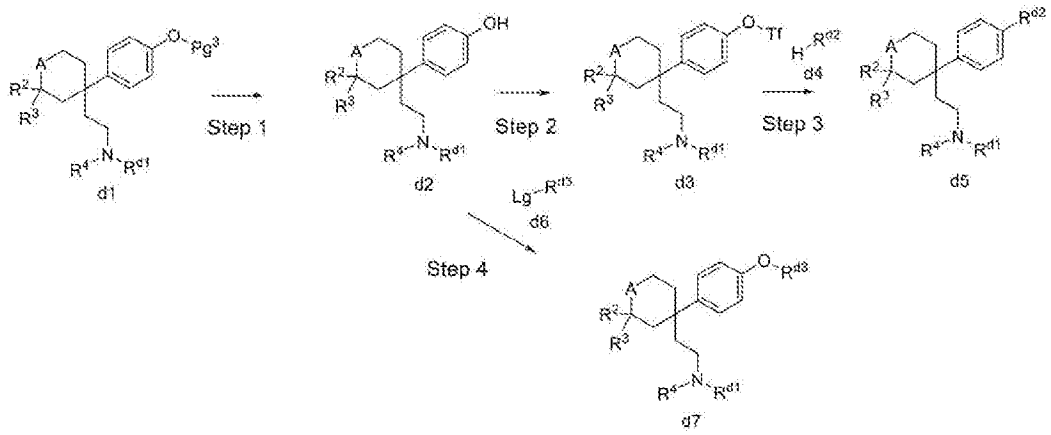
ることができ、及び／又はN,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基存在下でも実施することもできる。

[0246] 第四工程は、化合物ｃ５のアミノ基の保護基Ｐｇ^{2}を脱保護することにより、化合物ｃ６を得る工程である。本工程における脱保護反応は、アミノ基の保護基の脱保護に通常使用される方法により実施することができる。例えば、Ｐｇ^{2}が、tert-ブトキシカルボニル基の場合、ジクロロメタン等の溶媒中、化合物ｃ５に、塩化水素、トリフルオロ酢酸等の酸を反応させることにより実施することができる。

[0247] (D法)

式（１）で表される化合物のうち、以下の式ｄ５又はｄ７で表される化合物は、以下の製法に従って製造することができる。

[0248] [化31]

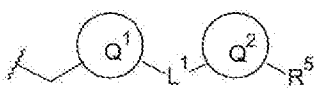


[0249] [式中、Ｐｇ^{3}は、ヒドロキシ基の保護基(例えば、メチル基、ベンジル基、メトキシメチル基等)であり、

Ｌｇは、脱離基であり、

Ｒ^{d1}は、下記式：

[0250] [化32]



[0251] で表される基、又は該基へ変換可能な基であり、

R^{d2}は、C_{1-3}アルキルアミノ基、ジC_{1-3}アルキルアミノ基、又は環員原子として１個の窒素原子を有する４員から６員の飽和ヘテロ環基であり、

R^{d3}は、１から３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基である。]

[0252] 第一工程は、ヒドロキシ基の保護基Pg^3の脱保護反応により、化合物ｄ１から化合物ｄ２を得る工程である。本工程における脱保護反応は、ヒドロキシ基の保護基の脱保護に通常使用される方法により実施することができる。例えば、Pg^3が、メチル基の場合、DMF等の溶媒中、化合物ｄ１に、ナトリウムチオメトキシドを加熱下で反応させることで実施することができる。本反応は、マイクロウェーブ照射下でも実施することができる。反応温度は、好適には、80℃から160℃である。

[0253] 第二工程は、ヒドロキシ基のトリフラート化により、化合物ｄ２から化合物ｄ３を得る工程である。本工程におけるトリフラート化反応は、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、ピリジン等の塩基存在下、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等のトリフラート化剤と化合物ｄ２を反応させることにより実施することができる。

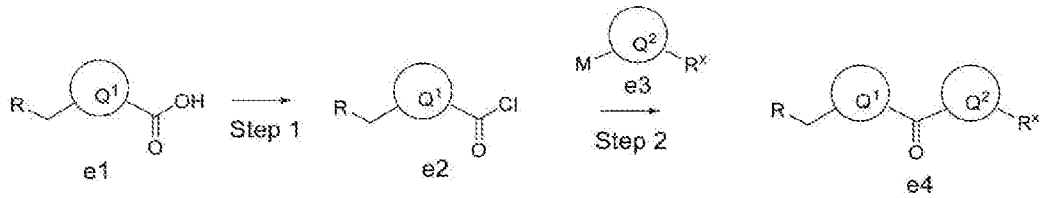
[0254] 第三工程は、バックワルドアミノ化反応により、化合物ｄ３とアミンｄ４から化合物ｄ５を得る工程である。本工程におけるバックワルドアミノ化反応は、1,4-ジオキサン等の溶媒中、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル等の配位子、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等の金属触媒存在下、化合物ｄ３とアミンｄ４を加熱下で反応させることにより実施することができる。

[0255] 第四工程は、化合物ｄ２とアルキル化剤ｄ６とのアルキル化反応により、化合物ｄ７を得る工程である。本工程におけるアルキル化反応は、例えば、DMF等の溶媒中、炭酸カリウム等の塩基存在下、アルキル化剤ｄ６と化合物ｄ２を加熱下で反応させることにより実施することができる。反応温度は、好適には、室温から150℃である。

[0256] (E法)

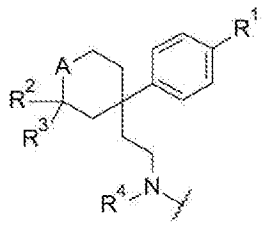
式（１）で表される化合物のうち、Ｌ[1]が－Ｃ（＝Ｏ）－の化合物ｅ４は、下記の方法に従って製造することができる。

[0257] [化33]



[0258] [式中、Ｒは、下記式：

[0259] [化34]



[0260] で表される基であり、

Ｍは、ジヒドロキシボリル基、ピナコラートボリル基等であり、

Ｒ[X]は、Ｒ[5]又は、Ｒ[5]へと変換可能な基である。]

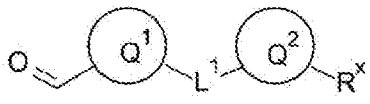
[0261] 第一工程は、カルボン酸ｅ１を酸塩化物ｅ２に変換する工程である。本工程における、塩素化反応は、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、触媒量のDMF存在下、化合物ｅ１と、オキサリルクロリド、塩化チオニル等の塩素化剤を反応させることにより実施することができる。

[0262] 第二工程は、化合物ｅ２と化合物ｅ３のカップリング反応により化合物ｅ４を得る工程である。本工程におけるカップリング反応は、例えば、トルエン等の溶媒中、炭酸セシウム等の塩基、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等の金属触媒存在下、化合物ｅ２と化合物ｅ３を加熱下で反応させることにより実施することができる。本工程のカップリング反応の文献例としては、例えば、Catalysts, 2019, 9(1), 53が挙げられる。

[0263] 次に、式（３）：

[0264]

[化35]



(3)

[0265] [式中、R^Xは、R^5、又はR^5へと変換可能な基である]

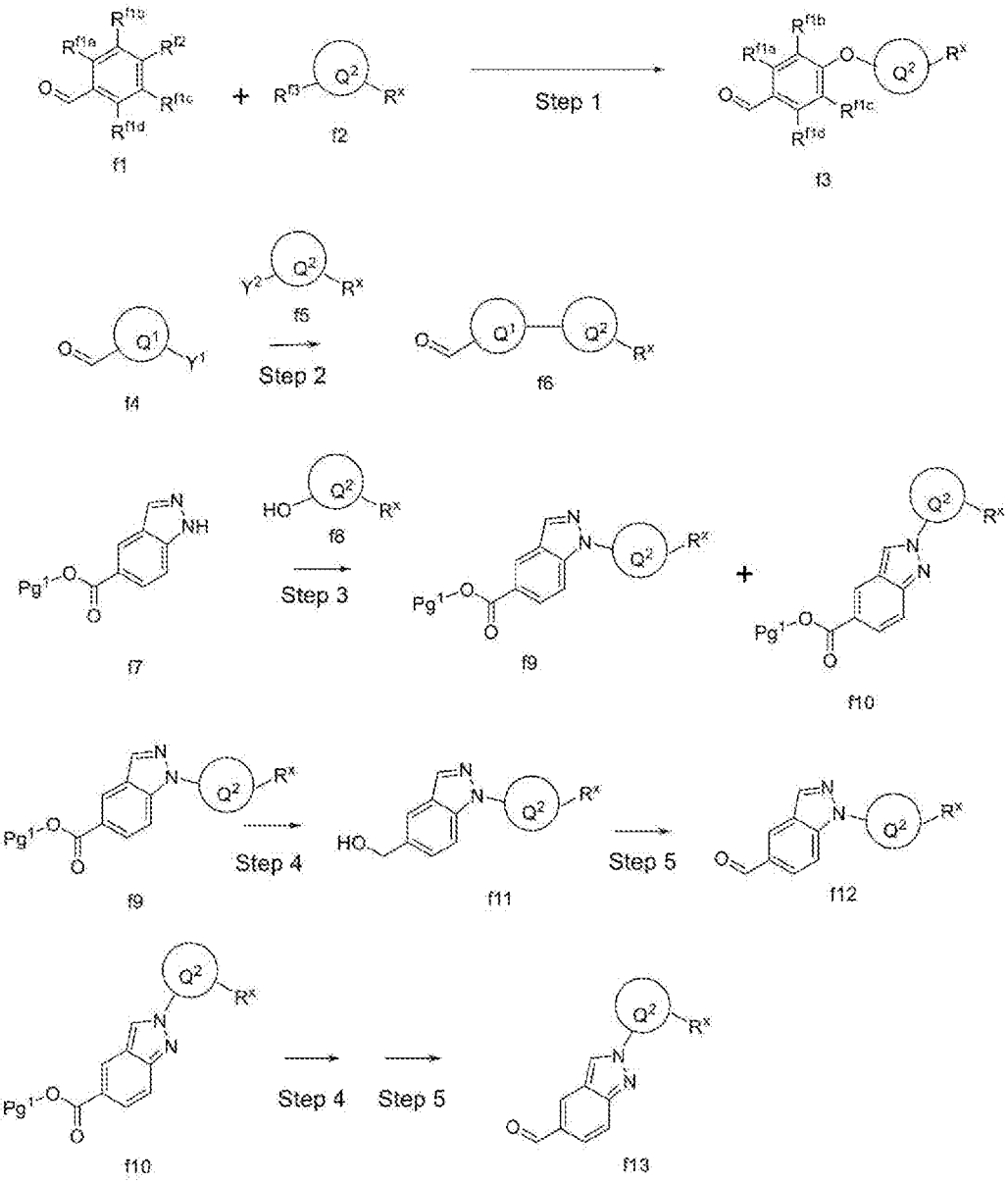
で表される原料化合物の製造方法を示す。

[0266] (F法)

原料化合物（３）のうち、L^1が、酸素原子である化合物ｆ３、L^1が、単結合である化合物ｆ６、及び、Q^1が、7-アザスピロ[3.5]ノナン環である化合物ｆ１２及びｆ１３は、下記の方法に従って製造することができる。

[0267]

[化36]



[0268] [式中、R^{f1a}、R^{f1b}、R^{f1c}、及びR^{f1d}は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、又はC_{1-6}アルキル基であり、

R^{f2}は、ＯＨ又は脱離基であり、ここで、R^{f2}が、ＯＨの場合、R^{f3}は、ＯＨ、又は脱離基であり、又は、R^{f2}が、脱離基の場合、R^{f3}は、ＯＨであり、

Y^1は、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ピナコラートボリル基、又はジヒドロキシボリル基であり、ここで、Y^1が、ハロゲン

原子、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基の場合、Y^2は、ピナコラートボリル基、又はジヒドロキシボリル基であり、又は、Y^1が、ピナコラートボリル基、又はジヒドロキシボリル基の場合、Y^2は、ハロゲン原子、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基であり、

Pg^1は、カルボキシ基の保護基であり、並びに

R^Xは、R^5、又はR^5へと変換可能な基である。]

[0269] 第一工程は、化合物ｆ１と化合物ｆ２から化合物ｆ３を得る工程である。R^{f2}が、ＯＨであり、かつR^{f3}が、ＯＨである場合、本反応は、光延反応により実施することができる。本工程における光延反応は、例えば、THF等の溶媒中、化合物ｆ１及び化合物ｆ２に、トリフェニルホスフィン等のホスフィン、及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル等のアゾジカルボン酸エステルを反応させることにより実施することができる。また、R^{f2}又はR^{f3}が、脱離基の場合、本反応は、求核置換反応により実施することができる。本工程における求核置換反応は、例えば、DMF、N,N-ジメチルアセトアミド等の溶媒中、化合物ｆ１及び化合物ｆ２と、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基を加熱下で反応させることにより実施することができる。

[0270] 第二工程は、化合物ｆ４と化合物ｆ５のカップリング反応により化合物ｆ６を得る工程である。本工程におけるカップリング反応は、化合物ｆ４と化合物ｆ５を、例えば、含水1,4-ジオキサン等の溶媒中、炭酸カリウム等の塩基、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物等の金属触媒存在下、加熱することにより実施することができる。

[0271] 第三工程は、化合物ｆ７と化合物ｆ８との光延反応により、化合物ｆ９、及び化合物ｆ１０を得る工程である。本工程における光延反応は、例えば、トルエン等の溶媒中、化合物ｆ７及び化合物ｆ８と、シアノメチレントリブチルホスホラン等のホスホラン試薬を加熱下で反応させることにより実施することができる。

[0272] 第四工程は、化合物ｆ９の還元反応により化合物ｆ１１を得る工程である

。本工程における還元反応は、C法の第一工程と同様の条件により実施することができる。

[0273] 第五工程は、酸化反応により、化合物ｆ１１から化合物ｆ１２を得る工程である。本工程における酸化反応は、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン、酸化マンガン(IV)等の酸化剤と化合物ｆ１１を反応させることにより実施することができる。

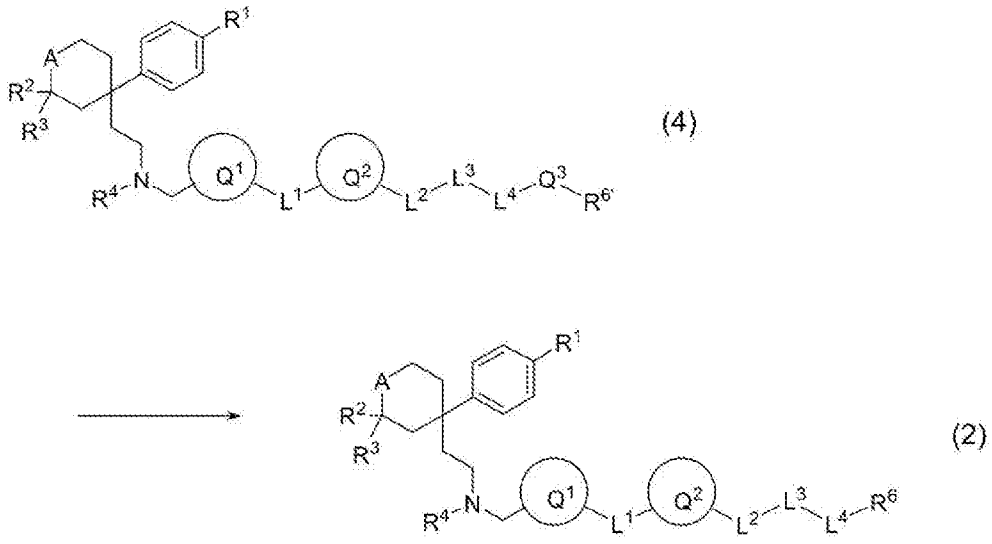
[0274] また、化合物ｆ１０に対して、本法の第四工程、及び第五工程と同様の工程を経ることにより化合物ｆ１３を得ることができる。

[0275] 以下において、本発明の式（２）の化合物の一般的な製法を説明する。

[0276] (G法)

G法は、式（２）に表される化合物の製法である。

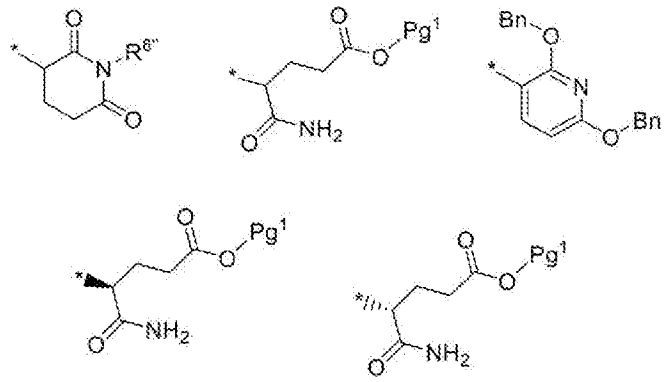
[0277] [化37]



[0278] [式中、Ｒ$^{6'}$は、下記式：

[0279]

[化38]

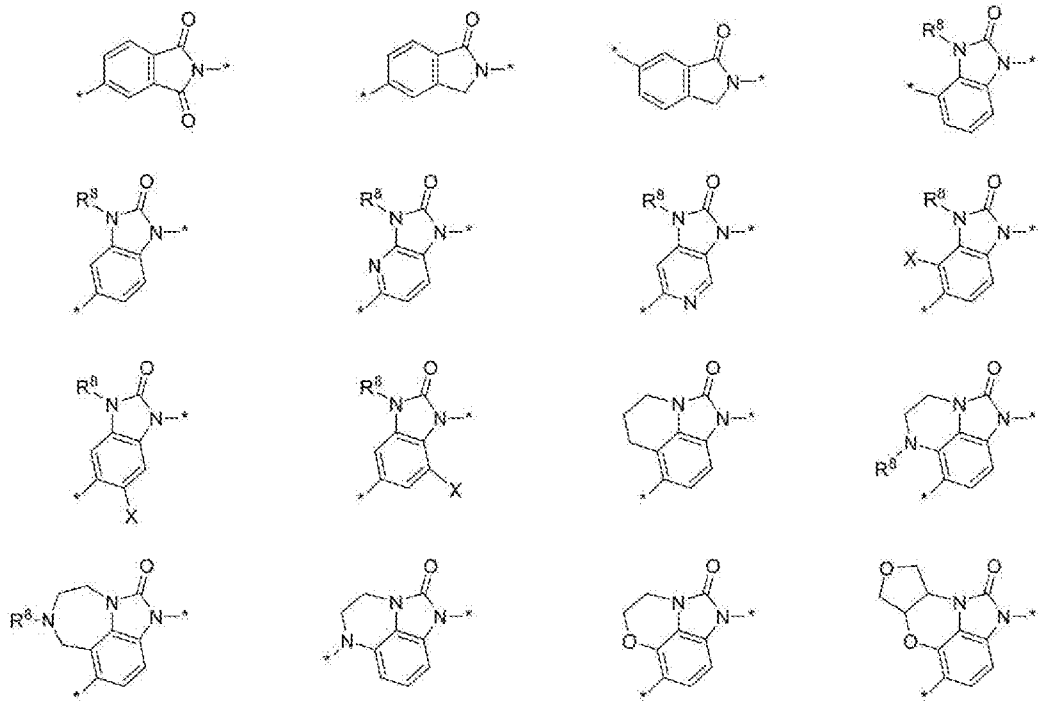


[0280] で表される基から選択されるいずれかの基であり、

$R^{6''}$は、イミドの保護基（例えば、(2-トリメチルシリルエトキシ)メチル基、tert-ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシメチル基等）であり、

Q^3は、下記式：

[0281] [化39]

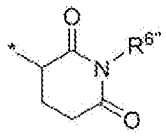


[0282] から選択されるいずれかの基であり、

Pg^1は、カルボキシ基の保護基（例えばメチル基、エチル基、tert-ブチル基等）である。]

[0283] R6’が、下記式：

[0284] [化40]

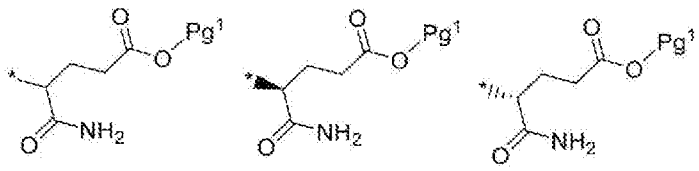


[0285] で表される基である場合、本工程は、化合物（４）の保護基を脱保護することにより実施することができる。

[0286] 本工程における脱保護反応は、イミドの窒素原子の保護基の脱保護に通常使用される方法により実施することができる。例えば、保護基が、SEM基の場合、本工程における脱保護反応は、ジクロロメタン溶媒中、化合物（４）をトリフルオロ酢酸等の酸と反応させてトリメチルシリルエチル基を除去した後、酢酸エチル等の溶媒中、N,N’-ジメチルエチレンジアミン等の塩基を反応させることにより実施することができる。

[0287] R6’が、下記式：

[0288] [化41]



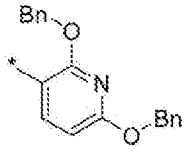
[0289] から選択されるいずれかの基である場合、本工程は、環化反応により実施することができる。

[0290] 本工程における環化反応は、Ｐｇ1が、tert-ブチル基である場合、例えば、アセトニトリル等の溶媒中、化合物（４）とベンゼンスルホン酸等の酸を加熱下で反応させることにより実施することができる。また、本工程における環化反応は、Ｐｇ1が、メチル基、又はエチル基である場合、例えば、THF等の溶媒中、化合物（４）とtert-ブトキシカリウム等の塩基を反応させることにより実施することができる。

[0291] R6’が、下記式：

[0292]

[化42]

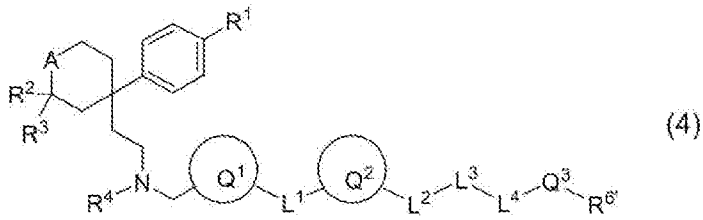


[0293] で表される基である場合、本工程は、接触水素還元反応により実施することができる。

[0294] 本工程における接触水素還元反応は、例えば、酢酸エチル、エタノール等の溶媒中、化合物（４）を、水素雰囲気下、パラジウム炭素等の金属触媒と反応させることにより実施することができる。

[0295] 次に、式（４）：

[0296] [化43]



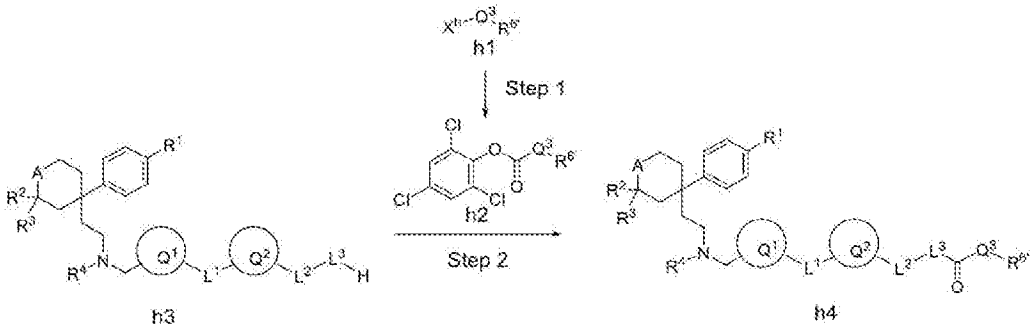
(4)

[0297] で表される原料化合物の製造方法を示す。

[0298] (H法)

原料化合物（４）のうち、Ｌ^{4}が、－Ｃ（＝Ｏ）－である化合物ｈ４は、下記の方法に従って製造することができる。

[0299] [化44]



[0300] [式中、Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ$^{6'}$、環Ｑ^1、環Ｑ^2、環Ｑ^3、Ｌ^1、及びＬ^{2}は、前記と同義であり、Ｌ^{3}は、ピペラジンジイル基、ピペラジン-2-オンジイ

ル基、ピペリジンジイル基、ピロリジンジイル基、アゼチジンジイル基、又は3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナンジイル基であり、X^hは、ハロゲン原子である。]

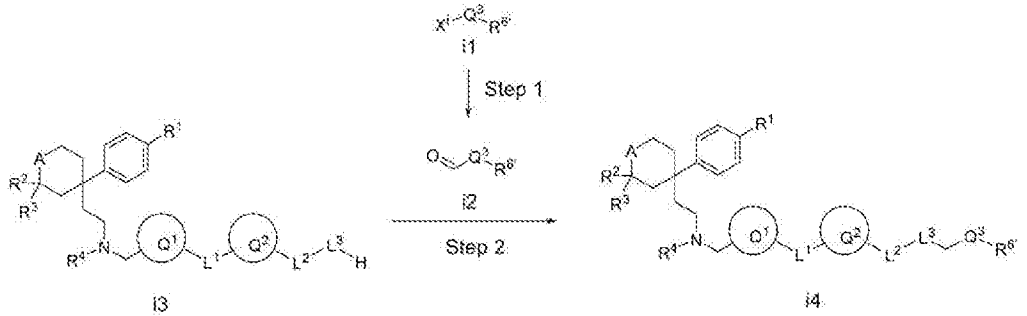
[0301] 第一工程は、カルボニル化反応により、化合物ｈ１を化合物ｈ２に変換する工程である。本工程におけるカルボニル化反応は、例えば、トルエン等の溶媒中、トリエチルアミン等の塩基、XantPhos等の配位子、酢酸パラジウム(II)等の金属触媒存在下、一酸化炭素雰囲気中、化合物ｈ１とギ酸2,4,6-トリクロロフェニル(CAS登録番号:4525-65-9)を加熱下で反応させることにより実施することができる。

[0302] 第二工程は、アミド化反応により、化合物ｈ２と化合物ｈ３から化合物ｈ４を得る工程である。本工程におけるアミド化反応は、例えば、アセトニトリル等の溶媒中、DIPEA等の塩基、及び4-ジメチルアミノピリジン等の触媒存在下、化合物ｈ２と化合物ｈ３を加熱下で反応させることにより実施することができる。

[0303] (I法)

原料化合物（４）のうち、L^4が－CH_2－である化合物ｉ４は、下記の方法に従って製造することができる。

[0304] [化45]



[0305] [式中、R^1、R^2、R^3、R^4、$R^{6'}$、環Q^1、環Q^2、環Q^3、L^1、及びL^2は、前記と同義であり、L^3は、ピペラジンジイル基、ピペラジン-2-オンジイル基、ピペリジンジイル基、ピロリジンジイル基、アゼチジンジイル基、又は3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナンジイル基であり、X^iは、ハロゲン

原子である。]

[0306] 第一工程は、ホルミル化反応により、化合物ｉ１を化合物ｉ２に変換する工程である。本工程におけるホルミル化反応は、例えば、トルエン等の溶媒中、トリエチルアミン等の塩基、XantPhos等の配位子、酢酸パラジウム(II)等の金属触媒存在下、一酸化炭素雰囲気中、化合物ｉ１をトリエチルシラン等の還元剤と加熱下で反応させることにより実施することができる。本反応では、サッカリンを添加することが好ましい場合がある。

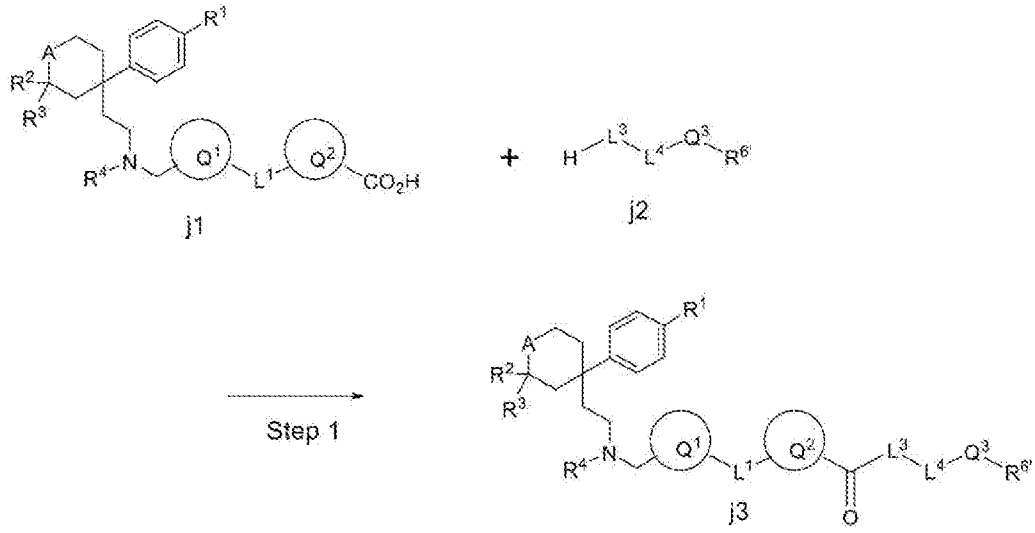
[0307] 第二工程は、還元的アミノ化反応により、化合物ｉ２と化合物ｉ３から化合物ｉ４を得る工程である。本工程における還元的アミノ化反応は、例えば、ジクロロメタン、メタノール等の溶媒中、化合物ｉ２及び化合物ｉ３を、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤と反応させることにより実施することができる。本反応では、酢酸等の酸を添加することが好ましい場合がある。また、本工程における還元的アミノ化反応は、例えば、ディーンスターク装置を用い、トルエン等の溶媒中、化合物ｉ３と化合物ｉ２を加熱下で反応させることにより得られたイミンに、メタノール等の溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム等の還元剤を反応させることにより実施することもできる。

[0308] (J法)

原料化合物（４）のうち、L^2が、Ｃ＝Ｏである化合物ｊ３は、下記の方法に従って製造することができる。

[0309]

[化46]



[0310] [式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[6']、環Ｑ[1]、環Ｑ[2]、環Ｑ[3]、Ｌ[1]、及びＬ[4]は、前記と同義であり、Ｌ[3]は、ピペラジンジイル基、ピペラジン-2-オンジイル基、ピペリジンジイル基、ピロリジンジイル基、アゼチジンジイル基、又は3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナンジイル基である。]

[0311] 第一工程は、化合物ｊ１と化合物ｊ２を縮合させて、化合物ｊ３を得る工程である。本工程における縮合反応は、例えば、DMF等の溶媒中、化合物ｊ１及び化合物j２を、HATU等の縮合剤と反応させることにより実施することができる。また、本工程における縮合反応は、ジクロロメタン等の溶媒中、触媒量のDMF存在下、オキサリルクロリド等の塩素化剤を化合物ｊ１に反応させて得られた酸塩化物を、ジクロロメタン等の溶媒中、DIPEA等の塩基存在下、化合物ｊ２に反応させることにより実施することもできる。

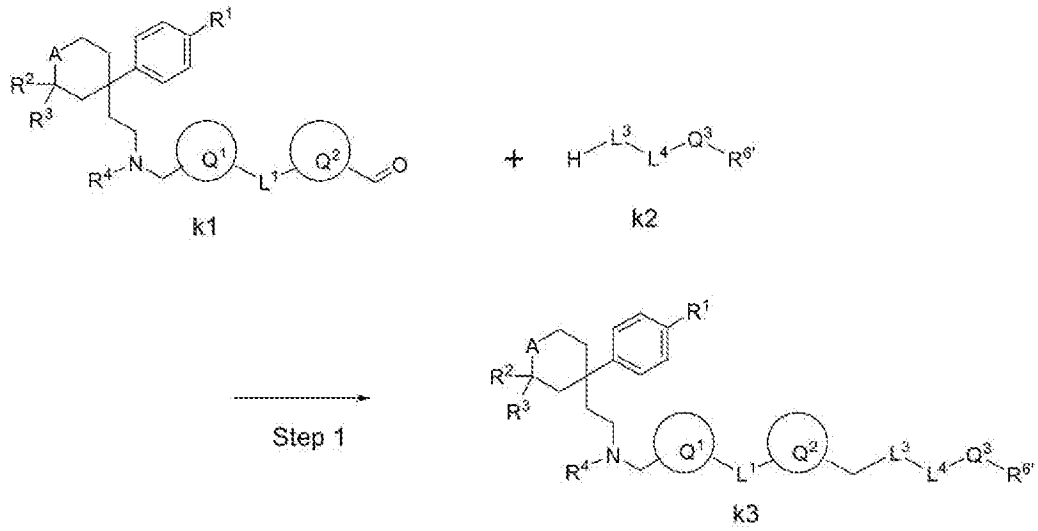
[0312] Ｌ[2]が、ＣＯＮＨ、又は（CH_2）$_n$ＣＯＮＨ（ｎは１から３の整数を示す）である化合物は、化合物ｊ１、及び化合物ｊ２を、それぞれ対応するカルボン酸、及びアミンへと変更することで同様の条件により得ることができる。

[0313] Ｌ[2]が、ＮＨＣＯである化合物は、化合物ｊ１、及び化合物ｊ２を、それぞれ対応するアミン、及びカルボン酸へと変更することで、同様の条件により得ることができる。

[0314] (K法)

原料化合物（４）のうち、Ｌ^{2}が、－ＣＨ$_{2}$－である化合物k3は、下記の方法に従って製造することができる。

[0315] [化47]



[0316] [式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ$^{6'}$、環Ｑ^{1}、環Ｑ^{2}、環Ｑ^{3}、Ｌ^{1}、及びＬ^{4}は、前記と同義であり、Ｌ^{3}は、ピペラジンジイル基、ピペラジン-2-オンジイル基、ピペリジンジイル基、ピロリジンジイル基、アゼチジンジイル基、又は3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナンジイル基である。]

[0317] 第一工程は、還元的アミノ化反応により、化合物ｋ１と化合物ｋ２から化合物ｋ３を得る工程である。本工程における還元的アミノ化反応は、I法の第二工程と同様の条件で実施することができる。

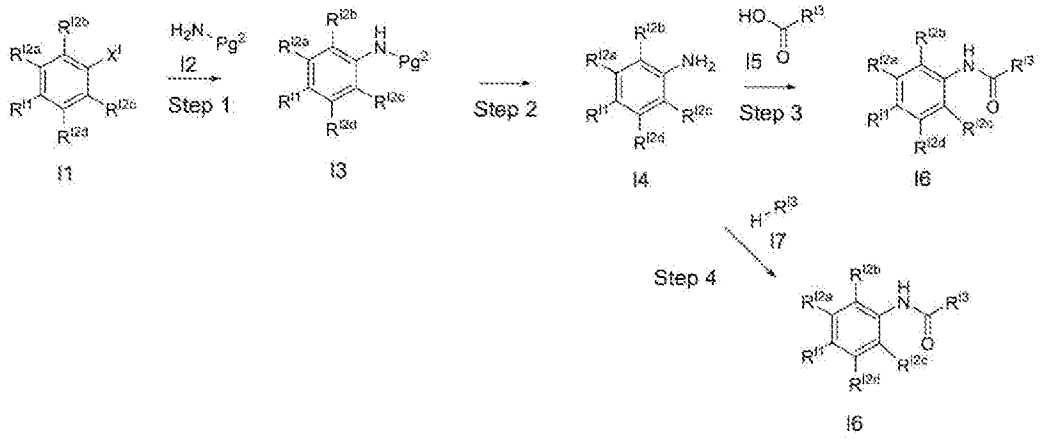
[0318] Ｌ^{2}が、Ｃ$_{2-6}$アルキレン基である化合物も、化合物ｋ１を対応するアルデヒドに変更することで、同様の条件にて得ることができる。

[0319] (L法)

原料化合物（４）のうち、Ｑ^{2}が、１個のハロゲン原子で置換されていてもよいベンゼン環であり、Ｌ^{2}が、－ＮＨＣＯ－である化合物Ｉ６は、下記の方法に従って製造することができる。

[0320]

[化48]

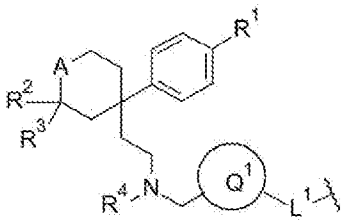


[0321] [式中、X^Iは、ハロゲン原子であり、

Pg^2は、アミノ基の保護基であり、

R^{I1}は、下記式：

[0322] [化49]

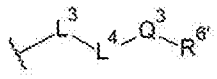


[0323] で表される基であり、

R^{I2a}、R^{I2b}、R^{I2c}、及びR^{I2d}は、それぞれ独立に、水素原子、又はハロゲン原子であり、及び

R^{I3}は、下記式：

[0324] [化50]



[0325] で表される基、又は該基へ変換可能な基である。]

[0326] 第一工程は、化合物I1と化合物I2からバックワルドアミノ化反応により化合物I3を得る工程である。本工程におけるアミノ化反応は、例えば、tert-ブチルアルコール、DMSO等の溶媒中、1,2,3,4,5-ペンタフェニル-1'-(ジ-tert-

ブチルホスフィノ)フェロセン、tBuXPhos等の配位子；トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等の金属触媒；及び、炭酸セシウム、7-メチル-1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン等の塩基存在下、化合物Ｉ１と化合物Ｉ２を加熱下で反応させることにより実施することができる。

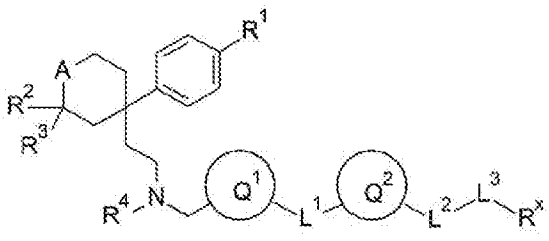
[0327] 第二工程は、アミノ基の保護基Ｐｇ^{2}の脱保護反応により、化合物Ｉ３を化合物Ｉ４に変換する工程である。本工程における脱保護反応は、アミノ基の保護基の脱保護に通常使用される方法により実施することができる。例えば、Ｐｇ^{2}が、tert-ブトキシカルボニル基である場合、ジクロロメタン等の溶媒中、化合物Ｉ３を塩酸等の酸と反応させることにより実施することができる。

[0328] 第三工程は、化合物Ｉ４と化合物Ｉ５の縮合反応により、化合物Ｉ６を得る工程である。本工程における縮合反応は、J法の第一工程と同様の条件により実施することができる。

[0329] 第四工程は、ウレア化反応により、化合物Ｉ４と化合物Ｉ７から化合物Ｉ６を得る工程である。本工程におけるウレア化反応は、ジクロロメタン等の溶媒中、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基存在下、化合物Ｉ４をトリホスゲンと反応させることで得られたカルバモイルクロリドを、ジクロロメタン等の溶媒中、トリエチルアミン等の塩基存在下、化合物Ｉ７と反応させることにより実施することができる。

[0330] 次に、式（５）：

[0331] [化51]

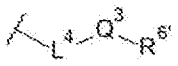


(5)

[0332] [式中、Ｒ^{X}は、下記式：

[0333]

[化52]



[0334] で表される基へ変換可能な基である。]

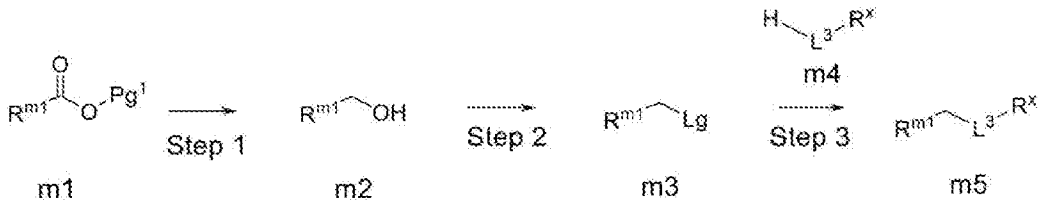
で表される原料化合物の製造方法を示す。

[0335] 原料化合物（５）のうち、Ｌ^{2}が、Ｃ＝Ｏ、ＣＯＮＨ、（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＣＯＮＨ（ｎは、１から３の整数を示す）、又はＮＨＣＯである化合物は、J法と同様の方法に従って製造することができる。原料化合物（５）のうち、Ｌ^{2}が、Ｃ$_{1-6}$アルキレン基である化合物は、K法と同様の方法に従って製造することができる。

[0336] (M法)

原料化合物（５）のうち、Ｌ^{2}が、Ｃ$_{1-6}$アルキレン基である化合物ｍ５は、下記の方法に従って製造することができる。

[0337] [化53]



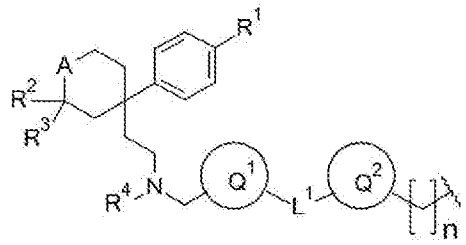
[0338] [式中、Ｌ^{3}は、ピペラジンジイル基、ピペラジン-2-オンジイル基、ピペリジンジイル基、ピロリジンジイル基、アゼチジンジイル基、又は3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナンジイル基であり、

Ｌｇは、脱離基(例えば、臭素原子、ヨウ素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等)であり、

Ｒ^{m1}は、下記式：

[0339]

[化54]



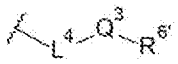
[0340] （式中、ｎは、０から５の整数である）

で表される基であり、

Ｐｇ[1]は、カルボキシ基の保護基であり、

Ｒ[X]は、下記式：

[0341] [化55]



[0342] で表される基へ変換可能な基である。]

[0343] 第一工程は、化合物ｍ１のエステル基を還元することにより化合物ｍ２を得る工程である。本工程における還元反応は、例えば、テトラヒドロフラン等の溶媒中、化合物ｍ１を、水素化アルミニウムリチウム、水素化ジイソブチルアルミニウム等の還元剤と反応させることにより実施することができる。

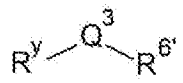
[0344] 第二工程は、化合物ｍ２のヒドロキシ基を脱離基に変換して、化合物ｍ３を得る工程である。本工程における脱離基としては、例えば、臭素原子、ヨウ素原子、塩素原子、メタンスルホニルオキシ基、パラトルエンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等が挙げられ、脱離基への変換は、通常用いられる方法（試薬、溶媒、反応条件等）により実施することができる。

[0345] 第三工程は、化合物ｍ３と化合物ｍ４から求核置換反応により化合物ｍ５を得る工程である。本工程における求核置換反応はDMF、アセトニトリル等の溶媒中、化合物ｍ３と化合物ｍ４を加熱下で反応させることにより実施することができる。本反応では、N,N-ジイソプロピルエチルアミン等の塩基を添

加することが好ましい場合がある。

[0346] 次に、式（６）：

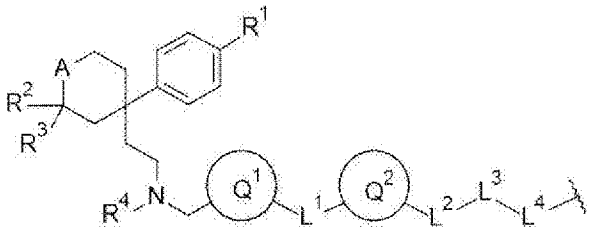
[0347] [化56]



(6)

[0348] [式中、R^yは、下記式：

[0349] [化57]



[0350] で表される基に変換可能な基である。]

で表される原料化合物の製造方法を示す。

[0351] 原料化合物（６）は、公知であるか、又は公知化合物を出発原料に公知の方法若しくはそれに類似した方法に従って製造される。公知化合物は、商業的供給者から購入することができるか、又は文献に記載の方法若しくはそれに類似した方法によって容易に合成することができる。公知文献としては、例えば、WO2022081928 A1、WO2022081927 A1、WO2019060693 A1、WO2019038717 A1、ACS Med. Chem. Lett., 2021, 12, 1733、WO2021170109 A1等が挙げられるが、これらに限定されるものではない。

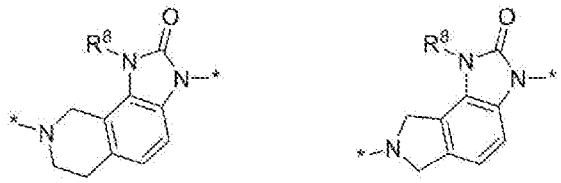
[0352] 以下に原料化合物（６）の製法例として、N法からP法を記載するが、原料化合物（６）の合成方法は、これらに限定されるわけではない。

[0353] (N法)

原料化合物（６）のうち、Q^3が、下記式：

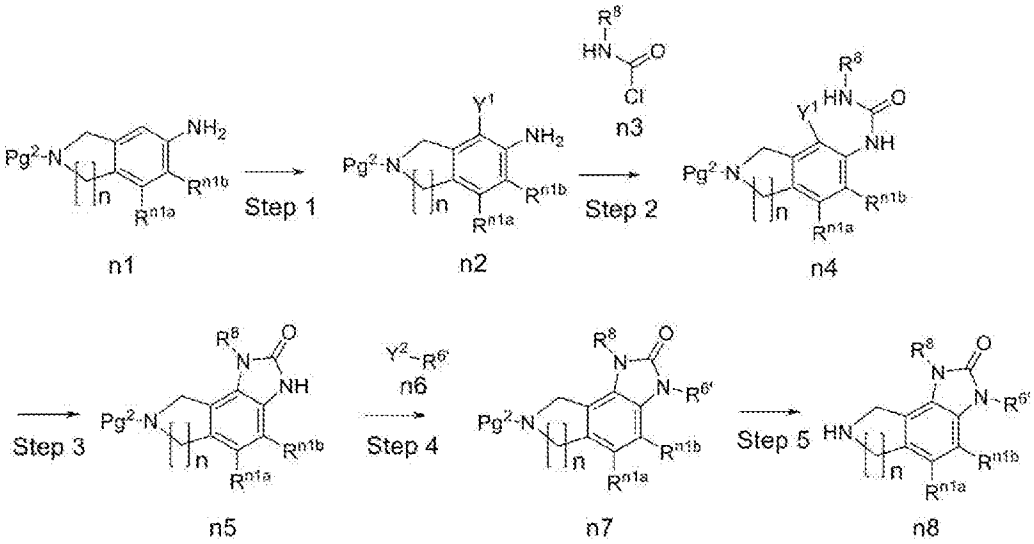
[0354]

[化58]



[0355] から選択されるいずれかの基である化合物ｎ８は、下記の方法に従って製造することができる。

[0356] [化59]



[0357] [式中、Ｙ[1]は、ハロゲン原子であり、

Ｙ[2]は、ハロゲン原子、ジヒドロキシボリル基、又は、ピナコラートボリル基等であり、

Ｒ[n1a]及びＲ[n1b]は、それぞれ独立に、水素原子、又はハロゲン原子であり、

Ｐｇ[2]は、アミノ基の保護基であり、及び

ｎは、１又は２の整数である。]

[0358] 第一工程は、ハロゲン化反応により、化合物ｎ１を化合物ｎ２に変換する反応である。本工程におけるハロゲン化反応は、例えば、DMF等の溶媒中、化合物ｎ１をN-ブロモスクシンイミド、ベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド、N-ヨードスクシンイミド等のハロゲン化剤と反応させることによ

り実施することができる。

[0359] 第二工程は、化合物ｎ３を用い、化合物ｎ２をウレア化することにより化合物ｎ４を得る工程である。本工程におけるウレア化反応は、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、DIPEA等の塩基存在下、化合物ｎ２を化合物ｎ３と反応させることにより実施することができる。

[0360] 第三工程は、化合物ｎ４の環化反応により化合物ｎ５を得る工程である。本工程における環化反応は、例えば、DMSO等の溶媒中、トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン等の銅配位子、及びリン酸三カリウム等の塩基存在下、化合物ｎ４をヨウ化銅(I)等の銅触媒と加熱下で反応させることにより実施することができる。反応温度は、好適には、80℃から160℃である。

[0361] 第四工程は、化合物ｎ５と化合物ｎ６から化合物ｎ７を得る工程である。Y^2が、ハロゲン原子である場合、本工程は、アルキル化反応により実施することができる。本工程におけるアルキル化反応は、例えば、DMF等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基存在下、化合物ｎ５を化合物ｎ６と反応させることにより実施することができる。Y^2が、ピナコラートボリル基等である場合、本工程は、チャン・ラム・エバンスカップリング反応により実施することができる。本工程におけるチャン・ラム・エバンスカップリング反応は、例えば、アセトニトリル等の有機溶媒中、トリエチルアミン等の塩基、及び酢酸銅(II)等の金属触媒存在下、化合物ｎ５を化合物ｎ６と加熱下で反応させることにより実施することができる。

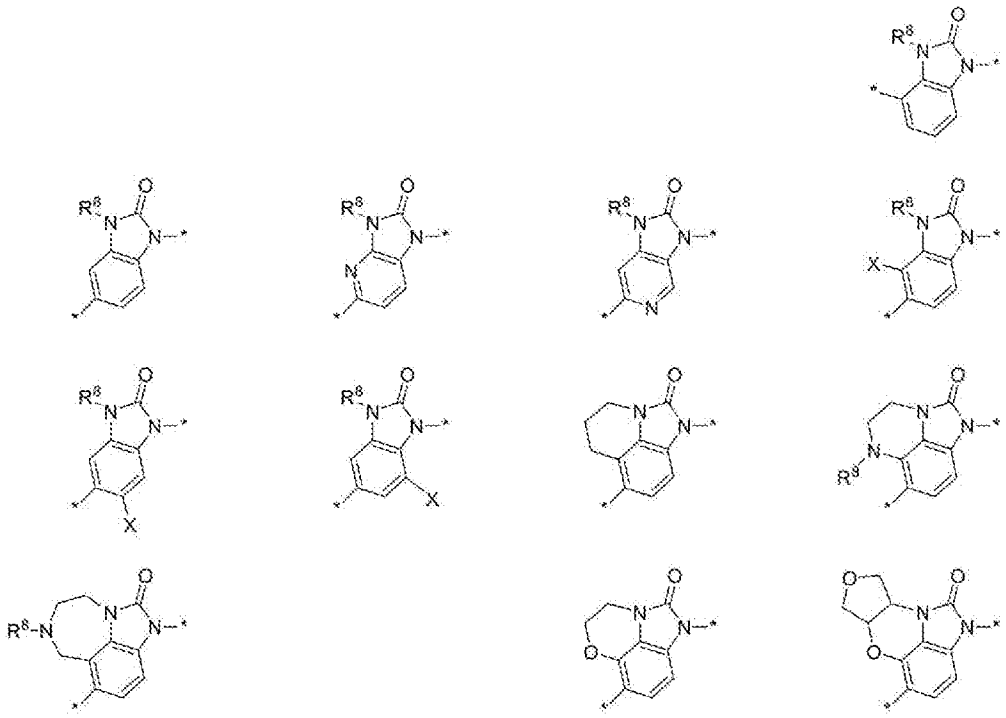
[0362] 第五工程は、アミノ基の保護基Pg^2の脱保護反応により、化合物ｎ７を化合物ｎ８に変換する工程である。本工程における脱保護反応は、アミノ基の保護基の脱保護に通常使用される方法により実施することができる。

[0363] (O法)

原料化合物（６）のうち、Q^3が、下記式：

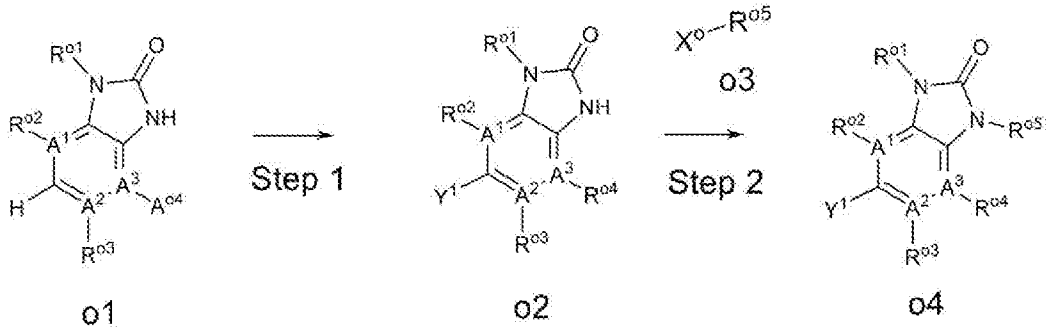
[0364]

[化60]



[0365] から選択されるいずれかの基である化合物ｏ４は、下記の方法に従って製造することができる。

[0366] [化61]



[0367] [式中、Ａ^{1}、Ａ^{2}、及びＡ^{3}は、それぞれ独立に、炭素原子、又は窒素原子であり、

Ｘ^{o}は、ハロゲン原子、又はピナコラートボリル基等であり、

Ｙ^{1}は、ニトロ基、又はハロゲン原子であり、

Ｒ^{o1}は、Ｒ^{8}、又はＲ$^{6'}$であり、

Ｒ^{o4}は、Ｒ^{8}、又はＲ$^{6'}$であり、

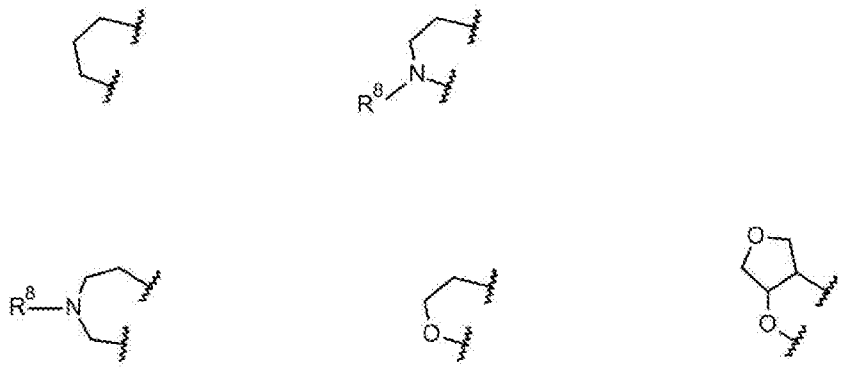
A^1が、窒素原子である時、R^{o2}は、存在せず、

A^1が、炭素原子である時、R^{o2}は、水素原子、又はハロゲン原子であり、

或いは、

R^{o1}とR^{o2}は、互いに結合して、下記式：

[0368] [化62]



[0369] （式中、該部分構造の下側端が、R^{o2}の結合手であり、且つ該部分構造の上側端が、R^{o1}の結合手である）で表される群から選択されるいずれかの部分構造を形成してもよく、

A^2が、窒素原子である時、R^{o3}は、存在せず、

A^2が、炭素原子である時、R^{o3}は、水素原子、又はハロゲン原子であり、

A^3が、窒素原子である時、R^{o4}は、存在せず、

A^3が、炭素原子である時、R^{o4}は、水素原子、又はハロゲン原子である。

]

[0370] 化合物ｏ１、及び化合物ｏ２は、公知であるか、或いは、公知化合物を出発原料に、公知の方法、又はそれに類似した方法を適宜組み合わせることにより製造することができる。上記公知の方法の文献例としては、例えば、Bioorg. Med. Chem., 2013, 21, 125、J. Med. Chem., 1995, 38, 5, 771-793、WO2011163355 A1、WO2005044793 A2、WO2007015877 A2、WO2021213929 A1、WO2018039384 A1、WO2016097749 A1等が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。

[0371] 第一工程は、化合物ｏ１をニトロ化、又は、ハロゲン化することにより、

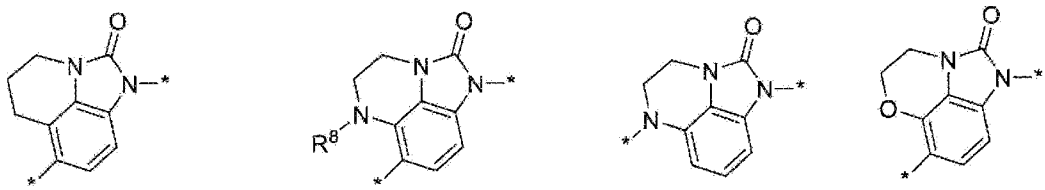
化合物ｏ２を得る工程である。本工程におけるニトロ化反応は、例えば、トリフルオロ酢酸等の酸溶媒中、化合物ｏ１を、亜硝酸カリウム等のニトロ化剤と反応させることにより実施することができる。また、本工程におけるハロゲン化反応は、N法の第一工程と同様の条件により実施することができる。

[0372] 第二工程は、アルキル化反応、又はチャン・ラム・エバンスカップリング反応により、化合物ｏ２と化合物ｏ３から化合物ｏ４を得る工程である。本工程におけるアルキル化、又はチャン・ラム・エバンスカップリング反応は、N法の第四工程と同様の条件により実施することができる。

[0373] (P法)

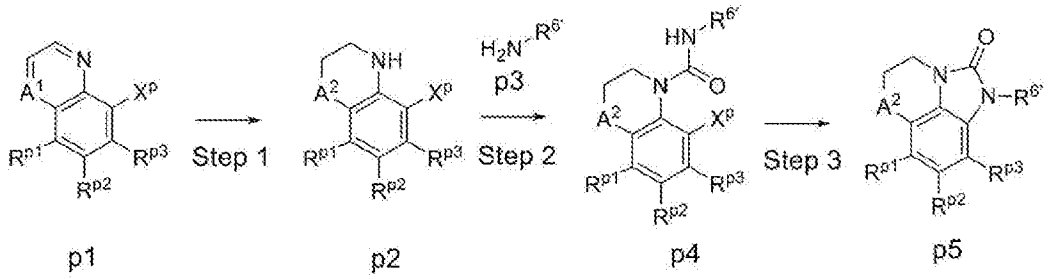
原料化合物（６）のうち、Q^3が、下記式：

[0374] [化63]



[0375] から選択されるいずれかの基である化合物ｐ５は、下記の方法に従って製造することができる。

[0376] [化64]



[0377] [式中、A^1は、ＣＨ、又は窒素原子であり、

A^2は、CH_2、又はＮＨであり、

X^pは、ハロゲン原子であり、

R^{p1}、R^{p2}、及びR^{p3}は、それぞれ独立に、水素原子、又はハロゲン原子である。]

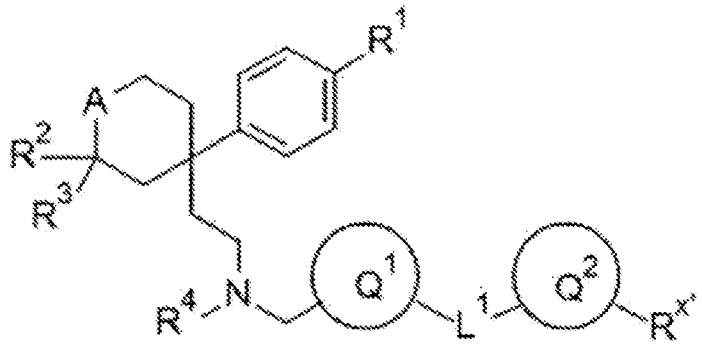
[0378] 第一工程は、化合物ｐ１の核還元により化合物ｐ２を得る工程である。本工程における核還元反応は、例えば、ジクロロエタン等の溶媒中、ボロン酸、パラトルエンスルホン酸等の酸存在下、化合物ｐ１を1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-3,5-ピリジンジカルボン酸ジエチル等の還元剤と加熱下で反応させることにより実施することができる。

[0379] 第二工程は、化合物ｐ２と化合物ｐ３からウレア化により化合物ｐ４を得る工程である。本工程におけるウレア化反応は、L法の第四工程と同様の条件により実施することができる。

[0380] 第三工程は、化合物ｐ４の環化反応により化合物ｐ５を得る工程である。本工程における環化反応は、N法の第三工程と同様の条件により実施することができる。反応温度は、好適には、室温から100℃である。

[0381] 次に、式（７）：

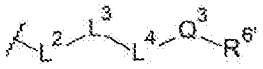
[0382] [化65]



(7)

[0383] [式中、Ｒˣ'は、下記式：

[0384] [化66]



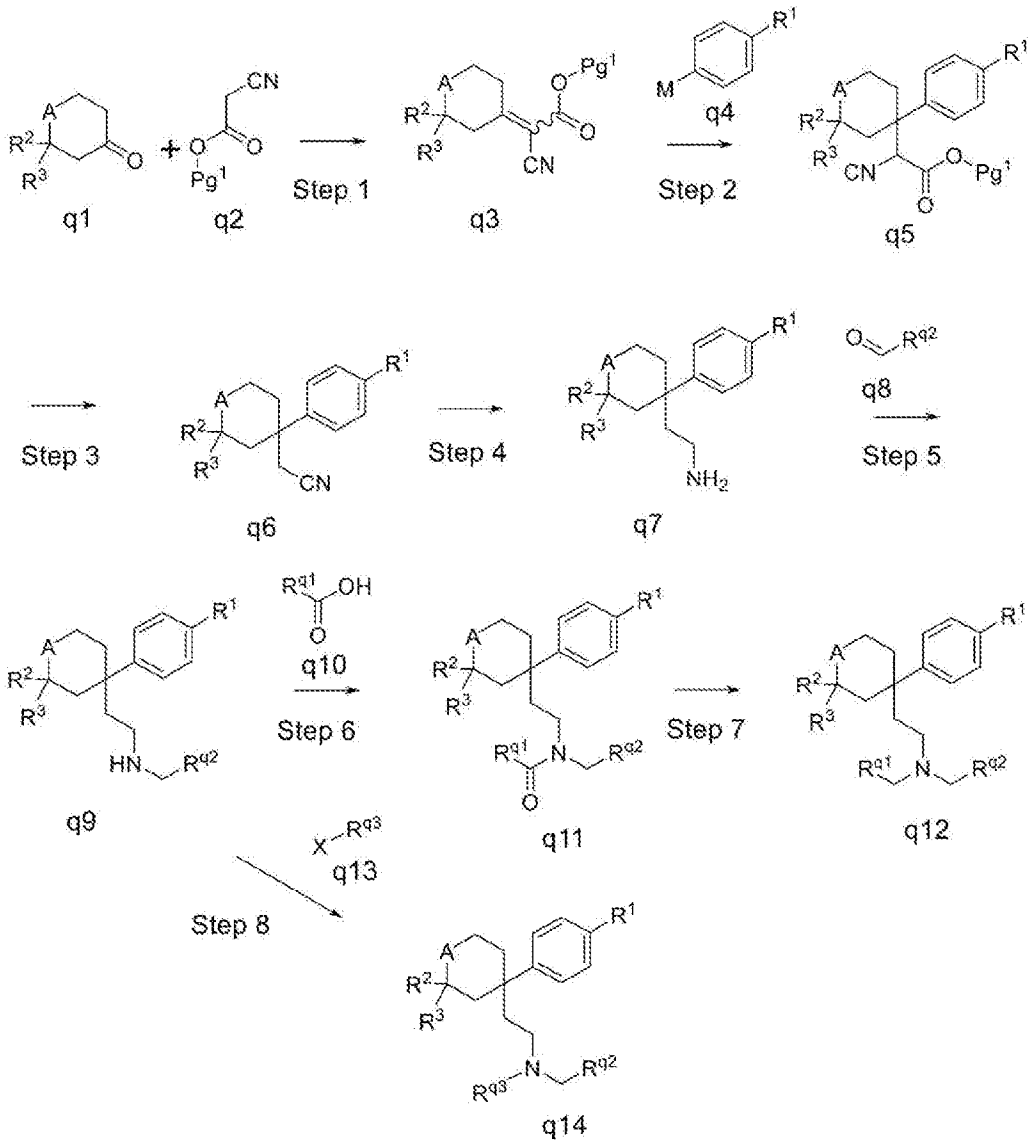
[0385] で表される基へ変換可能な基である]で表される原料化合物の製造方法を示す。

[0386] (Q法)

原料化合物（７）のうち、R^4が、１から３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル基、又は、１個のトリフルオロメチル基で置換されていてもよいC_{3-6}シクロアルキルメチル基である化合物ｑ１２、R^4が、１から３個のハロゲン原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルカルボニル基である化合物ｑ１１、及び、R^4が、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は１個のハロゲン原子で置換されていてもよい）である化合物ｑ１４は、下記の方法に従って製造することができる。反応部位ごとの一般的製造方法を順に示すが、それぞれの工程は、反応基質、及び反応生成物に影響を与えない限りにおいて、必ずしも以下に示す順序に従って実施する必要は無い。

[0387]

[化67]



[0388] [式中、Ｐｇ^{1}は、カルボキシ基の保護基であり、

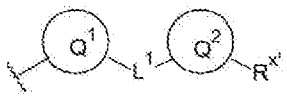
Mは、金属、又はハロゲン化金属(例えば、ハロゲン化マグネシウム、リチウム、ハロゲン化亜鉛等)であり、

Ｒ^{q1}は、水素原子、１から３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{1-5}$アルキル基、又は、１個のトリフルオロメチル基で置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキル基であり、

Ｒ^{q2}は、下記式：

[0389]

[化68]



[0390] で表される基であり、

R^{q3}は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール基（該ヘテロアリール基は１個のハロゲン原子で置換されていてもよい）である。]

[0391] 第一工程は、化合物ｑ１と化合物ｑ２のアルドール縮合反応により化合物ｑ３を得る工程である。本工程におけるアルドール縮合反応は、例えば、酢酸、及びピペリジンを触媒として、化合物ｑ１と化合物ｑ２を反応させることにより実施することができる。

[0392] 第二工程は、化合物ｑ３のα,β不飽和エステルに対して、化合物ｑ４を1,4-求核付加させることにより化合物ｑ５を得る工程である。本工程における1,4-求核付加反応は、例えば、THF等の溶媒中、臭化銅(II)等の銅試薬存在下、化合物ｑ３と化合物ｑ４を反応させることにより実施することができる。反応温度は、好適には、-78℃から室温である。

[0393] 第三工程は、化合物ｑ５のエステル基の加水分解と、それにより生じたカルボキシ基の脱炭酸により化合物ｑ６を得る工程である。本工程における加水分解反応、及び脱炭酸反応は、例えば、エチレングリコール等の溶媒中、化合物ｑ５に、水酸化ナトリウム等の塩基を加熱下で反応させることにより実施することができる。

[0394] 第四工程は、化合物ｑ６のシアノ基を還元することにより化合物ｑ７を得る工程である。本工程における還元反応は、例えば、THF等の溶媒中、化合物ｑ７を、水素化アルミニウムリチウム等の還元剤と加熱下で反応させることにより実施することができる。

[0395] 第五工程は、還元的アミノ化反応により、化合物ｑ７と化合物ｑ８から化合物ｑ９を得る工程である。本工程における還元的アミノ化反応は、I法の第二工程と同様の条件により実施することができる。

[0396] 第六工程は、化合物ｑ９と化合物ｑ１０を縮合させ、化合物ｑ１１を得る工程である。本工程における縮合反応は、J法の第一工程と同様の条件により実施することができる。

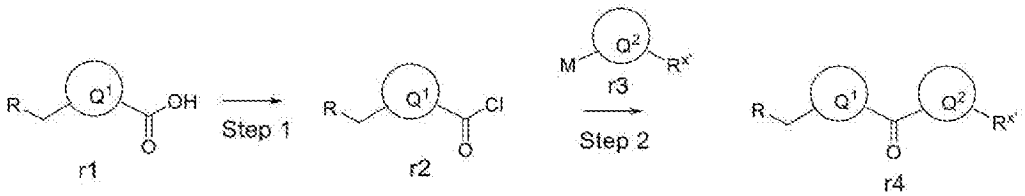
[0397] 第七工程は、化合物ｑ１１のカルボニル基を還元することにより、化合物ｑ１２を得る工程である。本工程における還元反応は、例えば、THF等の溶媒中、化合物ｑ１１を、ボラン・THF錯体等の還元剤と加熱下で反応させることにより実施することができる。

[0398] 第八工程は、バックワルドアミノ化反応、又は芳香族求核置換反応により、化合物ｑ９と化合物ｑ１３から化合物ｑ１４を得る工程である。本工程におけるバックワルドアミノ化反応は、例えば、1,4-ジオキサン等の溶媒中、炭酸セシウム等の塩基、RuPhos Pd G3、BrettPhos Pd G3等の金属触媒存在下、化合物ｑ９を化合物ｑ１３と加熱下で反応させることにより実施することができる。また、本工程における芳香族求核置換反応は、例えば、2-ブタノール、N,N-ジメチルアセトアミド等の溶媒中、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン、炭酸カリウム等の塩基存在下、化合物ｑ９を化合物ｑ１３と加熱下で反応させることにより実施することができる。

[0399] (R法)

式（７）で表される化合物のうち、Ｌ[1]が、－Ｃ（＝Ｏ）－である化合物ｒ４は、下記の方法に従って製造することができる。

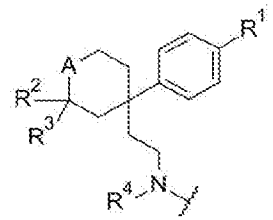
[0400] [化69]



[0401] [式中、Ｒは、下記式：

[0402]

[化70]



[0403] で表される基であり、

Mは、ジヒドロキシボリル基、ピナコラートボリル基等である。]

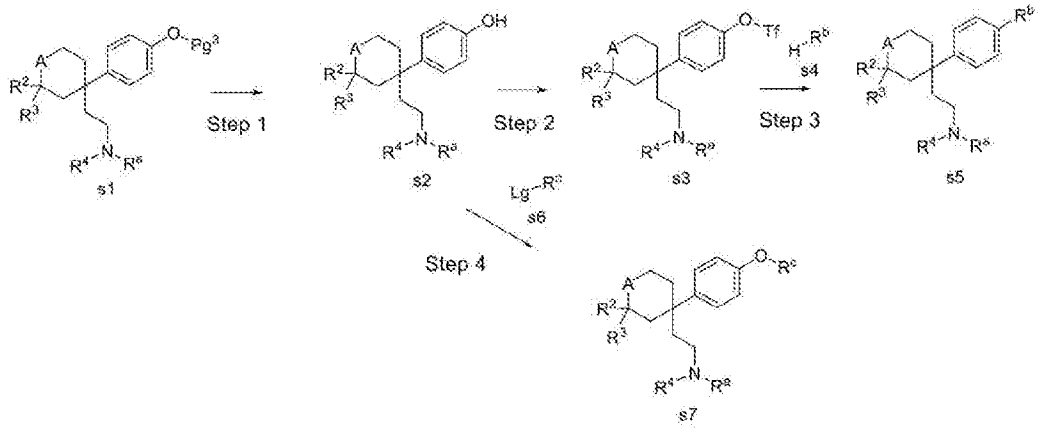
[0404] 第一工程は、カルボン酸ｒ１を酸塩化物ｒ２に変換する工程である。本工程における塩素化反応は、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、DMF存在下、化合物ｒ１を、オキサリルクロリド、塩化チオニル等の塩素化剤と反応させることにより実施することができる。

[0405] 第二工程は、化合物ｒ２と化合物ｒ３のカップリング反応により、化合物ｒ４を得る工程である。本工程におけるカップリング反応は、例えば、トルエン等の溶媒中、炭酸セシウム等の塩基、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)等の金属触媒存在下、化合物ｒ２を化合物ｒ３と加熱下で反応させることにより実施することができる。本工程について、文献例としては、Catalysts 2019, 9(1), 53が挙げられる。

[0406] (S法)

式（７）で表される化合物における、Ｒ[1]部位は、以下の製法に従って製造することができる。

[0407] [化71]



[0408] [式中、Ｐｇ^{3}は、ヒドロキシ基の保護基(例えば、メチル基、ベンジル基、メトキシメチル基等)であり、

Ｌｇは、脱離基であり、

Ｒ^{a}は、下記式：

[0409] [化72]



[0410] で表される基、又は、該式で表される基へ変換可能な基であり、

Ｒ^{b}は、Ｃ$_{1-3}$アルキルアミノ基、ジＣ$_{1-3}$アルキルアミノ基、又は、環員原子として１個の窒素原子を有する４員から６員の飽和ヘテロ環基であり、

Ｒ^{c}は、１から３個のハロゲン原子で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル基である。]

[0411] 第一工程は、ヒドロキシ基の保護基Ｐｇ^{3}の脱保護反応により、化合物ｓ１から化合物ｓ２を得る工程である。本工程における脱保護反応は、ヒドロキシ基の保護基の脱保護に通常使用される方法により実施することができる。例えば、Ｐｇ^{3}が、メチル基である場合、DMF等の溶媒中、化合物ｓ１を、加熱下で、ナトリウムチオメトキシドと反応させることにより実施することができる。本反応は、マイクロウェーブ照射下でも実施することができる。反応温度は、好適には、80℃から160℃である。

[0412] 第二工程は、化合物ｓ２のヒドロキシ基のトリフラート化により、化合物ｓ３を得る工程である。本工程におけるトリフラート化反応は、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、ピリジン等の塩基存在下、化合物ｓ２を、トリフルオロメタンスルホン酸無水物等のトリフラート化剤と反応させることにより実施することができる。

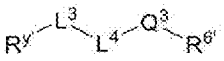
[0413] 第三工程は、バックワルドアミノ化反応により、化合物ｓ３とアミンｓ４から化合物ｓ５を得る工程である。本工程におけるバックワルドアミノ化反応は、1,4-ジオキサン等の溶媒中、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル等の配位子、及びトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等の金

属触媒存在下、化合物ｓ３をアミンｓ４と加熱下で反応させることにより実施することができる。

[0414] 第四工程は、アルキル化剤ｓ６を用いるアルキル化反応により、化合物ｓ２から化合物ｓ７を得る工程である。本工程におけるアルキル化反応は、例えば、DMF等の溶媒中、炭酸カリウム等の塩基存在下、加熱下で、化合物ｓ２を、アルキルハライド等のアルキル化剤ｓ６と反応させることにより実施することができる。反応温度は、好適には、室温から150℃である。

[0415] 次に、式（８）：

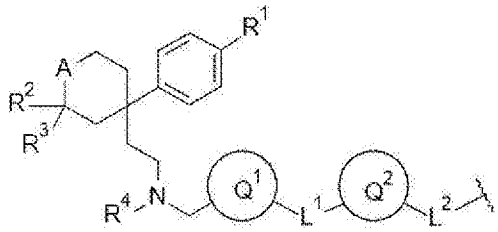
[0416] [化73]



(8)

[0417] [式中、$R^{y'}$は、下記式：

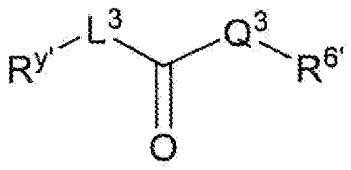
[0418] [化74]



[0419] で表される基へ変換可能な基である。］で表される原料化合物の製造方法を示す。

[0420] 原料化合物（８）のうち、下記式：

[0421] [化75]



[0422] で表されるように、L^4が、－Ｃ（＝Ｏ）－である化合物は、H法と同様の方

法により製造することができる。

[0423] 原料化合物（８）のうち、下記式：

[0424] [化76]

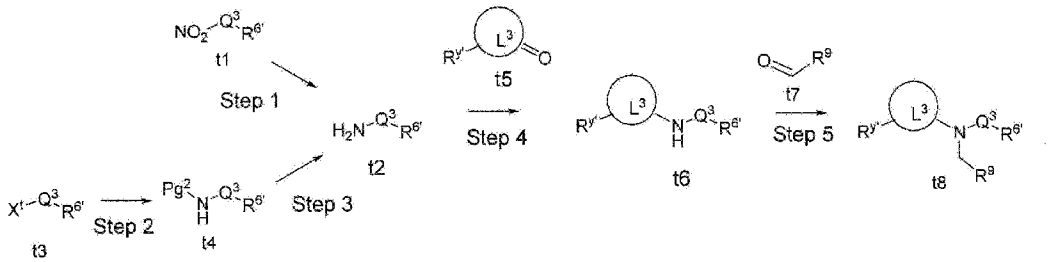


[0425] で表されるように、Ｌ^{4}が、ＣＨ$_{2}$である化合物は、I法と同様の方法により製造することができる。

[0426] (T法)

原料化合物（８）のうち、Ｌ^{4}が、ＮＨである化合物ｔ６、及び、Ｌ^{4}が、Ｎ－Ｒ^{9}（Ｒ^{9}は、Ｃ$_{1-6}$アルキル基を示す）である化合物ｔ８は、下記の方法に従って製造することができる。

[0427] [化77]



[0428] [式中、Ｘ^{t}は、ハロゲン原子であり、Ｐｇ^{2}は、アミノ基の保護基である。]

[0429] 第一工程は、ニトロ基の還元反応により、化合物ｔ１から化合物ｔ２を得る工程である。本工程における還元反応は、エタノール、THF等の溶媒中、水素雰囲気下、化合物ｔ１を、パラジウム炭素等の金属触媒と反応させることにより実施することができる。

[0430] 第二工程は、バックワルドアミノ化反応により、化合物ｔ３から化合物ｔ４を得る工程である。本工程におけるアミノ化反応は、L法の第一工程と同様の条件により実施することができる。

[0431] 第三工程は、化合物ｔ４のアミノ基の保護基Ｐｇ^{2}の脱保護反応により、化合物ｔ２を得る工程である。本工程における脱保護反応は、アミノ基の保護

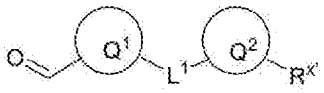
基の脱保護に通常使用される方法により実施することができる。例えば、Ｐｇ^{2}が、tert-ブトキシカルボニル基である場合、ジクロロメタン等の溶媒中、化合物ｔ４を塩酸等の酸と反応させることにより実施することができる。

[0432] 第四工程は、還元的アミノ化反応により、化合物ｔ２と化合物ｔ５から化合物ｔ６を得る工程である。本工程における還元的アミノ化反応は、I法の第二工程と同様の条件により実施することができる。また、本工程における還元的アミノ化反応は、THF等の溶媒中、化合物ｔ２と化合物ｔ５を、ボラン・THF錯体等の還元剤と反応させることにより実施することもできる。

[0433] 第五工程は、還元的アミノ化反応により、化合物ｔ６と化合物ｔ７から化合物ｔ８を得る工程である。本工程における還元的アミノ化反応は、本法の第四工程と同様の条件により実施することができる。

[0434] 次に、式（９）：

[0435] [化78]



(9)

