(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6916783号
(P6916783)
(45)発行日　令和3年8月11日(2021.8.11)　(24)登録日　令和3年7月20日(2021.7.20)

(51)Int.Cl.　F I
C07D 207/12 (2006.01)　C07D 207/12 CSP
C07D 213/85 (2006.01)　C07D 213/85
A61K 31/5377 (2006.01)　A61K 31/5377
A61K 31/4439 (2006.01)　A61K 31/4439
C07D 401/12 (2006.01)　C07D 401/12

請求項の数 18　(全 694 頁)　最終頁に続く

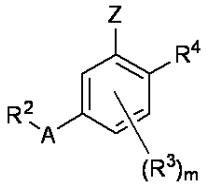
(21)出願番号　特願2018-519301 (P2018-519301)
(86)(22)出願日　平成28年10月12日 (2016.10.12)
(65)公表番号　特表2018-534282 (P2018-534282A)
(43)公表日　平成30年11月22日 (2018.11.22)
(86)国際出願番号　PCT/US2016/056504
(87)国際公開番号　WO2017/066227
(87)国際公開日　平成29年4月20日 (2017.4.20)
審査請求日　令和1年10月7日 (2019.10.7)
(31)優先権主張番号　62/242,072
(32)優先日　平成27年10月15日 (2015.10.15)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)
(31)優先権主張番号　15/290,167
(32)優先日　平成28年10月11日 (2016.10.11)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(73)特許権者　391015708
ブリストル－マイヤーズ　スクイブ　カンパニー
ＢＲＩＳＴＯＬ－ＭＹＥＲＳ　ＳＱＵＩＢＢ　ＣＯＭＰＡＮＹ
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州　プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード
(74)代理人　100100158
弁理士　鮫島　睦
(74)代理人　100126778
弁理士　品川　永敏
(74)代理人　100162684
弁理士　呉　英燦

最終頁に続く

(54)【発明の名称】免疫調節剤として有用な化合物

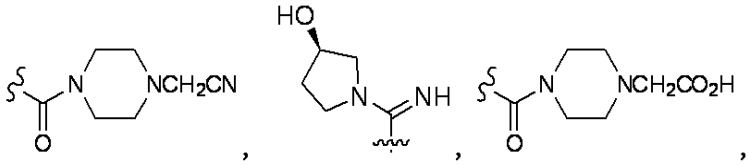
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



（Ｉ）

［式中、
ｍは１であり；
Ｚは－ＯＲ^{1}であり；ここで、
Ｒ^{1}は水素、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、ハロＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、ヒドロキシＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｘ、および－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ａｒから選択され；
ｎは１、２、３または４であり；
Ｘは、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルコキシ、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、１または２個のハロ基で適宜置換されていてもよいＣ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、－ＣＮ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{g}、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、

【化２】



モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ヒドロキシ基で適宜置換されていてもよいピロリドニル、並びにＣ１－Ｃ４アルキル、カルボキシ、ヒドロキシおよびＣ１－Ｃ４アルコキシカルボニルから独立して選択される１または２つの基で適宜置換されていてもよいピペリジニルから選択され；

Ｒｇは水素およびＣ１－Ｃ４アルキルから選択され；

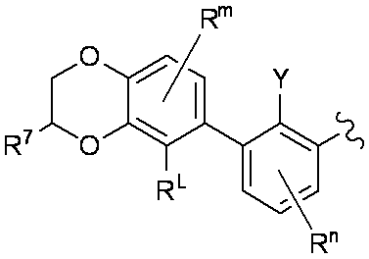
Ａｒはベンゾジオキサニル、インダゾリル、イソキノリニル、イソオキサゾリル、ナフチル、オキサジアゾリル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、およびキノリニルから選択され；ここで、それぞれの環は、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ、Ｃ１－Ｃ４アルコキシカルボニル、Ｃ１－Ｃ４アルコキシカルボニルアミノ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ１－Ｃ４アルキルカルボニル、Ｃ１－Ｃ４アルキルスルホニル、アミド、アミドＣ１－Ｃ４アルキル、－（ＣＨ２）ｑＣＯ２Ｃ１－Ｃ４アルキル、－（ＣＨ２）ｑＯＨ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、ハロ、ハロＣ１－Ｃ４アルキル、ハロＣ１－Ｃ４アルコキシ、ニトロ、１個のシアノ基で適宜置換されていてもよいフェニル、１個のハロ基で適宜置換されていてもよいフェニルオキシ、フェニルカルボニル、ピロールおよびテトラヒドロピランから独立して選択される１、２、３または４個の置換基で適宜置換されていてもよく、

ｑは０、１、２、３または４であり、

Ａは－ＣＨ２Ｏ－であり；

Ｒ２は

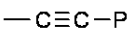
【化３】



であり；ここで

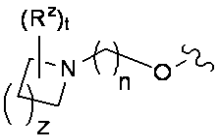
Ｒｍは水素、Ｃ１－Ｃ３アルキル、

【化４】



ハロ、ハロＣ１－Ｃ３アルキルおよび

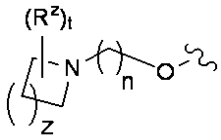
【化５】



から選択され；

Ｒｎは水素、Ｃ１－Ｃ３アルキル、ハロ、ハロＣ１－Ｃ３アルキル、および

【化６】

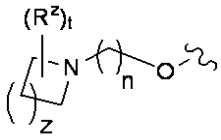


から選択され；

Ｙは水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、シアノ、およびハロから選択され；

Ｒ^{5}は水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、シアノ、ハロ、ハロＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、および

【化７】

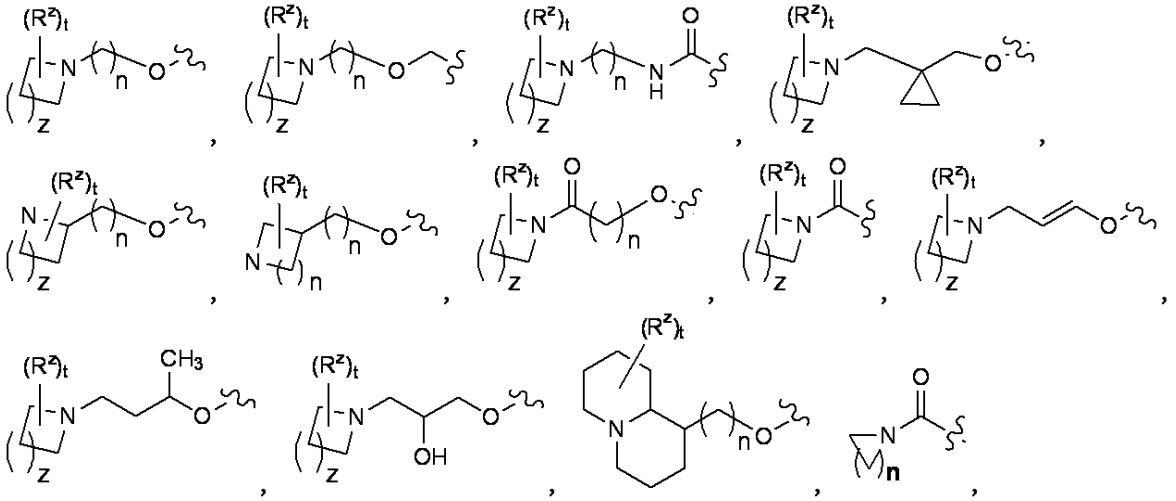


から選択され；

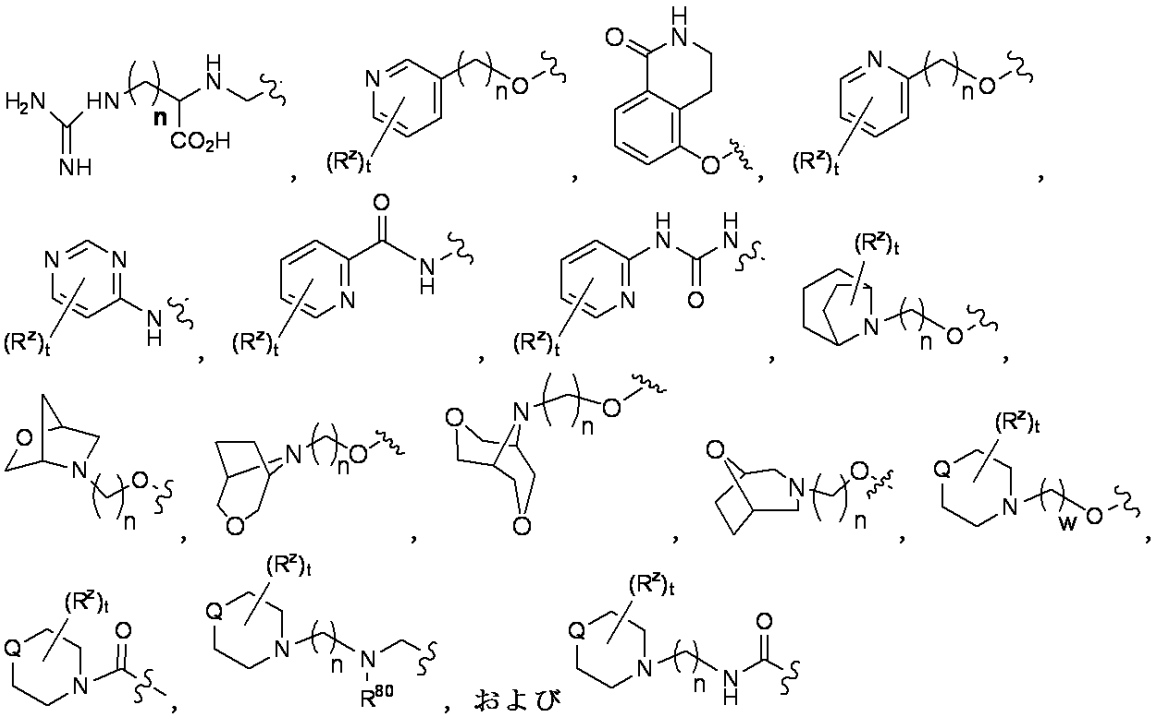
Ｒ^{L}は水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、シアノ、ハロ、およびハロＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルから選択され；

Ｒ^{6}およびＲ^{50}は水素、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｒ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＨＣ（Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{t}$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、ヒドロキシＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ（ここで、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシは、１または２個のさらなるヒドロキシ基で適宜置換されていてもよい）、

【化８】



【化９】



から選択され；

ｎは１、２、３、または４であり；

ｔは０、１、２、３、または４であり；

ｗは１、２、３または４であり、但し、ＺがＨ、－ＣＨ$_3$、または－ＯＣＨ$_3$である場合、ｗは３または４であり；

ｚは１、２、または３であり；

Ｒ^{80}は水素またはＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルであり；

それぞれのＲ^{z}は独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミド、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルカルボニル、アミド、カルボキシ、カルボキシＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、ジ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）アミド、ジ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）アミノ、ハロ、ハロＣ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、ハロＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、モルホリニル、－ＮＲ^{c}Ｒ^d、（ＮＲ^{c}Ｒ^d）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、－ＮＲ^{e}Ｒ^f、（ＮＲ^{e}Ｒ^f）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、オキソ、フェニル、およびフェニルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルから独立して選択され、ここで、フェニルおよびフェニルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルのフェニル部分は、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキルおよびハロから独立して選択される１、２、または３個の基で適宜置換されていてもよく；

Ｒ^{c}およびＲ^{d}は、水素、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルケニルカルボニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルカルボニル、アミドＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、アミノＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、アリールＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、ハロＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルカルボニル、ヘテロシクリルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、ヘテロシクリルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルカルボニル、ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、およびヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルカルボニルから独立して選択され、ここで該アミドＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、アミノＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、アリールＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、ヘテロシクリルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルおよびヘテロシクリルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルカルボニルのアルキル部分は、カルボキシおよびヒドロキシから独立して選択される１または２個の基で適宜置換されていてもよく；ここで該ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルおよびヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルカルボニルのアルキル部分は、カルボキシおよびヒドロキシ

から選択される１または２個の基で適宜置換されていてもよく；ここで該アリールC_1－C_4アルキルのアリール部分、C_3－C_{10}シクロアルキル、（C_3－C_{10}シクロアルキル）C_1－C_4アルキルのシクロアルキル部分、並びにヘテロシクリルC_1－C_4アルキルおよびヘテロシクリルC_1－C_4アルキルカルボニルのヘテロシクリル部分は、C_1－C_4アルコキシカルボニル、C_1－C_4アルキル、およびハロから独立して選択される１、２、または３個の基で、それぞれ適宜置換されていてもよく；

R^eおよびR^fは、それらが結合している原子と一緒になって、モルホリンおよび

【化１０】



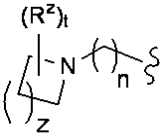
から選択される環を形成し；

Ｑは Ｓ、Ｓ（Ｏ）$_2$、Ｏ、およびNR^pから選択され；ここで、R^pは水素、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4アルキルアミドC_1－C_4アルキル、C_1－C_4アルキルアミノC_1－C_4アルキル、アミドC_1－C_4アルキル、アミノC_1－C_4アルキル、ジ（C_1－C_4アルキル）アミドC_1－C_4アルキル、ジ（C_1－C_4アルキル）アミノC_1－C_3アルキル、ヒドロキシC_1－C_4アルキル、ピリジニル、およびメトキシで適宜置換されていてもよいフェニルから選択され；

但し、R^5、R^6、R^6、およびR^{50}のうち１つは水素以外であり；

R^7は水素または

【化１１】



であり；ここで、ｎ、ｚ、ｔ、およびR^zは、前記のR^6で定義される通りであり；但し、R^LおよびR^7のうち１つは水素以外であり；

R^3は、ハロであり；

R^4は、－（CH_2）$_p$CHO、－（CH_2）$_p$$CO_2$H、－（$CH_2$）$_n$OH、－C（O）$NR^{100}R^{101}$、－CH（$CH_3$）$NR^qR^8$、および－（$CH_2$）$_n$$NR^qR^8$から選択され；ここで

R^{100}およびR^{101}は水素、C_1－C_6アルキル、およびさらにヒドロキシ基で適宜置換されていてもよいヒドロキシ（C_1－C_6アルキル）であり；あるいは、R^{100}およびR^{101}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、カルボキシ基で適宜置換されていてもよい６員環を形成し；

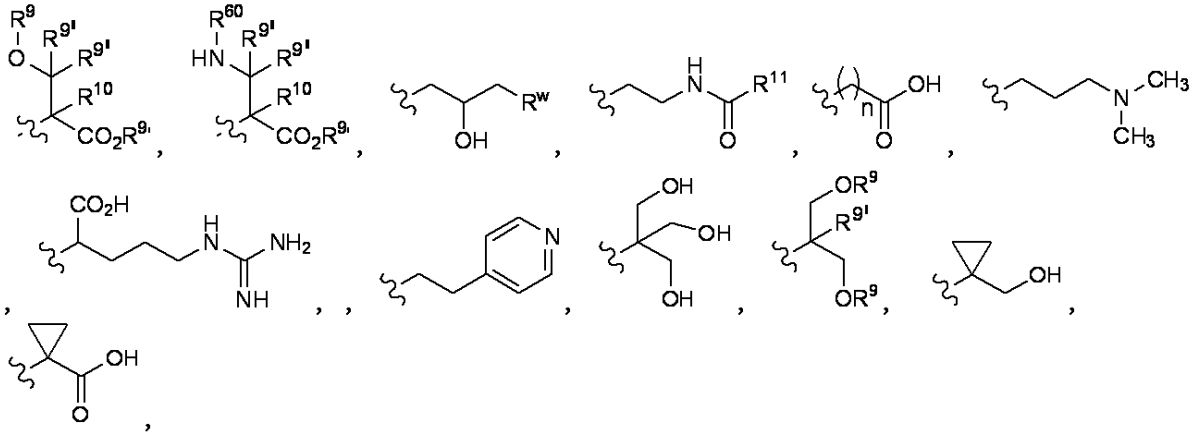
ｐは０、１、２、または３であり；

ｎは１、２、３、または４であり；

R^qは水素、C_1－C_4アルキル、ベンジル、（C_3－C_6シクロアルキル）C_1－C_3アルキル、ハロC_1－C_4アルキル、第二のヒドロキシ基で適宜置換されていてもよいヒドロキシC_1－C_6アルキル、およびシアノ基で適宜置換されていてもよいピリジニル（C_1－C_3アルキル）から選択され；

R^8は水素、C_1－C_4アルキル、－（CH_2）$_n$N（CH_3）$_2$、カルボキシC_2－C_6アルケニル、カルボキシC_1－C_6アルキルおよびヒドロキシC_1－C_6アルキル（ここで、カルボキシC_1－C_6アルキルおよびヒドロキシC_1－C_6アルキルのアルキル部分は、１個のヒドロキシまたはフェニル基で適宜置換されていてもよく、フェニル基はさらにヒドロキシ基で適宜置換されていてもよい）；

【化１２】



から選択され；

R^{w}は－ＣＯＮＨ$_{2}$であり；

R^{9}は水素、ベンジル、およびメチルから選択され；

それぞれの$R^{9'}$は水素およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルから独立して選択され；

R^{10}は水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、およびベンジルから選択され；

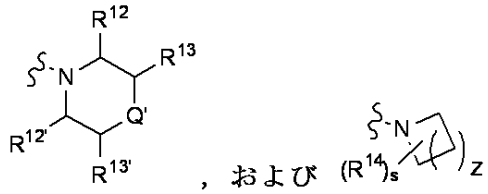
R^{11}はＣ$_{2}$－Ｃ$_{4}$アルケニルおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルから選択され；

R^{60}は水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシカルボニルから選択されるか、

あるいは

R^{8}およびR^{q}はそれらが結合している窒素原子と一緒になって、

【化１３】



から選択される環を形成し；ここで

ｓは０、１、または２であり；

ｚは１、２、または３であり；

Ｑ’はＣＨ$R^{13''}$、Ｓ、Ｏ、ＮＨ、ＮＣ（Ｏ）ＯＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｎ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＨ、およびＮＣＨ$_{3}$から選択され；

R^{12}および$R^{12'}$は水素、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、ヒドロキシＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$$R^{16}$から独立して選択され；

R^{13}および$R^{13'}$は、水素、ヒドロキシＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、オキソ、および－ＣＯ$_{2}$Ｈから独立して選択され；

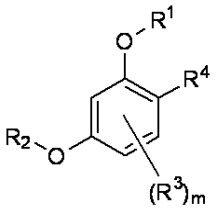
$R^{13''}$はヒドロキシＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、および－ＣＯ$_{2}$Ｈから選択され；

それぞれのR^{14}はＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルコキシカルボニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、カルボキシ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、－Ｎ$R^{c'}$$R^{d'}$、およびフェニルオキシカルボニルから独立して選択され、ここで、フェニルはニトロ基で適宜置換されていてもよく、ここで、$R^{c'}$および$R^{d'}$は、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルコキシカルボニル、およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルカルボニルから独立して選択され；

R^{16}はトリフルオロメチル、シクロプロピル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、ジメチルアミノ、およびメチル基で置換されたイミダゾリルから選択される］

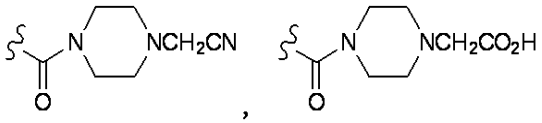
で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項２】
式（ＩＩ）：
【化１４】



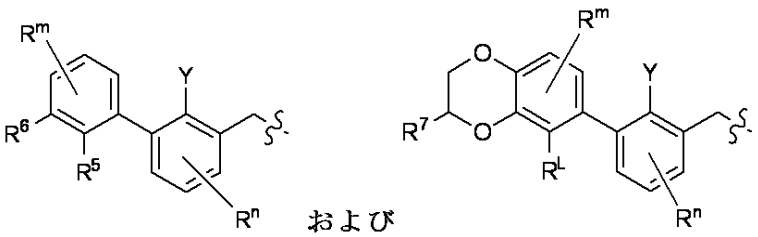
（ＩＩ）

［式中、
ｍは０、１、または２であり；
Ｒ^{1}は水素、ハロＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、ヒドロキシＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｘ、および－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ａｒから選択され；ここで
ｎは１、２、３、または４であり；
Ｘは水素、－ＣＨ$_{3}$、－ＣＦ$_{3}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルコキシ、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、ＣＮ、－ＣＯ$_{2}$Ｒ^{g}、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、
【化１５】



，

モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ヒドロキシ基で適宜置換されていてもよいピロリドニル、並びにＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、カルボキシ、ヒドロキシおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルコキシカルボニルから独立して選択される１または２個の基で適宜置換されていてもよいピペリジニルから選択され、
Ｒ^{g}は水素およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルから選択され；
Ａｒはベンゾジオキサニル、インダゾリル、イソキノリニル、イソオキサゾリル、ナフチル、オキサジアゾリル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、およびキノリニルから選択され；ここで、それぞれの環は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルコキシカルボニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルコキシカルボニルアミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルカルボニル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルスルホニル、アミド、アミドＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＣＯ$_{2}$Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、－（ＣＨ$_{2}$）$_{q}$ＯＨ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、ハロ、ハロＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、ハロＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルコキシ、ニトロ、１個のシアノ基で適宜置換されていてもよいフェニル、１個のハロ基で適宜置換されていてもよいフェニルオキシ、フェニルカルボニル、ピロール、およびテトラヒドロピランから独立して選択される１、２、３、または４個の置換基で適宜置換されていてもよく、ｑは０、１、２、３、または４であり；
Ｒ^{2}は
【化１６】



および

から選択され；ここで、

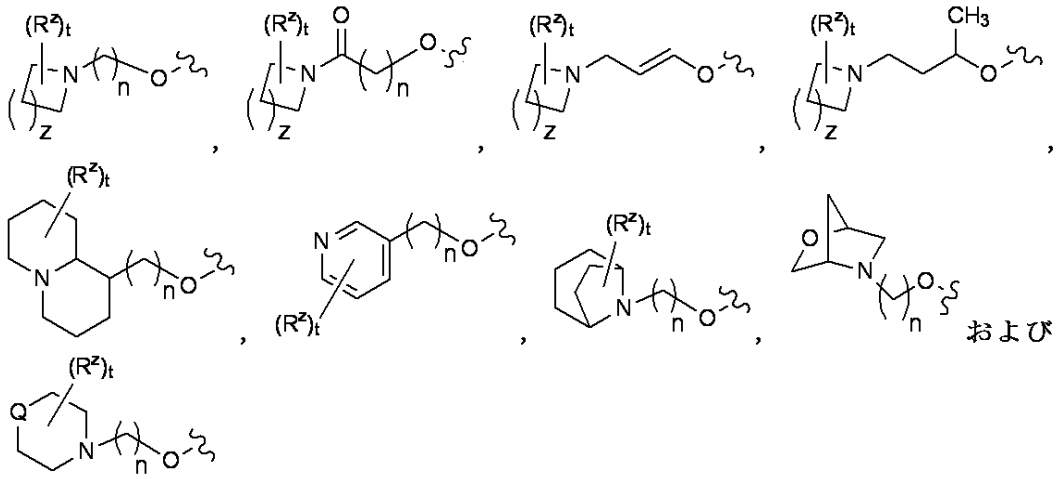
R^mおよびR^nは、水素、C_1－C_3アルキル、ハロ、およびC_1－C_3アルキルハロから選択され；

Ｙは水素、C_1－C_3アルコキシ、C_1－C_3アルキル、シアノ、およびハロから選択され；

R^5およびR^Lは水素、C_1－C_3アルキル、シアノ、ハロ、およびC_1－C_3アルキルハロから選択され；

R^6は水素、－Ｏ－（CH_2）$_n$$NR^cR^d$、

【化１７】



から選択され；ここで

ｎは１、２、３、または４であり；

ｔは０、１、２、または３であり；

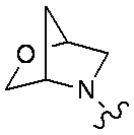
ｚは１、２、または３であり；

それぞれのR^zはC_1－C_4アルコキシ、C_1－C_4アルコキシカルボニル、C_1－C_4アルコキシカルボニルC_1－C_4アルキル、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4アルキルアミド、C_1－C_4アルキルアミノ、C_1－C_4アルキルカルボニル、アミド、カルボキシ、カルボキシC_1－C_4アルキル、ジ（C_1－C_4アルキル）アミド、ジ（C_1－C_4アルキル）アミノ、ハロ、ハロC_1－C_4アルコキシ、ハロC_1－C_4アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシC_1－C_4アルキル、－NR^cR^d、（NR^cR^d）C_1－C_4アルキル、－NR^eR^f、（NR^eR^f）C_1－C_4アルキル、フェニル、およびフェニルC_1－C_4アルキルから独立して選択され；