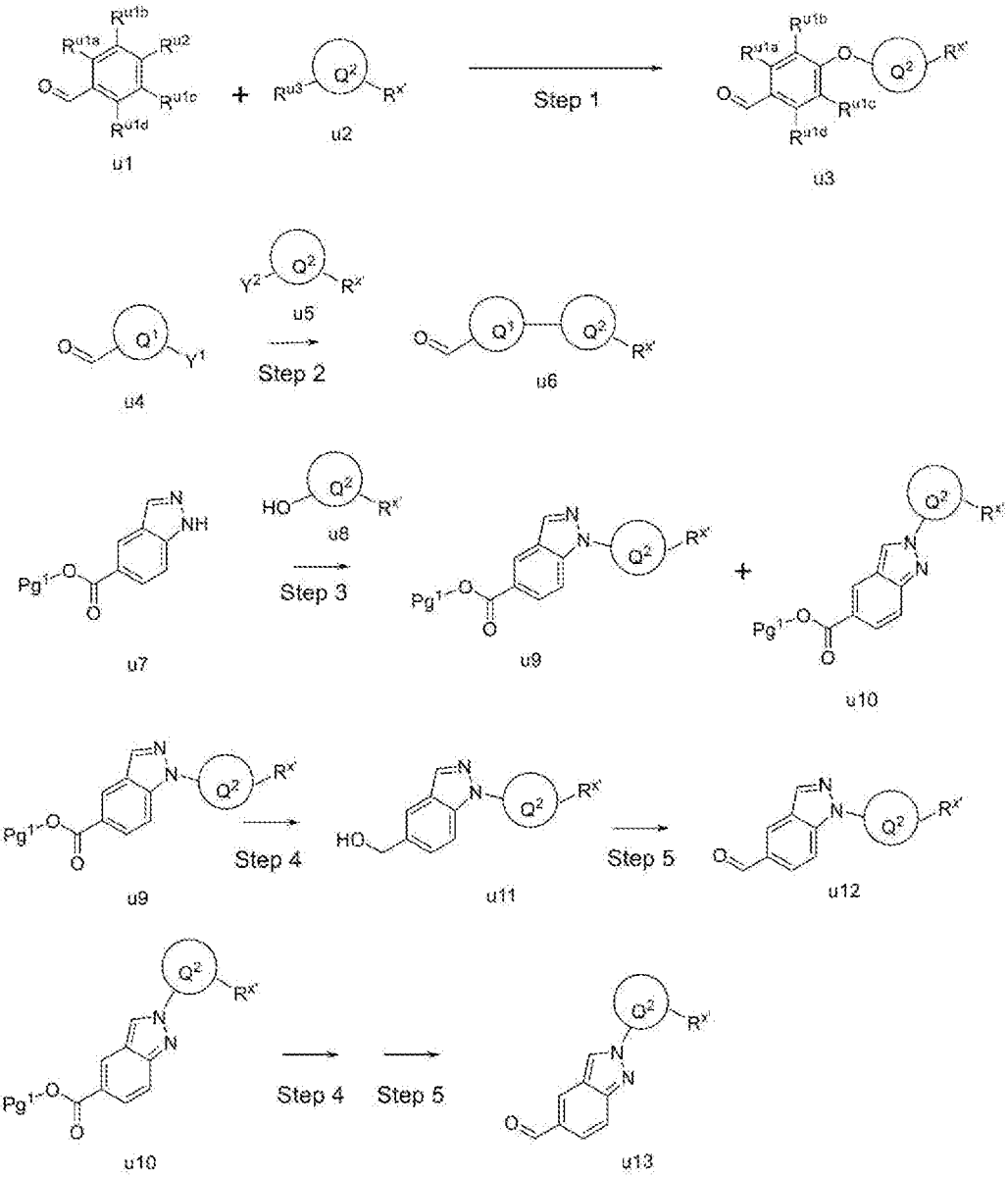
[0436] で表される原料化合物の製造方法を示す。

[0437] (U法)

原料化合物（９）のうち、Ｌ^{1}が、酸素原子である化合物ｕ３、Ｌ^{1}が、単結合である化合物ｕ６、及び、Ｑ^{1}が、7-アザスピロ[3.5]ノナン環である化合物ｕ１２及びｕ１３は、それぞれ、下記の方法に従って製造することができる。

[0438]

[化79]



[0439] [式中、R^{u1a}、R^{u1b}、R^{u1c}、及びR^{u1d}は、それぞれ独立に、水素原子、ハロゲン原子、又はC_{1-6}アルキル基であり、

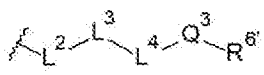
R^{u2}は、ヒドロキシ基、又は脱離基であり（ここで、R^{u2}が、ヒドロキシ基である場合、R^{u3}は、ヒドロキシ基、又は脱離基であり、或いは、R^{u2}が、脱離基である場合、R^{u3}は、ヒドロキシ基である）、

Y^1は、ハロゲン原子、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ピナコラートボリル基、又はジヒドロキシボリル基であり（ここで、Y^1が、ハロゲン

原子、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基である場合、Ｙ^{2}は、ピナコラートボリル基、又はジヒドロキシボリル基であり、或いは、Ｙ^{1}が、ピナコラートボリル基、又はジヒドロキシボリル基である場合、Ｙ^{2}は、ハロゲン原子、又はトリフルオロメタンスルホニルオキシ基である）、

Ｒ$^{x'}$は、下記式：

[0440] [化80]



[0441] で表される基へ変換可能な基であり、並びに

Ｐｇ^{1}は、カルボキシ基の保護基である。]

[0442] 第一工程は、化合物ｕ１と化合物ｕ２から化合物ｕ３を得る工程である。Ｒ^{u2}が、ヒドロキシ基であり、かつ、Ｒ^{u3}が、ヒドロキシ基である場合、本反応は、光延反応により実施することができる。本工程における光延反応は、例えば、テトラヒドロフラン等の溶媒中、化合物ｕ１及び化合物ｕ２を、トリフェニルホスフィン等のホスフィン及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル等のアゾジカルボン酸エステルと反応させることにより実施することができる。また、Ｒ^{u2}、又はＲ^{u3}のいずれかが、脱離基である場合、本反応は、求核置換反応により実施することができる。本工程における求核置換反応は、例えば、DMF、DMA等の溶媒中、化合物ｕ１及び化合物ｕ２を、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基と加熱下で反応させることにより実施することができる。

[0443] 第二工程は、化合物ｕ４と化合物ｕ５とのカップリング反応により化合物ｕ６を得る工程である。本工程におけるカップリング反応は、化合物ｕ４と化合物ｕ５を、例えば、含水1,4-ジオキサン等の溶媒中、炭酸カリウム等の塩基、及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド ジクロロメタン付加物等の金属触媒存在下、加熱することにより実施することができる。

[0444] 第三工程は、光延反応により、化合物ｕ７と化合物ｕ８から、化合物ｕ９

、及び化合物ｕ１０を得る工程である。本工程における光延反応は、例えば、トルエン等の溶媒中、化合物ｕ７及び化合物ｕ８を、シアノメチレントリブチルホスホラン等のホスホラン試薬と加熱下で反応させることにより実施することができる。

[0445] 第四工程は、化合物ｕ９の還元反応により、化合物ｕ１１を得る工程である。本工程における還元反応は、M法の第一工程と同様の条件により実施することができる。

[0446] 第五工程は、化合物ｕ１１の酸化反応により、化合物ｕ１２を得る工程である。本工程における酸化反応は、例えば、ジクロロメタン等の溶媒中、化合物ｕ１１を、1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン、酸化マンガン(IV)等の酸化剤と反応させることにより実施することができる。

[0447] また、化合物ｕ１０に対して、本法の第四工程、及び第五工程と同様の工程を経ることにより、化合物ｕ１３を得ることができる。

[0448] ＜１２．活性＞

本発明の一態様において、本発明に係る化合物又は多官能性分子は、SF-1に特異的に結合する。SF-1に対する結合活性は、既知のあらゆる方法を利用して測定することでき、例えば、試験物質、SF-1（特に、SF-1リガンド結合領域（LBD））に特異的に結合することが知られている分子（例えば、DAX1ペプチド）、及びSF-1（特に、SF-1-LBD）を反応させ、SF-1に特異的に結合することが知られている分子による、SF-1への結合率の低下を数値化することにより（例えば、IC_{50}値を算出することにより）、測定することができる。一般に、このような試験系において、IC_{50}値が100μM以下である試験物質は、SF-1に対して特異的に結合すると考えられる。したがって、本発明の一態様において、本発明に係る化合物又は多官能性分子は、SF-1に特異的に結合することが知られている分子（例えば、DAX1ペプチド）による、SF-1への結合率の低下に関して、100μM以下のIC_{50}値を有し、好ましくは、10μM以下のIC_{50}値を有し、特に好ましくは、1μM以下のIC_{50}値を有する。本発明の別の一態様に

おいて、本発明に係る化合物又は多官能性分子は、本明細書の試験例1において開示した試験系及び試験条件において、DAX1ペプチドによる、SF-1-LBDへの結合率の低下に関して、100μM以下のIC_{50}値を有し、好ましくは、10μM以下のIC_{50}値を有し、特に好ましくは、1μM以下のIC_{50}値を有する。

[0449] 本発明の一態様において、本発明に係る化合物又は多官能性分子は、SF-1アンタゴニスト活性を有する。SF-1アンタゴニスト活性は、既知のあらゆる方法を利用して測定することでき、例えば、SF-1を発現する細胞に試験物質を添加し、一定期間培養した後、SF-1の標的遺伝子（例えば、CYP11A1、CYP17A1、CYP21A2、STAR等）の発現量の低下を数値化することにより（例えば、IC_{50}値を算出することにより）、測定することができる。一般に、このような試験系において、SF-1の標的遺伝子に対するIC_{50}値が100μM以下である試験物質は、SF-1に対するアンタゴニスト活性を有すると考えられる。したがって、本発明の一態様において、本発明に係る化合物又は多官能性分子は、SF-1の標的遺伝子（例えば、CYP11A1、CYP17A1、CYP21A2及び／又はSTAR）に対して、100μM以下のIC_{50}値を有し、好ましくは、10μM以下のIC_{50}値を有し、特に好ましくは、1μM以下のIC_{50}値を有する。本発明の別の一態様において、本発明に係る化合物又は多官能性分子は、本明細書の試験例2において開示した試験系及び試験条件において、CYP11A1、CYP17A1、CYP21A2及び／又はSTARに対して、100μM以下のIC_{50}値を有し、好ましくは、10μM以下のIC_{50}値を有し、特に好ましくは、1μM以下のIC_{50}値を有する。

[0450] 本発明の一態様において、本発明に係る化合物又は多官能性分子は、SF-1分解誘導活性を有する。SF-1分解誘導活性は、既知のあらゆる方法を利用して測定することでき、例えば、SF-1を発現する細胞に試験物質を添加、一定期間培養した後、SF-1の発現量を数値化することにより測定することができる。SF-1分解誘導活性は、例えば、SF-1を発現する細胞において、内在性SF-1遺伝子座に検出が容易なペプチドタグ（例えば、HiBiTタグ）をノックインし、当該細胞に試験物質を添加し、一定期間培養した後、当該ペプチドタグの発現量を観察することにより測定することもできる。一般に、このような

試験系において、SF-1を50%分解誘導する濃度（DC_{50}値）が100μM以下である試験物質は、SF-1分解誘導活性を有すると考えられる。したがって、本発明の一態様において、本発明に係る化合物又は多官能性分子は、SF-1に対して、100μM以下のDC_{50}値を有し、好ましくは、10μM以下のDC_{50}値を有し、特に好ましくは、1μM以下のDC_{50}値を有する。本発明の別の一態様において、本発明に係る化合物又は多官能性分子は、本明細書の試験例3において開示した試験系及び試験条件において、SF-1に対して、100μM以下のDC_{50}値を有し、好ましくは、10μM以下のDC_{50}値を有し、特に好ましくは、1μM以下のDC_{50}値を有する。

[0451] 本発明の一態様において、本発明に係る化合物又は多官能性分子は、SF-1がその発生や進展に関与する腫瘍に対する増殖阻害活性を有し、本発明の別の一態様において、本発明に係る化合物又は多官能性分子は、副腎皮質がんに対する増殖阻害活性を有し、本発明のさらなる別の一態様において、本発明に係る化合物又は多官能性分子は、副腎皮質がん細胞株であるNCI-H295R細胞に対する増殖阻害活性を有する。腫瘍細胞の増殖阻害活性は、既知のあらゆる方法を利用して測定することでき、典型的には、標的となる腫瘍のモデル細胞に対して試験物質を添加し、一定期間培養した後、当該腫瘍細胞の増殖率を数値化することにより測定することができる。一般に、このような試験系において、腫瘍細胞の増殖を50%阻害する濃度（GI_{50}値）が100μM以下である試験物質は、増殖阻害活性を有すると考えられる。したがって、本発明の一態様において、本発明に係る化合物又は多官能性分子は、腫瘍細胞（例えば、NCI-H295R細胞）に対して、100μM以下のGI_{50}値を有し、好ましくは、10μM以下のGI_{50}値を有し、特に好ましくは、1μM以下のGI_{50}値を有する。本発明の別の一態様において、本発明に係る化合物又は多官能性分子は、本明細書の試験例4において開示した試験系及び試験条件において、腫瘍細胞（例えば、NCI-H295R細胞）に対して、100μM以下のGI_{50}値を有し、好ましくは、10μM以下のGI_{50}値を有し、特に好ましくは、1μM以下のGI_{50}値を有する。

[0452] 本発明の一態様において、本発明に係る化合物又は多官能性分子は、SF-1

がその発生や進展に関与する腫瘍細胞、例えば、副腎皮質がん細胞株であるNCI-H295R細胞や前立腺がん細胞株であるVCaP細胞、又は前立腺がん患者由来腫瘍を皮下移植した動物モデル（例えば、マウス）に対して抗腫瘍活性を有する。移植モデルにおける抗腫瘍活性は、既知のあらゆる方法を利用して測定することでき、例えば、本明細書の試験例5、及び試験例6に記載したようなプロトコルにて測定することができる。また、例えば、本明細書の試験例7に記載したようなプロトコルにて、本発明に係る化合物又は多官能性分子の、乳がんに対する治療効果を測定することができる。

実施例

[0453] 本発明は、以下の実施例によって詳しく説明されるが、これらは単なる実施例であって、本発明を限定するものではなく、また、本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

以下の実施例中の「%」は、収率についてはmol/mol%を、クロマトグラフィーで用いられる溶媒については体積%を、その他については重量%を示す。

核磁気共鳴スペクトル(以下^{1}H-NMR、共鳴周波数400MHz又は500MHz)は、テトラメチルシランを標準物質として、又は使用した重水素化溶媒のケミカルシフト値を基準値として、ケミカルシフト値をδ値(ppm)にて記載した。

その他の本文中で用いられている略号は、下記の意味を示す。

s:シングレット(singlet)

d:ダブレット(doublet)

dd:ダブレット オブ ダブレッツ(doublet of doublets)

t:トリプレット(triplet)

dt:ダブレット オブ トリプレッツ(doublet of triplets)

q:カルテット(quartet)

m:マルチプレット(multiplet)

br:ブロード(broad)

J:カップリング定数(coupling constant)

Hz:ヘルツ(Hertz)

$CDCl_3$:重クロロホルム

DMSO-d_6:重ジメチルスルホキシド

CD_3OD:重メタノール

1H-NMR:プロトン核磁気共鳴

HPLC:高速液体クロマトグラフィー

SFC:超臨界流体クロマトグラフィー

sCO_2:超臨界二酸化炭素

APCI:大気圧化学イオン化法

ESI:エレクトロスプレーイオン化法

THF:テトラヒドロフラン

DMF:N,N-ジメチルホルムアミド

HATU: 1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスファート

DIPEA:N,N-ジイソプロピルエチルアミン

RuPhos Pd G3:(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジイソプロピルオキシ-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホン酸塩

BrettPhos Pd G3:[(2-ジ-シクロヘキシルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル) -2- (2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム (II) メタンスルホナート メタンスルホン酸塩

(S)-(-)-Tol-BINAP:(S)-(-)-2,2'-ビス(ジ-p-トリルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル

XantPhos:4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(CAS登録番号: 161265-03-8)

IPA:イソプロピルアルコール

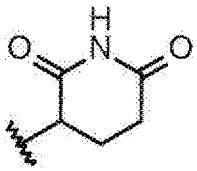
DCM:ジクロロメタン

DMSO:ジメチルスルホキシド

TLC:薄層クロマトグラフィー

[0454] また、下記実施例中、式：

[0455] [化81]



[0456] で示される構造は、当該構造中の不斉炭素において、α－配置及びβ－配置の混合物であることを示す。

[0457] 下記実施例で使用した試薬、溶媒、装置等は、特に言及しない限り、商業的に入手可能である。また、原料化合物は、特に言及しない限り、公知化合物であり、商業的に入手可能であるか、又は自体公知の方法若しくはそれに準ずる方法に従って合成、同定したものを使用した。

[0458] <実施例A1> エチル シアノ(2,2-ジメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)アセテート

2,2-ジメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン(CAS登録番号: 1194-16-7) (200 g, 1.56 mol)に氷冷下、シアノ酢酸エチル(175 mL, 1.65 mol)を10分間かけて滴下し、酢酸 (18 mL, 0.32 mol)を5分かけて滴下し、続けて、ピペリジン (31 mL, 0.31 mol)を10分かけて滴下した。反応液を室温に昇温し、41時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(2 L)で希釈し、1 mol/L水酸化ナトリウム水溶液(1.5 L)、水(1.5 L)、及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮し、更に減圧下乾燥させることにより、標記化合物 (324 g, 1.45 mol, 収率93%)を得た。

[0459] <実施例A2> [4-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル](シアノ)酢酸エチル

<実施例A1>で得られる化合物と4-クロロフェニルマグネシウムブロミド (CAS登録番号: 873-77-8)を用い、<実施例C3>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0460] <実施例A3> 2-[4-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エタンアミン

〈実施例A2〉で得られる化合物を用い、〈実施例C4〉、及び〈実施例C5〉と同様の操作を順に行うことで標記化合物を得た。

[0461] 〈実施例A4〉 エチル トランス-4-(4-ホルミルフェノキシ)シクロヘキサンカルボキシラート

4-ヒドロキシベンズアルデヒド (CAS登録番号: 123-08-0) (10.0 g, 81.9 mmol)、エチル シス-4-ヒドロキシシクロヘキサンカルボキシラート (WO 2011143645 A1) (14.8 g, 86.0 mmol)、及びトリ-n-ブチルホスフィン (24.5 mL, 98.3 mmol)のトルエン(400 mL)溶液に、室温で1,1'-(アゾジカルボニル)ジピペリジン (24.8 g, 98.3 mmol)を少しずつ加え、室温にて1時間、95℃にて3時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、酢酸エチル(600 mL)で希釈し、水、及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮し、析出した固体を、濾別し、ヘキサン/酢酸エチル(1/1)の混合溶媒で洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより標記化合物 (5.94 g, 21.5 mmol, 収率26%)を得た。

[0462] 〈実施例A5〉 エチル トランス-4-{4-[({2-[4-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ)メチル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボキシラート

〈実施例A4〉と〈実施例A3〉で得られる化合物を用い、〈実施例D1〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0463] 〈実施例A6〉 トランス-4-(4-{[{2-[4-(4-クロロフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸

〈実施例A5〉で得られる化合物を用い、〈実施例D2〉、及び〈実施例S4〉と同様の操作を順に行うことにより標記化合物を得た。

[0464] 〈実施例B1〉 エチル シアノ{2,2-ジメチル-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}アセテート

〈実施例A1〉で得られる化合物と4-(トリフルオロメトキシ)フェニルマグネ

シウムブロミド（CAS登録番号：169222-42-8，0.50 mol/L THF溶液)を用い、<実施例C3>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0465] <実施例B2> 2-{2,2-ジメチル-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}エタンアミン

<実施例B1>で得られる化合物を用い、<実施例C4>、及び<実施例C5>と同様の操作を順に行うことにより標記化合物を得た。

[0466] <実施例B3> エチル トランス-4-(4-{[(2-{2,2-ジメチル-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}エチル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボキシラート

<実施例A4>と<実施例B2>で得られる化合物を用い、<実施例D1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0467] <実施例B4> エチル トランス-4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)(2-{2,2-ジメチル-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}エチル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボキシラート

<実施例B3>で得られる化合物を用い、<実施例D2>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0468] <実施例B5> トランス-4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)(2-{2,2-ジメチル-4-[4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}エチル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸

<実施例B4>で得られる化合物を用い、<実施例S4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0469] <実施例C1> エチル（シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アセテート

シス-2-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)酢酸（CAS登録番号:68592-22-3）(2.53 g，16.0 mmol)のエタノール（46 mL)溶液に、硫酸(0.086 mL，1.60 mmol)を加え、7時間加熱還流させた。反応液を室温に戻し、減圧下濃縮、残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮することにより、標記化合物（2.66g，14.3 mmol，収率89%)を得た。

[0470] <実施例C2> エチル [トランス-4-(2-クロロ-4-ホルミルフェノキシ)シクロヘキシル]アセテート

<実施例C1>で得られる化合物と3-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド（CAS登録番号: 2420-16-8)を用い、<実施例A4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0471] <実施例C3> エチル シアノ[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]アセテート

エチル シアノ(2,2-ジメチルテトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)アセテート (8.92 g, 40.0 mmol)のTHF(131 mL)溶液に、-78℃にて臭化銅(I)ジメチルスルフィド錯体 (0.805 g, 3.92 mmol)を加えて同温度で2時間攪拌した後、同温度で4-メトキシフェニルマグネシウムブロミド (CAS登録番号: 13139-86-1) (0.50 mol/L THF溶液, 100 mL, 50 mmol)を20分間掛けて滴下した。反応液を、室温まで昇温しながら1.5時間攪拌し、室温で一晩放置した。反応液に-78℃にて臭化銅(I)ジメチルスルフィド錯体 (0.805 g, 3.92 mmol)を追加し、同温度で5分間攪拌した後、同温度で4-メトキシフェニルマグネシウムブロミド(0.50 mol/L THF溶液, 47 mL, 23.5 mmol)を5分間掛けて滴下し、室温まで昇温しながら6時間攪拌した。反応液に氷冷下1 mol/L塩酸(80 mL)を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより標記化合物 (6.72 g, 20.3 mmol, 収率51%)を得た。

[0472] <実施例C4> [4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]アセトニトリル

エチル シアノ[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]アセテート (10.8 g, 32.6 mmol)のエチレングリコール (109 mL)溶液に、室温で水酸化ナトリウム (3.26 g, 81.5 mmol)を加え、150℃で7時間攪拌し、室温で一晩放置した。反応液に氷冷下、氷、水及び1mol/L塩酸を加え、pHを1-2に調整後、DCMで抽出した。得られた有機層を水及び飽和食

塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより標記化合物(5.91 g, 22.8 mmol, 収率70%)を得た。

[0473] <実施例C5> 2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エタンアミン

[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]アセトニトリル (8.72 g, 33.6 mmol)のTHF (224 mL)溶液に、氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (3.19 g, 84.1 mmol)を10分間掛けて加え、室温に昇温しながら1.5時間、35℃で4時間、及び50℃で2時間攪拌した。放冷後、反応液に氷冷下、水(3.2 mL)を加えた後、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(3.2 mL)及び水(9.0 mL)を加え、生じた析出物をセライトで濾別し、THFで洗浄した。濾液を減圧下濃縮し、得られた残渣をアミン修飾シリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル及び酢酸エチル/メタノール) にて精製することにより標記化合物 (1.74 g, 6.61 mmol, 収率20%)を得た。

[0474] <実施例C6> エチル (トランス-4-{2-クロロ-4-[({2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ)メチル]フェノキシ}シクロヘキシル)アセテート

<実施例C2>と<実施例C5>で得られる化合物を用い、<実施例D1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0475] <実施例C7> エチル [トランス-4-(2-クロロ-4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル){2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキシル]アセテート

<実施例C6>で得られる化合物を用い、<実施例D2>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0476] <実施例C8> [トランス-4-(2-クロロ-4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル){2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキシル]酢酸

〈実施例C7〉で得られる化合物を用い、〈実施例S4〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0477] 〈実施例D1〉 エチル トランス-4-{4-[({2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ)メチル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボキシラート

2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エタンアミン(3.89 g, 14.8 mmol)のトルエン(72.4 mL)溶液に室温でエチル トランス-4-(4-ホルミルフェノキシ)シクロヘキサンカルボキシラート (4.00 g, 14.5 mmol)を加え、ディーン・スターク装置装着下、加熱還流した。溶媒を徐々に除きながら7時間攪拌し、室温で一晩放置した。反応液をディーン・スターク装置装着下、加熱還流した。溶媒を徐々に除きながら1時間攪拌し、放冷後、有機溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をメタノール (145 mL)に溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム (0.714 g, 17.4 mmol)を加え、同温度で5分間、及び室温まで昇温しながら1.5時間攪拌した。反応液に氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液、及び水を加えて一晩放置した。反応混合物をDCMで抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/メタノール)で精製することにより標記化合物(5.13 g, 9.79 mmol, 収率68%)を得た。

[0478] 〈実施例D2〉 エチル トランス-4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル){2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボキシラート

エチル トランス-4-{4-[({2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ)メチル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボキシラート (1.11 g, 2.12 mmol)のDCM (21 mL)溶液に、氷冷下、トリエチルアミン (0.588 mL, 4.24 mmol)及びピバロイルクロリド (421 mg, 3.49 mmol)を加え、室温で2.5時間攪拌した。反応液に氷冷下、水を加え、DCMで抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液

を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより標記化合物（1.19 g, 1.96 mmol, 収率92%)を得た。

[0479] <実施例D3> トランス-4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル){2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸

エチル トランス-4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル){2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボキシラート（1.18 g, 1.94 mmol)のメタノール（19.4 mL)溶液に、室温で1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液（9.71 mL, 9.71 mmol)を加え、同温度で30分間攪拌し、一晩放置した。反応液に氷冷下で1 mol/L 塩酸(9.71 mL, 9.71 mmol)を加えて中和した後、減圧下、有機溶媒を留去した。DCMで抽出し、得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/メタノール)にて精製することにより標記化合物（943 mg, 1.63 mmol, 収率84%)を得た。

[0480] <実施例E1> エチル トランス-4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル){2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボキシラート

ラセミ体であるエチル トランス-4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル){2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボキシラートをキラルHPLC[カラム：CHIRALPAK IC(登録商標, ダイセル株式会社)、移動相:ヘキサン/エタノール＝50/50(V/V)]で光学分割することにより、先に溶出される成分として標記化合物を得た。

[0481] <実施例E2> トランス-4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル){2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸

〈実施例E1〉で得られる化合物を用い、〈実施例S4〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0482] 〈実施例F1〉 トランス-4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル){2-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸

トランス-4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル){2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸 (200 mg, 0.345 mmol)のDMF (3.45 mL)溶液に、室温でナトリウムチオメトキシド (0.484 g, 6.90 mmol)を加えて100℃で8時間攪拌し室温で一晩放置した。反応液に室温で飽和塩化アンモニウム水溶液及び水を加え、酢酸エチル及びDCMで抽出した。得られた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/メタノール)精製することで、標記化合物(117 mg, 0.207 mmol, 収率60%)を得た。

[0483] 〈実施例F2〉 エチル トランス-4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル){2-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボキシラート

トランス-4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル){2-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸 (1.33 g, 2.35 mmol)のDMF (23.5 mL)溶液に室温でDIPEA(2.05 mL, 11.8 mmol)及びヨードエタン (0.940 mL, 11.8 mmol)を加え、室温で1時間攪拌し、室温で一晩放置した。反応液に室温でDIPEA (0.819 mL, 4.70 mmol)及びヨードエタン(0.376 mL, 4.70 mmol)を追加し、同温度で10時間攪拌し、室温で2日間放置した。反応液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより標記化合物 (1.43 g, 2.41 mmol, 収率:定量的)を得た。

[0484] <実施例F3> エチル トランス-4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)(2-{2,2-ジメチル-4-[4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}エチル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボキシラート

エチル トランス-4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル){2-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボキシラート(80.0 mg, 0.135 mmol)のDMF (1.32 mL)溶液に、室温で炭酸カリウム (146 mg, 1.06 mmol)及び2-ブロモプロパン (0.0991 mL, 1.06 mmol)を加え、130℃で4.5時間攪拌し、室温で4日間放置した。反応液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物 (78.7 mg, 0.124 mmol, 収率92%)を得た。

[0485] <実施例F4> トランス-4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)(2-{2,2-ジメチル-4-[4-(プロパン-2-イルオキシ)フェニル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}エチル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸

<実施例F3>で得られる化合物を用い、<実施例S4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0486] <実施例G1>トランス-4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル){2-[2,2-ジメチル-4-(4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸エチル

エチル トランス-4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル){2-[4-(4-ヒドロキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボキシラート (800 mg, 1.32 mmol)のDCM (6.59 mL)溶液に、氷冷下、ピリジン(1.32 mL, 16.3 mmol)を加えた後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.333 mL, 1.98 mmol)を少しずつ加え、同温度で30分間及び室温で1時間攪拌した。反応液に氷冷下、水を加え

、ヘキサン/酢酸エチル混合溶媒(比率2/1)で抽出した。得られた有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物(915 mg, 1.26 mmol, 収率96%)を得た。

[0487] <実施例G2> トランス-4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)(2-{2,2-ジメチル-4-[4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}エチル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸エチル

トランス-4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル){2-[2,2-ジメチル-4-(4-{[(トリフルオロメチル)スルホニル]オキシ}フェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸エチル (50.0 mg, 0.0689 mmol)の1,4-ジオキサン (1.38 mL)溶液に、室温でトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (6.3 mg, 0.0069 mmol)、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル (4.1 mg, 0.0138 mmol)、ピロリジン (CAS登録番号: 123-75-1) (0.0085 mL, 0.103 mmol)及びリン酸三カリウム(20.5 mg, 0.0964 mmol)を加え、95℃で9時間攪拌し、室温で3日間放置した。反応液に室温で水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物(36.2 mg, 0.0560 mmol, 収率81%)を得た。

[0488] <実施例G3> トランス-4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル)(2-{2,2-ジメチル-4-[4-(ピロリジン-1-イル)フェニル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}エチル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸

<実施例G2>で得られる化合物を用い、<実施例S4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0489] <実施例H1> トランス-4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル){2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ]メチル}フェノキシ)-N-(ジメチルスルファモイル)シクロヘキサンカルボキサ

ミド

トランス-4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル){2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸 (85 mg, 0.15 mmol)、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩 (CAS登録番号:25952-53-8) (56 mg, 0.29 mmol)、及び4-ジメチルアミノピリジン (54 mg, 0.44 mmol)のDCM (2 mL)溶液に、室温でN,N-ジメチルスルファミド (CAS登録番号: 3984-14-3) (36 mg, 0.29 mmol)を加え、室温で1日撹拌した。反応液を減圧下濃縮後、残渣を酢酸エチルで希釈し、1 mol/L 塩酸、水、及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/メタノール)で精製することにより標記化合物(64 mg, 0.093 mmol, 収率62%)を得た。

[0490] <実施例I1> エチル トランス-4-(4-{[{2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(ピリジン-2-イル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボキシラート

エチル トランス-4-{4-[({2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ)メチル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボキシラート(60 mg, 0.11mmol)と1,4-ジオキサン (1 mL)の混合物に対し、2-ブロモピリジン (CAS登録番号: 109-04-6) (0.030 mL, 0.31 mmol)、炭酸セシウム(120 mg, 0.368 mmol)、及びRuPhos Pd G3 (4 mg, 0.005 mmol)を順次加え、100℃で2時間撹拌した。反応液にリン酸三カリウム (100 mg, 0.471 mmol)、2-ブロモピリジン (0.030 mL, 0.31 mmol)、及びRuPhos Pd G3 (4 mg, 0.005 mmol)を加え100℃で8時間撹拌した。反応液にRuPhos Pd G3 (4 mg, 0.005 mmol)を追加し、100℃で3時間撹拌した。反応液にBrettPhos Pd G3 (4 mg, 0.004 mmol)、炭酸セシウム(120 mg, 0.368 mmol)を加え、100℃で4時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルにて抽出し、得られた有機層をすべて併せて無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢

酸エチル)にて精製することにより標記化合物(29.6 mg, 0.0493 mmol, 収率43%)を得た。

[0491] <実施例I2> トランス-4-(4-{[{2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(ピリジン-2-イル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸

<実施例I1>で得られる化合物を用い、<実施例S4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0492] <実施例J1> メチル 3-[4-(4-ホルミルフェノキシ)フェニル]-2,2-ジメチルプロパノエート

メチル 3-(4-ヒドロキシフェニル)-2,2-ジメチルプロパノエート (WO2008130514 A1)と4-フルオロベンズアルデヒド(CAS登録番号: 459-57-4)を用い、<実施例P1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0493] <実施例J2> メチル 3-(4-{4-[({2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ)メチル]フェノキシ}フェニル)-2,2-ジメチルプロパノエート

2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エタンアミン(309 mg, 1.17 mmol)およびメチル 3-[4-(4-ホルミルフェノキシ)フェニル]-2,2-ジメチルプロパノエート (367 mg, 1.17 mmol)を1,2-ジクロロエタン (6.0 mL) に溶解し、酢酸(0.60 mL)を加え、室温で1時間攪拌した。ここにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (324 mg, 1.53 mmol)を加え、室温で20時間攪拌した。反応液に水及び飽和重曹水を加えた後、DCMで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/メタノール)で精製することにより標記化合物 (462 mg, 0.825 mmol, 収率70%)を得た。

[0494] <実施例J3> メチル 3-[4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル){2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ]メチル}フェノキシ)フェニル]-2,2-ジメチルプロパノエート

メチル 3-(4-{4-[({2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ)メチル]フェノキシ}フェニル)-2,2-ジメチルプロパノエート(241 mg, 0.431 mmol)及びピバル酸 (52.8 mg, 0.517 mmol)をDMF(6.0 mL) に溶解し、HATU (205 mg, 0.538mmol)及びDIPEA(0.187 mL, 1.08 mmol)を加え、窒素雰囲気下、室温で3日間攪拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより標記化合物 (247 mg, 0.384 mmol, 収率89%)を得た。

[0495] <実施例J4> 3-[4-(4-{[(2,2-ジメチルプロパノイル){2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ]メチル}フェノキシ)フェニル]-2,2-ジメチルプロパン酸

<実施例J3>で得られる化合物を用い、<実施例S4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0496] <実施例K1> ベンジル (シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アセテート

4-ヒドロキシフェニル酢酸 (CAS登録番号: 156-38-7) (10.0 g, 65.7 mmol)のエタノール (200 mL)溶液に、ロジウム-アルミナ (10.0 g)を加え、水素雰囲気下、50℃で8時間攪拌した。不溶物をセライトで濾別し、エタノールで洗浄した。得られた溶液を約200mLまで濃縮し、ロジウム-アルミナ (10.0 g)を加え、水素雰囲気下、50℃で4時間攪拌した。不溶物をセライトで濾別し、エタノールで洗浄した。濾液を減圧下濃縮した。残留物をDMF (130 mL)に溶解させた後、室温で炭酸カリウム (18.2 g, 131 mmol)を加えた。水冷下、ベンジルブロミド(11.7 mL, 98.6 mmol)を滴下し、室温にて終夜攪拌した。反応液をジエチルエーテルで希釈し、水、1 mol/L 塩酸、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物 (7.65 g, 30.8 mmol, 収率47%)を得た。

[0497] <実施例K2> ベンジル [トランス-4-(4-ホルミルフェノキシ)シクロヘキシル]

アセテート

〈実施例K1〉で得られる化合物と4-ヒドロキシベンズアルデヒド（CAS登録番号：123-08-0)を用い、〈実施例A4〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0498] 〈実施例K3〉 ベンジル （トランス-4-{4-[({2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ)メチル]フェノキシ}シクロヘキシル)アセテート

〈実施例K2〉と〈実施例C5〉で得られる化合物を用い、〈実施例D1〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0499] 〈実施例K4〉 ベンジル [トランス-4-(4-{[{2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキシル]アセテート

〈実施例K3〉で得られる化合物と3,3,3-トリフルオロプロピオンアルデヒド(CAS登録番号：460-40-2)を用い、〈実施例T1〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0500] 〈実施例K5〉 [トランス-4-(4-{[{2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキシル]酢酸

〈実施例K4〉で得られる化合物を用い、〈実施例S4〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0501] 〈実施例L1〉 エチル トランス-4-(4-{[(2-{2,2-ジメチル-4-[4-(メチルアミノ)フェニル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}エチル)(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボキシラート

〈実施例G1〉で得られる化合物とメチルアミン(2.0 mol/L THF溶液)を用い、〈実施例G2〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0502] 〈実施例L2〉 トランス-4-(4-{[(2-{2,2-ジメチル-4-[4-(メチルアミノ)フェニル]テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}エチル)(2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸

〈実施例L1〉で得られる化合物を用い、〈実施例S4〉と同様の方法により標記

化合物を得た。

[0503] <実施例M1> 2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エタンアミン

ラセミ体である2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エタンアミンをキラルHPLC[カラム：CHIRALCEL OZ-H(登録商標，ダイセル株式会社)、移動相:ヘキサン/IPA＝60/40(V/V)]で光学分割することにより、後に溶出する成分として標記化合物を得た。

分析条件 カラム：CHIRALCEL OJ-H（登録商標，ダイセル株式会社)、サイズ： 0.46cm×25cm、流速: 1.0 mL/min、温度: 30℃、移動相:ヘキサン/イソプロピルアルコール/ジエチルアミン＝70/30/0.2 (V/V/V)、保持時間: R体<実施例M1> 5.1分、S体 6.7分

[0504] <実施例M2> 3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチルプロパンアミド

3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパン酸（CAS登録番号: 889940-13-0）(18.0 g, 115 mmol)のDMF (150 mL)溶液にHATU (43.8 g, 115 mmol)を加え、室温にて20分間攪拌した。反応液を0℃に冷却し、5分間攪拌した。反応液に2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エタンアミン (25.2 g, 95.7 mmol)のDMF (150 mL)溶液、DIPEA (50 mL, 287 mmol)を順次滴下し、室温にて24時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、重曹水、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、減圧下乾燥させることにより標記化合物 (36.2 g, 90.2 mmol, 収率94%)を得た。

[0505] <実施例M3> 3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチルプロパン-1-アミン

3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテ

トラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチルプロパンアミド (24.7 g, 61.5 mmol)のTHF (60 mL)溶液にボラン-THF錯体 (0.89 mol/L THF溶液, 240 mL, 210 mmol)を加え、加熱還流下9時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、メタノール(60 mL)を加え、加熱還流下3時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、減圧下濃縮した。残留物に酢酸エチルを加え、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/メタノール)にて精製し、減圧下乾燥させることにより標記化合物(22.1 g, 57.0 mmol, 収率93%)を得た。

[0506] <実施例M4> エチル トランス-4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボキシラート

<実施例M3>と<実施例A4>で得られる化合物を用い、<実施例T1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0507] <実施例M5> トランス-4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸

<実施例M4>で得られる化合物を用い、<実施例S4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0508] <実施例N1> N-[4-(4-ブロモフェノキシ)ベンジル]-N-{2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチルプロパンアミド

<実施例C5>で得られる化合物と4-(4-ブロモフェノキシ)ベンズアルデヒド(Bioorg. Med. Chem. Lett., 2004, 14, 4179-4183.)を用い、<実施例D1>、及び<実施例D2>と同様の操作を順に行うことにより標記化合物を得た。

[0509] <実施例N2> N-{4-[(4-{[ジメチル(オキシド)-λ⁶-スルファニリデン]アミノ}シクロヘキシル)オキシ]ベンジル}-N-{2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメ

チルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチルプロパンアミド

N-[4-(4-ブロモフェノキシ)ベンジル]-N-{2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチルプロパンアミド (150 mg, 0.246 mmol)のトルエン(5 mL)溶液に、ジメチルスルホキシミン (CAS登録番号:1520-31-6) (35 mg, 0.38 mmol)、(S)-(-)-Tol-BINAP (26 mg, 0.038 mmol)、炭酸セシウム (161 mg, 0.494 mmol)、及び酢酸パラジウム(II) (6 mg, 0.03 mmol)を加え、窒素雰囲気下、加熱還流下で9時間撹拌した。反応液に、ジメチルスルホキシミン (40 mg, 0.429 mmol)、炭酸セシウム (170mg, 0.522 mmol)、(S)-(-)-Tol-BINAP (28 mg, 0.041 mmol)、及び酢酸パラジウム(II) (7 mg, 0.03 mmol)を追加し、窒素雰囲気下、加熱還流下で8時間撹拌した。反応液に、(S)-(-)-Tol-BINAP (27 mg, 0.040 mmol)、及び酢酸パラジウム(II) (8 mg, 0.04 mmol)を更に追加し、窒素雰囲気下、加熱還流下で4時間撹拌した。反応液を濾過後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィ (DCM/メタノール)にて精製することにより標記化合物(7 mg, 0.01 mmol, 収率4%)を得た。

[0510] <実施例01> エチル トランス-4-(4-{[(5-フルオロピリミジン-2-イル){2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボキシラート

エチル トランス-4-{4-[({2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ)メチル]フェノキシ}シクロヘキサンカルボキシラート (65.5 mg, 0.125 mmol)と2-ブタノール (1.5 mL, 16 mmol)の混合物に、2-クロロ-5-フルオロピリミジン (CAS登録番号：62802-42-0) (0.030 mL, 0.24 mmol)、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン (0.040 mL, 0.27 mmol)、及びフッ化セシウム(1 mg, 0.007 mmol)を順次加え、マイクロウェーブ照射下、150℃で1.5時間撹拌した。反応液に水、及び飽和食塩水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。得られた有機層を併せて無水硫酸ナトリウムにて乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより

標記化合物(47.4 mg, 0.0765 mmol, 収率61%)を得た。

[0511] <実施例O2> トランス-4-(4-{[(5-フルオロピリミジン-2-イル){2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸

<実施例O1>で得られる化合物を用い、<実施例S4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0512] <実施例P1> メチル 2-[4-(4-ホルミルフェノキシ)フェニル]プロパノエート

4-フルオロベンズアルデヒド(CAS登録番号: 459-57-4) (0.637 mL, 5.94 mmol)及びメチル 2-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノエート (J. Med. Chem., 2007, 50, 3984-4002.) (1.07g, 5.94 mmol)をN,N-ジメチルアセトアミド(10 mL)に溶解し、炭酸カリウム(2.46 g, 17.8 mmol)を加え、130℃で8時間攪拌後、室温に戻して、一晩放置した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより標記化合物 (878 mg, 3.09 mmol, 収率52%)を得た。

[0513] <実施例P2> メチル 2-[4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)フェニル]プロパノエート

<実施例M3>と<実施例P1>で得られる化合物を用い、<実施例T1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0514] <実施例P3> 2-[4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)フェニル]プロパン酸

<実施例P2>で得られる化合物を用い、<実施例S4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0515] <実施例Q1> メチル 4-[({2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ)メチル]-2-メチルベンゾエート

〈実施例C5〉で得られる化合物とメチル 4-ホルミル-2-メチルベンゾエート(CAS登録番号：74733-23-6)を用い、〈実施例J2〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0516] 〈実施例Q2〉 メチル 4-{[{2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-2-メチルベンゾエート

3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパン酸 (CAS登録番号: 889940-13-0) (1.25 g, 8.04 mmol)をDCM(10 mL)に溶解し、DMF(0.05 mL)を加え、室温で攪拌した。ここにオキサリルクロリド(0.748 mL, 8.84 mmol)を加え、室温で1時間攪拌した。この溶液を、メチル 4-[({2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ)メチル]-2-メチルベンゾエート(1.14 g, 2.68 mmol)とトリエチルアミン(2.23 mL, 16.1 mmol)のDCM(15 mL)溶液に加え、室温で24時間攪拌した。反応液に水及び飽和重曹水を加え、DCMで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより標記化合物(1.12 g, 1.99 mmol, 収率74%)を得た。

[0517] 〈実施例Q3〉 4-{[{2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-2-メチル安息香酸

〈実施例Q2〉で得られる化合物を用い、〈実施例S4〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0518] 〈実施例Q4〉 3-[4-(4-{[{2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-2-メチルベンゾイル)フェニル]プロパン酸

4-{[{2-[4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパノイル)アミノ]メチル}-2-メチル安息香酸 (1.06 g,1.93 mmol)をDCM(10 mL)に溶解し、DMF(0.05

mL)を加え、室温で攪拌した。ここにオキサリルクロリド(0.539 mL, 6.36 mmol)を加え、室温で1.5時間攪拌した後、溶媒を留去することにより対応する酸塩化物(1.06 g, 1.87 mmol, 収率97%)を得た。得られた酸塩化物 (191 mg, 0.336 mmol)に、[4-(2-エトキシカルボニルエチル)フェニル]ボロン酸 (CAS登録番号: 660440-57-3) (60.0 mg, 0.270 mmol)、トルエン(8.0 mL)、炭酸セシウム(225 mg, 0.692 mmol)及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(40.6 mg, 0.0351 mmol)を加え、80℃で6時間攪拌した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)で精製した。得られた粗精製物をエタノール(4.0 mL)に溶解し、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(0.754 mL, 0.754 mmol)を加え、室温で16時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に水及び2 mol/L塩酸を加えて中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより標記化合物(15.0 mg, 0.0220 mmol, 収率15%)を得た。

[0519] <実施例R1> エチル (2S)-2-エトキシ-3-[4-(4-ホルミルフェノキシ)フェニル]プロパノエート

4-フルオロベンズアルデヒド(CAS登録番号: 459-57-4)とエチル (2S)-2-エトキシ-3-(4-ヒドロキシフェニル)プロパノエート(CAS登録番号 : 222555-06-8)を用い、<実施例P1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0520] <実施例R2> エチル (2S)-2-エトキシ-3-[4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)フェニル]プロパノエート

<実施例M3>と<実施例R1>で得られる化合物を用い、<実施例T1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0521] <実施例R3> (2S)-2-エトキシ-3-[4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)フェニル]プロパン酸

<実施例R2>で得られる化合物を用い、<実施例S4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0522] <実施例S1> エチル (シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アセテート

窒素雰囲気下、2-(4-オキソシクロヘキシル)酢酸エチル (CAS登録番号: 58012-34-3) (7.75 g, 42.1 mmol)のTHF (170 mL)溶液に、-78℃で水素化トリ(sec-ブチル)ホウ素リチウム (1.07 mol/L THF溶液, 39.3 mL, 42.1 mmol)を30分かけて滴下し、滴下後、-78℃で2時間攪拌した。反応液に、飽和塩化アンモニウム水溶液、及び水を加え、室温に戻し、減圧下、THFを留去した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより標記化合物 (6.13 g, 32.9 mmol, 収率78%)を得た。

[0523] <実施例S2> エチル {トランス-4-[(5-ホルミルピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}アセテート

<実施例S1>で得られる化合物と6-ヒドロキシニコチンアルデヒド(CAS登録番号：106984-91-2)を用い、<実施例A4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0524] <実施例S3> エチル {トランス-4-[(5-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}ピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}アセテート

<実施例S2>と<実施例M3>で得られる化合物を用い、<実施例T1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0525] <実施例S4> {トランス-4-[(5-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメ

チルプロピル)アミノ]メチル}ピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}酢酸

エチル {トランス-4-[(5-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}ピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}アセテート (390 mg, 0.588 mmol)のメタノール (11.8 mL)溶液に、室温で1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (2.94 mL, 2.94 mmol)を加え、50℃で30分間攪拌した後、室温で一晩放置した。反応液に室温で1 mol/L 塩酸(2.94 mL, 2.94 mmol)を加えた後、DCMで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより標記化合物(265 mg, 0.418 mmol, 収率71%)を得た。

[0526] <実施例T1> ベンジル [トランス-4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキシル]アセテート

3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチルプロパン-1-アミン (450 mg, 1.16 mmol)のメタノール (11.6 mL)溶液に、室温でベンジル [トランス-4-(4-ホルミルフェノキシ)シクロヘキシル]アセテート (450 mg, 1.28 mmol)及び酢酸 (0.199 mL, 3.48 mmol)を加え、50℃で1時間攪拌した。放冷後、氷冷下、反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(137 mg, 2.18 mmol)を加え、室温で3時間攪拌し、2日間静置した。反応液を50℃で1.5時間攪拌した。放冷後、反応液に氷冷下、氷、水及び炭酸水素ナトリウムを加え、DCMで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物(569 mg, 0.785 mmol, 収率68%)を得た。

[0527] <実施例T2> [トランス-4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメ

チルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキシル]酢酸

〈実施例T1〉で得られる化合物を用い、〈実施例S4〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0528] 〈実施例U1〉 N-[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]-2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エタンアミン

〈実施例M1〉で得られる化合物と4-ベンジルオキシベンズアルデヒド(CAS登録番号：4397-53-9)を用い、〈実施例D1〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0529] 〈実施例U2〉 N-[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]-3,3-ジフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチルプロパンアミド

〈実施例U1〉で得られる化合物と3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチルプロパン酸(CAS登録番号：1022154-50-2)を用い、〈実施例Q2〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0530] 〈実施例U3〉 3,3-ジフルオロ-N-(4-ヒドロキシベンジル)-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチルプロパンアミド

N-[4-(ベンジルオキシ)ベンジル]-3,3-ジフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチルプロパンアミド(920 mg, 1.59 mmol)のエタノール(30 mL)溶液に10%パラジウム炭素 (400 mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトで濾別した。濾液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/メタノール)で精製することにより標記化合物(714 mg, 1.46 mmol, 収率92%)を得た。

[0531] 〈実施例U4〉 (シス-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}シクロヘキシル)メチル 4-メチルベンゼンスルホナート

(シス-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}シクロヘキシル)メ

タノール(WO2007126041 A1) (8.20 g, 22.2 mmol)のDCM(200 mL)溶液にトリエチルアミン(4.63 mL, 33.4 mmol)、及びパラトルエンスルホニルクロリド(4.67 g, 24.5 mmol)を加え、加熱還流下7時間攪拌した。反応液を室温に冷却した後、エタノール(2 mL)を加え、室温にて10時間攪拌した。水、及び飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより標記化合物(8.89 g, 17.0 mmol, 収率76%)を得た。

[0532] <実施例U5> tert-ブチル({シス-4-[(メチルスルファニル)メチル]シクロヘキシル}オキシ)ジフェニルシラン

(シス-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}シクロヘキシル)メチル 4-メチルベンゼンスルホナート(8.89 g, 17.0 mmol)のTHF(400 mL)溶液にナトリウムチオメトキシド(9.54 g, 136 mmol)を加え、加熱還流下10時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水、及び飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより標記化合物(6.28 g, 15.8 mmol, 収率93%)を得た。

[0533] <実施例U6> tert-ブチル({シス-4-[(メチルスルフィニル)メチル]シクロヘキシル}オキシ)ジフェニルシラン

tert-ブチル({シス-4-[(メチルスルファニル)メチル]シクロヘキシル}オキシ)ジフェニルシラン(6.28 g, 15.8 mmol)のメタノール(100 mL)及び水(25 mL)溶液に過ヨウ素酸ナトリウム(4.04 g, 18.9 mmol)を加え、室温にて15時間攪拌した。反応液に飽和食塩水、及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/メタノール)で精製することにより標記化合物(6.41 g, 15.5 mmol, 収率98%)を得た。

[0534] <実施例U7> ベンジル {[(シス-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}

シクロヘキシル)メチル](メチル)オキシド-λ⁶-スルファニリデン}カルバマート

tert-ブチル({シス-4-[(メチルスルフィニル)メチル]シクロヘキシル}オキシ)ジフェニルシラン(6.41 g, 15.5 mmol)、及びカルバミン酸ベンジル (CAS登録番号: 621-84-1)(7.01 g, 46.4 mmol)のDCM(250 mL)溶液に、窒素雰囲気下、酸化マグネシウム(4.98 g, 124 mmol)、ヨードベンゼンジアセテート(14.9 g, 46.4 mmol)、及び酢酸ロジウム(II)二量体(1.37 g, 3.09 mmol)を加え、加熱還流下7時間攪拌後、不溶物を濾別し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)で精製することにより標記化合物(3.97 g, 7.04 mmol, 収率46%)を得た。

[0535] <実施例U8> ベンジル {[(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル](メチル)オキシド-λ⁶-スルファニリデン}カルバマート

ベンジル {[(シス-4-{[tert-ブチル(ジフェニル)シリル]オキシ}シクロヘキシル)メチル](メチル)オキシド-λ⁶-スルファニリデン}カルバマート(3.97 g, 7.04 mmol)のTHF (30 mL)溶液に、テトラブチルアンモニウムフルオリド(1.0 mol/L THF溶液, 30 mL, 30 mmol)を加え、65℃にて2時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水、及び飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せて飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/メタノール)にて精製することにより標記化合物(1.70g, 5.22 mmol, 収率74%)を得た。

[0536] <実施例U9> ベンジル {(R)または(S)-[(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル](メチル)オキシド-λ⁶-スルファニリデン}カルバマート

ラセミ体であるベンジル {[(シス-4-ヒドロキシシクロヘキシル)メチル](メチル)オキシド-λ⁶-スルファニリデン}カルバマートをキラルHPLC[カラム: CHIRALPAK IC(登録商標, ダイセル株式会社)、移動相:ヘキサン/エタノール＝40/60(V/V)]で光学分割することにより、先に溶出する成分として標記化合物を得た。

[0537] <実施例U10> ベンジル [(R)または(S)-{[トランス-4-(4-{[(3,3-ジフルオロ-2,2-ジメチルプロパノイル){2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキシル]メチル}(メチル)オキシド-λ⁶-スルファニリデン]カルバマート

<実施例U9>と<実施例U3>で得られる化合物を用い、<実施例A4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0538] <実施例U11> 3,3-ジフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチル-N-{4-[(トランス-4-{[(R)または(S)-S-メチルスルホニミドイル]メチル}シクロヘキシル)オキシ]ベンジル}プロパンアミド

<実施例U10>で得られる化合物を用い、<実施例U3>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0539] <実施例V1>2'-フルオロ-4'-ホルミル-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸tert-ブチル

4-ブロモ-3-フルオロベンズアルデヒド (CAS登録番号: 133059-43-5) (4.00 g, 19.7 mmol)、tert-ブチル 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)-3-シクロヘキセン-1-カルボキシレート (CAS登録番号: 1562375-30-7) (6.38 g, 20.7 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) ジクロリド DCM付加物(0.804 g, 0.985 mmol)、及び炭酸ナトリウム(6.27 g, 59.2 mmol)を1,4-ジオキサン(45 mL)と水(5 mL)の混合溶媒に溶解し、窒素雰囲気下、85℃にて4時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物(6.03 g, 19.8 mmol, 収率：定量的)を得た。

[0540] <実施例V2>(4R)-2'-フルオロ-4'-ホルミル-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸tert-ブチル

<実施例V3>(4S)-2'-フルオロ-4'-ホルミル-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニ

ル]-4-カルボン酸tert-ブチル

ラセミ体である2'-フルオロ-4'-ホルミル-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸tert-ブチルをキラルHPLC［カラム：CHIRALPAK IG(登録商標，ダイセル株式会社)、移動相:アセトニトリル］にて精製することにより、先に溶出する成分としてR体<実施例V2>を、後に溶出する成分としてS体<実施例V3>を得た。

分析条件 カラム：CHIRALPAK IG（登録商標，ダイセル株式会社)、サイズ：0.46cm×25cm、流速: 1.0 mL/min、温度: 40℃、移動相:アセトニトリル、保持時間: R体<実施例V2> 4.8分、S体<実施例V3> 5.6分

[0541] <実施例V4>(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸tert-ブチル

(4R)-2'-フルオロ-4'-ホルミル-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸tert-ブチル(0.115 g, 0.378 mmol)、及び3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチルプロパン-1-アミン(0.147 g, 0.379 mmol)をDCM(4 mL)に溶解し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.157 g, 0.741 mmol)を加え、室温にて20時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物(0.196 g, 0.290 mmol, 収率77%)を得た。

[0542] <実施例V5>(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸一塩酸塩

(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチル

プロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸tert-ブチル(0.196 g, 0.290 mmol)をDCM(2 mL)に溶解し、4 mol/L 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(1.2 mL, 4.8 mmol)を加え、室温にて24時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮することにより標記化合物(0.237 g, 0.361 mmol, 収率：定量的)を得た。

[0543] <実施例W1> tert-ブチル 4'-ホルミル-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボキシレート

tert-ブチル 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)-3-シクロヘキセン-1-カルボキシレート（CAS登録番号: 1562375-30-7）(WO2017051355)（1.14 g, 3.70 mmol)、4-ブロモベンズアルデヒド（CAS登録番号: 1122-91-4）(694 mg, 3.75 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム（II)DCM付加物（306 mg, 0.375 mmol)、及び炭酸カリウム（2.0 mol/L 水溶液, 3.5 mL, 7.0 mmol)の1,4-ジオキサン（7.5 mL)懸濁液を窒素雰囲気下、90℃にて2時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、酢酸エチル、及び水を加え、不溶物をセライトで濾別し、二層を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物（836 mg, 2.92 mmol, 収率79%)を得た。

[0544] <実施例W2> tert-ブチル (4R)-4'-ホルミル-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボキシレート

<実施例W3> tert-ブチル (4S)-4'-ホルミル-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボキシレート

ラセミ体であるtert-ブチル 4'-ホルミル-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボキシレートをキラルSFC［カラム：CHIRALPAK IG(登録商標, ダイセル株式会社)、移動相:sCO2/アセトニトリル＝60/40(V/V)］にて精製することにより先に溶出する成分としてR体<実施例W2>を、後に溶出する成分としてS体<実施例W3>を得た。

分析条件 カラム：CHIRALPAK IG-3（登録商標, ダイセル株式会社)、サイズ

： 0.46cm×5cm、流速: 3.0 mL/min、温度: 35℃、移動相:sCO2/アセトニトリル(0.05%ジエチルアミン)＝60/40(V/V)、保持時間: R体<実施例W2> 0.9分、S体<実施例W3> 1.4分

[0545] <実施例W4> tert-ブチル (4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボキシレート

3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチルプロパン-1-アミン (16.7 g, 43.1 mmol)、及びtert-ブチル (4R)-4'-ホルミル-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボキシレート (12.8 g, 44.7 mmol)のDCM (200 mL)溶液を室温にて15分間攪拌した。反応液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (18.6 g, 87.8 mmol)を加え、5時間攪拌した。反応液に飽和重曹水、及び水を加え、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物 (26.2 g, 39.8 mmol, 収率92%)を得た。

[0546] <実施例W5> [(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メタノール

氷冷下、水素化アルミニウムリチウム (3.01 g, 79.3 mmol)のTHF (170 mL)懸濁液に、tert-ブチル (4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボキシレート (26.2 g, 39.8 mmol)のTHF (200 mL)溶液を滴下し、同温度にて2.5時間攪拌した。反応液に硫酸ナトリウム十水和物、及び酢酸エチルを加え、室温にて攪拌後、不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮することにより

標記化合物(23.8 g, 40.5 mmol, 収率:定量的)を得た。

[0547] <実施例X1>[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル メタンスルホナート

[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メタノール(0.783 g, 1.33 mmol)、及びトリエチルアミン(0.56 mL, 4.0 mmol)をTHF(13 mL)に溶解し、0℃にてメタンスルホン酸無水物(0.473 g, 2.71 mmol)を加えた後、室温にて16時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮することにより標記化合物(0.878 g, 1.32 mmol, 収率99%)を得た。

[0548] <実施例X2>tert-ブチル 4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシレート

[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル メタンスルホナート(0.878 g, 1.32 mmol)、及び1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(CAS登録番号: 57260-71-6) (1.37 g, 7.37 mmol)をDMF(6 mL)に溶解し、ヨウ化ナトリウム(0.0425 g, 0.284 mmol)を加え、110℃にて4時間加熱攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物(0.877 g, 1.16 mmol, 収率88%

)を得た。

[0549] <実施例Y1>tert-ブチル (2-{[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]アミノ}エチル)カルバメート

3-(5-アミノ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (WO2021170109 A1) (391 mg, 1.43 mmol)、及びN-Boc-2-アミノアセトアルデヒド (CAS登録番号: 89711-08-0) (364 mg, 2.29 mmol)のメタノール (7 mL)、及びN,N-ジメチルアセトアミド (7 mL)懸濁液に酢酸 (0.245 mL, 4.28 mmol)を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (365 mg, 5.81 mmol)を加え、室温にて15時間攪拌した。反応液に飽和重曹水、及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せて、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/メタノール)にて精製することにより標記化合物 (375 mg, 0.898 mmol, 収率63%)を得た。

[0550] <実施例Y2>3-{5-[(2-アミノエチル)アミノ]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ピペリジン-2,6-ジオン二塩酸塩

<実施例Y1>で得られる化合物を用い、<実施例A05>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0551] <実施例Y3>メチル (4'-ホルミル-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)アセテート

4-ブロモベンズアルデヒド (CAS登録番号: 1122-91-4)、及びメチル [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)-3-シクロヘキセン-1-イル]アセテート (CAS登録番号: 1109277-66-8)を用い、<実施例W1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0552] <実施例Y4>メチル (4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)アセテ

ート

メチル（4'-ホルミル-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)アセテート（283 mg, 1.0956 mmol)、及び3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチルプロパン-1-アミン（300 mg, 0.774 mmol)のメタノール（4 mL)溶液に酢酸(0.133 mL, 2.32 mmol)を加え、室温にて25分間攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（158 mg, 2.51 mmol)を加え、19時間室温にて攪拌した。反応液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（210 mg, 3.34 mmol)を加え、5時間室温にて攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物（233 mg, 0.370 mmol, 収率48%)を得た。

[0553] <実施例Y5>(4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)酢酸

メチル（4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)アセテート（233 mg, 0.370 mmol)のTHF（2 mL)及びメタノール（3 mL)溶液に、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液（1 mL, 1 mmol)を加え、室温にて20時間攪拌した。反応液に1 mol/L 塩酸(1 mL, 1 mmol)を加え、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を減圧下乾燥させることにより標記化合物(219 mg, 0.357 mmol, 収率96%)を得た。

[0554] <実施例Y6>N-(2-{[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]アミノ}エチル)-2-(4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)アセトアミド

〈実施例Y5〉、及び〈実施例Y2〉で得られる化合物を用い、〈実施例BM9〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0555] 〈実施例Z1〉 tert-ブチル [4-(4-ホルミルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]アセテート

tert-ブチル 4-(4-ホルミルフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(WO2015069110 A1)を用い、〈実施例AK7〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0556] 〈実施例Z2〉 tert-ブチル [4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)ピペリジン-1-イル]アセテート

〈実施例M3〉と〈実施例Z1〉で得られる化合物を用い、〈実施例Y4〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0557] 〈実施例Z3〉 [4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)ピペリジン-1-イル]酢酸二塩酸塩

〈実施例Z2〉で得られる化合物を用い、〈実施例V5〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0558] 〈実施例Z4〉 3-ブロモ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

3-ブロモピペリジン-2,6-ジオン (CAS登録番号: 62595-74-8) (25.5 g, 133 mmol)のDCM (250 mL)懸濁液に氷冷下、DIPEA (45 mL, 258 mmol)、及び[2-(クロロメトキシ)エチル]トリメチルシラン (29 mL, 170 mmol)を順次加え、同温度にて40分間攪拌した。反応液を室温に昇温し、16時間攪拌した。反応液を水で洗浄し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物 (36.5 g, 113 mmol, 収率85%)を得た。

[0559] 〈実施例Z5〉 3-(3-メチル-4-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6

-ジオン

1-メチル-7-ニトロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン（WO2020200291 A1）（3.29 g, 17.0 mmol)、3-ブロモ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン（11.38 g, 35.31 mmol)、及び炭酸セシウム（16.7 g, 51.3 mmol)のDMF（80 mL)懸濁液を窒素雰囲気下、室温にて26時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物（6.76 g, 15.6 mmol, 収率91%)を得た。

[0560] <実施例Z6> 3-(4-アミノ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例Z5>で得られる化合物を用い、<実施例BK5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0561] <実施例Z7> N-[1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル]-2-[4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)ピペリジン-1-イル]アセトアミド

<実施例Z6>、及び<実施例Z3>で得られる化合物を用い、<実施例BM9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0562] <実施例Z8> N-[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル]-2-[4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)ピペリジン-1-イル]アセトアミド

<実施例Z7>で得られる化合物を用い、<実施例BK9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0563] <実施例AA1>エチル (4'-ホルミル[ビフェニル]-3-イル)アセテート

4-ブロモベンズアルデヒド (CAS登録番号: 1122-91-4)と[3-(2-エトキシ-2-オキソエチル)フェニル]ボロン酸 (CAS登録番号: 1256345-69-3)を用い、<実施例W1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0564] <実施例AA2>エチル (4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}[ビフェニル]-3-イル)アセテート

<実施例AA1>と<実施例M3>で得られる化合物を用い、<実施例Y4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0565] <実施例AA3>(4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}[ビフェニル]-3-イル)酢酸

<実施例AA2>で得られる化合物を用い、<実施例Y5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0566] <実施例AA4>N-(2-{[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]アミノ}エチル)-2-(4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}[ビフェニル]-3-イル)アセトアミド

<実施例AA3>と<実施例Y2>で得られる化合物を用い、<実施例BM9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0567] <実施例AB1> エチル シアノ(4,4-ジフルオロシクロヘキシリデン)アセテート

4,4-ジフルオロシクロヘキサノン(CAS登録番号: 22515-18-0)を用い、<実施例A1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0568] <実施例AB2> N-{2-[4,4-ジフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)シクロヘキシル]エチル}-3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパン-1-アミン

<実施例AB1>で得られる化合物を用い、<実施例C3>、<実施例C4>、<実施例C5>、<実施例M2>、及び<実施例M3>と同様の操作を順に行うことにより標記化

合物を得た。

[0569] <実施例AB3> メチル [4-(4-ホルミルフェノキシ)ピペリジン-1-イル]アセテート

tert-ブチル 4-(4-ホルミルフェノキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート(WO2015069110 A1)、ブロモ酢酸メチル(CAS登録番号:96-32-2)を用い、<実施例AK7>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0570] <実施例AB4> メチル [4-(4-{[{2-[4,4-ジフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)シクロヘキシル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)ピペリジン-1-イル]アセテート

<実施例AB3>と<実施例AB2>で得られる化合物を用い、<実施例Y4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0571] <実施例AB5> [4-(4-{[{2-[4,4-ジフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)シクロヘキシル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)ピペリジン-1-イル]酢酸

<実施例AB4>で得られる化合物を用い、<実施例Y5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0572] <実施例AB6> 2-[4-(4-{[{2-[4,4-ジフルオロ-1-(4-メトキシフェニル)シクロヘキシル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)ピペリジン-1-イル]-N-[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル]アセトアミド

<実施例AB5>で得られる化合物と3-(4-アミノ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(WO2021170109 A1)を用い、<実施例BM9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0573] <実施例AC1> エチル シアノ(テトラヒドロ-4H-ピラン-4-イリデン)アセテート

テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オン (CAS登録番号: 29943-42-8)を用い、<実施例A1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0574] <実施例AC2> 3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[4-(4-メトキシフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチルプロパン-1-アミン

<実施例AC1>で得られる化合物を用い、<実施例C3>、<実施例C4>、<実施例C5>、<実施例M2>、及び<実施例M3>と同様の操作を順に行うことにより標記化合物を得た。

[0575] <実施例AC3> メチル [4-(4-{[{2-[4-(4-メトキシフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)ピペリジン-1-イル]アセテート

<実施例AB3>と<実施例AC2>で得られる化合物を用い、<実施例Y4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0576] <実施例AC4> [4-(4-{[{2-[4-(4-メトキシフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)ピペリジン-1-イル]酢酸

<実施例AC3>で得られる化合物を用い、<実施例Y5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0577] <実施例AC5> N-[1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル]-2-[4-(4-{[{2-[4-(4-メトキシフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)ピペリジン-1-イル]アセトアミド

<実施例AC4>と<実施例Z6>で得られる化合物を用い、<実施例BM9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0578] <実施例AC6> N-[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル]-2-[4-(4-{[{2-[4-(4-メトキシフェニル)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)ピペリジン-1-イル]アセトアミド

<実施例AC5>で得られる化合物を用い、<実施例BK9>と同様の方法により標

記化合物を得た。

[0579] <実施例AD1> N-[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル]-2-[2-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]アセトアミド

<実施例AK9>で得られる化合物と3-(4-アミノ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(WO2021170109 A1)を用い、<実施例BM9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0580] <実施例AE1> N-[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2-[2-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]アセトアミド

<実施例AK9>で得られる化合物と3-(5-アミノ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (WO2021170109 A1)を用い、<実施例BM9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0581] <実施例AF1> N-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2-[2-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]アセトアミド

<実施例AK9>で得られる化合物と3-(5-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (ACS Med. Chem. Lett., 2021, 12, 1733.)を用い、<実施例BM9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0582] <実施例AG1> エチル 4'-ホルミル-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボキシレート

4-ブロモベンズアルデヒド (CAS登録番号:1122-91-4)とエチル 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)-3-シクロヘキセン-1-カルボキシレート（CAS登録番号:1049004-32-1)を用い、<実施例W1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0583] <実施例AG2> エチル 4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボキシレート

<実施例M3>と<実施例AG1>で得られる化合物を用い、<実施例W4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0584] <実施例AG3> (4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)メタノール

エチル 4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボキシレート(439 mg, 0.697 mmol)のトルエン (3.5 mL)溶液に氷冷下、水素化ジイソブチルアルミニウム (1 mol/Lトルエン溶液, 1.7 mL, 1.7 mmol)を加え、同温度にて20分間攪拌した。反応液に飽和ロッシェル塩水溶液を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物(388 mg, 0.660 mmol, 収率94%)を得た。

[0585] <実施例AG4> (4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)メチル メタンスルホナート

<実施例AG3>で得られる化合物を用い、<実施例X1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0586] <実施例AG5> 3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチル-N-{[4'-(ピペラジン-1-イルメチル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}プロパン-1-アミン二塩酸塩

<実施例AG4>で得られる化合物を用い、<実施例X2>、及び<実施例A05>と同様の操作を順に行うことにより標記化合物を得た。

[0587] <実施例AG6> 2,4,6-トリクロロフェニル 2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-カルボキシレート

3-(5-ブロモ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-2,6-ピペリジンジオン (WO2019038717 A1)を用い、<実施例BY5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0588] <実施例AG7> 3-[5-({4-[(4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例AG6>と<実施例AG5>で得られる化合物を用い、<実施例BI1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0589] <実施例AH1>3-(4-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

7-ブロモ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン(CAS登録番号: 913297-44-6)を用い、<実施例Z5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0590] <実施例AH2> 2,4,6-トリクロロフェニル 1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-カルボキシレート

<実施例AH1>で得られる化合物を用い、<実施例BY5>と同様の方法により標

記化合物を得た。

[0591] <実施例AH3> 3-[4-({4-[(4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例AH2>と<実施例AG5>で得られる化合物を用い、<実施例BI1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0592] <実施例AH4> 3-[4-({4-[(4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例AH3>で得られる化合物を用い、<実施例BK9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0593] <実施例AI1> エチル シス-4-(4-ホルミルフェニル)シクロヘキサンカルボキシレート

<実施例AI2> エチル トランス-4-(4-ホルミルフェニル)シクロヘキサンカルボキシレート

水素雰囲気下、エチル 4'-ホルミル-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボキシレート (1.1 g, 4.30 mmol)および7.5%パラジウム炭素 (350 mg) のエタノール (30 mL)懸濁液を1.5時間攪拌した。触媒をセライトで濾別後、濾液を減圧濃縮した。残留物をクロロホルム (30 mL)に溶解後、酸化マンガン(IV) (1.9 g)を加え 1 時間加熱還流した。反応混合物から不溶物をセライトで濾別後、濾液を減圧濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル) にて分離精製することにより標記のシス体(730 mg, 2.80 mmol, 収率66%)及びトランス体 (320 mg, 1.22 mmol, 収率29%

)を得た。

[0594] <実施例AI3> エチル シス-4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキシレート

<実施例M3>と<実施例AI1>で得られる化合物を用い、<実施例W4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0595] <実施例AI4> [シス-4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェニル)シクロヘキシル]メタノール

<実施例AI3>で得られる化合物を用い、<実施例W5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0596] <実施例AI5> シス-4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルバルデヒド

氷冷下、[シス-4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェニル)シクロヘキシル]メタノール (520 mg, 0.88 mmol)のDCM (10 mL)溶液に1,1,1-トリアセトキシ-1,1-ジヒドロ-1,2-ベンゾヨードキソール-3-(1H)-オン (CAS登録番号:87413-09-0) (490 mg, 1.15 mmol)を加え、 1時間攪拌した。反応混合液に重曹水を加え攪拌後、クロロホルムにて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製することにより標記化合物 (346 mg, 0.58 mmol, 収率66 %)を得た。

[0597] <実施例AI6> tert-ブチル 4-{[シス-4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェニル)シクロヘキシル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシレート

〈実施例AI5〉で得られる化合物と1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(CAS登録番号: 57260-71-6)を用い、〈実施例W4〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0598] 〈実施例AI7〉 3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチル-N-{4-[シス-4-(ピペラジン-1-イルメチル)シクロヘキシル]ベンジル}プロパン-1-アミン

室温下、tert-ブチル 4-{[シス-4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェニル)シクロヘキシル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシレート (390 mg, 0.51 mmol)のDCM (5 mL)溶液に4 mol/L 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(3 mL, 12 mmol)を加えた。反応終了後、反応混合液を減圧下濃縮した。残留物に重曹水を加え塩基性とした後、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮することにより標記化合物 (320 mg, 0.49 mmol, 収率94%)を得た。

[0599] 〈実施例AI8〉 tert-ブチル 3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシレート

tert-ブチル 4-アミノ-3-(メチルアミノ)ベンゾエート (Bioorg. Med. Chem. Lett., 2002, 12, 3129.) を用い、〈実施例AN2〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0600] 〈実施例AI9〉 tert-ブチル 1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシレート

氷冷下、tert-ブチル 3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシレート (260 mg, 0.46 mmol)のTHF (5 mL)溶液に水素化ナトリウム (油性55%, 50 mg, 1.15 mmol)を加え30分間攪拌した。次いで3-ブロモピペリジン-2,6-ジオン (CAS登録番号: 62595-74-8) (200 mg, 1.04 mmol)を加え、60℃にて1.5時間攪拌した。放冷後、反応混合液に水を加え酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて

乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物（165 mg, 0.46 mmol, 収率44%)を得た。

[0601] <実施例AI10> 1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸

室温下、tert-ブチル 1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシレート（165 mg, 0.46 mmol)のDCM（3 mL)溶液にトリフルオロ酢酸（3 mL)を加え2時間攪拌した。反応液を減圧濃縮することにより粗晶を得、少量のクロロホルム/酢酸エチルにて洗浄することにより標記化合物(74 mg, 0.24 mmol, 収率53%)を得た。

[0602] <実施例AI11> 3-{5-[(4-{[シス-4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェニル)シクロヘキシル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

室温下、3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチル-N-{4-[シス-4-(ピペラジン-1-イルメチル)シクロヘキシル]ベンジル}プロパン-1-アミン（45 mg, 0.066 mmol)及び1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸（20 mg, 0.066 mmol)のDMF（2 mL)溶液に3H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-3-オール（CAS登録番号:39968-33-7）（10 mg, 0.066 mmol)を加えて溶解させた後、1-(3-ジメチルアミノプロピル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩（CAS登録番号:25952-53-8）（25 mg, 0.099 mmol)を加え、15時間攪拌した。反応液をクロロホルムにて希釈後、水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（クロロホルム/メタノール）にて精製することにより標記化合物（55 mg, 0.058 mmol, 収率88%)を得た。

[0603] <実施例AJ1> エチル トランス-4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルボキシレート

<実施例M3>と<実施例AI2>で得られる化合物を用い、<実施例W4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0604] <実施例AJ2> [トランス-4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェニル)シクロヘキシル]メタノール

<実施例AJ1>で得られる化合物を用い、<実施例W5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0605] <実施例AJ3> トランス-4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェニル)シクロヘキサンカルバルデヒド

<実施例AJ2>で得られる化合物を用い、<実施例AI5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0606] <実施例AJ4> tert-ブチル 4-{[トランス-4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェニル)シクロヘキシル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシレート

<実施例AJ3>で得られる化合物と1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(CAS登録番号: 57260-71-6)を用い、<実施例W4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0607] <実施例AJ5> 3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチル-N-{4-[トランス-4-(ピペラジン-1-イルメチル)シクロヘキシル]ベンジル}プロパン-1-アミン

<実施例AJ4>で得られる化合物を用い、<実施例AI7>と同様の方法により標

記化合物を得た。

[0608] <実施例AJ6> 3-{5-[(4-{[トランス-4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェニル)シクロヘキシル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例AJ5>と<実施例AI10>で得られる化合物を用い、<実施例AI11>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0609] <実施例AK1>tert-ブチル 7-アミノ-8-ブロモ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

tert-ブチル 7-アミノ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (CAS登録番号: 171049-41-5) (1.13 g, 4.55 mmol)のアセトニトリル (50 mL)溶液を0℃に冷却し、N-ブロモスクシンイミド (0.83 g, 4.66 mmol)を加え、室温で15時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物 (1.43 g, 4.37 mmol, 収率96%)を得た。

[0610] <実施例AK2>tert-ブチル 8-ブロモ-7-[(メチルカルバモイル)アミノ]-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート

tert-ブチル 7-アミノ-8-ブロモ-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (1.8 g, 5.5 mmol)のDCM (28mL)溶液にDIPEA (3.8 mL, 22 mmol)を加え、0℃でN-メチルカルバモイルクロリド (CAS登録番号: 6452-47-7)(1.5 g, 17 mmol)を加えた後、室温で17時間攪拌した。反応液に、N-メチルカルバモイルクロリド (1.0 g, 11 mmol), DIPEA (1.9 mL, 11 mmol)を追加して、室温で3日間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/メタノール)にて精製することにより標記化合物 (1.86 g, 4.84 mmol, 収率88%)を得た。

[0611] <実施例AK3>tert-ブチル 1-メチル-2-オキソ-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-8H-イミダゾ[4,5-h]イソキノリン-8-カルボキシレート

tert-ブチル 8-ブロモ-7-[(メチルカルバモイル)アミノ]-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキシレート (1.57 g, 4.09 mmol)のDMSO (41 mL)溶液に、室温でヨウ化銅(I) (160 mg, 0.817 mmol)、トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン (230 mg, 1.75 mmol)、及びリン酸三カリウム (1.73 g, 8.17 mmol)を加え、160℃で5時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物 (540 mg, 1.78 mmol, 収率44%)を得た。

[0612] <実施例AK4>tert-ブチル 3-[2,6-ビス(ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル]-1-メチル-2-オキソ-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-8H-イミダゾ[4,5-h]イソキノリン-8-カルボキシレート

tert-ブチル 1-メチル-2-オキソ-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-8H-イミダゾ[4,5-h]イソキノリン-8-カルボキシレート (540 mg, 1.78 mmol)、2,6-ビス(ベンジルオキシ)-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン (WO2021262812 A1) (1.11 g, 2.66 mmol)、及び酢酸銅(II) (644 mg, 3.56 mmol)のアセトニトリル (3.6 mL)懸濁液に、トリエチルアミン (0.74 mL, 5.34 mmol)を加え、80℃で10時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物 (1.0 g, 1.7 mmol, 収率95%)を得た。