R^cおよびR^dは、水素、C_2－C_4アルケニルカルボニル、C_1－C_4アルコキシカルボニル、C_1－C_6アルキル、C_1－C_4アルキルカルボニル、アミドC_1－C_4アルキル、アミノC_1－C_4アルキル、アリールC_1－C_4アルキル、C_3－C_{10}シクロアルキル、（C_3－C_{10}シクロアルキル）C_1－C_4アルキル、ハロC_1－C_4アルキルカルボニル、ヘテロアリールC_1－C_4アルキル、およびヒドロキシC_1－C_4アルキルから独立して選択され；ここで、アミドC_1－C_4アルキル、アミノC_1－C_4アルキル、アリールC_1－C_4アルキル、（C_3－C_{10}シクロアルキル）C_1－C_4アルキル、およびヘテロアリールC_1－C_4アルキルのアルキル部分は、カルボキシおよびヒドロキシから独立して選択される１または２個の基で適宜置換されていてもよく；ヒドロキシC_1－C_4アルキルのアルキル部分は、カルボキシおよびヒドロキシから独立して選択される１または２個の基で適宜置換されていてもよく；アリールC_1－C_4アルキルのアリール部分、C_3－C_{10}シクロアルキル、（C_3－C_{10}シクロアルキル）C_1－C_4アルキルのシクロアルキル部分、およびヘテロアリールC_1－C_4アルキルのヘテロアリール部分はそれぞれ、C_1－C_4アルコキシカルボニル、C_1－C_4アルキル、およびハロから独立して選択される１、２または３個の基で適宜置換されていてもよく；

R^eおよびR^fは、それらが結合している原子と一緒になって、モルホリンおよび

【化１８】



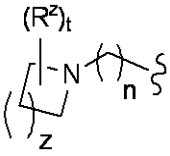
から選択される環を形成し；

Qは S、O、およびNR^pから選択され；ここで、R^pは、水素、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4アルキルアミドC_1－C_4アルキル、C_1－C_4アルキルアミノC_1－C_4アルキル、アミドC_1－C_4アルキル、アミノC_1－C_4アルキル、ジ（C_1－C_4アルキル）アミドC_1－C_4アルキル、ジ（C_1－C_4アルキル）アミノC_1－C_3アルキル、ヒドロキシC_1－C_4アルキル、ピリジニル、およびメトキシで適宜置換されていてもよいフェニルから選択され；

但し、R^5およびR^6のうち１つは水素以外であり；

R^7は水素または

【化１９】



であり；ここで、ｎ、ｚ、ｔ、およびR^zは、R^6において前記で定義される通りであり；但し、R^LおよびR^7のうち１つは、水素以外であり；

それぞれのR^3は、C_2－C_4アルケニル、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_4アルキル、シアノ、ハロ、およびハロC_1－C_4アルキルから独立して選択され；

R^4は－（CH_2）$_p$CHO、－（CH_2）$_n$OH、および－（CH_2）$_n$$NR^qR^8$から選択され、ここで

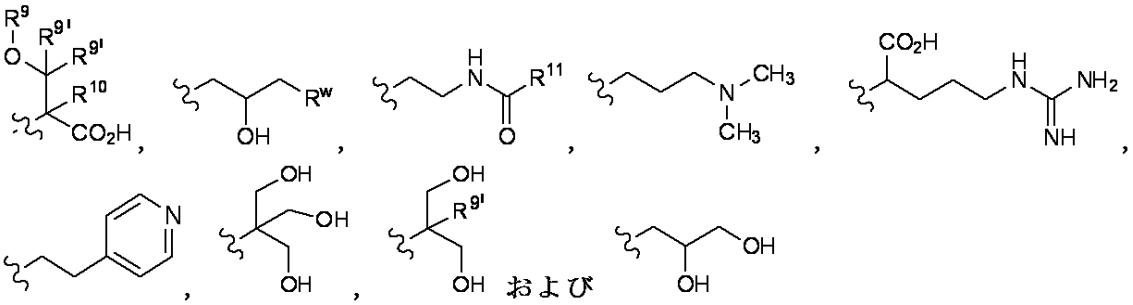
ｐは０、１、２、または３であり；

ｎは１、２、３、または４であり；

R^qは水素、C_1－C_4アルキル、およびベンジルから選択され；

R^8は

【化２０】



から選択され；ここで、

R^wは－CO_2Hまたは－$CONH_2$であり、

R^9は水素、ベンジル、およびメチルから選択され；

それぞれの$R^{9'}$は、水素およびメチルから独立して選択され；

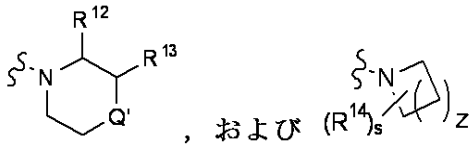
R^{10}は水素、C_1－C_3アルキル、およびベンジルから選択され；

R^{11}はC_2－C_4アルケニルおよびC_1－C_4アルキルから選択されるか；

あるいは

R^{8}およびR^{q}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、

【化２１】



から選択される環を形成し；ここで

ｓは０、１、または２であり；

ｚは１、２、または３であり；

Ｑ’はＣＨＲ^{13}’、Ｓ、Ｏ、－Ｎ（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＨ、およびＮＣＨ$_3$から選択され；

R^{12}は水素、－ＣＯ$_2$Ｈ、ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、および－Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_2$$R^{16}$から選択され；

R^{13}は水素、ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、および－ＣＯ$_2$Ｈから選択され；

R^{13}’はヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、および－ＣＯ$_2$Ｈから選択され；

R^{14}はＣ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニル、カルボキシ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、および－ＮR^{c}’R^{d}’から選択され；ここで、R^{c}’およびR^{d}’は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニル、およびＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルカルボニルから独立して選択され；

R^{16}はトリフルオロメチル、シクロプロピル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、ジメチルアミノ、およびメチル基で置換されたイミダゾリルから選択される］

で示される化合物またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項３】

（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２－メチル－３’－（２－モルホリノエトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２－メチル－３’－（２－モルホリノエトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；

（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（２－（（Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（２－（（Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；

（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（２－（（Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；

（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（２Ｓ，４Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－オキソプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－オキソプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－オキソプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－４－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシブタン酸；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）エチル）アセトアミド；
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｓ）－３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－アクリルアミドプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－アクリルアミドプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；

（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；

（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；

（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；

（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；

（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（５－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１－カルボキシ－２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－２－クロロフェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸；

（Ｒ）－Ｎ－（２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）エチル）アクリルアミド；

（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（４－（（（１－カルボキシ－２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸；

（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；

（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（４－（（（１－カルボキシ－２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イ

ル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（３－（（３’－（（４－（（（２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（（（１Ｒ，９ａＲ）－オクタヒドロ－１Ｈ－キノリジン－１－イル）メトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（（（１Ｒ，９ａＲ）－オクタヒドロ－１Ｈ－キノリジン－１－イル）メトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－３－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－（エトキシカルボニル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；
（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－（エトキシカルボニル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
１－（３－（（３’－（（４－（（（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボン酸；
１－（３－（（３’－（（４－（（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボン酸；
１－（３－（（３’－（（５－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－２－クロロフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボン酸；
１－（３－（（３’－（（４－（（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－ヒドロキシピロリジン－３－カルボン酸；
１－（３－（（３’－（（５－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－ヒドロキシピロリジン－３－カルボン酸；
（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－３－（メト

キシカルボニル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－３－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（３－カルボキシ－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（ジアステレオマー１）；
１－（３－（（３’－（（４－（（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２－クロロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボン酸（ジアステレオマー１）；
１－（３－（（３’－（（４－（（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２－クロロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボン酸（ジアステレオマー２）；
（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（３－カルボキシ－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（ジアステレオマー２）；
（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（３－カルボキシ－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（ジアステレオマー１）；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（４’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミ

ノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（４’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（３－カルボキシ－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
１－（３－（（３’－（（４－（（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピロリジン－３－カルボン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－２－メチル－３’－（３－（４－（メチルカルバモイル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－２－メチル－３’－（３－（４－（メチルカルバモイル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（４－アセトアミドピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－カルボキシ－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（４－（（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－カルボン酸；

（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－カルボキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－カルバモイル－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－カルバモイル－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；

（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（（Ｅ）－４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）オキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

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

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

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

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；

（Ｓ）－１－（３－（（３’－（（４－（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２－クロロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピペリジン－３－カルボン酸；

（Ｓ）－１－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピペリジン－３－カルボン酸；

５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－２－メチル－３’－（３－（（２－（ピリジン－４－イル）エチル）アミノ）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（２－（ピリジン－４－イル）エチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；

５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル）

メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（ヒドロキシメチル）フェノール；
５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
４－クロロ－５－（（２’－クロロ－２－メチル－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（ヒドロキシメチル）フェノール；
５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－２－メチル－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（２Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－（３－アセトアミドピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
Ｎ－（１－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）アセトアミド；
Ｎ－（１－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）アセトアミド；
（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－アセトアミドピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｒ）－２－（（３－（（３’－（（４－（（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２－クロロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）（メチル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）（メチル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－メチル １－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピペリジン－４－カルボキシレート；
（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－（ジメチル

アミノ）アゼチジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；

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

５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（３Ｓ，４Ｓ）－３，４－ジヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；

５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；

５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；

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

（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（２－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（Ｓ）－３－カルボキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－カルボキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（３－カルバモイルピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－（ピリジン－４－イル）エチルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）

ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（２－（ピリジン－４－イル）エチルアミノ）プロポキシ）ビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－モルホリノプロポキシ）ビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）ビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（３－アセトアミドピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－（２－（イソプロピルアミノ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－（２－メトキシフェニル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルエチルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルエチルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（２－ヒドロキシ－２－（ピリジン－２－イル）エチルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｓ）－３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カル

ボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（２－（ピリジン－２－イル）エチルアミノ）プロポキシ）ビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（３ｓ，５ｓ，７ｓ）－アダマンタン－１－イルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（メチル（ピリジン－２－イルメチル）アミノ）プロポキシ）ビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（メトキシカルボニル）シクロヘキシルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（３’－（３－（２－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エチルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（ベンジル（２－ヒドロキシエチル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－１－ヒドロキシ－３－メチルブタン－２－イルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－メチルブタン－２－イルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（３Ｒ）－１－（３－（３’－（（４－（（（Ｓ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イルオキシ）プロピル）ピペリジン－３－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－カルボキシ－４－ヒド

ロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－カルボキシ－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（Ｓ）－２－カルボキシ－２－ヒドロキシエチルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｓ）－２－（メトキシカルボニル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（２－メチルピペリジン－１－イル）プロポキシ）ビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｓ）－３－フルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（４－モルホリノピペリジン－１－イル）プロポキシ）ビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－アセトアミドピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（２－（カルボキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－メトキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（ジメチルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

５－（（４－クロロ－２－（（（２，３－ジヒドロキシプロピル）（メチル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）（メチル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；

５－（（４－クロロ－２－（（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－５－（（３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポ

キシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－２－（（２－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－５－（（３’－（３－（２－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－５－（（３’－（３－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－２－（（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル）メチル）－５－（（３’－（３－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（２Ｓ）－２－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジルアミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（２Ｓ）－２－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジルアミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（２Ｓ）－２－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｓ）－３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジルアミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（２Ｓ）－２－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジルアミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（３Ｓ）－１－（３－（３’－（（４－（（（Ｓ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イルオキシ）プロピル）ピペリジン－３－カルボン酸；
５－（（４－クロロ－２－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピルアミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
３－（（３－（３’－（（４－（（（３－アミノ－３－オキソプロピル）（メチル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イルオキシ）プロピル）（メチル）アミノ）プロパンアミド；
Ｎ－（（３Ｒ）－１－（３－（３’－（（４－（（（Ｒ）－３－アセトアミドピロリジン－１－イル）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イルオキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）アセトアミド；
（２Ｓ）－１－（３－（３’－（（４－（（（Ｓ）－２－カルボキシピペリジン－１－イル）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イルオキシ）プロピル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（４－（メチルアミノ）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）ビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

５－（（４－クロロ－２－（（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）（メチル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）（メチル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－モルホリノプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；

（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（３－（２，２，２－トリフルオロアセトアミド）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；

Ｎ－（（３Ｒ）－１－（３－（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イルオキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）アセトアミド；

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

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－５－グアニジノペンタン酸；

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；

（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；

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

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－シアノ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル

）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－シアノ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－シアノ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－２’－（トリフルオロメチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－２’－（トリフルオロメチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－２’－（トリフルオロメチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－２’－（トリフルオロメチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（１Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－３－ヒドロキシ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジ

ル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メトキシ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メトキシ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，５－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸、２ＴＦＡ；
５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；
（Ｒ）－５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メトキシベンズアルデヒド；
（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メトキシベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メトキシベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３