[0613] <実施例AK5>tert-ブチル 3-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-メチル-2-オキソ-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-8H-イミダゾ[4,5-h]イソキノリン-8-カルボキシレート

tert-ブチル 3-[2,6-ビス(ベンジルオキシ)ピリジン-3-イル]-1-メチル-2-オキソ-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-8H-イミダゾ[4,5-h]イソキノリン-8-カルボキシレート (1.0 g, 1.7 mmol)の酢酸エチル (16 mL)－エタノール (16 mL)溶液にASCA-2 (エヌ・イーケムキャット株式会社製) (670 mg)を加え、水素雰囲気下、室温で6時間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を減圧下

濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル、酢酸エチル/メタノール)にて精製することにより標記化合物 (380 mg, 0.92 mmol, 収率54%)を得た。

[0614] <実施例AK6> tert-ブチル 2-(4-ホルミルフェノキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート

tert-ブチル 2-[(メチルスルホニル)オキシ]-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート (J. Med. Chem., 2014, 57, 3, 733.) (7.02 g, 22.0 mmol)、4-ヒドロキシベンズアルデヒド (CAS: 123-08-0) (2.66 g, 21.8 mmol)、及び炭酸セシウム (13.8 g, 42.4 mmol)のDMF (45 mL)懸濁液を100℃にて4時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、酢酸エチル(150mL)で希釈した。水(150mL)、及び飽和食塩水(100mL)にて順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物 (6.63 g, 19.2 mmol, 収率87%)を得た。

[0615] <実施例AK7> tert-ブチル [2-(4-ホルミルフェノキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]アセテート

tert-ブチル 2-(4-ホルミルフェノキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート (6.63 g, 19.2 mmol)のDCM (50 mL)溶液に4 mol/L 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 (50 mL, 200 mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、乾燥後、残留物と炭酸カリウム (12.4 g, 89.7 mmol)のDMF (40 mL)懸濁液にtert-ブチル ブロモアセテート (3.22 mL, 22.0 mmol)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、水(100 mL)、及び飽和食塩水(100 mL)にて順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物 (6.57 g, 18.3 mmol, 収率92%)を得た。

[0616] <実施例AK8> tert-ブチル [2-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-

ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]アセテート

〈実施例M3〉と〈実施例AK7〉で得られる化合物を用い、〈実施例W4〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0617] 〈実施例AK9〉 [2-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]酢酸二塩酸塩

〈実施例AK8〉で得られる化合物を用い、〈実施例V5〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0618] 〈実施例AK10〉3-(8-{[2-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]アセチル}-1-メチル-2-オキソ-1,2,6,7,8,9-ヘキサヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-h]イソキノリン-3-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

tert-ブチル 3-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-メチル-2-オキソ-1,2,3,6,7,9-ヘキサヒドロ-8H-イミダゾ[4,5-h]イソキノリン-8-カルボキシレート (21.4 mg, 0.0516 mmol)のDCM (1 mL)溶液に室温でトリフルオロ酢酸 (0.5 mL)を加えて室温で2時間攪拌した。反応液を、減圧下濃縮し、得られた残渣をエタノール (2 mL)、THF (2 mL)で希釈した後、[2-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]酢酸二塩酸塩 (36.0 mg, 0.0483 mmol)、DIPEA (0.100 mL, 0.584 mmol)、4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド (CAS登録番号:3945-69-5) (30.0 mg, 0.0794 mmol)を加えて室温で19時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をアミン修飾シリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル

/メタノール)にて精製することにより標記化合物 (27.9 mg, 0.0287 mmol, 収率60%)を得た。

[0619] <実施例AL1>tert-ブチル 5-アミノ-4,6-ジブロモ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボキシレート

tert-ブチル 5-アミノ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボキシレート (CAS登録番号: 264916-06-5) (200 mg, 0.85 mmol)をDCM (12 mL)－メタノール (6 mL)の混合溶媒に溶解させ、室温で炭酸カルシウム (230 mg, 2.30 mmol)、及びベンジルトリメチルアンモニウムトリブロミド (700 mg, 1.80 mmol)を加えて30分間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物 (340 mg, 0.87 mmol, 収率:定量的)を得た。

[0620] <実施例AL2>tert-ブチル 5-アミノ-4-ブロモ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボキシレート

tert-ブチル 5-アミノ-4,6-ジブロモ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-カルボキシレート (33 mg, 0.084 mmol)、酢酸パラジウム(II) (2.1 mg, 0.0094 mmol)、及び(+/-)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフタレン(5.1 mg, 0.084 mmol)にTHF (1 mL)を加え、室温で10分間攪拌した。反応液にN,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.020 mL, 0.019 mmol)を加えて10分間攪拌後、水素化ホウ素ナトリウム (4.0 mg, 0.11 mmol)を加えて室温で17時間攪拌した。反応液に少量のメタノールを加えた後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物 (0.022 g, 0.070 mmol, 収率83%)を得た。

[0621] <実施例AL3>tert-ブチル 3-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-メチル-2-オキソ-2,3,6,8-テトラヒドロイミダゾ[4,5-e]イソインドール-7(1H)-カルボキシレート

<実施例AL2>で得られる化合物を用い、<実施例AK2>、<実施例AK3>、<実施例AK4>、及び<実施例AK5>と同様の操作を順に行うことにより標記化合物を得た。

[0622] <実施例AL4>3-[7-{[2-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]アセチル}-1-メチル-2-オキソ-1,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[4,5-e]イソインドール-3(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例AL3>で得られる化合物を用い、<実施例AK10>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0623] <実施例AM1> 4-[(4R)-2,2-ジメチル-4-{2-[(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]エチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]フェノール

3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチルプロパン-1-アミン(2.00 g, 5.16 mmol)、及びナトリウムチオメトキシド (1.16 g, 16.6 mmol)のDMF (10 mL)懸濁液をマイクロウェーブ照射下、150℃にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/メタノール) にて精製することにより標記化合物 (1.97 g, 5.27 mmol, 収率：定量的)を得た。

[0624] <実施例AM2> tert-ブチル {2-[(4R)-4-(4-ヒドロキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)カルバメート

4-[(4R)-2,2-ジメチル-4-{2-[(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]エチル}テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]フェノール (1.97 g, 5.27 mmol)、及びトリエチルアミン (2 mL, 14 mmol)のTHF (25 mL)溶液に二炭酸ジ-tert-ブチル (1.79 g, 8.20 mmol)を加え、室温にて4.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル) にて精製することにより標記化合物 (1.92 g, 4.05 mmol, 収率77%)を得た。

[0625] <実施例AM3> tert-ブチル (2-{(4R)-4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2

,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}エチル)(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)カルバメート

tert-ブチル {2-[(4R)-4-(4-ヒドロキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)カルバメート (443 mg, 0.935 mmol)のアセトニトリル (5 mL)－水 (1 mL)溶液に氷冷下、50% 水酸化カリウム水溶液 (0.348 mL, 4.68 mmol)、及び(ブロモジフルオロメチル)ホスホン酸ジエチル (CAS登録番号:65094-22-6) (0.250 mL, 1.40 mmol)を順次加え、同温度にて40分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル) にて精製することにより標記化合物(356 mg, 0.680 mmol, 収率73%)を得た。

[0626] <実施例AM4> N-(2-{(4R)-4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}エチル)-3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロパン-1-アミン

tert-ブチル (2-{(4R)-4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}エチル)(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)カルバメート (426 mg, 0.812 mmol)のDCM (0.5 mL)溶液にトリフルオロ酢酸 (0.5 mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/メタノール)にて精製することにより標記化合物 (297 mg, 0.701 mmol, 収率86%)を得た。

[0627] <実施例AM5> エチル 4'-{[(2-{(4R)-4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}エチル)(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボキシレート

<実施例AG1>と<実施例AM4>で得られる化合物を用い、<実施例W4>と同様の

方法により標記化合物を得た。

[0628] <実施例AM6> tert-ブチル 4-[(4'-{[(2-{(4R)-4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}エチル)(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート

<実施例AM5>で得られる化合物を用い、<実施例AG3>、<実施例X1>、及び<実施例X2>と同様の操作を順に行うことにより標記化合物を得た。

[0629] <実施例AM7> 3-(5-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

6-ブロモ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン(CAS登録番号:305790-48-1) (23.8 g, 105 mmol)、3-ブロモ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン (68.3 g, 212 mmol)、及び炭酸セシウム(102 g, 313 mmol)のDMF(300 mL)溶液を室温にて45時間攪拌した。反応液を酢酸エチル(600mL)で希釈し、水(600mL)で洗浄した。水層を酢酸エチルで抽出し、有機層を併せて、水、及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製し、得られた固体をヘキサンで洗浄することにより標記化合物 (32.7 g, 69.8 mmol, 収率67%)を得た。

[0630] <実施例AM8> 2,4,6-トリクロロフェニル 1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシレート

3-(5-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン (1.13 g, 2.41 mmol)とギ酸2,4,6-トリクロロフェニル (CAS登録番号:4525-65-9) (816 mg, 3.62 mmol)、酢酸パラジウム(II) (27.1 mg, 0.121 mmol)、及びXantPhos (140 mg, 0.241 mmol)の混合物にトルエン(24.0 mL)、及びトリ

エチルアミン (0.592 mL, 4.27 mmol)を室温で加え、一酸化炭素雰囲気下、100℃で3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物(1.48 g, 2.27 mmol, 収率94%)を得た。

[0631] <実施例AM9> 3-[5-({4-[(4'-{[(2-{(4R)-4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}エチル)(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

tert-ブチル 4-[(4'-{[(2-{(4R)-4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}エチル)(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)メチル]ピペラジン-1-カルボキシレート (51.3 mg, 0.0648 mmol)のDCM (0.5 mL)溶液に4 mol/L 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 (0.5 mL, 2 mmol)を加え、室温にて2時間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。残留物に2,4,6-トリクロロフェニル 1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシレート (45.8 mg, 0.0747 mmol)、4-ジメチルアミノピリジン (2.1 mg, 0.017 mmol)、アセトニトリル (1 mL)、及びDIPEA (0.0564 mL, 0.324 mmol)を加え、室温にて22時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/メタノール)にて精製することにより標記化合物(68.0 mg, 0.0614 mmol, 収率95%)を得た。

[0632] <実施例AM10> 3-[5-({4-[(4'-{[(2-{(4R)-4-[4-(ジフルオロメトキシ)フェニル]-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル}エチル)(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェ

ニル]-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例AM9>で得られる化合物を用い、<実施例BK9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0633] <実施例AN1>1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-5-アミン

5-アミノキノキサリン（CAS登録番号:16566-20-4）(450 mg, 3.10 mmol)のTHF（15 mL)溶液に、室温でボラン-THF錯体（1 mol/L THF溶液, 7.5 mL, 7.5 mmol)を加え15分間攪拌した。反応液にメタノール（15 mL)を加えて、室温で2時間攪拌後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/メタノール)にて精製することにより標記化合物（414 mg, 2.77 mmol, 収率90%)を得た。

[0634] <実施例AN2>5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-2(1H)-オン

1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン-5-アミン（414 mg, 2.77 mmol)のTHF(10 mL)溶液を0℃に冷却し、1,1’-カルボニルジイミダゾール（550 mg, 3.39 mmol)を加えて室温で17時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/メタノール)にて精製することにより標記化合物（403 mg, 2.30 mmol, 収率83%)を得た。

[0635] <実施例AN3>6-{[2-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]アセチル}-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-2(1H)-オン

<実施例AK9>と<実施例AN2>で得られる化合物を用い、<実施例BM9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0636] <実施例AN4>3-[6-{[2-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]アセチル}-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

〈実施例AN3〉で得られる化合物を用い、〈実施例Z5〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0637] 〈実施例AN5〉3-[6-{[2-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]アセチル}-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

〈実施例AN4〉で得られる化合物を用い、〈実施例BK9〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0638] 〈実施例AO1〉 4-{[(2R)-1-アミノ-5-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソペンタン-2-イル]アミノ}-3-ニトロ安息香酸ベンジル

tert-ブチル D-α-グルタミネート一塩酸塩 (CAS登録番号: 66575-26-6) (460 mg, 1.93 mmol)、4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸ベンジル (Org. Lett., 2016, 18, 3706.) (633 mg, 2.30 mmol)、及び炭酸カリウム (814 mg, 5.89 mmol)のDMF (4 mL)懸濁液を室温にて5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル) にて精製することにより標記化合物(368 mg, 0.804 mmol, 収率42%)を得た。

[0639] 〈実施例AO2〉 ベンジル 1-[(2R)-1-アミノ-5-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソペンタン-2-イル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシレート

4-{[(2R)-1-アミノ-5-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソペンタン-2-イル]アミノ}-3-ニトロ安息香酸ベンジル (317 mg, 0.693 mmol)のアセトン (5 mL)－水 (1 mL)溶液に塩化アンモニウム (369 mg, 6.90 mmol)、及び亜鉛粉末 (426 mg, 6.52 mmol)を加え、室温にて10分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトで濾別し、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残留物をTHF (7 mL)に溶解させ

た後、1,1’-カルボニルジイミダゾール（186 mg, 1.15 mmol)を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に1,1’-カルボニルジイミダゾール（117 mg, 0.722 mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に1,1’-カルボニルジイミダゾール（66.5 mg, 0.410 mmol)を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液をメタノールで希釈し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/メタノール）にて精製することにより標記化合物（226 mg, 0.498 mmol, 収率72%)を得た。

[0640] <実施例A03> ベンジル 1-[(2R)-1-アミノ-5-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソペンタン-2-イル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシレート

ベンジル 1-[(2R)-1-アミノ-5-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソペンタン-2-イル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシレート（226 mg, 0.498 mmol)、及び炭酸カリウム（205 mg, 1.48 mmol)のDMF（1 mL）懸濁液にヨードメタン（0.062 mL, 1.0 mmol)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮し、更に減圧下乾燥させることにより標記化合物（207 mg, 0.443 mmol, 収率89%)を得た。

[0641] <実施例A04> 1-[(2R)-1-アミノ-5-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソペンタン-2-イル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸

ベンジル 1-[(2R)-1-アミノ-5-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソペンタン-2-イル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシレート（195 mg, 0.417 mmol)、及び10%パラジウム炭素（223 mg）の酢酸エチル（2 mL)－エタノール（2 mL)懸濁液を水素雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、不溶物をセライトで濾別後、濾液を減圧下濃縮することにより標記化合物(150 mg, 0.397 mmol, 収率95%)を得た。

[0642] <実施例A05>3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-

ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチル-N-{[(4'R)-4'-(ピペラジン-1-イルメチル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}プロパン-1-アミン二塩酸塩

tert-ブチル 4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシレート (13.8 g, 18.3 mmol)のDCM (50 mL)溶液に4 mol/L 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液 (50 mL, 200 mmol)を加えて室温にて3時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、析出した固体をジエチルエーテルにて洗浄後、減圧下60℃にて乾燥することにより標記化合物 (13.8 g, 18.9 mmol, 収率:定量的)を得た。

[0643] <実施例A06>(4R)-5-アミノ-4-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-5-オキソペンタン酸tert-ブチル

3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチル-N-{[(4'R)-4'-(ピペラジン-1-イルメチル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}プロパン-1-アミン二塩酸塩(0.15 g, 0.21 mmol)、1-[(2R)-1-アミノ-5-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソペンタン-2-イル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(0.075 g, 0.20 mmol)、及びDIPEA(0.17 mL, 1.0 mmol)をDMF(1.0 mL)に溶解し、HATU(0.11 g, 0.29 mmol)を加え、室温にて20時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/メタノール)にて精製することにより標記化合物(0.17 g, 0.16 mmo

l, 収率83%)を得た。

[0644] <実施例AO7>(3R)-3-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

(4R)-5-アミノ-4-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-5-オキソペンタン酸tert-ブチル(0.167 g, 0.164 mmol)をアセトニトリル(2.0 mL)に溶解し、ベンゼンスルホン酸(0.0552 g, 0.349 mmol)を加えて90℃にて7時間加熱攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/メタノール)にて精製することにより標記化合物(0.104 g, 0.110 mmol, 収率67%)を得た。

[0645] <実施例AP1> 4-{[(2S)-1-アミノ-5-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソペンタン-2-イル]アミノ}-3-ニトロ安息香酸ベンジル

tert-ブチル L-α-グルタミネート一塩酸塩(CAS登録番号:108607-02-9) (280 mg, 1.17 mmol)、4-フルオロ-3-ニトロ安息香酸ベンジル (Org. Lett., 2016, 18, 3706.) (433 mg, 1.57 mmol)、及び炭酸カリウム (482 mg, 3.49 mmol)のDMF (2 mL)懸濁液を室温にて4.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物 (299 mg, 0.654 mmol, 収率56%)を得た。

[0646] <実施例AP2>ベンジル 1-[(2S)-1-アミノ-5-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソペン

タン-2-イル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシラート

4-{[(2S)-1-アミノ-5-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソペンタン-2-イル]アミノ}-3-ニトロ安息香酸ベンジル（1.09 g, 2.38 mmol)のアセトン（15 mL)－水（3 mL)溶液に塩化アンモニウム（1.10 g, 20.6 mmol)、及び亜鉛粉末(1.36 g, 20.8 mmol)を加え、室温にて5分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトで濾別後、濾液を飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残留物をTHF（24 mL)に溶解させた後、1,1'-カルボニルジイミダゾール(580 mg, 3.58 mmol)を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液に1,1'-カルボニルジイミダゾール(366 mg, 2.26 mmol)を加え、1.5時間攪拌した。反応液に1,1'-カルボニルジイミダゾール(222 mg, 1.37 mmol)を加え、1.5時間攪拌した。反応液をメタノールで希釈し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/メタノール）にて精製することにより標記化合物（839 mg, 1.85 mmol, 収率78%)を得た。

[0647] <実施例AP3> ベンジル 1-[(2S)-1-アミノ-5-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソペンタン-2-イル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシラート

ベンジル 1-[(2S)-1-アミノ-5-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソペンタン-2-イル]-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシラート（839 mg, 1.85 mmol)、及び炭酸カリウム(757 mg, 5.48 mmol)のDMF（4 mL)懸濁液にヨードメタン（0.230 mL, 3.69 mmol)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮し、続いて減圧下乾燥させることにより標記化合物(783 mg, 1.67 mmol, 収率91%)を得た。

[0648] <実施例AP4> 1-[(2S)-1-アミノ-5-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソペンタン-2-イル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸

ベンジル 1-[(2S)-1-アミノ-5-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソペンタン-2-イル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシラート (780 mg, 1.67 mmol)の酢酸エチル (8 mL)－エタノール (8 mL)懸濁液に10%パラジウム炭素 (859 mg)を加え、水素雰囲気下、室温にて2時間攪拌した。反応液をクロロホルムで希釈し、不溶物をセライトで濾別した。濾液を減圧下濃縮し、続いて減圧下乾燥させることにより標記化合物(647 mg, 1.71 mmol, 収率:定量的)を得た。

[0649] <実施例AP5>(4S)-5-アミノ-4-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-5-オキソペンタン酸tert-ブチル

3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチル-N-{[(4'R)-4'-(ピペラジン-1-イルメチル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}プロパン-1-アミン二塩酸塩(0.155 g, 0.213 mmol)、1-[(2S)-1-アミノ-5-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソペンタン-2-イル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボン酸(0.0761 g, 0.202 mmol)、及びDIPEA(0.173 mL, 1.01 mmol)をDMF(1.0 mL)に溶解し、HATU(0.116 g, 0.304 mmol)を加え、室温にて19時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、ヘキサン/酢酸エチルで抽出した。有機層を水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/メタノール)にて精製することにより標記化合物(0.164 g, 0.161 mmol, 収率80%)を得た。

[0650] <実施例AP6>(3S)-3-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-

4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

(4S)-5-アミノ-4-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-5-オキソペンタン酸tert-ブチル(0.164 g, 0.161 mmol)をアセトニトリル(2.0 mL)に溶解し、ベンゼンスルホン酸(0.0536 g, 0.339 mmol)を加え、90℃にて24時間加熱撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/メタノール)にて精製することにより標記化合物(0.105 g, 0.112 mmol, 収率69%)を得た。

[0651] <実施例AQ1> N-[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]-2-[2-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]アセトアミド

<実施例AK9>で得られる化合物と5-アミノ-2-(2,6-ジオキソ-3-ピペリジニル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン(CAS登録番号:191732-76-0)を用い、<実施例BM9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0652] <実施例AR1> N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-1-(トリフルオロメチル)シクロブタンカルボキサミド

<実施例M1>で得られる化合物と1-(トリフルオロメチル)シクロブタンカルボン酸 (CAS登録番号:277756-45-3)を用い、<実施例M2>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0653] <実施例AR2> 2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2

H-ピラン-4-イル]-N-{[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]メチル}エタンアミン

〈実施例AR1〉で得られる化合物を用い、〈実施例M3〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0654] 〈実施例AR3〉 エチル 4'-[({2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}{[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]メチル}アミノ)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボキシレート

〈実施例AR2〉と〈実施例AG1〉で得られる化合物を用い、〈実施例W4〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0655] 〈実施例AR4〉 tert-ブチル 4-({4'-[({2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}{[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]メチル}アミノ)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル}メチル)ピペラジン-1-カルボキシレート

〈実施例AR3〉で得られる化合物を用い、〈実施例AG3〉、〈実施例X1〉、及び〈実施例X2〉と同様の操作を順に行うことにより標記化合物を得た。

[0656] 〈実施例AR5〉 2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]-N-{[4'-(ピペラジン-1-イルメチル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}-N-{[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]メチル}エタンアミン二塩酸塩

〈実施例AR4〉で得られる化合物を用い、〈実施例A05〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0657] 〈実施例AR6〉 3-(5-{[4-({4'-[({2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}{[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]メチル}アミノ)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル}メチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

〈実施例AR5〉と〈実施例AM8〉で得られる化合物を用い、〈実施例BI1〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0658] 〈実施例AR7〉 3-(5-{[4-({4'-[({2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}{[1-(トリフルオロメチル)シクロブチル]メチル}アミノ)メチル]-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル}メチル)ピペラジン-1-イル]カルボニル}-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン

〈実施例AR6〉で得られる化合物を用い、〈実施例BK9〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0659] 〈実施例AS1〉 1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルバルデヒド

3-(5-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン (5.71 g, 12.2 mmol)、トリエチルシラン (4.0 mL, 25 mmol)、トリエチルアミン (5.0 mL, 36 mmol)、及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (1.37 g, 1.87 mmol)のDMF (60 mL)懸濁液を一酸化炭素雰囲気下、95℃にて7時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物(2.12 g, 5.08 mmol, 収率42%)を得た。

[0660] 〈実施例AS2〉 ベンジル 4-{[1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシレート

1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルバルデヒド (1.36 g, 3.26 mmol)、1-カルボベンゾキシピペラジン (CAS登録番

号:31166-44-6) (0.811 mL, 4.23 mmol)、及び酢酸 (0.559 mL, 9.76 mmol) のDCM (15 mL)溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.48 g, 6.98 mmol)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/メタノール)にて精製することにより標記化合物(1.64 g, 2.64 mmol, 収率81%)を得た。

[0661] <実施例AS3> ベンジル 4-{[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシレート

<実施例AS2>で得られる化合物を用い、<実施例BK9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0662] <実施例AS4> 3-[3-メチル-2-オキソ-5-(ピペラジン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

ベンジル 4-{[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシレート (917 mg, 1.87 mmol)の酢酸エチル (20 mL)溶液に10%パラジウム炭素 (2.33 g)を加え、水素雰囲気下、室温にて1.5時間攪拌した。反応液を窒素置換し、10%IPA/クロロホルム(30 mL)、及びIPA(4 mL)で希釈し、不溶物をセライトで濾別し、33%IPA/クロロホルムで洗浄した。濾液と洗浄液を併せて、減圧下濃縮し、析出した固体を酢酸エチルで洗浄することにより標記化合物 (317 mg, 0.887 mmol, 収率48%)を得た。

[0663] <実施例AS5>エチル 4'-ホルミル-2'-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボキシレート

エチル 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)-3-シクロヘキセン-1-カルボキシレート (CAS登録番号:1049004-32-1)と4-ブロモ-3-メチルベンズアルデヒド(CAS登録番号:78775-11-8)を用い、<実施例W1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0664] <実施例AS6>エチル 4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテ

トラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2'-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボキシレート

<実施例M3>と<実施例AS5>で得られる化合物を用い、<実施例W4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0665] <実施例AS7>3-[5-({4-[(4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2'-メチル-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例AS6>と<実施例AS4>で得られる化合物を用い、<実施例AU2>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0666] <実施例AT1>エチル 3'-フルオロ-4'-ホルミル-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボキシレート

エチル 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)-3-シクロヘキセン-1-カルボキシレート (CAS登録番号:1049004-32-1)と4-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド(CAS登録番号:57848-46-1)を用い、<実施例W1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0667] <実施例AT2>エチル 3'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボキシレート

<実施例M3>と<実施例AT1>で得られる化合物を用い、<実施例W4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0668] <実施例AT3>3-[5-({4-[(3'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)-3-メチル-2-オキソ-2,3

-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例AT2>と<実施例AS4>で得られる化合物を用い、<実施例AU2>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0669] <実施例AU1>エチル 2',6'-ジフルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボキシレート

4-ブロモ-3,5-ジフルオロベンズアルデヒド(CAS登録番号:135564-22-6)とエチル 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)-3-シクロヘキセン-1-カルボキシレート (CAS登録番号:1049004-32-1)を用い、<実施例W1>、及び<実施例W4>と同様の操作を順に行うことにより標記化合物を得た。

[0670] <実施例AU2>tert-ブチル 4-[(2',6'-ジフルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)カルボニル]ピペラジン-1-カルボキシレート

エチル 2',6'-ジフルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボキシレート(0.124 g, 0.186 mmol)をTHF(0.60 mL)－エタノール(0.60 mL)の混合溶媒に溶解し、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液(0.60 mL, 0.60 mmol)を加え、室温にて22.5時間攪拌した。反応液に1 mol/L塩酸(0.60 mL, 0.60 mmol)、及び水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残留物をDMF(2 mL)に溶解し、DIPEA(0.109 mL, 0.637 mmol)、HATU(0.113 g, 0.298 mmol)、及び1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン(CAS登録番号: 57260-71-6) (0.060 g, 0.322 mmol)を加え、室温にて22時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下

濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物(0.149 g, 0.185 mmol, 収率99%)を得た。

[0671] <実施例AU3>3-[5-({4-[(2',6'-ジフルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

tert-ブチル 4-[(2',6'-ジフルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)カルボニル]ピペラジン-1-カルボキシレート(0.149 g, 0.185 mmol)をDCM(1 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.5 mL)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残留物に1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルバルデヒド(0.091 g, 0.218 mmol)、DCM(1 mL)、酢酸(0.032 mL, 0.56 mmol)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.092 g, 0.43 mmol)を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液に1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルバルデヒド(0.020 g, 0.048 mmol)を加え、室温にて6時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/メタノール)にて精製することにより標記化合物(0.146 g, 0.132 mmol, 収率71%)を得た。

[0672] <実施例AU4>3-[5-({4-[(2',6'-ジフルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリ

フルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例AU3>で得られる化合物を用い、<実施例BK9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0673] <実施例AV1>エチル 2',3'-ジフルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボキシレート

エチル 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)-3-シクロヘキセン-1-カルボキシレート (CAS登録番号:1049004-32-1)と4-ブロモ-2,3-ジフルオロベンズアルデヒド(CAS登録番号:644985-24-0)を用い、<実施例W1>、及び<実施例W4>と同様の操作を順に行うことにより標記化合物を得た。

[0674] <実施例AV2>3-[5-({4-[(2',3'-ジフルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例AV1>で得られる化合物を用い、<実施例AU2>、<実施例AU3>、及び<実施例BK9>と同様の操作を順に行うことにより標記化合物を得た。

[0675] <実施例AW1> 7-ヨード-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン

氷冷下、5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン (CAS登録番号: 4024-28-6) (3.80 g, 22.1 mmol)のDMF (150 mL)溶液に、N-ヨードスクシンイミド (5.5 g, 24 mmol)を加え、40℃にて10時間攪拌した。N-ヨードスクシンイミド (2.5 g, 11 mmol)を追加し、更に5時間攪拌した。反応液を水に加え、析出した固体を濾取し、水洗後、乾燥することにより標記化

合物（5.49 g, 18.3 mmol, 収率82%)を得た。

[0676] <実施例AW2> 3-(7-ヨード-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

室温下、7-ヨード-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-2(1H)-オン（5.0 g, 17 mmol)及び3-ブロモ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン（11 g, 34 mmol)のDMF（80 mL)溶液に炭酸セシウム（11 g, 34 mmol)を加え、50 ℃にて6時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、酢酸エチルで希釈し、クエン酸水及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をアミン修飾シリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン/酢酸エチル）にて精製することにより標記化合物(5.1 g, 9.4 mmol, 収率57%)を得た。

[0677] <実施例AW3> 2,4,6-トリクロロフェニル 1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-7-カルボキシレート

室温下、3-(7-ヨード-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン（2.2 g, 4.1 mmol)のトルエン（30 mL)溶液に、ギ酸2,4,6-トリクロロフェニル(CAS登録番号:4525-65-9)（1.4 g, 6.1 mmol)、及びXantPhos（250 mg, 0.41 mmol)を加えた後、酢酸パラジウム(II)（50 mg, 0.20 mmol)、及びトリエチルアミン（1.0 mL, 7.2 mmol)を加え、一酸化炭素雰囲気下、100℃にて3時間加熱攪拌した。反応液を放冷後、酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトで濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン/酢酸エチル）にて精製することにより標記化合物(1.9 g, 3.1 mmol, 収率75%)を得た。

[0678] <実施例AW4> 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イ

ル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

室温下、2,4,6-トリクロロフェニル 1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-7-カルボキシレート(407 mg, 0.637 mmol)及び3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチル-N-{[(4'R)-4'-(ピペラジン-1-イルメチル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}プロパン-1-アミン二塩酸塩 (527 mg, 0.724 mmol)のアセトニトリル (5 mL)懸濁液に、4-ジメチルアミノピリジン (25 mg, 0.19 mmol)及びDIPEA (0.8 mL, 3.8 mmol)を加え、18時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(クロロホルム/メタノール)にて精製することにより標記化合物(654 mg, 0.596 mmol, 収率94%)を得た。

[0679] <実施例AW5> 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

室温下、3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン (651 mg, 0.594 mmol)のDCM (2 mL)溶液にトリフルオロ酢酸 (0.5 mL)を加え 1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮後、残留

物に重曹水を加えて中和し、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル（2 mL)に溶解後、N,N’-ジメチルエチレンジアミン（0.13 mL, 1.2 mmol)を加え、1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルにて希釈後、水及び飽和食塩水で順次洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(クロロホルム/メタノール)にて精製することにより標記化合物(547 mg, 0.566 mmol, 収率95%)を得た。

[0680] <実施例AX1> N-{[4’-(ブロモメチル)-2’,3’,4’,5’-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}-3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチルプロパン-1-アミン

(4’-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)メチル メタンスルホナート（53.0 mg, 0.0796 mmol)のアセトン（1 mL)溶液に臭化リチウム(20.0 mg, 0.230 mmol)を加え、70℃にて4時間攪拌した。反応液にアセトン（1 mL)を加え、再び70℃にて4時間攪拌し、室温に冷却した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮し、続いて減圧下乾燥させることにより標記化合物(42.1 mg, 0.0647 mmol, 収率81%)を得た。

[0681] <実施例AX2> tert-ブチル 4-[(4’-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)メチル]-3-オキソピペラジン-1-カルボキシレート

N-{[4’-(ブロモメチル)-2’,3’,4’,5’-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}-3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチルプロパン-1-アミ

ン（42.1 mg, 0.0647 mmol)、及び1-Boc-3-オキソピペラジン（CAS登録番号: 76003-29-7）(26.5 mg, 0.132 mmol)のDMF（1 mL)溶液に水素化ナトリウム(油性55%, 9.0 mg, 0.21 mmol)を加え、室温にて20時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を併せて、水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物（34.8 mg, 0.0452 mmol, 収率70%)を得た。

[0682] <実施例AX3> 3-[5-({4-[(4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)メチル]-3-オキソピペラジン-1-イル}メチル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例AX2>で得られる化合物を用い、<実施例AU3>、及び<実施例BK9>と同様の操作を順に行うにより標記化合物を得た。

[0683] <実施例AY1> 3-(3-メチル-5-ニトロ-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

1-メチル-6-ニトロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン（WO2019060693 A1)を用い、<実施例Z5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0684] <実施例AY2> 3-(5-アミノ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例AY1>で得られる化合物を用い、<実施例BK5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0685] <実施例AY3> N-[1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミド

〈実施例AY2〉で得られる化合物を用い、〈実施例CC1〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0686] 〈実施例AY4〉(トランス-3-{[1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}シクロブチル)カルバミン酸tert-ブチル

N-[1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミド(0.367 g, 0.622 mmol)、シス-tert-ブチル 3-ヒドロキシシクロブチルカルバメート (CAS登録番号: 389890-43-1) (0.175 g, 0.934 mmol)、及びトリフェニルホスフィン(0.245 g, 0.934 mmol)をTHF(2 mL)に溶解し、0℃にてアゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.20 mL, 0.93 mmol)を加えた後、室温にて51時間攪拌した。反応液に0℃にてシス-tert-ブチル 3-ヒドロキシシクロブチルカルバメート(0.175 g, 0.934 mmol)、トリフェニルホスフィン(0.245 g, 0.934 mmol)、及びアゾジカルボン酸ジイソプロピル(0.20 mL, 0.93 mmol)を加え、室温にて43時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物(0.366 g, 0.482 mmol, 収率78%)を得た。

[0687] 〈実施例AY5〉(トランス-3-{[1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]アミノ}シクロブチル)カルバミン酸tert-ブチル

(トランス-3-{[1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル][(2-ニトロフェニル)スルホニル]アミノ}シクロブチル)カルバミン酸tert-ブチル(0.366 g, 0.482 mmol)をDMF(2 mL)に溶解し、4-ブロモベンゼンチオール(0.182 g, 9.65 mmol)、及び炭酸カリウム(0.200 g, 1.45 mmol)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エ

チルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物(0.164 g, 0.286 mmol, 収率59%)を得た。

[0688] <実施例AY6>3-{5-[(トランス-3-アミノシクロブチル)アミノ]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-1-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-2,6-ジオン二塩酸塩

<実施例AY5>で得られる化合物を用い、<実施例A05>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0689] <実施例AY7>4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸

<実施例AG2>で得られる化合物を用い、<実施例Y5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0690] <実施例AY8>N-(トランス-3-{[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]アミノ}シクロブチル)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボキサミド

<実施例AY6>と<実施例AY7>で得られる化合物を用い、<実施例BM9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0691] <実施例AZ1> メチル 1-[7-(tert-ブトキシカルボニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル]-1H-インダゾール-5-カルボキシレート

<実施例AZ2> メチル 2-[7-(tert-ブトキシカルボニル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-2-イル]-2H-インダゾール-5-カルボキシレート

メチル インダゾール-5-カルボキシレート (CAS登録番号:473416-12-5) (327 mg, 1.86 mmol)、及びtert-ブチル 2-ヒドロキシ-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート (CAS登録番号: 240401-28-9) (470 mg, 1.95 mmol)

のトルエン（9 mL)懸濁液にシアノメチレントリブチルホスホラン（CAS登録番号: 157141-27-0）（1.0 mL, 3.8 mmol)を加え、90℃にて1.5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより<実施例AZ1>（500 mg, 1.25 mmol, 収率67%)、及び<実施例AZ2>（235 mg, 0.588 mmol, 収率32%)を得た。

[0692] <実施例AZ3> tert-ブチル 2-[5-(ヒドロキシメチル)-2H-インダゾール-2-イル]-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート

<実施例AZ2>で得られる化合物を用い、<実施例W5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0693] <実施例AZ4> tert-ブチル 2-(5-ホルミル-2H-インダゾール-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート

tert-ブチル 2-[5-(ヒドロキシメチル)-2H-インダゾール-2-イル]-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート（233 mg, 0.627 mmol)のクロロホルム（6 mL)溶液に酸化マンガン(IV)（291 mg)を加え、室温にて22時間攪拌した。反応液に酸化マンガン(IV)(345 mg)を加え、5.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトで濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物(120 mg, 0.325 mmol, 収率52%)を得た。

[0694] <実施例AZ5> tert-ブチル 2-(5-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート

<実施例M3>と<実施例AZ4>で得られる化合物を用い、<実施例W4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0695] <実施例AZ6> tert-ブチル [2-(5-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)-7-アザスピロ[

3.5]ノナン-7-イル]アセテート

tert-ブチル 2-(5-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート(115 mg, 0.155 mmol)のDCM (1 mL)溶液に4 mol/L 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(1 mL, 4 mmol)を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物をアセトニトリル (1 mL)に溶解させた後、炭酸カリウム (103 mg, 0.745 mmol)、及びtert-ブチルブロモアセテート(CAS登録番号: 5292-43-3) (0.0341 mL, 0.233 mmol)を加え、室温にて20時間攪拌した。反応液にDMF (1 mL)を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/メタノール) にて精製することにより標記化合物 (110 mg, 0.146 mmol, 収率94%)を得た。

[0696] <実施例AZ7> [2-(5-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]酢酸二塩酸塩

<実施例AZ6>で得られる化合物を用い、<実施例V5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0697] <実施例AZ8> N-[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2-[2-(5-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2H-インダゾール-2-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]アセトアミド

<実施例AZ7>で得られる化合物と3-(5-アミノ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (WO2021170109 A1)を用い、<実施例BM9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0698] <実施例BA1> tert-ブチル 2-[5-(ヒドロキシメチル)-1H-インダゾール-1-イル]-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート

<実施例AZ1>で得られる化合物を用い、<実施例W5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0699] <実施例BA2> tert-ブチル 2-(5-ホルミル-1H-インダゾール-1-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート

<実施例BA1>で得られる化合物を用い、<実施例AZ4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0700] <実施例BA3> tert-ブチル 2-(5-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-1H-インダゾール-1-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-カルボキシレート

<実施例M3>と<実施例BA2>で得られる化合物を用い、<実施例W4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0701] <実施例BA4> tert-ブチル [2-(5-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-1H-インダゾール-1-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]アセテート

<実施例BA3>で得られる化合物を用い、<実施例AZ6>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0702] <実施例BA5> [2-(5-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-1H-インダゾール-1-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]酢酸二塩酸塩

<実施例BA4>で得られる化合物を用い、<実施例V5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0703] <実施例BA6> N-[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]-2-[2-(5-{[{2-[(4R)-4-(4-メト

キシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-1H-インダゾール-1-イル)-7-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]アセトアミド

〈実施例BA5〉で得られる化合物と3-(5-アミノ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン（WO2021170109 A1)を用い、〈実施例BM9〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0704] 〈実施例BB1〉3-フルオロ-4-オキソシクロヘキサンカルボン酸tert-ブチル

4-オキソシクロヘキサンカルボン酸tert-ブチル（CAS登録番号: 38446-95-6）(1.01 g, 5.09 mmol)、及びトリエチルアミン(1.4 mL, 10 mmol)をDCM(17 mL)に溶解し、0℃にてトリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル(1.1 mL, 6.1 mmol)を加え、20分間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、DCMで抽出した。有機層を飽和重曹水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残留物をアセトニトリル(17 mL)に溶解し、0℃にて1-クロロメチル-4-フルオロ-1,4-ジアゾニアビシクロ[2.2.2]オクタンビス(テトラフルオロボラート）(CAS登録番号:140681-55-6)（2.17 g, 6.11 mmol)を加えた後、室温にて2.5時間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物(0.849 g, 3.93 mmol, 収率77%)を得た。

[0705] 〈実施例BB2〉6-フルオロ-4'-ホルミル-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸tert-ブチル

3-フルオロ-4-オキソシクロヘキサンカルボン酸tert-ブチル(0.436 g, 2.02 mmol)をTHF(4 mL)に溶解し、窒素雰囲気下、-78℃にてリチウム ビス(トリメチルシリル)アミド(1.12 mol/L THF溶液, 2.0 mL, 2.2 mmol)を加えて30分間撹拌した。反応液に-78℃にてN-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド)(0.792 g, 2.22 mmol)のTHF(4 mL)溶液を加えた後、室温にて1時間撹拌した。反応液を酢酸エチルで希釈した後、1 mol/L 水酸化ナトリウム水

溶液、飽和塩化アンモニウム水溶液、及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残留物と(4-ホルミルフェニル)ボロン酸 (CAS登録番号: 87199-17-5) (0.363 g, 2.42 mmol)を1,4-ジオキサン(10 mL)－水(1 mL)の混合溶媒に溶解し、炭酸ナトリウム(0.641 g, 6.05 mmol)、及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) ジクロリド DCM付加物(0.165 g, 0.202 mmol)を加え、窒素雰囲気下、85℃にて1時間加熱攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物(0.212 g, 0.697 mmol, 収率35%)を得た。

[0706] <実施例BB3>6-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸tert-ブチル

<実施例M3>と<実施例BB2>で得られる化合物を用い、<実施例W4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0707] <実施例BB4>6-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸一塩酸塩

<実施例BB3>で得られる化合物を用い、<実施例V5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0708] <実施例BB5>4-{[1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-7-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

<実施例AW2>で得られる化合物を用い、<実施例BQ1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0709] <実施例BB6>1-(ヒドロキシメチル)-3-[2-オキソ-7-(ピペラジン-1-イルメチル)-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン二塩酸塩

<実施例BB5>で得られる化合物を用い、<実施例AO5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0710] <実施例BB7>3-[7-({4-[(6-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BB4>と<実施例BB6>で得られる化合物を用い、<実施例BW3>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0711] <実施例BC1> 6-ブロモ-N^2-メチルピリジン-2,3-ジアミン

6-ブロモ-N-メチル-3-ニトロピリジン-2-アミン (CAS登録番号:924293-34-5) (300 mg, 1.29 mmol)のTHF (9 mL)溶液に塩化アンモニウム (280 mg, 5.17 mmol)の水 (4.5 mL)溶液を加え、氷冷後、亜鉛粉末 (850 mg, 12.9 mmol)を徐々に加え、30分間攪拌後、不溶物をセライトで濾別した。濾液を酢酸エチルにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮することにより標記化合物 (225 mg, 1.11 mmol, 収率86%)を得た。

[0712] <実施例BC2> 5-ブロモ-3-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-2-オン

<実施例BC1>で得られる化合物を用い、<実施例AN2>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0713] <実施例BC3> 3-(5-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BC2>で得られる化合物を用い、<実施例Z5>と同様の方法により標記

化合物を得た。

[0714] <実施例BC4> 2,4,6-トリクロロフェニル 1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-5-カルボキシレート

<実施例BC3>で得られる化合物を用い、<実施例BY5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0715] <実施例BC5> 3-[5-({4-[(4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例AG5>と<実施例BC4>で得られる化合物を用い、<実施例BI1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0716] <実施例BC6> 3-[5-({4-[(4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BC5>で得られる化合物を用い、<実施例BK9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0717] <実施例BD1>N-{[トランス-4-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル}-3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチルプロパン-1-アミン

<実施例M3>で得られる化合物とトランス-4-(4-クロロフェニル)シクロヘキサンカルバルデヒド(Org. Process Res. Dev., 2012, 16, 10, 1607-1617.)を用い、<実施例W4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0718] <実施例BD2>tert-ブチル [4-(トランス-4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニ

ル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}シクロヘキシル)フェニル]カルバメート

N-{[トランス-4-(4-クロロフェニル)シクロヘキシル]メチル}-3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチルプロパン-1-アミン (300 mg, 0.505 mmol)、カルバミン酸tert-ブチル(CAS登録番号: 4248-19-5) (95 mg, 0.81 mmol)、1,2,3,4,5-ペンタフェニル-1'-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン (80 mg, 0.112 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0) (60 mg, 0.066 mmol)、及び炭酸セシウム (310 mg, 0.95 mmol)にtert-ブチルアルコール (4 mL)を加え、窒素雰囲気下、100℃で5時間加熱攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物 (200 mg, 0.30 mmol, 収率59%)を得た。

[0719] <実施例BD3>4-(トランス-4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}シクロヘキシル)アニリン二塩酸塩

<実施例BD2>で得られる化合物を用い、<実施例A05>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0720] <実施例BD4> tert-ブチル 3-{[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]アミノ}シクロブタンカルボキシレート

3-(5-アミノ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (WO2021170109 A1)とtert-ブチル 3-オキソシクロブタンカルボキシレート (CAS登録番号:145549-76-4)を用い、<実施例BM7>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0721] <実施例BD5> 3-{[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]アミノ}シクロブタンカルボン

酸

室温下、tert-ブチル 3-{[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]アミノ}シクロブタンカルボキシレート (245 mg, 0.57 mmol)のDCM (2 mL)溶液にトリフルオロ酢酸 (2 mL)を加えた。反応終了後、反応液を減圧濃縮した。残留物をクロロホルムで共沸した後、得られた固体を減圧下乾燥することにより標記化合物(210 mg, 0.56 mmol, 収率98%)を得た。

[0722] <実施例BD6>3-{[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]アミノ}-N-[4-(トランス-4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}シクロヘキシル)フェニル]シクロブタンカルボキサミド

<実施例BD5>と<実施例BD3>で得られる化合物を用い、<実施例BM9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0723] <実施例BE1>エチル 4'-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]-3'-フルオロ-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボキシレート

tert-ブチル (4-ブロモ-2-フルオロフェニル)カルバメート(CAS登録番号:209958-42-9)とエチル 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)-3-シクロヘキセン-1-カルボキシレート (CAS登録番号:1049004-32-1)を用い、<実施例W1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0724] <実施例BE2>tert-ブチル [3-フルオロ-4'-(ヒドロキシメチル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルバメート

<実施例BE1>で得られる化合物を用い、<実施例AG3>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0725] <実施例BE3>tert-ブチル (3-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2',3',4',5'-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)カルバメート

〈実施例BE2〉で得られる化合物を用い、〈実施例AI5〉、〈実施例W4〉と同様の操作を順に行うことにより標記化合物を得た。

[0726] 〈実施例BE4〉3-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2',3',4',5'-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-アミン二塩酸塩

〈実施例BE3〉で得られる化合物を用い、〈実施例A05〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0727] 〈実施例BE5〉3-{[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]アミノ}-N-(3-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2',3',4',5'-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)シクロブタンカルボキサミド

〈実施例BE4〉と〈実施例BD5〉で得られる化合物を用い、〈実施例BM9〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0728] 〈実施例BF1〉 5,8-ジブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

5,8-ジブロモキノリン（CAS登録番号: 81045-39-8）(3.49 g, 12.2 mmol)、1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-3,5-ピリジンジカルボン酸ジエチル（CAS登録番号: 1149-23-1）(7.69 g, 30.4 mmol)、及びホウ酸（121 mg, 1.96 mmol）の1,2-ジクロロエタン（50 mL)懸濁液を60℃にて5時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、エタノール（40 mL)、及び10 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液（10 mL, 100 mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に水を加え、DCMで抽出した。得られた有機層を飽和重曹水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテルを加え、不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン/DCM）にて精製することにより標記化合物（2.28 g, 7.84 mmol, 収率64%)を得た。

[0729] 〈実施例BF2〉 tert-ブチル N^2-[(5,8-ジブロモ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-

イル)カルボニル]-L-α-グルタミネート

氷冷下、トリホスゲン (1.39 g, 4.68 mmol)のDCM (15 mL)溶液に5,8-ジブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (2.28 g, 7.84 mmol)のDCM (6 mL)溶液を5分間かけて滴下した。反応液にピリジン (1 mL, 12 mmol)を加え、同温度にて40分間攪拌した。反応液に1 mol/L 塩酸を加え、DCMで抽出した。得られた有機層を併せて1 mol/L 塩酸で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残留物をアセトニトリル (20 mL)に溶解させた後、tert-ブチル L-α-グルタミネート塩酸塩 (CAS登録番号:108607-02-9) (1.93 g, 8.09 mmol)、及びトリエチルアミン (3 mL, 21.5 mmol)を加え、50℃にて2時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、飽和重曹水、及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル) にて精製することにより標記化合物 (2.25 g, 4.33 mmol, 収率55%)を得た。

[0730] <実施例BF3> (4S)-5-アミノ-4-(7-ブロモ-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル)-5-オキソペンタン酸tert-ブチル

tert-ブチル N^2-[(5,8-ジブロモ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)カルボニル]-L-α-グルタミネート (2.25 g, 4.33 mmol)、トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン (229 mg, 1.75 mmol)、リン酸三カリウム (2.66 g, 12.5 mmol)、及びヨウ化銅(I) (155 mg, 0.814 mmol)のDMSO (15 mL)懸濁液を窒素雰囲気下、50℃にて80分間攪拌した。反応液を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル) にて精製することにより標記化合物(1.81 g, 4.13 mmol, 収率95%)を得た。

[0731] <実施例BF4> 2,4,6-トリクロロフェニル 1-[(2S)-1-アミノ-5-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソペンタン-2-イル]-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-7-カルボキシレート

(4S)-5-アミノ-4-(7-ブロモ-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル)-5-オキソペンタン酸tert-ブチル（387 mg, 0.883 mmol)、ギ酸2,4,6-トリクロロフェニル(CAS登録番号:4525-65-9)（304 mg, 1.35 mmol)、酢酸パラジウム(II)（23.8 mg, 0.106 mmol)、及びXantPhos（101 mg, 0.175 mmol)のトルエン（4 mL)懸濁液にトリエチルアミン（0.246 mL, 1.76 mmol)を加え、一酸化炭素雰囲気下、80℃にて2時間、90℃にて2.5時間攪拌した。反応液を室温に冷却後、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル）にて精製することにより標記化合物（480 mg, 0.824 mmol, 収率93%)を得た。

[0732] <実施例BF5> (4S)-5-アミノ-4-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}-5-オキソペンタン酸tert-ブチル

2,4,6-トリクロロフェニル 1-[(2S)-1-アミノ-5-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソペンタン-2-イル]-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-7-カルボキシレート（70.5 mg, 0.0967 mmol)、3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチル-N-{[(4'R)-4'-(ピペラジン-1-イルメチル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}プロパン-1-アミン二塩酸塩（75.4 mg, 0.104 mmol)、及びDIPEA（0.0842 mL, 0.483 mmol)のアセトニトリル（1 mL)溶液に4-ジメチルアミノピリジン（触媒量)を加え、室温にて25時間攪拌した。反応液を60℃に昇温し、4.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/メタノール）にて精製することにより標記化合物（58.4 mg, 0.0561 mmol, 収率58%)を得た。

[0733] <実施例BF6> (3S)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

(4S)-5-アミノ-4-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}-5-オキソペンタン酸tert-ブチル (58.4 mg, 0.0561 mmol)のアセトニトリル (1 mL)溶液にベンゼンスルホン酸 (23.1 mg, 0.146 mmol)を加え、80℃にて4時間攪拌した。反応液にベンゼンスルホン酸 (23.1 mg, 0.146 mmol)を加え、80℃にて3.5時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/メタノール) にて精製し、得られた固体をヘキサン/酢酸エチルで洗浄し、減圧下50℃にて乾燥させることにより標記化合物 (36.7 mg, 0.0379 mmol, 収率68%)を得た。

[0734] <実施例BG1> tert-ブチル N^2-[(5,8-ジブロモ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)カルボニル]-D-α-グルタミネート

トリホスゲン (984 mg, 3.32 mmol)のDCM (15 mL)溶液に氷冷下、5,8-ジブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン (1.66 g, 5.70 mmol)のDCM (4 mL)溶液を5分間かけて滴下した。反応液にピリジン (0.65 mL, 8.1 mmol)を10分間かけて滴下後、同温度にて40分間攪拌した。反応液に1 mol/L 塩酸を加え、DCMで抽出した。有機層を併せて1 mol/L 塩酸で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残留物をアセトニトリル (14 mL)に溶解させた後、そこにtert-ブチル D-α-グルタミネート一塩酸塩(CAS登録番号 : 66575-26-6) (1.37 g, 5.74 mmol)、及びトリエチルアミン (2.5 mL, 18 m

mol)を加え、室温にて2.5時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル）にて精製することにより標記化合物（2.45 g, 4.72 mmol, 収率83%)を得た。

[0735] <実施例BG2> (4R)-5-アミノ-4-(7-ブロモ-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル)-5-オキソペンタン酸tert-ブチル

tert-ブチル N^2-[(5,8-ジブロモ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-イル)カルボニル]-D-α-グルタミネート（2.45 g, 4.72 mmol)、トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン（244 mg, 1.86 mmol)、リン酸三カリウム（3.12 g, 14.7 mmol)、及びヨウ化銅(I)（171 mg, 0.898 mmol)のDMSO（15 mL)懸濁液を60℃にて1.5時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル、DCM/メタノール）にて精製することにより標記化合物(1.02 g, 2.33 mmol, 収率49%)を得た。

[0736] <実施例BG3> 2,4,6-トリクロロフェニル 1-[(2R)-1-アミノ-5-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソペンタン-2-イル]-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-7-カルボキシレート

(4R)-5-アミノ-4-(7-ブロモ-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル)-5-オキソペンタン酸tert-ブチル（312 mg, 0.712 mmol)、ギ酸2,4,6-トリクロロフェニル(CAS登録番号:4525-65-9)（199 mg, 0.883 mmol)、酢酸パラジウム(II)（16.2 mg, 0.0722 mmol)、及びXantPhos（73.3 mg, 0.127 mmol)のトルエン（3 mL)溶液にトリエチルアミン（0.198 mL, 1.42 mmol)を加え、一酸化炭素雰囲気下、90℃にて4時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、シリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/酢酸エチル）にて精製することにより標記化合物（363 mg, 0.623 mmol, 収率87%)を得た。

[0737] <実施例BG4> (4R)-5-アミノ-4-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-ト

リフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}-5-オキソペンタン酸tert-ブチル

3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチル-N-{[(4'R)-4'-(ピペラジン-1-イルメチル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}プロパン-1-アミン二塩酸塩 (89.8 mg, 0.123 mmol)、2,4,6-トリクロロフェニル 1-[(2R)-1-アミノ-5-tert-ブトキシ-1,5-ジオキソペンタン-2-イル]-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-7-カルボキシレート (92.5 mg, 0.159 mmol)、及びDIPEA (0.107 mL, 0.614 mmol)のアセトニトリル (1 mL)溶液に4-ジメチルアミノピリジン (触媒量)を加え、室温にて27時間攪拌後、反応液を60℃に昇温し、4.5時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/メタノール) にて精製することにより標記化合物(84.7 mg, 0.0813 mmol, 収率66%)を得た。

[0738] <実施例BG5> (3R)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

(4R)-5-アミノ-4-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}-5-オキソペンタン酸tert-ブチル (84.7 mg, 0.0813 mmol)のアセトニトリル (1 mL)溶液にベンゼンスルホン酸

(36.8 mg, 0.233 mmol)を加え、80℃にて3時間攪拌した。反応液にベンゼンスルホン酸 (20.5 mg, 0.130 mmol)を加え、3.5時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、飽和重曹水を加え、DCM、及び酢酸エチルで順次抽出した。有機層を併せて硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/メタノール) にて精製し、得られた固体をヘキサン/酢酸エチルで洗浄後、減圧下、50℃にて乾燥させることにより標記化合物(57.2 mg, 0.0591 mmol, 収率73%)を得た。

[0739] <実施例BH1>2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸tert-ブチル

<実施例M3>と<実施例V1>で得られる化合物を用い、<実施例W4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0740] <実施例BH2>2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸一塩酸塩

<実施例BH1>で得られる化合物を用い、<実施例V5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0741] <実施例BH3>3-{7-[メチル(ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

tert-ブチル 4-{[1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-7-イル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート(0.160 g, 0.261 mmol)をDCM(4 mL)に溶解し、パラホルムアルデヒド(0.078 g)、酢酸(0.045 mL, 0.79 mmol)、及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.276 g, 1.30 mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に37% ホルムアルデヒ

ド水溶液(0.097 mL, 1.3 mmol)を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、DCMで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残留物をアセトニトリル(2 mL)に溶解し、パラトルエンスルホン酸一水和物(0.198 g, 1.04 mmol)を加え、室温にて2時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮することにより標記化合物(0.120 g, 0.227 mmol, 収率87%)を得た。

[0742] <実施例BH4>3-{7-[{1-[(2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}(メチル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BH3>と<実施例BH2>で得られる化合物を用い、<実施例BM9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0743] <実施例BH5>3-{7-[{1-[(2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)カルボニル]ピペリジン-4-イル}(メチル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BH4>で得られる化合物を用い、<実施例BK9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0744] <実施例BI1> 3-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メ

チル}ピペリジン-2,6-ジオン

3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチル-N-{[(4'R)-4'-(ピペラジン-1-イルメチル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}プロパン-1-アミン二塩酸塩 (210 mg, 0.289 mmol)、2,4,6-トリクロロフェニル 1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-カルボキシレート(194 mg, 0.317 mmol)、及びDIPEA (0.250 mL, 1.44 mmol)のアセトニトリル (1.5 mL)溶液に4-ジメチルアミノピリジン (触媒量)を加え、室温にて18.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/メタノール) にて精製することにより標記化合物(197 mg, 0.184 mmol, 収率64%)を得た。

[0745] <実施例BI2> 3-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

3-{5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン (197 mg, 0.184 mmol)のDCM (0.5 mL)溶液にトリフルオロ酢酸 (0.5 mL)を加え、室温にて50分間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル (2 mL)に溶解させた後、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.0217 mL, 0.202 mmol)を加え、室温にて40分間

攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/メタノール）にて精製し、得られた固体をヘキサン/酢酸エチルで洗浄し、減圧下50℃にて乾燥させることにより標記化合物（93.8 mg, 0.0997 mmol, 収率54%)を得た。

[0746] <実施例BJ1> 6-ブロモ-N-メチルピリジン-3,4-ジアミン

室温下、2-ブロモ-N-メチル-5-ニトロピリジン-4-アミン（CAS登録番号: 1234014-33-5）(300 mg, 1.29 mmol)の酢酸（10 mL)溶液に鉄粉（290 mg, 5.17 mmol)を加えた。反応終了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトで濾別し、濾液を減圧下濃縮後、残留物を重曹水で中和した。不溶物を再度セライトで濾別し、濾液を酢酸エチルにて希釈後、飽和食塩水で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮することにより標記化合物（240 mg, 1.18 mmol, 収率91%)を得た。

[0747] <実施例BJ2> 6-ブロモ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-2-オン

<実施例BJ1>で得られる化合物を用い、<実施例AN2>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0748] <実施例BJ3> 3-(6-ブロモ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BJ2>で得られる化合物を用い、<実施例Z5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0749] <実施例BJ4> 2,4,6-トリクロロフェニル 3-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-1-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-6-カルボキシレート

<実施例BJ3>で得られる化合物を用い、<実施例BY5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0750] <実施例BJ5> 3-[6-({4-[(4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメ

チルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-イル]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

〈実施例AG5〉と〈実施例BJ4〉で得られる化合物を用い、〈実施例BI1〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0751] 〈実施例BJ6〉 3-[6-({4-[(4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル)メチル]ピペラジン-1-イル}カルボニル)-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-3H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン-3-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

〈実施例BJ5〉で得られる化合物を用い、〈実施例BK9〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0752] 〈実施例BK1〉 8-ブロモ-5-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン

8-ブロモ-5－ニトロキノリン(CAS登録番号: 139366-35-1) (5.02 g, 19.8 mmol)、1,4-ジヒドロ-2,6-ジメチル-3,5-ピリジンジカルボン酸ジエチル (CAS登録番号: 1149-23-1) (11.1 g, 43.8 mmol)、及びパラトルエンスルホン酸一水和物 (701 mg, 3.69 mmol)の1,2-ジクロロエタン (80 mL)懸濁液を60℃にて80分間攪拌した。反応液を室温に冷却し、エタノール (40 mL)、及び5 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL, 100 mmol)を加え、室温にて3時間攪拌後、更にエタノール (40 mL)を加え、3時間攪拌した。反応液に水、及び飽和重曹水を加え、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/DCM) にて精製することにより標記化合物 (2.83 g, 11.0 mmol, 収率56%)を得た。

[0753] 〈実施例BK2〉 8-ブロモ-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-ニトロ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキサミド

氷冷下、トリホスゲン（1.90 g, 6.40 mmol)のDCM（20 mL)溶液に8-ブロモ-5-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロキノリン（2.64 g, 10.3 mmol)のDCM（20 mL)溶液、ピリジン(2.0 mL, 25 mmol)を順次滴下し、0℃にて10分間攪拌し、室温に昇温させて2時間攪拌した。反応液に1 mol/L 塩酸を加え、DCMで抽出した。有機層を併せて硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残留物に3-アミノピペリジン-2,6-ジオン一塩酸塩(CAS登録番号:24666-56-6)（1.74 g, 10.6 mmol)、アセトニトリル（35 mL)、及びトリエチルアミン（7 mL, 50 mmol)を加え、60℃にて1時間攪拌後、室温にて終夜静置した。反応液に水、及び酢酸エチルを加え、不溶物をセライトで濾別後、二層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物(3.75 g, 9.12 mmol, 収率89%)を得た。

[0754] <実施例BK3> 8-ブロモ-N-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-5-ニトロ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキサミド

8-ブロモ-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-5-ニトロ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキサミド（311mg, 0.756 mmol)、及びDIPEA（0.254 mL, 1.46 mmol)のDCM（2.5 mL)溶液に氷冷下2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド（0.142 mL, 0.802 mmol)を加え、同温度にて15分間攪拌後、室温に昇温し、1.5時間攪拌した。反応液に2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド（0.0402 mL, 0.227 mmol)を加え、室温にて1時間攪拌後、DIPEA（0.134 mL, 0.769 mmol)を加え、室温にて15時間攪拌した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル）にて精製することにより標記化合物（327 mg, 0.604 mmol, 収率80%)を得た。

[0755] <実施例BK4> 3-(7-ニトロ-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

8-ブロモ-N-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-5-ニトロ-3,4-ジヒドロキノリン-1(2H)-カルボキサミド（4.22 g, 7.79 mmol)、トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン（370 mg, 2.82 mmol)、ヨウ化銅(I)（269 mg, 1.41 mmol)、及びリン酸三カリウム（5.00 g, 23.6 mmol)のDMSO（25 mL)懸濁液を60℃にて1時間攪拌した。室温に冷却し、13時間静置した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル）にて精製することにより標記化合物（2.67 g, 5.80 mmol, 収率74%)を得た。

[0756] <実施例BK5> 3-(7-アミノ-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

3-(7-ニトロ-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン（2.67 g, 5.80 mmol)の酢酸エチル（60 mL)溶液に10%パラジウム炭素（2.43 g)を加え、水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトで濾別し、濾液を減圧下濃縮することにより標記化合物（2.26 g, 5.25 mmol, 収率91%)を得た。

[0757] <実施例BK6> tert-ブチル 4-{[1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-7-イル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート

氷冷下、3-(7-アミノ-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン（1.65 g, 3.83 mmol)およびtert-ブチル 4-オキソ-1-ピペリジンカルボキシレート（CAS登録番号: 79099-07-3)（840 mg, 4.22 mmol)のDCM（20 mL)溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（1.62 g, 7.66 mmol)を徐々に加え1時間攪拌した。反応液を室温に戻し、更に2時間攪拌後、水を

加え反応を停止後、重曹水を加えて中和し、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(クロロホルム/メタノール)にて精製することにより標記化合物 (2.28 g, 3.71 mmol, 収率96%)を得た。

[0758] <実施例BK7>3-[2-オキソ-7-(ピペリジン-4-イルアミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

tert-ブチル 4-{[1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-7-イル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート(0.505 g, 0.823 mmol)をアセトニトリル(6 mL)に溶解し、パラトルエンスルホン酸一水和物 (0.621 g, 3.26 mmol)を加え、室温にて4時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮することにより標記化合物(0.427 g, 0.831 mmol, 収率：定量的)を得た。

[0759] <実施例BK8> 3-{7-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸一塩酸塩 (17.9 g, 27.3 mmol)、3-[2-オキソ-7-(ピペリジン-4-イルアミノ)-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン (14.2 g, 27.6 mmol)

、及びDIPEA (24 mL, 138 mmol)のDMF (135 mL)溶液に、HATU (12.4 g, 32.6 mmol)を加え、室温にて22時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、飽和重曹水、及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (酢酸エチル/メタノール)にて精製することにより標記化合物(27.0 g, 24.2 mmol, 収率89%)を得た。

[0760] <実施例BK9> 3-{7-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン 3-{7-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン (27.0 g, 24.2 mmol)のDCM (30 mL)溶液にトリフルオロ酢酸 (30 mL)を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物にDCM、水、及び炭酸水素ナトリウムを加え、中和した。二相分離し、DCM、及び酢酸エチルで順次抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル (240 mL)に懸濁させた後、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (3 mL, 28 mmol)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液に飽和重曹水、及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM/メタノール)にて精製し、得られた固体をジエチルエーテルで洗浄し、減圧下50℃にて乾燥させることにより標記化合物 (18.0 g, 18.3 mmol, 収率76%)を得た。

[0761] <実施例BL1>(4S)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-

ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸tert-ブチル

〈実施例M3〉と〈実施例V3〉で得られる化合物を用い、〈実施例W4〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0762] 〈実施例BL2〉(4S)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸一塩酸塩

〈実施例BL1〉で得られる化合物を用い、〈実施例V5〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0763] 〈実施例BL3〉 3-{7-[(1-{[(4S)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

〈実施例BK7〉と〈実施例BL2〉で得られる化合物を用い、〈実施例BM9〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0764] 〈実施例BL4〉 3-{7-[(1-{[(4S)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

〈実施例BL3〉で得られる化合物を用い、〈実施例BK9〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0765] 〈実施例BM1〉 6-クロロ-8-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン

室温下、6-クロロ-8-ニトロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-3(4H)-オン（CAS登

録番号:870064-73-6) (5.6 g, 24 mmol)のTHF (20 mL)懸濁液にボラン-THF錯体 (0.89 mol/L THF溶液, 55 mL, 49 mmol)を滴下した。反応混合液を3時間加熱還流した。TLCにて反応を確認後、反応液を氷冷し、80%エタノール水溶液 (30 mL)を徐々に加え、発泡終了後、トリエチルアミン (3 mL) を加え、1時間加熱還流した。放冷後、反応液を1/3程度まで減圧下濃縮した。残留物に水を加え、析出した固体を濾取し、水洗後、減圧下乾燥することにより、標記化合物 (4.8 g, 22 mmol, 収率91%)を得た。

[0766] <実施例BM2> 5,7-ジブロモ-6-クロロ-8-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン

6-クロロ-8-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン (4.8 g, 22 mmol)のDMF (75 mL)に溶解後、N-ブロモスクシンイミド (8.2 g, 45 mmol)及び酢酸 (4 mL, 67 mmol) を加えた。TLCにて反応終了を確認後、反応液に水を加え攪拌し、析出した固体を濾取し、水洗後、減圧下乾燥することにより、標記化合物 (7.1 g, 19 mmol, 収率85%)を得た。

[0767] <実施例BM3> 5,7-ジブロモ-6-クロロ-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-8-ニトロ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-カルボキサミド

氷冷下、トリホスゲン (4.50 g, 15.0 mmol)のDCM (150 mL)溶液に、5,7-ジブロモ-6-クロロ-8-ニトロ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン (11.2 g, 30.1 mmol)のDCM (150 mL)溶液を滴下し、次いでピリジン (7.5 mL, 90 mmol)を加えた。TLCにて反応を確認後、反応混合液を氷冷した1 mol/L 塩酸 (95 mL)に加え、クロロホルムにて抽出後、有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残留物をアセトニトリル (150 mL)に溶解後、3-アミノピペリジン-2,6-ジオン一塩酸塩 (CAS登録番号: 24666-56-6) (5.5 g, 33 mmol)及びトリエチルアミン (21 mL, 150 mmol)を加え、1時間攪拌した。反応液に水を加えた後、半量まで減圧下濃縮した。析出した固体を濾取し、水洗後、減圧下乾燥することにより、標記化合物 (11.7 g, 22.2 mmol, 収率73%)を得た。

[0768] <実施例BM4> 5,7-ジブロモ-6-クロロ-N-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシ

リル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-8-ニトロ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-カルボキサミド

〈実施例BM3〉で得られる化合物を用い、〈実施例BY3〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0769] 〈実施例BM5〉 3-(8-ブロモ-9-クロロ-7-ニトロ-2-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-1(2H)-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

5,7-ジブロモ-6-クロロ-N-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-8-ニトロ-2,3-ジヒドロ-4H-1,4-ベンゾオキサジン-4-カルボキサミド (10.5 g, 16.0 mmol)のDMSO (80 mL)溶液にトランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン (760 mg, 5.76 mmol)、及びリン酸三カリウム (10.5 g, 48.0 mmol)を加えた後、ヨウ化銅(I) (610 mg, 3.20 mmol)を加え、窒素雰囲気下、60℃にて5時間加熱した。反応液を放冷後、酢酸エチルで希釈し、不溶物をセライトで濾別し、濾液に10%クエン酸水を加えて酸性とした後、酢酸エチルにて抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (ヘキサン/酢酸エチル) にて精製することにより標記化合物 (0.83 g, 11.4 mmol, 収率71%)を得た。

[0770] 〈実施例BM6〉 3-(7-アミノ-2-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-1(2H)-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

3-(8-ブロモ-9-クロロ-7-ニトロ-2-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-1(2H)-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン (22.3 g, 38.7 mmol)の酢酸エチル (300 mL)溶液にトリエチルアミン (20 mL, 155 mmol)及び10%パラジウム炭素 (8.0 g)を加え、水素置換後、2時間攪拌した。不溶物をセライトで濾別し、酢酸エチルにて洗浄後、濾液を半量まで減圧下濃縮した。残留物に再度、10%パラジウム炭素 (8.0 g) 及びトリエチルアミン (20 mL, 155 mmol) を加え、水素置

換し２時間攪拌した。触媒を濾別後、濾液を減圧下濃縮した。残渣に重曹水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣にIPAを加え、析出した固体を濾取することにより標記化合物（12.7 g, 29.4 mmol, 収率75%）を得た。

[0771] <実施例BM7> tert-ブチル 4-{[1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-7-イル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート

3-(7-アミノ-2-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-1(2H)-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン（12.7 g, 29.4 mmol)のDCM（75 mL)溶液にtert-ブチル 4-オキソ-1-ピペリジンカルボキシレート（CAS登録番号: 79099-07-3）(5.90 g, 29.4 mmol)を加え、約5分攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。残渣にクロロホルムを加え共沸し、再度DCM（150 mL)に溶解後、氷冷し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（12.5 g, 58.7 mmol）を徐々に加え、同温にて1時間攪拌後、氷浴を外し室温まで昇温した。TLCにて反応終了を確認後、反応液に水を加え攪拌し、重曹水を加え塩基性とした後、クロロホルムにて抽出した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（ヘキサン/酢酸エチル）にて精製することにより標記化合物（17.5 g, 28.4 mmol, 収率96%)を得た。

[0772] <実施例BM8> 3-[2-オキソ-7-(ピペリジン-4-イルアミノ)-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-1(2H)-イル]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

室温下、tert-ブチル 4-{[1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-7-イル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート（17.5 g, 28.4 mmol）のアセトニトリル（300 mL）溶液にパラトル

エンスルホン酸一水和物（11.0g, 56.8 mmol）を加え、50℃にて2時間加熱した。反応液を放冷後、半量まで減圧下濃縮した。残留物に重曹水を加え、塩基性とした後、クロロホルムにて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をアミン修飾シリカゲルカラムクロマトグラフィ（クロロホルム/メタノール）にて精製することにより標記化合物（13.1 g, 25.4 mmol, 収率89%)を得た。

[0773] <実施例BM9> 3-{7-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-1(2H)-イル}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

室温下、(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸一塩酸塩（18.0 g, 27.4 mmol)及び3-[2-オキソ-7-(ピペリジン-4-イルアミノ)-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-1(2H)-イル]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン(14.2 g, 27.4 mmol)のDMF（150 mL)溶液に、HATU（12.6 g, 32.9 mmol)を加えた後、DIPEA（24 mL, 137 mmol)を加えた。反応終了後、反応液を酢酸エチルで希釈し、水及び飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（クロロホルム/メタノール）にて精製することにより標記化合物（30.0 g, 26.8 mmol, 収率97%)を得た。

[0774] <実施例BM10> 3-{7-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-4,5-

ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BM9>で得られる化合物を用い、<実施例BK9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0775] <実施例BN1> 3-{7-[(1-{[(4S)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-1(2H)-イル}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BM8>と<実施例BL2>で得られる化合物を用い、<実施例BM9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0776] <実施例BN2> 3-{7-[(1-{[(4S)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BN1>で得られる化合物を用い、<実施例BK9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0777] <実施例BO1>(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸

<実施例W4>で得られる化合物を用い、<実施例V5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0778] <実施例BO2>4-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

3-(5-アミノ-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ピペリジ

ン-2,6-ジオン（ACS Med. Chem. Lett., 2021, 12, 1733.）を用い、<実施例BR1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0779] <実施例BO3>3-[1-オキソ-5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン二塩酸塩

<実施例BO2>で得られる化合物を用い、<実施例AO5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0780] <実施例BO4>3-{5-[(1-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BO3>と<実施例BO1>で得られる化合物を用い、<実施例BM9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0781] <実施例BP1>6-ブロモ-4-フルオロ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン

5-ブロモ-3-フルオロ-N-メチル-2-ニトロアニリン（WO2018039384 A1)を用い、<実施例BJ1>、及び<実施例AN2>と同様の操作を順に行うことにより標記化合物を得た。

[0782] <実施例BP2>3-(5-ブロモ-7-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BP1>で得られる化合物を用い、<実施例Z5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0783] <実施例BP3>tert-ブチル 4-{[1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-7-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシレート

<実施例BP2>で得られる化合物を用い、<実施例BQ1>と同様の方法により標

記化合物を得た。

[0784] <実施例BP4>3-[7-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-5-(ピペラジン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BP3>で得られる化合物を用い、<実施例BM8>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0785] <実施例BP5>3-{7-フルオロ-5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)メチル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BO1>と<実施例BP4>で得られる化合物を用い、<実施例BM9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0786] <実施例BP6>3-{7-フルオロ-5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)メチル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BP5>で得られる化合物を用い、<実施例BK9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0787] <実施例BQ1>4-{[1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチル

3-(5-ブロモ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン(0.201 g, 0.429 mmol)、(4-tert-ブトキシカルボニルピペラジン-1-イル)メチルトリフルオロホウ酸カリウム(CAS登録番号: 936329-97-4)(0.261 g, 0.852

mmol)、炭酸セシウム(0.433 g, 1.33 mmol)、及び(SP-4-3)-[ジシクロヘキシル[2′,4′,6′-トリス(1-メチルエチル)[1,1′-ビフェニル]-2-イル]ホスフィン](メタンスルホナート-κO)[2′-(メチルアミノ-κN)[1,1′-ビフェニル]-2-イル-κC]パラジウム(II) (CAS登録番号:1599466-81-5) (0.018 g, 0.021 mmol)を1,4-ジオキサン(4 mL)と水(0.4 mL)の混合溶媒に溶解し、窒素雰囲気下、85℃にて3時間加熱攪拌した。反応液を室温に戻した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/メタノール)にて精製することにより標記化合物(0.219 g, 3.73 mmol, 収率87%)を得た。

[0788] <実施例BQ2>3-[3-メチル-2-オキソ-5-(ピペラジン-1-イルメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BQ1>で得られる化合物を用い、<実施例BM8>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0789] <実施例BQ3> 3-{5-[(4-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)メチル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例V5>と<実施例BQ2>で得られる化合物を用い、<実施例BM9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0790] <実施例BQ4> 3-{5-[(4-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)メチル]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BQ3>で得られる化合物を用い、<実施例BK9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0791] <実施例BR1>4-{[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

3-(5-アミノ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン (WO2021170109 A1) (0.606 g, 2.21 mmol)、tert-ブチル 4-オキソ-1-ピペリジンカルボキシレート (CAS登録番号: 79099-07-3) (0.880 g, 4.42 mmol)のDCM(18 mL)－酢酸(6 mL)懸濁液に、0℃にてボラン-THF錯体 (0.89 mol/L THF溶液, 5.0 mL, 4.5 mmol)を滴下し、同温度にて3時間攪拌した。反応液に氷、及び飽和重曹水を加え、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/メタノール)にて精製することにより標記化合物(0.951 g, 2.08 mmol, 収率94%)を得た。

[0792] <実施例BR2>3-[3-メチル-2-オキソ-5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン二塩酸塩

<実施例BR1>で得られる化合物を用い、<実施例A05>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0793] <実施例BR3>3-{5-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例V5>と<実施例BR2>で得られる化合物を用い、<実施例BM9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0794] <実施例BS1>4-{[2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドール-5-イル]アミノ}ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

3-(6-ニトロ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(WO2

017197056 A1)(0.103 g, 0.356 mmol)、及びtert-ブチル 4-オキソ-1-ピペリジンカルボキシレート (CAS登録番号: 79099-07-3)(0.108 g, 0.542 mmol)のDMF(3 mL)－酢酸(1 mL)溶液に、10%パラジウム炭素(0.100 g)を加え、水素雰囲気下、室温にて2.5時間攪拌した後、50℃にて3時間加熱攪拌した。反応液をセライト濾過後、濾液を飽和重曹水で中和し、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより標記化合物(0.096 g, 0.22 mmol, 収率61%)を得た。

[0795] <実施例BS2>3-[1-オキソ-6-(ピペリジン-4-イルアミノ)-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル]ピペリジン-2,6-ジオン二塩酸塩

<実施例BS1>で得られる化合物を用い、<実施例A05>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0796] <実施例BS3>3-{6-[(1-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-1-オキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例B01>と<実施例BS2>で得られる化合物を用い、<実施例BM9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0797] <実施例BT1>5-フルオロ-6-ヨード-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン

5-フルオロ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン (ACS Med. Chem. Lett., 2014, 5, 11, 1190.) (1.2 g, 7.2 mmol)を酢酸 (15 mL)に溶解し、室温でN-ヨードスクシンイミド (1.8 g, 7.9 mmol)を加えて18時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取し、減圧下乾燥させることにより標記化合物(1.5 g, 5.1 mmol, 収率71%)を得た。