－イル）メトキシ）－２－メトキシベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メトキシベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－３－フェニルピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－３－フェニルピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－３－フェニルピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－３－フェニルピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２－メチル－３－（５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ベンジル）オキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２－メチル－３－（５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ベンジル）オキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２－メチル－３－（５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ベンジル）オキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２－メチル－３－（５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ベンジル）オキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－（４－クロロフェニル）－３，４－ジヒドロキシ－３－メチルピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－（４－クロロフェニル）－３，４－ジヒドロキシ－３－メチルピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｄ－セリン；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
メチル　１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）ピペリジン－１－イ

ル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボキシレート；
（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（４’－（４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブトキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｄ－セリン；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（４’－（４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブトキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（４－（エトキシカルボニル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－セリン；
（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（４－カルボキシ－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（４－（エトキシカルボニル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（４－（（（２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２－クロロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（４－（エトキシカルボニル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－（エトキシカルボニル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
エチル １－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３－（エトキシカルボニル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボキシレート；
（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－（エトキシカルボニル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
エチル １－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３－（エトキシカルボニル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボキシレート；
（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（４－アセトアミドピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５

－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（３－カルボキシ－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（２－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－カルボキシ－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
１－（３－（（３’－（（４－（（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２－クロロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボン酸；
１－（３－（（３’－（（５－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロフェノキシ）メチル）－２－クロロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（４－カルボキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（２－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－カルボキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（４－（（（２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－カルボン酸；
（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（５－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（２－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－カルボキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（４－（（（２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２－クロロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－カルボン酸；
（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（５－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロフェノキシ）メチル）－２－クロロ－２’－メチル－［１，１’－ビ

フェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－カルボン酸；
エチル １－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボキシレート；
１－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボン酸；
（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－（４－アセトアミドピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（５－クロロ－２－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－セリン；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール；
５－（（４－クロロ－５－（（２’－フルオロ－３’－（３－（（Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（（２’－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）メチル）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イ

ル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－２－メチル－３’－（３－（（２－（ピリジン－３－イル）エチル）アミノ）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
；
（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（３－アセトアミドピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，

３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；

（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）（メチル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；

５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－２－メチル－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；

Ｎ－（１－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）アセトアミド；

（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；

（Ｒ）－３－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－４－フルオロベンゾニトリル；

１－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸；

（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；

（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；

（Ｒ）－３－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ベンゾニトリル；

（Ｓ）－３－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ベンゾニトリル；

Ｎ－（１－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イ

ル）オキシ）プロピル）ピペリジン－４－イル）アセトアミド；
５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）（メチル）アミノ）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（３－クロロベンジル）オキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）（メチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－Ｎ－（１－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）アセトアミド；
（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－（（Ｓ）－３－アセトアミドピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－（（Ｓ）－３－アセトアミドピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）（エチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
Ｎ－（１－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）（３，３，３－トリフルオロプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピペリジン－４－イル）アセトアミド；
５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）（３，３，３－トリフルオロプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）（エチル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）（

エチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（（３Ｒ，４Ｒ）－３，４－ジヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－ヒドロキシ－３－メチルブトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－２－メチル－３’－（２－（ピリジン－２－イル）エトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－ヒドロキシ－２，２－ビス（ヒドロキシメチル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－ヒドロキシ－２，２－ビス（ヒドロキシメチル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（２－ヒドロキシ－３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
Ｎ－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－２，３－ジヒドロキシプロパンアミド；
Ｎ－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル

）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－２－（ピリジン－２－イル）アセトアミド；
５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－２－メチル－３’－（（（２－モルホリノエチル）アミノ）メチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－５－（（２，６－ジクロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
Ｎ－（（３Ｓ）－１－（３－（（２’，６’－ジクロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）アセトアミド；
（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）（イミノ）メチル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール；
５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－３－（（５－クロロ－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）（イミノ）メチル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン－１，２－ジオール；
５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ

ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）（イミノ）メチル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール；

（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（３，３，３－トリフルオロプロポキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール；

（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール；

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

（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（３－（ヒドロキシメチル）オキセタン－３－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；

（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）（エチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；

（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（２，５－ジクロロベンジル）オキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール；

（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（シクロプロピルメチル）（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；

（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（シクロプロピルメチル）（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；

５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（Ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）モルホリノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；

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

（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－ヒドロキシプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（２

，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチンアミド；
（Ｓ）－３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）－Ｎ－（２，３－ジヒドロキシプロピル）プロパンアミド；
５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（（（３Ｓ）－１－（２，３－ジヒドロキシプロピル）ピロリジン－３－イル）メトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（（（３Ｓ）－１－（２，３－ジヒドロキシプロピル）ピロリジン－３－イル）メトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（２－モルホリノエチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（２－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）－５－ヒドロキシベンジル）オキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－オール；
５－（（４－クロロ－２－（（（１－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）ブタン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（（１－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）ブタン－２－イル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）ブタン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）ブタン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－２－（（（１－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）ブタン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメ

チル）プロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－Ｎ－（１－（３－（（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）アセトアミド；
５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル

）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－５－（（２－クロロ－３’－（３－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２－クロロ－３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－５－（（２－クロロ－２’－メチル－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（（Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２－クロロ－２’－メチル－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２－クロロ－３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－５－（（２－クロロ－２’－メチル－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－モルホリノプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－Ｎ－（１－（３－（（２’－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）アセトアミド；
（Ｒ）－５－（２－（（５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－

３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）エチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－２－（（２－（アリルオキシ）－５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン－１，３－ジオール；
２－（（５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－２－イミノエトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン－１，３－ジオール；
（Ｒ）－２－（４－クロロ－５－（（２－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）アセトアミド；
（Ｒ）－２－（４－クロロ－５－（（２－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（２，２－ジフルオロエトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン－１，３－ジオール；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（シクロプロピルメトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン－１，３－ジオール；
２－（（５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（２，２－ジフルオロシクロプロピル）メトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン－１，３－ジオール；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（３－メチルブト－２－エン－１－イル）オキシ）ベンジル）アミノ）プロパン－１，３－ジオール；
ｔｅｒｔ－ブチル （Ｓ）－３－（（（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート；
（Ｓ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（ピロリジン－３－イルメトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；

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

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３，５－ジオキソピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（４－メチル－３－オキソピペラジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；

（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（３，５－ジオキソピペラジン－１－イル）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；

（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（４－メチル－３－オキソピペラジン－１－イル）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；

（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（３－オキソピペラジン－１－イル）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；

（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）（メチル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

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

（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（（３Ｒ）－１－（２，３－ジヒドロキシプロピル）ピペリジン－３－イル）メトキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（Ｒ）－４－（３－（（３’－（（４－（（（２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－メチルモルホリン－４－イウム；

Ｎ－（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－３－（ヒドロキシメチル）ピコリンアミド；

（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（１－（（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メチル）シ

クロプロピル）メトキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（（１－（（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
１－（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－３－（シクロプロピルメチル）尿素；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（１－（（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
Ｎ－（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２－（シクロプロピルアミノ）アセトアミド；
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（１－（（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（２，２’－ジメチル－４’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（（６－モルホリノピリミジン－４－イル）アミノ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
１－（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－３－（ピリジン－２－イル）尿素；
５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（（１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）オキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（（１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）オキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（４－カルボキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
４－ニトロフェニル （Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレート；
（Ｒ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－Ｎ－（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンズアミド；

（Ｒ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンズアミド；

（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンゾイル）ピペリジン－２－カルボン酸；

１－（３－（（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸；

（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－５’－（フェニルエチニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；

（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）モルホリノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－ヒドロキシ－８－アザビシクロ［３．２．１］　オクタン－８－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）モルホリノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（１ｓ，５ｓ）－３，７－ジオキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（Ｓ）－メチル １－（５－クロロ－２－（（３－シアノベンジル）オキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－モルホリノプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレート、２ＴＦＡ；

（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（３－シアノベンジル）オキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－モルホリノプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；

（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－オキサ－８－アザビシク

ロ［３．２．１］オクタン－８－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（３－シアノベンジル）オキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（２－フェニルモルホリノ）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（２－（トリフルオロメチル）モルホリノ）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エチル）カルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－２－（（（３’－（（４－（（（（Ｓ）－１－カルボキシ－４－グアニジノブチル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メチル）アミノ）－５－グアニジノペンタン酸；
５－（（４－クロロ－２－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（５－（（３’，５’－ビス（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－２－（（４－（（３’，５’－ビス（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｓ）－２－（（４－（（３’，５’－ビス（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；
（Ｓ）－エチル ２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパノエート；
メチル （Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレート；
メチル １－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４

－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－２－メチルピペリジン－２－カルボキシレート；
２－（（３－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｓ）－１－（３－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（４－（（３’－（アジリジン－１－カルボニル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）カルバモイル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－Ｎ－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（２－（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）エチル）カルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ－（２－（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）エチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（エチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（エチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－プロリン；
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（エチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸；
３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ－エチル－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド；
３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ－エチル－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（メチルカルバモイル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（メチルカルバモイル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）

メトキシ）ベンジル）－Ｌ－プロリン；
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（メチルカルバモイル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（メチルカルバモイル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸；
３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ，２，２’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド；
３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ，２，２’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（エチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（エチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－プロリン；
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（エチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－４－（５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（エチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）モルホリン－３－カルボン酸；
３’－（（２－クロロ－５－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ－エチル－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド；
３’－（（２－クロロ－５－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ－エチル－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（メチルカルバモイル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（メチルカルバモイル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－プロリン；
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（メチルカルバモイル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（メチルカルバモイル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－４－（５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（メチルカルバモイル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）モルホリン－３－カルボン酸；

３’－（（２－クロロ－５－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－Ｎ，２，２’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド；
３’－（（２－クロロ－５－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ，２，２’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（ジメチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（ジメチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－プロリン；
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（ジメチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（ジメチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸；
３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ，Ｎ，２，２’－テトラメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド；
３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ，Ｎ，２，２’－テトラメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド；
（Ｓ）－４－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（ジメチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）モルホリン－３－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（ピロリジン－１－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（ピロリジン－１－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（ピロリジン－１－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（ジエチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（ジエチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－プロリン；
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（ジエチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボ

ン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（ジエチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸；
３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジエチル－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド；
３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジエチル－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド；
（Ｓ）－４－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（ジエチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）モルホリン－３－カルボン酸；
（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（ジエチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペラジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－プロリン；
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸；
５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－４－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）モルホリン－３－カルボン酸；
（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－セリン；
（Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）

ベンジル）アミノ）プロパン酸；
（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペラジン－２－カルボン酸；
５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－３－アミノ－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペラジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ，４Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（４－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（４－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（４－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン酸；
（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペラジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－３－アミノ－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジ

ル）アミノ）プロパン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペラジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（（２－（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）エチル）（メチル）アミノ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（（（２－（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）エチル）（メチル）アミノ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（（２－（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）エチル）（メチル）アミノ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（（（２－（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）エチル）（メチル）アミノ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（（（２－（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）エチル）（メチル）アミノ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（２－（（ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－４－クロロ－５－（（３’－（（（２－（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）エチル）（メチル）アミノ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－５－（（３’－（（（２－（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）エチル）（メチル）アミノ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（２－ヒドロキシエチル）（３－ヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－１－（２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－６－メチルベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－５－（（２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－５－（（２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－５－（（２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－５－（（２－（（ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－５－（（

３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－２－（（２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－６－メチルベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｓ）－２－（（３－クロロ－６－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メチルベンジル）（メチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｓ）－１－（３－クロロ－６－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メチルベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－５－（（２－（（ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－４－クロロ－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－２－（（３－クロロ－６－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メチルベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）（メチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）（エチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｒ）－１－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）シク

ロプロパン－１－カルボン酸；
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（２－ヒドロキシエチル）（３－ヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）（メチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（（２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エトキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－

４－（（３’－（（２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エトキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｒ）－１－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エトキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）シクロプロパン－１－カルボン酸；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（（２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エトキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エトキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（（２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エトキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（（２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エトキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－１－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エトキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）（メチル）アミノ）シクロプロパン－１－カルボン酸；
Ｎ－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エトキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｎ－メチル－Ｌ－セリン；
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（（２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エトキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
Ｎ－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｎ－メチル－Ｌ－アラニン；
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）（メチル）アミノ）ブタン酸；
（Ｒ）－１－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）（メチル）アミノ）シクロプロパン－１－カルボン酸；
Ｎ－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｎ－メチル－