[0798] <実施例BT2>3-(6-フルオロ-5-ヨード-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピ

ペリジン-2,6-ジオン

〈実施例BT1〉で得られる化合物を用い、〈実施例Z5〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0799] 〈実施例BT3〉tert-ブチル [1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルバメート

3-(6-フルオロ-5-ヨード-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン (50 mg, 0.094 mmol)に室温で、カルバミン酸tert-ブチル (CAS登録番号: 4248-19-5) (22 mg, 0.187 mmol)、7-メチル-1,5,7-トリアザビシクロ[4.4.0]デカ-5-エン (CAS登録番号:84030-20-6) (43 mg, 0.28 mmol)、[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート (CAS登録番号:1447963-75-8) (7.5 mg, 0.0094 mmol)、及びDMSO (0.7 mL)を加え、6時間攪拌した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物 (20 mg, 0.038 mmol, 収率41%)を得た。

[0800] 〈実施例BT4〉3-(5-アミノ-6-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル) -1-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-2,6-ジオン

tert-ブチル [1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-6-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルバメート (20 mg, 0.038 mmol)のDCM (1 mL)溶液に、室温でトリフルオロ酢酸 (0.5 mL)を加えて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/メタノール)にて精製することにより標記化合物 (5.5 mg, 0.038 mmol, 収率50%)を得た。

[0801] 〈実施例BT5〉tert-ブチル 4-{[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-6-フルオ

ロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート

<実施例BT4>で得られる化合物を用い、<実施例BR1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0802] <実施例BT6>3-{6-フルオロ-5-[(1-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BT5>と<実施例BO1>で得られる化合物を用い、<実施例CD2>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0803] <実施例BU1> 4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン

氷冷下、3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-5-アミン (CAS登録番号: 137469-91-1) (2.3 g, 15 mmol)のDCM (50 mL)溶液に、トリホスゲン (2.3 g, 7.7 mmol)のDCM (5 mL)溶液を滴下後、ピリジン (3.7 mL, 46 mmol)を徐々に加えた。反応終了後、反応混合液を減圧下濃縮し、残渣に水を加え、クロロホルムにて抽出した。有機層を1 mol/L 塩酸、及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮後、減圧下乾燥することにより標記化合物 (2.1 g, 12 mmol, 収率78%)を得た。

[0804] <実施例BU2> 7-ヨード-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-オン

<実施例BU1>で得られる化合物を用い、<実施例AW1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0805] <実施例BU3> 3-(7-ヨード-2-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-1(2H)-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BU2>で得られる化合物を用い、<実施例Z5>と同様の方法により標記

化合物を得た。

[0806] <実施例BU4> 2,4,6-トリクロロフェニル 1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-7-カルボキシレート

<実施例BU3>で得られる化合物を用い、<実施例BY5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0807] <実施例BU5> 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-1(2H)-イル}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BU4>と<実施例AO5>で得られる化合物を用い、<実施例BI1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0808] <実施例BU6> 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-4,5-ジヒドロイミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BU5>で得られる化合物を用い、<実施例BK9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0809] <実施例BV1> tert-ブチル [(3S*,4S*)-4-(2-フルオロ-3-ニトロフェノキシ)THF-3-イル]カルバメート

tert-ブチル [(3R*,4S*)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル]カルバメート(WO2020012334 A1)と2-フルオロ-3-ニトロフェノール(CAS登録番号:179816-26-3)を用い、<実施例AY4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0810] <実施例BV2> (3S*,4S*)-4-(2-フルオロ-3-ニトロフェノキシ)テトラヒドロフラン-3-アミン一塩酸塩

〈実施例BV1〉で得られる化合物を用い、〈実施例A05〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0811] 〈実施例BV3〉 (3aS*,9aS*)-8-ニトロ-3,3a,9,9a-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-b][1,4]ベンゾオキサジン

室温下、(3S*,4S*)-4-(2-フルオロ-3-ニトロフェノキシ)テトラヒドロフラン-3-アミン一塩酸塩 (554 mg, 1.99 mmol)のDMF (15 mL)溶液に炭酸カリウム (550 mg, 3.98 mmol)を加え、60℃にて2時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮することにより標記化合物 (460 mg, 2.07 mmol, 収率:定量的)を得た。

[0812] 〈実施例BV4〉 (3aS*,9aS*)-3,3a,9,9a-テトラヒドロ-1H-フロ[3,4-b][1,4]ベンゾオキサジン-8-アミン

〈実施例BV3〉で得られる化合物を用い、〈実施例BK5〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0813] 〈実施例BV5〉 (6aS*,9aS*)-6a,7,9,9a-テトラヒドロフロ[3,4-b]イミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-1(2H)-オン

〈実施例BV4〉で得られる化合物を用い、〈実施例BU1〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0814] 〈実施例BV6〉 (6aS*,9aS*)-5-ヨード-6a,7,9,9a-テトラヒドロフロ[3,4-b]イミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-1(2H)-オン

〈実施例BV5〉で得られる化合物を用い、〈実施例AW1〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0815] 〈実施例BV7〉 3-[(6aS*,9aS*)-5-ヨード-1-オキソ-6a,7,9,9a-テトラヒドロフロ[3,4-b]イミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-イル]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

〈実施例BV6〉で得られる化合物を用い、〈実施例Z5〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0816] 〈実施例BV8〉 2,4,6-トリクロロフェニル (6aS*,9aS*)-2-(2,6-ジオキソ-1-{[2

-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-1-オキソ-1,2,6a,7,9,9a-ヘキサヒドロフロ[3,4-b]イミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-5-カルボキシレート

<実施例BV7>を用い、<実施例BY5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0817] <実施例BV9> 3-[(6aS*,9aS*)-5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-1-オキソ-6a,7,9,9a-テトラヒドロフロ[3,4-b]イミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-イル]-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BV8>と <実施例A05>で得られる化合物を用い、<実施例BI1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0818] <実施例BV10> 3-[(6aS*,9aS*)-5-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-1-オキソ-6a,7,9,9a-テトラヒドロフロ[3,4-b]イミダゾ[1,5,4-de][1,4]ベンゾオキサジン-2(1H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BV9>で得られる化合物を用い、<実施例BK9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0819] <実施例BW1>3-{[1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-7-イル]アミノ}アゼチジン-1-カルボン酸tert-ブチル

<実施例BK5>で得られる化合物とtert-ブチル 3-オキソアゼチジン-1-カルボキシレート(CAS登録番号:398489-26-4)を用い、<実施例AS2>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0820] <実施例BW2>3-[7-(アゼチジン-3-イルアミノ)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イ

ミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]-1-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-2,6-ジオン二塩酸塩

〈実施例BW1〉で得られる化合物を用い、〈実施例A05〉と同様の方法により標記化合物を得た。

[0821] 〈実施例BW3〉3-{7-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}アゼチジン-3-イル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

3-[7-(アゼチジン-3-イルアミノ)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]-1-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-2,6-ジオン二塩酸塩(0.138 g, 0.301 mmol)、(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸一塩酸塩(0.110 g, 0.168 mmol)、及びHATU(0.083 g, 0.22 mmol)をDMF(2 mL)に溶解し、DIPEA(0.142 mL, 0.830 mmol)を加え、室温にて19時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残留物を酢酸エチル(1 mL)に溶解させ、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(0.020 mL, 0.19 mmol)を加えた。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/メタノール)にて精製することにより標記化合物(0.061 g, 0.064 mmol, 収率38%)を得た。

[0822] 〈実施例BX1〉7-フルオロ-6-ヨード-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン

7-フルオロ-1-メチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンゾイミダゾール-2-オン (WO2016097749 A1) (0.40 g, 2.4 mmol)を酢酸 (10 mL)に溶解させ、室温でN-ヨードスクシンイミド (0.61 g, 2.7 mmol)を加えて18時間攪拌した。反応液に水を加え、析出した固体を濾取し、減圧下乾燥させることにより標記化合物 (0

.66 g, 2.3 mmol, 収率96%)を得た。

[0823] <実施例BX2>3-(4-フルオロ-5-ヨード-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BX1>で得られる化合物を用い、<実施例Z5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0824] <実施例BX3>tert-ブチル [1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-4-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルバメート

<実施例BX2>で得られる化合物を用い、<実施例BT3>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0825] <実施例BX4>tert-ブチル 4-{[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-4-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート

tert-ブチル [1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-4-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]カルバメート (62 mg, 0.12 mmol)のDCM (1 mL)溶液に室温でトリフルオロ酢酸 (1 mL)を加えて1時間攪拌し、反応液を減圧下濃縮した。残留物とtert-ブチル 4-オキソ-1-ピペリジンカルボキシレート (CAS登録番号: 79099-07-3)のDCM (0.8 mL)－酢酸 (0.3 mL)溶液を、0℃に冷却した後、ボラン-THF錯体 (0.89 mol/mL THF溶液, 0.27 mL, 0.24 mmol)を滴下し、同温度で5分間攪拌した。反応液に氷、及び飽和重曹水を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を併せて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル (2 mL)で希釈し、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (0.014 mL, 0.13 mmol)を加えて室温で30分間攪拌後、反応液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/メタノール) にて精製することにより標記化合物 (51 mg, 0.11 mmol, 収率89%)を得た。

[0826] <実施例BX5>3-[4-フルオロ-3-メチル-2-オキソ-5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン 2塩酸塩

<実施例BX4>で得られる化合物を用い、<実施例A05>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0827] <実施例BX6>3-{4-フルオロ-5-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BX5>と<実施例V5>で得られる化合物を用い、<実施例BM9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0828] <実施例BY1> 5,8-ジブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン

5,8-ジブロモキノキサリン (CAS登録番号:148231-12-3) (4.47 g, 15.5 mmol)のエタノール (75 mL)懸濁液に水素化ホウ素ナトリウム (4.67 g, 123 mmol)を加え、50℃にて1時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水を加え、減圧下濃縮し、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣にIPAを加え、60℃にて溶解させた後、室温にて攪拌し、析出した固体を濾取し、ヘキサンで洗浄し、減圧下、60℃にて乾燥させることにより標記化合物 (2.64 g, 9.04 mmol, 収率58%)を得た。

[0829] <実施例BY2> 5,8-ジブロモ-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-カルボキサミド

5,8-ジブロモ-1,2,3,4-テトラヒドロキノキサリン (6.31 g, 21.6 mmol)のDCM (40 mL)溶液を氷冷し、トリホスゲン (2.69 g, 9.08 mmol)のDCM (40 mL)溶液を滴下した。同温度にて5分間攪拌後、トリエチルアミン (6.00 mL, 43.3 mmol)を滴下し、同温にて45分間攪拌した。反応液に水を加えて、DCMで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮し

た。残留物のアセトニトリル（110 mL)溶液に3-アミノピペリジン-2,6-ジオン一塩酸塩(CAS登録番号:24666-56-6)（3.91 g, 23.8 mmol)、及びトリエチルアミン（15 mL, 108 mmol)を加えて50℃にて3時間撹拌した。反応液に水を加えてDCMで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をIPA/ジエチルエーテルにてスラリー洗浄することにより、標記化合物(6.77 g, 15.2 mmol, 収率70%)を得た。

[0830] <実施例BY3> 5,8-ジブロモ-N-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-カルボキサミド

5,8-ジブロモ-N-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-カルボキサミド（6.77 g, 15.2 mmol)のDMF（60 mL)溶液に氷冷下、1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]-7-ウンデセン（4.53 mL, 30.4 mmol)、及び2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド（4.0 mL, 23 mmol)を加えて室温にて2時間撹拌し、40℃に昇温して30分間撹拌した。反応液を室温まで放冷後、2-(トリメチルシリル)エトキシメチルクロリド（0.53 mL, 3.0 mmol)を加えて室温にて2時間撹拌し、終夜室温にて静置した。反応液に水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水にて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮することにより標記化合物（7.54 g, 13.1 mmol, 収率86%)を得た。

[0831] <実施例BY4> 3-(7-ブロモ-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

5,8-ジブロモ-N-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-3,4-ジヒドロキノキサリン-1(2H)-カルボキサミド（7.54 g, 13.1 mmol)、ヨウ化銅(I)（250 mg, 1.31 mmol)、トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリン（345 mg, 2.63 mmol)、及びリン酸三カリウム（5.55 g, 26.2 mmol)のDMSO（52 mL)懸濁液を80℃にて2時間撹拌した。反応液を室温まで放冷後、セライト濾過し、不溶物を濾別した。濾液を酢酸エチルで希釈し

て水、及び飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物（4.51 g, 9.10 mmol, 収率70%)を得た。

[0832] <実施例BY5> 2,4,6-トリクロロフェニル 1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-7-カルボキシレート

3-(7-ブロモ-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン（1.00 g, 2.02 mmol)、酢酸パラジウム(II)（22 mg, 0.098 mmol)、XantPhos（117 mg, 0.202 mmol)、及びギ酸2,4,6-トリクロロフェニル(CAS登録番号:4525-65-9)（680 mg, 3.02 mmol)のトルエン（10 mL)溶液を脱気、窒素置換後、トリエチルアミン（0.560 mL, 4.04 mmol)を加えて一酸化炭素雰囲気下、110℃にて4時間攪拌した。反応液に酢酸パラジウム(II)（22 mg, 0.098 mmol)、及びXantPhos（117 mg, 0.202 mmol)を加えて、再度110℃にて4時間攪拌した。反応液を室温まで放冷後、セライト濾過し、酢酸エチルで洗浄後、不溶物を濾別し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物（814 mg, 1.27 mmol, 収率63%)を得た。

[0833] <実施例BY6> 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

2,4,6-トリクロロフェニル 1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-7-カルボキシレート（14.0 g, 21.9 mmol)、

及び3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチル-N-{[(4'R)-4'-(ピペラジン-1-イルメチル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}プロパン-1-アミン二塩酸塩（15.5 g, 21.3 mmol)のアセトニトリル（150 mL)懸濁液に、DIPEA（19 mL, 109 mmol)、及び4-ジメチルアミノピリジン（800 mg, 6.55 mmol)を加えて、室温にて4日間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、及び飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（酢酸エチル/メタノール)にて精製することにより標記化合物（19.1 g, 17.4 mmol, 収率80%)を得た。

[0834] <実施例BY7> 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン（23.1 g, 21.0 mmol)のDCM（42 mL)溶液に、トリフルオロ酢酸（42 mL)を加えて室温にて1.5時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、酢酸エチルで希釈して、飽和重曹水を加え攪拌した。二層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を併せて硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣の酢酸エチル（105 mL)溶液にN,N'-ジメチルエチレンジアミン（2.49 mL, 23.2 mmol)を加えて、室温にて1.5時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈後、飽和重曹水、及び飽和食塩水にて順次洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃

縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/メタノール)にて精製して得られた固体をヘキサン/酢酸エチルにてスラリー洗浄し、減圧下60℃にて乾燥することにより標記化合物（14.0 g, 14.5 mmol, 収率69%)を得た。

[0835] <実施例BZ1> tert-ブチル (4S)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボキシラート

<実施例M3>と<実施例W3>で得られる化合物を用い、<実施例W4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0836] <実施例BZ2> [(4S)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メタノール

<実施例BZ1>で得られる化合物を用い、<実施例W5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0837] <実施例BZ3> [(4S)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチルメタンスルホナート

<実施例BZ2>で得られる化合物を用い、<実施例X1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0838] <実施例BZ4>tert-ブチル 4-{[(4S)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシラート

<実施例BZ3>で得られる化合物を用い、<実施例X2>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0839] <実施例BZ5>3,3,3-トリフルオロ-N-{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}-2,2-ジメチル-N-{[(4'S)-4'-(ピペラジン-1-イルメチル)-2',3',4',5'-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}プロパン-1-アミン二塩酸塩

<実施例BZ4>で得られる化合物を用い、<実施例AO5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0840] <実施例BZ6>3-{7-[(4-{[(4S)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BZ5>と<実施例BY5>で得られる化合物を用い、<実施例BI1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0841] <実施例BZ7>3-{7-[(4-{[(4S)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例BZ6>で得られる化合物を用い、<実施例BK9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0842] <実施例CA1> 4-{[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル]アミノ}-N-[4-(トランス-4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}シクロヘキシル)フェニル]ピペリジン-1-カルボキサミド

トリホスゲン (14.2 mg, 0.0479 mmol)のDCM (1 mL)溶液に氷冷下、4-(トランス-4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2

H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}シクロヘキシル)アニリン二塩酸塩 (50.5 mg, 0.0826 mmol)、及びトリエチルアミン (0.0576 mL, 0.413 mmol)を順次加え、同温度にて1時間撹拌後、反応液を室温に昇温し、1時間撹拌した。反応液に3-[3-メチル-2-オキソ-5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン二塩酸塩 (35.9 mg, 0.0834 mmol)、及びトリエチルアミン (0.0576 mL, 0.413 mmol)を加え、15分間撹拌した。反応液に3-[3-メチル-2-オキソ-5-(ピペリジン-4-イルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン二塩酸塩(33.4 mg, 0.0776 mmol)を加え、更に45分間撹拌した。反応液に飽和重曹水を加え、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (DCM/メタノール)にて精製し、得られた固体をヘキサン/酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥させることにより標記化合物(26.1 mg, 0.0272 mmol, 収率33%)を得た。

[0843] <実施例CB1>9-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-オン

2-フルオロ-3-ニトロ安息香酸メチル(CAS登録番号:946126-94-9) (5.00 g, 25.1 mmol)をDMF(50 mL)に溶解し、炭酸カリウム(4.86 g, 35.2 mmol)、及びN-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2-ジアミノエタン (CAS登録番号: 57260-73-8) (4.0 mL, 25 mmol)を加え、室温にて3時間撹拌した。反応液にN-(tert-ブトキシカルボニル)-1,2-ジアミノエタン(1.0 mL, 6.3 mmol)を加え、室温にて15時間撹拌した。反応液に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残留物をDCM(40 mL)に溶解し、4 mol/L 塩化水素/1,4-ジオキサン溶液(65 mL, 260 mmol)を加え、室温にて2時間撹拌した後、反応液を減圧下濃縮した。残留物をエタノール(100 mL)に懸濁させ、炭酸ナトリウム(27.1 g, 256 mmol)を加え、90℃にて5時間加熱撹拌した。反応液を減圧下濃縮した後、水を加えて撹拌し、生じた固体を水で洗浄しながら濾取し

、減圧下乾燥させることにより標記化合物(5.42 g, 26.2 mmol, 収率：定量的)を得た。

[0844] <実施例CB2>tert-ブチル 9-ニトロ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4H-1,4-ベンゾジアゼピン-4-カルボキシレート

9-ニトロ-1,2,3,4-テトラヒドロ-5H-1,4-ベンゾジアゼピン-5-オン(5.20 g, 25.1 mmol)をDCM(50 mL)に懸濁させ、DIPEA(9.0 mL, 53 mmol)、及び二炭酸ジ-tert-ブチル(7.57 g, 34.7 mmol)を加え、室温にて30分間攪拌した。反応液にDCM(200 mL)、及び4-ジメチルアミノピリジン(0.68 g, 5.6 mmol)を加え、40℃にて2.5時間加熱攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和塩化アンモニウム水溶液、及び飽和食塩水で順次洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をTHF(100 mL)に溶解し、ボラン-THF錯体 (0.89 mol/L THF溶液, 56 mL, 50 mmol)を滴下し、60℃にて30分間加熱攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物(5.58 g, 19.0 mmol, 収率76%)を得た。

[0845] <実施例CB3>tert-ブチル 2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[4,5,1-jk][1,4]ベンゾジアゼピン-6(7H)-カルボキシレート

tert-ブチル 9-ニトロ-1,2,3,5-テトラヒドロ-4H-1,4-ベンゾジアゼピン-4-カルボキシレート(5.58 g, 19.0 mmol)をTHF(100 mL)に溶解し、10%パラジウム炭素(5.28 g)を加え、水素雰囲気下、室温にて1時間攪拌した後、40℃にて1.5時間加熱攪拌した。反応液にエタノール(50 mL)を加え、80℃にて2時間加熱攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残留物をTHF(100 mL)に溶解し、1,1'-カルボニルジイミダゾール(4.63 g, 28.6 mmol)を加え、60℃にて1時間加熱攪拌した。反応液に1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲル

カラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/メタノール)にて精製することにより標記化合物(4.57 g, 15.8 mmol, 収率83%)を得た。

[0846] <実施例CB4>tert-ブチル 8-ヨード-2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[4,5,1-jk][1,4]ベンゾジアゼピン-6(7H)-カルボキシレート

<実施例CB3>で得られる化合物を用い、<実施例AW1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0847] <実施例CB5>tert-ブチル 1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-8-ヨード-2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[4,5,1-jk][1,4]ベンゾジアゼピン-6(7H)-カルボキシレート

<実施例CB4>で得られる化合物を用い、<実施例Z5>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0848] <実施例CB6>tert-ブチル 1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-8-ホルミル-2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[4,5,1-jk][1,4]ベンゾジアゼピン-6(7H)-カルボキシレート

tert-ブチル 1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-8-ヨード-2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[4,5,1-jk][1,4]ベンゾジアゼピン-6(7H)-カルボキシレート(0.502 g, 0.765 mmol)、サッカリン (CAS登録番号:81-07-2) (0.209 g, 1.14 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II) ジクロリド DCM付加物(0.062 g, 0.076 mmol)、炭酸ナトリウム(0.121 g, 1.14 mmol)、及びトリエチルシラン(0.182 mL, 1.14 mmol)をDMF(6 mL)に溶解し、一酸化炭素雰囲気下、85℃にて3時間加熱攪拌した。反応液を室温まで放冷した後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物(0.432 g, 0.773 mmol, 収率：定量的)を得た。

[0849] <実施例CB7>tert-ブチル 8-({4-[(ベンジルオキシ)カルボニル]ピペラジン-1-イル}メチル)-1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル

}ピペリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[4,5,1-jk][1,4]ベンゾジアゼピン-6(7H)-カルボキシレート

<実施例CB6>で得られる化合物を用い、<実施例AS2>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0850] <実施例CB8>tert-ブチル 1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-2-オキソ-8-(ピペラジン-1-イルメチル)-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[4,5,1-jk][1,4]ベンゾジアゼピン-6(7H)-カルボキシレート

<実施例CB7>で得られる化合物を用い、<実施例AS4>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0851] <実施例CB9>tert-ブチル 1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-8-[(4-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)メチル]-2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[4,5,1-jk][1,4]ベンゾジアゼピン-6(7H)-カルボキシレート

<実施例CB8>と<実施例V5>で得られる化合物を用い、<実施例BM9>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0852] <実施例CB10>3-{8-[(4-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)メチル]-6-メチル-2-オキソ-4,5,6,7-テトラヒドロイミダゾ[4,5,1-jk][1,4]ベンゾジアゼピン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

tert-ブチル 1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-8-[(4-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3

-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペラジン-1-イル)メチル]-2-オキソ-1,2,4,5-テトラヒドロイミダゾ[4,5,1-jk][1,4]ベンゾジアゼピン-6(7H)-カルボキシレート(0.256 g, 0.208 mmol)をアセトニトリル(2 mL)に溶解し、パラトルエンスルホン酸一水和物 (0.258 g, 1.36 mmol)を加え、室温にて5時間攪拌した。反応液にパラトルエンスルホン酸一水和物 (0.045 g, 0.24 mmol)を加え、室温にて18時間攪拌した。反応液にパラトルエンスルホン酸一水和物 (0.083 g, 0.44 mmol)を加え、室温にて23時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をDCM(2 mL)に溶解し、酢酸(0.120 mL, 2.10 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(0.240 g, 1.13 mmol)、及び37% ホルムアルデヒド水溶液(0.100 mL, 1.34 mmol)を加え、室温にて3.5時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、DCMで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をDCM(1 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1.0 mL)を加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル(1 mL)に溶解し、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(0.023 mL, 0.21 mmol)を加え、室温にて30分間静置した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(DCM/メタノール)にて精製することにより標記化合物(0.106 g, 0.105 mmol, 収率50%)を得た。

[0853] <実施例CC1>N-[1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-7-イル]-2-ニトロベンゼンスルホンアミド

3-(7-アミノ-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル)-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-2,6-ジオン(0.200 g, 0.464 mmol)をピリジン(2 mL)に溶解し、2-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (CAS登録番号: 1694-92-4) (0.134 g, 0.605 mmol)を加え、

室温にて4時間攪拌した。反応液に20%クエン酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(ヘキサン/酢酸エチル)にて精製することにより標記化合物(0.301 g, 0.489 mmol, 収率：定量的)を得た。

[0854] <実施例CC2>tert-ブチル (7-exo)-7-{[1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-7-イル]アミノ}-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート

<実施例CC1>で得られる化合物とtert-ブチル (7-endo)-7-ヒドロキシ-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート(CAS登録番号:1148006-31-8)を用い、<実施例AY4>、及び<実施例AY5>と同様の操作を順に行うことにより標記化合物を得た。

[0855] <実施例CC3> 3-[7-{[(7-exo)-9-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-7-イル]アミノ}-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

tert-ブチル (7-exo)-7-{[1-(2,6-ジオキソ-1-{[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル}ピペリジン-3-イル)-2-オキソ-1,2,5,6-テトラヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-7-イル]アミノ}-3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-カルボキシレート(0.103 g, 0.157 mmol)をDCM(1 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1 mL)を加え、室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残留物に(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸一塩酸塩(0.085 g, 0.13 mmol)、HATU(0.073 g, 0.19 mmol)、DM

F(2 mL)、及びDIPEA(0.22 mL, 1.3 mmol)を加え、室温にて16時間攪拌した。反応液にDIPEA(0.22 mL, 1.3 mmol)を加え、室温にて10分間静置した後、反応液に飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、及び飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣を酢酸エチル(1 mL)に溶解し、N,N'-ジメチルエチレンジアミン(0.015 mL, 0.14 mmol)を加え、室温にて1時間静置した。反応液をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/メタノール)にて精製することにより標記化合物(0.081 g, 0.079 mmol, 収率61%)を得た。

[0856] <実施例CD1>tert-ブチル 4-{[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート

3-(4-アミノ-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル)ピペリジン-2,6-ジオン(WO2021170109 A1)を用い、<実施例BR1>と同様の方法により標記化合物を得た。

[0857] <実施例CD2>3-{4-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

tert-ブチル 4-{[1-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-4-イル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート (143 mg, 0.312 mmol)のDCM (1 mL)溶液に、室温でトリフルオロ酢酸 (1 mL)を加えて30分間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をDMF (3 mL)で希釈後、DIPEA (0.55 mL, 3.21 mmol)、(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸一塩酸塩 (200 mg, 0.312 mmol)、及びHATU (145 mg, 0.381 mmol)を加えて室温で3時間攪拌した。反応液に

飽和重曹水を加えて、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を併せて、飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥後、濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ(酢酸エチル/メタノール)にて精製することにより標記化合物 (242 mg, 0.252 mmol, 収率81%)を得た。

[0858] <実施例CE1> (3S)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

<実施例CF1> (3R)-3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

ジアステレオマー混合物である3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン (1.04 g, 1.07 mmol)をキラル HPLC [カラム：CHIRALPAK IF(登録商標, ダイセル株式会社)、移動相:酢酸エチル/THF＝90/10 (V/V)] にて光学分割することにより、先に溶出する成分としてS体、後に溶出する成分としてR体を得た。得られた固体をそれぞれヘキサン/酢酸エチルで洗浄し、減圧下60℃にて乾燥させることによりS体<実施例CE1> (306 mg, 0.316 mmol, 収率29%)、及びR体<実施例CF1> (304 mg, 0.314 mmol, 収率29%)を得た。

分析条件 カラム：CHIRALPAK IF (登録商標, ダイセル株式会社)、サイズ：0.46cm×15cm、流速: 1.0 mL/min、温度: 40℃、移動相: 酢酸エチル/THF＝90/10 (V/V)、保持時間: S体<実施例CE1> 6.2分、R体<実施例CF1> 8.5分

[0859] <実施例CG1> <実施例CH1> (3S)又は(3R)-{7-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン

ジアステレオマー混合物である3-{7-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン (0.103 g, 0.105 mmol)をキラルHPLC [カラム：CHIRALPAK IF(登録商標, ダイセル株式会社)、移動相:酢酸エチル/THF＝90/10(V/V)]により光学分割することにより、先に溶出する成分として<実施例CG1> (0.0400 g, 0.0406 mmol, 収率：39%)を得、後に溶出する成分として<実施例CH1> (0.0407 g, 0.0413 mmol, 収率：40%)を得た。

分析条件 カラム：CHIRALPAK IF (登録商標, ダイセル株式会社)、サイズ：0.46cm×15cm、流速: 1.0 mL/min、温度: 40℃、移動相: 酢酸エチル/THF＝90/10 (V/V)、保持時間: <実施例CG1> 6.7分、<実施例CH1> 10分

[0860] <実施例CI1> 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　一ベンゼンスルホン酸塩

実施例AW5で得られる化合物 (300 mg) をアセトニトリル (3.0 mL) に溶解させ、そこに室温にてベンゼンスルホン酸一水和物 (54.7 mg) を加えた後、27時間攪拌した。析出した固体を濾取し、室温にて１5時間乾燥することによ

り標記化合物（278 mg）を結晶として得た（元素分析実測値；C：63.54%、H：6.90%、N：7.25%、F：4.83%、Ｓ：2.68%）。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ：11.12 (1H, s), 9.32 (1H, br s), 7.61-7.57 (2H, m), 7.34-7.26 (5H, m), 7.19 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.12 (1H, s), 5.40-5.35 (1H, m), 4.89-4.82 (0.4H, m), 4.57 (1H, br s), 3.84-3.75 (2H, m), 3.73-3.60 (5H, m), 3.59-3.52 (2.5H, m), 3.48-3.41 (3.5H, m), 3.21-2.97 (5H, m), 2.96-2.87 (1.5H, m), 2.81-2.60 (5.5H, m), 2.47-2.30 (7H, m), 2.27-2.19 (2H, m), 2.14-2.00 (7H, m), 2.00-1.92 (4H, m), 1.86-1.78 (2H, m), 1.77-1.70 (1.7H, m), 1.59-1.49 (3H, m), 1.47-1.34 (3.5H, m), 1.17 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.15 (0.4H, s), 1.06 (3.7H, s), 0.86 (7H, s), 0.56 (4.3H, s);

MS (m/z)：968 $(M+H)^+$.

[0861] 得られた結晶を粉末X線回折装置（ＭｉｎｉＦｌｅｘ６００－Ｃ、株式会社リガク製）で測定した結果を図１に示す。粉末Ｘ線回折（ＣｕＫα、λ＝１．５４オングストローム、走査速度＝１０°／ｍｉｎ）の回折パターンを示した図１において、本結晶に特徴的なピークを表１に示す。

[0862] [表1]

ピーク番号	2θ	d値	相対強度	ピーク番号	2θ	d値	相対強度
1	2.15	41.00	100	6	20.00	4.44	27
2	8.30	10.64	15	7	21.34	4.16	32
3	10.29	8.59	17	8	22.68	3.92	26
4	14.75	6.00	35	9	23.77	3.74	25
5	17.19	5.15	36	10	25.23	3.53	16

[0863] <実施例CJ1> 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミ

ダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　一エタンスルホン酸塩

実施例AW5で得られる化合物（300 mg）をアセトニトリル（1.5 mL）に溶解させ、そこに室温にてエタンスルホン酸（25.5 μL）を加えた後、30分間攪拌した。続いて、室温にて酢酸イソプロピル（0.60 mL）を10分ごとに5回添加した後、24時間攪拌した。析出した固体を濾取し、室温にて１5時間乾燥することにより標記化合物（264 mg）を結晶として得た（元素分析実測値; C: 61.93%、H: 7.29%、N: 7.43%、F: 4.98%、Ｓ: 2.75%）。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 11.12 (1H, s), 9.35 (1H, br s), 7.28 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.1 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.1 Hz), 6.97 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.12 (1H, s), 5.41-5.35 (1H, m), 4.90-4.82 (0.4H, m), 4.57 (1H, br s), 3.84-3.75 (2.2H, m), 3.73-3.60 (5H, m), 3.59-3.52 (2.2H, m), 3.48-3.40 (3H, m), 3.20-3.11 (3H, m), 2.97-2.88 (1.5H, m), 2.78 (2H, s), 2.75-2.66 (1.5H, m), 2.66-2.63 (0.6H, m), 2.63-2.60 (1H, m), 2.47-2.44 (1.6H, m), 2.44-2.30 (9H, m), 2.26-2.20 (2H, m), 2.14-2.00 (8H, m), 2.00-1.93 (4H, m), 1.86-1.78 (2H, m), 1.77-1.70 (2H, m), 1.58-1.50 (3H, m), 1.47-1.33 (4H, m), 1.17 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.15-1.13 (0.6H, m), 1.08-1.03 (7H, m), 0.86 (7H, s), 0.56 (4H, s);

MS (m/z): 968 $(M+H)^+$.

[0864] 得られた結晶を粉末X線回折装置（ＭｉｎｉＦｌｅｘ６００－Ｃ、株式会社リガク製）で測定した結果を図２に示す。粉末Ｘ線回折（ＣｕＫα、λ＝１．５４オングストローム、走査速度＝１０°／ｍｉｎ）の回折パターンを示した図２において、本結晶に特徴的なピークを表２に示す。

[0865]

[表2]

ピーク番号	2θ	d値	相対強度	ピーク番号	2θ	d値	相対強度
1	2.21	39.88	100	6	20.41	4.35	31
2	12.04	7.35	26	7	22.42	3.96	28
3	14.87	5.95	40	8	23.19	3.83	30
4	17.69	5.01	35	9	24.13	3.69	21
5	18.93	4.68	32	10	27.98	3.19	13

[0866] <実施例CK1> 3-{7-[(1-{[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]カルボニル}ピペリジン-4-イル)アミノ]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン一10-カンファースルホン酸塩

実施例BK9で得られる化合物（300 mg）をアセトニトリル（6.0 mL）に溶解させ、そこに室温にて10-カンファースルホン酸溶液（72.1 mg）を加えた後、27時間攪拌した。析出した固体を濾取し、室温にて15時間乾燥することにより標記化合物（352 mg）を結晶として得た（元素分析実測値; C: 62.46%、H: 7.15%、N: 7.15%、F: 6.19%、S: 2.68%）。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 11.09 (1H, s), 10.51 (1H, br s), 7.35-7.26 (0.3H, m), 7.21-7.13 (3H, m), 6.93-6.87 (2.2H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.94 (1H, s), 5.33 (1H, br s), 4.46 (1H, br s), 4.07 (1H, br s), 3.80-3.72 (1.5H, m), 3.70 (3H, s), 3.59-3.52 (2.5H, m), 3.46 (2H, s), 3.11 (1H, s), 2.97-2.87 (2.5H, m), 2.86 (0.6H, s), 2.84 (0.7H, s), 2.75-2.58 (4.7H, m), 2.41-2.28 (6H, m), 2.27-2.18 (3.2H, m), 2.13-2.03 (4.4H, m), 2.03-1.96 (2.3H, m), 1.95-1.90 (1.8H, m), 1.89-1.82 (2.3H, m), 1.82-1.80 (1H, m), 1.80-1.77 (1H, m), 1.77-1.70 (1H, m), 1.70-1.59 (1.2H, m), 1.57-1.49 (2.3H, m), 1.42-1.35 (1.5H, m), 1.30-1.22 (2.3H, m), 1.16-1.14 (0.4H, m), 1.05 (5.8H, d, J = 6.5 Hz), 0.92-0.87 (5.

4H, m), 0.74 (3H, s), 0.56 (3H, s);

MS (m/z): 986 $(M+H)^+$.

[0867] 得られた結晶を粉末X線回折装置（ＭｉｎｉＦｌｅｘ６００－Ｃ、株式会社リガク製）で測定した結果を図３に示す。粉末Ｘ線回折（ＣｕＫα、λ＝１．５４オングストローム、走査速度＝１０°／ｍｉｎ）の回折パターンを示した図３において、本結晶に特徴的なピークを表３に示す。

[0868] [表3]

ピーク番号	２θ	d値	相対強度	ピーク番号	２θ	d値	相対強度
1	3.89	22.69	100	6	13.15	6.73	24
2	6.81	12.96	16	7	15.97	5.55	46
3	7.68	11.51	47	8	16.81	5.27	45
4	8.20	10.78	25	9	18.58	4.77	46
5	10.28	8.60	18	10	23.56	3.77	24

[0869] <実施例CL1> 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　一エタンスルホン酸塩

実施例BY7で得られる化合物（3.0 g）をアセトニトリル（45.0 mL）に溶解させ、そこにエタンスルホン酸のアセトニトリル溶液（0.21 mol/L; 15.0 mL）を40℃にて3時間かけて加えた後、40℃にて1時間攪拌した。続いて、室温で20時間攪拌した。析出した固体を濾取し、40℃にて18時間乾燥することにより、標記化合物（3.0 g）を結晶として得た（元素分析実測値; C: 61.97%、H: 7.00%、N: 9.02%、F: 5.34%、Ｓ: 2.89%）。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 11.10 (1H, br s), 9.33 (1H, br s), 7.28 (2.5H, d, J = 8.2 Hz), 7.19 (2.5H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (2.5H, d, J = 8.2 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.82 (2.5H, d, J = 8.9 Hz), 6.52 (1H, d, J

= 8.3 Hz), 6.12 (1.1H, s), 6.05 (1H, s), 5.33-5.30 (1.1H, m), 4.15 (1.6H, br s), 3.90-3.79 (1.7H, m), 3.71 (3.1H, s), 3.62-3.49 (4H, m), 3.45 (4.1H, s), 3.41-3.36 (1.5H, m), 3.17-3.10 (4.1H, m), 2.94-2.88 (1.1H, m), 2.71-2.59 (2.3H, m), 2.48-2.44 (0.7H, m), 2.44-2.40 (1H, m), 2.40-2.30 (5H, m), 2.26-2.19 (0.5H, m), 2.15-2.07 (2.1H, m), 2.05-1.93 (2H, m), 1.86-1.78 (0.5H, m), 1.77-1.70 (0.5H, m), 1.57-1.50 (2H, m), 1.47-1.33 (2H, m), 1.15-1.14 (0.5H, m), 1.08-1.03 (6.5H, m), 0.86 (6.5H, s), 0.56 (6.5H, s);

MS (m/z): 969 $(M+H)^+$.

[0870] 得られた結晶を粉末X線回折装置（ＭｉｎｉＦｌｅｘ６００－Ｃ、株式会社リガク製）で測定した結果を図４に示す。粉末Ｘ線回折（ＣｕＫα、λ＝１．５４オングストローム、走査速度＝１０°／ｍｉｎ）の回折パターンを示した図４において、本結晶に特徴的なピークを表４に示す。

[0871] [表4]

ピーク番号	2θ	d値	相対強度	ピーク番号	2θ	d値	相対強度
1	2.27	38.85	44	6	15.80	5.60	74
2	8.18	10.80	70	7	16.91	5.24	94
3	9.88	8.94	74	8	17.77	4.99	72
4	13.09	6.76	59	9	18.87	4.70	73
5	14.57	6.08	100	10	20.14	4.41	80

[0872] <実施例CM1> 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　一サリチル酸塩

実施例BY7で得られる化合物（50 mg）をアセトニトリル（1.5 mL）に溶解させ、そこにサリチル酸のアセトニトリル溶液（0.10 mol/L; 0.050 mL）を

加えた後、室温にて19時間攪拌した。続いて、サリチル酸のアセトニトリル溶液（0.10 mol/L; 0.45 mL）を8時間かけて加えた後、室温にて14時間攪拌した。析出した固体を濾取し、40℃にて乾燥することにより、標記化合物（55 mg）を結晶として得た（元素分析実測値; C: 65.12%、H: 6.92%、N: 8.80%、F: 5.18%、S: 0.00%）。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 11.09 (1H, s), 7.76-7.44 (1H, m), 7.44-7.37 (1H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.9 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.89-6.79 (5H, m), 6.48 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.11 (1H, br s), 5.94 (1H, br s), 5.33-5.28 (1H, m), 3.86-3.79 (2.4H, m), 3.70 (3.3H, s), 3.62-3.50 (5H, m), 3.46-3.40 (5H, m), 2.95-2.86 (1.3H, m), 2.71-2.59 (4.2H, m), 2.45-2.29 (7.4H, m), 2.26-2.19 (1.4H, m), 2.13-2.07 (2.2H, m), 2.06-1.99 (1.3H, m), 1.96-1.78 (4.5H, m), 1.77-1.70 (1.2H, m), 1.58-1.50 (2.2H, m), 1.41-1.30 (2.2H, m), 1.15 (0.4H, s), 1.06 (3H, s), 0.86 (6H, s), 0.56 (3H, s);

MS (m/z): 969 $(M+H)^+$.

[0873] 得られた結晶を粉末X線回折装置（ＭｉｎｉＦｌｅｘ６００－Ｃ、株式会社リガク製）で測定した結果を図５に示す。粉末Ｘ線回折（ＣｕＫα、λ＝１．５４オングストローム、走査速度＝１０°／ｍｉｎ）の回折パターンを示した図５において、本結晶に特徴的なピークを表５に示す。

[0874] [表5]

ピーク番号	２θ	d値	相対強度	ピーク番号	２θ	d値	相対強度
1	2.20	40.15	100	6	16.98	5.22	79
2	4.34	20.37	53	7	18.09	4.90	75
3	9.45	9.35	45	8	20.20	4.39	70
4	10.97	8.06	45	9	21.32	4.16	67
5	13.23	6.69	39	10	25.19	3.53	44

[0875] <実施例CN1> 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-

ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　一ベンゼンスルホン酸塩

実施例BY7で得られる化合物（50 mg）をアセトニトリル（1.5 mL）に溶解させ、そこにベンゼンスルホン酸一水和物のアセトニトリル溶液（0.10 mol/L; 0.10 mL）を加えた後、室温にて15時間攪拌した。続いて、ベンゼンスルホン酸一水和物のアセトニトリル溶液（0.10 mol/L; 0.15 mL）を4時間かけて加えた後、室温にて3時間攪拌した。さらにベンゼンスルホン酸一水和物のアセトニトリル溶液（0.10 mol/L; 0.25 mL）を40℃にて2時間かけて加えた後、室温にて15時間攪拌した。析出した固体を濾取し、40℃にて乾燥することにより、標記化合物（51 mg）を結晶として得た（元素分析実測値; C: 62.46%、H: 6.75%、N: 8.53%、F: 4.99%、Ｓ: 2.74%）。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 11.10 (1H, s), 9.31 (1H, br s), 7.62-7.57 (2H, m), 7.34-7.25 (5H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.52 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.12 (1H, s), 6.05 (1H, s), 5.35-5.28 (1H, m), 4.15 (2H, br s), 3.89-3.80 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.60-3.50 (4H, m), 3.49-3.41 (4H, m), 3.19-3.06 (4H, m), 2.96-2.86 (1H, m), 2.71-2.58 (3H, m), 2.46 (1H, s), 2.44-2.29 (6H, m), 2.27-2.19 (1H, m), 2.15-2.07 (3H, m), 2.06-1.93 (3H, m), 1.86-1.78 (1H, m), 1.77-1.70 (1H, m), 1.58-1.50 (2H, m), 1.47-1.34 (2H, m), 1.06 (3H, s), 0.86 (6H, s), 0.56 (3H, s); MS (m/z): 969 $(M+H)^+$.

[0876] 得られた結晶を粉末X線回折装置（ＭｉｎｉＦｌｅｘ６００－Ｃ、株式会社リガク製）で測定した結果を図６に示す。粉末Ｘ線回折（ＣｕＫα、λ＝１．５４オングストローム、走査速度＝１０°／ｍｉｎ）の回折パターンを示した図６において、本結晶に特徴的なピークを表６に示す。

[0877]

[表6]

ピーク番号	2θ	d値	相対強度	ピーク番号	2θ	d値	相対強度
1	2.19	40.35	100	6	14.99	5.91	13
2	8.87	9.97	10	7	17.84	4.97	21
3	10.86	8.14	17	8	20.62	4.30	12
4	12.55	7.05	13	9	21.43	4.14	13
5	13.05	6.78	13	10	25.27	3.52	10

[0878] <実施例CO1> 3-{7-[(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-イル)カルボニル]-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル}ピペリジン-2,6-ジオン　－１０－カンファースルホン酸塩

実施例BY7で得られる化合物（50 mg）をアセトニトリル（1.5 mL）に溶解させ、そこに10-カンファースルホン酸のアセトニトリル溶液（0.10 mol/L; 0.10 mL）を加えた後、室温にて18時間攪拌した。続いて、10-カンファースルホン酸のアセトニトリル溶液（0.10 mol/L; 0.40 mL）を40℃にて8時間かけて加えた後、室温にて17時間攪拌した。析出した固体を濾取し、40℃にて乾燥することにより、標記化合物（59 mg）を結晶として得た（元素分析実測値; C: 63.38%、H: 7.06%、N: 8.09%、F: 4.78%、S: 2.62%）。

^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 11.10 (1H, s), 9.31 (1H, br s), 7.28 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.9 Hz), 6.52 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.12 (1H, s), 6.05 (0.5H, s), 5.35-5.30 (1H, m), 4.15 (2H, br s), 3.88-3.80 (2H, m), 3.71 (3H, s), 3.61-3.51 (4H, m), 3.48-3.41 (4H, m), 3.18-3.07 (4.7H, m), 2.95-2.87 (1.5H, m), 2.86 (0.5H, s), 2.83 (0.5H, s), 2.74-2.59 (4.5H, m), 2.44-2.30 (9H, m), 2.26-2.20 (3H, m), 2.14-2.08 (4H, m), 2.05-2.00 (2H, m), 2.00-1.94 (3H, m), 1.93 (1.5H, d, J

= 4.6 Hz), 1.88-1.78 (4.5H, m), 1.77 (0.8H, s), 1.77-1.70 (2.3H, m), 1.58-1.50 (3.7H, m), 1.47-1.34 (5H, m), 1.29-1.23 (3.6H, m), 1.16-1.13 (1H, m), 1.06 (7H, d, J = 7.4 Hz), 0.86 (7H, s), 0.74 (4H, s), 0.56 (3H, s);

MS (m/z): 969 $(M+H)^+$.

[0879] 得られた結晶を粉末X線回折装置（ＭｉｎｉＦｌｅｘ６００－Ｃ、株式会社リガク製）で測定した結果を図７に示す。粉末Ｘ線回折（ＣｕＫα、λ＝１．５４オングストローム、走査速度＝１０°／ｍｉｎ）の回折パターンを示した図７において、本結晶に特徴的なピークを表７に示す。

[0880] [表7]

ピーク番号	２θ	d値	相対強度	ピーク番号	２θ	d値	相対強度
1	2.20	40.08	71	6	15.23	5.81	77
2	7.82	11.29	43	7	16.49	5.37	100
3	11.05	8.00	45	8	17.86	4.96	55
4	12.42	7.12	89	9	20.15	4.40	57
5	13.34	6.63	61	10	24.36	3.65	44

[0881] 以下に、実施例に記載の化合物の物理化学的データを表８～表５７に示す。

表中、Exは、実施例番号を示し、Dataは、物理化学的データを示す。

その他の本文中で用いられている略号は、下記の意味を示す。

Boc: tert-ブトキシカルボニル基

tBu: tert-ブチル基

[0882]

[表8]

Ex	Data
A1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.24 (3H, s), 1.27 (3H, s), 1.32-1.38 (3H, m), 2.66 (1H, s), 2.72 (1H, t, J = 5.8 Hz), 3.05 (1H, s), 3.12 (1H, t, J = 5.8 Hz), 3.83 (1H, t, J = 5.8 Hz), 3.91 (1H, t, J = 5.8 Hz), 4.24-4.32 (2H, m). MS m/z: 224 (M+H)$^+$.
A2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.66 (1.5H, s), 0.71 (1.5H, s), 1.00-1.05 (3H, m), 1.25 (1.5H, s), 1.27 (1.5H, s), 1.57 (0.5H, d, J = 14.0 Hz), 1.92-2.00 (0.5H, m), 2.05-2.12 (1H, m), 2.38-2.43 (0.5H, m), 2.54-2.60 (0.5H, m), 2.61-2.73 (1H, m), 3.51 (0.5H, s), 3.52 (0.5H, s), 3.64-3.74 (1H, m), 3.76-3.86 (1H, m), 3.89-4.00 (2H, m), 7.26-7.32 (1H, m), 7.34-7.41 (3H, m). MS m/z: 336 (M+H)$^+$.
A3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.67 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.53-1.76 (4H, m), 2.10-2.18 (2H, m), 2.25-2.32 (1H, m), 2.45-2.54 (1H, m), 3.74-3.79 (2H, m), 7.21-7.25 (2H, m), 7.28-7.32 (2H, m). MS m/z: 268 (M+H)$^+$.
A4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.47-1.70 (4H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.16-2.24 (2H, m), 2.33-2.42 (1H, m), 4.12-4.19 (2H, m), 4.30-4.38 (1H, m), 6.95-7.01 (2H, m), 7.80-7.85 (2H, m), 9.87 (1H, s).
A5	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.66 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.39-1.71 (7H, m), 1.74-1.84 (1H, m), 2.02-2.21 (6H, m), 2.24-2.47 (3H, m), 3.50 (2H, s), 3.73-3.77 (2H, m), 4.10-4.21 (3H, m), 6.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 528 (M+H)$^+$.
A6	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.64 (3H, s), 1.17-1.21 (9H, m), 1.17 (3H, s), 1.43-1.78 (8H, m), 2.04-2.24 (6H, m), 2.38-2.47 (1H, m), 2.47-2.60 (1H, m), 3.02-3.17 (1H, m), 3.64-3.73 (2H, m), 4.15-4.26 (2H, m), 4.45 (1H, d, J = 14.6 Hz), 6.77 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 584 (M+H)$^+$.
B1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.65-0.73 (3H, m), 0.93-1.00 (3H, m), 1.26-1.29 (3H, m), 1.93-2.18 (2H, m), 2.39-2.75 (2H, m), 3.51-3.55 (1H, m), 3.65-3.96 (4H, m), 7.21-7.27 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.5 Hz).
B2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.67 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.47-1.79 (4H, m), 2.06-2.18 (2H, m), 2.27-2.34 (1H, m), 2.46-2.55 (1H, m), 3.75-3.80 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 318 (M+H)$^+$.
B3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.66 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.40-1.73 (7H, m), 1.75-1.84 (1H, m), 2.03-2.21 (6H, m), 2.26-2.47 (3H, m), 3.51 (2H, s), 3.74-3.78 (2H, m), 4.10-4.20 (3H, m), 6.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.16 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 578 (M+H)$^+$.

[0883]

[表9]

Ex	Data
B4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.63 (3H, s), 1.12-1.19 (9H, m), 1.17 (3H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.40-1.81 (8H, m), 2.02-2.22 (6H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.47-2.65 (1H, m), 3.02-3.13 (1H, m), 3.67-3.73 (2H, m), 4.09-4.21 (3H, m), 4.29 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.40 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.11-7.15 (2H, m), 7.21-7.25 (2H, m), MS m/z: 662 (M+H)$^+$.
B5	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.64 (3H, s), 1.12-1.20 (9H, m), 1.17 (3H, s), 1.43-1.83 (8H, m), 2.03-2.23 (6H, m), 2.38-2.47 (1H, m), 2.48-2.64 (1H, m), 3.02-3.15 (1H, m), 3.66-3.75 (2H, m), 4.13-4.22 (1H, m), 4.29 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.40 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.11-7.16 (2H, m), 7.21-7.26 (2H, m), MS m/z: 634 (M+H)$^+$.
C1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.23-1.30 (4H, m), 1.37-1.65 (5H, m), 1.67-1.77 (2H, m), 1.82-1.94 (1H, m), 2.24 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.95-4.02 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz).
C2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.10-1.23 (2H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.53-1.69 (2H, m), 1.85-1.98 (3H, m), 2.14-2.22 (2H, m), 2.25 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.15 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.28-4.38 (1H, m), 7.03 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.90 (1H, d, J = 1.8 Hz), 9.84 (1H, s), MS m/z: 325 (M+H)$^+$.
C3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.65-0.72 (3H, m), 1.02 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.24-1.27 (3H, m), 1.80-2.10 (2H, m), 2.37-2.74 (2H, m), 3.48-3.52 (1H, m), 3.67-3.85 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.89-3.98 (2H, m), 6.87-6.92 (2H, m), 7.24 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (1H, d, J = 8.5 Hz), MS m/z: 332 (M+H)$^+$.
C4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.72 (3H, s), 1.23 (3H, s), 1.73-1.84 (2H, m), 2.27-2.32 (1H, m), 2.38-2.53 (3H, m), 3.76-3.84 (5H, m), 6.89-6.94 (2H, m), 7.27-7.31 (2H, m), MS m/z: 260 (M+H)$^+$.
C5	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.67 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.49-1.76 (4H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.27-2.34 (1H, m), 2.46-2.55 (1H, m), 3.72-3.84 (2H, m), 3.81 (3H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz), MS m/z: 264 (M+H)$^+$.
C6	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.67 (3H, s), 1.01-1.22 (5H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.40-2.50 (17H, m), 3.46 (2H, s), 3.74-3.80 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.03-4.18 (3H, m), 6.82-6.88 (3H, m), 6.92-6.98 (1H, m), 7.15-7.21 (3H, m), MS m/z: 572 (M+H)$^+$.
C7	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.65 (3H, s), 1.05-1.21 (14H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.48-2.25 (14H, m), 2.54-2.70 (1H, m), 3.11-3.22 (1H, m), 3.67-3.77 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.05-4.21 (4H, m), 4.36-4.43 (1H, m), 4.58-4.62 (1H, m), 6.74-6.86 (4H, m), 6.91-6.96 (1H, m), 7.09-7.20 (2H, m), MS m/z: 656 (M+H)$^+$.

[0884]

[表10]

Ex	Data
C8	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.65 (3H, s), 1.07-1.22 (14H, m), 1.42-2.23 (13H, m), 2.29 (2H, d, J = 6.7 Hz), 2.56-2.69 (1H, m), 3.11-3.21 (1H, m), 3.70-3.77 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.06-4.13 (1H, m), 4.17 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.39 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.76-6.86 (4H, m), 6.92-6.94 (1H, m), 7.10-7.16 (2H, m). MS m/z: 628 $(M+H)^+$.
D1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.67 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.40-1.68 (7H, m), 1.74-1.83 (1H, m), 2.02-2.20 (6H, m), 2.27-2.37 (2H, m), 2.41-2.49 (1H, m), 3.49 (2H, s), 3.71-3.80 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.00-4.19 (3H, m), 6.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.06 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 524 $(M+H)^+$.
D2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.65 (3H, s), 1.12-1.18 (12H, m), 1.22-1.30 (3H, m), 1.41-1.80 (12H, m), 2.02-2.23 (5H, m), 2.29-2.39 (1H, m), 2.53-2.71 (1H, m), 3.03-3.17 (1H, m), 3.67-3.78 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.27 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.40 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.80-6.88 (4H, m), 7.12 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 608 $(M+H)^+$.
D3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.65 (3H, s), 1.10-1.19 (12H, m), 1.42-1.80 (8H, m), 2.04-2.23 (6H, m), 2.37-2.47 (1H, m), 2.52-2.74 (1H, m), 3.03-3.16 (1H, m), 3.67-3.78 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.13-4.22 (1H, m), 4.27 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.40 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.80-6.88 (4H, m), 7.12 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 580 $(M+H)^+$.
E1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.65 (3H, s), 1.15 (9H, br s), 1.16 (3H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.41-1.80 (8H, m), 2.02-2.23 (6H, m), 2.34 (1H, tt, J = 11.3, 3.8 Hz), 2.53-2.74 (1H, m), 3.03-3.16 (1H, m), 3.65-3.78 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.11-4.20 (1H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.27 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.40 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 608 $(M+H)^+$.
E2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.65 (3H, s), 1.08-1.20 (12H, m), 1.40-1.79 (8H, m), 2.03-2.24 (6H, m), 2.38-2.47 (1H, m), 2.56-2.69 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.68-3.77 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.11-4.21 (1H, m), 4.27 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.40 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.80-6.88 (4H, m), 7.12 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 580 $(M+H)^+$.
F1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.66 (3H, s), 1.06-1.27 (12H, m), 1.42-2.23 (14H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.58-2.73 (1H, m), 3.02-3.15 (1H, m), 3.66-3.77 (2H, m), 4.13-4.22 (1H, m), 4.30 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.42 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.73-6.80 (4H, m), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 566 $(M+H)^+$.

[0885]

[表11]

Ex	Data
F2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.65 (3H, s), 1.13-1.18 (12H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.40-1.68 (7H, m), 1.69-1.80 (1H, m), 2.02-2.21 (6H, m), 2.30-2.39 (1H, m), 2.58-2.73 (1H, m), 3.01-3.14 (1H, m), 3.67-3.77 (2H, m), 4.09-4.21 (3H, m), 4.30 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.41 (1H, d, J = 15.3 Hz), 5.08 (1H, s), 6.73-6.79 (4H, m), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.07 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z：594 $(M+H)^+$.
F3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.66 (3H, s), 1.07-1.18 (9H, m), 1.16 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.32-1.36 (6H, m), 1.40-1.79 (8H, m), 2.04-2.22 (6H, m), 2.29-2.40 (1H, m), 2.57-2.75 (1H, m), 3.03-3.16 (1H, m), 3.66-3.79 (2H, m), 4.10-4.20 (3H, m), 4.28 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.38 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.48-4.58 (1H, m), 6.75 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z：636 $(M+H)^+$.
F4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.66 (3H, s), 1.07-1.18 (9H, m), 1.16 (3H, s), 1.34 (6H, d, J = 6.1 Hz), 1.42-1.82 (6H, m), 2.04-2.23 (6H, m), 2.37-2.46 (1H, m), 2.58-2.76 (1H, m), 3.05-3.16 (1H, m), 3.67-3.78 (2H, m), 4.12-4.21 (1H, m), 4.28 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.39 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.47-4.58 (1H, m), 6.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z：608 $(M+H)^+$.
G1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.62 (3H, s), 1.13-1.20 (12H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.41-1.80 (8H, m), 2.00-2.21 (6H, m), 2.30-2.40 (1H, m), 2.49-2.61 (1H, m), 3.00-3.12 (1H, m), 3.63-3.77 (2H, m), 4.09-4.22 (3H, m), 4.36 (2H, s), 6.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z：726 $(M+H)^+$.
G2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.70 (3H, s), 1.11-1.20 (12H, m), 1.27 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.40-1.80 (8H, m), 1.99-2.21 (10H, m), 2.30-2.39 (1H, m), 2.64-2.78 (1H, m), 3.07-3.19 (1H, m), 3.24-3.31 (4H, m), 3.65-3.81 (2H, m), 4.09-4.18 (3H, m), 4.21 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.41 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.49 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.72 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z：647 $(M+H)^+$.
G3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.70 (3H, s), 1.10-1.20 (12H, m), 1.42-1.81 (8H, m), 1.99-2.22 (10H, m), 2.36-2.45 (1H, m), 2.62-2.80 (1H, m), 3.06-3.20 (1H, m), 3.25-3.32 (4H, m), 3.65-3.81 (2H, m), 4.11-4.26 (2H, m), 4.41 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.49 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.72 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z：619 $(M+H)^+$.

[0886]

[表12]

Ex	Data
H1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.65 (3H, s), 1.08-1.26 (12H, m), 1.42-1.80 (8H, m), 2.00-2.28 (7H, m), 2.57-2.69 (1H, m), 2.96 (6H, s), 3.05-3.16 (1H, m), 3.68-3.75 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.13-4.20 (1H, m), 4.23-4.30 (1H, m), 4.37-4.44 (1H, m), 6.72-6.76 (2H, m), 6.80-6.89 (4H, m), 7.10-7.15 (2H, m), 7.98-8.03 (1H, m)、MS m/z：686 (M+H)$^+$、
I1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.69 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.39-1.81 (8H, m), 2.00-2.11 (3H, m), 2.12-2.20 (2H, m), 2.24-2.37 (2H, m), 2.71-2.81 (1H, m), 3.20-3.31 (1H, m), 3.70-3.85 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.09-4.18 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.0 Hz), 4.48 (2H, s), 5.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.46 (1H, dd, J = 6.7, 4.9 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.97 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24-7.29 (1H, m), 8.08 (1H, dd, J = 4.9, 1.8 Hz)、MS m/z：601 (M+H)$^+$
I2	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.69 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.39-1.81 (8H, m), 2.02-2.22 (5H, m), 2.22-2.33 (1H, m), 2.34-2.44 (1H, m), 2.70-2.82 (1H, m), 3.19-3.30 (1H, m), 3.72-3.87 (3H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 4.49 (2H, s), 5.98 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.42-6.50 (1H, m), 6.75 (2H, d, J = 7.9 Hz), 6.89 (2H, d, J = 7.9 Hz), 6.97 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.18-7.31 (3H, m), 8.07-8.11 (1H, m)、MS m/z：573 (M+H)$^+$、
J1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.21 (6H, s), 2.87 (2H, s), 3.68 (3H, s), 6.98 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.14 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.92 (1H, s).
J2	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.68 (3H, s), 1.18 (9H, s), 1.58-1.67 (3H, m), 1.78-1.81 (1H, m), 2.13-2.16 (2H, m), 2.29-2.32 (1H, m), 2.45-2.47 (1H, m), 2.82 (2H, s), 3.54 (2H, s), 3.66 (3H, s), 3.73-3.83 (5H, m), 6.84-6.91 (6H, m), 7.04 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz).
J3	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.66 (3H, s), 1.11-1.21 (18H, m), 1.53-1.79 (4H, m), 2.07-2.23 (2H, m), 2.57-2.70 (1H, m), 2.84 (2H, s), 3.09-3.22 (1H, m), 3.67 (3H, s), 3.69-3.76 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.28 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.46 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.80-6.92 (8H, m), 7.06 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.6 Hz).
J4	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.65 (3H, s), 1.10-1.33 (18H, m), 1.51-1.67 (3H, m), 1.71-1.80 (1H, m), 2.06-2.21 (2H, m), 2.58-2.72 (1H, m), 2.87 (2H, s), 3.06-3.15 (1H, m), 3.70-3.75 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.27 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.48 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.79-6.94 (8H, m), 7.11-7.15 (4H, m), MS m/z：630 (M+H)$^+$.
K1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.20-1.25 (1H, m), 1.57-1.63 (5H, m), 1.66-1.75 (2H, m), 1.83-1.97 (1H, m), 2.31 (2H, d, J = 7.3 Hz), 3.94-4.02 (1H, m), 5.12 (2H, s), 7.29-7.41 (5H, m).

[0887]

[表13]

Ex	Data
K2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.09-1.23 (2H, m), 1.44-1.57 (2H, m), 1.82-1.97 (3H, m), 2.10-2.29 (2H, m), 2.31 (3H, d, J = 6.7 Hz), 4.22-4.32 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.93-6.99 (2H, m), 7.31-7.41 (5H, m), 7.78-7.84 (2H, m), 9.87 (1H, s). MS m/z: 353 $(M+H)^+$.
K3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.67 (3H, s), 1.04-1.20 (5H, m), 1.36-1.91 (9H, m), 2.07-2.17 (3H, m), 2.25-2.33 (3H, m), 2.39-2.49 (1H, m), 3.48 (2H, s), 3.70-3.83 (5H, m), 4.03-4.14 (1H, m), 5.12 (2H, s), 6.75-6.80 (2H, m), 6.82-6.87 (2H, m), 7.02-7.07 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.31-7.40 (5H, m). MS m/z: 600 $(M+H)^+$.
K4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.66 (3H, s), 1.06-1.18 (5H, m), 1.39-1.66 (5H, m), 1.68-1.77 (1H, m), 1.82-2.02 (6H, m), 2.06-2.31 (7H, m), 2.45-2.54 (2H, m), 3.29 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.36 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.68-3.78 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.05-4.14 (1H, m), 5.12 (2H, s), 6.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.29-7.40 (5H, m). MS m/z: 696 $(M+H)^+$.
K5	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.67 (3H, s), 1.07-1.26 (5H, m), 1.42-2.31 (19H, m), 2.47-2.56 (2H, m), 3.28-3.41 (2H, m), 3.69-3.79 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.07-4.17 (1H, m), 6.74-6.80 (2H, m), 6.81-6.87 (2H, m), 6.99-7.05 (2H, m), 7.11-7.16 (2H, m). MS m/z: 606 $(M+H)^+$.
L1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.69 (3H, s), 1.10-1.18 (12H, m), 1.26 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.40-1.79 (8H, m), 2.02-2.22 (6H, m), 2.30-2.39 (1H, m), 2.64-2.77 (1H, m), 2.84 (3H, s), 3.04-3.18 (1H, m), 3.62-3.79 (3H, m), 4.09-4.20 (3H, m), 4.25 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.40 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.55 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 607 $(M+H)^+$.
L2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.69 (3H, s), 1.09-1.20 (12H, m), 1.45-1.79 (8H, m), 2.06-2.23 (6H, m), 2.37-2.46 (1H, m), 2.64-2.79 (1H, m), 2.84 (3H, s), 3.04-3.18 (1H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 4.12-4.22 (1H, m), 4.26 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.40 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.56 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.75 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 579 $(M+H)^+$.
M1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.67 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.49-1.76 (4H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.27-2.34 (1H, m), 2.46-2.55 (1H, m), 3.72-3.84 (2H, m), 3.81 (3H, s), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz).
M2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.67 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.25 (3H, s), 1.57-1.70 (3H, m), 1.72-1.81 (1H, m), 2.16 (1H, dd, J = 14.0, 2.4 Hz), 2.35 (1H, dd, J = 14.0, 2.4 Hz), 2.71-2.82 (1H, m), 3.17-3.27 (1H, m), 3.75-3.83 (3H, m), 5.39 (1H, br s), 6.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.22 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 402 $(M+H)^+$.

[0888]

[表14]

Ex	Data
M3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.67 (3H, s), 1.01 (3H, s), 1.02 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.51-1.70 (4H, m), 2.04-2.18 (2H, m), 2.29-2.43 (4H, m), 3.72-3.84 (5H, m), 6.86 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.20 (2H, d, J = 9.2 Hz). MS m/z: 388 (M+H)$^+$.
M4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.40-1.65 (7H, m), 1.67-1.77 (1H, m), 1.81-1.91 (1H, m), 2.02-2.39 (10H, m), 3.39 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.43 (1H, d, J = 13.4 Hz), 3.65-3.80 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.09-4.21 (1H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.81 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 9.2 Hz). MS m/z: 648 (M+H)$^+$
M5	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.41-1.78 (8H, m), 1.82-1.93 (1H, m), 2.04-2.37 (9H, m), 2.43 (1H, tt, J = 11.3, 3.6 Hz), 3.39 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.43 (1H, d, J = 13.5 Hz), 3.65-3.82 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.13-4.22 (1H, m), 6.77 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz). MS m/z: 620 (M+H)$^+$
N1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 1.07-1.34 (12H, m), 1.53-1.80 (4H, m), 2.07-2.23 (2H, m), 2.58-2.70 (1H, m), 3.11-3.22 (1H, m), 3.69-3.80 (5H, m), 4.26 (1H, d, J = 15.8 Hz), 4.48 (1H, d, J = 15.8 Hz), 6.78-6.95 (8H, m), 7.14 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.44 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 608 [M(79Br)+H]+, 610 [M(81Br)+H]+.
N2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.65 (3H, s), 1.06-1.34 (13H, m), 1.51-1.80 (3H, m), 1.98-2.24 (2H, m), 2.53-2.75 (1H, m), 3.08-3.20 (7H, m), 3.68-3.82 (5H, m), 4.27 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.44 (1H, d, J = 15.2 Hz), 6.79-6.93 (8H, m), 7.01-7.08 (2H, m), 7.10-7.16 (2H, m). MS m/z: 621(M+H)$^+$
O1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.69 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.26 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.37-1.81 (8H, m), 2.02-2.11 (3H, m), 2.12-2.21 (2H, m), 2.23-2.38 (2H, m), 2.73-2.85 (1H, m), 3.37-3.49 (1H, m), 3.71-3.86 (2H, m), 3.84 (3H, s), 4.09-4.19 (3H, m), 4.14 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.32 (1H, d, J = 15.3 Hz), 4.58 (1H, d, J = 15.3 Hz), 6.72 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.12 (2H, s). MS m/z: 620 (M+H)$^+$
O2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.69 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.38-1.82 (8H, m), 2.01-2.21 (5H, m), 2.23-2.31 (1H, m), 2.41 (1H, tt, J = 11.0, 3.7 Hz), 2.73-2.85 (1H, m), 3.37-3.48 (1H, m), 3.71-3.86 (2H, m), 3.83 (3H, s), 4.10-4.20 (1H, m), 4.32 (1H, d, J = 15.0 Hz), 4.58 (1H, d, J = 15.0 Hz), 6.72 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.83-6.91 (3H, m), 7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.12 (2H, s). MS m/z: 592 (M+H)$^+$
P1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.53 (3H, d, J = 7.4 Hz), 3.70 (3H, s), 3.76 (1H, q, J = 7.4 Hz), 7.05-7.07 (4H, m), 7.35 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.93 (1H, s).

[0889]

[表15]

Ex	Data
P2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.47-1.65 (6H, m), 1.69-1.77 (1H, m), 1.84-1.93 (1H, m), 2.06-2.16 (2H, m), 2.25-2.34 (1H, m), 2.35-2.41 (2H, m), 3.46 (2H, s), 3.67-3.79 (9H, m), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.92 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.08-7.13 (4H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.6 Hz).
P3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.47-1.64 (6H, m), 1.71-1.71 (1H, m), 1.87-1.90 (1H, m), 2.08-2.13 (2H, m), 2.28-2.31 (1H, m), 2.37 (2H, s), 3.44-3.48 (2H, m), 3.68-3.79 (6H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.88 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.93 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.10-7.12 (4H, m), 7.28 (2H, d, J = 8.6 Hz). MS m/z: 642 (M+H)$^+$.
Q1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.67 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.57-1.68 (3H, m), 1.75-1.84 (1H, m), 2.10-2.19 (2H, m), 2.25-2.32 (1H, m), 2.40-2.48 (1H, m), 2.55 (3H, s), 3.57 (2H, s), 3.72-3.83 (5H, m), 3.87 (3H, s), 6.85 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.00-7.05 (2H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.82 (1H, d, J = 8.0 Hz).
Q2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.64 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.33-1.36 (6H, m), 1.54-1.80 (4H, m), 2.10-2.21 (2H, m), 2.54 (3H, s), 2.70 (1H, br s), 3.18-3.23 (1H, m), 3.74-3.79 (5H, m), 3.89 (3H, s), 4.30 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.48 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.81-6.83 (4H, m), 7.11-7.13 (2H, m), 7.80 (1H, d, J = 8.0 Hz).
Q3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.65 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.34 (6H, br s), 1.54-1.80 (4H, m), 2.13-2.19 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.70 (1H, br s), 3.25-3.26 (1H, m), 3.70-3.77 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.31 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.51 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.83-6.86 (4H, m), 7.12-7.14 (2H, m), 7.94 (1H, d, J = 8.0 Hz).
Q4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.65 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.35 (6H, br s), 1.56-1.82 (4H, m), 2.14-2.21 (2H, m), 2.27 (3H, s), 2.72-2.74 (3H, m), 3.04 (2H, t, J = 7.4 Hz), 3.20-3.25 (1H, m), 3.73-3.79 (5H, m), 4.34 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.53 (1H, d, J = 15.9 Hz), 6.83-6.85 (4H, m), 7.15-7.19 (3H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.71 (2H, d, J = 8.0 Hz). MS m/z: 682 (M+H)$^+$.
R1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.19 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.26 (3H, t, J = 7.4 Hz), 2.99-3.07 (2H, m), 3.36-3.40 (1H, m), 3.63-3.67 (1H, m), 4.02-4.04 (3H, m), 4.18-4.21 (2H, m), 7.01-7.04 (3H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.84 (2H, d, J = 8.6 Hz), 9.92 (1H, s).

[0890]

[表16]

Ex	Data
R2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, s), 1.17-1.19 (6H, m), 1.25 (3H, q, J = 7.2 Hz), 1.47-1.64 (3H, m), 1.71-1.75 (1H, m), 1.87-1.90 (1H, m), 2.07-2.13 (2H, m), 2.28-2.31 (1H, m), 2.37 (2H, s), 2.99-3.00 (2H, m), 3.35-3.39 (1H, m), 3.43-3.47 (2H, m), 3.61-3.64 (1H, m), 3.71-3.74 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.99-4.01 (1H, m), 4.19 (2H, q, J = 7.2 Hz), 6.81 (2H, d, J = 9.2 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.09-7.11 (4H, m), 7.21 (2H, d, J = 8.6 Hz).
R3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.92 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.21 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.44-1.57 (2H, m), 1.60-1.63 (1H, m), 1.70-1.73 (1H, m), 1.85-1.88 (1H, m), 2.07-2.10 (2H, m), 2.27-2.30 (1H, m), 2.37 (2H, s), 2.99-3.02 (1H, m), 3.11-3.15 (1H, m), 3.47-3.51 (3H, m), 3.60-3.63 (1H, m), 3.69-3.75 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.08-4.10 (1H, m), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.87 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.90 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.09-7.12 (4H, m), 7.20 (2H, d, J = 8.6 Hz). MS m/z: 686 (M+H)$^+$.
S1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.22-1.31 (4H, m), 1.37-1.65 (5H, m), 1.66-1.76 (2H, m), 1.81-1.94 (1H, m), 2.24 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.95-4.02 (1H, m), 4.13 (2H, q, J = 7.1 Hz).
S2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.13-1.31 (5H, m), 1.45-1.58 (2H, m), 1.78-1.92 (3H, m), 2.13-2.21 (2H, m), 2.24 (2H, d, J = 6.7 Hz), 4.14 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.04-5.15 (1H, m), 6.77 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 8.59 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.93 (1H, s). MS m/z: 292 (M+H)$^+$
S3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.15-1.28 (2H, m), 1.16 (3H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.39-2.39 (19H, m), 3.34-3.44 (2H, m), 3.66-3.78 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.14 (2H, q, J = 7.3 Hz), 4.87-4.97 (1H, m), 6.56 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS m/z: 663 (M+H)$^+$.
S4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.65 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.17-2.39 (21H, m), 3.34-3.44 (2H, m), 3.67-3.77 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.87-4.97 (1H, m), 6.56 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.78-6.82 (2H, m), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.33 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz), 7.90 (1H, d, J = 2.4 Hz). MS m/z: 635 (M+H)$^+$.
T1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.88 (6H, s), 1.06-1.19 (2H, m), 1.16 (3H, s), 1.38-2.36 (19H, m), 3.35-3.46 (2H, m), 3.66-3.78 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.04-4.14 (1H, m), 5.13 (2H, s), 6.75 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.31-7.40 (5H, m). MS m/z: 721 (M+H)$^+$
T2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.08-1.22 (2H, m), 1.16 (3H, s), 1.40-2.39 (19H, m), 3.35-3.46 (2H, m), 3.66-3.77 (2H, m), 3.79 (3H, s), 4.07-4.16 (1H, m), 6.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 634 (M+H)$^+$

[0891]

[表17]

Ex	Data
U1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.67 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.55-1.68 (3H, m), 1.73-1.83 (1H, m), 2.08-2.16 (2H, m), 2.26-2.32 (1H, m), 2.40-2.48 (1H, m), 3.50 (2H, s), 3.71-3.84 (5H, m), 5.03 (2H, s), 6.83-6.89 (4H, m), 7.07 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.25-7.45 (5H, m). MS m/z: 460 $(M+H)^+$.
U2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ:0.65 (3H, s), 0.96-1.37 (6H, m), 1.50-1.81(7H, m), 2.01-2.24 (2H, m), 2.49-2.81 (1H, m), 3.00-3.15 (1H, m), 3.64- 3.77 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.21-4.44 (2H, m), 5.04 (2H, s), 6.11 (1H, t, J = 56.7 Hz), 6.77-6.94 (6H, m), 7.04-7.18 (2H, m), 7.30-7.47 (5H, m). MS m/z: 589 $(M+H)^+$.
U3	MS m/z: 490 $(M+H)^+$.
U4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.05 (9H, s), 1.18-1.33 (2H, m), 1.40-1.76 (7H, m), 2.46 (3H, s), 3.90 (2H, d, J = 6.7 Hz), 3.98 (1H, brs), 7.09- 7.47 (8H, m), 7.63 (4H, d, J = 6.7 Hz), 7.82 (2H, d, J = 7.9 Hz).
U5	NMR (CDCl3) δ: 1.05 (9H, s), 1.21-1.41 (2H, m), 1.48-1.74 (7H, m), 2.12 (3H, s), 2.49 (2H, d, J=6.7 Hz), 4.01 (1H, brs), 7.34- 7.47 (6H, m), 7.68 (4H, d, J=6.3 Hz).
U6	NMR (CDCl3) δ: 1.09 (9H, s), 1.34- 1.47 (2H, m), 1.62- 1.85 (6H, m), 1.96 (1H, m), 2.55 (1H, dd, J = 12.7, 9.6 Hz), 2.61 (3H, s), 2.79 (1H, dd, J = 12.7, 4.7 Hz), 4.04 (1H, brs), 7.34- 7.49 (6H, m), 7.67 (4H, d, J = 6.3 Hz).
U7	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.09 (9H, s), 1.34- 1.46 (2H, m), 1.62- 1.81 (6H, m), 2.12 (1H, m), 3.22 (1H, dd, J = 14.1, 6.3 Hz), 3.28 (3H, s), 3.45 (1H, dd, J = 14.1, 6.3 Hz), 4.00 (1H, brs), 5.15 (2H, s), 7.30- 7.53 (11H, m), 7.62- 7.69 (4H, m).
U8	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.57- 1.82 (8H, m), 2.21 (1H, m), 3.20 (1H, dd, J = 14.3, 6.5 Hz), 3.28 (3H, s), 3.43 (1H, dd, J = 14.1, 5.9 Hz), 4.02 (1H, brs), 5.15 (2H, s), 7.30- 7.44 (5H, m).
U9	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.33-1.36 (1H, m), 1.55-1.78 (8H, m), 2.14-2.24 (1H, m), 3.18 (1H, dd, J = 14.3, 6.5 Hz), 3.25 (3H, s), 3.41 (1H, dd, J = 14.3, 6.5 Hz), 3.97-4.02 (1H, m), 5.13 (2H, s), 7.27-7.42 (5H, m).
U10	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.65 (3H, s), 0.93- 1.36 (11H, m), 1.39- 1.82 (6H, m), 2.02-2.25 (7H, m), 2.65 (1H, brs), 3.07 (1H, m), 3.16 (1H, dd, J = 14.1, 6.3 Hz), 3.26 (3H, s), 3.43 (1H, dd, J = 14.1, 5.9 Hz), 3.63- 3.78 (2H, m), 3.89 (3H, s), 4.10 (1H, m), 4.21- 4.40 (2H, m), 5.13 (2H, s), 6.10 (1H, t, J = 56.5 Hz), 6.71 (2H, d, J = 8.2 Hz), 6.79-6.90 (4H, m), 7.13 (2H, d, J = 7.8 Hz), 7.27-7.43 (5H, m). MS m/z: 819 $(M+Na)^+$.