Ｌ－ホモセリン；
Ｎ－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｎ－メチル－Ｌ－セリン；
５－（（４－クロロ－２－（１－（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）エチル）－５－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸；
Ｎ－（１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェニル）エチル）－Ｎ－メチル－Ｌ－セリン；
５－（（４－クロロ－２－（１－（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）（メチル）アミノ）エチル）－５－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェニル）エチル）－Ｌ－セリン；
（Ｒ）－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）グリシン；
（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－スレオニン；
（Ｒ）－３－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン酸；
（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－バリン；
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）ヘキサン酸；
（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－フェニルアラニン；
（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－ロイシン；
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－

４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）ペンタン酸；
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）ペント－４－エン酸；
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－フェニル酢酸；
（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－チロシン；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（３，５－ジクロロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン－１，３－ジオール；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（３，５－ジクロロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－１，３－ジオール；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（３，５－ジクロロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（３，５－ジクロロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（３，４－ジメチルベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン－１，３－ジオール；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（３，４－ジメチルベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（３，４－ジメチルベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－１，３－ジオール；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（３，４－ジメチルベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（３，４－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン－１，３－ジオール；

（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（３，４－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（３，４－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－１，３－ジオール；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（３，４－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（２，６－ジメチルベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン－１，３－ジオール；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（２，６－ジメチルベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（２，６－ジメチルベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－１，３－ジオール；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（２，６－ジメチルベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（Ｅ）－２－（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）ビニル）－２－メトキシベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（２－（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）エチル）－２－メトキシベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イルカルボキサミド）－２－メトキシベンゾイル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（２－クロロ－５－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－オール；および
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－

４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸
から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項４】
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；
（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（４－（（（１－カルボキシ－２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸；
（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｓ）－３－（（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）（メチル）アミノ）プロパンアミド；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（４－（ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）ビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－フェニルエチルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（３Ｓ）－１－（３－（３’－（（４－（（（Ｓ）－３－カルボキシピペリジン－１－イル）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イルオキシ）プロピル）ピペリジン－３－カルボン酸；
（２Ｓ）－２－（４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－アセトアミドピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジルアミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；および
５－（（４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）－５－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－メトキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル
から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項５】
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；

（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（４－（（（２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸；
メチル １－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）－２－メチルピペリジン－２－カルボキシレート；
１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－２－メチルピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（５－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；および
（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸
から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

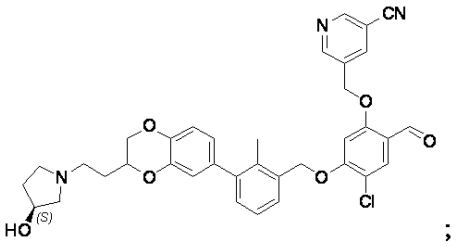
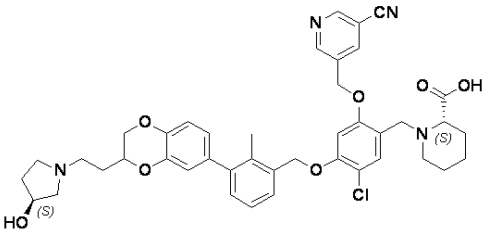
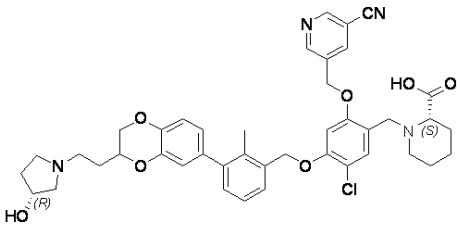
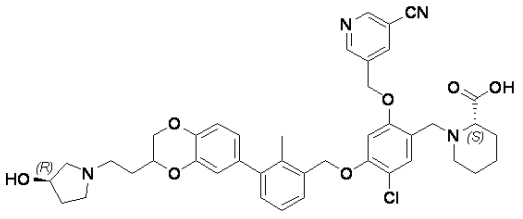
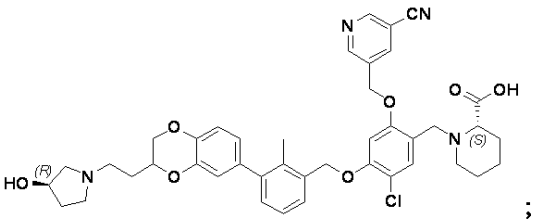
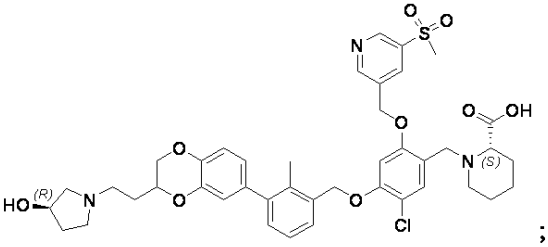
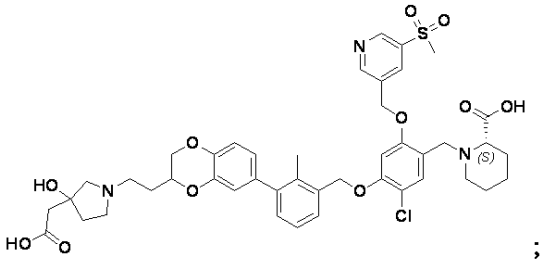
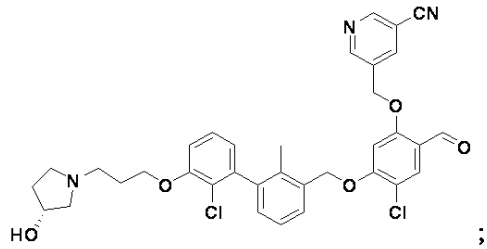
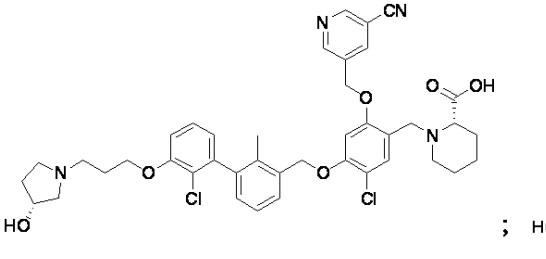
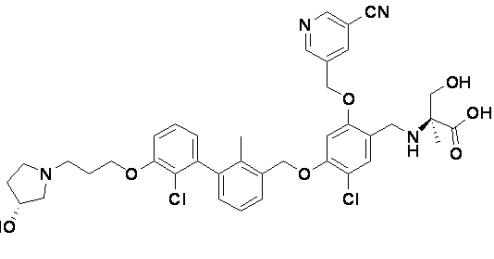
【請求項６】
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；

（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－（エトキシカルボニル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；
（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－（４－アセトアミドピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－２－メチル－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－（ジエチルカルバモイル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（メチル（フェネチル）アミノ）プロポキシ）ビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（メチル（ピリジン－３－イルメチル）アミノ）プロポキシ）ビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（２，３－ジヒドロキシプロピルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（２－カルバモイルピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；および
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸
から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項７】
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－オキソプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アゼチジン－２－カルボン酸；
１－（３－（（３’－（（４－（（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボン酸；

（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（４－カルボキシ－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；
（Ｒ）－Ｎ－（２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）エチル）アクリルアミド；
（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（５－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１－カルボキシ－２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－２－クロロフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸；
（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－（エトキシカルボニル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸；
１－（３－（（３’－（（４－（（（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボン酸；
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸；
（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メチルベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸；および
（Ｓ）－１－（３－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メチルベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸
から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。
【請求項８】

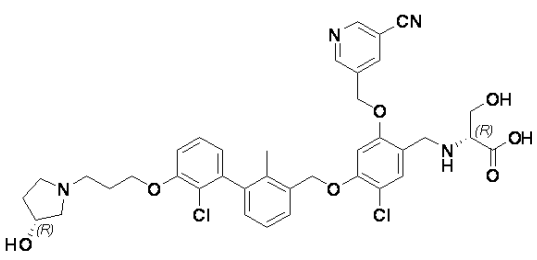
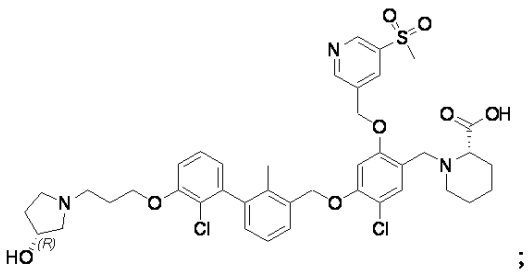
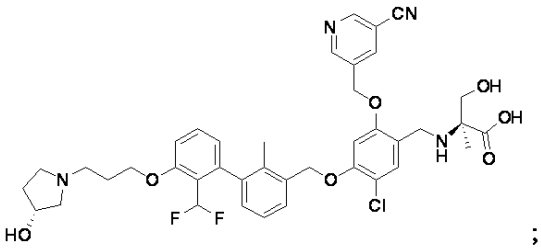
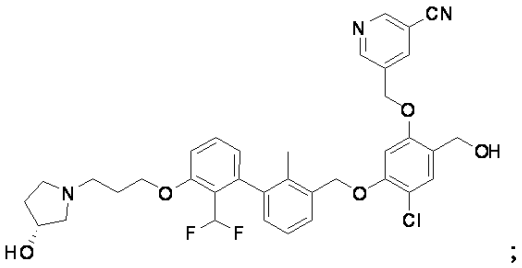
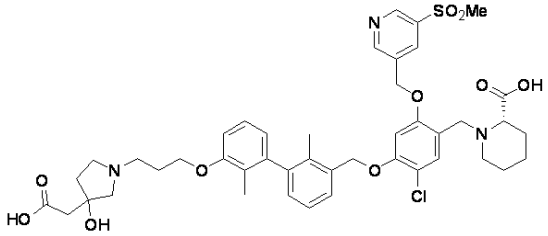
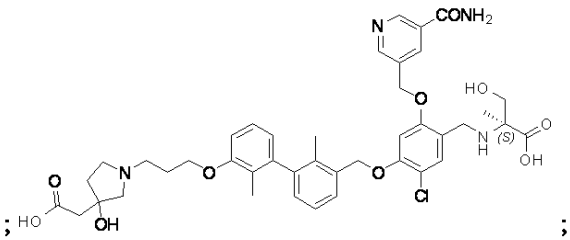
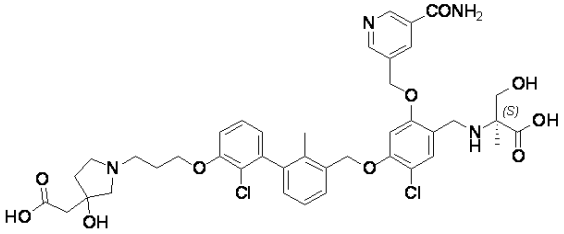
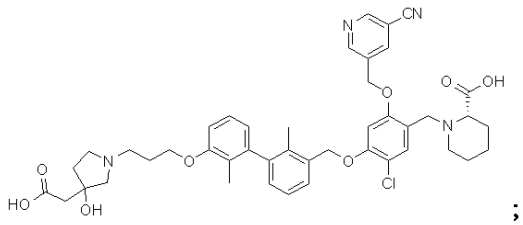
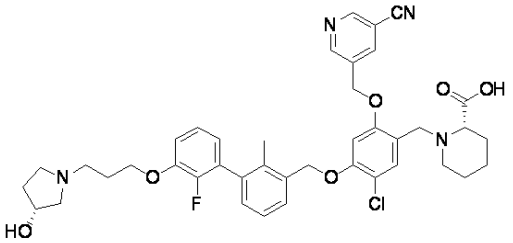
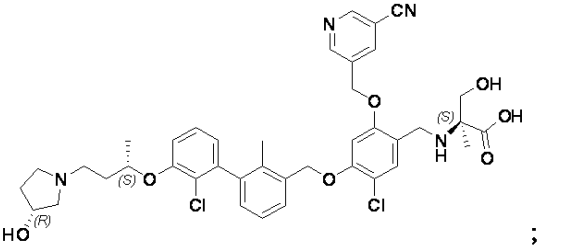
【化２２】


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

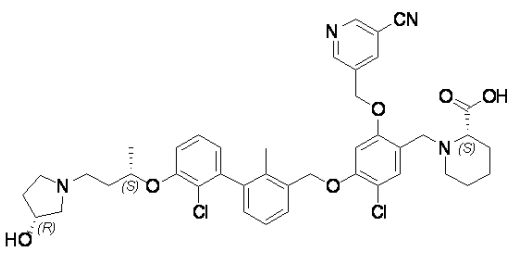
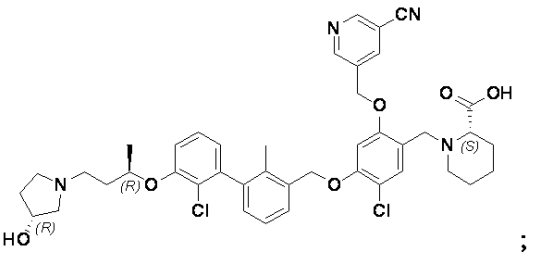
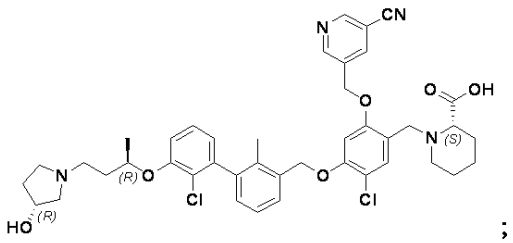
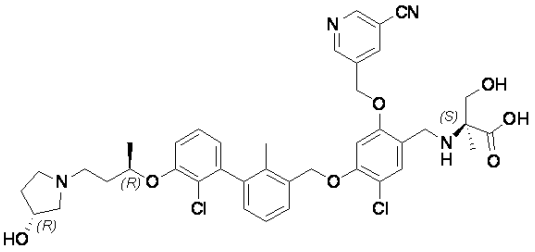
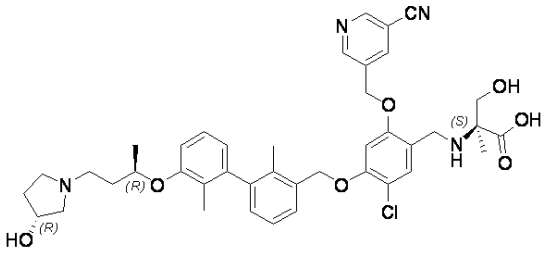
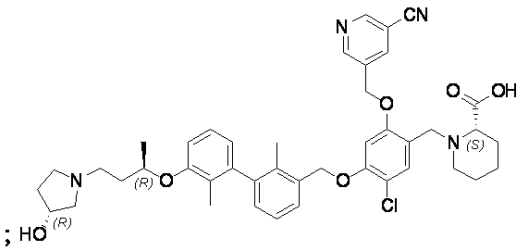
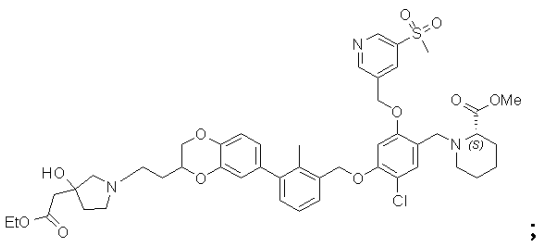
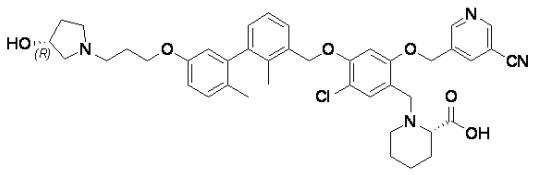
【化２３】


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

【化２４】


;

;

;

;

;

;


；および

から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩。

【請求項９】

請求項１または２に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な担体を含む、医薬組成物。

【請求項１０】

請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、免疫応答を増強、刺激、調節、および／または増加するための薬剤。

【請求項１１】

請求項１０の薬剤よりも前、後または同時に、別の薬剤をさらに投与することを特徴とする、請求項１０に記載の薬剤。

【請求項１２】

別の薬剤が、抗菌剤、抗ウイルス剤、細胞毒性剤、遺伝子発現調節剤、および／または免疫応答調整剤である、請求項１１に記載の薬剤。

【請求項１３】

請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、癌細胞の成長、増殖または転移を抑制するための、薬剤。

【請求項１４】

癌が黒色腫、腎細胞癌、扁平上皮非小細胞性肺癌（ＮＳＣＬＣ）、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、大腸癌、去勢抵抗性前立腺癌、卵巣癌、胃癌、肝細胞癌、膵臓癌、頭頸部の扁平上皮

細胞癌、食道癌、消化管癌および乳癌、並びに造血器腫瘍から選択される、請求項１３に記載の薬剤。
【請求項１５】
請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、感染性疾患を治療するための薬剤。
【請求項１６】
感染性疾患がウイルスによって引き起こされる、請求項１５に記載の薬剤。
【請求項１７】
ウイルスが、ＨＩＶ、肝炎Ａ、肝炎Ｂ、肝炎Ｃ、肝炎Ｄ、ヘルペスウイルス、パピローマウイルス、およびインフルエンザから選択される、請求項１６に記載の薬剤。
【請求項１８】
請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を含む、敗血症性ショックを治療するための、薬剤。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
（関連出願の相互参照）
本願は、米国仮特許出願第６２／２４２，０７２号（２０１５年１０月１５日）の利益を主張する、米国非仮特許出願第１５／２９０，１６７号（２０１６年１０月１１日）の優先権を主張し、それらの全体が引用によって本明細書に援用される。
【０００２】
本開示は一般に、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１タンパク質／タンパク質およびＣＤ８０／ＰＤ－Ｌ１タンパク質／タンパク質相互作用の阻害剤として有用な化合物に関する。化合物、そのような化合物を含む組成物、およびそれらの使用方法が本明細書で提示される。本開示はさらに、癌および感染症などの様々な疾患の治療に有用な、本開示に記載の少なくとも１つの化合物を含む医薬組成物に関する。
【０００３】
プログラム死－１（ＣＤ２７９）は、そのリガンド、プログラム死－リガンド１（ＰＤ－Ｌ１、ＣＤ２７４、Ｂ７－Ｈ１）またはＰＤ－Ｌ２（ＣＤ２７３、Ｂ７－ＤＣ）のいずれかに結合した場合に、Ｔ細胞受容体からの活性化シグナルを抑制することが示されている、Ｔ細胞上の受容体である（Ｓｈａｒｐｅ ｅｔ ａｌ．，Ｎａｔ．Ｉｍｍ．２００７）。ＰＤ－１発現Ｔ細胞がそのリガンドを発現している細胞に接触した場合、増殖、サイトカイン分泌、および細胞溶解活性などの抗原性刺激への応答における機能的な活性が減少する。ＰＤ－１／ＰＤ－リガンド相互作用は、感染または腫瘍を消散する間、または自己寛容を発達させる間、免疫応答を下方制御する（Ｋｅｉｒ Ｍｅ，Ｂｕｔｔｅ ＭＪ，Ｆｒｅｅｍａｎ ＧＪ，ｅｔ ａｌ．Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．２００８；２６：Ｅｐｕｂ）。腫瘍疾患または慢性感染の間に生じるものなどの慢性抗原刺激は、高レベルのＰＤ－１を発現し、慢性抗原に対する活性に関して機能不全であるＴ細胞を生じる（Ｋｉｍ ａｎｄ Ａｈｍｅｄ，Ｃｕｒｒ Ｏｐｉｎ Ｉｍｍ，２０１０においてまとめられている）。これは、「Ｔ細胞の疲弊」と呼ばれる。Ｂ細胞はまた、ＰＤ－１／ＰＤ－リガンド抑制および「疲弊」を示す。
【０００４】
ＰＤ－Ｌ１はまた、ＣＤ８０と相互作用することが示されている（Ｂｕｔｔｅ ＭＪ ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｉｔｙ２７：１１１－１２２（２００７））。免疫細胞で発現しているＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８０の相互作用は、阻害性のものであることが示されている。この相互作用の阻害は、この阻害性相互作用を抑制することが示されている（Ｐａｔｅｒｓｏｎ ＡＭ，ｅｔ ａｌ．，Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．，１８７：１０９７－１１０５（２０１１）；Ｙａｎｇ Ｊ，ｅｔ ａｌ．Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ａｕｇ １；１８７（３）：１１１３－９（２０１１））。
【０００５】

ＰＤ－Ｌ１に対する抗体を用いたＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１相互作用の遮断によって、多くの系においてＴ細胞の活性化を回復させ、増大させることが示されている。進行癌を有する患者は、ＰＤ－Ｌ１に対するモノクローナル抗体を用いた治療で利益を得る（Ｂｒａｈｍｅｒ ｅｔ ａｌ．, Ｎｅｗ Ｅｎｇｌ Ｊ Ｍｅｄ ２０１２）。腫瘍の前臨床動物モデルによって、モノクローナル抗体によるＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１経路の遮断は免疫応答を増強し、多くの組織的に異なる腫瘍に対して免疫応答を生じることが示された（Ｄｏｎｇ Ｈ, Ｃｈｅｎ Ｌ. Ｊ Ｍｏｌ Ｍｅｄ. ２００３；８１（５）：２８１-２８７；Ｄｏｎｇ Ｈ, Ｓｔｒｏｍｅ ＳＥ, Ｓａｌａｍｏａ ＤＲ, ｅｔ ａｌ. Ｎａｔ Ｍｅｄ. ２００２；８（８）：７９３－８００）。

【０００６】

ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１相互作用への干渉はまた、慢性感染系におけるＴ細胞活性の増強を示している。慢性リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染のマウスはまた、ＰＤ－Ｌ１の遮断によって改善されたウイルスクリアランスおよび回復した免疫を示す（Ｂａｒｂｅｒ ＤＬ, Ｗｈｅｒｒｙ ＥＪ, Ｍａｓｏｐｕｓｔ Ｄ, ｅｔ ａｌ. Ｎａｔｕｒｅ ２００６；４３９（７０７７）：６８２－６８７）。ＨＩＶ－１に感染したヒト化マウスは、ウイルス血症に対する防御の増強と、ウイルス性のＣＤ４＋ Ｔ細胞枯渇の減少を示す（Ｐａｌｍｅｒ ｅｔ ａｌ., Ｊ. Ｉｍｍｕｎｏｌ ２０１３）。ＰＤ－Ｌ１に対するモノクローナル抗体を介したＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１の遮断によって、ＨＩＶ患者（Ｄａｙ, Ｎａｔｕｒｅ ２００６；Ｐｅｔｒｏｖａｓ, Ｊ. Ｅｘｐ. Ｍｅｄ. ２００６；Ｔｒａｕｔｍａｎ, Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄ. ２００６；Ｄ’Ｓｏｕｚａ, Ｊ. Ｉｍｍｕｎｏｌ. ２００７；Ｚｈａｎｇ, Ｂｌｏｏｄ ２００７；Ｋａｕｆｍａｎｎ, Ｎａｔｕｒｅ Ｉｍｍ. ２００７；Ｋａｓｕ, Ｊ. Ｉｍｍｕｎｏｌ. ２０１０；Ｐｏｒｉｃｈｉｓ, Ｂｌｏｏｄ ２０１１）、ＨＣＶ患者［Ｇｏｌｄｅｎ－Ｍａｓｏｎ, Ｊ. Ｖｉｒｏｌ. ２００７；Ｊｅｕｎｇ, Ｊ. Ｌｅｕｋ. Ｂｉｏｌ. ２００７；Ｕｒｂａｎｉ, Ｊ. Ｈｅｐａｔｏｌ. ２００８；Ｎａｋａｍｏｔｏ, ＰＬｏＳ Ｐａｔｈ. ２００９；Ｎａｋａｍｏｔｏ, Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ ２００８］、またはＨＢＶ患者（Ｂｏｎｉ, , Ｊ. Ｖｉｒｏｌ. ２００７；Ｆｉｓｉｃａｒｏ, Ｇａｓｔｒｏ. ２０１０；Ｆｉｓｉｃａｒｏ ｅｔ ａｌ., Ｇａｓｔｒｏｅｎｔｅｒｏｌｏｇｙ, ２０１２；Ｂｏｎｉ ｅｔ ａｌ., Ｇａｓｔｒｏ., ２０１２；Ｐｅｎｎａ ｅｔ ａｌ., Ｊ Ｈｅｐ, ２０１２；Ｒａｚｉｏｒｒｏｕｇｈ, Ｈｅｐａｔｏｌｏｇｙ ２００９；Ｌｉａｎｇ, Ｗｏｒｌｄ Ｊ Ｇａｓｔｒｏ. ２０１０；Ｚｈａｎｇ, Ｇａｓｔｒｏ. ２００８）からのＴ細胞に対するインビトロでの抗原特異的機能を回復させることができる。

【０００７】

ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８０相互作用の遮断もまた、免疫を刺激することが示されている（Ｙａｎｇ Ｊ., ｅｔ ａｌ., Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ. Ａｕｇ １；１８７（３）：１１１３－９（２０１１））。ＰＤ－Ｌ１／ＣＤ８０相互作用の阻害に起因する免疫刺激は、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１またはＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ２相互作用のさらなる遮断との組み合わせによって増強されることが示されている。