[0892]

[表18]

Ex	Data
D11	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.65 (3H, s), 0.93- 1.37 (11H, m), 1.44- 1.81 (6H, m), 1.90-2.25 (7H, m), 2.49-2.78 (2H, m), 2.93-3.14 (6H, m), 3.61- 3.78 (2H, m), 3.81 (3H, s), 4.12 (1H, m), 4.22- 4.42 (2H, m), 6.10 (1H, t, J = 55.5 Hz), 6.76 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.79-6.91 (4H, m), 7.06-7.19 (2H, m). MS m/z: 663 (M+H)$^+$.
V1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 1.47 (9H, s), 1.73-1.90 (1H, m), 2.06-2.17 (1H, m), 2.46-2.61 (5H, m), 6.02-6.11 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J = 7.7 Hz, 7.9 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 1.5 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 9.95 (1H, d, J = 1.8 Hz).
V2	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 1.47 (9H, s), 1.73-1.90 (1H, m), 2.06-2.17 (1H, m), 2.46-2.61 (5H, m), 6.02-6.11 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J = 7.7 Hz, 7.9 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 1.5 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 9.95 (1H, d, J = 1.8 Hz).
V3	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 1.47 (9H, s), 1.73-1.90 (1H, m), 2.06-2.17 (1H, m), 2.46-2.61 (5H, m), 6.02-6.11 (1H, m), 7.40 (1H, dd, J = 7.7 Hz, 7.9 Hz), 7.53 (1H, dd, J = 10.4 Hz, 1.5 Hz), 7.61 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 9.95 (1H, d, J = 1.8 Hz).
V4	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.94 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.44-1.66 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.66-1.93 (3H, m), 2.02-2.16 (3H, m), 2.23-2.34 (1H, m), 2.34-2.50 (6H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 3.46 (2H, dd, J = 16.4, 14.6 Hz), 3.64-3.80 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.88-5.94 (1H, m), 6.75-6.87 (4H, m), 7.03-7.13 (3H, m).
V5	MS m/z: 629 (M+H)$^+$.
W1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 1.47 (9H, s), 1.77-1.88 (1H, m), 2.13-2.21 (1H, m), 2.43-2.59 (5H, m), 6.27-6.31 (1H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.98 (1H, s). MS m/z: 287 (M+H)$^+$.
W2	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 1.47 (9H, s), 1.77-1.88 (1H, m), 2.13-2.21 (1H, m), 2.43-2.59 (5H, m), 6.27-6.31 (1H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.98 (1H, s).
W3	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 1.47 (9H, s), 1.77-1.88 (1H, m), 2.13-2.21 (1H, m), 2.43-2.59 (5H, m), 6.27-6.31 (1H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.83 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.98 (1H, s).
W4	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.44-1.64 (11H, m), 1.69-1.92 (3H, m), 2.04-2.18 (3H, m), 2.24-2.56 (9H, m), 3.43-3.51 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.08-6.11 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.06-7.11 (4H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 658 (M+H)$^+$.
W5	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.35 (1H, t, J = 5.5 Hz), 1.40-1.64 (3H, m), 1.69-1.77 (1H, m), 1.83-1.93 (3H, m), 1.94-2.14 (4H, m), 2.25-2.40 (4H, m), 2.45-2.51 (2H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 3.57-3.79 (7H, m), 6.09-6.13 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.07-7.12 (4H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.0 Hz). MS m/z: 588 (M+H)$^+$.

[0893]

[表19]

Ex	Data
X1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.44-1.66 (4H, m), 1.67-1.79 (1H, m), 1.81-1.93 (1H, m), 1.94-2.22 (5H, m), 2.22-2.57 (6H, m), 3.04 (3H, s), 3.45 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.50 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.64-3.80 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.19 (2H, d, J = 6.1 Hz), 6.04-6.11 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.06-7.13 (4H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 686 $(M+H)^+$.
X2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.32-1.66 (4H, m), 1.56 (9H, s), 1.66-1.79 (1H, m), 1.79-1.93 (3H, m), 1.93-2.03 (1H, m), 2.03-2.14 (2H, m), 2.21-2.51 (12H, m), 3.38-3.54 (6H, m), 3.64-3.80 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.07-6.12 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.08 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z: 756 $(M+H)^+$.
Y1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.46 (9H, s), 2.19-2.26 (1H, m), 2.62-2.74 (1H, m), 2.76-2.86 (1H, m), 2.89-2.97 (1H, m), 3.25 (2H, t, J = 5.8 Hz), 3.35-3.43 (5H, m), 3.98 (1H, br s), 4.81 (1H, br s), 5.17 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 6.32-6.36 (2H, m), 6.60 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.04 (1H, s). MS m/z: 362 $(M-tBu+H)^+$.
Y2	^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 1.92-2.02 (1H, m), 2.54-2.73 (2H, m), 2.83-3.05 (3H, m), 3.26-3.37 (5H, m), 5.28 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 6.40-6.46 (1H, m), 6.55-6.59 (1H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.87-8.03 (3H, m), 11.08 (1H, s). MS m/z: 318 $(M+H)^+$.
Y3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.44-1.54 (1H, m), 1.91-2.02 (2H, m), 2.13-2.24 (1H, m), 2.36 (2H, d, J = 7.3 Hz), 2.39-2.48 (1H, m), 2.48-2.56 (2H, m), 3.71 (3H, s), 6.24-6.27 (1H, m), 7.53 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.98 (1H, s). MS m/z: 259 $(M+H)^+$.
Y4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.42-1.65 (5H, m), 1.68-1.78 (1H, m), 1.82-1.99 (3H, m), 2.04-2.23 (3H, m), 2.25-2.42 (6H, m), 2.45-2.50 (3H, m), 3.43-3.52 (2H, m), 3.67-3.76 (4H, m), 3.78 (3H, s), 6.04-6.08 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 9.7 Hz), 7.08 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.10 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9.7 Hz). MS m/z: 630 $(M+H)^+$.
Y5	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.43-1.77 (3H, m), 1.82-2.24 (4H, m), 2.25-2.51 (7H, m), 3.43-3.51 (2H, m), 3.64-3.76 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.05-6.09 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.25 (7H, d, J = 9.1 Hz). MS m/z: 616 $(M+H)^+$.

[0894]

[表20]

Ex	Data
Y6	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.39-1.80 (4H, m), 1.80-1.99 (4H, m), 2.04-2.14 (3H, m), 2.14-2.49 (10H, m), 2.62-2.74 (1H, m), 2.75-2.86 (1H, m), 2.88-2.98 (1H, m), 3.26-3.32 (2H, m), 3.37 (3H, s), 3.40-3.62 (4H, m), 3.64-3.76 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.16 (1H, dd, J = 12.5, 5.2 Hz), 5.82-5.87 (1H, m), 6.05-6.07 (1H, m), 6.32-6.38 (2H, m), 6.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.07-7.14 (4H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.14 (1H, s). MS m/z: 915 (M+H)$^+$.
Z1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.48 (9H, s), 1.87-1.96 (2H, m), 2.03-2.10 (2H, m), 2.52-2.59 (2H, m), 2.78-2.85 (2H, m), 3.16 (2H, s), 4.44-4.52 (1H, m), 6.99 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.87 (1H, s). MS m/z: 320 (M+H)$^+$.
Z2	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.45-1.65 (12H, m), 1.67-1.77 (1H, m), 1.81-1.90 (3H, m), 1.97-2.15 (4H, m), 2.23-2.37 (3H, m), 2.46-2.55 (2H, m), 2.78-2.85 (2H, m), 3.15 (2H, s), 3.36-3.45 (2H, m), 3.66-3.82 (5H, m), 4.26-4.33 (1H, m), 6.77 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 691 (M+H)$^+$.
Z3	MS m/z: 635 (M+H)$^+$.
Z4	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.00 (9H, s), 0.91-0.97 (2H, m), 2.23-2.31 (1H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.72-2.82 (1H, m), 3.03-3.13 (1H, m), 3.59-3.64 (2H, m), 4.63-4.75 (1H, m), 5.20-5.29 (2H, m).
Z5	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.00 (9H, s), 0.92-0.98 (2H, m), 2.20-2.29 (1H, m), 2.67-2.80 (1H, m), 2.85-2.94 (1H, m), 3.05-3.12 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.60-3.69 (2H, m), 5.21-5.32 (3H, m), 6.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.12 (1H, t, J = 8.2 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 407 (M-C2H4+H)+.
Z6	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.00 (9H, s), 0.93-0.99 (2H, m), 2.15-2.22 (1H, m), 2.67-2.79 (1H, m), 2.80-2.91 (1H, m), 3.00-3.07 (1H, m), 3.61-3.68 (2H, m), 3.71-3.76 (5H, m), 5.18 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 5.27 (1H, d, J = 9.2 Hz), 5.31 (1H, d, J = 9.2 Hz), 6.29 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.46 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.85 (1H, t, J = 8.2 Hz). MS m/z: 427 (M+Na)$^+$.
Z7	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.00 (9H, s), 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 0.96 (2H, t, J = 8.5 Hz), 1.16 (3H, s), 1.47-1.64 (3H, m), 1.68-1.78 (1H, m), 1.82-1.95 (3H, m), 2.00-2.15 (4H, m), 2.18-2.36 (4H, m), 2.58-2.80 (3H, m), 2.82-2.99 (3H, m), 3.02-3.10 (1H, m), 3.26 (2H, s), 3.37-3.47 (2H, m), 3.62-3.77 (7H, m), 3.80 (3H, s), 4.35-4.41 (1H, m), 5.21 (1H, dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 5.27 (1H, d, J = 9.1 Hz), 5.31 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.67 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.79 (2H, d, J = 6.1 Hz), 6.81 (2H, d, J = 6.1 Hz), 7.01-7.13 (5H, m), 7.20 (1H, d, J = 7.9 Hz), 9.29 (1H, s).

[0895]

[表21]

Ex	Data
Z8	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.43-1.66 (3H, m), 1.68-1.78 (1H, m), 1.82-1.96 (3H, m), 1.99-2.16 (4H, m), 2.19-2.38 (4H, m), 2.56-3.00 (7H, m), 3.26 (2H, s), 3.37-3.47 (2H, m), 3.62-3.84 (8H, m), 4.34-4.43 (1H, m), 5.20 (1H, dd, J = 12.5, 5.2 Hz), 6.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.79 (2H, d, J = 6.7 Hz), 6.81 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.03-7.14 (5H, m), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.12 (1H, s), 9.29 (1H, s). MS m/z: 891 (M+H)$^+$.
AA1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz), 3.70 (2H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 7.35-7.37 (1H, m), 7.42-7.47 (1H, m), 7.52-7.58 (2H, m), 7.73-7.78 (2H, m), 7.94-7.98 (2H, m), 10.06 (1H, s). MS m/z: 269 (M+H)$^+$.
AA2	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.66 (3H, s), 0.93-0.96 (6H, m), 1.16 (3H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.1 Hz), 1.48-1.66 (3H, m), 1.71-1.79 (1H, m), 1.86-1.95 (1H, m), 2.06-2.15 (2H, m), 2.28-2.44 (3H, m), 3.54 (2H, dd, J = 17.3, 13.7 Hz), 3.67-3.77 (7H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.77-6.81 (2H, m), 7.09-7.12 (2H, m), 7.19-7.23 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.38-7.42 (1H, m), 7.45-7.52 (4H, m). MS m/z: 640 (M+H)$^+$.
AA3	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.66 (3H, s), 0.93-0.96 (6H, m), 1.17 (3H, s), 1.48-1.66 (3H, m), 1.71-1.79 (1H, m), 1.86-1.94 (1H, m), 2.06-2.14 (2H, m), 2.38-2.43 (3H, m), 3.53 (2H, dd, J = 17.0, 14.6 Hz), 3.68-3.77 (7H, m), 6.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.27 (1H, d, J = 6.1 Hz), 7.38-7.47 (3H, m), 7.49-7.52 (2H, m). MS m/z: 612 (M+H)$^+$.
AA4	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.66 (3H, s), 0.95 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.46-1.93 (6H, m), 2.07-2.44 (6H, m), 2.60-2.93 (3H, m), 3.20-3.35 (5H, m), 3.47-3.59 (4H, m), 3.65-3.77 (7H, m), 5.12-5.18 (1H, m), 5.87-5.93 (1H, m), 6.25-6.30 (2H, m), 6.57 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.78 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.08-7.23 (3H, m), 7.39-7.54 (5H, m), 8.31 (1H, s). MS m/z: 911 (M+H)$^+$.
AB1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.36 (3H, t, J = 7.5 Hz), 2.05-2.21 (4H, m), 2.89 (2H, t, J = 7.0 Hz), 3.22 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.30 (2H, q, J = 7.5 Hz). MS m/z: 228 (M+H)$^+$.
AB2	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.02 (6H, s), 1.65-1.82 (6H, m), 1.89-2.00 (2H, m), 2.25-2.33 (4H, m), 2.43 (2H, s), 3.81 (3H, s), 6.89 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.22 (2H, d, J = 9.1 Hz). MS m/z: 304 (M+H)$^+$.
AB3	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.95 (2H, tt, J = 12.5, 4.2 Hz), 2.10 (2H, tt, J = 10.0, 3.0 Hz), 2.56-2.61 (2H, m), 2.81-2.86 (2H, m), 3.30 (2H, s), 3.77 (3H, s), 4.49-4.54 (1H, m), 7.02 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.90 (1H, s). MS m/z: 278 (M+H)$^+$.

[0896]

[表22]

Ex	Data
AD4	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.90 (6H, s), 1.62-1.72 (6H, m), 1.82-1.92 (4H, m), 1.99-2.07 (2H, m), 2.10-2.17 (4H, m), 2.36 (2H, s), 2.48-2.55 (2H, m), 2.78-2.84 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.42 (2H, s), 3.74 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.28-4.34 (1H, m), 6.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.13 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 655 $(M+H)^+$.
AE5	MS m/z: 641 $(M+H)^+$.
AE6	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.90 (6H, s), 1.60-1.82 (6H, m), 1.82-1.98 (4H, m), 1.98-2.39 (9H, m), 2.55-3.04 (7H, m), 3.26 (2H, s), 3.43 (2H, s), 3.66 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.34-4.44 (1H, m), 5.19 (1H, dd, J = 12.5, 5.2 Hz), 6.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.84 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.03-7.09 (3H, m), 7.13 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.02 (1H, s), 9.29 (1H, s). MS m/z: 897 $(M+H)^+$.
AC1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.36 (3H, t, J = 7.0 Hz), 2.80 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.19 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.80 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.88 (2H, t, J = 5.5 Hz), 4.29 (2H, q, J = 7.1 Hz).
AC2	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.03 (6H, s), 1.73-1.87 (4H, m), 2.09-2.16 (2H, m), 2.25-2.31 (2H, m), 2.43 (2H, s), 3.51-3.59 (2H, m), 3.74-3.83 (5H, m), 6.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.18 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 360 $(M+H)^+$.
AC3	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.90 (6H, s), 1.68-1.79 (4H, m), 1.82-1.94 (2H, m), 1.96-2.14 (6H, m), 2.37 (2H, s), 2.48-2.54 (2H, m), 2.77-2.84 (2H, m), 3.27 (2H, s), 3.43 (2H, s), 3.48-3.56 (2H, m), 3.67-3.76 (5H, m), 3.80 (3H, s), 4.28-4.34 (1H, m), 6.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 621 $(M+H)^+$
AC4	MS m/z: 607 $(M+H)^+$
AC5	MS m/z: 993 $(M+H)^+$
AC6	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.91 (6H, s), 1.68-1.80 (4H, m), 1.84-1.95 (2H, m), 1.96-2.15 (6H, m), 2.20-2.28 (1H, m), 2.38 (2H, s), 2.56-2.66 (2H, m), 2.69-2.89 (2H, m), 2.89-3.01 (3H, m), 3.26 (2H, s), 3.45 (2H, s), 3.47-3.57 (2H, m), 3.64-3.74 (5H, m), 3.80 (3H, s), 4.35-4.43 (1H, m), 5.19 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 6.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.04-7.12 (5H, m), 7.31 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.04 (1H, s), 9.29 (1H, s). MS m/z: 863 $(M+H)^+$

[0897]

[表23]

Ex	Data
AD1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.46-1.65 (2H, m), 1.67-1.78 (5H, m), 1.81-1.91 (1H, m), 1.93-2.01 (2H, m), 2.05-2.14 (2H, m), 2.20-2.35 (4H, m), 2.37-2.46 (2H, m), 2.52-2.69 (4H, m), 2.72-2.88 (2H, m), 2.93-3.00 (1H, m), 3.18 (2H, s), 3.36-3.46 (2H, m), 3.64-3.83 (9H, m), 4.63-4.68 (1H, m), 5.19 (1H, dd, J = 12.1, 5.5 Hz), 6.64-6.71 (3H, m), 6.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02-7.13 (5H, m), 7.39 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.01 (1H, s), 9.32 (1H, s). MS m/z: 931 $(M+H)^+$.
AE1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.45-1.69 (3H, m), 1.67-2.01 (7H, m), 2.03-2.15 (2H, m), 2.20-2.64 (10H, m), 2.66-2.90 (2H, m), 2.91-3.01 (1H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.37-3.48 (5H, m), 3.65-3.82 (6H, m), 4.61-4.70 (1H, m), 5.20 (1H, dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 6.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.72 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.90-6.98 (1H, m), 7.04 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.71 (1H, s), 8.02 (1H, s), 9.22 (1H, s). MS m/z: 931 $(M+H)^+$.
AF1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.43-1.65 (2H, m), 1.66-1.92 (5H, m), 1.93-2.03 (2H, m), 2.03-2.17 (2H, m), 2.18-2.67 (11H, m), 2.76-2.99 (2H, m), 3.07-3.17 (2H, m), 3.35-3.46 (3H, m), 3.63-3.81 (6H, m), 4.34 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.48 (1H, d, J = 15.9 Hz), 4.60-4.70 (1H, m), 5.21 (1H, dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 6.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24-7.35 (1H, m), 7.84 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, s), 8.18 (1H, s), 9.52 (1H, s). MS m/z: 916 $(M+H)^+$.
AG1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.83-1.93 (1H, m), 2.18-2.25 (1H, m), 2.46-2.68 (5H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.3 Hz), 6.28-6.32 (1H, m), 7.53 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.83 (2H, d, J = 7.9 Hz), 9.99 (1H, s). MS m/z: 259 $(M+H)^+$.
AG2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.46-1.65 (3H, m), 1.68-1.78 (1H, m), 1.80-1.91 (2H, m), 2.05-2.14 (2H, m), 2.16-2.23 (1H, m), 2.25-2.35 (1H, m), 2.36 (2H, s), 2.43-2.54 (4H, m), 2.56-2.65 (1H, m), 3.45 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.50 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.66-3.75 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.08-6.12 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.09 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.10 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9.1 Hz). MS m/z: 630 $(M+H)^+$.
AG3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.35 (1H, t, J = 5.5 Hz), 1.39-1.65 (3H, m), 1.68-1.78 (1H, m), 1.82-2.14 (6H, m), 2.25-2.41 (4H, m), 2.43-2.53 (2H, m), 3.45 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.50 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.57-3.81 (8H, m), 6.09-6.13 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 588 $(M+H)^+$.

[0898]

[表24]

Ex	Data
AG4	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.46-1.64 (3H, m), 1.69-1.78 (1H, m), 1.83-1.93 (1H, m), 1.97-2.19 (6H, m), 2.24-2.45 (4H, m), 2.46-2.54 (2H, m), 3.04 (3H, s), 3.45 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.50 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.65-3.75 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.19 (2H, d, J = 6.7 Hz), 6.05-6.09 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz), MS m/z: 666 $(M+H)^+$.
AG5	MS m/z: 656 $(M+H)^+$.
AG6	^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ : 1.97-2.10 (1H, m), 2.36-2.50 (1H, m), 2.57-2.69 (1H, m), 2.86-2.99 (1H, m), 4.50 (1H, d, J = 18.0 Hz), 4.62 (1H, d, J = 18.0 Hz), 5.18 (1H, dd, J = 13.4, 5.5 Hz), 7.97 (2H, s), 7.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.32 (1H, dd, J = 7.9, 1.2 Hz), 8.48 (1H, d, J = 1.2 Hz), 11.06 (1H, s), MS m/z: 467 $(M+H)^+$.
AG7	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.88-0.93 (6H, m), 1.16 (3H, s), 1.36-1.67 (3H, m), 1.68-2.15 (7H, m), 2.20-2.61 (14H, m), 2.81-3.00 (2H, m), 3.36-3.52 (4H, m), 3.64-3.93 (8H, m), 4.39 (1H, d, J = 16.4 Hz), 4.54 (1H, d, J = 16.4 Hz), 5.24 (1H, dd, J = 13.4, 4.9 Hz), 6.08-6.12 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.07-7.12 (4H, m), 7.24-7.29 (2H, m), 7.51 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.54 (1H, s), 7.91-7.96 (2H, m), MS m/z: 926 $(M+H)^+$.
AH1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : -0.03 (9H, s), 0.93 (2H, t, J = 8.3 Hz), 2.13-2.21 (1H, m), 2.63-2.75 (1H, m), 2.81-2.88 (1H, m), 2.99-3.06 (1H, m), 3.58-3.66 (2H, m), 3.76 (3H, s), 5.18 (1H, dd, J = 12.7, 5.4 Hz), 5.25 (2H, q, J = 9.8 Hz), 6.68 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.87 (1H, t, J = 8.1 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.3 Hz), MS m/z: 440 $[M(^{79}Br)-C_2H_4+H]^+$, 442 $[M(^{81}Br)-C_2H_4+H]^+$.
AH2	MS m/z: 634 $(M+Na)^+$.
AH3	MS m/z: 1071 $(M+H)^+$.
AH4	^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ : 0.55 (3H, s), 0.86 (6H, s), 1.06 (3H, s), 1.24-1.44 (2H, m), 1.46-1.61 (2H, m), 1.67-1.97 (5H, m), 2.00-2.16 (3H, m), 2.17-2.57 (12H, m), 2.58-2.80 (2H, m), 2.82-3.00 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.30-3.37 (2H, m), 3.44 (2H, s), 3.50-3.61 (2H, m), 3.65-3.84 (2H, m), 3.70 (3H, s), 5.43 (1H, dd, J = 12.2, 4.9 Hz), 6.08-6.14 (1H, m), 6.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.95 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.04 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.07-7.13 (1H, m), 7.16-7.22 (1H, m), 7.19 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz), 11.15 (1H, s), MS m/z: 941 $(M+H)^+$.
AI1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.58-1.84 (6H, m), 2.23-2.33 (2H, m), 2.58-2.67 (1H, m), 2.69-2.75 (1H, m), 4.20 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.36 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.81 (2H, d, J = 7.9 Hz), 9.97 (1H, s), MS m/z: 261 $(M+H)^+$.

[0899]

[表25]

Ex	Data
AI2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.28 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.63-1.69 (4H, m), 1.95-2.03 (2H, m), 2.09-2.18 (2H, m), 2.31-2.42 (1H, m), 2.57-2.68 (1H, m), 4.15 (2H, q, J = 7.0 Hz), 7.37 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.82 (2H, t, J = 3.9 Hz), 9.98 (1H, s), MS m/z: 261 (M+H)$^+$.
AI3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.44-1.80 (10H, m), 1.87 (1H, td, J = 12.5, 3.6 Hz), 2.03-2.14 (2H, m), 2.20-2.39 (5H, m), 2.47-2.55 (1H, m), 2.67-2.72 (1H, m), 3.43 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.48 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.65-3.81 (5H, m), 4.19 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.05-7.14 (6H, m), MS m/z: 622 (M+H)$^+$.
AI4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.66 (3H, s), 0.90 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.24-1.33 (1H, m), 1.42-1.93 (13H, m), 2.03-2.15 (2H, m), 2.23-2.39 (3H, m), 2.54-2.66 (1H, m), 3.43 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.49 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.65-3.81 (8H, m), 6.80 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.05-7.13 (6H, m), MS m/z: 590 (M+H)$^+$.
AI5	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.36-1.94 (11H, m), 2.02-2.14 (2H, m), 2.23-2.59 (7H, m), 3.42 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.47 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.65-3.83 (5H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.99-7.12 (6H, m), 9.79 (1H, s), MS m/z: 588 (M+H)$^+$.
AI6	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.66 (3H, s), 0.90 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.48-1.78 (21H, m), 1.83-1.98 (2H, m), 2.02-2.13 (2H, m), 2.23-2.45 (9H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 3.38-3.51 (6H, m), 3.65-3.82 (5H, m), 6.80 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.05-7.13 (6H, m), MS m/z: 758 (M+H)$^+$.
AI7	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.66 (3H, s), 0.90 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.42-1.79 (14H, m), 1.82-1.99 (2H, m), 2.03-2.14 (2H, m), 2.24-2.60 (10H, m), 2.84-2.94 (4H, m), 3.43 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.48 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.66-3.80 (4H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.04-7.14 (6H, m), MS m/z: 658 (M+H)$^+$.
AI8	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.65 (9H, s), 3.51 (3H, s), 7.14 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.67 (1H, s), 7.83 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 10.00 (1H, br s), MS m/z: 249 (M+H)$^+$.
AI9	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.65 (9H, s), 3.51 (3H, s), 7.14 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.67 (1H, s), 7.83 (1H, dd, J = 8.2, 1.5 Hz), 10.00 (1H, br s), MS m/z: 360 (M+H)$^+$.

[0900]

[表26]

Ex	Data
AI10	^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 2.00-2.04 (1H, m), 2.59-2.75 (2H, m), 2.85-2.90 (1H, m), 3.37 (3H, s), 5.42 (1H, dd, J = 12.5, 5.2 Hz), 7.21 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.67-7.72 (2H, m), 11.14 (1H, s), 12.77 (1H, br s). MS m/z: 304 (M+H)$^+$.
AI11	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.41-1.78 (13H, m), 1.82-1.98 (2H, m), 2.03-2.14 (2H, m), 2.19-2.60 (11H, m), 2.66-2.90 (2H, m), 2.93-3.02 (1H, m), 3.40-3.55 (6H, m), 3.64-3.84 (7H, m), 5.24 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 6.76-6.85 (3H, m), 7.05-7.18 (8H, m), 8.11 (1H, s). MS m/z: 943 (M+H)$^+$.
AJ1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.27 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.40-1.66 (7H, m), 1.67-1.78 (1H, m), 1.82-1.101 (1H, m), 1.92-2.00 (2H, m), 2.03-2.15 (4H, m), 2.24-2.40 (4H, m), 2.44-2.53 (1H, m), 3.44 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.49 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.64-3.82 (5H, m), 4.15 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.80 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.04-7.12 (6H, m). MS m/z: 632 (M+H)$^+$.
AJ2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.32 (1H, t, J = 5.5 Hz), 1.41-1.78 (8H, m), 1.82-1.98 (6H, m), 2.03-2.14 (2H, m), 2.24-2.51 (4H, m), 3.42-3.55 (4H, m), 3.66-3.81 (5H, m), 6.81 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.08 (4H, s), 7.10 (2H, d, J = 9.1 Hz). MS m/z: 590 (M+H)$^+$.
AJ3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.37-1.93 (10H, m), 1.99-2.20 (6H, m), 2.24-2.38 (4H, m), 3.44 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.49 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.64-3.84 (5H, m), 6.80 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.00-7.14 (6H, m), 9.69 (1H, s). MS m/z: 588 (M+H)$^+$.
AJ4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (6H, s), 0.97-1.11 (2H, m), 1.15 (3H, s), 1.37-1.78 (17H, m), 1.82-1.98 (5H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.15-2.21 (2H, m), 2.25-2.53 (7H, m), 3.38-3.52 (6H, m), 3.65-3.83 (5H, m), 6.80 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.04-7.15 (6H, m). MS m/z: 758 (M+H)$^+$.
AJ5	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (6H, s), 0.98-1.11 (2H, m), 1.15 (3H, s), 1.36-1.78 (10H, m), 1.83-1.98 (4H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.14-2.20 (2H, m), 2.24-2.54 (7H, m), 2.83-2.90 (4H, m), 3.43 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.48 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.65-3.82 (5H, m), 6.80 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.03-7.13 (6H, m). MS m/z: 658 (M+H)$^+$.
AJ6	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (6H, s), 0.99-1.12 (2H, m), 1.15 (3H, s), 1.37-1.77 (10H, m), 1.82-1.98 (4H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.17-2.61 (11H, m), 2.66-2.90 (2H, m), 2.93-3.02 (1H, m), 3.38-3.59 (6H, m), 3.64-3.88 (6H, m), 5.24 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 6.77-6.83 (3H, m), 7.06-7.18 (8H, m), 8.08 (1H, s). MS m/z: 943 (M+H)$^+$.

[0901]

[表27]

Ex	Data
AK1	MS m/z: 271 (M-tBu+H)+.
AK2	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.53 (9H, s), 2.79-2.87 (2H, m), 2.91 (3H, d, J = 5.1 Hz), 3.59-3.69 (2H, m), 4.50-4.60 (2H, m), 4.70-4.80 (1H, m), 6.61-6.72 (1H, m), 7.06-7.16 (1H, m), 7.80-7.91 (1H, m). MS m/z: 328 (M-tBu+H)+.
AK3	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.53 (9H, s), 2.86-2.97 (2H, m), 3.62-3.76 (2H, m), 3.71 (3H, s), 5.02-5.05 (2H, m), 6.83-6.96 (2H, m), 8.22-8.36 (1H, m). MS m/z: 304 (M+H)+
AK4	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.54 (9H, s), 2.88-2.97 (2H, m), 3.63-3.78 (2H, m), 3.73-3.82 (3H, m), 5.08 (2H, s), 5.29-5.52 (4H, m), 6.51-6.57 (2H, m), 6.77-6.85 (1H, m), 7.24-7.31 (6H, m), 7.36-7.46 (4H, m), 7.60 (1H, d, J = 8.2 Hz). MS m/z: 593 (M+H)+.
AK5	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.53 (9H, s), 2.21-2.30 (1H, m), 2.69-3.02 (5H, m), 3.60-3.79 (5H, m), 4.99-5.07 (2H, m), 5.18-5.27 (1H, m), 6.67 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.03 (1H, s). MS m/z: 359 (M-tBu+H)+.
AK6	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.46 (9H, s), 1.58-1.64 (4H, m), 1.96-2.01 (2H, m), 2.42-2.49 (2H, m), 3.30-3.35 (2H, m), 3.37-3.41 (2H, m), 4.73-4.81 (1H, m), 6.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.88 (1H, s). MS m/z: 290 (M-tBu+H)+.
AK7	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.46 (9H, s), 1.69-1.74 (4H, m), 1.92-1.99 (2H, m), 2.39-2.57 (6H, m), 3.10 (2H, s), 4.70-4.78 (1H, m), 6.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.87 (1H, s). MS m/z: 360 $(M+H)^+$.
AK8	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.42-1.64 (12H, m), 1.66-1.76 (5H, m), 1.80-1.95 (3H, m), 2.04-2.14 (2H, m), 2.22-2.57 (9H, m), 3.09 (2H, s), 3.38 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.43 (1H, d, J = 14.0 Hz), 3.66-3.82 (5H, m), 4.58-4.68 (1H, m), 6.66 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 731 $(M+H)^+$.
AK9	MS m/z: 675 $(M+H)^+$.
AK10	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.67 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.43-1.77 (12H, m), 1.77-1.97 (3H, m), 2.04-2.16 (2H, m), 2.18-2.51 (7H, m), 2.69-3.00 (5H, m), 3.23-3.29 (2H, m), 3.41 (2H, d, J = 4.3 Hz), 3.68-3.85 (9H, m), 4.58-4.67 (1H, m), 5.07-5.26 (2H, m), 5.37-5.41 (1H, m), 6.63-6.69 (3H, m), 6.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.87 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.6 Hz), 8.01 (1H, s). MS m/z: 971 $(M+H)^+$
AL1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.51 (4.5H, s), 1.53 (4.5H, s), 4.52-4.68 (6H, m), 7.26 (1H, d, J = 26.6 Hz). MS m/z: 291 [M(^{79}Br ^{79}Br)-Boc+H]$^+$, 293 [M(^{79}Br ^{81}Br)-Boc+H]$^+$, 295 [M(^{81}Br ^{81}Br)-Boc+H]$^+$.

[0902]

[表28]

Ex	Data
AL2	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.51 (4.5H, s), 1.53 (4.5H, s), 4.07 (2H, s), 4.54-4.70 (4H, m), 6.69 (1H, dd, J = 8.2, 5.5 Hz), 6.94 (0.5H, d, J = 8.2 Hz), 6.99 (0.5H, d, J = 7.8 Hz). MS m/z: 257 [M(^{79}Br)-tBu+H]$^+$, 259 [M(^{81}Br)-tBu+H]$^+$.
AL3	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.51-1.58 (9H, m), 2.29-2.30 (1H, m), 2.69-3.02 (3H, m), 3.53-3.59 (3H, m), 4.63-4.72 (2H, m), 4.92-5.05 (2H, m), 5.19-5.24 (1H, m), 6.73 (1H, dd, J = 11.7, 4.7 Hz), 6.90-7.02 (1H, m), 7.98-8.08 (1H, m). MS m/z: 401 (M+H)$^+$.
AL4	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.67 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.44-1.98 (12H, m), 2.03-2.60 (12H, m), 2.69-3.02 (2H, m), 3.20-3.28 (2H, m), 3.41 (2H, d, J = 3.9 Hz), 3.58 (3H, s), 3.58-3.77 (3H, m), 3.80 (3H, s), 4.59-5.32 (5H, m), 6.67 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.73-6.79 (1H, m), 6.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.94-7.01 (1H, m), 7.04 (2H, d, J = 8.2 Hz), 7.11 (2H, d, J = 9.0 Hz), 8.00 (1H, s). MS m/z: 957 (M+H)$^+$.
AM1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.68 (3H, s), 1.04 (3H, s), 1.05 (3H, s), 1.18 (3H, s), 1.53-1.67 (4H, m), 1.72-1.81 (1H, m), 2.10-2.18 (2H, m), 2.26-2.33 (1H, m), 2.36-2.44 (1H, m), 2.46 (2H, s), 3.72-3.82 (2H, m), 6.69 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 374 (M+H)$^+$.
AM2	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.69 (3H, s), 0.93 (3H, s), 0.98 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.40 (9H, s), 1.54-1.75 (3H, m), 2.06-2.12 (1H, m), 2.22-2.29 (1H, m), 2.41-2.51 (1H, m), 2.80-2.97 (1H, m), 2.98-3.09 (1H, m), 3.16-3.25 (2H, m), 3.74-3.82 (2H, m), 4.71 (1H, s), 6.81 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.11-7.17 (2H, m). MS m/z: 374 (M-Boc+H)$^+$.
AM3	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.69 (3H, s), 0.93 (3H, s), 0.98 (3H, s), 1.20 (3H, s), 1.37-1.44 (9H, m), 1.57-1.77 (4H, m), 2.09-2.14 (1H, m), 2.24-2.31 (1H, m), 2.38-2.48 (1H, m), 2.76-3.25 (3H, m), 3.76-3.81 (2H, m), 6.49 (1H, t, J = 73.8 Hz), 7.11 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.26-7.31 (2H, m). MS m/z: 424 (M-Boc+H)$^+$.
AM4	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.66 (3H, s), 1.02 (6H, s), 1.20 (3H, s), 1.54-1.79 (4H, m), 2.03-2.11 (1H, m), 2.12-2.18 (1H, m), 2.30-2.44 (4H, m), 3.74-3.79 (2H, m), 6.52 (1H, t, J = 74.1 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 424 (M+H)$^+$.
AM5	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.64 (3H, s), 0.92 (6H, s), 1.17 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.51-1.69 (3H, m), 1.69-1.90 (3H, m), 2.04-2.16 (2H, m), 2.16-2.33 (2H, m), 2.33-2.41 (2H, m), 2.42-2.55 (4H, m), 2.56-2.65 (1H, m), 3.48 (2H, s), 3.70-3.73 (2H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.09-6.12 (1H, m), 6.44 (1H, t, J = 74.1 Hz), 7.00 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.08 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.18 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.25 (2H, d, J = 9.1 Hz).

[0903]

[表29]

Ex	Data
AM6	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.64 (3H, s), 0.93 (6H, s), 1.17 (3H, s), 1.34-1.60 (3H, m), 1.47 (9H, s), 1.60-1.93 (5H, m), 1.95-2.02 (1H, m), 2.04-2.14 (2H, m), 2.22-2.50 (12H, m), 3.41-3.49 (6H, m), 3.69-3.73 (2H, m), 6.09-6.12 (1H, m), 6.44 (1H, t, J = 74.1 Hz), 7.00 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.08 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 792 (M+H)$^+$.
AM7	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.00 (9H, s), 0.92-0.98 (2H, m), 2.18-2.26 (1H, m), 2.62-2.75 (1H, m), 2.82-2.92 (1H, m), 3.02-3.09 (1H, m), 3.42 (3H, s), 3.61-3.67 (2H, m), 5.19 (1H, dd, J = 12.6, 5.5 Hz), 5.25 (1H, d, J = 9.7 Hz), 5.30 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.65 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.16-7.20 (2H, m). MS m/z: 490 [M(^{79}Br)+Na]$^+$, 492 [M(^{81}Br)+Na]$^+$.
AM8	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.00 (9H, s), 0.91-1.00 (2H, m), 2.22-2.32 (1H, m), 2.68-2.83 (1H, m), 2.85-2.97 (1H, m), 3.05-3.14 (1H, m), 3.53 (3H, s), 3.60-3.71 (2H, m), 5.23-5.35 (3H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.44 (2H, s), 7.89 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.05 (1H, dd, J = 8.5, 1.2 Hz). MS m/z: 631 (M+Na)$^+$.
AM9	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.00 (9H, s), 0.64 (3H, s), 0.86-1.00 (6H, m), 1.17 (3H, s), 1.37-1.68 (6H, m), 1.68-1.95 (2H, m), 1.95-2.15 (4H, m), 2.18-2.59 (14H, m), 2.62-3.11 (3H, m), 3.45-3.49 (6H, m), 3.62-3.74 (5H, m), 5.20-5.34 (3H, m), 6.09-6.13 (1H, m), 6.43 (1H, t, J = 74.4 Hz), 6.78 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.99 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.05-7.19 (5H, m), 7.21-7.31 (3H, m). MS m/z: 1107 (M+H)$^+$.
AM10	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.64 (3H, s), 0.92 (6H, s), 1.17 (3H, s), 1.35-1.49 (1H, m), 1.49-1.95 (8H, m), 1.96-2.16 (3H, m), 2.20-2.57 (13H, m), 2.65-3.04 (3H, m), 3.22-3.91 (10H, m), 5.20-5.27 (1H, m), 6.08-6.13 (1H, m), 6.43 (1H, t, J = 74.4 Hz), 6.81 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.99 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.07 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.10-7.19 (3H, m), 7.25 (2H, d, J = 7.9 Hz), 8.05 (1H, s). MS m/z: 977 (M+H)$^+$.
AN1	MS m/z: 150 (M+H)$^+$.
AN2	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：3.52-3.55 (2H, m), 3.96 (1H, s), 4.00 (2H, dd, J = 5.7, 4.5 Hz), 6.41 (1H, t, J = 4.1 Hz), 6.54 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.86 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.24 (1H, s). MS m/z: 176 (M+H)$^+$.
AN3	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.67 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.46-1.77 (9H, m), 1.83-2.00 (5H, m), 2.03-2.15 (2H, m), 2.23-2.62 (9H, m), 3.35-3.57 (4H, m), 3.65-3.78 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.93-4.05 (2H, m), 4.11-4.19 (2H, m), 4.60-4.68 (1H, m), 6.39-6.54 (1H, m), 6.86 (2H, d, J = 8.6 Hz), 6.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.83-6.89 (1H, m), 7.00-7.06 (3H, m), 7.11 (2H, d, J = 9.0 Hz). MS m/z: 832 (M+H)$^+$.
AN4	MS m/z: 1073 (M+H)$^+$.

[0904]

[表30]

Ex	Data
AN5	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.67 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.45-2.15 (19H, m), 2.18-2.59 (5H, m), 2.66-3.03 (2H, m), 3.35-3.46 (4H, m), 3.66-3.78 (2H, m), 3.80 (3H, s), 3.99-4.23 (4H, m), 4.58-4.69 (1H, m), 5.16-5.25 (1H, m), 6.60-6.69 (3H, m), 6.81 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.00-7.07 (3H, m), 7.11 (2H, dd, J = 6.7, 2.0 Hz), 7.23-7.31 (1H, m), 8.00-8.08 (1H, m). MS m/z: 943 (M+H)$^+$.
AO1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 1.45 (9H, s), 2.15-2.35 (2H, m), 2.49 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.16-4.22 (1H, m), 5.36 (2H, s), 5.46 (1H, br s), 6.19 (1H, br s), 6.80 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.34-7.46 (5H, m), 8.11 (1H, dd, J = 9.1, 2.1 Hz), 8.63 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.93 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS m/z: 402 (M-tBu+H)$^+$.
AO2	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 1.38 (9H, s), 2.22 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.34-2.45 (1H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 5.10 (1H, dd, J = 9.7, 5.5 Hz), 5.35 (2H, s), 5.65 (1H, br s), 6.46 (1H, br s), 7.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.33-7.46 (5H, m), 7.75 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 9.24 (1H, s). MS m/z: 476 (M+Na)$^+$.
AO3	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 1.40 (9H, s), 2.14-2.28 (2H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 2.53-2.63 (1H, m), 3.47 (3H, s), 5.06 (1H, dd, J = 9.7, 6.1 Hz), 5.38 (2H, s), 5.48 (1H, br s), 6.42 (1H, br s), 7.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.72 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 490 (M+Na)$^+$.
AO4	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 1.41 (9H, s), 2.19-2.28 (2H, m), 2.37-2.47 (1H, m), 2.54-2.66 (1H, m), 3.50 (3H, s), 5.07-5.12 (1H, m), 5.61 (1H, br s), 6.45 (1H, br s), 7.24 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.74 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z: 400 (M+Na)$^+$.
AO5	MS m/z: 656 (M+H)$^+$.
AO6	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.21-1.76 (8H, m), 1.41 (9H, s), 1.79-1.95 (3H, m), 1.95-2.67 (20H, m), 3.39-3.55 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.66-3.82 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.07 (1H, dd, J = 9.7, 6.1 Hz), 5.36 (1H, br s), 6.08-6.13 (1H, m), 6.39 (1H, br s), 6.80 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.04-7.20 (7H, m), 7.26 (2H, d, J = 5.5 Hz). MS m/z: 1015 (M+H)$^+$.
AO7	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.65 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.35-1.67 (6H, m), 1.67-1.80 (1H, m), 1.80-1.95 (3H, m), 1.95-2.03 (1H, m), 2.03-2.16 (3H, m), 2.20-2.59 (13H, m), 2.65-2.79 (1H, m), 2.79-2.91 (1H, m), 2.92-3.02 (1H, m), 3.40-3.54 (5H, m), 3.63-3.85 (6H, m), 5.24 (1H, dd, J = 12.5, 5.2 Hz), 6.07-6.12 (1H, m), 6.77-6.83 (3H, m), 7.05-7.18 (6H, m), 7.22-7.29 (2H, m), 8.02-8.10 (1H, m). MS m/z: 941 (M+H)$^+$.
AP1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 1.45 (9H, s), 2.15-2.35 (2H, m), 2.49 (2H, t, J = 7.0 Hz), 4.16-4.22 (1H, m), 5.36 (2H, s), 5.46 (1H, br s), 6.19 (1H, br s), 6.80 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.34-7.46 (5H, m), 8.11 (1H, dd, J = 9.1, 2.1 Hz), 8.63 (1H, d, J = 6.1 Hz), 8.93 (1H, d, J = 2.1 Hz). MS m/z: 402 (M-tBu+H)$^+$.

[0905]

[表31]

Ex	Data
AP2	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.38 (9H, s), 2.22 (2H, t, J = 7.3 Hz), 2.34-2.45 (1H, m), 2.54-2.64 (1H, m), 5.10 (1H, dd, J = 9.7, 5.5 Hz), 5.35 (2H, s), 5.69 (1H, br s), 6.49 (1H, br s), 7.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.33-7.46 (5H, m), 7.75 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.87 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 9.37 (1H, s). MS m/z: 476 (M+Na)$^+$.
AP3	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.40 (9H, s), 2.14-2.28 (2H, m), 2.35-2.45 (1H, m), 2.53-2.63 (1H, m), 3.47 (3H, s), 5.06 (1H, dd, J = 9.7, 6.1 Hz), 5.38 (2H, s), 6.38 (1H, br s), 7.19 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.32-7.48 (5H, m), 7.72 (1H, s), 7.90 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 490 (M+Na)$^+$.
AP4	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.41 (9H, s), 2.19-2.28 (2H, m), 2.37-2.47 (1H, m), 2.54-2.66 (1H, m), 3.50 (3H, s), 5.07-5.12 (1H, m), 5.91 (1H, br s), 6.56 (1H, br s), 7.24 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.74 (1H, s), 7.92 (1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z: 490 (M+Na)$^+$.
AP5	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.65 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.35-1.80 (8H, m), 1.41 (9H, s), 1.80-1.94 (3H, m), 1.94-2.64 (20H, m), 3.41-3.54 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.63-3.83 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.06 (1H, dd, J = 9.4, 5.8 Hz), 5.37 (1H, br s), 6.07-6.14 (1H, m), 6.39 (1H, br s), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.05-7.19 (7H, m), 7.25 (2H, d, J = 5.5 Hz). MS m/z: 1015 (M+H)$^+$.
AP6	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.33-1.66 (6H, m), 1.66-1.79 (1H, m), 1.78-1.95 (3H, m), 1.95-2.03 (1H, m), 2.05-2.16 (2H, m), 2.20-2.62 (13H, m), 2.66-2.79 (1H, m), 2.85 (1H, dt, J = 22.3, 7.6 Hz), 2.93-3.02 (1H, m), 3.39-3.57 (6H, m), 3.62-3.86 (6H, m), 5.24 (1H, dd, J = 12.5, 5.2 Hz), 6.07-6.13 (1H, m), 6.78-6.83 (3H, m), 7.05-7.18 (6H, m), 7.23-7.29 (2H, m), 8.07 (1H, br s). MS m/z: 941 (M+H)$^+$.
AQ1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.66 (3H, s), 0.89 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.46-1.66 (5H, m), 1.69-1.91 (5H, m), 1.94-2.02 (2H, m), 2.02-2.21 (3H, m), 2.21-2.39 (3H, m), 2.39-2.48 (1H, m), 2.48-2.65 (3H, m), 2.69-2.96 (3H, m), 3.15 (2H, s), 3.36-3.46 (2H, m), 3.65-3.81 (6H, m), 4.61-4.79 (1H, m), 4.94-5.02 (1H, m), 6.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.81 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.05 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.98 (1H, s), 8.03-8.07 (2H, m), 9.72 (1H, s). MS m/z: 930 (M+H)$^+$.
AR1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.67 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.57-1.71 (3H, m), 1.73-2.04 (3H, m), 2.16 (1H, dd, J = 14.0, 2.4 Hz), 2.25-2.44 (5H, m), 2.74-2.84 (1H, m), 3.22-3.32 (1H, m), 3.74-3.85 (5H, m), 6.11 (1H, br s), 6.89 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 414 (M+H)$^+$.

[0906]

[表32]

Ex	Data
AR2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.67 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.53-1.69 (3H, m), 1.73-1.96 (5H, m), 2.09-2.22 (4H, m), 2.30-2.37 (1H, m), 2.39-2.47 (1H, m), 2.61 (2H, s), 3.72-3.85 (5H, m), 6.86 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (2H, d, J = 8.5 Hz), MS m/z: 400 (M+H)$^+$.
AR3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.66 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.28 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.47-1.68 (3H, m), 1.68-1.95 (7H, m), 2.00-2.30 (6H, m), 2.40-2.54 (6H, m), 2.55-2.67 (1H, m), 3.38-3.49 (2H, m), 3.66-3.76 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.17 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.08-6.12 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz), MS m/z: 642 (M+H)$^+$.
AR4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.66 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.44-1.66 (13H, m), 1.68-1.94 (8H, m), 1.95-2.17 (5H, m), 2.22-2.48 (12H, m), 3.39-3.49 (6H, m), 3.66-3.75 (2H, m), 3.79 (3H, s), 6.08-6.12 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.10 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.11 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.9 Hz), MS m/z: 768 (M+H)$^+$.
AR5	MS m/z: 668 (M+H)$^+$.
AR6	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.93-0.99 (2H, m), 1.16 (3H, s), 1.36-1.66 (8H, m), 1.67-1.95 (6H, m), 1.95-2.55 (17H, m), 2.64-2.76 (1H, m), 2.83-2.96 (1H, m), 3.02-3.10 (1H, m), 3.39-3.49 (6H, m), 3.61-3.81 (9H, m), 5.20-5.33 (3H, m), 6.08-6.12 (1H, m), 6.76-6.82 (3H, m), 7.07-7.17 (6H, m), 7.24-7.29 (2H, m), MS m/z: 1083 (M+H)$^+$.
AR7	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.65 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.42-1.69 (4H, m), 1.69-2.19 (12H, m), 2.19-2.56 (13H, m), 2.64-3.03 (3H, m), 3.39-3.88 (15H, m), 5.24 (1H, dd, J = 12.5, 5.2 Hz), 6.08-6.11 (1H, m), 6.77-6.85 (3H, m), 7.06-7.19 (6H, m), 7.23-7.30 (2H, m), 8.07 (1H, s), MS m/z: 953 (M+H)$^+$.
AS1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.00 (9H, s), 0.92-0.99 (2H, m), 2.22-2.29 (1H, m), 2.69-2.80 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.05-3.12 (1H, m), 3.50 (3H, s), 3.61-3.69 (2H, m), 5.22-5.34 (3H, m), 6.91 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.58-7.62 (2H, m), 9.95 (1H, s), MS m/z: 390 (M-C_2H_5+H)$^+$.
AS2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.00 (9H, s), 0.93-0.98 (2H, m), 2.18-2.25 (1H, m), 2.36-2.45 (1H, m), 2.64-2.77 (1H, m), 2.82-2.92 (1H, m), 3.01-3.10 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.49-3.54 (6H, m), 3.61-3.68 (2H, m), 5.13 (2H, s), 5.20-5.33 (3H, m), 6.70 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.97 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.03 (1H, s), 7.29-7.38 (5H, m), MS m/z: 622 (M+H)$^+$.
AS3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：2.22-2.27 (1H, m), 2.41 (3H, s), 2.67-2.98 (3H, m), 3.44 (3H, s), 3.48-3.56 (6H, m), 5.13 (2H, s), 5.21 (1H, dd, J = 12.5, 5.2 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.03 (1H, s), 7.29-7.39 (5H, m), 8.04 (1H, s), MS m/z: 492 (M+H)$^+$.

[0907]

[表33]

Ex	Data
AS4	MS m/z: 358 (M+H)+.
AS5	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.82-1.96 (1H, m), 2.09-2.19 (1H, m), 2.22-2.36 (2H, m), 2.34 (3H, s), 2.40-2.49 (2H, m), 2.67 (1H, tt, J = 11.5, 3.8 Hz), 4.19 (2H, q, J = 7.3 Hz), 5.58-5.64 (1H, m), 7.22 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.68 (1H, s), 9.96 (1H, s).
AS6	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.3 Hz), 1.45-1.66 (3H, m), 1.68-1.79 (1H, m), 1.80-1.93 (2H, m), 2.02-2.18 (3H, m), 2.21 (3H, s), 2.23-2.38 (5H, m), 2.39-2.46 (2H, m), 2.59-2.70 (1H, m), 3.45 (2H, dd, J = 19.4, 14.0 Hz), 3.65-3.81 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 5.50-5.56 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.92 (1H, s), 6.93 (2H, d, J = 6.7 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.5 Hz).
AS7	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.43-1.68 (5H, m), 1.68-1.82 (1H, m), 1.82-2.00 (3H, m), 2.00-2.16 (2H, m), 2.17-2.41 (10H, m), 2.41-2.63 (6H, m), 2.63-3.08 (4H, m), 3.34-3.52 (3H, m), 3.52-3.63 (2H, m), 3.63-3.87 (6H, m), 5.16-5.31 (1H, m), 5.50-5.62 (1H, m), 6.69-6.88 (3H, m), 6.88-7.17 (7H, m), 8.02-8.14 (1H, m). MS m/z: 955 (M+H)+.
AT1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.79-1.93 (1H, m), 2.15-2.26 (1H, m), 2.43-2.57 (4H, m), 2.58-2.69 (1H, m), 4.18 (2H, q, J = 7.1 Hz), 6.30-6.36 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 12.1 Hz), 7.29 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.81 (1H, t, J = 7.6 Hz), 10.31 (1H, s).
AT2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.66 (3H, s), 0.87 (3H, s), 0.88 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.49-1.69 (4H, m), 1.70-1.95 (3H, m), 2.06-2.25 (3H, m), 2.25-2.36 (1H, m), 2.36-2.40 (2H, m), 2.40-2.55 (4H, m), 2.55-2.66 (1H, m), 3.52 (2H, dd, J = 24.0, 14.3 Hz), 3.66-3.81 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.18 (1H, q, J = 7.1 Hz), 6.10-6.17 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.98 (1H, d, J = 12.1 Hz), 7.03 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.08 (1H, d, J = 7.3 Hz), 7.12 (2H, d, J = 9.1 Hz).
AT3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.66 (3H, s), 0.86 (3H, s), 0.87 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.44-2.65 (20H, m), 2.65-3.04 (4H, m), 3.39-3.62 (10H, m), 3.62-3.83 (7H, m), 5.10-5.31 (1H, m), 6.10-6.20 (1H, m), 6.68-6.88 (3H, m), 6.88-7.18 (7H, m), 7.99-8.11 (1H, m). MS m/z: 959 (M+H)+.
AU1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.65 (3H, s), 0.97 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.40-1.65 (3H, m), 1.71 (1H, td, J = 12.1, 3.6 Hz), 1.79-1.94 (2H, m), 2.03-2.19 (3H, m), 2.21-2.51 (7H, m), 2.67 (1H, tt, J = 11.8, 3.9 Hz), 3.44 (2H, s), 3.63-3.80 (2H, m), 3.77 (3H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.3 Hz), 5.74-5.82 (1H, m), 6.66 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 666 (M+H)+.

[0908]

[表34]

Ex	Data
AU2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.65 (3H, s), 0.97 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.44-1.66 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.66-1.79 (1H, m), 1.79-2.00 (3H, m), 2.05-2.17 (2H, m), 2.17-2.35 (3H, m), 2.35-2.51 (3H, m), 2.51-2.64 (1H, m), 2.79-2.94 (1H, m), 3.33-3.77 (12H, m), 3.78 (3H, s), 5.78-5.85 (1H, m), 6.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 806 (M+H)$^+$.
AU3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.92-1.00 (2H, m), 0.97 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.36-1.99 (6H, m), 2.02-2.35 (8H, m), 2.34-2.64 (8H, m), 2.64-2.79 (1H, m), 2.79-2.95 (2H, m), 3.00-3.11 (1H, m), 3.40-3.48 (5H, m), 3.52-3.81 (9H, m), 3.77 (3H, s), 5.23 (1H, dd, J = 13.7, 5.8 Hz), 5.29 (2H, q, J = 8.9 Hz), 5.78-5.85 (1H, m), 6.67 (2H, d, J = 7.9 Hz), 6.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.79 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.02-7.12 (3H, m). MS m/z: 1107 (M+H)$^+$.
AU4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.65 (3H, s), 0.97 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.40-1.79 (5H, m), 1.79-2.02 (3H, m), 2.02-2.19 (2H, m), 2.19-2.65 (12H, m), 2.65-2.91 (3H, m), 2.91-3.04 (1H, m), 3.37-3.83 (15H, m), 5.13-5.28 (1H, m), 5.77-5.86 (1H, m), 6.61-6.73 (2H, m), 6.73-6.84 (2H, m), 6.97-7.14 (4H, m), 8.07 (1H, br s). MS m/z: 977 (M+H)$^+$.
AV1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.06 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.29 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.47-1.67 (3H, m), 1.75 (1H, td, J = 12.1, 3.6 Hz), 1.80-1.92 (2H, m), 2.06-2.20 (3H, m), 2.29 (1H, td, J = 12.5, 4.9 Hz), 2.35-2.57 (6H, m), 2.58-2.70 (1H, m), 3.53 (2H, s), 3.67-3.81 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.18 (2H, q, J = 7.3 Hz), 5.94-5.99 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.83 (2H, t, J = 4.3 Hz), 7.11 (2H, d, J = 9.1 Hz). MS m/z: 666 (M+H)$^+$.
AV2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.90 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.45-2.01 (10H, m), 2.03-2.18 (2H, m), 2.18-2.35 (3H, m), 2.35-2.63 (9H, m), 2.63-2.92 (3H, m), 2.92-3.03 (1H, m), 3.40-3.85 (13H, m), 5.13-5.28 (1H, m), 5.92-6.04 (1H, m), 6.69-6.92 (5H, m), 6.97-7.07 (2H, m), 7.07-7.15 (2H, m), 8.08 (1H, br s). MS m/z: 977 (M+H)$^+$.
AW1	^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 2.00-2.06 (2H, m), 2.59-2.67 (2H, m), 3.63-3.69 (2H, m), 6.66 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.9 Hz), 10.79 (1H, s). MS m/z: 301 (M+H)$^+$.
AW2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.00 (9H, s), 0.92-0.98 (2H, m), 2.13-2.26 (2H, m), 2.59-2.71 (1H, m), 2.74-2.81 (1H, m), 2.84-2.93 (1H, m), 3.01-3.09 (1H, m), 3.60-3.67 (2H, m), 3.81-3.88 (1H, m), 5.18-5.31 (3H, m), 6.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.39 (1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z: 564 (M+Na)$^+$.

[0909]

[表35]

Ex	Data
AW3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.93-1.00 (2H, m), 2.14-2.33 (3H, m), 2.63-2.78 (1H, m), 2.87-2.96 (1H, m), 3.04-3.13 (1H, m), 3.30-3.39 (2H, m), 3.59-3.70 (3H, m), 3.85-3.97 (2H, m), 5.15-5.37 (3H, m), 6.75 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.43 (2H, s), 8.05 (1H, d, J = 8.5 Hz).
AW4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.87-1.00 (8H, m), 1.16 (3H, s), 1.36-1.64 (6H, m), 1.67-1.79 (1H, m), 1.82-1.92 (3H, m), 1.95-2.01 (1H, m), 2.04-2.99 (20H, m), 3.02-3.12 (1H, m), 3.30-3.39 (2H, m), 3.41-3.53 (2H, m), 3.60-3.97 (10H, m), 5.12-5.43 (3H, m), 6.09 (1H, br s), 6.63 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.80 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.08-7.10 (4H, m), 7.25 (2H, d, J = 6.1 Hz). MS m/z: 1097 (M+H)$^+$.
AW5	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.65 (3H, s), 0.90 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.35-1.65 (7H, m), 1.68-1.78 (1H, m), 1.80-2.02 (4H, m), 2.04-2.19 (4H, m), 2.22-3.05 (16H, m), 3.30-3.40 (2H, m), 3.41-3.53 (2H, m), 3.63-3.98 (9H, m), 5.19-5.25 (1H, br m), 6.09 (1H, br s), 6.66 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.80 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.92 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.06-7.13 (4H, m), 7.25 (2H, d, J = 7.3 Hz), 8.16 (1H, s). MS m/z: 967 (M+H)$^+$.
AX1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.45-1.64 (3H, m), 1.68-1.77 (1H, m), 1.82-1.91 (1H, m), 1.99-2.14 (6H, m), 2.24-2.38 (3H, m), 2.39-2.54 (3H, m), 3.42-3.49 (4H, m), 3.68-3.75 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.05-6.09 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.07-7.11 (4H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 650 [M(^{79}Br)+H]$^+$, 652 [M(^{81}Br)+H]$^+$.
AX2	MS m/z: 770 (M+H)$^+$.
AX3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.39-1.78 (4H, m), 1.81-2.13 (6H, m), 2.20-2.56 (8H, m), 2.64-3.01 (6H, m), 3.20 (2H, s), 3.32-3.53 (9H, m), 3.60 (2H, s), 3.65-3.81 (5H, m), 5.23 (1H, dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 6.05-6.09 (1H, m), 6.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.99-7.13 (6H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.20 (1H, s). MS m/z: 941 (M+H)$^+$.
AY1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.91-0.98 (2H, m), 2.23-2.30 (1H, m), 2.67-2.79 (1H, m), 2.85-2.96 (1H, m), 3.05-3.13 (1H, m), 3.52 (3H, s), 3.61-3.68 (2H, m), 5.21-5.32 (3H, m), 6.86 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.94 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.07 (1H, dd, J = 8.5, 2.4 Hz). MS m/z: 407 (M-C_4H_9+H)$^+$.
AY2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.92-0.99 (2H, m), 2.16-2.23 (1H, m), 2.61-2.73 (1H, m), 2.81-2.91 (1H, m), 2.99-3.07 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.54-3.68 (4H, m), 5.17 (1H, dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 5.25-5.31 (2H, m), 6.37-6.41 (2H, m), 6.55 (1H, d, J = 9.1 Hz).

[0910]

[表36]

Ex	Data
AY3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: -0.02 (9H, s), 0.91-0.95 (2H, m), 2.14-2.21 (1H, m), 2.59-2.72 (1H, m), 2.81-2.90 (1H, m), 3.00-3.07 (1H, m), 3.40 (3H, s), 3.58-3.65 (2H, m), 5.14 (1H, dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 5.22-5.29 (2H, m), 6.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.75 (1H, dd, J = 7.9, 1.8 Hz), 7.01 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.30 (1H, s), 7.60 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.72 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.82 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z: 612 (M+Na)$^+$.
AY4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.00 (9H, s), 0.92-1.00 (2H, m), 1.44 (9H, s), 1.70-1.88 (1H, m), 2.16-2.34 (4H, m), 2.60-2.82 (2H, m), 2.82-2.96 (1H, m), 3.01-3.12 (1H, m), 3.35-3.42 (2H, m), 3.58-3.74 (3H, m), 4.53-4.96 (1H, m), 4.96-5.23 (2H, m), 5.28 (2H, dd, J = 14.3, 9.4 Hz), 6.61-6.77 (2H, m), 6.78-6.86 (1H, m), 7.46-7.56 (1H, m), 7.56-7.61 (1H, m), 7.63-7.73 (2H, m). MS m/z: 781 (M+Na)$^+$.
AY5	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.00 (9H, s), 0.92-0.99 (2H, m), 1.45 (9H, s), 2.12-2.40 (5H, m), 2.57-2.74 (1H, m), 2.79-2.92 (1H, m), 2.98-3.09 (1H, m), 3.37 (3H, s), 3.57-3.70 (2H, m), 3.70-3.89 (1H, m), 3.89-4.00 (1H, m), 4.20-4.36 (1H, m), 4.69-4.89 (1H, m), 5.17 (1H, dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 5.28 (2H, dd, J = 17.0, 9.7 Hz), 6.16-6.26 (2H, m), 6.57 (1H, d, J = 7.9 Hz).
AY6	MS m/z: 374 (M+H)$^+$.
AY7	MS m/z: 602 (M+H)$^+$.
AY8	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.39-1.67 (8H, m), 1.67-1.85 (1H, m), 1.82-1.97 (2H, m), 2.02-2.17 (3H, m), 2.17-2.62 (8H, m), 2.62-2.75 (1H, m), 2.75-2.89 (1H, m), 2.89-3.01 (1H, m), 3.31-3.40 (3H, m), 3.40-3.57 (2H, m), 3.61-3.83 (5H, m), 3.81-3.93 (1H, m), 3.93-4.04 (1H, m), 4.49-4.69 (1H, m), 5.11-5.23 (1H, m), 5.73-5.88 (1H, m), 6.09-6.16 (1H, m), 6.16-6.29 (2H, m), 6.55-6.65 (1H, m), 6.72-6.83 (2H, m), 7.05-7.16 (4H, m), 7.19-7.30 (2H, m), 8.09 (1H, s). MS m/z: 927 (M+H)$^+$.
AZ1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 1.69-1.77 (4H, m), 2.47-2.61 (4H, m), 3.33-3.39 (2H, m), 3.43-3.49 (2H, m), 3.95 (3H, s), 5.05-5.15 (1H, m), 7.41 (1H, d, J = 8.8 Hz), 8.04 (1H, dd, J = 8.8, 2.0 Hz), 8.14 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 2.0 Hz). MS m/z: 344 (M-tBu+H)$^+$.
AZ2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 1.68-1.75 (4H, m), 2.51-2.62 (4H, m), 3.34-3.39 (2H, m), 3.45-3.47 (2H, m), 3.94 (3H, s), 5.03-5.13 (1H, m), 7.72 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.90 (1H, dd, J = 9.1, 1.8 Hz), 8.09 (1H, s), 8.49 (1H, s). MS m/z: 344 (M-tBu+H)$^+$.
AZ3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.47 (9H, s), 1.66-1.75 (4H, m), 2.48-2.59 (4H, m), 3.33-3.37 (2H, m), 3.41-3.47 (2H, m), 4.75 (2H, s), 5.01-5.09 (1H, m), 7.30 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.94 (1H, s). MS m/z: 372 (M+H)$^+$.

[0911]

[表37]

Ex	Data
AZ4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.47 (9H, s), 1.60-1.75 (4H, m), 2.51-2.63 (4H, m), 3.34-3.39 (2H, m), 3.43-3.47 (2H, m), 5.03-5.16 (1H, m), 7.77 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 9.1, 1.8 Hz), 8.18 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 10.00 (1H, s). MS m/z: 370 (M+H)$^+$.
AZ5	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.64 (3H, s), 0.89 (3H, s), 0.89 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.44-1.53 (10H, m), 1.59-1.67 (2H, m), 1.67-1.79 (5H, m), 1.86-1.95 (1H, m), 2.05-2.13 (2H, m), 2.29-2.44 (3H, m), 2.49-2.60 (4H, m), 3.34-3.38 (2H, m), 3.42-3.49 (2H, m), 3.48-3.55 (2H, m), 3.64-3.77 (5H, m), 5.03-5.07 (1H, m), 6.77 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.09 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.18 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.27 (1H, s), 7.61 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.87 (1H, s). MS m/z: 741 (M+H)$^+$.
AZ6	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.65 (3H, s), 0.88-0.90 (6H, m), 1.15 (3H, s), 1.45-1.66 (12H, m), 1.73-1.95 (6H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.28-2.62 (11H, m), 3.12 (2H, s), 3.48-3.56 (2H, m), 3.64-3.77 (5H, m), 4.98-5.06 (1H, m), 6.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.17 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.26-7.28 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.87 (1H, s). MS m/z: 755 (M+H)$^+$.
AZ7	MS m/z: 699 (M+H)$^+$.
AZ8	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.65 (3H, s), 0.89 (3H, s), 0.89 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.44-1.66 (3H, m), 1.72-1.83 (1H, m), 1.83-1.95 (4H, m), 2.04-2.15 (2H, m), 2.20-2.42 (4H, m), 2.51-3.01 (12H, m), 3.11-3.17 (2H, m), 3.45 (3H, s), 3.48-3.57 (2H, m), 3.64-3.79 (5H, m), 5.01-5.08 (1H, m), 5.20 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 6.72-6.79 (3H, m), 6.93-6.98 (1H, m), 7.10 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.19 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.26-7.29 (1H, m), 7.61 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.72 (1H, s), 7.88 (3H, s), 8.06 (1H, s), 9.22 (1H, s). MS m/z: 965 (M+H)$^+$.
BA1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.47 (9H, s), 1.67-1.77 (4H, m), 2.45-2.59 (4H, m), 3.33-3.38 (2H, m), 3.43-3.47 (2H, m), 4.79 (2H, s), 5.03-5.13 (1H, m), 7.40-7.41 (2H, m), 7.70 (1H, s), 8.02 (1H, s). MS m/z: 316 (M-tBu+H)$^+$.
BA2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.47 (9H, s), 1.67-1.78 (4H, m), 2.47-2.62 (4H, m), 3.33-3.39 (2H, m), 3.43-3.48 (2H, m), 5.05-5.16 (1H, m), 7.49 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.21 (1H, s), 8.25 (1H, s), 10.04 (1H, s). MS m/z: 314 (M-tBu+H)$^+$.
BA3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.64 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.44-1.65 (11H, m), 1.68-1.81 (5H, m), 1.85-1.94 (1H, m), 2.03-2.13 (2H, m), 2.26-2.61 (6H, m), 3.33-3.39 (2H, m), 3.42-3.49 (2H, m), 3.53-3.61 (2H, m), 3.65-3.77 (5H, m), 5.02-5.10 (1H, m), 6.75 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.08 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.20-7.30 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.97 (1H, s). MS m/z: 741 (M+H)$^+$.

[0912]

[表38]

Ex	Data
BA4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.64 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.45-1.64 (11H, m), 1.70-1.94 (5H, m), 2.04-2.13 (2H, m), 2.26-2.64 (11H, m), 3.12 (2H, s), 3.53-3.61 (2H, m), 3.64-3.77 (5H, m), 4.09-4.15 (2H, m), 4.98-5.06 (1H, m), 6.75 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.08 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.19-7.30 (2H, m), 7.39 (1H, s), 7.96 (1H, s).
BA5	MS m/z：699 (M+H)$^+$.
BA6	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.64 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.15 (3H, s), 1.46-1.66 (2H, m), 1.68-1.97 (6H, m), 2.02-2.13 (2H, m), 2.21-3.02 (16H, m), 3.11-3.17 (2H, m), 3.46 (3H, s), 3.52-3.78 (7H, m), 5.00-5.10 (1H, m), 5.20 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 6.71-6.78 (3H, m), 6.92-6.99 (1H, m), 7.08 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.21-7.31 (2H, m), 7.40 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.98 (1H, s), 8.02 (1H, s), 9.25 (1H, s). MS m/z：955 (M+H)$^+$.
BB1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.40-1.55 (9H, m), 1.71-3.03 (7H, m), 4.83-5.23 (1H, m).
BB2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.48 (9H, s), 1.73-1.97 (1H, m), 2.05-2.25 (1H, m), 2.40-2.61 (3H, m), 2.61-2.82 (2H, m), 7.25-7.44 (2H, m), 7.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 9.99 (1H, s).
BB3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.66 (3H, s), 0.92 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.30-1.67 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.67-1.95 (3H, m), 2.01-2.22 (4H, m), 2.22-2.77 (7H, m), 3.41-3.58 (2H, m), 3.63-3.83 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.80 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.10 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.12 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.27 (2H, d, J = 7.3 Hz). MS m/z：676 (M+H)$^+$.
BB4	MS m/z：620 (M+H)$^+$.
BB5	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.00 (9H, s), 0.91-1.00 (2H, m), 1.46 (9H, s), 2.07-2.27 (3H, m), 2.27-2.48 (4H, m), 2.60-2.74 (1H, m), 2.81-2.96 (2H, m), 3.00-3.11 (1H, m), 3.29-3.54 (6H, m), 3.57-3.71 (2H, m), 3.87 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.23 (1H, dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 5.29 (2H, q, J = 9.7 Hz), 6.55 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.88 (1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z：636 (M+Na)$^+$.
BB6	MS m/z：414 (M+H)$^+$.
BB7	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.66 (3H, s), 0.92 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.41-1.68 (3H, m), 1.68-1.80 (1H, m), 1.80-1.99 (2H, m), 2.00-2.21 (4H, m), 2.21-2.60 (11H, m), 2.60-2.78 (1H, m), 2.78-3.05 (6H, m), 3.37-3.76 (11H, m), 3.78 (3H, s), 3.83-3.93 (2H, m), 5.15-5.29 (1H, m), 6.55-6.65 (1H, m), 6.73-6.87 (2H, m), 6.87-6.95 (1H, m), 7.03-7.19 (4H, m), 7.19-7.32 (2H, m), 8.07 (1H, s). MS m/z：985 (M+H)$^+$.

[0913]

[表39]

Ex	Data
BC1	MS m/z: 202 [M(^{79}Br)+H]$^+$, 204 [M(^{81}Br)+H]$^+$.
BC2	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 3.49 (3H, s), 7.16 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.18 (1H, t, J = 5.2 Hz), 8.96 (1H, s). MS m/z: 228 [M(^{79}Br)+H]$^+$, 230 [M(^{81}Br)+H]$^+$.
BC3	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.01 (9H, s), 0.87-0.99 (2H, m), 2.21-2.31 (1H, m), 2.55-2.67 (1H, m), 2.84-2.93 (1H, m), 3.00-3.12 (1H, m), 3.51 (3H, s), 3.57-3.67 (2H, m), 5.16-5.32 (3H, m), 6.87 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.15 (1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z: 469 [M(^{79}Br)+H]$^+$, 471 [M(^{81}Br)+H]$^+$.
BC4	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.01 (9H, s), 0.95-0.99 (2H, m), 2.28-2.35 (1H, m), 2.63-2.75 (1H, m), 2.86-2.98 (1H, m), 3.06-3.15 (1H, m), 3.60-3.69 (5H, m), 5.24-5.34 (3H, m), 7.13 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.44 (2H, s), 8.14 (1H, d, J = 8.5 Hz).
BC5	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.01 (9H, s), 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, s), 0.93-0.98 (2H, m), 1.16 (3H, s), 1.37-1.79 (5H, m), 1.83-1.94 (3H, m), 1.97-2.14 (3H, m), 2.23-2.73 (13H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 3.04-3.13 (1H, m), 3.42-3.54 (5H, m), 3.60-3.93 (11H, m), 5.21-5.35 (3H, m), 6.11 (1H, br s), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.04-7.14 (5H, m), 7.27 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.40 (1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z: 1072 (M+H)$^+$.
BC6	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, d, J = 3.1 Hz), 1.16 (3H, s), 1.37-1.66 (5H, m), 1.67-1.79 (1H, m), 1.83-2.15 (6H, m), 2.24-2.61 (13H, m), 2.62-2.75 (1H, m), 2.82-2.91 (1H, m), 2.95-3.04 (1H, m), 3.43-3.56 (5H, m), 3.63-3.96 (8H, m), 5.26 (1H, dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 6.11 (1H, br s), 6.81 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.07-7.13 (5H, m), 7.27 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.43 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.08 (1H, br s). MS m/z: 942 (M+H)$^+$.
BD1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.68 (3H, s), 0.76-0.94 (2H, m), 0.92 (3H, s), 0.93 (3H, s), 1.17-1.29 (2H, m), 1.18 (3H, s), 1.42-1.82 (8H, m), 1.89-2.41 (9H, m), 3.71-3.83 (2H, m), 3.77 (3H, s), 6.86 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.18 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.23 (2H, d, J = 8.2 Hz). MS m/z: 594 (M+H)$^+$.
BD2	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.68 (3H, s), 0.77-0.92 (3H, m), 0.92 (6H, s), 1.17 (3H, s), 1.19-1.28 (2H, m), 1.41-1.82 (8H, m), 1.50 (9H, s), 1.87-1.98 (1H, m), 2.04-2.38 (8H, m), 3.70-3.83 (5H, m), 6.37 (1H, s), 6.85 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.09 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.17 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.25 (2H, d, J = 6.7 Hz). MS m/z: 675 (M+H)$^+$.
BD3	MS m/z: 575 (M+H)$^+$.
BD4	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.44-1.50 (9H, m), 2.00-2.15 (2H, m), 2.17-2.27 (1H, m), 2.62-2.75 (3H, m), 2.76-2.87 (2H, m), 2.89-2.98 (1H, m), 3.38 (3H, s), 3.71-4.21 (2H, m), 5.17 (1H, dd, J = 12.5, 5.2 Hz), 6.30-6.32 (2H, m), 6.60 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.05 (1H, s). MS m/z: 429 (M+H)$^+$.

[0914]

[表40]

Ex	Data
BD5	MS m/z: 373 (M+H)+.
BD6	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.69 (3H, s), 0.81-0.97 (9H, m), 1.20 (3H, s), 1.23-1.31 (2H, m), 1.47-1.82 (11H, m), 1.94 (1H, t, J = 11.0 Hz), 2.11-2.37 (10H, m), 2.64-2.95 (5H, m), 3.38 (3H, d, J = 1.8 Hz), 3.74-3.82 (5H, m), 3.91-4.01 (1H, m), 5.17 (1H, dd, J = 12.6, 5.2 Hz), 6.26-6.33 (2H, m), 6.61 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.85-6.91 (2H, m), 7.22-7.96 (5H, m), 7.42-7.52 (2H, m), 8.04 (1H, s). MS m/z: 929 (M+H)+.
BE1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.26 (3H, t, J = 7.0 Hz), 1.51 (9H, s), 1.73-1.88 (1H, m), 2.11-2.19 (1H, m), 2.32-2.47 (4H, m), 2.52-2.61 (1H, m), 4.15 (2H, q, J = 7.0 Hz), 6.02-6.09 (1H, m), 6.65 (1H, s), 7.01-7.14 (2H, m), 7.97 (1H, s). MS m/z: 264 (M-BOC+H)+.
BE2	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.34-1.49 (1H, m), 1.50 (9H, s), 1.82-2.02 (3H, m), 2.26-2.45 (3H, m), 3.51-3.64 (2H, m), 6.07 (1H, s), 6.64 (1H, s), 7.04-7.16 (2H, m), 7.88-8.04 (1H, m). MS m/z: 222 (M-BOC+H)+.
BE3	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.66 (3H, s), 0.92 (6H, s), 1.17 (3H, s), 1.22-1.98 (9H, m), 1.51 (9H, s), 2.04-2.40 (10H, m), 3.68-3.83 (5H, m), 6.00 (1H, s), 6.64 (1H, s), 6.81 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.02-7.13 (2H, m), 7.15 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.97 (1H, s). MS m/z: 691 (M+H)+.
BE4	MS m/z: 591 (M+H)+.
BE5	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.68 (3H, s), 0.93 (6H, s), 1.20 (3H, s), 1.23-1.80 (9H, m), 1.85-2.00 (2H, m), 2.00-2.42 (13H, m), 2.63-3.03 (6H, m), 3.58 (3H, d, J = 1.2 Hz), 3.70-3.86 (5H, m), 3.93 (1H, brs), 5.17 (1H, dd, J = 12.9, 5.5 Hz), 6.05 (1H, s), 6.23-6.36 (2H, m), 6.61 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.83 (2H, d, J = 8.6 Hz), 7.05-7.20 (4H, m), 7.99 (1H, s), 8.21-8.34 (1H, m). MS m/z: 945 (M+H)+.
BF1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.91-1.99 (2H, m), 2.78 (2H, t, J = 6.7 Hz), 3.32-3.38 (2H, m), 4.55 (1H, br s), 6.73 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.09 (1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z: 290 [M(^{79}Br^{79}Br)+H]+, 292 [M(^{79}Br^{81}Br)+H]+, 294 [M(^{81}Br^{81}Br)+H]+.
BF2	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.40 (9H, s), 1.89-2.07 (4H, m), 2.28-2.36 (1H, m), 2.48-2.56 (1H, m), 2.74-2.84 (2H, m), 3.46-3.98 (2H, m), 4.34-4.40 (1H, m), 5.33 (1H, br s), 5.82 (1H, br s), 6.65 (1H, br s), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 540 [M(^{79}Br^{79}Br)+Na]+, 542 [M(^{79}Br^{81}Br)+Na]+, 544 [M(^{81}Br^{81}Br)+Na]+.
BF3	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.41 (9H, s), 2.13-2.29 (4H, m), 2.31-2.42 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.83-2.88 (2H, m), 3.82-3.87 (2H, m), 4.09 (1H, dd, J = 9.7, 6.1 Hz), 5.47 (1H, br s), 6.40 (1H, br s), 6.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z: 460 [M(^{79}Br)+Na]+, 462 [M(^{81}Br)+Na]+.