【０００８】

免疫細胞の表現型における変化は、敗血症性ショックの重要な因子であると仮定されている（Ｈｏｔｃｈｋｉｓｓ、ｅｔ ａｌ., Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｉｍｍｕｎｏｌ（２０１３））。これらとしては、ＰＤ－１およびＰＤ－Ｌ１の上昇した量、並びにＴ細胞アポトーシスが挙げられる（Ｇｕｉｇｎａｎｔ, ｅｔ ａｌ, Ｃｒｉｔ. Ｃａｒｅ（２０１１））。ＰＤ－Ｌ１に対する抗体は、免疫細胞アポトーシスの量を減少させることができる（Ｚｈａｎｇ ｅｔ ａｌ, Ｃｒｉｔ. Ｃａｒｅ（２０１１））。さらに、ＰＤ－１発現を欠いたマウスは、野生型マウスよりも敗血症性ショック症状に対して耐性がある（Ｙａｎｇ Ｊ., ｅｔ ａｌ.. Ｊ Ｉｍｍｕｎｏｌ. Ａｕｇ １；１８７（３）：１１１３－９（２０１１））。研究によって、抗体を用いたＰＤ－Ｌ１相互作用の遮断が非適切な免疫応答を抑制し、疾患症状を改善することが明らかになっている。

【０００９】

慢性的な抗原への免疫応答の増強に加えて、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１経路の遮断は、慢性感染との関連での治療ワクチン接種などのワクチン接種に対する応答を高めることも示されている（Ｓ．Ｊ．Ｈａ，Ｓ．Ｎ．Ｍｕｅｌｌｅｒ，Ｅ．Ｊ．Ｗｈｅｒｒｙ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ，ｖｏｌ．２０５，ｎｏ．３，ｐｐ．５４３－５５５，２００８．；Ａ．Ｃ．Ｆｉｎｎｅｆｒｏｃｋ，Ａ．Ｔａｎｇ，Ｆ．Ｌｉ ｅｔ ａｌ．，Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，ｖｏｌ．１８２，ｎｏ．２，ｐｐ．９８０－９８７，２００９；Ｍ．－Ｙ．Ｓｏｎｇ，Ｓ．－Ｈ．Ｐａｒｋ，Ｈ．Ｊ．Ｎａｍ，Ｄ．－Ｈ．Ｃｈｏｉ，ａｎｄ Ｙ．－Ｃ．Ｓｕｎｇ，Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒａｐｙ，ｖｏｌ．３４，ｎｏ．３，ｐｐ．２９７－３０６，２０１１）。

【００１０】

ＰＤ－１経路は、慢性感染および腫瘍疾患の間の慢性抗原刺激によって生じるＴ細胞の疲弊における、重要な阻害性分子である。ＰＤ－Ｌ１タンパク質を標的にすることによるＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１相互作用の遮断は、腫瘍または慢性感染におけるワクチン接種に対する応答の増強など、インビトロおよびインビボの抗原特異性Ｔ細胞免疫機能を回復させることが示されている。

したがって、ＰＤ－Ｌ１と、ＰＤ－１またはＣＤ８０のいずれかとの相互作用を遮断する薬剤が望まれている。

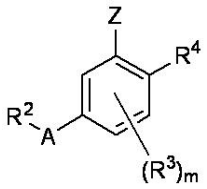
【００１１】

出願人は、ＰＤ－Ｌ１と、ＰＤ－１およびＣＤ８０との相互作用の阻害剤としての活性を有し、そのため、治療ワクチンなどの、癌または感染における免疫を増強させるための治療的投与に有用でありうる、有力な化合物を発見した。これらの化合物は、それらの薬物利用可能性に重要な、望ましい安定性、バイオアベイラビリティ、治療指数、および毒性値を有する医薬品として有用であることが提示される。

【００１２】

第１の局面において、本開示は式（Ｉ）：

【化１】



（Ｉ）

［式中、

ｍは０、１、または２であり；

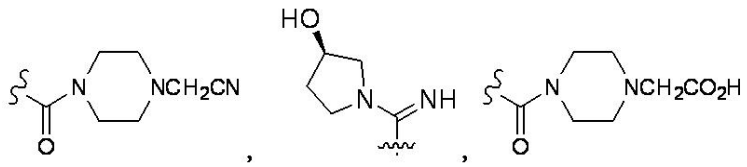
Ｚは水素、－ＣＨ$_3$、または－ＯＲ^{1}であり；ここで、

Ｒ^{1}は水素、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$アルケニル、ハロＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｘ、および－（ＣＨ$_2$）$_n$Ａｒから選択され；

ｎは１、２、３、または４であり；

Ｘは水素、－ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、１または２個のハロ基で適宜置換されていてもよいＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、－ＣＮ、－ＣＯ$_2$Ｒ^g、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、

【化２】

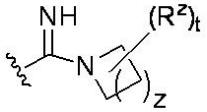


モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ヒドロキシ基で適宜置換されていてもよいピロリドニル、並びにＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、カルボキシ、ヒドロキシおよびＣ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニルから独立して選択される１または２個の基で適宜置換されていてもよいピペリジニルであり；

Ｒ^{g}は、水素およびＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルから選択され；

Ａｒは、ベンゾジオキサニル、インダゾリル、イソキノリニル、イソオキサゾリル、ナフチル、オキサジアゾリル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、およびキノリニルから選択され；ここで、それぞれの環は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニルアミノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルカルボニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルスルホニル、アミド、アミドＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、－（ＣＨ$_2$）$_q$ＣＯ$_2$Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、－（ＣＨ$_2$）$_q$ＯＨ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、ハロ、ハロＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、ハロＣ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、ニトロ、１つのシアノ基で適宜置換されていてもよいフェニル、１つのハロ基で適宜置換されていてもよいフェニルオキシ、フェニルカルボニル、ピロール、テトラヒドロピラン、および

【化３】



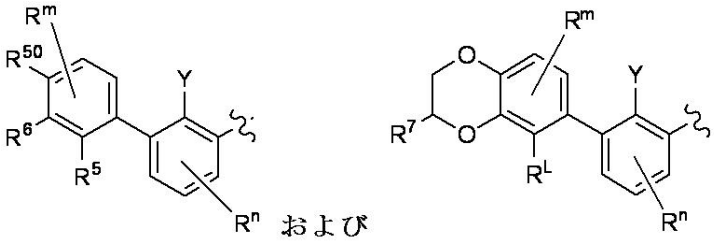
から独立して選択される、１、２、３、または４個の置換基で適宜置換されていてもよく、ｑは０、１、２、３、または４であり、ｔ、ｚ、およびＲ^{z}は以下に定義され；

【００１３】

Ａは－ＣＨ$_2$Ｏ－、－ＯＣＨ$_2$－、－（ＣＨ$_2$）$_2$－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、および－ＮＨＣ（Ｏ）－から選択され、ここで、それぞれの基は左側がＲ^{2}に結合し、右側がフェニル環に結合するものとして示され；

Ｒ^{2}は

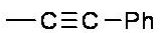
【化４】



から選択され；ここで

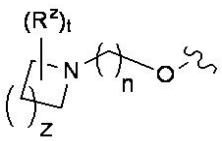
Ｒ^{m}は水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、

【化５】



ハロ、ハロＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルおよび

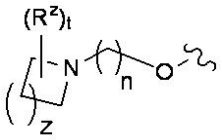
【化６】



から選択され；

Ｒ^{n}は水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、ハロ、ハロＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、および

【化７】

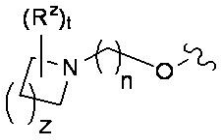


から選択され；

Ｙは水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、シアノ、およびハロから選択され；

Ｒ^{5}は水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、シアノ、ハロ、ハロＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、および

【化８】



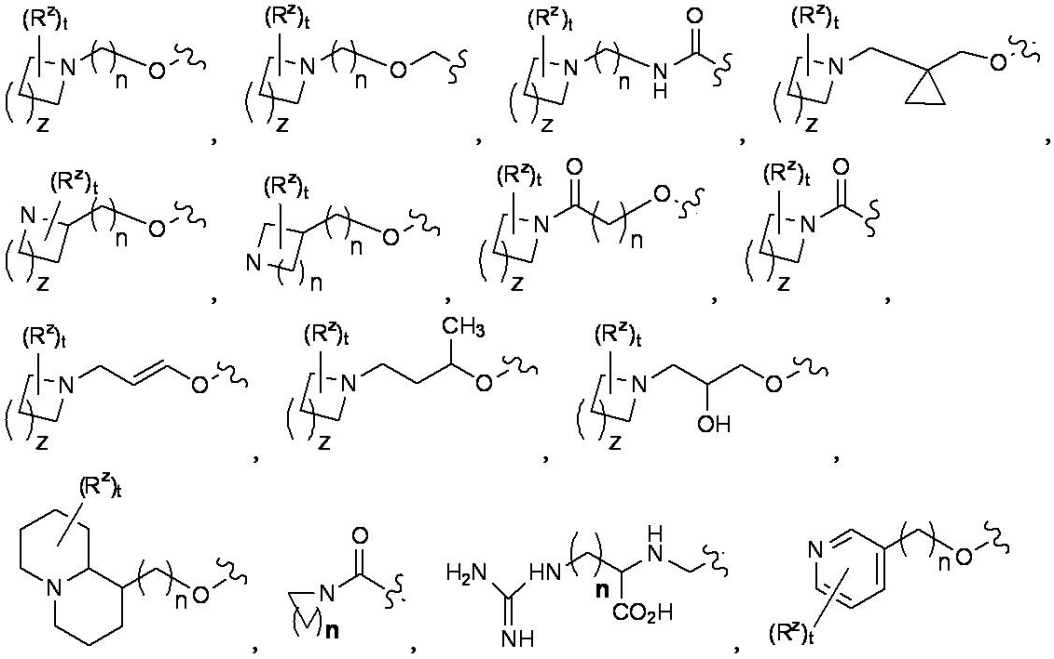
から選択され；

Ｒ^{L}は水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、シアノ、ハロ、およびハロＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキルから選択され；

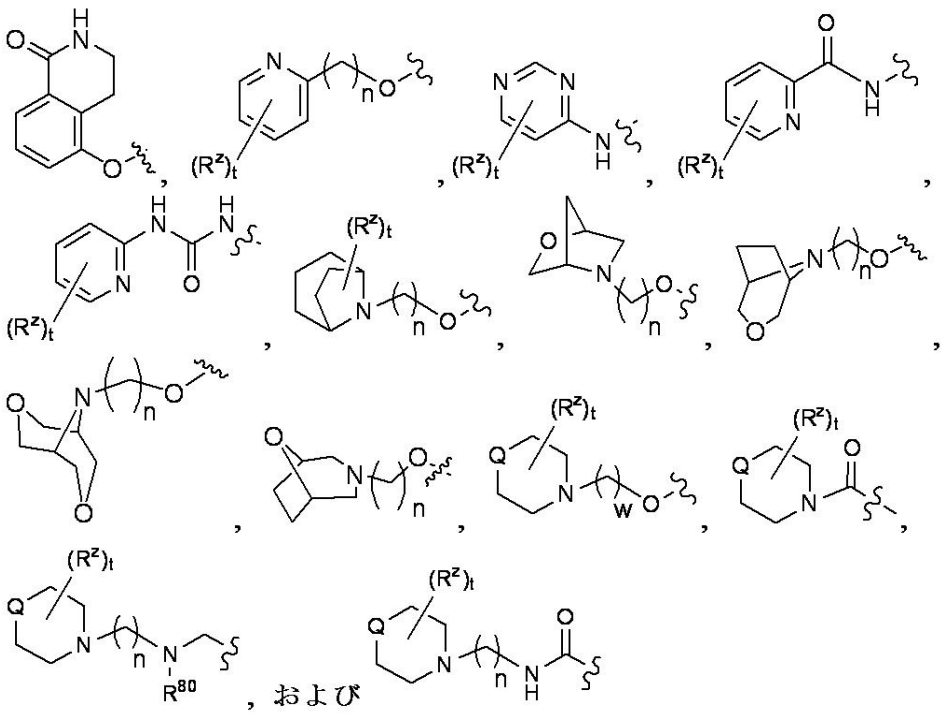
【００１４】

Ｒ^{6}およびＲ^{50}は、水素、－（ＣＨ$_{2}$）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－ＮＨＣ（Ｏ）（ＣＨ$_{2}$）$_{t}$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$ＮＲ^{c}Ｒ^{d}、ヒドロキシＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ（ここで、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシは、１または２個のさらなるヒドロキシ基で適宜置換されていてもよい）、