[0915]

[表41]

Ex	Data
BF4	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 1.42 (9H, s), 2.15-2.33 (4H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.54-2.65 (1H, m), 3.31-3.37 (2H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 5.07 (1H, dd, J = 9.4, 5.8 Hz), 5.41 (1H, br s), 6.38 (1H, br s), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.43 (2H, s), 8.08 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 526 (M-tBu+H)$^+$
BF5	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.65 (3H, s), 0.90 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.36-1.66 (16H, m), 1.67-1.79 (1H, m), 1.82-1.94 (3H, m), 1.94-2.61 (20H, m), 3.34-3.52 (4H, m), 3.65-3.91 (9H, m), 5.02 (1H, dd, J = 9.7, 5.5 Hz), 5.35 (1H, br s), 6.08-6.11 (1H, m), 6.34 (1H, br s), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.98-7.03 (1H, m), 7.06-7.11 (4H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 1041 (M+H)$^+$
BF6	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.35-1.66 (4H, m), 1.68-1.80 (1H, m), 1.83-2.20 (7H, m), 2.21-2.57 (13H, m), 2.77-3.02 (4H, m), 3.32-3.53 (4H, m), 3.65-3.94 (11H, m), 5.19-5.29 (1H, m), 6.08-6.11 (1H, m), 6.67 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.07-7.12 (4H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.03 (1H, s). MS m/z: 967 (M+H)$^+$.
BG1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 1.40 (9H, s), 1.89-2.07 (4H, m), 2.28-2.36 (1H, m), 2.48-2.56 (1H, m), 2.74-2.84 (2H, m), 3.46-3.98 (2H, m), 4.34-4.40 (1H, m), 5.33 (1H, br s), 5.82 (1H, br s), 6.65 (1H, br s), 7.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.37 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 540 [M(^{79}Br^{79}Br)+Na]$^+$, 542 [M(^{79}Br^{81}Br)+Na]$^+$, 544 [M(^{81}Br^{81}Br)+Na]$^+$.
BG2	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 1.41 (9H, s), 2.13-2.29 (4H, m), 2.31-2.42 (1H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 2.83-2.88 (2H, m), 3.82-3.87 (2H, m), 4.99 (1H, dd, J = 9.7, 6.1 Hz), 5.39 (1H, br s), 6.36 (1H, br s), 6.90 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.19 (1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z: 460 [M(^{79}Br)+Na]$^+$, 462 [M(^{81}Br)+Na]$^+$.
BG3	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 1.42 (9H, s), 2.15-2.33 (4H, m), 2.37-2.48 (1H, m), 2.54-2.65 (1H, m), 3.31-3.37 (2H, m), 3.85-3.95 (2H, m), 5.07 (1H, dd, J = 9.4, 5.8 Hz), 5.41 (1H, br s), 6.38 (1H, br s), 7.15 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.43 (2H, s), 8.08 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 526 (M-tBu+H)$^+$
BG4	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.65 (3H, s), 0.91 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.42 (9H, s), 1.46-1.65 (6H, m), 1.68-1.80 (1H, m), 1.82-1.93 (3H, m), 1.95-2.60 (21H, m), 3.33-3.52 (4H, m), 3.66-3.91 (9H, m), 5.02 (1H, dd, J = 9.4, 5.8 Hz), 5.36 (1H, br s), 6.08-6.11 (1H, m), 6.34 (1H, br s), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.93 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.99-7.02 (1H, m), 7.07-7.11 (4H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 1041 (M+H)$^+$
BG5	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.65 (3H, s), 0.90 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.36-1.65 (4H, m), 1.67-1.78 (1H, m), 1.82-1.94 (3H, m), 1.94-2.21 (4H, m), 2.22-2.57 (13H, m), 2.61-3.02 (4H, m), 3.33-3.52 (4H, m), 3.63-3.94 (11H, m), 5.17-5.32 (1H, m), 6.08-6.11 (1H, m), 6.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.06-7.12 (4H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz), 8.06 (1H, s). MS m/z: 967 (M+H)$^+$.

[0916]

[表42]

Ex	Data
BH1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.65 (3H, s), 0.94 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.45-1.93 (6H, m), 1.47 (9H, s), 2.05-2.15 (3H, m), 2.21-2.34 (1H, m), 2.34-2.49 (6H, m), 2.49-2.60 (1H, m), 3.40-3.52 (2H, m), 3.64-3.83 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.87-5.96 (1H, m), 6.65-6.90 (4H, m), 7.04-7.14 (3H, m).
BH2	MS m/z: 629 (M+H)$^+$.
BH3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.91-1.01 (2H, m), 1.40-1.98 (5H, m), 2.00-2.17 (2H, m), 2.17-2.28 (1H, m), 2.58-3.11 (9H, m), 2.64 (3H, s), 3.25-3.38 (3H, m), 3.65 (2H, td, J = 8.2, 2.2 Hz), 3.86 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.22 (1H, dd, J = 13.4, 5.5 Hz), 5.29 (2H, q, J = 9.5 Hz), 6.50-6.58 (1H, m), 6.65-6.74 (1H, m). MS m/z: 528 (M+H)$^+$.
BH4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.91-1.01 (2H, m), 0.93 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.39-1.99 (10H, m), 2.00-2.73 (17H, m), 2.78-2.98 (3H, m), 2.98-3.12 (3H, m), 3.46 (2H, dd, J = 17.0, 14.6 Hz), 3.60-3.80 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.83-3.90 (2H, m), 3.93-4.03 (1H, m), 4.52-4.71 (1H, m), 5.23 (1H, dd, J = 14.9, 6.4 Hz), 5.29 (2H, t, J = 14.3 Hz), 5.88-6.00 (1H, m), 6.56 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.79 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.85 (2H, d, J = 10.3 Hz), 7.04-7.14 (3H, m). MS m/z: 1129 (M+H)$^+$.
BH5	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.94 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.44-1.66 (5H, m), 1.66-1.77 (1H, m), 1.77-2.00 (5H, m), 2.00-2.17 (3H, m), 2.17-2.76 (13H, m), 2.76-3.12 (8H, m), 3.37-3.53 (2H, m), 3.63-3.82 (5H, m), 3.82-3.95 (2H, m), 3.93-4.04 (1H, m), 4.53-4.72 (1H, m), 5.15-5.28 (1H, m), 5.91-6.01 (1H, m), 6.54-6.64 (1H, m), 6.72-6.82 (3H, m), 6.82-6.92 (2H, m), 7.03-7.14 (3H, m), 8.02 (1H, br s). MS m/z: 999 (M+H)$^+$.
BH1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.80-1.00 (8H, m), 1.15 (3H, s), 1.36-1.66 (2H, m), 1.69-1.79 (1H, m), 1.82-2.13 (8H, m), 2.18-2.58 (12H, m), 2.64-2.76 (1H, m), 2.83-2.96 (1H, m), 3.02-3.12 (1H, m), 3.43-3.53 (7H, m), 3.61-3.82 (10H, m), 5.21-5.33 (3H, m), 6.08-6.12 (1H, m), 6.76-6.82 (3H, m), 7.07-7.16 (6H, m), 7.24-7.29 (2H, m). MS m/z: 1071 (M+H)$^+$.
BH2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.37-1.65 (3H, m), 1.68-1.79 (1H, m), 1.82-1.94 (3H, m), 1.95-2.18 (3H, m), 2.22-2.57 (14H, m), 2.65-3.01 (3H, m), 3.41-3.53 (6H, m), 3.65-3.84 (7H, m), 5.24 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 6.07-6.12 (1H, m), 6.77-6.83 (3H, m), 7.07-7.18 (6H, m), 7.24-7.28 (2H, m), 8.06 (1H, s). MS m/z: 941 (M+H)$^+$.

[0917]

[表43]

Ex	Data
BJ1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 2.88 (3H, d, J = 5.5 Hz), 3.02 (2H, br s), 4.31 (1H, br s), 6.58 (1H, s), 7.62 (1H, s). MS m/z: 202 [M(^{79}Br)+H]$^+$, 204 [M(^{81}Br)+H]$^+$.
BJ2	^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ : 3.26 (3H, s), 7.45 (1H, s), 7.92 (1H, s), 11.29 (1H, br s).
BJ3	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.01 (9H, s), 0.92-0.98 (2H, m), 2.24-2.30 (1H, m), 2.61-2.77 (1H, m), 2.86-2.95 (1H, m), 3.05-3.15 (1H, m), 3.44 (3H, s), 3.57-3.70 (2H, m), 5.17 (1H, dd, J = 15.4, 5.5 Hz), 5.24 (1H, d, J = 9.2 Hz), 5.29 (1H, d, J = 9.2 Hz), 7.17 (1H, s), 7.83 (1H, s).
BJ4	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.91-1.00 (2H, m), 2.29-2.36 (1H, m), 2.70-2.84 (1H, m), 2.90-2.99 (1H, m), 3.08-3.16 (1H, m), 3.55 (3H, s), 3.60-3.70 (2H, m), 5.22-5.34 (3H, m), 7.45 (2H, s), 8.05 (1H, s), 8.31 (1H, s).
BJ5	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.87-0.99 (6H, m), 1.15 (3H, s), 1.37-1.64 (4H, m), 1.69-1.77 (1H, m), 1.82-2.13 (6H, m), 2.23-2.60 (13H, m), 2.65-2.77 (1H, m), 2.85-2.97 (1H, m), 3.06-3.15 (1H, m), 3.41-3.53 (5H, m), 3.59-3.90 (11H, m), 5.20-5.33 (3H, m), 6.10 (1H, br s), 6.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.06-7.12 (4H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.47 (1H, s), 8.01 (1H, s). MS m/z: 1072 (M+H)$^+$.
BJ6	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.35-1.80 (5H, m), 1.83-1.95 (3H, m), 1.97-2.04 (1H, m), 2.07-2.13 (2H, m), 2.24-2.63 (13H, m), 2.66-2.79 (1H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 2.96-3.04 (1H, m), 3.41-3.54 (5H, m), 3.64-3.92 (9H, m), 5.25 (1H, dd, J = 13.4, 5.5 Hz), 6.10 (1H, br s), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.06-7.13 (4H, m), 7.25-7.29 (3H, m), 7.48 (1H, s), 8.05 (1H, s). MS m/z: 942 (M+H)$^+$.
BK1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 1.89-1.95 (2H, m), 2.97 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.41-3.46 (2H, m), 4.83 (1H, br s), 7.01 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.35 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 257 [M(^{79}Br)+H]$^+$, 259 [M(^{81}Br)+H]$^+$.
BK2	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 1.83-1.95 (1H, m), 1.97-2.10 (2H, m), 2.66-2.86 (3H, m), 2.99-3.14 (2H, m), 3.55-3.98 (2H, m), 4.46-4.53 (1H, m), 5.36-5.45 (1H, m), 7.67 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.87 (1H, s). MS m/z: 411 [M(^{79}Br)+H]$^+$, 413 [M(^{81}Br)+H]$^+$.
BK3	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : -0.02 (9H, s), 0.90-0.96 (2H, m), 1.78-1.91 (1H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.65-2.73 (1H, m), 2.75-2.86 (1H, m), 2.90-2.97 (1H, m), 3.02-3.14 (2H, m), 3.56-3.62 (2H, m), 3.64-3.95 (2H, m), 4.47-4.54 (1H, m), 5.14 (1H, d, J = 9.7 Hz), 5.24 (1H, d, J = 9.7 Hz), 5.53-5.59 (1H, m), 7.68 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.72 (1H, d, J = 9.1 Hz). MS m/z: 513 [M(^{79}Br)-C2H4+H]$^+$, 515 [M(^{81}Br)-C2H4+H]$^+$.

[0918]

[表44]

Ex	Data
BK4	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.01 (9H, s), 0.93-0.97 (2H, m), 2.16-2.31 (3H, m), 2.63-2.74 (1H, m), 2.85-2.95 (1H, m), 3.05-3.12 (1H, m), 3.34 (2H, t, J = 6.1 Hz), 3.62-3.67 (2H, m), 3.91 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.19-5.33 (3H, m), 6.71 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.96 (1H, d, J = 9.1 Hz). MS m/z: 433 (M-C$_2$H$_5$+H)$^+$.
BK5	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.93-0.97 (2H, m), 2.12-2.25 (3H, m), 2.61-2.69 (3H, m), 2.82-2.92 (1H, m), 3.00-3.08 (1H, m), 3.47-3.51 (2H, m), 3.61-3.67 (2H, m), 3.81-3.87 (2H, m), 5.18 (1H, dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 5.26 (1H, d, J = 9.7 Hz), 5.31 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.36 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.44 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 453 (M+Na)$^+$.
BK6	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.94-0.98 (2H, m), 1.24-1.39 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.99-2.08 (2H, m), 2.10-2.25 (3H, m), 2.55-2.69 (3H, m), 2.80-2.97 (3H, m), 2.99-3.07 (1H, m), 3.13 (1H, br s), 3.59-3.68 (2H, m), 3.79-3.86 (2H, m), 4.04 (1H, br s), 5.18 (1H, dd, J = 15.1, 5.2 Hz), 5.26 (1H, d, J = 9.7 Hz), 5.30 (1H, d, J = 9.7 Hz), 6.32 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.48 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 614 (M+H)$^+$.
BK7	MS m/z: 514 (M+H)$^+$.
BK8	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.91-0.99 (8H, m), 1.15 (3H, s), 1.30-1.44 (2H, m), 1.45-1.64 (3H, m), 1.65-1.76 (1H, m), 1.82-1.99 (3H, m), 2.03-2.34 (9H, m), 2.35-2.69 (7H, m), 2.79-2.93 (4H, m), 3.00-3.07 (1H, m), 3.14-3.30 (2H, m), 3.43-3.53 (3H, m), 3.60-3.75 (4H, m), 3.78 (3H, s), 3.81-3.87 (2H, m), 3.95-4.04 (1H, m), 4.51-4.61 (1H, m), 5.14-5.33 (3H, m), 5.94-5.98 (1H, m), 6.33 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.50 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.77-6.87 (4H, m), 7.06-7.11 (3H, m). MS m/z: 1115 (M+H)$^+$.
BK9	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.65 (3H, s), 0.94 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.31-1.44 (2H, m), 1.45-1.64 (2H, m), 1.68-1.78 (1H, m), 1.82-2.00 (3H, m), 2.05-2.72 (17H, m), 2.78-2.99 (4H, m), 3.13-3.30 (2H, m), 3.42-3.57 (3H, m), 3.64-3.77 (3H, m), 3.78 (3H, s), 3.81-3.87 (2H, m), 3.96-4.03 (1H, m), 4.53-4.64 (1H, m), 5.14-5.23 (1H, m), 5.94-5.98 (1H, m), 6.36 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.53 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.77-6.87 (4H, m), 7.06-7.12 (3H, m), 8.07 (1H, s). MS m/z: 986 (M+H)$^+$.
BL1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.94 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.42-1.65 (3H, m), 1.48 (9H, s), 1.66-1.92 (3H, m), 2.02-2.16 (3H, m), 2.22-2.34 (1H, m), 2.34-2.50 (6H, m), 2.50-2.60 (1H, m), 3.46 (2H, t, J = 15.2 Hz), 3.65-3.80 (2H, m), 3.78 (3H, s), 5.87-5.95 (1H, m), 6.76-6.87 (4H, m), 7.03-7.12 (3H, m).
BL2	MS m/z: 620 (M+H)$^+$.

[0919]

[表45]

Ex	Data
EL3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.90-1.01 (8H, m), 1.16 (3H, s), 1.31-1.66 (4H, m), 1.68-1.79 (1H, m), 1.81-2.01 (2H, m), 2.01-2.73 (17H, m), 2.78-2.96 (5H, m), 2.99-3.09 (1H, m), 3.13-3.29 (2H, m), 3.41-3.56 (3H, m), 3.59-3.80 (7H, m), 3.80-3.89 (2H, m), 3.90-4.06 (1H, m), 4.53-4.61 (1H, m), 5.15-5.23 (1H, m), 5.25-5.33 (2H, m), 5.94-5.98 (1H, m), 6.34 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.50 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.77-6.87 (4H, m), 7.06-7.11 (3H, m). MS m/z: 1115 (M+H)$^+$.
EL4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.65 (3H, s), 0.93 (6H, s), 1.15 (3H, s), 1.24-1.64 (5H, m), 1.68-1.76 (1H, m), 1.82-1.99 (3H, m), 2.04-2.71 (17H, m), 2.78-2.97 (4H, m), 3.13-3.30 (2H, m), 3.43-3.57 (3H, m), 3.66-3.75 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.81-3.86 (2H, m), 3.95-4.03 (1H, m), 4.53-4.62 (1H, m), 5.14-5.23 (1H, m), 5.94-5.98 (1H, m), 6.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.53 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.77-6.87 (4H, m), 7.05-7.12 (3H, m), 8.02 (1H, s). MS m/z: 985 (M+H)$^+$.
IM1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 3.52 (2H, td, J = 4.3, 2.4 Hz), 4.21 (1H, br s), 4.36 (2H, t, J = 4.3 Hz), 6.73 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.4 Hz).
IM2	^{1}H-NMR ($DMSO-D_6$) δ : 3.45 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.24 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.78 (1H, s).
IM3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 2.00 (1H, dq, J = 27.2, 6.8 Hz), 2.62-2.68 (1H, m), 2.72-2.81 (1H, m), 2.88 (1H, dq, J = 18.1, 2.3 Hz), 3.75-4.14 (2H, m), 4.44 (2H, t, J = 4.9 Hz), 4.53 (1H, dt, J = 13.0, 5.3 Hz), 5.69 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.99 (1H, br s). MS m/z: 524 [M(^{79}Br^{79}Br)+H]$^+$, 526 [M(^{79}Br^{81}Br)+H]$^+$, 528 [M(^{81}Br^{81}Br)+H]$^+$.
IM4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.93 (2H, td, J = 8.7, 4.0 Hz), 1.89 (1H, ddd, J = 26.6, 13.2, 4.7 Hz), 2.58-2.65 (1H, m), 2.75-2.84 (1H, m), 2.95 (1H, dq, J = 18.2, 2.4 Hz), 3.59 (2H, dt, J = 9.5, 3.8 Hz), 3.73-4.11 (2H, br m), 4.36-4.44 (2H, m), 4.50 (1H, dt, J = 13.2, 5.0 Hz), 5.14 (1H, d, J = 9.1 Hz), 5.24 (1H, d, J = 9.1 Hz), 5.75 (1H, d, J = 4.9 Hz).
IM5	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.01 (9H, s), 0.92-1.01 (2H, m), 2.32 (1H, dq, J = 15.0, 3.3 Hz), 2.71-2.86 (1H, m), 2.95 (1H, tt, J = 15.9, 6.0 Hz), 3.04-3.12 (1H, m), 3.59-3.72 (2H, m), 3.99-4.20 (3H, m), 4.49-4.64 (2H, m), 5.25-5.32 (2H, m), 5.47-5.83 (3H, m). MS m/z: 573 [M(^{79}Br)-H]$^+$, 575[M(^{81}Br)-H]$^+$.
IM6	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.96 (2H, dq, J = 10.8, 3.6 Hz), 2.20-2.26 (1H, m), 2.64 (1H, ddd, J = 26.7, 13.4, 4.3 Hz), 2.82-2.91 (1H, m), 3.04 (1H, dq, J = 17.6, 2.4 Hz), 3.55 (2H, s), 3.64 (2H, dq, J = 14.0, 2.4 Hz), 4.01 (2H, dd, J = 5.8, 3.9 Hz), 4.42 (2H, t, J = 4.6 Hz), 5.16 (1H, dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 5.28 (2H, q, J = 9.7 Hz), 6.23 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 455 (M+Na)$^+$.

[0920]

[表46]

Ex	Data
BM7	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.92-0.99 (2H, m), 1.28-1.40 (1H, m), 1.47 (s, 9H), 1.97-2.08 (1H, m), 2.20-2.26 (1H, m), 2.64 (1H, ddd, J = 25.7, 13.4, 4.3 Hz), 2.81-2.99 (3H, m), 3.01-3.08 (1H, m), 3.34-3.44 (1H, m), 3.51 (1H, br s), 3.64 (2H, td, J = 8.4, 1.8 Hz), 3.95-4.08 (4H, m), 4.40 (2H, t, J = 4.9 Hz), 5.16 (1H, dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 5.26 (1H, d, J = 9.1 Hz), 5.31 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.27 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.32 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 638 (M+Na)$^+$.
BM8	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : -0.01 (9H, s), 0.91-0.98 (2H, m), 2.05 (3H, dd, J = 10.9, 2.4 Hz), 2.19-2.26 (1H, m), 2.58-2.73 (3H, m), 2.82-2.91 (1H, m), 3.00-3.14 (3H, m), 3.32 (1H, s), 3.52 (1H, d, J = 1.8 Hz), 3.63 (2H, tdd, J = 11.9, 6.8, 5.2 Hz), 4.00 (2H, dd, J = 5.5, 3.6 Hz), 4.40 (2H, t, J = 4.6 Hz), 5.15 (1H, dd, J = 13.4, 4.9 Hz), 5.27 (2H, q, J = 9.5 Hz), 6.26 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.32 (1H, d, J = 8.5 Hz), MS m/z: 516 (M+H)$^+$.
BM9	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.90-0.98 (8H, m), 1.16 (3H, s), 1.31-1.75 (7H, m), 1.83-1.98 (3H, m), 2.05-2.71 (13H, m), 2.83-2.92 (2H, m), 2.99-3.09 (1H, m), 3.17-3.31 (1H, m), 3.42-3.82 (11H, m), 3.93-4.05 (3H, m), 4.38-4.44 (2H, m), 4.47-4.59 (1H, m), 5.13-5.20 (1H, m), 5.26 (1H, d, J = 9.1 Hz), 5.31 (1H, d, J = 9.1 Hz), 5.96 (1H, br s), 6.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.35 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.85 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.07-7.10 (3H, m). MS m/z: 1117 (M+H)$^+$.
BM10	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.94 (6H, br s), 1.16 (3H, s), 1.33-1.63 (5H, m), 1.66-1.77 (1H, m), 1.83-1.98 (3H, m), 2.05-2.18 (4H, m), 2.21-2.72 (9H, m), 2.79-2.97 (4H, m), 3.17-3.32 (1H, m), 3.41-3.62 (4H, m), 3.67-3.75 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.93-4.07 (3H, m), 4.37-4.45 (2H, m), 4.51-4.57 (1H, m), 5.13-5.20 (1H, m), 5.93-5.99 (1H, m), 6.32 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.37 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.79 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.85 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.07-7.10 (3H, m), 8.09 (1H, s). MS m/z: 987 (M+H)$^+$.
BM1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.93-0.98 (8H, m), 1.16 (3H, s), 1.34-1.58 (7H, m), 1.69-1.75 (1H, m), 1.84-1.95 (3H, m), 2.04-2.71 (11H, m), 2.86-2.91 (3H, m), 3.02-3.08 (1H, m), 3.18-3.28 (1H, m), 3.42-3.54 (4H, m), 3.61-3.67 (2H, m), 3.70-3.75 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.95-4.02 (3H, m), 4.40-4.43 (2H, m), 4.50-4.56 (1H, m), 5.14-5.20 (1H, m), 5.24-5.32 (2H, m), 5.95-5.97 (1H, m), 6.28 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.35 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.78-6.81 (2H, m), 6.84-6.87 (2H, m), 7.06-7.11 (3H, m). MS m/z: 1117 (M+H)$^+$

[0921]

[表47]

Ex	Data
BN2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.65 (3H, s), 0.94 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.35-1.57 (4H, m), 1.68-1.75 (1H, m), 1.83-1.95 (3H, m), 2.05-2.53 (7H, m), 2.36-2.38 (2H, m), 2.40-2.72 (5H, m), 2.78-2.97 (4H, m), 3.21-3.28 (1H, m), 3.43-3.47 (2H, m), 3.49-3.56 (2H, m), 3.66-3.76 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.97-4.03 (3H, m), 4.40-4.42 (2H, m), 4.52-4.57 (1H, m), 5.12-5.20 (1H, m), 5.95-5.97 (1H, m), 6.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.37 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.78-6.81 (2H, m), 6.83-6.87 (2H, m), 7.06-7.11 (3H, m), 8.08 (1H, s). MS m/z: 987 (M+H)$^+$
BO1	MS m/z: 602 (M+H)$^+$.
BO2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.26-1.40 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.98-2.09 (2H, m), 2.13-2.24 (1H, m), 2.51 (1H, ddd, J = 26.0, 12.9, 5.0 Hz), 2.72-3.02 (5H, m), 3.41-3.59 (1H, m), 3.93-4.16 (3H, m), 4.23 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.38 (1H, d, J = 15.2 Hz), 5.19 (1H, dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 6.56 (1H, s), 6.64 (1H, dd, J = 8.5, 1.8 Hz), 7.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.90 (1H, br s). MS m/z: 387 (M-tBu+H)$^+$.
BO3	MS m/z: 343 (M+H)$^+$.
BO4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.33-1.67 (4H, m), 1.67-1.79 (1H, m), 1.79-2.41 (13H, m), 2.41-2.67 (3H, m), 2.73-3.00 (5H, m), 3.20-3.35 (1H, m), 3.47 (2H, dd, J = 20.7, 14.0 Hz), 3.55-3.84 (6H, m), 3.93-4.00 (2H, m), 4.24 (1H, d, J = 15.8 Hz), 4.39 (1H, d, J = 15.8 Hz), 4.50-4.71 (1H, m), 5.14-5.25 (1H, m), 6.09-6.17 (1H, m), 6.59 (1H, s), 6.66 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.10 (4H, d, J = 8.5 Hz), 7.25 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.96 (1H, s). MS m/z: 926 (M+H)$^+$.
BP1	MS m/z: 245 [M(^{79}Br)+H]$^+$, 247 [M(^{81}Br)+H]$^+$.
BP2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.04 (9H, s), 0.98 (2H, t, J = 8.4 Hz), 2.24-2.34 (1H, m), 2.46-2.63 (1H, m), 2.85-3.00 (1H, m), 3.04-3.12 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.59-3.72 (2H, m), 5.30 (2H, d, J = 2.0 Hz), 5.36-5.47 (1H, m), 7.03 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 9.0 Hz). MS m/z: 458 [M(^{79}Br)-C_2H_6+H]$^+$, 460 [M(^{81}Br)-C_2H_6+H]$^+$.
BP3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.04 (9H, s), 0.99 (2H, t, J = 8.6 Hz), 1.50 (9H, s), 2.36-2.46 (1H, m), 2.64-2.71 (4H, m), 2.85-3.00 (1H, m), 3.00-3.13 (1H, m), 3.36-3.55 (10H, m), 3.60-3.71 (2H, m), 5.32 (2H, d, J = 1.2 Hz), 5.37-5.50 (1H, m), 6.85 (1H, d, J = 13.3 Hz), 6.86 (1H, s). MS m/z: 522 (M-tBu-C_2H_4+H)+.
BP4	MS m/z: 506 (M+H)$^+$.
BP5	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.03 (9H, s), 0.69 (3H, s), 0.94 (6H, s), 0.99 (2H, t, J = 8.2 Hz), 1.19 (3H, s), 1.46-2.18 (10H, m), 2.24-2.42 (5H, m), 2.44-2.65 (8H, m), 2.78-2.90 (1H, m), 3.03-3.13 (1H, m), 3.49-3.78 (15H, m), 3.82 (3H, s), 5.32 (2H, d, J = 1.2 Hz), 5.39-5.50 (1H, m), 6.14-6.19 (1H, m), 6.81-6.89 (4H, m), 7.11-7.16 (4H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.6 Hz). MS m/z: 1089 (M+H)$^+$.

[0922]

[表48]

Ex	Data
BP6	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.69 (3H, s), 0.94 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.19 (3H, s), 1.47-2.21 (12H, m), 2.28-3.02 (13H, m), 3.44-3.79 (13H, m), 3.81 (3H, s), 5.36-5.50 (1H, m), 6.14-6.19 (1H, m), 6.80-6.92 (4H, m), 7.11-7.16 (4H, m), 7.28 (2H, d, J = 9.4 Hz), 8.00 (1H, s), MS m/z: 969 $(M+H)^+$.
BQ1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.96 (2H, t, J = 8.5 Hz), 1.46 (9H, s), 2.15-2.27 (1H, m), 2.33-2.46 (4H, m), 2.71 (1H, ddd, J = 26.1, 13.1, 4.3 Hz), 2.81-2.94 (1H, m), 2.99-3.10 (1H, m), 3.36-3.48 (4H, m), 3.44 (3H, s), 3.53 (2H, s), 3.60-3.70 (2H, m), 5.23 (1H, dd, J = 14.3, 6.4 Hz), 5.29 (2H, q, J = 9.1 Hz), 6.71 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.93 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.04 (1H, s), MS m/z: 588 $(M+H)^+$.
BQ2	MS m/z: 488 $(M+H)^+$.
BQ3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.91-0.99 (8H, m), 1.16 (2H, s), 1.45-1.64 (4H, m), 1.68-1.77 (1H, m), 1.83-1.99 (2H, m), 2.04-2.14 (2H, m), 2.18-2.33 (3H, m), 2.34-2.60 (8H, m), 2.66-2.97 (5H, m), 3.02-3.10 (1H, m), 3.43-3.48 (5H, m), 3.53-3.75 (9H, m), 3.78 (3H, s), 5.20-5.33 (3H, m), 5.94-5.98 (1H, m), 6.72 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.77-6.87 (4H, m), 6.99 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.03-7.11 (4H, m), MS m/z: 1089 $(M+H)^+$.
BQ4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.65 (3H, s), 0.93 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.44-1.64 (4H, m), 1.66-1.76 (1H, m), 1.82-1.98 (3H, m), 2.05-2.14 (2H, m), 2.21-2.60 (12H, m), 2.67-3.00 (4H, m), 3.42-3.51 (4H, m), 3.53-3.60 (4H, m), 3.63-3.79 (7H, m), 5.22 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 5.94-5.97 (1H, m), 6.73-6.88 (5H, m), 6.99-7.12 (5H, m), 8.08 (1H, s), MS m/z: 959 $(M+H)^+$.
BR1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.18-1.40 (2H, m), 1.47 (9H, s), 1.98-2.10 (2H, m), 2.15-2.28 (1H, m), 2.68 (1H, ddd, J = 26.1, 12.8, 4.9 Hz), 2.75-2.87 (1H, m), 2.87-3.02 (3H, m), 3.35-3.46 (2H, m), 3.38 (3H, s), 3.92-4.17 (2H, m), 5.17 (1H, dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 6.31 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.34 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 6.60 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.94-8.30 (1H, br m), MS m/z: 402 $(M-tBu+H)^+$.
BR2	MS m/z: 358 $(M+H)^+$.
BR3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.65 (3H, s), 0.94 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.29-1.44 (2H, m), 1.44-1.66 (3H, m), 1.66-1.79 (1H, m), 1.79-2.02 (3H, m), 2.02-2.61 (12H, m), 2.62-2.76 (1H, m), 2.76-2.99 (4H, m), 3.20-3.32 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.40-3.59 (4H, m), 3.64-3.80 (2H, m), 3.78 (3H, s), 3.94-4.06 (1H, m), 4.48-4.65 (1H, m), 5.17 (1H, dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 5.93-5.99 (1H, m), 6.32-6.39 (2H, m), 6.62 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.79 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.85 (2H, d, J = 9.7 Hz), 7.04-7.13 (3H, m), 8.02 (1H, br s), MS m/z: 959 $(M+H)^+$.

[0923]

[表49]

Ex	Data
BS1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.24-1.40 (2H, m), 1.47 (9H, s), 2.00-2.12 (2H, m), 2.15-2.27 (1H, m), 2.35 (1H, ddd, J = 26.1, 13.1, 5.2 Hz), 2.76-2.99 (4H, m), 3.41-3.58 (1H, m), 3.59-3.85 (1H, m), 3.91-4.17 (2H, m), 4.24 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.37 (1H, d, J = 15.2 Hz), 5.21 (1H, dd, J = 13.4, 5.5 Hz), 6.80 (1H, dd, J = 8.2, 2.1 Hz), 7.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.22 (1H, t, J = 3.9 Hz), 7.91 (1H, br s), MS m/z: 387 (M-tBu+H)$^+$.
BS2	MS m/z: 343 (M+H)$^+$.
BS3	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.29-1.67 (4H, m), 1.67-1.80 (1H, m), 1.81-2.67 (13H, m), 2.74-3.03 (6H, m), 3.16-3.35 (1H, m), 3.41-3.55 (2H, m), 3.55-3.85 (7H, m), 3.92-4.06 (1H, m), 4.25 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.38 (1H, d, J = 15.2 Hz), 4.54-4.70 (1H, m), 5.13-5.31 (1H, m), 6.08-6.18 (1H, m), 6.68-6.91 (3H, m), 7.00-7.16 (5H, m), 7.16-7.32 (3H, m), 7.83-7.92 (1H, m), MS m/z: 926 (M+H)$^+$.
BT1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 3.39 (3H, s), 6.88 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.26 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.61 (1H, s), MS m/z: 293 (M+H)$^+$.
BT2	MS m/z: 506 (M-C$_5$H$_4$+H)$^+$.
BT3	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.03 (9H, s), 0.95-1.04 (2H, m), 1.57 (9H, s), 2.18-2.31 (1H, m), 2.58-2.80 (1H, m), 2.82-2.98 (1H, m), 3.05-3.16 (1H, m), 3.46 (3H, s), 3.63-3.73 (2H, m), 5.15-5.26 (1H, m), 5.26-5.38 (2H, m), 6.56-6.65 (1H, m), 6.66-6.99 (1H, m), 7.84-7.93 (1H, m).
BT4	MS m/z: 293 (M-CH$_2$OH+H)$^+$.
BT5	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 1.36-1.67 (4H, m), 1.51 (9H, s), 2.03-2.11 (1H, m), 2.20-2.31 (1H, m), 2.62-3.11 (5H, m), 3.39-3.50 (1H, m), 3.43 (3H, s), 4.04-4.15 (1H, m), 5.13-5.23 (1H, m), 5.35-5.51 (1H, m), 6.43 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.59 (1H, dd, J = 10.6, 2.7 Hz), 8.03-8.12 (1H, m), MS m/z: 420 (M-tBu+H)+.
BT6	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 0.69 (3H, s), 0.94 (6H, s), 1.19 (3H, s), 1.25-2.77 (22H, m), 2.80-3.04 (5H, m), 3.25-3.83 (7H, m), 3.44 (3H, s), 3.82 (3H, s), 3.97-4.09 (1H, m), 5.12-5.25 (1H, m), 6.13-6.19 (1H, m), 6.45 (1H, d, J = 7.0 Hz), 6.57-6.64 (1H, m), 6.83 (2H, d, J = 9.0 Hz), 7.11-7.15 (4H, m), 7.29 (2H, d, J = 5.9 Hz), 8.04 (1H, s), MS m/z: 959 (M+H)$^+$.
BS1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ: 4.02 (2H, dd, J = 6.1, 3.6 Hz), 4.41 (2H, dd, J = 6.1, 3.6 Hz), 6.65 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.69 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.93 (1H, t, J = 7.9 Hz), 8.61 (1H, br s), MS m/z: 177 (M+H)$^+$.
BS2	^{1}H-NMR (DMSO-D$_6$) δ: 3.68 (2H, t, J = 4.6 Hz), 4.44 (2H, t, J = 4.6 Hz), 6.50 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.5 Hz), 10.67 (1H, s), MS m/z: 303 (M+H)$^+$.

[0924]

[表50]

Ex	Data
BC3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.90 (9H, s), 0.89-1.01 (2H, m), 2.20-2.30 (1H, m), 2.57-2.72 (1H, m), 2.84-2.93 (1H, m), 3.02-3.12 (1H, m), 3.61-3.66 (2H, m), 4.00-4.09 (2H, m), 4.49-4.57 (2H, m), 5.18 (1H, dd, J = 13.4, 5.5 Hz), 5.23-5.31 (2H, m), 6.28 (1H, d, J = 7.9 Hz), 7.30 (1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z: 566 (M+Na)$^+$.
BC4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.90 (9H, s), 0.92-0.99 (2H, m), 2.26-2.33 (1H, m), 2.62-2.77 (1H, m), 2.86-2.98 (1H, m), 3.05-3.14 (1H, m), 3.61-3.69 (2H, m), 4.05-4.14 (2H, m), 4.55-4.63 (2H, m), 5.21-5.32 (3H, m), 6.55 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.41 (2H, br s), 7.91 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 662 (M+Na)$^+$.
BC5	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.88-1.00 (8H, m), 1.16 (3H, s), 1.35-1.65 (3H, m), 1.68-1.78 (1H, m), 1.82-2.15 (6H, m), 2.20-2.78 (14H, m), 2.83-2.96 (1H, m), 3.01-3.12 (1H, m), 3.36-3.53 (4H, m), 3.61-3.93 (9H, m), 4.01-4.12 (2H, m), 4.39-4.53 (2H, m), 5.15-5.35 (3H, m), 6.10 (1H, br s), 6.47 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.02 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.07-7.11 (4H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 1009 (M+H)$^+$.
BC6	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.68 (3H, s), 0.93 (6H, s), 1.18 (3H, s), 1.35-1.69 (5H, m), 1.68-1.78 (1H, m), 1.84-1.96 (3H, m), 1.98-2.05 (1H, m), 2.07-2.17 (2H, m), 2.25-2.61 (13H, m), 2.62-2.73 (1H, m), 2.78-2.90 (1H, m), 2.91-3.01 (1H, m), 3.37-3.56 (4H, m), 3.66-3.93 (7H, m), 4.01-4.10 (2H, m), 4.39-4.51 (2H, m), 5.21-5.25 (1H, br m), 6.12 (1H, br s), 6.53 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.06 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.10-7.13 (3H, m), 7.28 (1H, d, J = 8.5 Hz), 8.29 (1H, br s). MS m/z: 969 (M+H)$^+$.
BV1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.38 (9H, s), 3.61-3.70 (1H, m), 3.96-4.05 (1H, m), 4.10-4.23 (2H, m), 4.51-4.58 (1H, m), 4.82-4.89 (1H, m), 7.17-7.25 (2H, m), 7.62-7.66 (1H, m). MS m/z: 243 [(M-Boc)+H]$^+$.
BV2	^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ: 3.83-3.90 (2H, m), 3.96-4.14 (3H, m), 5.15-5.21 (1H, m), 7.37 (1H, td, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.69-7.76 (2H, m), 8.49 (3H, br s). MS m/z: 243 (M+H)$^+$.
BV3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.59-3.65 (1H, m), 4.13-4.24 (3H, m), 4.26-4.34 (2H, m), 6.62 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 7.10 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.5, 1.5 Hz), 8.08 (1H, br s). MS m/z: 223 (M+H)$^+$.
BV4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.40 (3H, brs), 3.54-3.60 (1H, m), 4.01-4.13 (3H, m), 4.17-4.23 (2H, m), 6.39 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.48 (1H, dd, J = 7.9, 1.5 Hz), 6.63 (1H, t, J = 7.9 Hz). MS m/z: 195 (M+H)$^+$.
BV5	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 3.80-3.85 (1H, m), 4.15 (1H, m), 4.32 (2H, m), 4.66-4.77 (2H, m), 6.70 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.73 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.97 (1H, t, J = 8.5 Hz), 8.72 (1H, br s). MS m/z: 219 (M+H)$^+$.

[0925]

[表51]

Ex	Data
BV6	^{1}H-NMR (DMSO-D_6) δ : 3.56-3.63 (1H, m), 3.89-3.94 (1H, m), 4.06-4.16 (2H, m), 4.66-4.74 (1H, m), 4.84-4.89 (1H, m), 6.51 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.5 Hz), 11.01 (1H, br s). MS m/z: 345 (M+H)$^+$.
BV7	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : -0.01 (9H, s), 0.89-1.01 (2H, m), 2.21-2.31 (1H, m), 2.56-2.72 (1H, m), 2.83-2.92 (1H, m), 3.03-3.09 (1H, m), 3.54-3.68 (2H, m), 3.79-3.84 (1H, m), 4.18-4.27 (1H, m), 4.30-4.40 (2H, m), 4.64-4.82 (2H, m), 5.10-5.30 (3H, m), 6.31 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 605 (M+Na)$^+$.
BV8	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.01 (9H, s), 0.93-1.00 (2H, m), 2.26-2.42 (1H, m), 2.56-2.80 (1H, m), 2.86-2.99 (1H, m), 3.06-3.16 (1H, m), 3.53-3.70 (2H, m), 3.89-3.97 (1H, m), 4.21-4.27 (1H, m), 4.31-4.38 (2H, m), 4.68-4.79 (1H, m), 4.86-4.97 (1H, m), 5.14-5.36 (3H, m), 6.56-6.60 (1H, m), 7.42 (2H, s), 7.92-7.95 (1H, m). MS m/z: 704 (M+Na)$^+$.
BV9	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.03 (9H, s), 0.68 (3H, s), 0.93 (6H, s), 0.96-0.99 (2H, m), 1.19 (3H, s), 1.37-1.68 (6H, m), 1.68-1.79 (1H, m), 1.86-1.93 (3H, m), 1.96-2.04 (1H, m), 2.05-2.15 (2H, m), 2.24-2.76 (13H, m), 2.83-2.97 (1H, m), 3.03-3.13 (1H, m), 3.36-3.56 (4H, m), 3.61-3.98 (11H, m), 4.15-4.23 (1H, m), 4.28-4.39 (2H, m), 4.65-4.82 (2H, m), 5.14-5.38 (3H, m), 6.13 (1H, br s), 6.54 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.83 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.10-7.13 (4H, m), 7.39 (1H, d, J = 7.9 Hz). MS m/z: 1141 (M+H)$^+$.
BV10	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.68 (3H, s), 0.93 (6H, s), 1.18 (3H, s), 1.57-1.69 (5H, m), 1.76 (1H, td, J = 12.5, 3.4 Hz), 1.85-1.97 (3H, m), 2.00-2.03 (1H, m), 2.10-2.13 (2H, m), 2.26-2.77 (14H, m), 2.82-2.91 (1H, m), 2.92-3.04 (1H, m), 3.37-3.57 (4H, m), 3.67-3.99 (8H, m), 4.15-4.24 (1H, m), 4.29-4.43 (2H, m), 4.69-4.84 (2H, m), 5.13-5.34 (1H, m), 6.12 (1H, br s), 6.57 (1H, dd, J = 8.2, 2.7 Hz), 6.82 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.08-7.16 (5H, m), 7.28 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.28 (1H, br s). MS m/z: 1011 (M+H)$^+$.
BW1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.92-0.99 (2H, m), 1.45 (9H, s), 2.09-2.27 (3H, m), 2.54-2.71 (3H, m), 2.80-2.93 (1H, m), 2.98-3.09 (1H, m), 3.57-3.68 (3H, m), 3.68-3.77 (2H, m), 3.77-3.90 (2H, m), 4.13-4.22 (1H, m), 4.25-4.35 (2H, m), 5.19 (1H, dd, J = 13.1, 5.2 Hz), 5.28 (2H, q, J = 9.5 Hz), 6.00 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.48 (1H, d, J = 7.9 Hz).
BW2	MS m/z: 386 (M+H)$^+$.

[0926]

[表52]

Ex	Data
BX3	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.65 (3H, s), 0.90-0.97 (6H, m), 1.16 (3H, s), 1.41-1.66 (2H, m), 1.66-1.79 (1H, m), 1.79-2.59 (16H, m), 2.59-2.76 (3H, m), 2.76-3.05 (2H, m), 3.35-3.54 (2H, m), 3.62-3.91 (10H, m), 3.91-4.01 (1H, m), 4.22-4.37 (1H, m), 4.39-4.51 (1H, m), 4.51-4.65 (1H, m), 5.09-5.27 (1H, m), 5.88-6.00 (1H, m), 6.00-6.09 (1H, m), 6.47-6.58 (1H, m), 6.72-6.91 (4H, m), 7.02-7.14 (3H, m), 7.96-8.06 (1H, m). MS m/z：957 (M+H)$^+$.
BX1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：3.58-3.62 (3H, m), 6.70 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.33-7.41 (1H, m), 9.32 (1H, s). MS m/z：293 (M+H)$^+$.
BX2	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.02 (9H, s), 0.91-1.00 (2H, m), 2.16-2.26 (1H, m), 2.61-2.74 (1H, m), 2.81-2.92 (1H, m), 3.01-3.10 (1H, m), 3.59-3.67 (2H, m), 3.61 (3H, d, J = 1.8 Hz), 5.18 (1H, dd, J = 13.5, 5.5 Hz), 5.27 (2H, dd, J = 19.0, 9.2 Hz), 6.39 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.36 (1H, dd, J = 8.0, 5.5 Hz). MS m/z：506 (M-C$_4$H$_9$+H)$^+$.
BX3	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.02 (9H, m), 0.95-1.02 (2H, m), 1.56 (9H, s), 2.18-2.28 (1H, m), 2.69-2.80 (1H, m), 2.84-2.96 (1H, m), 3.04-3.13 (1H, m), 3.62-3.70 (5H, m), 5.17 (1H, dd, J = 12.9, 5.5 Hz), 5.30 (2H, dd, J = 16.8, 9.4 Hz), 6.51-6.55 (1H, m), 6.54 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.63 (1H, s).
BX4	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.36-1.45 (1H, m), 1.50 (9H, s), 1.85-1.94 (2H, m), 2.03-2.09 (1H, m), 2.21-2.31 (1H, m), 2.69-3.09 (3H, m), 3.62 (3H, d, J = 2.0 Hz), 3.83-3.93 (2H, m), 4.04-4.13 (2H, m), 5.14-5.23 (1H, m), 6.43-6.50 (2H, m), 8.13 (1H, s). MS m/z：420 (M-tBu+H)+.
BX5	MS m/z：376 (M+H)$^+$.
BX6	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：0.69 (3H, s), 0.97 (6H, s), 1.19 (3H, s), 1.39-1.68 (5H, m), 1.69-2.01 (4H, m), 2.04-2.64 (12H, m), 2.66-3.05 (5H, m), 3.20-3.35 (1H, m), 3.43-3.66 (7H, m), 3.69-3.79 (2H, m), 3.81 (3H, s), 3.96-4.11 (1H, m), 4.53-4.69 (1H, m), 5.14-5.24 (1H, m), 6.00 (1H, s), 6.44-6.53 (2H, m), 6.83 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.86-6.93 (2H, m), 7.09-7.16 (3H, m), 8.00 (1H, s). MS m/z：977 (M+H)$^+$.
BY1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：3.48-3.50 (4H, m), 4.33 (2H, br s), 6.69 (2H, s).
BY2	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ：1.87-2.01 (1H, m), 2.59-2.84 (4H, m), 3.46-3.60 (3H, m), 4.49 (1H, br s), 4.78-4.84 (1H, m), 5.57 (1H, br s), 6.82 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.90 (1H, br s). MS m/z：441 [M(^{79}Br^{79}Br)+H]$^+$, 443 [M(^{79}Br^{81}Br)+H]$^+$, 445 [M(^{81}Br^{81}Br)+H]$^+$.

[0927]

[表53]

Ex	Data
BY3	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : -0.02 (9H, s), 0.88-0.97 (2H, m), 1.81-1.97 (3H, m), 2.61-2.98 (4H, m), 3.50-3.62 (5H, m), 4.51 (1H, brs), 4.79-4.86 (1H, m), 5.12 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.23 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.70 (1H, brs), 6.84 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.22 (1H, d, J = 8.6 Hz). MS m/z: 547 [M(^{79}Br^{79}Br)-C$_3$H$_5$+H]$^+$, 549[M(^{79}Br^{81}Br)-C$_3$H$_5$+H]$^+$, 551 [M(^{81}Br^{81}Br)-C$_3$H$_5$+H]$^+$.
BY4	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.92-0.97 (2H, m), 2.20-2.27 (1H, m), 2.58-2.71 (1H, m), 2.82-2.93 (1H, m), 3.01-3.08 (1H, m), 3.58-3.66 (4H, m), 3.99-4.03 (2H, m), 4.34 (1H, brs), 5.18 (1H, dd, J = 13.2, 5.2 Hz), 5.25 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.30 (1H, d, J = 9.8 Hz), 6.17 (1H, d, J = 8.6 Hz), 7.03 (1H, d, J = 8.6 Hz). MS m/z: 517 [M(^{79}Br)+Na]$^+$, 519 [M(^{81}Br)+Na]$^+$.
BY5	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.93-0.99 (2H, m), 2.24-2.32 (1H, m), 2.62-2.75 (1H, m), 2.85-2.96 (1H, m), 3.03-3.11 (1H, m), 3.59-3.71 (4H, m), 4.00-4.07 (2H, m), 5.19-5.34 (3H, m), 6.30 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.71 (1H, s), 7.42 (2H, s), 7.83 (1H, d, J = 8.6 Hz). MS m/z: 611 (M-C$_3$H$_5$+H)$^+$.
BY6	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.93-0.98 (2H, m), 1.15 (3H, s), 1.35-1.64 (4H, m), 1.69-1.77 (1H, m), 1.82-1.92 (3H, m), 1.96-2.51 (16H, m), 2.59-2.73 (1H, m), 2.83-2.94 (1H, m), 3.02-3.08 (1H, m), 3.41-3.76 (12H, m), 3.78 (3H, s), 3.98-4.02 (2H, m), 5.20 (1H, dd, J = 13.2, 5.2 Hz), 5.26 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.31 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.44 (1H, s), 6.09-6.13 (1H, m), 6.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.08-7.12 (4H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 1098 (M+H)$^+$.
BY7	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.36-1.65 (4H, m), 1.69-1.78 (1H, m), 1.82-2.14 (6H, m), 2.24-2.53 (13H, m), 2.61-2.74 (1H, m), 2.78-2.99 (2H, m), 3.43-3.76 (10H, m), 3.78 (3H, s), 3.98-4.04 (2H, m), 5.20 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 5.47 (1H, s), 6.09-6.11 (1H, m), 6.22 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.08-7.12 (3H, m), 7.25-7.27 (2H, m), 8.19 (1H, s). MS m/z: 968 (M+H)$^+$.
BZ1	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.44-1.64 (11H, m), 1.69-1.92 (3H, m), 2.04-2.19 (3H, m), 2.23-2.55 (9H, m), 3.42-3.52 (2H, m), 3.65-3.75 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.08-6.11 (1H, m), 6.79 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.06-7.11 (4H, m), 7.24 (2H, d, J = 8.0 Hz). MS m/z: 658 (M+H)$^+$.
BZ2	^{1}H-NMR (CDCl$_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.92 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.36-1.66 (4H, m), 1.69-1.78 (1H, m), 1.80-1.93 (5H, m), 1.94-2.15 (4H, m), 2.25-2.40 (4H, m), 2.43-2.54 (2H, m), 3.42-3.53 (2H, m), 3.57-3.76 (4H, m), 3.78 (3H, s), 6.09-6.13 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 9.2 Hz), 7.07-7.12 (4H, m), 7.26 (2H, d, J = 8.6 Hz). MS m/z: 588 (M+H)$^+$.

[0928]

[表54]

Ex	Data
BZ3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.66 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.45-1.64 (4H, m), 1.69-1.77 (1H, m), 1.83-1.91 (1H, m), 1.97-2.18 (5H, m), 2.25-2.52 (6H, m), 3.04 (3H, s), 3.48 (2H, dd, J = 20.0, 14.0 Hz), 3.66-3.75 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.19 (2H, d, J = 6.1 Hz), 6.05-6.09 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.08-7.11 (4H, m), 7.25 (2H, d, J = 8.5 Hz).
BZ4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.34-1.65 (4H, m), 1.47 (9H, s), 1.68-1.78 (1H, m), 1.82-1.92 (3H, m), 1.95-2.02 (1H, m), 2.04-2.14 (2H, m), 2.25-2.48 (12H, m), 3.41-3.49 (6H, m), 3.66-3.76 (2H, m), 3.78 (3H, s), 6.08-6.12 (1H, m), 6.80 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.08 (2H, d, J = 7.9 Hz), 7.10 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 7.9 Hz).
BZ5	MS m/z：656 $(M+H)^+$.
BZ6	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.00 (9H, s), 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 0.94-0.99 (2H, m), 1.16 (3H, s), 1.59-1.64 (4H, m), 1.69-1.78 (1H, m), 1.84-1.91 (3H, m), 1.97-2.48 (16H, m), 2.69-2.72 (1H, m), 2.83-2.94 (1H, m), 3.02-3.09 (1H, m), 3.41-3.75 (12H, m), 3.78 (3H, s), 3.98-4.03 (2H, m), 5.20 (1H, dd, J = 13.2, 5.2 Hz), 5.27 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.31 (1H, d, J = 9.8 Hz), 5.45 (1H, s), 6.08-6.12 (1H, m), 6.19 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.79-6.81 (2H, m), 6.87 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.07-7.12 (4H, m), 7.24-7.28 (2H, m). MS m/z：1098 $(M+H)^+$.
BZ7	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.41-1.64 (4H, m), 1.70-1.77 (3H, m), 1.84-2.13 (6H, m), 2.25-2.48 (13H, m), 2.62-2.74 (1H, m), 2.79-3.00 (2H, m), 3.42-3.75 (10H, m), 3.78 (3H, s), 3.98-4.03 (2H, m), 5.20 (1H, dd, J = 13.2, 5.2 Hz), 5.46 (1H, s), 6.08-6.11 (1H, m), 6.22 (1H, d, J = 8.0 Hz), 6.78-6.81 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.07-7.11 (4H, m), 7.24-7.27 (2H, m), 8.03 (1H, s). MS m/z：968 $(M+H)^+$.
CA1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.69 (3H, s), 0.91-0.95 (6H, m), 1.19 (3H, s), 1.33-1.86 (13H, m), 1.88-2.00 (1H, m), 2.04-2.42 (12H, m), 2.63-2.99 (3H, m), 3.05-3.17 (2H, m), 3.37-3.55 (5H, m), 3.73-3.84 (5H, m), 3.98-4.09 (2H, m), 5.13-5.21 (1H, m), 6.30-6.38 (3H, m), 6.62 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.87 (2H, d, J = 9.1 Hz), 7.12 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.19 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24-7.29 (3H, m), 7.99 (1H, s). MS m/z：968 $(M+H)^+$.
CB1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：3.54-3.63 (2H, m), 3.75-3.82 (2H, m), 6.77 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.94 (1H, br s), 8.34-8.40 (2H, m), 9.07 (1H, br s). MS m/z：208 $(M+H)^+$.
CB2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：1.33-1.49 (9H, m), 3.44-3.66 (2H, m), 3.66-3.84 (2H, m), 4.43-4.73 (2H, m), 6.59-6.80 (1H, m), 7.22-7.46 (2H, m), 7.93-8.27 (2H, m). MS m/z：238 $(M-tBu+H)^+$.

[0929]

[表55]

Ex	Data
CB3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.35-1.55 (9H, m), 3.73-3.96 (2H, m), 3.96-4.18 (2H, m), 4.63-4.99 (2H, m), 6.78-7.10 (3H, m), 8.86-9.33 (1H, m). MS m/z: 234 (M-tBu+H)$^+$.
CB4	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 1.39-1.57 (9H, m), 3.77-3.93 (2H, m), 4.01-4.19 (2H, m), 4.78-4.91 (2H, m), 6.68-6.79 (1H, m), 7.49-7.58 (1H, m), 9.39-9.68 (1H, br m). MS m/z: 360 (M-tBu+H)$^+$.
CB5	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.00 (9H, s), 0.91-0.99 (2H, m), 1.44-1.52 (9H, m), 2.15-2.27 (1H, m), 2.59-2.79 (1H, m), 2.80-2.95 (1H, m), 3.00-3.11 (1H, m), 3.58-3.70 (2H, m), 3.79-3.94 (2H, m), 4.07-4.21 (2H, m), 4.70-4.97 (2H, m), 5.13-5.23 (1H, m), 5.27 (2H, q, J = 9.1 Hz), 6.41 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.52 (1H, t, J = 8.8 Hz). MS m/z: 679 (M+Na)$^+$.
CB6	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.01 (9H, s), 0.91-0.99 (2H, m), 1.35-1.51 (9H, m), 2.13-2.32 (1H, m), 2.63-2.96 (2H, m), 3.00-3.14 (1H, m), 3.56-3.74 (2H, m), 3.78-3.98 (2H, m), 4.05-4.23 (2H, m), 5.17-5.37 (5H, m), 6.81-6.87 (1H, m), 7.50-7.59 (1H, m), 10.07 (1H, d, J = 11.0 Hz). MS m/z: 581 (M+Na)$^+$.
CB7	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.00 (9H, s), 0.92-1.00 (2H, m), 1.40-1.51 (9H, m), 2.15-2.28 (1H, m), 2.30-2.44 (4H, m), 2.64-2.81 (1H, m), 2.81-2.95 (1H, m), 3.00-3.13 (1H, m), 3.37-3.73 (8H, m), 3.77-3.97 (2H, m), 4.05-4.22 (2H, m), 4.75-5.04 (2H, m), 5.13 (2H, s), 5.16-5.25 (1H, m), 5.29 (2H, q, J = 8.7 Hz), 6.54-6.62 (1H, m), 6.82-6.93 (1H, m), 7.29-7.38 (5H, m). MS m/z: 763 (M+H)$^+$.
CB8	MS m/z: 629 (M+H)$^+$.
CB9	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.00 (9H, s), 0.65 (3H, s), 0.90-1.02 (2H, m), 0.94 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.38-1.78 (13H, m), 1.80-1.99 (3H, m), 2.02-2.15 (2H, m), 2.16-2.62 (12H, m), 2.64-2.95 (3H, m), 3.00-3.12 (1H, m), 3.38-3.81 (12H, m), 3.78 (3H, s), 3.81-4.01 (2H, m), 4.07-4.23 (2H, m), 4.81-5.06 (2H, m), 5.17-5.25 (1H, m), 5.29 (2H, dd, J = 16.4, 9.7 Hz), 5.92-5.99 (1H, m), 6.56-6.65 (1H, m), 6.79 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.82-6.94 (3H, m), 7.03-7.13 (3H, m). MS m/z: 1230 (M+H)$^+$.
CB10	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ: 0.65 (3H, s), 0.94 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.40-1.80 (4H, m), 1.80-2.00 (3H, m), 2.02-2.17 (2H, m), 2.17-2.66 (15H, m), 2.66-2.91 (3H, m), 2.91-3.06 (1H, m), 3.06-3.24 (2H, m), 3.35-3.86 (13H, m), 4.01-4.10 (2H, m), 4.17-4.33 (2H, m), 5.20 (1H, dd, J = 12.5, 5.2 Hz), 5.90-5.99 (1H, m), 6.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.79 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.82-6.95 (3H, m), 7.04-7.17 (3H, m), 7.93-8.28 (1H, m). MS m/z: 1014 (M+H)$^+$.

[0930]

[表56]

Ex	Data
CC1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : -0.02 (9H, s), 0.89-0.98 (2H, m), 2.00-2.12 (2H, m), 2.15-2.26 (1H, m), 2.63 (1H, ddd, J = 26.6, 13.2, 4.7 Hz), 2.79-2.93 (3H, m), 3.04 (1H, dt, J = 17.2, 3.6 Hz), 3.62 (2H, t, J = 8.5 Hz), 3.83 (2H, t, J = 5.8 Hz), 5.16 (1H, dd, J = 13.4, 5.5 Hz), 5.26 (2H, q, J = 8.9 Hz), 6.47 (1H, d, J = 7.9 Hz), 6.63 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.07-7.13 (1H, m), 7.58-7.65 (1H, m), 7.70-7.81 (1H, m), 7.91 (1H, d, J = 7.9 Hz).
CC2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.00 (9H, s), 0.90-1.00 (2H, m), 1.39-1.54 (2H, m), 1.49 (9H, s), 2.07-2.34 (5H, m), 2.53-2.74 (3H, m), 2.78-2.95 (2H, m), 2.98-3.09 (1H, m), 3.59-3.69 (2H, m), 3.69-3.92 (6H, m), 3.98-4.08 (1H, m), 4.12-4.20 (1H, m), 4.54-4.75 (1H, m), 5.12-5.22 (1H, m), 5.28 (2H, dd, J = 17.0, 9.7 Hz), 6.42 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.48 (1H, d, J = 8.5 Hz). MS m/z: 678 (M+Na)$^+$.
CC3	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.65 (3H, s), 0.91-0.97 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.39-1.80 (10H, m), 1.80-3.04 (20H, m), 3.40-3.54 (2H, m), 3.62-3.89 (9H, m), 3.92-4.04 (2H, m), 4.04-4.12 (1H, m), 4.65-4.84 (2H, m), 5.13-5.24 (1H, m), 5.88-6.00 (1H, m), 6.46 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.50-6.54 (1H, m), 6.79 (2H, d, J = 9.1 Hz), 6.83-6.91 (2H, m), 7.02-7.15 (3H, m), 8.01 (1H, br s). MS m/z: 1027 (M+H)$^+$.
CD1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 1.34-1.51 (1H, m), 1.48 (9H, s), 1.56-1.66 (1H, m), 2.02-2.11 (2H, m), 2.17-2.25 (1H, m), 2.68-3.02 (5H, m), 3.39-3.48 (1H, m), 3.54-3.66 (1H, m), 3.75 (3H, s), 3.97-4.10 (2H, m), 5.13-5.21 (1H, m), 6.33 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.52 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.94 (1H, t, J = 8.0 Hz), 8.05-8.23 (1H, m).
CD2	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.95 (3H, s), 0.96 (3H, s), 1.17 (3H, s), 1.59-1.78 (6H, m), 1.83-2.64 (15H, m), 2.69-3.02 (5H, m), 3.20-3.34 (1H, m), 3.43-3.65 (4H, m), 3.66-3.80 (8H, m), 3.95-4.07 (1H, m), 4.50-4.63 (1H, m), 5.11-5.25 (1H, m), 5.94-6.00 (1H, m), 6.32-6.40 (1H, m), 6.55 (1H, d, J = 8.6 Hz), 6.80 (2H, d, J = 9.0 Hz), 6.86 (2H, d, J = 9.4 Hz), 6.96 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.04-7.15 (3H, m), 8.03 (1H, s). MS m/z: 959 (M+H)$^+$.
CE1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ : 0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.37-1.64 (4H, m), 1.69-1.77 (1H, m), 1.82-2.14 (6H, m), 2.24-2.51 (13H, m), 2.61-2.73 (1H, m), 2.78-2.99 (2H, m), 3.42-3.75 (10H, m), 3.78 (3H, s), 3.96-4.04 (2H, m), 5.20 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 5.46 (1H, s), 6.08-6.11 (1H, m), 6.22 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.79-6.81 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.07-7.11 (4H, m), 7.25-7.27 (2H, m), 8.15 (1H, s). MS m/z: 968 (M+H)$^+$.

[0931]

[表57]

Ex	Data
CF1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.66 (3H, s), 0.90 (3H, s), 0.91 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.36-1.64 (4H, m), 1.69-1.77 (1H, m), 1.82-2.13 (6H, m), 2.25-2.51 (13H, m), 2.61-2.73 (1H, m), 2.79-2.99 (2H, m), 3.42-3.75 (10H, m), 3.78 (3H, s), 3.96-4.05 (2H, m), 5.20 (1H, dd, J = 12.8, 5.5 Hz), 5.46 (1H, s), 6.08-6.12 (1H, m), 6.22 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.79-6.81 (2H, m), 6.89 (1H, d, J = 8.5 Hz), 7.08-7.11 (3H, m), 7.25-7.27 (2H, m), 8.11 (1H, s). MS m/z: 968 (M+H)$^+$.
CG1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.65 (3H, s), 0.93 (3H, s), 0.94 (3H, s), 1.16 (3H, s), 1.30-1.43 (2H, m), 1.45-1.65 (2H, m), 1.67-1.76 (1H, m), 1.82-2.02 (3H, m), 2.03-2.74 (17H, m), 2.77-2.99 (4H, m), 3.12-3.31 (2H, m), 3.41-3.58 (3H, m), 3.65-3.76 (3H, m), 3.78 (3H, s), 3.80-3.89 (2H, m), 3.92-4.05 (1H, m), 4.52-4.63 (1H, m), 5.13-5.24 (1H, m), 5.96 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.53 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.76-6.89 (4H, m), 7.05-7.13 (3H, m), 8.04 (1H, s). MS m/z: 985 (M+H)$^+$.
CH1	^{1}H-NMR ($CDCl_3$) δ：0.65 (3H, s), 0.94 (6H, s), 1.16 (3H, s), 1.31-1.45 (2H, m), 1.45-1.67 (2H, m), 1.67-1.77 (1H, m), 1.82-2.01 (3H, m), 2.04-2.74 (17H, m), 2.77-2.99 (4H, m), 3.12-3.30 (2H, m), 3.40-3.57 (3H, m), 3.65-3.76 (3H, m), 3.78 (3H, s), 3.81-3.89 (2H, m), 3.92-4.04 (1H, m), 4.52-4.63 (1H, m), 5.14-5.24 (1H, m), 5.96 (1H, d, J = 4.4 Hz), 6.36 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.53 (1H, d, J = 8.5 Hz), 6.76-6.89 (4H, m), 7.05-7.13 (3H, m), 8.04 (1H, s). MS m/z: 985 (M+H)$^+$.

[0932] 以下に実施例に記載の化合物の構造式を表５８～表９２に示す。

表中、Exは実施例番号を示し、Structureは構造式を示す。

その構造式中には、以下の記号が使われることがある。

Bn:ベンジル基

Boc: tert-ブトキシカルボニル基

Cbz: ベンジルオキシカルボニル基

Et: エチル基

tBu: tert-ブチル基

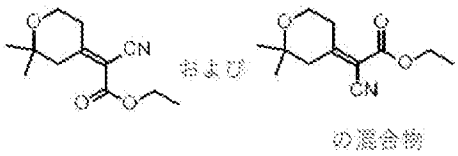
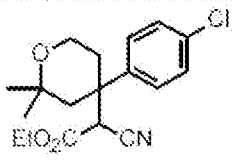
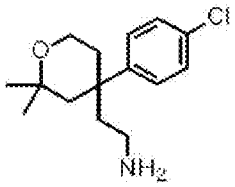
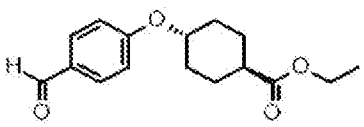
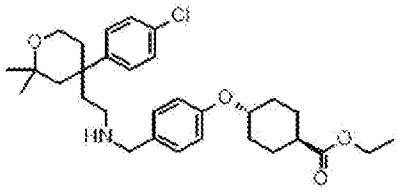
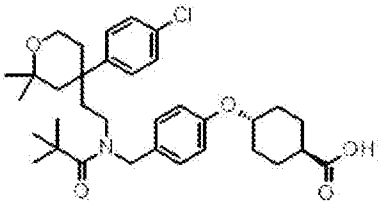
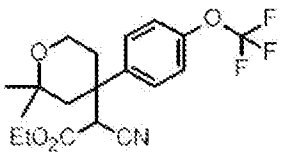
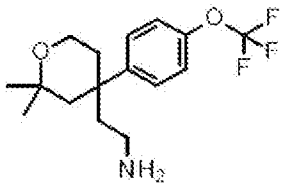
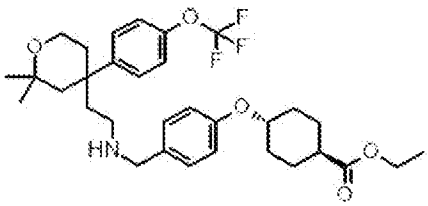
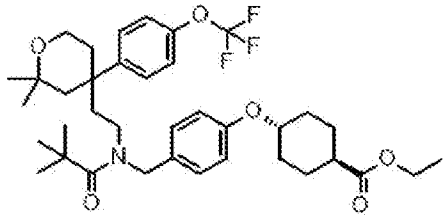
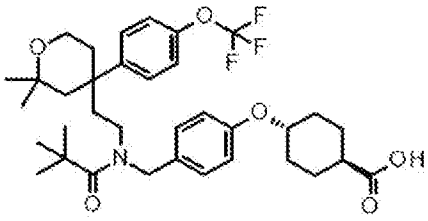
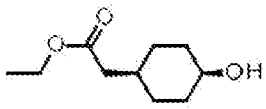
Ms: メタンスルホニル基

Ns: 2-ニトロベンゼンスルホニル基

SEM: 2-(トリメチルシリル)エトキシメチル基

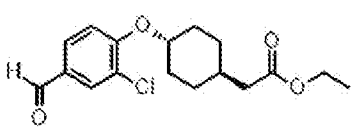
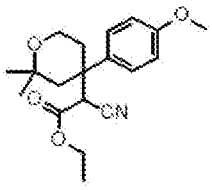
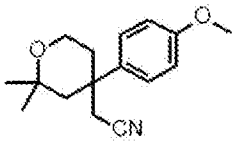
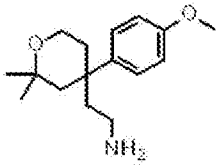
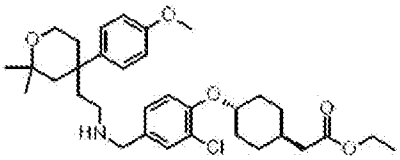
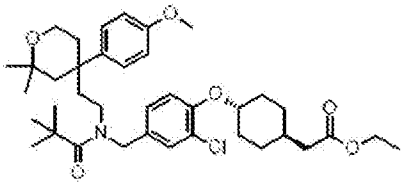
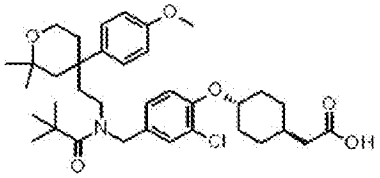
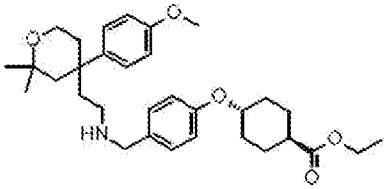
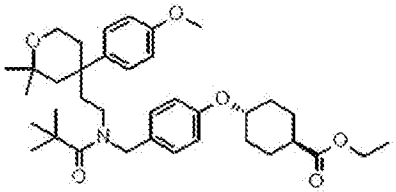
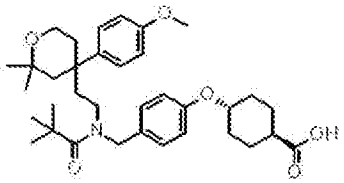
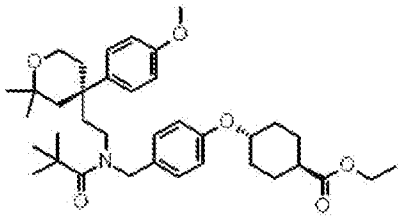
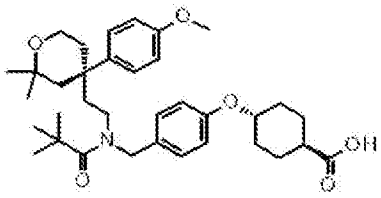
[0933]

[表58]

Ex	Structure	Ex	Structure
A1		A2	
A3		A4	
A5		A6	
B1		B2	
B3		B4	
B5		C1	

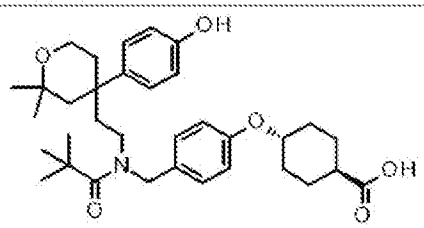
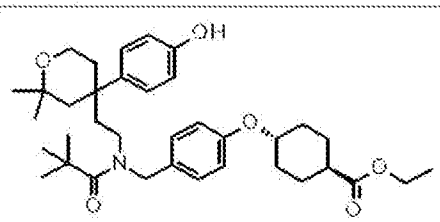
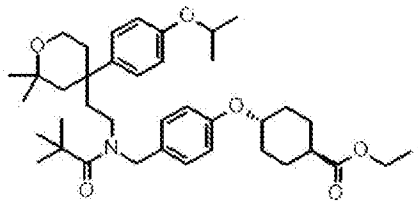
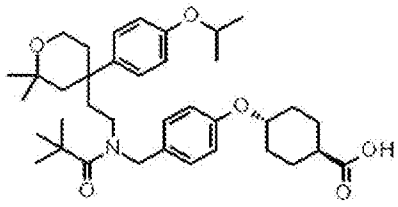
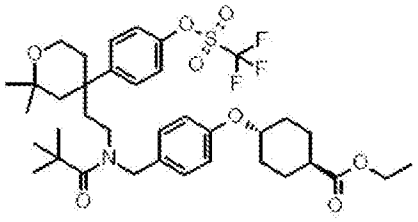
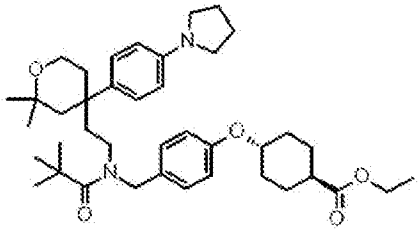
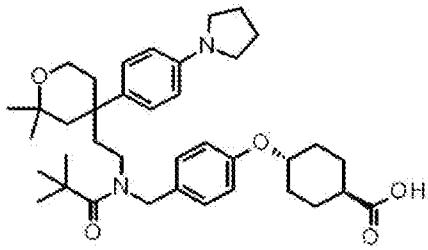
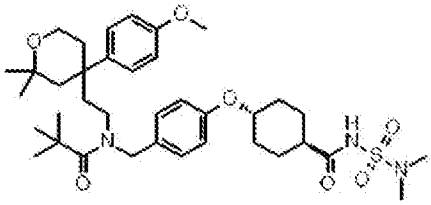
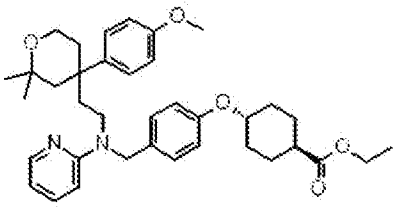
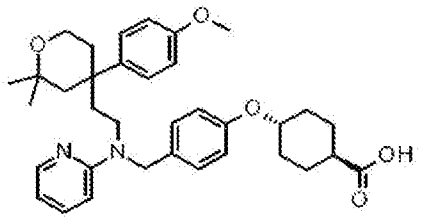
[0934]

[表59]

Ex	Structure	Ex	Structure
C2		C3	
C4		C5	
C6		C7	
C8		D1	
D2		D3	
E1		E2	

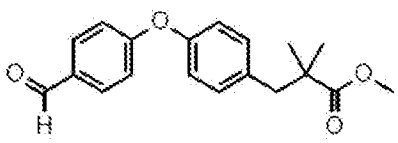
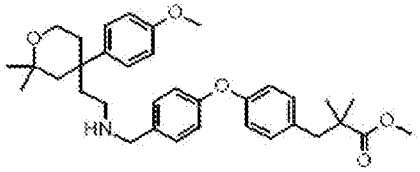
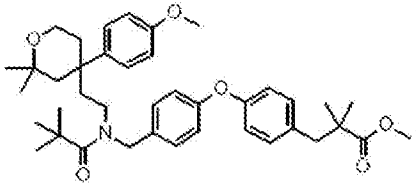
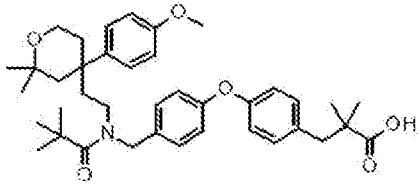
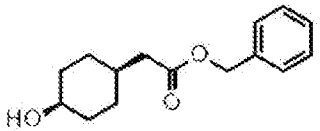
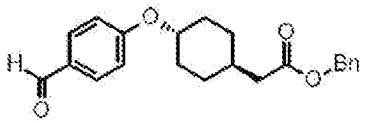
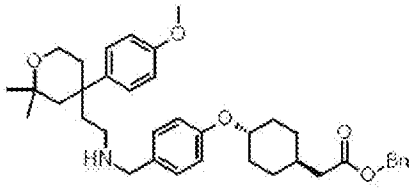
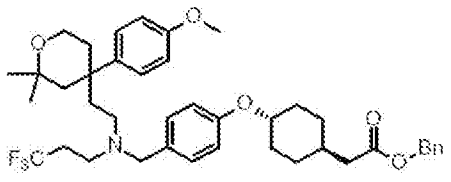
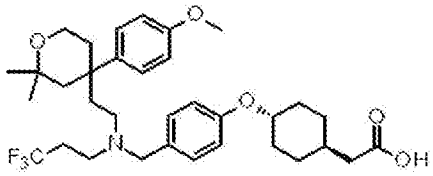
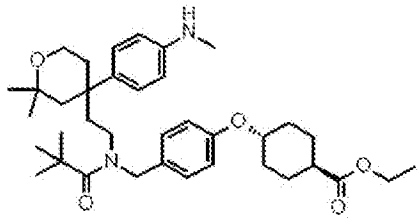
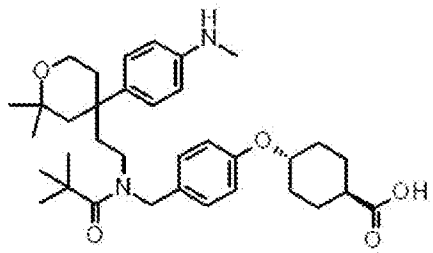
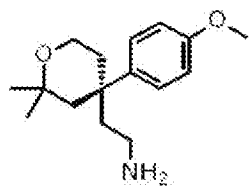
[0935]

[表60]

Ex	Structure	Ex	Structure
F1		F2	
F3		F4	
G1		G2	
G3		H1	
I1		I2	

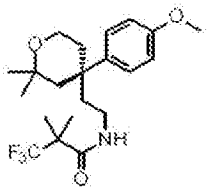
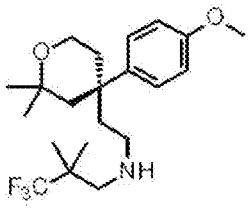
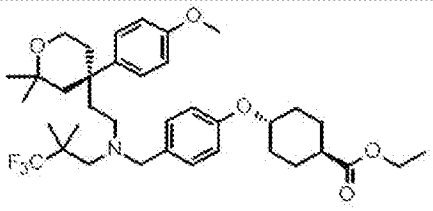
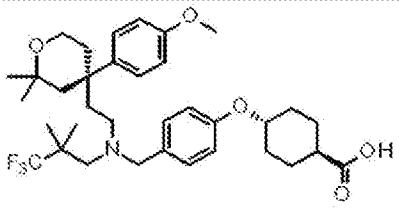
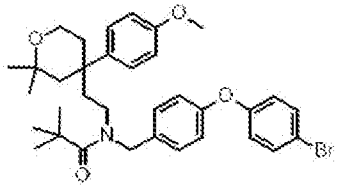
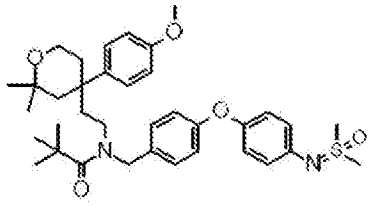
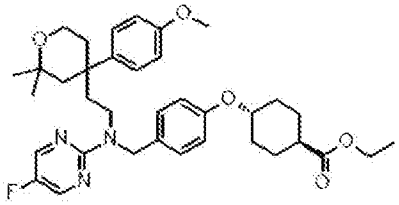
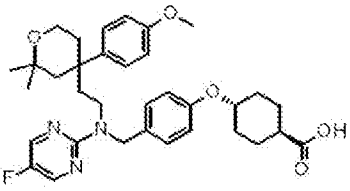
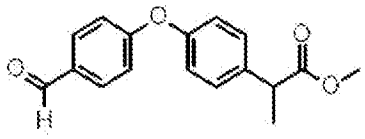
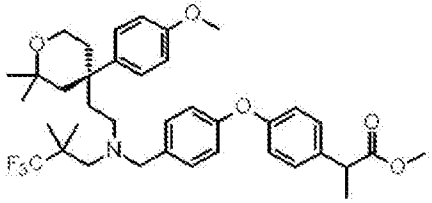
[0936]

[表61]

Ex	Structure	Ex	Structure
J1		J2	
J3		J4	
K1		K2	
K3		K4	
K5		L1	
L2		M1	

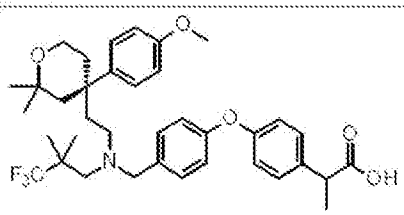
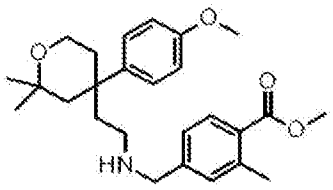
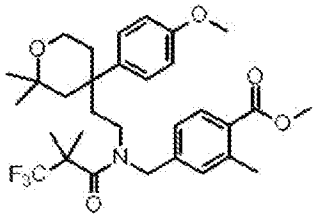
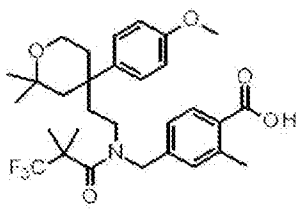
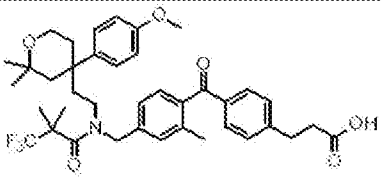
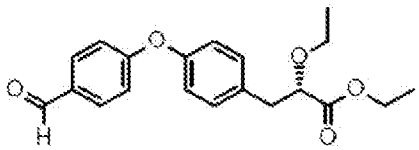
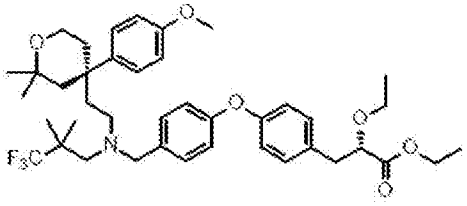
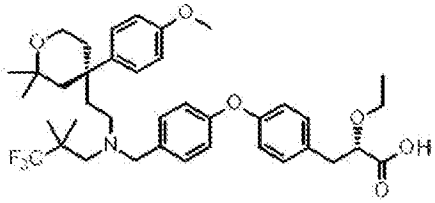
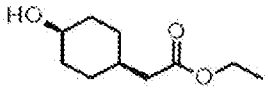
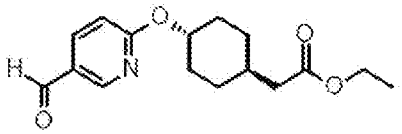
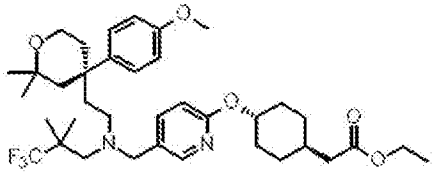
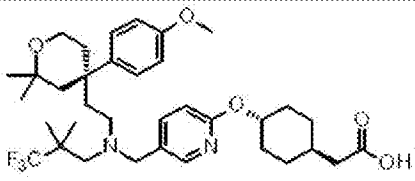
[0937]

[表62]

Ex	Structure	Ex	Structure
M2		M3	
M4		M5	
N1		N2	
O1		O2	
P1		P2	

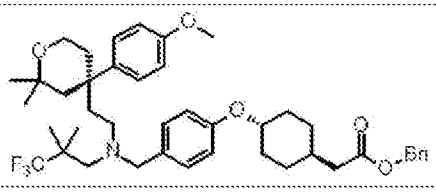
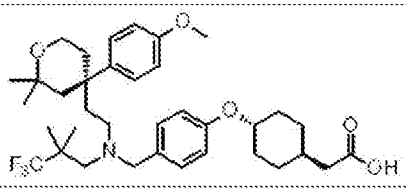
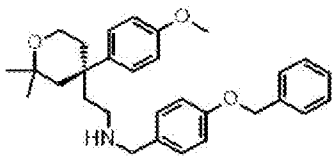
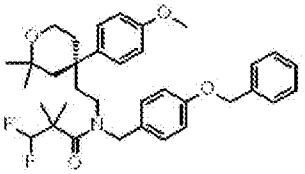
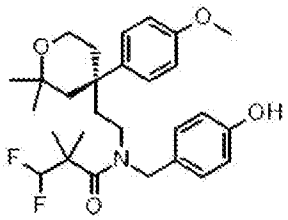
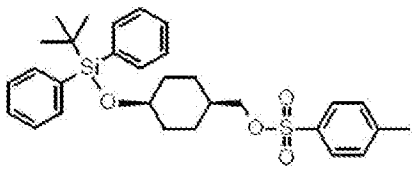
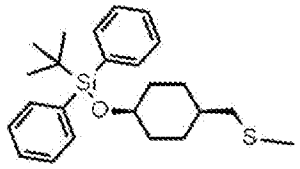
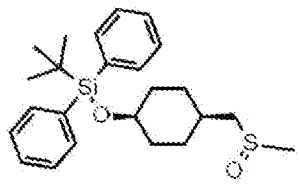
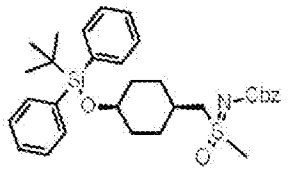
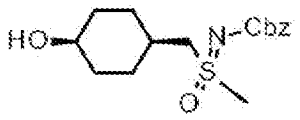
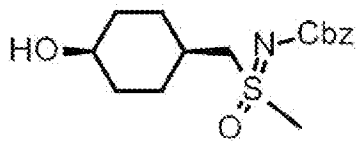
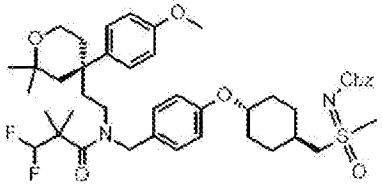
[0938]

[表63]

Ex	Structure	Ex	Structure
P3		Q1	
Q2		Q3	
Q4		R1	
R2		R3	
S1		S2	
S3		S4	

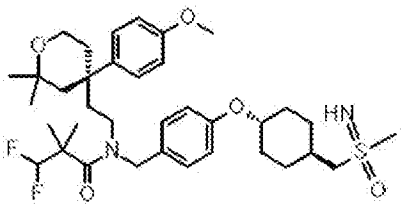
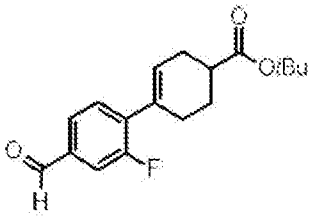
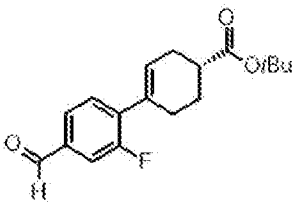
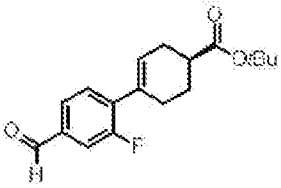
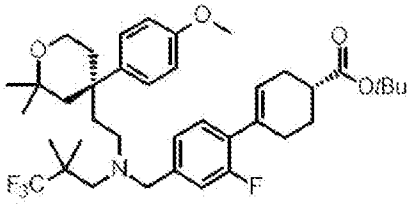
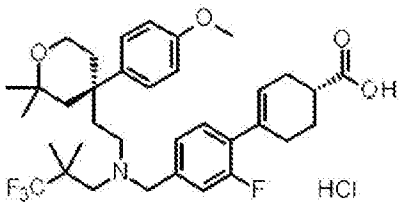
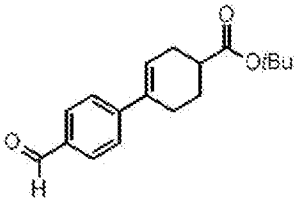
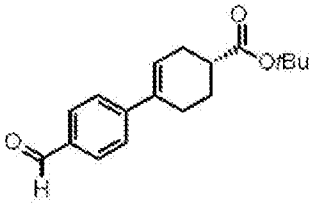
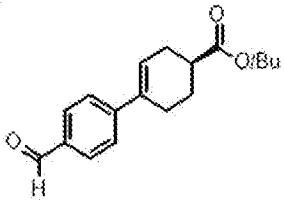
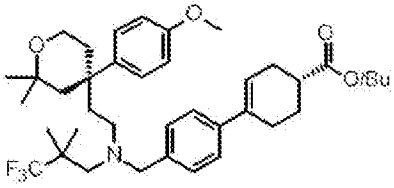
[0939]

[表64]

Ex	Structure	Ex	Structure
T1		T2	
U1		U2	
U3		U4	
U5		U6	
U7		U8	
U9		U10	

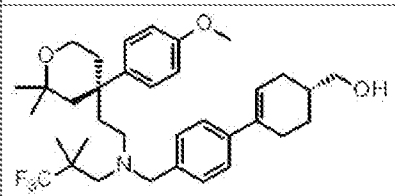
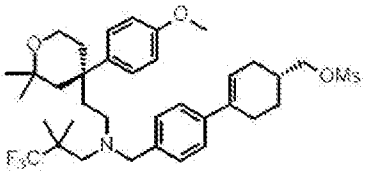
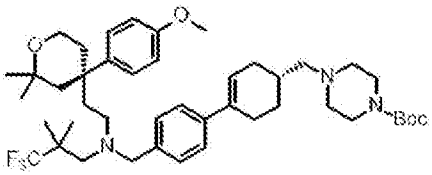
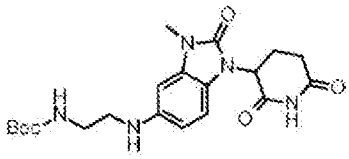
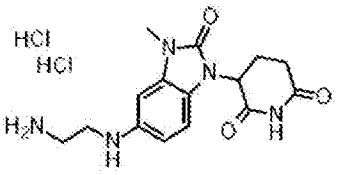
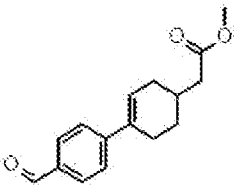
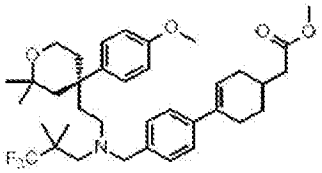
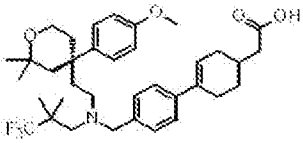
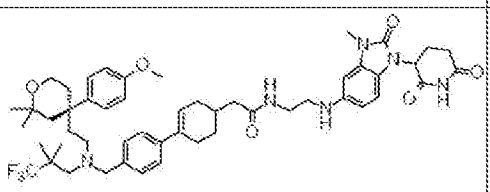
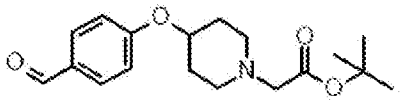
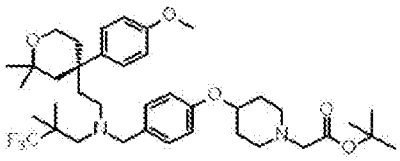
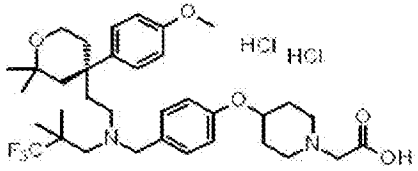
[0940]

[表65]

Ex	Structure	Ex	Structure
U11		V1	
V2		V3	
V4		V5	
W1		W2	
W3		W4	

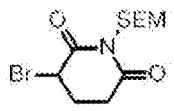
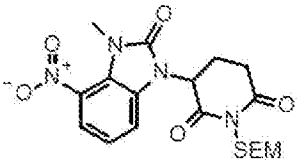
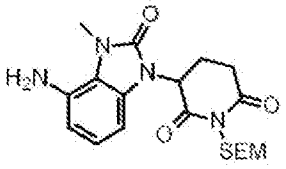
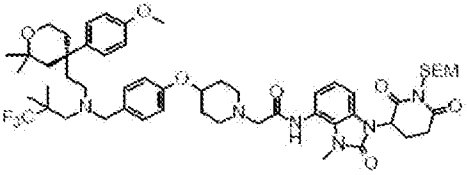
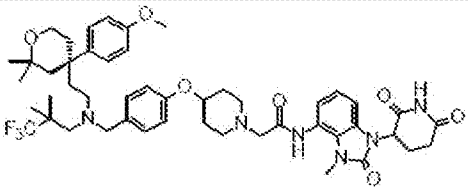
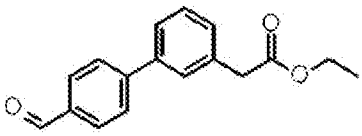
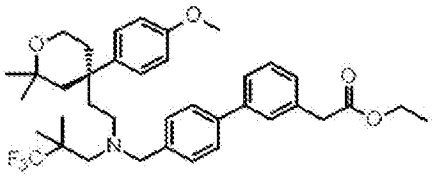
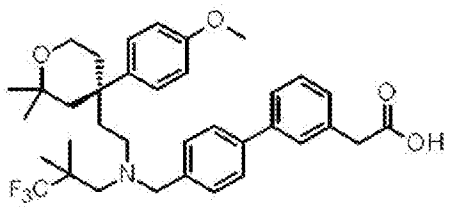
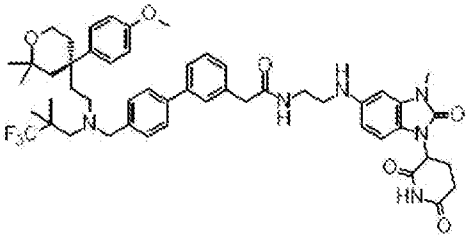
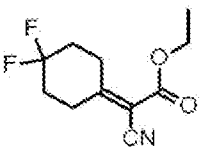
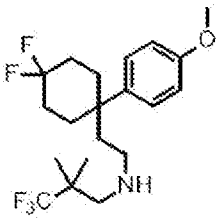
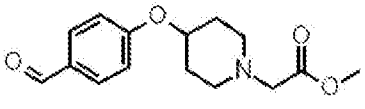
[0941]

[表66]

Ex	Structure	Ex	Structure
W5		X1	
X2		Y1	
Y2		Y3	
Y4		Y5	
Y6		Z1	
Z2		Z3	

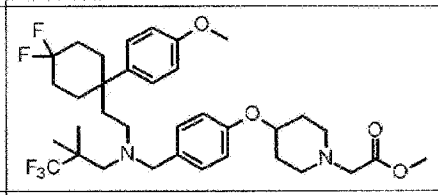
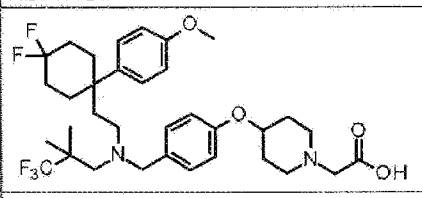
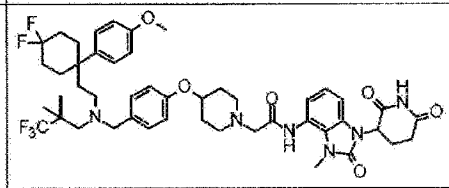
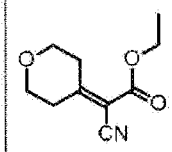
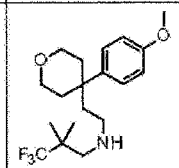
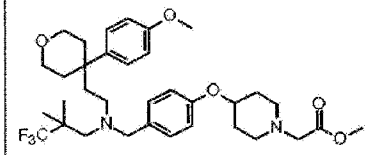
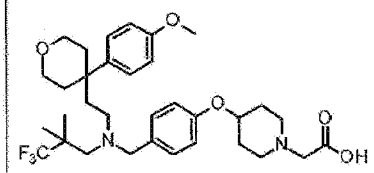
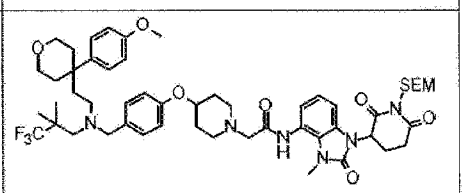
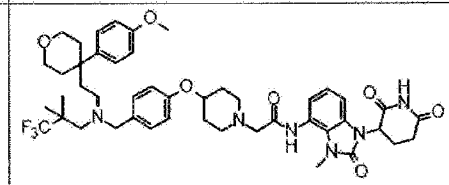
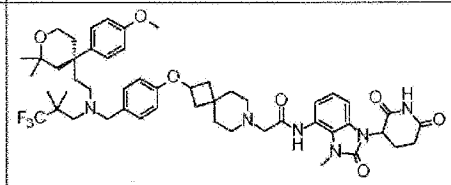
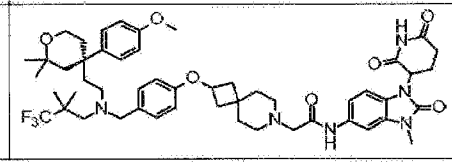
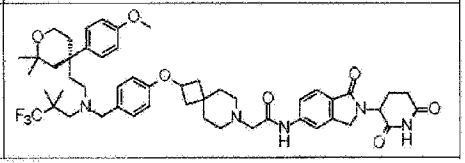
[0942]

[表67]

Ex	Structure	Ex	Structure
Z4		Z5	
Z6		Z7	
Z8		AA1	
AA2		AA3	
AA4		AB1	
AB2		AB3	

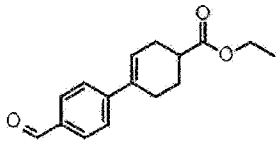
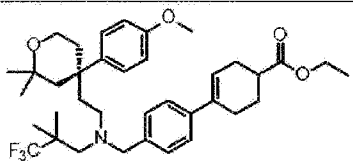
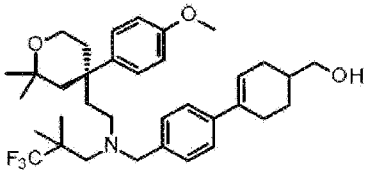
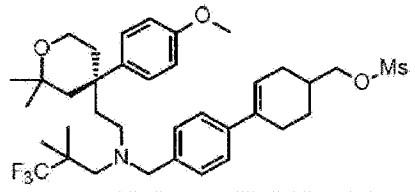
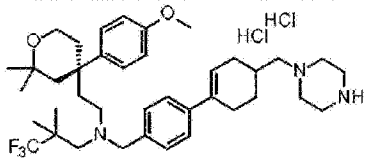
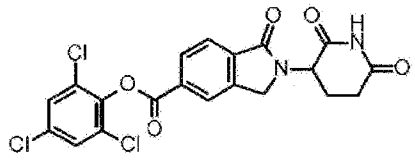
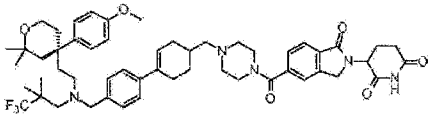
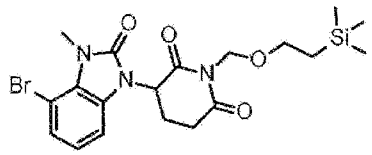
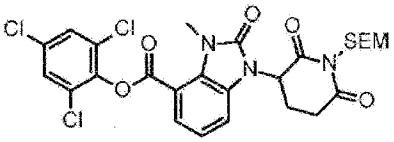
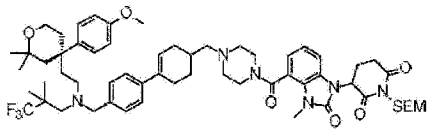
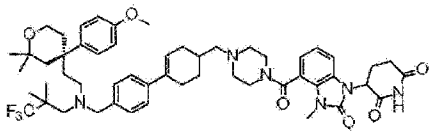
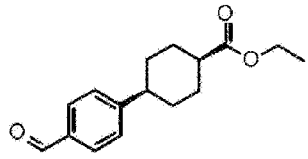
[0943]

[表68]

Ex	Structure	Ex	Structure
AB4		AB5	
AB6		AC1	
AC2		AC3	
AC4		AC5	
AC6		AD1	
AE1		AF1	

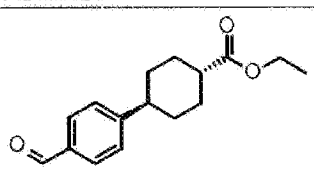
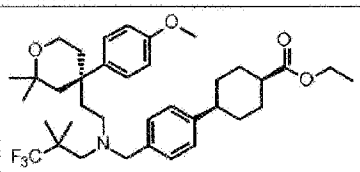
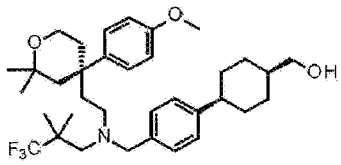
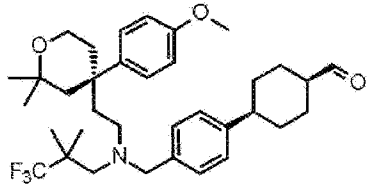
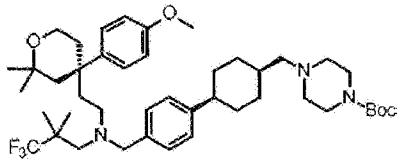
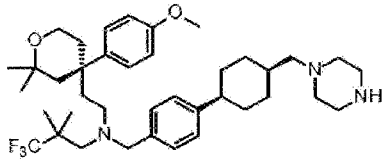
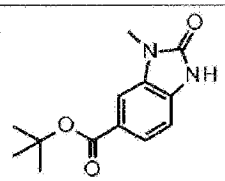
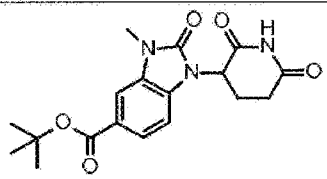
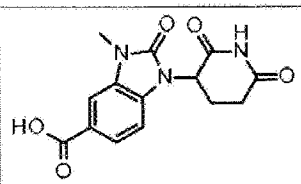
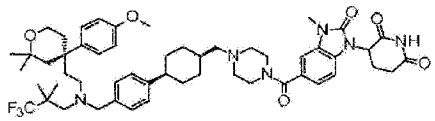
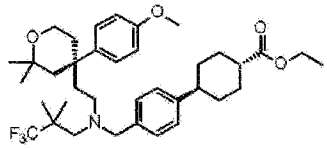
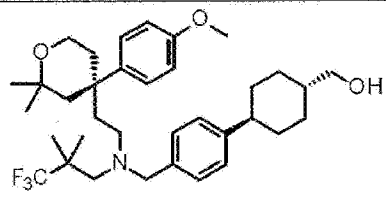
[0944]

[表69]

Ex	Structure	Ex	Structure
AG1		AG2	
AG3		AG4	
AG5		AG6	
AG7		AH1	
AH2		AH3	
AH4		AI1	

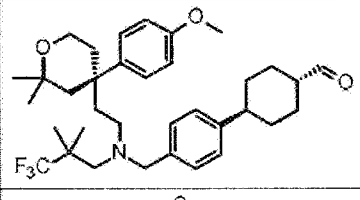
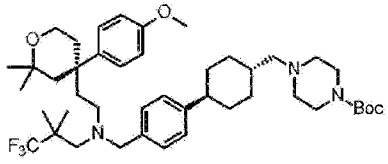
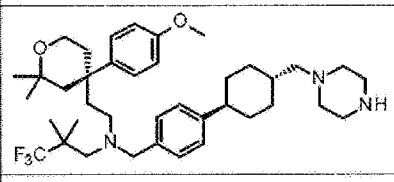
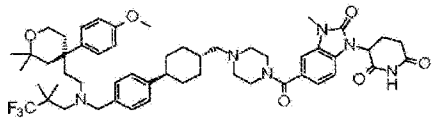
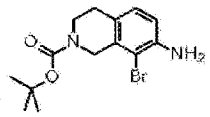
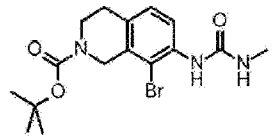
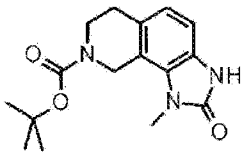
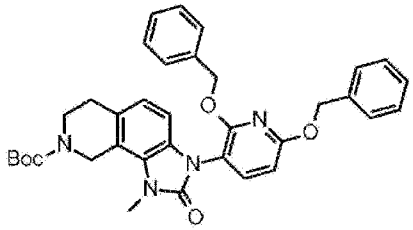
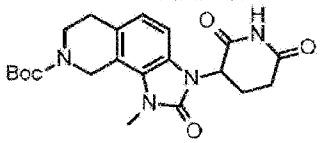
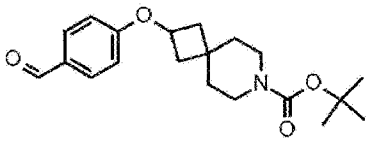
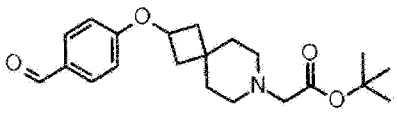
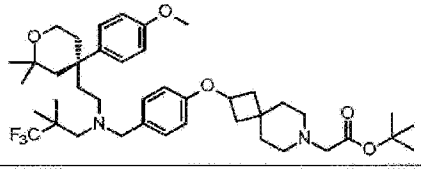
[0945]

[表70]

Ex	Structure	Ex	Structure
AI2		AI3	
AI4		AI5	
AI6		AI7	
AI8		AI9	
AI10		AI11	
AJ1		AJ2	

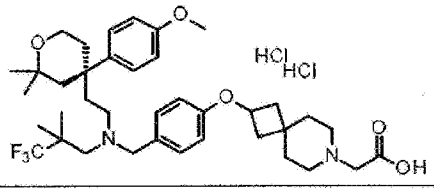
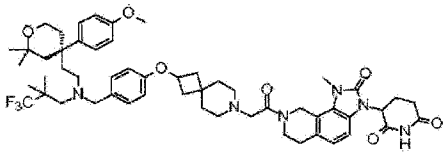
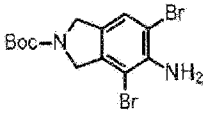
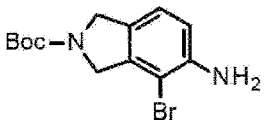
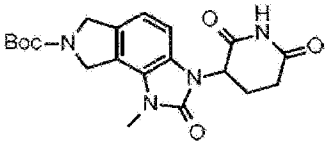
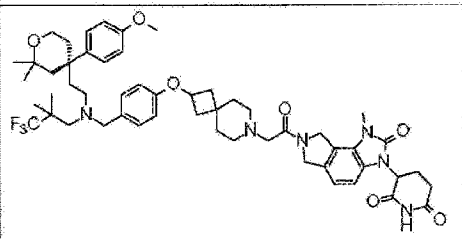
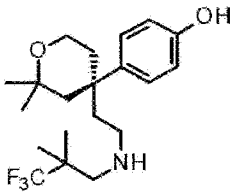
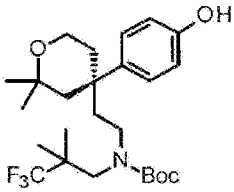
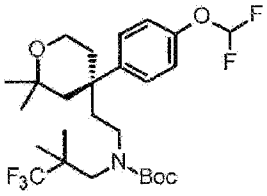
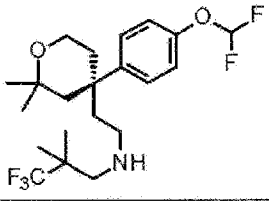
[0946]

[表71]

Ex	Structure	Ex	Structure
AJ3		AJ4	
AJ5		AJ6	
AK1		AK2	
AK3		AK4	
AK5		AK6	
AK7		AK8	

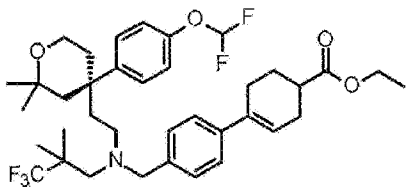
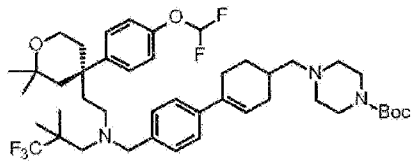
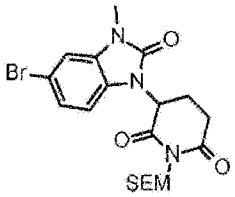
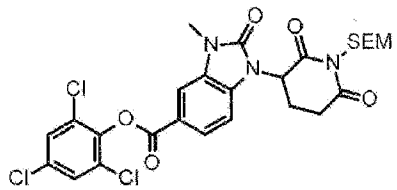
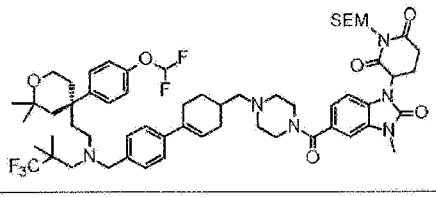
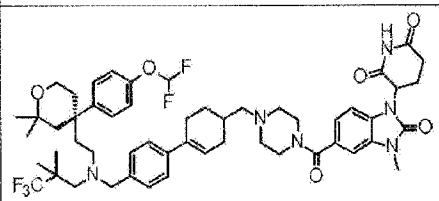
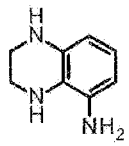
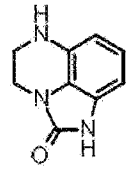
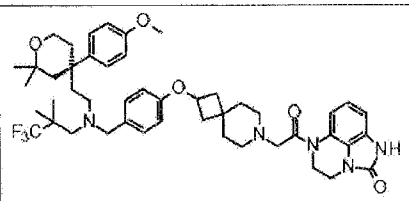
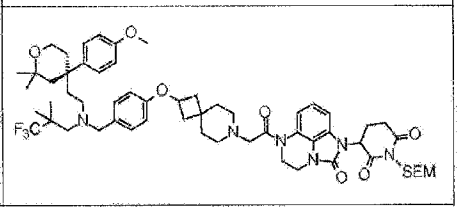
[0947]

[表72]

Ex	Structure	Ex	Structure
AK9		AK10	
AL1		AL2	
AL3		AL4	
AM1		AM2	
AM3		AM4	

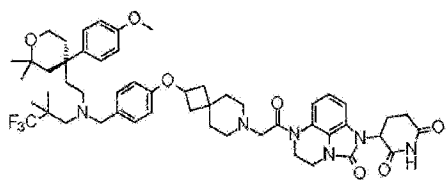
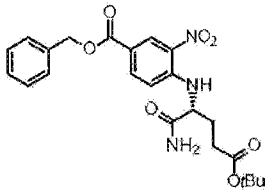
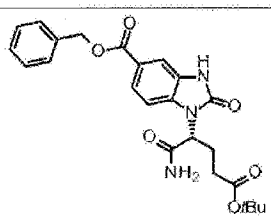
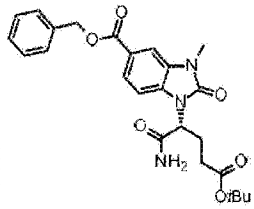
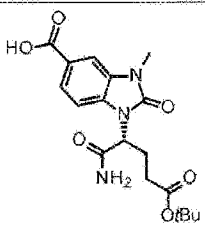
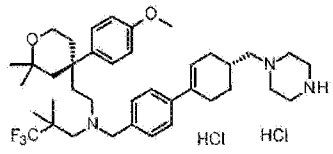
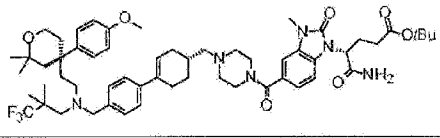
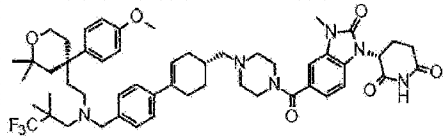
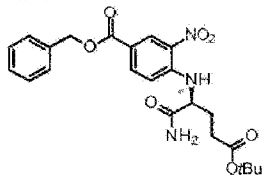
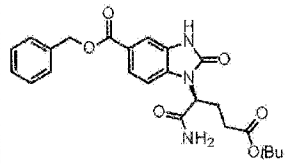
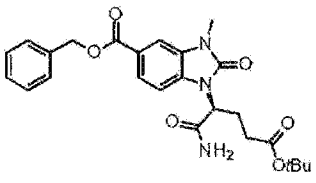
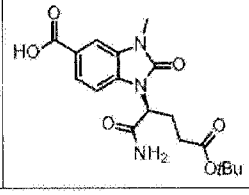
[0948]

[表73]

Ex	Structure	Ex	Structure
AM5		AM6	
AM7		AM8	
AM9		AM10	
AN1		AN2	
AN3		AN4	

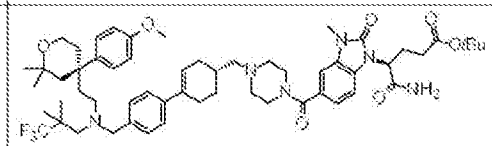
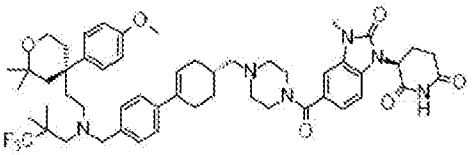
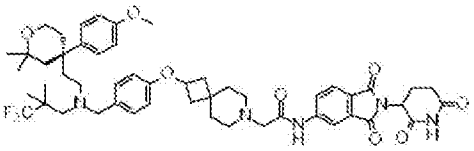
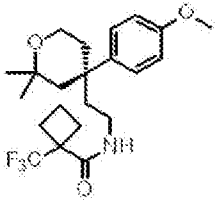
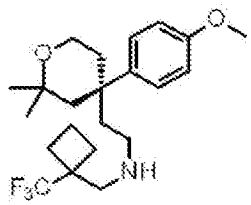
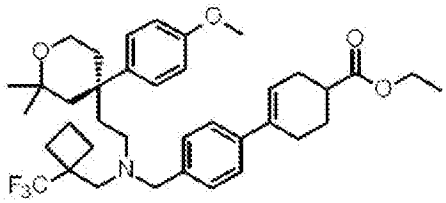
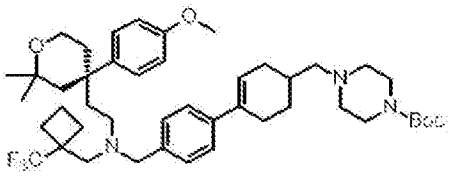
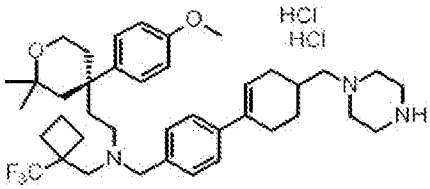
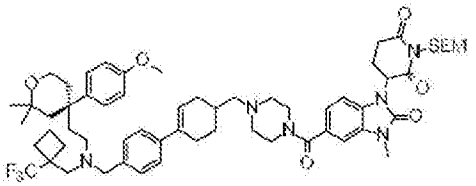
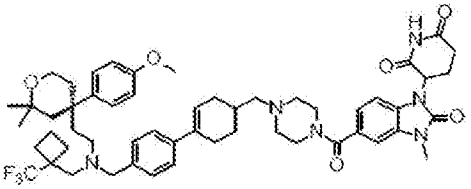
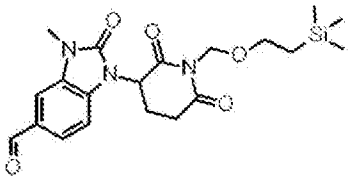
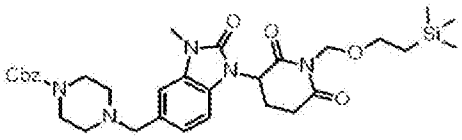
[0949]

[表74]

Ex	Structure	Ex	Structure
AN5		A01	
A02		A03	
A04		A05	
A06		A07	
AP1		AP2	
AP3		AP4	

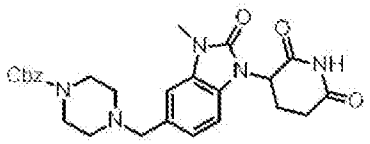
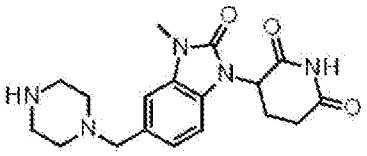
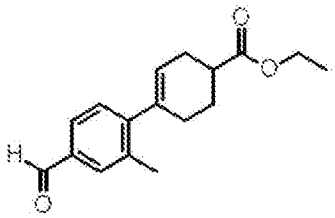
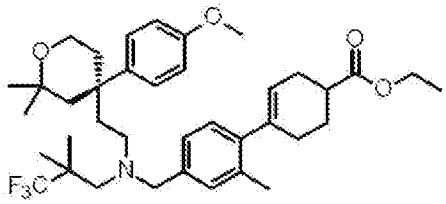
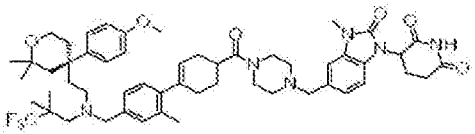
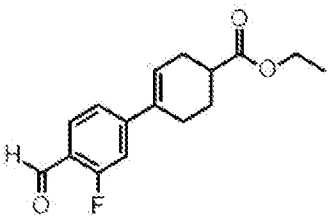
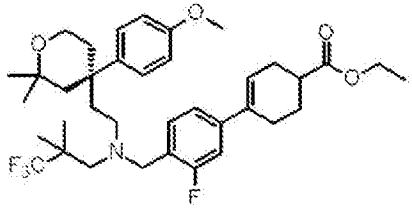
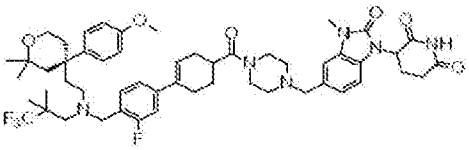
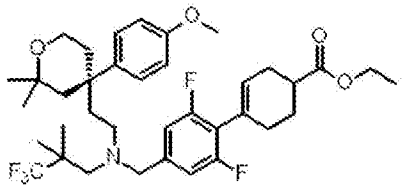
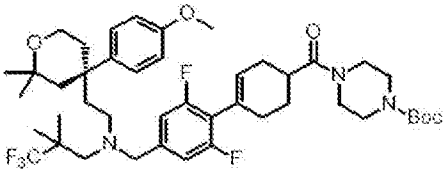
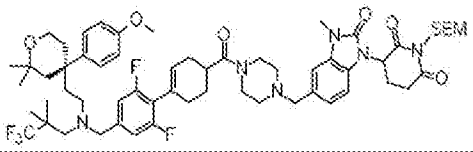
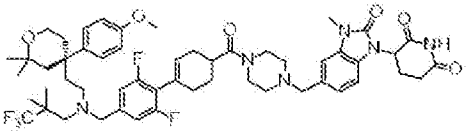
[0950]

[表75]

Ex	Structure	Ex	Structure
AP5		AP6	
AQ1		AR1	
AR2		AR3	
AR4		AR5	
AR6		AR7	
AS1		AS2	

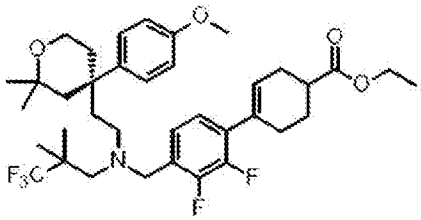
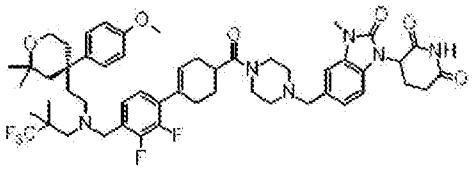
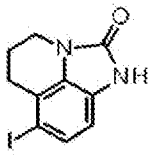
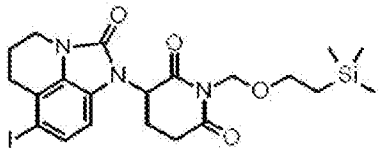
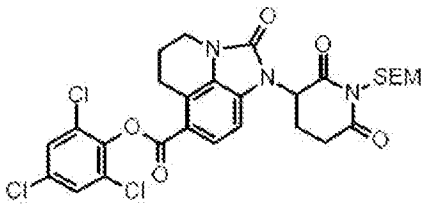
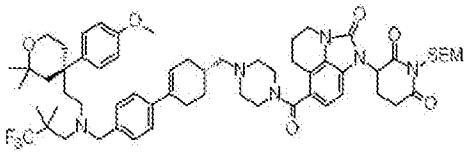
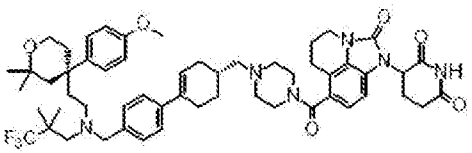
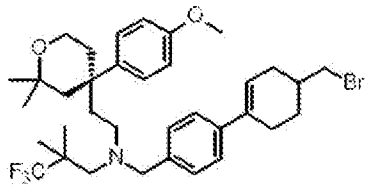
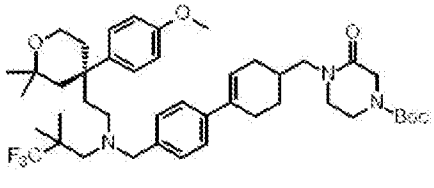
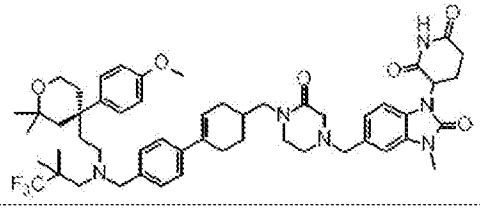
[0951]

[表76]

Ex	Structure	Ex	Structure
AS3		AS4	
AS5		AS6	
AS7		AT1	
AT2		AT3	
AU1		AU2	
AU3		AU4	

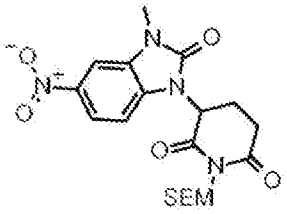
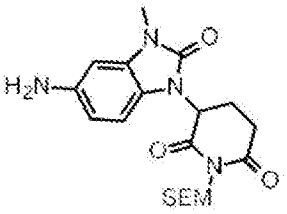
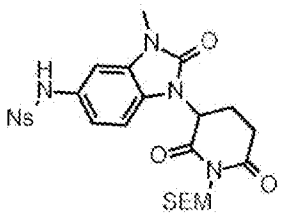
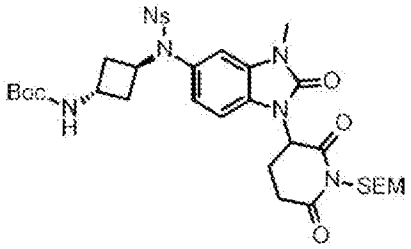
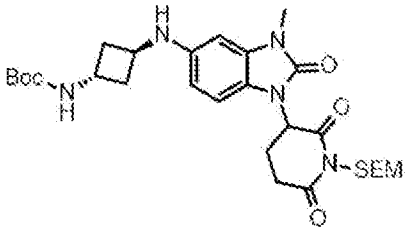
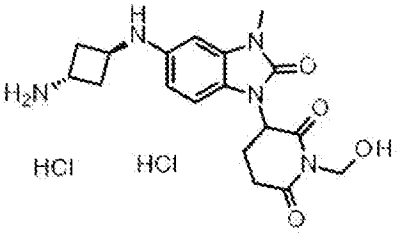
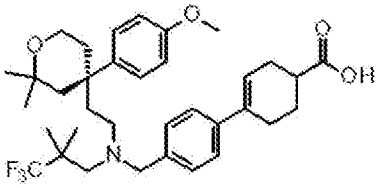
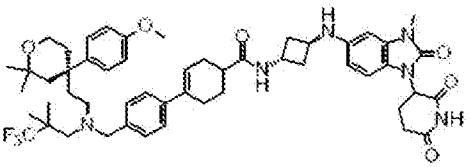
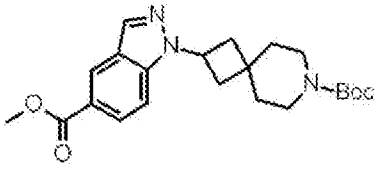
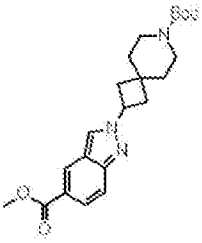
[0952]

[表77]

Ex	Structure	Ex	Structure
AV1		AY2	
AW1		AW2	
AW3		AW4	
AW5		AX1	
AX2		AX3	

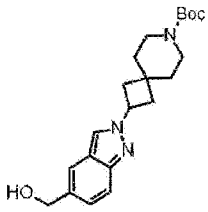
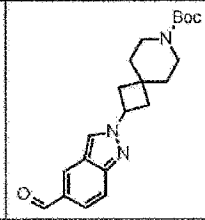
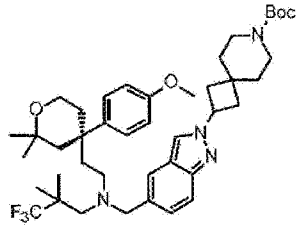
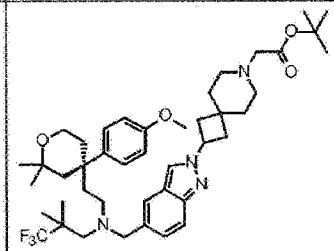
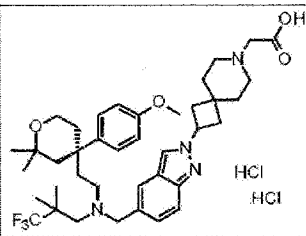
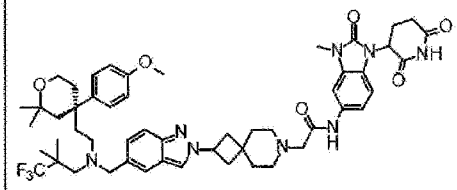
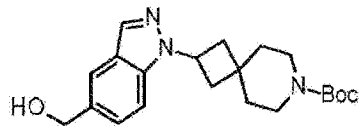
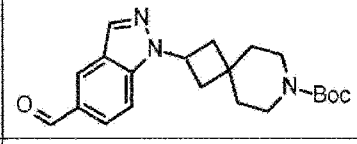
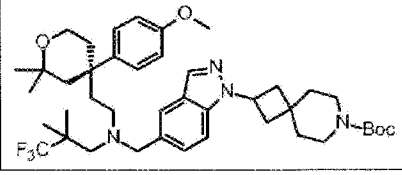
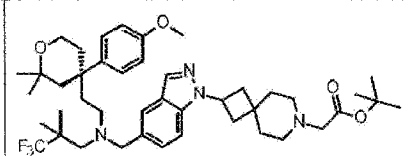
[0953]

[表78]

Ex	Structure	Ex	Structure
AY1		AY2	
AY3		AY4	
AY5		AY6	
AY7		AY8	
AZ1		AZ2	

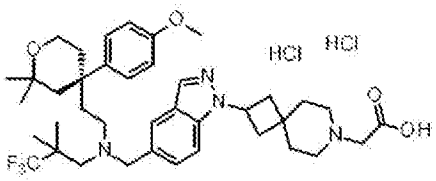
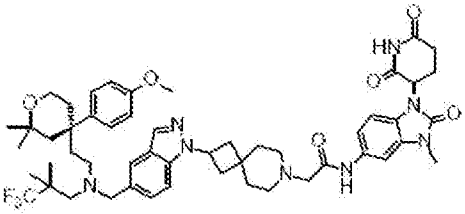
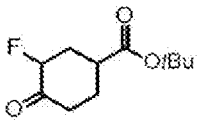
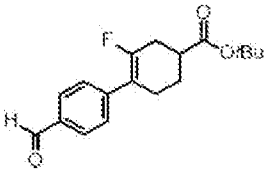
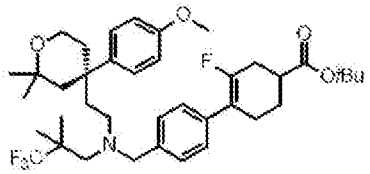
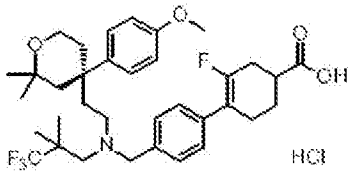
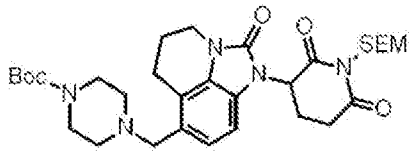
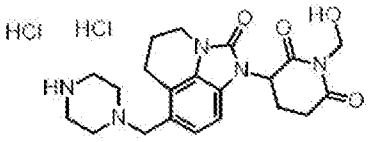
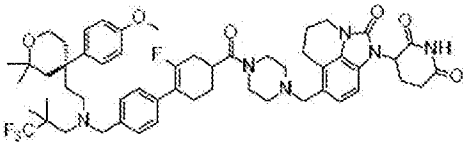
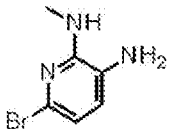
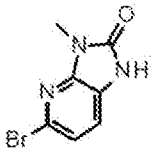
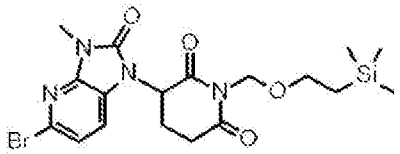
[0954]

[表79]

Ex	Structure	Ex	Structure
AZ3		AZ4	
AZ5		AZ6	
AZ7		AZ8	
BA1		BA2	
BA3		BA4	

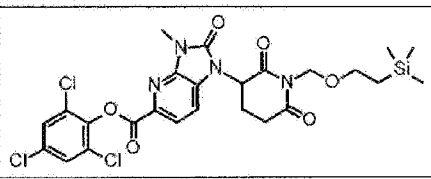
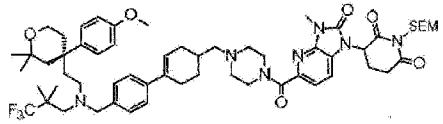
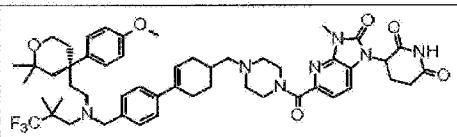
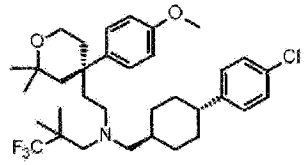
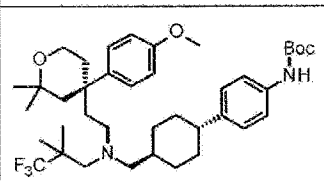
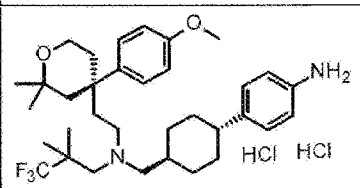
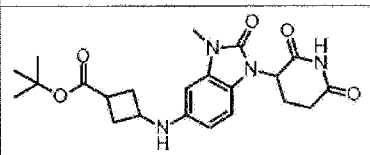
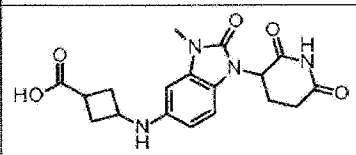
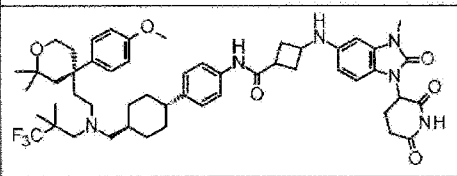
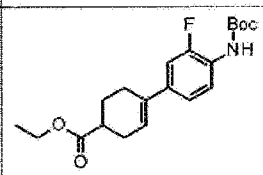
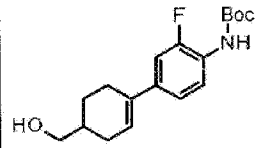
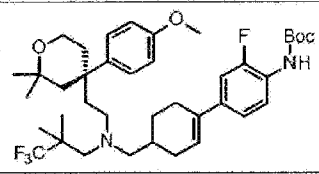
[0955]

[表80]

Ex	Structure	Ex	Structure
BA5		BA6	
BB1		BB2	
BB3		BB4	
BB5		BB6	
BB7		BC1	
BC2		BC3	

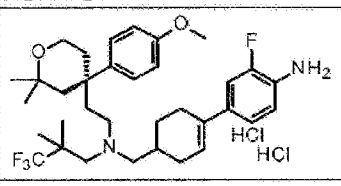
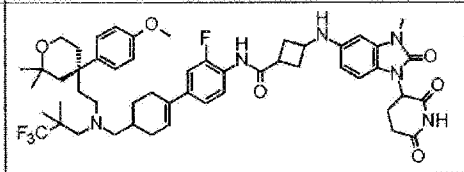
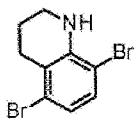
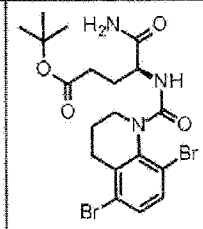
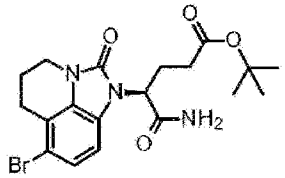
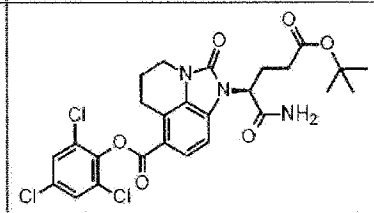
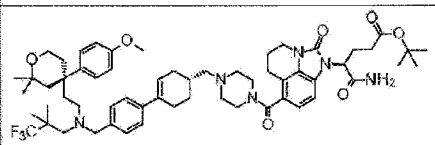
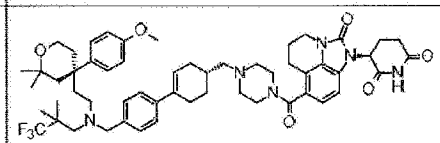
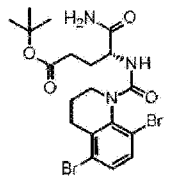
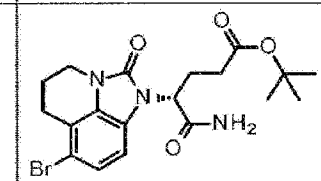
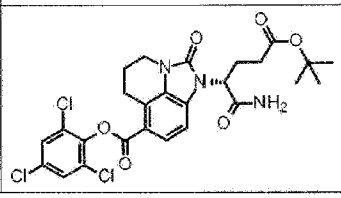
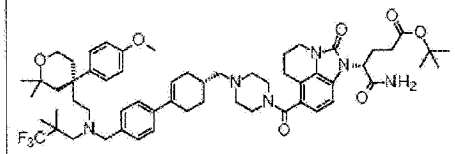
[0956]

[表81]

Ex	Structure	Ex	Structure
BC4		BC5	
BC6		BD1	
BD2		BD3	
BD4		BD5	
BD6		BE1	
BE2		BE3	

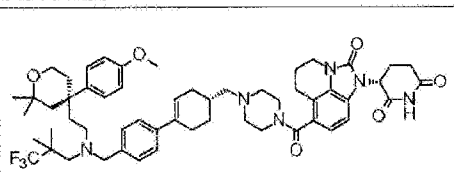
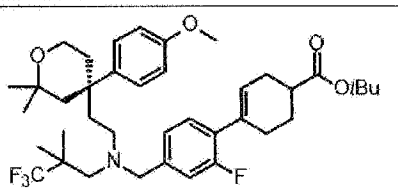
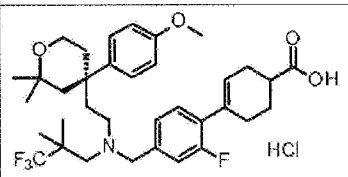
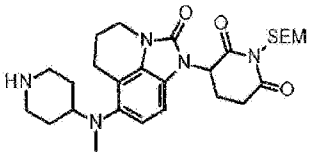
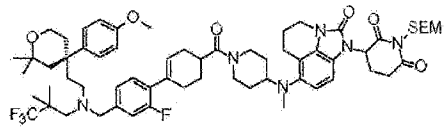
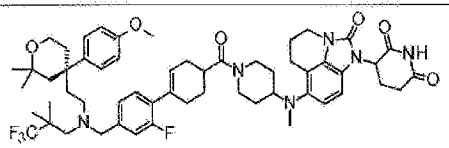
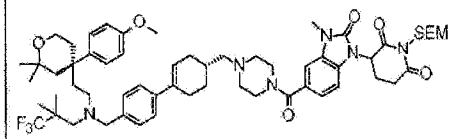
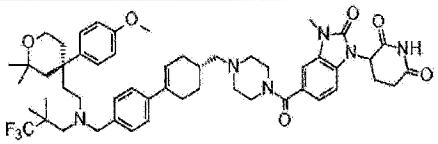
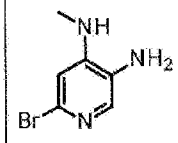
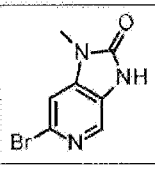
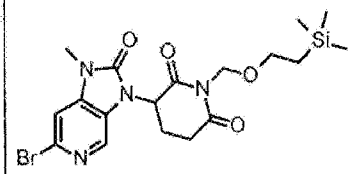
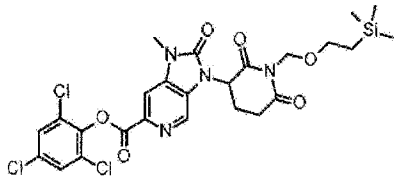
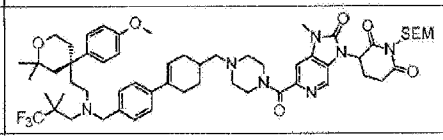
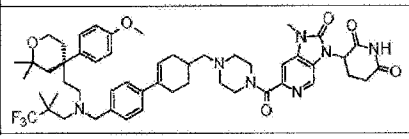
[0957]

[表82]

Ex	Structure	Ex	Structure
BE4		BE5	
BF1		BF2	
BF3		BF4	
BF5		BF6	
BG1		BG2	
BG3		BG4	

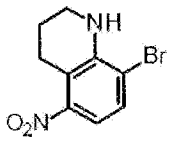
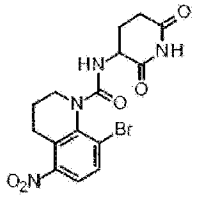
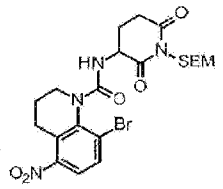
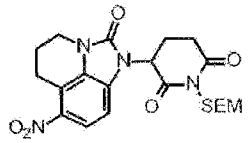
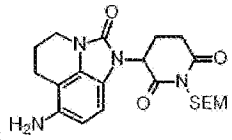
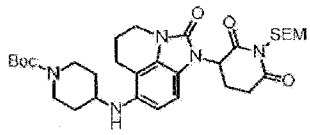
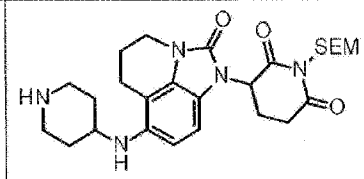
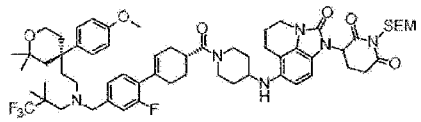
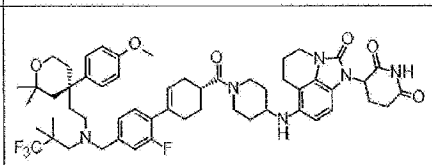
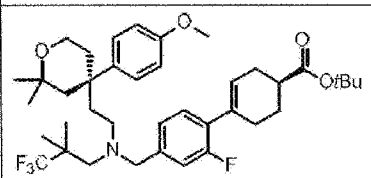
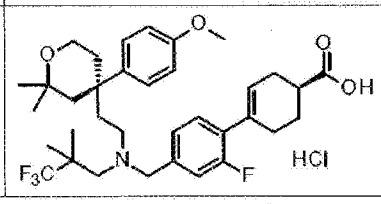
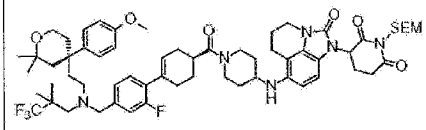
[0958]

[表83]

Ex	Structure	Ex	Structure
BG5		BH1	
BH2		BH3	
BH4		BH5	
BI1		BI2	
BJ1		BJ2	
BJ3		BJ4	
BJ5		BJ6	

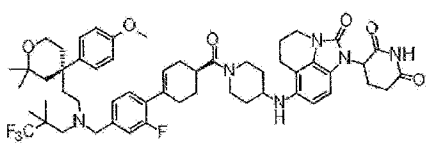
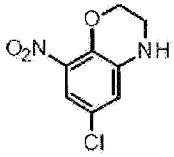
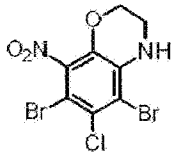
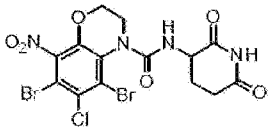
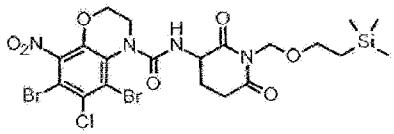
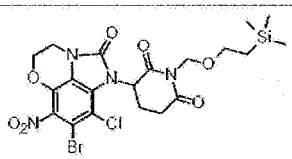
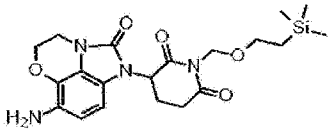
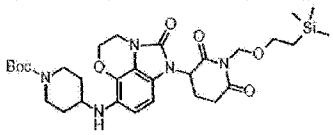
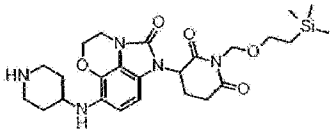
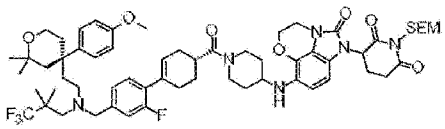
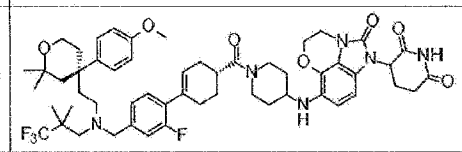
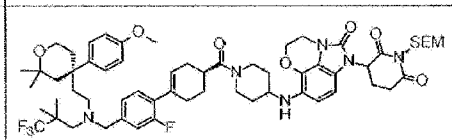
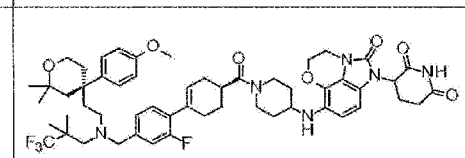
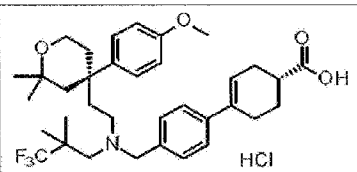
[0959]

[表84]

Ex	Structure	Ex	Structure
BK1		BK2	
BK3		BK4	
BK5		BK6	
BK7		BK8	
BK9		BL1	
BL2		BL3	

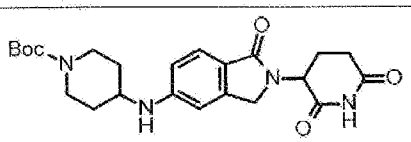
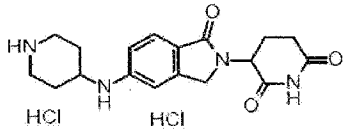
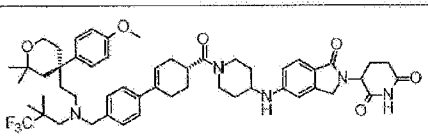
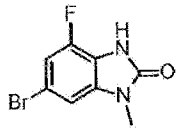
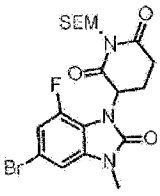
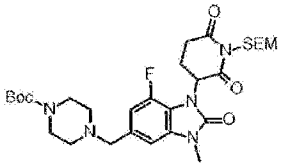
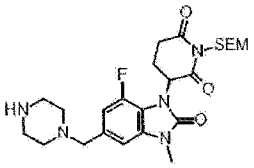
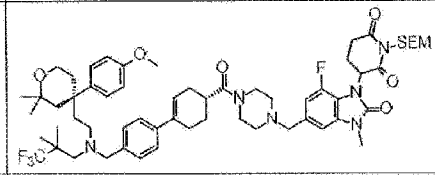
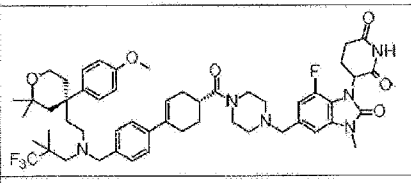
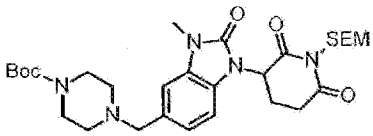
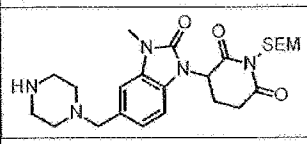
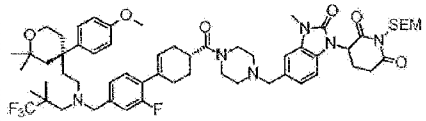
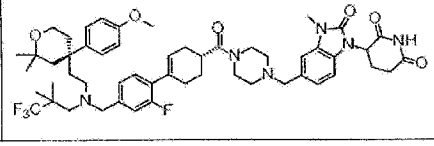
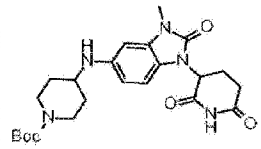
[0960]

[表85]

Ex	Structure	Ex	Structure
BL4		BM1	
BM2		BM3	
BM4		BM5	
BM6		BM7	
BM8		BM9	
BM10		BN1	
BN2		BO1	

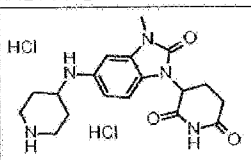
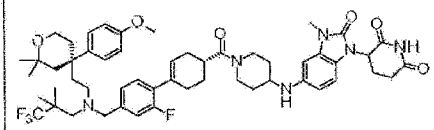
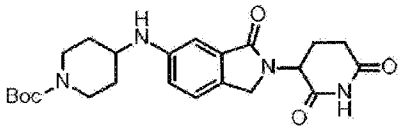
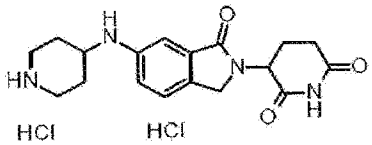
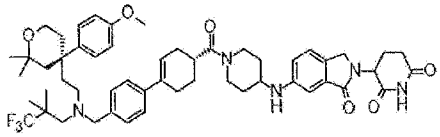
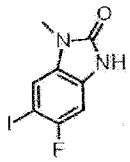
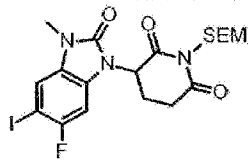
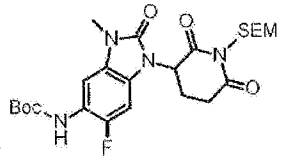
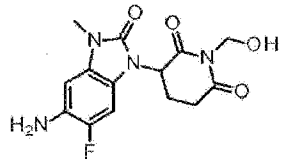
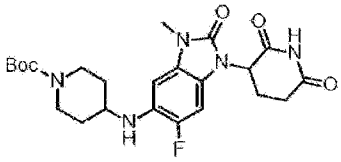
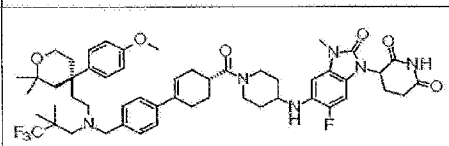
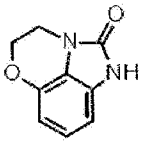
[0961]

[表86]

Ex	Structure	Ex	Structure
BO2		BO3	
BO4		BP1	
BP2		BP3	
BP4		BP5	
BP6		BQ1	
BQ2		BQ3	
BQ4		BR1	

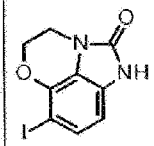
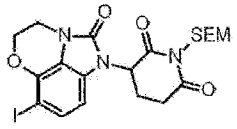
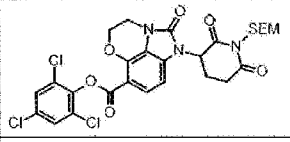
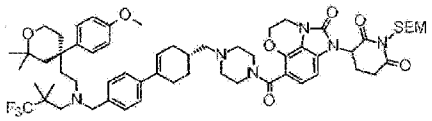
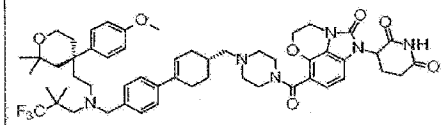
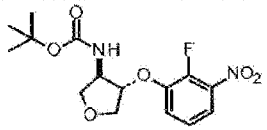
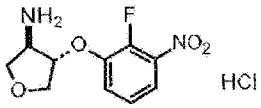
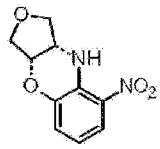
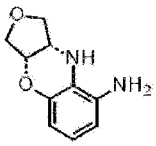
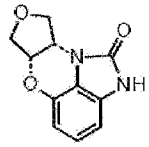
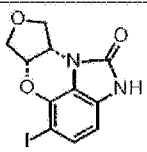
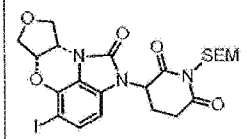
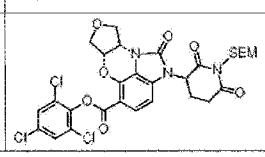
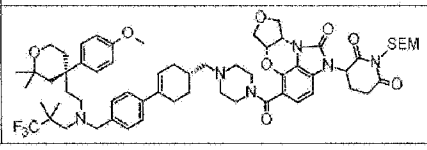
[0962]

[表87]

Ex	Structure	Ex	Structure
BR2		BR3	
BS1		BS2	
BS3		BT1	
BT2		BT3	
BT4		BT5	
BT6		BU1	

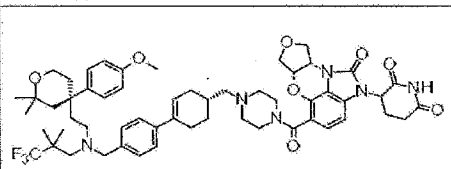
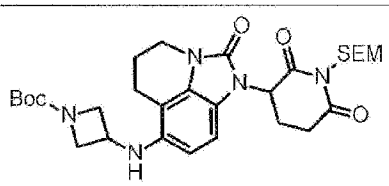
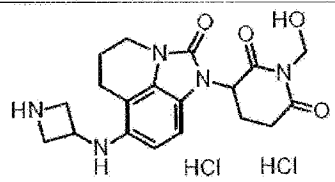
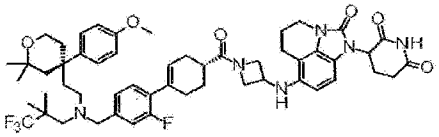
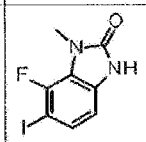
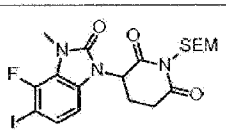
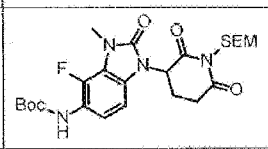
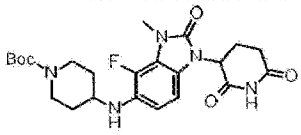
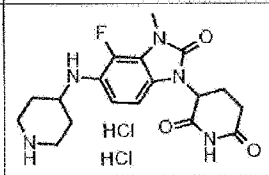
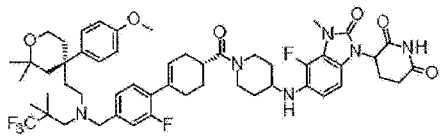
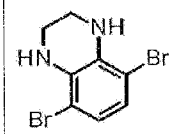
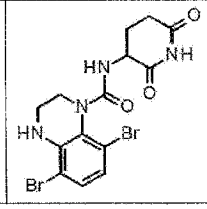
[0963]

[表88]

Ex	Structure	Ex	Structure
BU2		BU3	
BU4		BU5	
BU6		BV1	
BV2		BV3	
BV4		BV5	
BV6		BV7	
BV8		BV9	

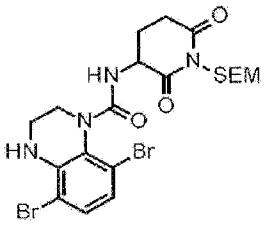
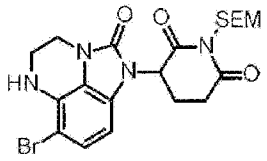
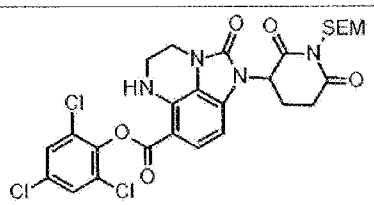
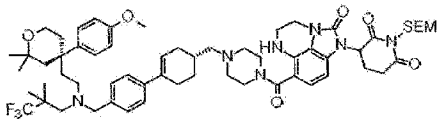
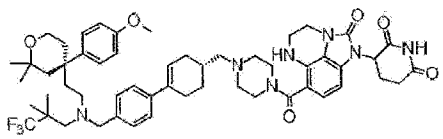
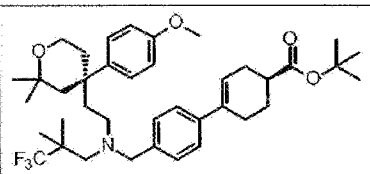
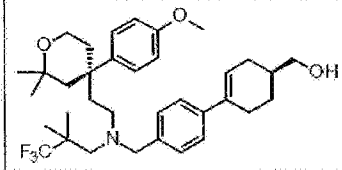
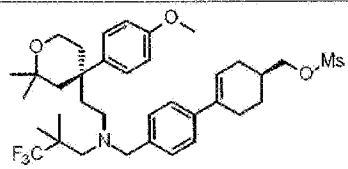
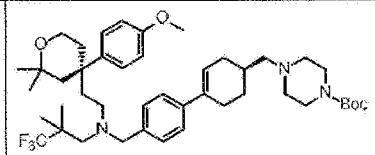
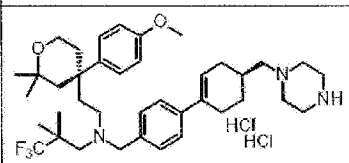
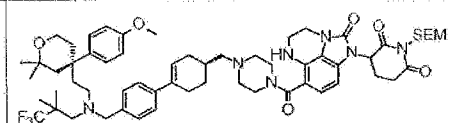
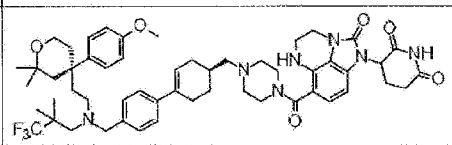
[0964]

[表89]

Ex	Structure	Ex	Structure
BV10		BW1	
BW2		BW3	
BX1		BX2	
BX3		BX4	
BX5		BX6	
BY1		BY2	

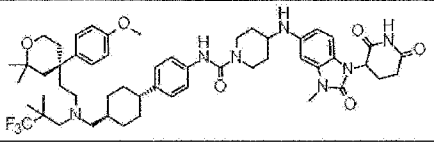
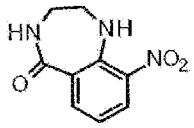
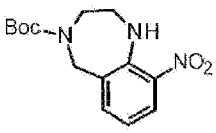
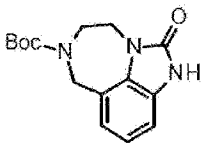
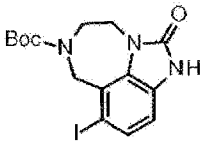
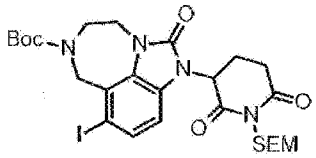
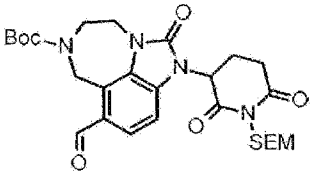
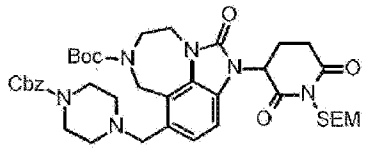
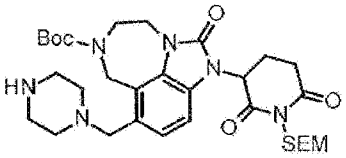
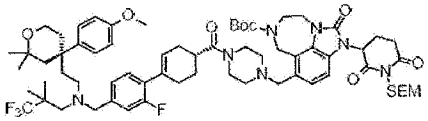
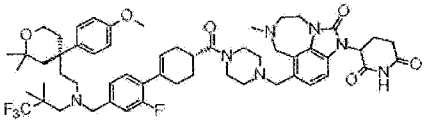
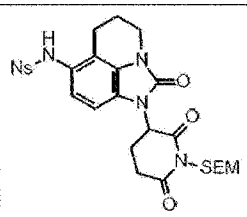
[0965]

[表90]

Ex	Structure	Ex	Structure
BY3		BY4	
BY5		BY6	
BY7		BZ1	
BZ2		BZ3	
BZ4		BZ5	
BZ6		BZ7	

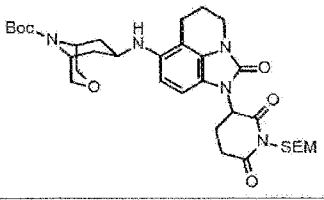
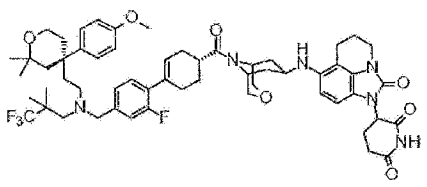
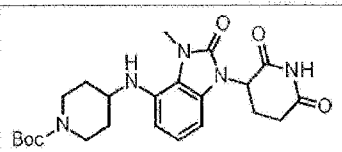
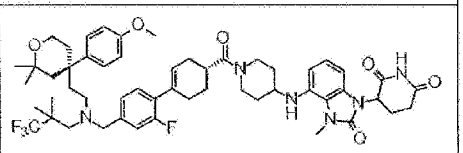
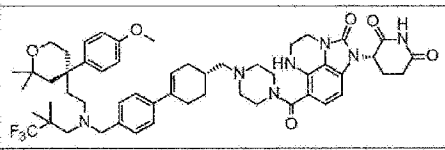
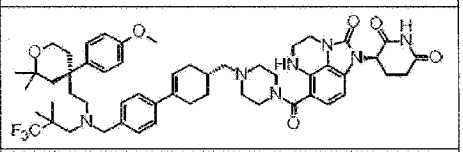
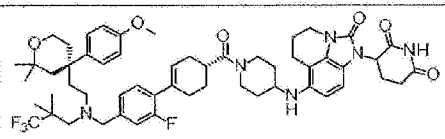
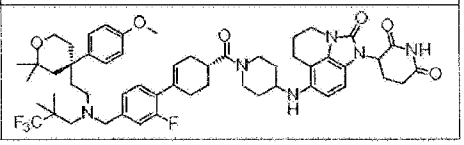
[0966]

[表91]

Ex	Structure	Ex	Structure
CA1		CB1	
CB2		CB3	
CB4		CB5	
CB6		CB7	
CB8		CB9	
CB10		CC1	

[0967]

[表92]

Ex	Structure	Ex	Structure
CC2		CC3	
CD1		CD2	
CE1		CF1	
CG1		CH1	

[0968] ＜試験例1＞化合物によるDAX1のSF1-LBDへの結合阻害活性の評価

各化合物のSF-1リガンド結合領域（LBD）への結合活性を、各化合物によるDAX1のSF1-LBDへの結合阻害活性を指標に評価した。Assay buffer [25 mM HEPES (pH7.5), 100 mM NaCl, 0.1% BSA, 0.01% CHAPS, 1 mM DTT] 中に100 nM His-SF1-LBDと2 nM Biotin-DAX1ペプチド(Biotin-MAGENHQWQGSILYNMLMSAKQT-NH_2）と各化合物（終濃度2 μMより公比2で8点希釈系列を作成）を混合し、室温で30分反応させた。Anti-6xHis AlphaLISA Acceptor beadsとStreptavidin-coated AlphaScreen Donor beadsをそれぞれ終濃度5 μg/ml, 10 μg/mlとなるように混合し、室温で60分、暗所にて反応させた。マルチモードプレートリーダー（EnVision Xcite, PerkinElmer）を用いてAlphaLISAシグナルを検出した。化合物非添加群の発光量（C）、及び化合物添加群の発光量（T）より、次式に基づきDAX1ペプチドのSF1への結合率を算出した。

[0969] [数1]

$$\text{DAX1ペプチド結合率 (\%)} = 100 \times T/C$$

[0970] 各濃度におけるDAX1ペプチド結合率をGraphPad Prism6 (GraphPad Softwar

e Inc.）で解析することにより、各化合物についてDAX1のSF1-LBDへの結合を50%阻害する濃度（IC_{50}値）を算出した。各実施例番号に対応する化合物のIC_{50}値（単位：nM）を表９３に示す。

[0971] [表93]

実施例番号	cell-free SF1 IC_{50}
A6	19
B5	20
C8	<16
D3	29
E2	19
F4	31
G3	54
H1	32
I2	47
J4	39
K5	29
L2	32
M5	18
N2	41
O2	36
P3	30
Q4	35
R3	27
S4	22
T2	26
U11	21

[0972] ＜試験例2＞NCI-H295Rに対するSF1標的遺伝子発現変動の評価

NCI-H295R細胞は、2.5% Nu-Serum（登録商標） Growth Medium Supplement（Corning）、及び1% Corning ITS+ Premix Universal Culture Supplement（Corning）を含有したDMEM/F12培地（Thermo Fisher Scientific Inc.）を用いて37℃、5% CO_2インキュベーターにて培養した。D300e Digital Dispense

r（TECAN）を使用して各化合物のDMSO溶液をDMSOにて段階希釈し、化合物を96 wellプレート（FALCON）に添加した。化合物を添加した96 wellプレートにNCI-H295R細胞を1×10^4 cells/50 μL/wellになるように播種し、37℃、5% CO_2インキュベーターにて24時間培養した。培地中のDMSO最終濃度は、全て0.1%（v/v）となるように調製し、化合物の濃度範囲は、公比5倍で1000 nMから0.32 nMまでとした。培養終了後、培地を廃棄し、冷却D-PBS（Sigma Aldrich）を50 μL/well 添加して細胞を洗浄してD-PBSを廃棄した。洗浄後のウェルにCells-to-CT(登録商標) Bulk Lysis Reagents（Thermo Fisher Scientific, Inc.）を25 μL/well添加してプレートミキサーで5分間攪拌し、反応停止液を2.5 μL/well添加して細胞ライセートを調製した。細胞ライセート液を96 wellプレート（Corning）に10 μL/well分注し、Cells-to-CT Bulk RT Reagents（Thermo Fisher Scientific, Inc.）を40 μL/well添加した後、サーマルサイクラーを用いて37℃で50分間逆転写反応を行い、95℃で5分間加熱して逆転写酵素を不活化後、10℃で保存した。PrimeTime(登録商標) Gene Expression Master Mix（Integrated DNA Technologies）、標的遺伝子であるCYP11A1、CYP17A1、CYP21A2、又はSTAR、並びにコントロール遺伝子であるACTBのPrimeTime(登録商標) qPCR Probe Assays （Integrated DNA Technologies）、及びNuclease free waterを20:1:1:10の比率で混合してPrimerProbe mixを調製した。384 well プレートに調製したPrimerProbe mixを8 μL/well添加し、逆転写反応によって得られたcDNAを2 μL/well添加してFast cycling条件（95℃で3分の後、95℃で5秒、62℃で30秒を40サイクル）でReal-Time PCRを実施して蛍光シグナルを測定した。得られたデータをGraphPad Prism9（GraphPad Software Inc.）で解析してmRNA発現量を50%低下させる濃度（IC_{50}値）を算出した。各実施例番号に対応する化合物のCYP11A1、CYP17A1、CYP21A2、及びSTARに対するIC_{50}値（単位：nM）を表９４に示す。

[0973]

[表94]

実施例番号	CYP11A1	CYP17A1	CYP21A2	STAR
A6	102	283	142	159
B5	10	56	17	24
C8	7.8	70	13	26
D3	53	144	78	76
E2	17	189	33	65
F4	14	166	23	69
G3	32	73	42	35
H1	25	80	39	37
I2	29	117	52	55
J4	4.1	70	8.1	14
K5	12	141	28	47
L2	17	238	46	83
M5	2.8	13	4.3	3.9
N2	19	113	30	39
O2	35	211	82	76
P3	4.4	137	9.8	19
Q4	8.5	189	19	44
R3	3.3	28	4.3	6.2
S4	1.2	12	2.2	3.2
T2	1.2	24	2.4	4.1
U11	10	140	24	54
V5	9.8	71	21	18
W5	90	372	138	131
X2	511	1228	581	776

[0974] ＜試験例3＞ヒト副腎皮質がん細胞株NCI-H295Rに対するSF1分解誘導作用の評価

ヒト副腎皮質がん細胞株NCI-H295R細胞（ATCC、CRL-2128）を宿主として、内在性SF1遺伝子座にHiBiTタグをノックインしたNCI-H295R SF-1-HiBiT細胞は、2.5% Nu-Serum(登録商標) Growth Medium Supplement (Corning)、及び1% Corning ITS+ Premix Universal Culture Supplement (Corning) を含有したDMEM/F12培地（Thermo Fisher Scientific Inc.）を用いて、37℃、5% CO_2インキュベーターにて培養した。NCI-H295R SF-1-HiBiT細胞を1×10^4 cells/50 μL/wellになるように384 wellプレート（Thermo Fisher Scientific

Inc.）に播種し、37℃、5% CO_2インキュベーターにて24時間培養した。D300e Digital Dispenser（TECAN）を使用して各化合物のDMSO溶液をDMSOにて段階希釈し、384 wellプレートに添加して5% CO_2インキュベーターで37℃にて24時間培養した。培地中のDMSO最終濃度は、全て0.1%（v/v）となるように調製し、化合物の濃度範囲は、公比3倍で10000 nMから4.6 nM、又は1000 nMから0.46 nMまでとした。培養終了後に培地を廃棄し、Nano-Glo(登録商標) HiBiT Lytic Detection System（Promega, Cat. No. N3040）を20 μL/well添加してプレートミキサーで攪拌した。その後、マルチモードプレートリーダー（EnVision Xcite, PerkinElmer）で発光シグナルを検出した。化合物非添加群の発光量（C）、及び化合物添加群の発光量（T）より、次式に基づきSF-1タンパク分解率を算出した。

[0975] [数2]

$$\text{SF-1タンパク分解率 (\%)} = 100 \times (1 - T/C)$$

[0976] 得られたデータをGraphPad Prism9（GraphPad Software Inc.）、又はGenedata Screener（Genedata AG）で解析してSF-1を50%分解誘導する濃度（DC_{50}値）を算出した。各実施例番号に対応する化合物のHiBiT DC_{50}値（単位：nM）を表９５～表９７に示す。

[0977] ＜試験例4＞NCI-H295Rに対する増殖阻害作用の評価

NCI-H295R細胞は、2.5% US Charcoal/Dextran Treated FBS（Hyclone）、及び1% Corning ITS+ Premix Universal Culture Supplement（Corning）を含有したDMEM/F12培地（Thermo Fisher Scientific, Inc.）で培養した。D300e Digital Dispenser（TECAN）を使用して各化合物のDMSO溶液をDMSOにて段階希釈し、384 wellプレート（Thermo Fisher Scientific Inc.）に添加した。NCI-H295R細胞を2×10^3cells/40 μL/wellになるように384 wellプレートに播種し、37℃、5% CO_2インキュベーターにて7日間培養した。培地中のDMSO最終濃度は、全て0.1%（v/v）となるように調製し、化合物の濃度範囲は、公比4倍で10000 nMから0.038 nMまでとした。培養初日（day 0）と培養7日目（day 7）において、CellTiter-Glo（登録商標）2.0 Assay（Promega）を10 μL/

well添加し、マルチモードプレートリーダー（EnVision, PerkinElmer）で発光シグナルを検出した。化合物添加当日の発光量（C0）、7日間培養後の化合物非添加群の発光量（C7）、及び化合物添加群の発光量（T7）より、次式に基づき細胞増殖率を算出した。

[0978] [数3]

$$\text{細胞増殖率 (\%)} = 100 \times [(T7-C0)/(C7-C0)]$$

[0979] 各化合物のNCI-H295R細胞の増殖を50%阻害する濃度（GI_{50}値）は、各濃度における細胞生存率と化合物濃度を片対数プロットして算出した。各実施例番号に対応する化合物のH295R GI_{50}値（単位：nM）を表９５～表９７に示す。

[0980]

[表95]

実施例番号	HiBiT DC_{50}	B295R GI_{50}
Y6	12	199
Z8	10	43
AA4	12	488
AB6	29	165
AC6	26	73
AD1	6.9	47
AE1	8.5	40
AF1	6.9	121
AG7	8.7	147
AH4	5.7	123
AI11	6.2	90
AJ6	5.3	58
AK10	4.9	82
AL4	4.5	83
AM10	7.3	106
AN5	12	92
AO7	5.4	39
AP6	4.1	68
AQ1	56	286
AR7	6.5	82
AS7	4.1	56
AT3	7.7	45
AU4	9.3	60
AV2	7.4	61
AW5	12	85
AX3	7.1	61
AY8	7.3	71
AZ8	7.0	28
BA6	4.9	23
BB7	9.0	62

[0981]

[表96]

実施例番号	HiBiT IC_{50}	H295R GI_{50}
BC6	6.2	48
BD6	3.0	57
BE5	2.6	124
BF6	10	75
BG5	9.2	84
BH5	7.7	79
BI2	11	79
BJ6	17	97
BK9	3.2	24
BL4	3.1	43
BM10	2.2	22
BN2	2.3	31
BO4	15	129
BP6	12	71
BQ4	4.5	28
BR3	2.2	23
BS3	14	70
BT6	3.5	48
BU6	18	64
BV10	14	123
BW3	9.1	86
BX6	7.1	52
BY7	7.3	54
BZ7	4.0	27
CA1	5.5	48
CB10	13	85
CC3	4.9	36
CD2	7.0	33

[0982]

[表97]

実施例番号	HiBiT DC_{50}	H295R GI_{50}
CE1	4.3	70
CF1	5.1	84
CG1	1.8	18
CH1	2.8	25

[0983] ＜試験例5＞NCI-H295R細胞皮下移植モデル（副腎皮質がん）に対する抗腫瘍活性評価

1.0から2.0×10^7 cells/headのNCI-H295R細胞を雌性NSGマウスの右側腹部に皮下移植し、推定腫瘍体積（長径×短径×短径/2）が100から300 mm^3に達した時点で群間に差がないよう各群4から5匹ずつ群分けを行った。雌性NSGマウスは、日本チャールス・リバー株式会社より購入した。群分け当日より各化合物を30 mg/kg/dayの用量設定にて1日1回、10から11日間連日投与（QD ×10から11）のスケジュールにて経口投与した。個体別推定腫瘍体積を群分けした日から、群分け11から12日後（試験終了日）まで測定した。溶媒対照（Vehicle-control）群には、6.2-6.4 mM メシル酸を含む0.5% メチルセルロースを投与した。

[0984] 試験例5のNCI-H295R細胞皮下移植モデルに対する抗腫瘍活性は、それぞれの試験終了日に次式により算出した。

[0985] [数4]

腫瘍増殖抑制率(%)=(1－TVCt/TVCc)×100

TVC = (試験終了日の個体別腫瘍体積)－(群分け日の個体別腫瘍体積)

TVCt: 投薬群のTVC平均値

TVCc: 非投薬群のTVC平均値

[0986] 各実施例番号に対応する化合物の腫瘍増殖抑制率（単位：%）を表９８に示す。

[0987]

[表98]

実施例番号	腫瘍増殖抑制率(%)
AW5	109
BK9	131
BY7	118

[0988] ＜試験例6＞ヒト前立腺がん細胞皮下移植モデル（前立腺がん）に対する抗腫瘍活性評価

前立腺がん患者由来xenograftモデル（医薬基盤研究所（NIBIO）より入手）を抗腫瘍評価に用いた。種マウスから摘出した腫瘍を約4-5 mm角となるように切り出し、雄性NSGマウスの右側腹部に皮下移植した。移植4日目に種マウスの偏りがないように各群8から10匹ずつ群分けを行った。群分け当日より各化合物を100 mg/kg/dayの用量設定にて1日1回、28から32日間連日投与（QD×28から32）のスケジュールにて経口投与した。個体別推定腫瘍体積を群分けした日から最終投薬翌日（試験終了日）まで測定した。溶媒対照（Vehicle-control）群には、21.3 mM メシル酸を含む0.5% メチルセルロースを投与した。

[0989] ヒト前立腺がん細胞皮下移植モデルに対する抗腫瘍活性は、それぞれの試験終了日に次式により算出した。

[0990] [数5]

腫瘍増殖抑制率(%)=(1－TVCt/TVCc)×100

TVC = (試験終了日の個体別腫瘍体積)－(群分け日の個体別腫瘍体積)

TVCt：投薬群のTVC平均値

TVCc：非投薬群のTVC平均値

[0991] 各実施例番号に対応する化合物の腫瘍増殖抑制率（単位：%）を表９９に示す。

[0992] [表99]

実施例番号	腫瘍増殖抑制率(%)
AW5	10
BK9	43
BY7	38

[0993] ＜試験例7＞正常マウス子宮重量の抑制活性（エストロゲン活性の抑制作用）

雌性NSGマウスは、日本チャールス・リバー株式会社より購入した。群分け当日より各化合物を100 mg/kg/dayの用量設定にて1日1回、8日間連日投与（QD×8）のスケジュールにて経口投与した。溶媒対照（Vehicle-control）群には0.5% メチルセルロースを投与した。最終投与24時間後にマウス子宮湿重量を測定し、溶媒対照群に対する相対子宮重量(%)を次式により算出した。

[0994] [数6]

$$\text{相対子宮重量}(\%) = (\text{投薬群の平均子宮重量} / \text{非投薬群の平均子宮重量}) \times 100$$

[0995] 各実施例番号に対応する化合物の溶媒対照群に対する相対子宮重量（単位：%）を表１００に示す。

[0996] [表100]

実施例番号	相対子宮重量(%)
AW5	74
BK9	56
BY7	42

[0997] ＜試験例8＞CRBNへの結合活性評価

各化合物のCRBNへの結合活性は、例えば、CRBN部分タンパクへのHTRF Thalidomide-Red ligandとの競合を指標に以下の通り評価することができる。

HTRF PROTAC Binding Buffer 1 中に、150 nM His-Avi-3C-hCRBN(318-426, C366S)、80 nM HTRF Thalidomide-Red ligand、0.8 μg/mL MAb Anti 6His-Eu cryptateと各被験化合物(終濃度 50 μMより公比3で8点希釈系列を作成)を混合し、室温で3時間反応させる。プレートリーダー(Biotek SynergyNEO2, Agilent)を用いてHTRFシグナルを測定する。下式により各ウェルのRatio値を算出する。

[0998] [数7]

$$\text{Ratio 値} = (665\ \text{nm の蛍光強度}) \div (620\ \text{nm の蛍光強度}) \times 10^4$$

[0999] 続いて、下式を用いて各被験化合物処置におけるT/Cを算出する。

[1000] [数8]

T/C=（被験化合物添加群のRatio値 - Min）÷（Max - Min）

Max: His-CRBN, Thalidomide-RedおよびAnti-His Euを含み、評価サンプルは含まないウェルのRatio値
Min: Thalidomide-RedおよびAnti-His Euを含み、評価サンプルは含まないウェルのRatio値

[1001] 各濃度におけるT/CをGraphPad Prism9 for Windows 64-bit (GraphPad Software Inc. Version 9.1.0)を用いて解析することにより、各被験化合物のHTRF Thalidomide-Red ligandのCRBNへの結合を50%阻害する濃度(IC_{50}値)を算出する。

[1002] 本発明の化合物又はその薬学上許容される塩の一態様は、μMオーダー以下でのIC_{50}値を示した。

[1003]

産業上の利用可能性

[1004] 本発明の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、SF-1アンタゴニスト活性を有することから、SF-1アンタゴニスト又はSF-1阻害剤（SF-1 inhibitor）として使用することができる。また、SF-1は、副腎皮質がんや去勢抵抗性前立腺がんといった種々の疾患の発生や進展に関与していることが知られているため、本発明の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、このような疾患の治療用途において使用できる。また、本発明の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、SF-1アンタゴニスト活性を有することから、本発明の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分を他の機能性部分と組み合わせることによって、より大きな分子（例えば、多官能性分子）における部分構造として利用することができる。

さらに、本発明の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩は、SF-1に特異的に結合するため、SF-1結合剤（SF-1 binder）としても利用可能であり、また、本発明の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分を他の機能性部分と組み合わせることによって、よ

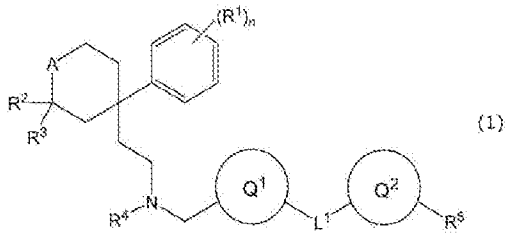
り大きな分子（例えば、多官能性分子）におけるSF-1結合部分（SF-1 binding moiety）として利用することもできる。中でも、本発明の式（１）で表される化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分及びE3リガーゼ結合部分を含む多官能性分子、特に、本発明の式（２）で表される化合物又はその薬学上許容される塩、或いはそれらの結晶は、SF-1タンパク質を分解でき、及び、腫瘍細胞の増殖を阻害できることから、SF-1阻害剤（SF-1 inhibitor）及びSF-1分解誘導剤（SF-1 degrader）として使用できるほか、副腎皮質がん、去勢抵抗性前立腺がん等のSF-1関連疾患の治療用途に使用できる。

[1005] 本出願は、日本国で２０２３年９月２９日に出願された特願２０２３－１６９８３３を基礎としており、その内容は本明細書にすべて包含されるものである。

請求の範囲

[請求項1] 下記式（１）：

[化1]



[式中、

Ａは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{a}－、又は－ＣＲ^{b}Ｒ^{c}－であり、

ここで、

Ｒ^{a}は、水素又はＣ$_{1-3}$アルキルであり、

Ｒ^{b}及びＲ^{c}は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、又はＣ$_{1-3}$アルキルであり、及び

前記アルキルは、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

ｎ個のＲ^{1}は、それぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、－ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｎ（Ｈ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）$_{2}$、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルであり、

ここで、

前記アルキル及びアルケニルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換Ｃ$_{1-3}$アルキル及びＣ$_{1-3}$ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記ヘテロシクロアルキルは、環員原子として酸素、窒素、及び

硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

R^2及びR^3は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、又はC_{2-6}アルケニルであり、

ここで、

前記アルキル及びアルケニルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

R^4は、C_{1-6}アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－R^d（R^dは、C_{1-6}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{3-7}シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルを示す）、C_{6-12}アリール、又は６員から１２員のヘテロアリールであり、

ここで、

前記C_{1-6}アルキルは、非置換であるか、或いは、１から３個のハロゲン、C_{3-7}シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルで置換されており、

前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

環Q^1は、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、C_{3-7}シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環、C_{3-7}シクロアルケン環、或いは３員から７員のヘテロシクロアルケン環であり、

ここで、

前記芳香族炭化水素環、芳香族複素環、シクロアルカン環、ヘテロシクロアルカン環、シクロアルケン環、及びヘテロシクロアルケン

環は、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記芳香族複素環、ヘテロシクロアルカン環及びヘテロシクロアルケン環は、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

L^1は、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、C_{1-3}アルキレン、C_{2-3}アルケニレン、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、又は－ＯＣ（＝Ｏ）－であり、

ここで、

前記アルキレン及びアルケニレンは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

環Q^2は、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、C_{3-7}シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環、C_{3-7}シクロアルケン環、３員から７員のヘテロシクロアルケン環、C_{5-12}のスピロシクロアルカン環、或いは５員から１２員のスピロヘテロシクロアルカン環であり、

ここで、

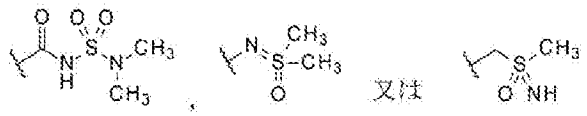
前記芳香族炭化水素環、芳香族複素環、シクロアルカン環、ヘテロシクロアルカン環、シクロアルケン環、ヘテロシクロアルケン環、スピロシクロアルカン環、及びスピロヘテロシクロアルカン環は、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記芳香族複素環、ヘテロシクロアルカン環、ヘテロシクロアルケン環及びスピロヘテロシクロアルカン環は、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

R^5は、C_{1-6}アルキル、カルボキシ、ヒドロキシ、又は

下記式：

[化2]



で表される基であり、

ここで、

前記C_{1-6}アルキルは、非置換であるか、又は、カルボキシ、ヒドロキシ及び－Ｏ－C_{1-6}アルキルからなる群から選択される１から２個の基で置換されており、並びに

ｎは、０から３の整数である］で表される化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項2] Ａが、－Ｏ－又は－ＣＲ^{b}Ｒ^c－である、請求項１に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項3] ｎ個のR^1が、それぞれ独立に、ハロゲン、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｎ（Ｈ）－C_{1-3}アルキル、－Ｎ（C_{1-3}アルキル）$_2$、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する、請求項１又は２に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項4] R^2及びR^3が、それぞれ独立に、水素又はC_{1-6}アルキルである、請求項１から３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項5] R^4が、C_{1-6}アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－Ｒ^d、又は６員から１２員のヘテロアリールであり、

ここで、

前記Ｒ^{d}は、C_{1-6}アルキルであり、

前記C_{1-6}アルキルは、非置換であるか、或いは、１から３個のハロゲン又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されており、並びに

前記ヘテロアリールは、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する、請求項１から４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

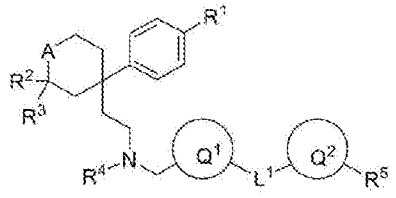
[請求項6] 環Q^1が、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、C_{3-7}シクロアルカン環、或いはC_{3-7}シクロアルケン環であり、前記芳香族複素環が、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する、請求項１から５のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項7] L^1が、単結合、－Ｏ－、C_{1-3}アルキレン、又は－Ｃ（＝Ｏ）－である、請求項１から６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項8] 環Q^2が、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、C_{3-7}シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環、C_{3-7}シクロアルケン環、或いは５員から１２員のスピロヘテロシクロアルカン環であり、前記ヘテロシクロアルカン環及びスピロヘテロシクロアルカン環は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する、請求項１から７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項9] 下記式（１’）：

[化3]



(1')

[式中、

Ａは、－Ｏ－、又は－ＣＦ$_2$－であり、

R^1は、ハロゲン、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｎ（Ｈ）－C_{1-3}アルキル、－Ｎ（C_{1-3}

アルキル）$_2$、又は、環員原子として１個の窒素原子を有する４員から６員のヘテロシクロアルキルであり、

R^2及び R^3は、それぞれ独立に、水素、又は、C_{1-6}アルキルであり、

R^4は、１から３個のハロゲンで置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｃ（＝Ｏ）－C_{1-6}アルキル、１個のトリフルオロメチルで置換されていてもよいC_{3-6}シクロアルキルメチル、又は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは１個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

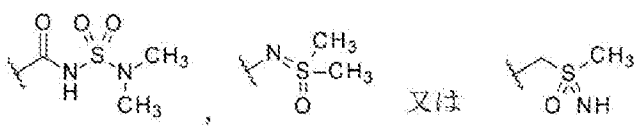
環Q^1は、ハロゲン及びC_{1-3}アルキルからなる群より選択される基を１又は２個有していてもよいベンゼン環、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、C_{4-7}シクロアルカン環、或いはC_{4-7}シクロアルケン環であり、

L^1は、単結合、－Ｏ－、－CH_2－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、

環Q^2は、１個のハロゲンで置換されていてもよいベンゼン環、C_{4-7}シクロアルカン環、１個のハロゲンで置換されていてもよいC_{4-7}シクロアルケン環、ピペリジン環、又は7-アザスピロ[3.5]ノナン環であり、並びに

R^5は、カルボキシ、ヒドロキシ及び－Ｏ－C_{1-6}アルキルからなる群より選択される基を１又は２個有していてもよいC_{1-6}アルキル、カルボキシ、ヒドロキシ、又は、下記式：

[化4]



で表される基である］で表される化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項10] Ａが、－Ｏ－であり、

Ｒ^{2}が、メチルであり、

Ｒ^{3}が、メチルであり、

Ｒ^{4}が、１から３個のハロゲンで置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、又は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは１個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

環Ｑ^{1}が、ハロゲン及びＣ$_{1-3}$アルキルからなる群より選択される基を１個有していてもよいベンゼン環、又は、ピリジン環であり、

Ｌ^{1}が、単結合、－Ｏ－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、及び

環Ｑ^{2}が、ベンゼン環、Ｃ$_{4-7}$シクロアルカン環、又はＣ$_{4-7}$シクロアルケン環である、

請求項９に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項11] Ｒ^{1}が、メトキシであり、及び

Ｒ^{4}が、3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピルである、

請求項９又は１０に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項12] 下記群：

トランス-4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキサンカルボン酸、

2-[4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)フェニル]プロパン酸、

{トランス-4-[(5-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチ

ルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}ピリジン-2-イル)オキシ]シクロヘキシル}酢酸、

[トランス-4-(4-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}フェノキシ)シクロヘキシル]酢酸、

(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-カルボン酸、

[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メタノール、及び、

tert-ブチル 4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボキシレート

から選ばれるいずれか１の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項13] 請求項１から１２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分を含む、多官能性分子。

[請求項14] その他の機能性部分をさらに含み、前記化合物又はその薬学上許容される塩に相当する部分が、R^5における任意の箇所において、その他の機能性部分と直接連結しているか、又は、リンカーを介して連結している、請求項１３に記載の多官能性分子。

[請求項15] その他の機能性部分が、E3リガーゼ結合部分、オートファジー－動員部分（recruiting moiety）、リソソーム－動員部分、キナーゼ－

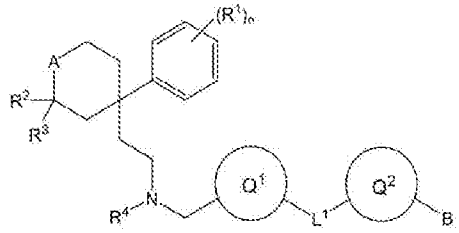
動員部分、ホスファターゼ－動員部分、グリコシルトランスフェラーゼ－動員部分、アセチルトランスフェラーゼ－動員部分、又はADCである、請求項１４に記載の多官能性分子。

[請求項16] その他の機能性部分が、E3リガーゼ結合部分である、請求項１４に記載の多官能性分子。

[請求項17] E3リガーゼ結合部分が、セレブロン（CRBN）結合部分である、請求項１６に記載の多官能性分子。

[請求項18] 下記式（２）：

[化5]



(2)

［式中、

Ａは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{a}－、又は－ＣＲ^{b}Ｒ^{c}－であり、

ここで、

Ｒ^{a}は、水素、又はＣ$_{1-3}$アルキルであり、

Ｒ^{b}及びＲ^{c}は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、又はＣ$_{1-3}$アルキルであり、及び

前記アルキルは、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

ｎ個のＲ^{1}は、それぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、－ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{2-6}$アルケニル、－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｎ（Ｈ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）$_{2}$、Ｃ$_{3-7}$シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルであり、

ここで、

前記アルキル及びアルケニルは、それぞれ独立に、非置換である

か、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記ヘテロシクロアルキルは、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

R^2及びR^3は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル、又はC_{2-6}アルケニルであり、

ここで、

前記アルキル及びアルケニルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

R^4は、C_{1-6}アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－R^d（R^dは、C_{1-6}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{3-7}シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルを示す）、C_{6-12}アリール、又は６員から１２員のヘテロアリールであり、

ここで、

前記C_{1-6}アルキルは、非置換であるか、或いは、１から３個のハロゲン、C_{3-7}シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルで置換されており、

前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

環Q^1は、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員か

ら１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、C_{3-7}シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環、C_{3-7}シクロアルケン環、或いは３員から７員のヘテロシクロアルケン環であり、

ここで、

前記芳香族炭化水素環、芳香族複素環、シクロアルカン環、ヘテロシクロアルカン環、シクロアルケン環、及びヘテロシクロアルケン環は、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記芳香族複素環、ヘテロシクロアルカン環及びヘテロシクロアルケン環は、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

L^1は、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、C_{1-3}アルキレン、C_{2-3}アルケニレン、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、又は－ＯＣ（＝Ｏ）－であり、

ここで、

前記アルキレン及びアルケニレンは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

環Q^2は、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、C_{3-7}シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環、C_{3-7}シクロアルケン環、３員から７員のヘテロシクロアルケン環、C_{5-12}のスピロシクロアルカン環、或いは５員から１２員のスピロヘテロシクロアルカン環であり、

ここで、

前記芳香族炭化水素環、芳香族複素環、シクロアルカン環、ヘテロシクロアルカン環、シクロアルケン環、ヘテロシクロアルケン環、スピロシクロアルカン環及びスピロヘテロシクロアルカン環は、それ

ぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記芳香族複素環、ヘテロシクロアルカン環、ヘテロシクロアルケン環及びスピロヘテロシクロアルカン環は、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

Ｂは、－L^2－L^3－L^4－R^6であり、

L^2は、単結合、C_{1-6}アルキレン、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－$(CH_2)_k$－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（ｋは、１から３の整数を示す）、又は－ＮＨＣ（＝Ｏ）－であり、

L^3は、単結合、C_{1-6}アルキレン、C_{3-6}シクロアルキレン、ピペラジンジイル、ピペラジン-2-オンジイル、ピペリジンジイル、ピロリジンジイル、アゼチジンジイル、又は3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナンジイルであり、

L^4は、単結合、－ＮＨ－、－Ｎ（－R^7）－（R^7はC_{1-6}アルキルを示す）、－CH_2－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、及び

R^6は、Ｅ３リガーゼ結合部分、オートファジー－動員部分（recruiting moiety）、リソソーム－動員部分、キナーゼ－動員部分、ホスファターゼ－動員部分、グリコシルトランスフェラーゼ－動員部分、アセチルトランスフェラーゼ－動員部分、又はADCであり、

ｎは、０から３の整数である］で表される化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項19] Ａが、－Ｏ－又は－CR^bR^c－である、請求項１８に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項20] ｎ個のR^1が、それぞれ独立に、ハロゲン、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｎ（Ｈ）－C_{1-3}アルキル、－Ｎ（C_{1-3}アルキル）$_2$、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する、請求項

１８又は１９に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項21] R^2及びR^3が、それぞれ独立に、水素又はC_{1-6}アルキルである、請求項１８から２０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項22] R^4が、C_{1-6}アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－R^d、又は６員から１２員のヘテロアリールであり、

ここで、

前記R^dは、C_{1-6}アルキルであり、

前記C_{1-6}アルキルは、非置換であるか、或いは、１から３個のハロゲン又はC_{3-7}シクロアルキルで置換されており、並びに

前記ヘテロアリールは、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する、請求項１８から２１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

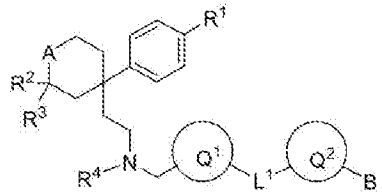
[請求項23] 環Q^1が、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、C_{3-7}シクロアルカン環、或いはC_{3-7}シクロアルケン環であり、前記芳香族複素環が、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する、請求項１８から２２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項24] L^1が、単結合、－Ｏ－、C_{1-3}アルキレン、又は－Ｃ（＝Ｏ）－である、請求項１８から２３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項25] 環Q^2が、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、C_{3-7}シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環、C_{3-7}シクロアルケン環、或いは５員から１２員のスピロヘテロシクロアルカン環であり、前記ヘテロシクロアルカン環及びスピロヘテロシクロアルカン環は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する、請求項１８から２４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項26] 下記式（２’）：

[化6]



(2')

[式中、

Ａは、－Ｏ－、又は－ＣＦ$_2$－であり、

Ｒ^{1}は、ハロゲン、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｏ－Ｃ$_{1-6}$アルキル、－Ｎ（Ｈ）－Ｃ$_{1-3}$アルキル、－Ｎ（Ｃ$_{1-3}$アルキル）$_2$、又は、環員原子として１個の窒素原子を有する４員から６員のヘテロシクロアルキルであり、

Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、それぞれ独立に、水素、又はＣ$_{1-6}$アルキルであり、

Ｒ^{4}は、１から３個のハロゲンで置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｃ（＝Ｏ）－Ｃ$_{1-6}$アルキル、１個のトリフルオロメチルで置換されていてもよいＣ$_{3-6}$シクロアルキルメチル、又は、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員のヘテロアリール（該ヘテロアリールは１個のハロゲンで置換されていてもよい）であり、

環Ｑ^{1}は、ハロゲン及びＣ$_{1-3}$アルキルからなる群より選択される基を１又は２個有していてもよいベンゼン環、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、Ｃ$_{4-7}$シクロアルカン環、或いはＣ$_{4-7}$シクロアルケン環であり、

Ｌ^{1}は、単結合、－Ｏ－、－ＣＨ$_2$－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、

環Ｑ^{2}は、１個のハロゲンで置換されていてもよいベンゼン環、Ｃ

$_{4-7}$シクロアルカン環、１個のハロゲンで置換されていてもよいC_{4-7}シクロアルケン環、ピペリジン環、又は、7-アザスピロ[3.5]ノナン環であり、

Ｂは、－Ｌ^{2}－Ｌ^{3}－Ｌ^{4}－Ｒ^{6}であり、

Ｌ^{2}は、単結合、C_{1-6}アルキレン、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－（CH_2）$_k$－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－（ｋは１から３の整数を示す）、又は、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－であり、

Ｌ^{3}は、単結合、C_{1-6}アルキレン、C_{3-6}シクロアルキレン、ピペラジンジイル、ピペラジン-2-オンジイル、ピペリジンジイル、ピロリジンジイル、アゼチジンジイル、又は3-オキサ-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナンジイルであり、

Ｌ^{4}は、単結合、－ＮＨ－、－Ｎ（－Ｒ^{7}）－（Ｒ^{7}はC_{1-6}アルキルを示す）、－CH_2－、又は－Ｃ（＝Ｏ）－であり、及び

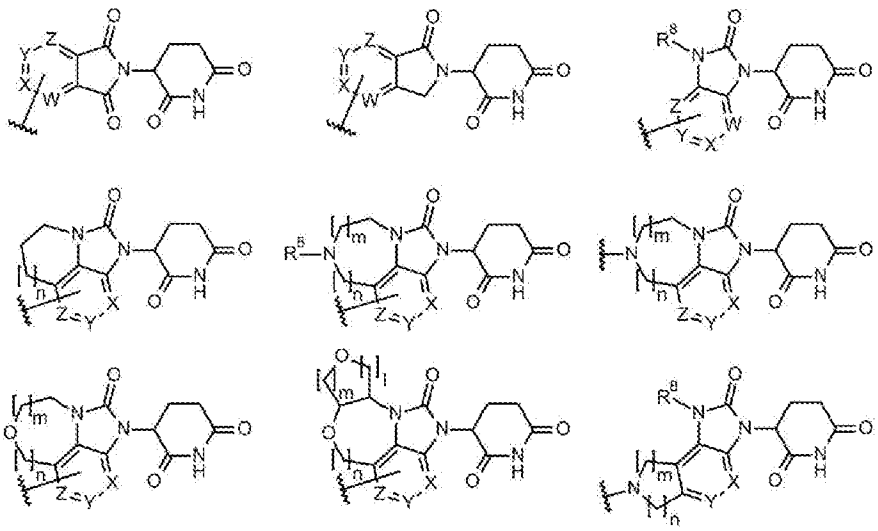
Ｒ^{6}は、Ｅ３リガーゼ結合部分、オートファジー－動員部分（recruiting moiety）、リソソーム－動員部分、キナーゼ－動員部分、ホスファターゼ－動員部分、グリコシルトランスフェラーゼ－動員部分、アセチルトランスフェラーゼ－動員部分、又はADCである］で表される化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項27] Ｒ^{6}が、E3リガーゼ結合部分である、請求項１８から２６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項28] E3リガーゼ結合部分が、セレブロン（CRBN）結合部分である、請求項２７に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項29] Ｒ^{6}が、下記式：

[化7]



[上記式中、

R^8は、水素、又はC_{1-6}アルキルであり、

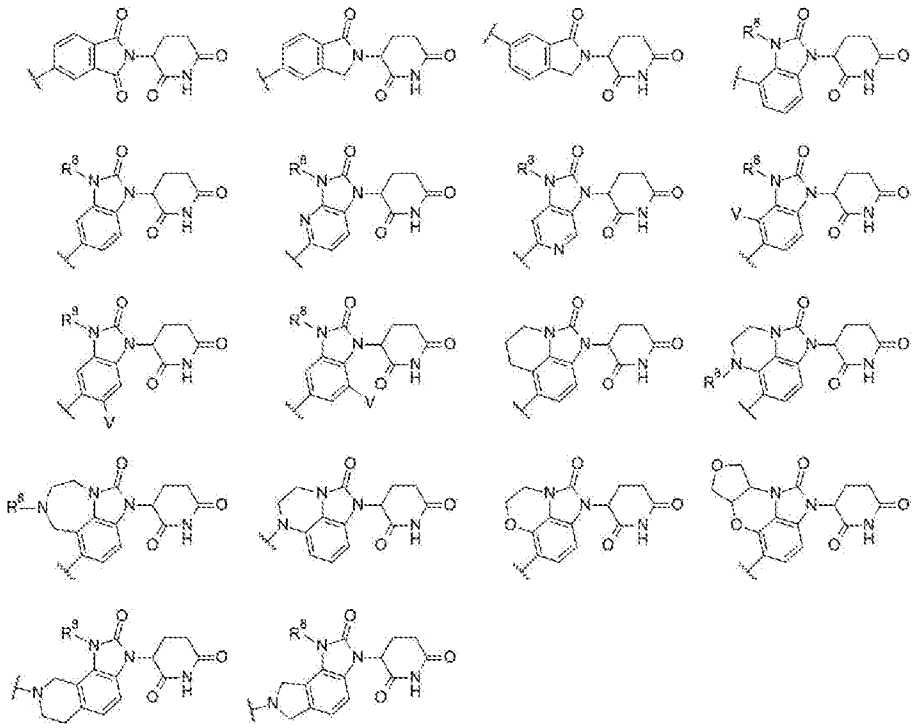
W、X、Y、及びZは、それぞれ独立に、窒素原子、又は、ハロゲン、C_{1-6}アルキル及び－O－C_{1-6}アルキルからなる群より選択される基を１個有していてもよい炭素原子であり、

l、m、及びnは、それぞれ独立に、０から３の整数を示し、及び

波線は、L^4との結合位置を示す］から選択されるいずれかの置換基である、請求項１８から２８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項30] R^6が、下記式：

[化8]



[上記式中、

R^8は、水素、又はC_{1-6}アルキルであり、

Vは、ハロゲンであり、及び

波線は、L^4との結合位置を示す]から選択されるいずれかの置換基である、請求項２９に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項31] R^1が、１から３個のハロゲンで置換されていてもよい－Ｏ－C_{1-6}アルキルであり、

R^4が、１から３個のハロゲンで置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、又は、１個のトリフルオロメチルで置換されていてもよいC_{3-6}シクロアルキルメチルであり、

環Q^1が、ハロゲン及びC_{1-6}アルキルからなる群より選択される基を１又は２個有していてもよいベンゼン環、環員原子として１又は２個の窒素原子を有する９から１０員の二環性の芳香族複素環、C_{4-7}シクロアルカン環、又はC_{4-7}シクロアルケン環であり、及び

L^1が、単結合、又は－Ｏ－である、

請求項１８から３０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項32] Ａが、－Ｏ－であり、

R^2が、メチルであり、及び

R^3が、メチルである、

請求項１８から３１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項33] R^1が、メトキシであり、及び

R^4が、3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピルである、

請求項１８から３２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項34] 環Q^1が、ハロゲンを１個有していてもよいベンゼン環であり、

L^1が、単結合であり、及び

環Q^2が、シクロヘキセン環である、

請求項１８から３３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項35] 下記群：

(3RS)-3-[5-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、

(3R)-3-[5-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、

(3S)-3-[5-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-3-メチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ベンゾイミダゾール-1-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、

(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、

(3R)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、

(3S)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、

(3RS)-3-[7-({1-[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル]ピペリジン-4-イル}アミノ)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリ

ジン-2,6-ジオン、

(3R)-3-[7-({1-[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル]ピペリジン-4-イル}アミノ)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、

(3S)-3-[7-({1-[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル]ピペリジン-4-イル}アミノ)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、

(3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、

(3R)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン、及び、

(3S)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル

]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン

から選ばれるいずれか１の化合物又はその薬学上許容される塩。

[請求項36] (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　一ベンゼンスルホン酸塩。

[請求項37] (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　一エタンスルホン酸塩。

[請求項38] (3RS)-3-[7-({1-[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル]ピペリジン-4-イル}アミノ)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　一10-カンファースルホン酸塩。

[請求項39] (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　一エタンスルホン酸塩。

[請求項40] (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　一サリチル酸塩。

[請求項41] (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　一ベンゼンスルホン酸塩。

[請求項42] (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　一10-カンファースルホン酸塩。

[請求項43] (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　ベンゼンスルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.15±0.2、8.30±0.2、10.29±0.2、14.75±0.2、17.19±0.2、20.00±0.2、21.34±0.2、22.68±0.2、23.77±0.2、及び25.23±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶。

[請求項44] (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　エタンスルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.21±0.2、12.04±0.2、14.87±0.2、17.69±0.2、18.93±0.2、20.41±0.2、22.42±0.2、23.19±0.2、24.13±0.2、及び27.98±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶。

[請求項45] (3RS)-3-[7-({1-[(4R)-2'-フルオロ-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-カルボニル]ピペリジン-4-イル}アミノ)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[4,5,1-ij]キノリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　10-カンファースルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、3.89±0.2、6.81±0.2、7.68±0.2、8.20±0.2、10.28±0.2、13.15±0.2、15.97±0.2、16.81±0.2、18.58±0.2、及び23.56±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶。

[請求項46] (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　エタンスルホン酸塩　エタンスルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.27±0.2、8.18±0.2、9.88±0.2、13.09±0.2

、14.57±0.2、15.80±0.2、16.91±0.2、17.77±0.2、18.87±0.2、及び20.14±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶。

[請求項47] (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　サリチル酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.20±0.2、4.34±0.2、9.45±0.2、10.97±0.2、13.23±0.2、16.98±0.2、18.09±0.2、20.20±0.2、21.32±0.2、及び25.19±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶。

[請求項48] (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　ベンゼンスルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.19±0.2、8.87±0.2、10.86±0.2、12.55±0.2、13.05±0.2、14.99±0.2、17.84±0.2、20.62±0.2、21.43±0.2、及び25.27±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶。

[請求項49] (3RS)-3-[7-(4-{[(4R)-4'-{[{2-[(4R)-4-(4-メトキシフェニル)-2,2-ジメチルオキサン-4-イル]エチル}(3,3,3-トリフルオロ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ]メチル}-2,3,4,5-テトラヒドロ[1,1'-ビフェニル]-4-イル]メチル}ピペラジン-1-カルボニル)-2-オキソ-5,6-ジヒドロ-4H-イミダゾ[1,5,4-de]キノキサリン-1(2H)-イル]ピペリジン-2,6-ジオン　10-カンファースルホン酸塩の結晶であって、銅のＫα線（

λ＝1.54オングストローム）の照射で得られる粉末Ｘ線回折図において、2.20±0.2、7.82±0.2、11.05±0.2、12.42±0.2、13.34±0.2、15.23±0.2、16.49±0.2、17.86±0.2、20.15±0.2、及び24.36±0.2の回折角度（２θ）にピークを有する結晶。

[請求項50] 請求項１から１２のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、請求項１３から１７のいずれか１項に記載の多官能性分子、又は、請求項１８から４９のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、或いはそれらの結晶を含有する、Steroidogenic Factor 1を阻害するための組成物。

[請求項51] 請求項１３から１７のいずれか１項に記載の多官能性分子、又は、請求項１８から４９のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、或いはそれらの結晶を含有する、Steroidogenic Factor 1の分解を誘導するための組成物。

[請求項52] 請求項１から１２のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、請求項１３から１７のいずれか１項に記載の多官能性分子、又は、請求項１８から４９のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、或いはそれらの結晶を含有する、医薬組成物。

[請求項53] 去勢抵抗性前立腺がん、副腎皮質がん、ライディッヒ腫瘍、ホルモン感受性前立腺がん、乳がん、クッシング症候群、又は原発性アルドステロン症を治療するための、請求項５２に記載の医薬組成物。

[請求項54] 去勢抵抗性前立腺がん、副腎皮質がん、ライディッヒ腫瘍、ホルモン感受性前立腺がん、乳がん、クッシング症候群、又は原発性アルドステロン症の治療を必要とする対象に、請求項１から１２のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、請求項１３から１７のいずれか１項に記載の多官能性分子、又は、請求項１８から４９のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、或いはそれらの結晶を有効量投与することを特徴とする、去勢抵抗性前立腺

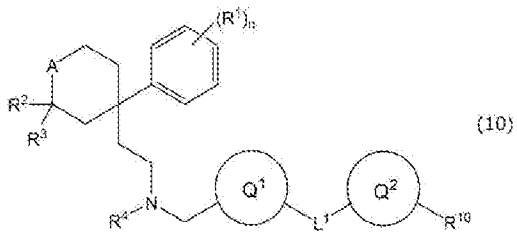
がん、副腎皮質がん、ライディッヒ腫瘍、ホルモン感受性前立腺がん、乳がん、クッシング症候群、又は原発性アルドステロン症の治療方法。

[請求項55] 去勢抵抗性前立腺がん、副腎皮質がん、ライディッヒ腫瘍、ホルモン感受性前立腺がん、乳がん、クッシング症候群、又は原発性アルドステロン症の治療における使用のための、請求項１から１２のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、請求項１３から１７のいずれか１項に記載の多官能性分子、又は、請求項１８から４９のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、或いはそれらの結晶。

[請求項56] 去勢抵抗性前立腺がん、副腎皮質がん、ライディッヒ腫瘍、ホルモン感受性前立腺がん、乳がん、クッシング症候群、又は原発性アルドステロン症の治療のための医薬の製造における、請求項１から１２のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、請求項１３から１７のいずれか１項に記載の多官能性分子、又は、請求項１８から４９のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学上許容される塩、或いはそれらの結晶の使用。

[請求項57] 下記式（１０）：

[化9]



(10)

[式中、

Ａは、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＲ^{a}－、又は－ＣＲ^{b}Ｒ^{c}－であり、

ここで、

Ｒ^{a}は、水素又はＣ$_{1-3}$アルキルであり、

Ｒ^{b}及びＲ^{c}は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、又はＣ$_{1-3}$ア

ルキルであり、及び

前記アルキルは、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

ｎ個のR^1は、それぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、－ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_{2-6}アルケニル、－Ｏ－C_{1-6}アルキル、－Ｎ（Ｈ）－C_{1-3}アルキル、－Ｎ（C_{1-3}アルキル）$_2$、C_{3-7}シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルであり、

ここで、

前記アルキル及びアルケニルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

前記シクロアルキル及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記ヘテロシクロアルキルは、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

R^2及びR^3は、それぞれ独立に、水素、ハロゲン、C_{1-6}アルキル又はC_{2-6}アルケニルであり、

ここで、

前記アルキル及びアルケニルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

R^4は、C_{1-6}アルキル、－Ｃ（＝Ｏ）－R^d（R^dは、C_{1-6}アルキル、C_{2-5}アルケニル、C_{3-7}シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロアルキルを示す）、C_{6-12}アリール、又は６員から１２員のヘテロアリールであり、

ここで、

前記C_{1-6}アルキルは、非置換であるか、或いは、１から３個のハロゲン、C_{3-7}シクロアルキル、又は３員から７員のヘテロシクロ

アルキルで置換されており、

前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、及びヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記ヘテロアリール及びヘテロシクロアルキルは、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

環Q^1は、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員から１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、C_{3-7}シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環、C_{3-7}シクロアルケン環、或いは３員から７員のヘテロシクロアルケン環であり、

ここで、

前記芳香族炭化水素環、芳香族複素環、シクロアルカン環、ヘテロシクロアルカン環、シクロアルケン環、及びヘテロシクロアルケン環は、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記芳香族複素環、ヘテロシクロアルカン環及びヘテロシクロアルケン環は、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

L^1は、単結合、－Ｏ－、－Ｓ－、－ＮＨ－、C_{1-3}アルキレン、C_{2-3}アルケニレン、－Ｃ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＨ－、－ＮＨＣ（＝Ｏ）－、－Ｃ（＝Ｏ）Ｏ－、又は－ＯＣ（＝Ｏ）－であり、

ここで、

前記アルキレン及びアルケニレンは、それぞれ独立に、非置換であるか、又は１から３個のハロゲンで置換されており、

環Q^2は、C_{6-12}の単環性又は二環性の芳香族炭化水素環、６員か

ら１２員の単環性又は二環性の芳香族複素環、C_{3-7}シクロアルカン環、３員から７員のヘテロシクロアルカン環、C_{3-7}シクロアルケン環、３員から７員のヘテロシクロアルケン環、C_{5-12}のスピロシクロアルカン環、或いは５員から１２員のスピロヘテロシクロアルカン環であり、

ここで、

前記芳香族炭化水素環、芳香族複素環、シクロアルカン環、ヘテロシクロアルカン環、シクロアルケン環、ヘテロシクロアルケン環、スピロシクロアルカン環、及びスピロヘテロシクロアルカン環は、それぞれ独立に、非置換であるか、又は、ハロゲン、非置換C_{1-3}アルキル及びC_{1-3}ハロアルキルからなる群から選択される１から３個の基で置換されており、及び

前記芳香族複素環、ヘテロシクロアルカン環、ヘテロシクロアルケン環、及びスピロヘテロシクロアルカン環は、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、

R^{10}は、C_{1-6}アルキルであり、

ここで、

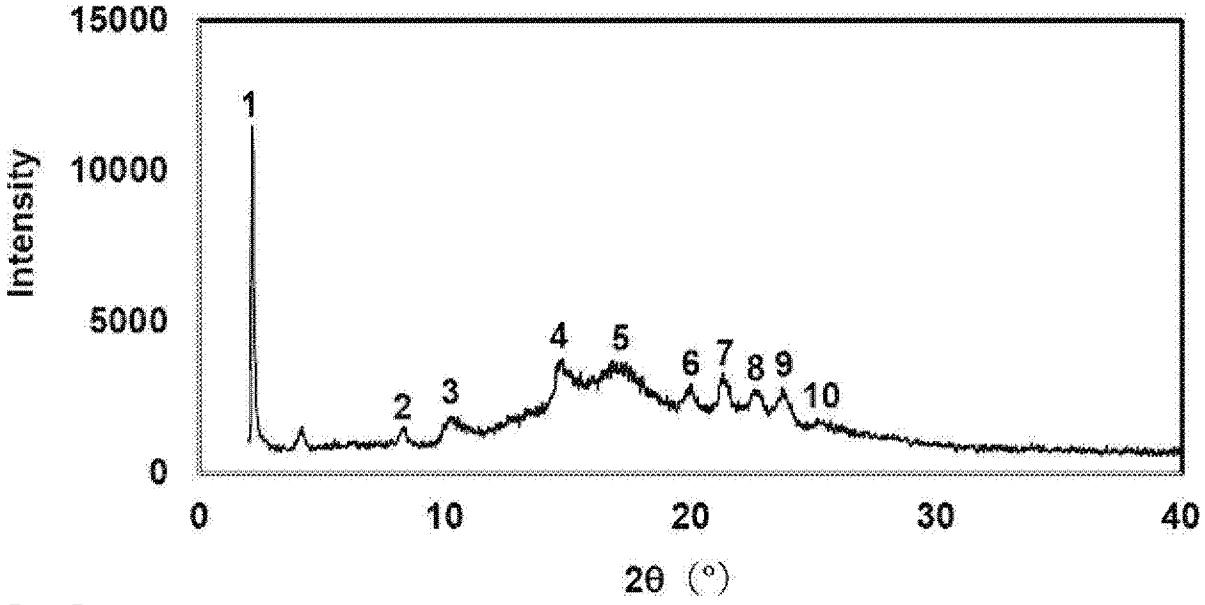
前記C_{1-6}アルキルは、１から２個の３員から７員のヘテロシクロアルキルで置換されており、

前記ヘテロシクロアルキルは、環員原子として酸素、窒素、及び硫黄から選択される１又は２個のヘテロ原子を有し、及び

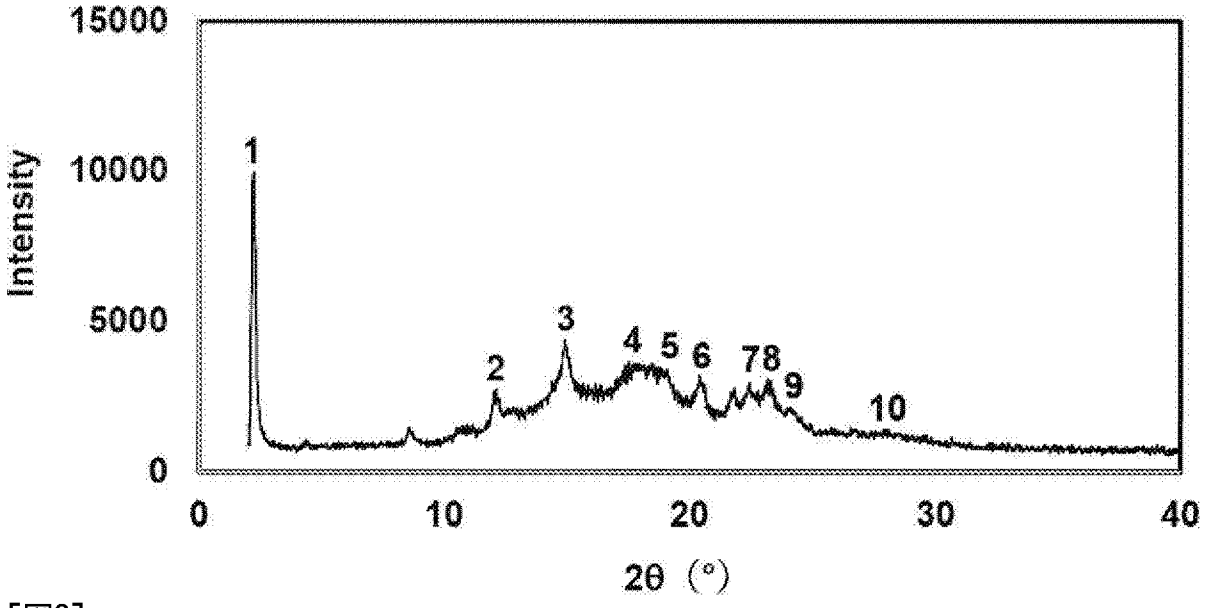
前記ヘテロシクロアルキルは、無置換であるか、又はアミノ基の保護基で置換されており、並びに

ｎは、０から３の整数である］で表される化合物又はその薬学上許容される塩。

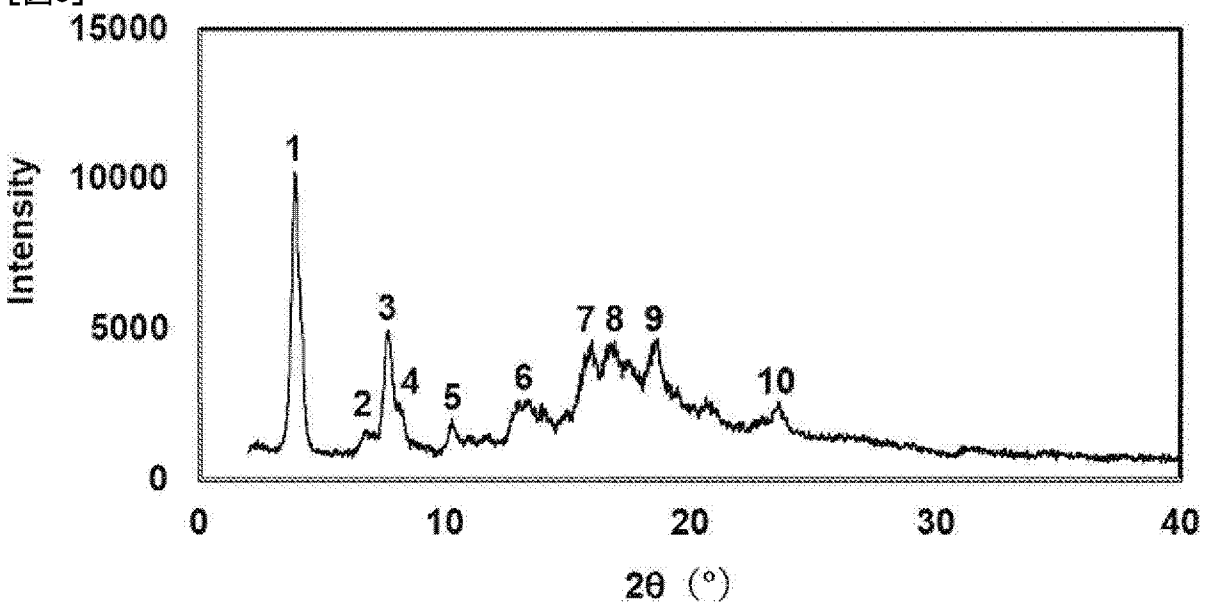
[図1]


15000
10000
5000
0
Intensity
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
0
10
20
30
40
2θ（°）

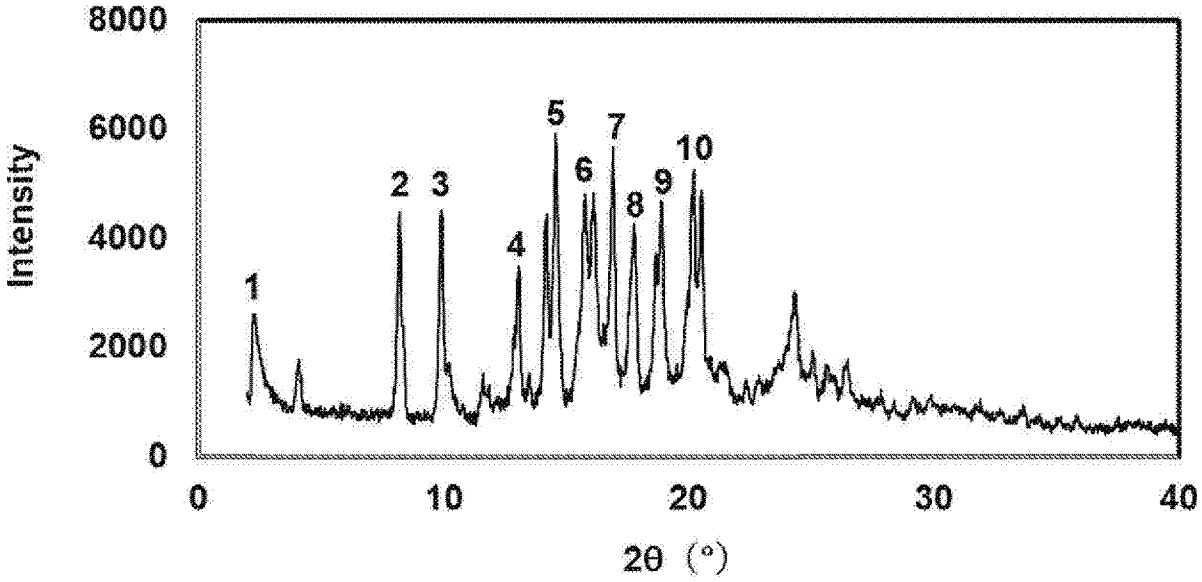
[図2]


15000
10000
5000
0
Intensity
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
0
10
20
30
40
2θ（°）

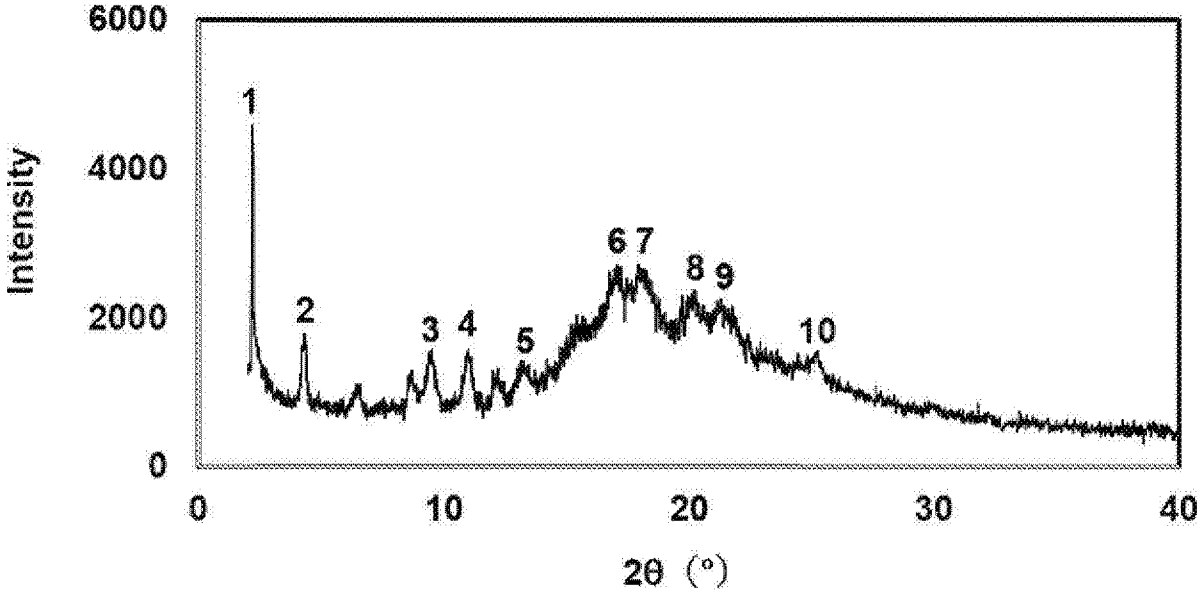
[図3]


15000
10000
5000
0
Intensity
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
0
10
20
30
40
2θ（°）

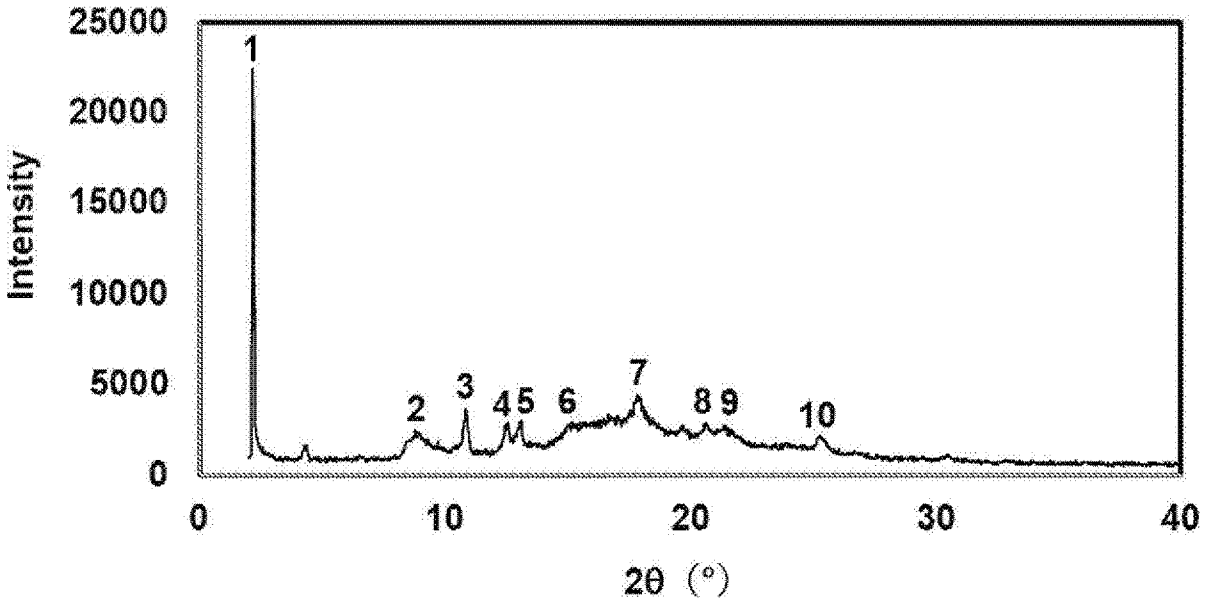
[図4]


8000
6000
4000
2000
0
Intensity
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
0
10
20
30
40
2θ（°）

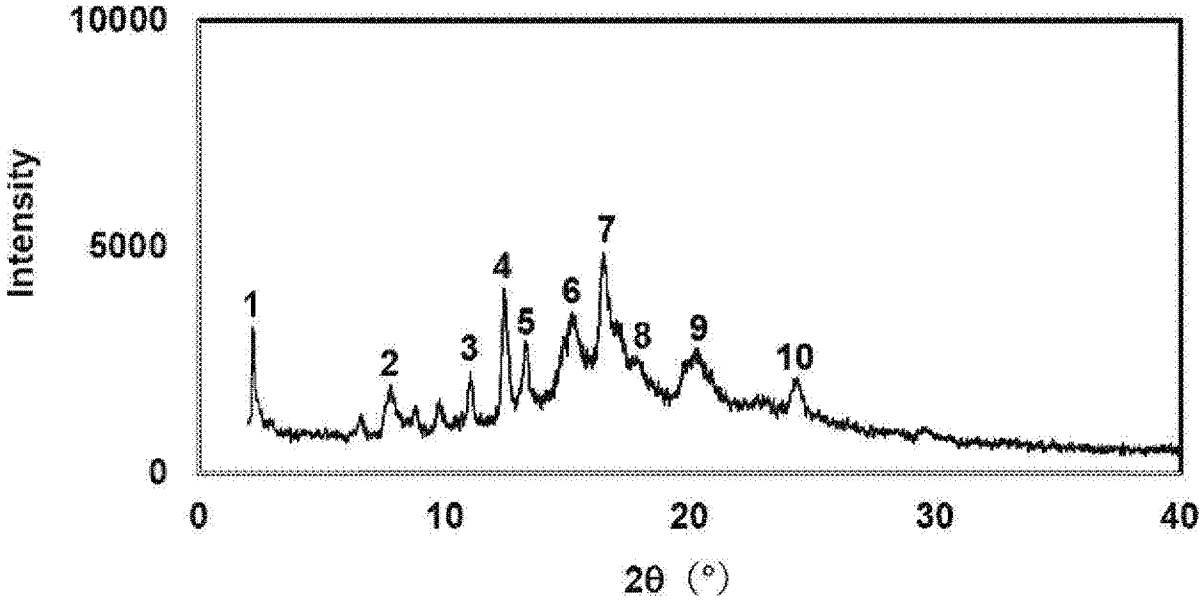
[図5]


6000
4000
2000
0
Intensity
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
0
10
20
30
40
2θ（°）

[図6]


25000
20000
15000
10000
5000
0
Intensity
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
0
10
20
30
40
2θ（°）

[図7]



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/034567

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 211/46(2006.01)i; ***A61K 31/351***(2006.01)i; ***A61K 31/4025***(2006.01)i; ***A61K 31/438***(2006.01)i; ***A61K 31/4433***(2006.01)i; ***A61K 31/445***(2006.01)i; ***A61K 31/453***(2006.01)i; ***A61K 31/454***(2006.01)i; ***A61K 31/4545***(2006.01)i; ***A61K 31/496***(2006.01)i; ***A61K 31/506***(2006.01)i; ***A61K 31/5383***(2006.01)i; ***A61K 31/5386***(2006.01)i; ***A61K 31/5517***(2006.01)i; ***A61K 47/55***(2017.01)i; ***A61P 5/42***(2006.01)i; ***A61P 5/46***(2006.01)i; ***A61P 35/00***(2006.01)i; ***A61P 43/00***(2006.01)i; ***C07D 309/04***(2006.01)i; ***C07D 309/06***(2006.01)i; ***C07D 401/14***(2006.01)i; ***C07D 405/12***(2006.01)i; ***C07D 405/14***(2006.01)i; ***C07D 471/04***(2006.01)i; ***C07D 471/06***(2006.01)i; ***C07D 487/04***(2006.01)i; ***C07D 487/06***(2006.01)i; ***C07D 498/06***(2006.01)i; ***C07D 498/16***(2006.01)i; ***C07D 519/00***(2006.01)i

FI: C07D211/46; A61K31/351; A61K31/4025; A61K31/438; A61K31/4433; A61K31/445; A61K31/453; A61K31/454; A61K31/4545; A61K31/496; A61K31/506; A61K31/5383; A61K31/5386; A61K31/5517; A61K47/55; A61P5/42; A61P5/46; A61P35/00; A61P43/00 111; C07D309/04; C07D309/06 CSP; C07D401/14; C07D405/12; C07D405/14; C07D471/04 107E; C07D471/06; C07D487/04 138; C07D487/06; C07D498/06; C07D498/16; C07D519/00 301

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

C07D211/46; A61K31/351; A61K31/4025; A61K31/438; A61K31/4433; A61K31/445; A61K31/453; A61K31/454; A61K31/4545; A61K31/496; A61K31/506; A61K31/5383; A61K31/5386; A61K31/5517; A61K47/55; A61P5/42; A61P5/46; A61P35/00; A61P43/00; C07D309/04; C07D309/06; C07D401/14; C07D405/12; C07D405/14; C07D471/04; C07D471/06; C07D487/04; C07D487/06; C07D498/06; C07D498/16; C07D519/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Published examined utility model applications of Japan 1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2024
Registered utility model specifications of Japan 1996-2024
Published registered utility model applications of Japan 1994-2024

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAplus/REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US 2023/0096978 A1 (CHENGDU EASTON BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) 30 March 2023 (2023-03-30) example 4, table 1, claim 5	1-57
A	US 3405139 A (C. F. BOEHRINGER & SOEHNE GMBH) 08 October 1968 (1968-10-08) column 1, lines 38-40, example 61	1-57

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
08 November 2024	**26 November 2024**
Name and mailing address of the ISA/JP **Japan Patent Office (ISA/JP)** **3-4-3 Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915** **Japan**	Authorized officer Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2024/034567

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	KR 10-2021-0109861 A (INDUSTRY FOUNDATION OF CHONNAM NATIONAL UNIVERSITY) 07 September 2021 (2021-09-07) example 4, fig. 4d, table 1	1-57

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2024/034567

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
US 2023/0096978 A1	30 March 2023	WO 2022/033380 A1	
		EP 4089088 A1	
		CN 114269738 A	
US 3405139 A	08 October 1968	GB 1066300 A	
		DE 1518545 A1	
		FR 90460 E	
		BE 678790 A	
		NL 6604416 A	
		DK 115840 B	
		LU 50800 A1	
KR 10-2021-0109861 A	07 September 2021	(Family: none)	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2024/034567

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07D 211/46(2006.01)i; A61K 31/351(2006.01)i; A61K 31/4025(2006.01)i; A61K 31/438(2006.01)i; A61K 31/4433(2006.01)i; A61K 31/445(2006.01)i; A61K 31/453(2006.01)i; A61K 31/454(2006.01)i; A61K 31/4545(2006.01)i; A61K 31/496(2006.01)i; A61K 31/506(2006.01)i; A61K 31/5383(2006.01)i; A61K 31/5386(2006.01)i; A61K 31/5517(2006.01)i; A61K 47/55(2017.01)i; A61P 5/42(2006.01)i; A61P 5/46(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i; A61P 43/00(2006.01)i; C07D 309/04(2006.01)i; C07D 309/06(2006.01)i; C07D 401/14(2006.01)i; C07D 405/12(2006.01)i; C07D 405/14(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 471/06(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 487/06(2006.01)i; C07D 498/06(2006.01)i; C07D 498/16(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i

FI: C07D211/46; A61K31/351; A61K31/4025; A61K31/438; A61K31/4433; A61K31/445; A61K31/453; A61K31/454; A61K31/4545; A61K31/496; A61K31/506; A61K31/5383; A61K31/5386; A61K31/5517; A61K47/55; A61P5/42; A61P5/46; A61P35/00; A61P43/00 111; C07D309/04; C07D309/06 CSP; C07D401/14; C07D405/12; C07D405/14; C07D471/04 107E; C07D471/06; C07D487/04 138; C07D487/06; C07D498/06; C07D498/16; C07D519/00 301

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

C07D211/46; A61K31/351; A61K31/4025; A61K31/438; A61K31/4433; A61K31/445; A61K31/453; A61K31/454; A61K31/4545; A61K31/496; A61K31/506; A61K31/5383; A61K31/5386; A61K31/5517; A61K47/55; A61P5/42; A61P5/46; A61P35/00; A61P43/00; C07D309/04; C07D309/06; C07D401/14; C07D405/12; C07D405/14; C07D471/04; C07D471/06; C07D487/04; C07D487/06; C07D498/06; C07D498/16; C07D519/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２４年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２４年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２４年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	US 2023/0096978 A1 (CHENGDU EASTON BIOPHARMACEUTICALS CO., LTD.) 30.03.2023 (2023-03-30) 実施例4、Table 1、請求項5	1-57

☑ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“D” 国際出願で出願人が先行技術文献として記載した文献
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
08.11.2024	26.11.2024

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
鳥居　福代 4P 3436

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

C.　関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	US 3405139 A (C. F. BOEHRINGER & SOEHNE GMBH) 08.10.1968 (1968-10-08) 第1欄第38-40行、実施例61	1-57
A	KR 10-2021-0109861 A (INDUSTRY FOUNDATION OF CHONNAM NATIONAL UNIVERSITY) 07.09.2021 (2021-09-07) 実施例4、図4d、表1	1-57

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2024/034567

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
US 2023/0096978 A1	30.03.2023	WO 2022/033380 A1	
		EP 4089088 A1	
		CN 114269738 A	
US 3405139 A	08.10.1968	GB 1066300 A	
		DE 1518545 A1	
		FR 90460 E	
		BE 678790 A	
		NL 6604416 A	
		DK 115840 B	
		LU 50800 A1	
KR 10-2021-0109861 A	07.09.2021	（ファミリーなし）	