【化９】



【化１０】



から選択され；

ｎは１、２、３、または４であり；

ｔは０、１、２、３、または４であり；

ｗは１、２、３、または４であり、但し、ＺがＨ、－ＣＨ$_3$、または－ＯＣＨ$_3$である場合、ｗは３または４であり；

ｚは１、２、または３であり；

【００１５】

Ｒ^{80}は水素またはＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルであり；

それぞれのＲ^{z}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミド、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルカルボニル、アミド、カルボキシ、カルボキシＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、ジ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）アミド、ジ（Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル）アミノ、ハロ、ハロＣ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、ハロＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、モルホリニル、－ＮＲ^{c}Ｒ^d、（ＮＲ^{c}Ｒ^d）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、－ＮＲ^{e}Ｒ^f、（ＮＲ^{e}Ｒ^f）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、オキソ、フェニル、およびフェニルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルから独立して選択され、ここで、フェニルおよびフェニルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルのフェニル部分は、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキルおよびハロから独立して選択される１、２、または３個の基で適宜置換されていてもよく；

Ｒ^{c}およびＲ^{d}は、水素、Ｃ$_2$－Ｃ$_4$アルケニルカルボニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルカルボニル、アミドＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、アミノＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、アリールＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル、（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、ハロＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルカルボニル、ヘテロシクリルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、ヘテロシクリルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルカルボニル、ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、およびヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルカルボニルから独立して選択され、ここで、アミドＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、アミノＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、アリールＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、（Ｃ$_3$－Ｃ$_{10}$シクロアルキル）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、ヘテロシクリルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルおよびヘテロシクリルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルカルボニルのアルキル部分は、カルボキシおよびヒドロキシから独立して選択される、１または２個の基で適宜置換されていてもよく；ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルおよびヒドロキ

シＣ１－Ｃ４アルキルカルボニルのアルキル部分は、カルボキシおよびヒドロキシから独立して選択される、１または２個の基で適宜置換されていてもよく；アリールＣ１－Ｃ４アルキルのアリール部分、Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル、（Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ４アルキルのシクロアルキル部分、並びにヘテロシクリルＣ１－Ｃ４アルキルおよびヘテロシクリルＣ１－Ｃ４アルキルカルボニルのヘテロシクリル部分は、それぞれ、Ｃ１－Ｃ４アルコキシカルボニル、Ｃ１－Ｃ４アルキル、およびハロから独立して選択される、１、２または３個の基で適宜置換されていてもよく；

ＲｅおよびＲｆは、それらが結合している原子と一緒になって、モルホリンおよび

【化１１】



から選択される環を形成し；

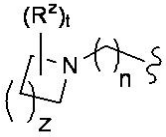
【００１６】

ＱはＳ、Ｓ（Ｏ）２、Ｏ、およびＮＲｐから選択され；ここで、Ｒｐは水素、Ｃ１－Ｃ４アルキル、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミドＣ１－Ｃ４アルキル、Ｃ１－Ｃ４アルキルアミノＣ１－Ｃ４アルキル、アミドＣ１－Ｃ４アルキル、アミノＣ１－Ｃ４アルキル、ジ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）アミドＣ１－Ｃ４アルキル、ジ（Ｃ１－Ｃ４アルキル）アミノＣ１－Ｃ３アルキル、ヒドロキシＣ１－Ｃ４アルキル、ピリジニル、およびメトキシで適宜置換されていてもよいフェニルから選択され；

但し、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ６、およびＲ５０のうちの１つは水素以外であり；

Ｒ７は水素または

【化１２】



であり；ここで、ｎ、ｚ、ｔ、およびＲｚは、前記のＲ６において定義されるものであり；但し、ＲＬおよびＲ７のうち１つは水素以外であり；

それぞれのＲ３は、Ｃ２－Ｃ４アルケニル、Ｃ１－Ｃ４アルコキシ、Ｃ１－Ｃ４アルキル、シアノ、ハロ、およびハロＣ１－Ｃ４アルキルから独立して選択され；

Ｒ４は－（ＣＨ２）ｐＣＨＯ、－（ＣＨ２）ｐＣＯ２Ｈ、－（ＣＨ２）ｎＯＨ、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１００Ｒ１０１、－ＣＨ（ＣＨ３）ＮＲｑＲ８、および－（ＣＨ２）ｎＮＲｑＲ８から選択され；ここで

Ｒ１００およびＲ１０１は、水素、Ｃ１－Ｃ６アルキル、および、適宜さらにヒドロキシ基で置換されていてもよいヒドロキシ（Ｃ１－Ｃ６アルキル）から選択され；あるいは、Ｒ１００およびＲ１０１は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、適宜カルボキシ基で置換されていてもよい６員環を形成し；

ｐは０、１、２、または３であり；

ｎは１、２、３、または４であり；

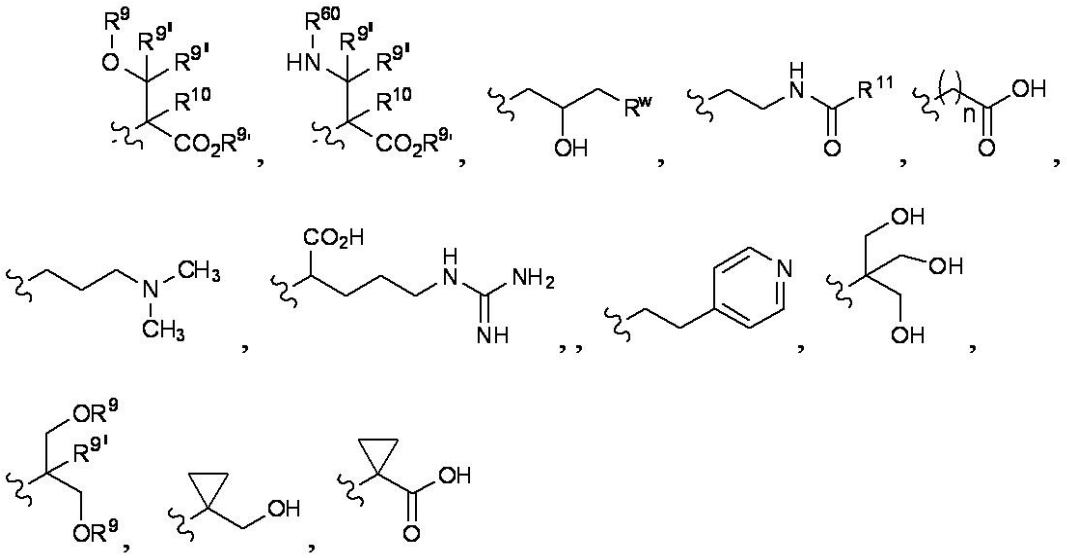
Ｒｑは水素、Ｃ１－Ｃ４アルキル、ベンジル、（Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル）Ｃ１－Ｃ３アルキル、ハロＣ１－Ｃ４アルキル、第２のヒドロキシ基で適宜置換されていてもよいヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキル、およびシアノ基で適宜置換されていてもよいピリジニル（Ｃ１－Ｃ３アルキル）から選択され；

【００１７】

Ｒ８は水素、Ｃ１－Ｃ４アルキル、－（ＣＨ２）ｎＮ（ＣＨ３）２、カルボキシＣ２－Ｃ６アルケニル、カルボキシＣ１－Ｃ６アルキル、およびヒドロキシＣ１－Ｃ６アルキ

ル、（ここで、カルボキシＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルおよびヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルのアルキル部分は、１個のヒドロキシまたはフェニル基で適宜置換されていてもよく、フェニル基はさらに、ヒドロキシ基で適宜置換されていてもよい）；

【化１３】



から選択され；

Ｒ^{w}は－ＣＯＮＨ$_2$であり；

Ｒ^{9}は水素、ベンジル、およびメチルから選択され；

それぞれのＲ$^{9'}$は、水素およびＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキルから独立して選択され；

Ｒ^{10}は水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、およびベンジルから選択され；

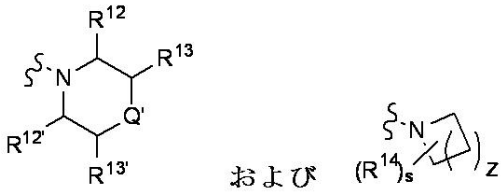
Ｒ^{11}はＣ$_2$－Ｃ$_4$アルケニルおよびＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルから選択され；

Ｒ^{60}は水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、およびＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシカルボニルから選択され、

あるいは

Ｒ^{8}およびＲ^{q}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、

【化１４】



から選択される環を形成し；ここで

ｓは０、１、または２であり；

ｚは１、２、または３であり；

Ｑ’は、ＣＨＲ$^{13''}$、Ｓ、Ｏ、ＮＨ、ＮＣ（Ｏ）ＯＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｎ（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＨ、およびＮＣＨ$_3$から選択され；

Ｒ^{12}およびＲ$^{12'}$は、水素、－ＣＯ$_2$Ｈ、ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、オキソ、および－Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_2$Ｒ^{16}から独立して選択され；

【００１８】

Ｒ^{13}およびＲ$^{13'}$は、水素、ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、オキソ、および－ＣＯ$_2$Ｈから独立して選択され；

Ｒ$^{13''}$はヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_3$アルキル、および－ＣＯ$_2$Ｈから選択され；

それぞれのＲ^{14}は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、カル

ボキシ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシC_1－C_4アルキル、－$NR^{c'}R^{d'}$、およびフェニルオキシカルボニルから独立して選択され、ここで、フェニルはニトロ基で適宜置換されていてもよく、ここで、$R^{c'}$および$R^{d'}$は、水素、C_1－C_4アルコキシカルボニル、およびC_1－C_4アルキルカルボニルから独立して選択され；

R^{16}はトリフルオロメチル、シクロプロピル、C_1－C_4アルキル、ジメチルアミノ、およびメチル基で置換されたイミダゾリルから選択される］

で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提示する。

【００１９】

第１の実施態様において、本開示は、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提示し、ここで、

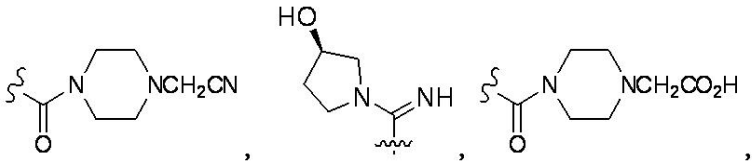
Ｚは－OR^1であり；ここで

R^1は水素、C_3－C_6アルケニル；ハロC_1－C_4アルキル、ヒドロキシC_1－C_4アルキル、－$(CH_2)_nX$、および－$(CH_2)_nAr$から選択され；

ｎは１、２、３、または４であり；

Ｘは、－CH_3、－CF_3、C_1－C_4アルコキシ、－$N(CH_3)_2$、１または２個のハロ基で適宜置換されていてもよいC_3－C_6シクロアルキル、ＣＮ、－CO_2R^g、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（CH_3）$_2$、

【化１５】



モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ヒドロキシ基で適宜置換されていてもよいピロリドニル、並びにC_1－C_4アルキル、カルボキシ、ヒドロキシ、およびC_1－C_4アルコキシカルボニルから独立して選択される１または２個の基で適宜置換されていてもよいピペリジニル、水素、メトキシ、並びにメチルスルホニル、アミド、およびシアノから選択される１個の基で置換された－（CH_2）ピリジニルから選択され、

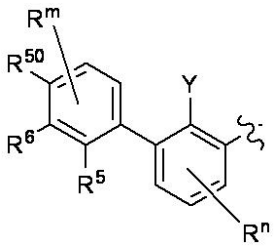
R^gは水素およびC_1－C_4アルキルから選択され；

Ａｒはベンゾジオキサニル、インダゾリル、イソキノリニル、イソオキサゾリル、ナフチル、オキサジアゾリル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、およびキノリニルから選択され；ここで、それぞれの環は、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_4アルコキシカルボニル、C_1－C_4アルコキシカルボニルアミノ、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4アルキルカルボニル、C_1－C_4アルキルスルホニル、アミド、アミドC_1－C_4アルキル、－$(CH_2)_qCO_2C_1$－C_4アルキル、－$(CH_2)_q$ＯＨ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、ハロ、ハロC_1－C_4アルキル、ハロC_1－C_4アルコキシ、ニトロ、１つのシアノ基で適宜置換されていてもよいフェニル、１つのハロ基で適宜置換されていてもよいフェニルオキシ、フェニルカルボニル、ピロール、およびテトラヒドロピランから独立して選択される、１、２、３、または４個の置換基で適宜置換されていてもよく、ここで、ｑは０、１、２、３、または４である。

【００２０】

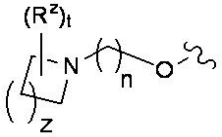
第２の実施態様において、ｍは１であり、R^3はハロである。第３の実施態様において、Ａは－CH_2O－である。第４の実施態様において、R^2は

【化１６】



である。第５の実施態様において、Ｒ[1]は－（ＣＨ[2]）[n]Ａｒであり、ここで、ｎは１であり、ＡｒはＣ[1]－Ｃ[4]アルキル、Ｃ[1]－Ｃ[4]アルキルスルホニル、アミド、シアノ、およびハロから独立して選択される１または２個の基で適宜置換されていてもよいピリジニルである。第６の実施態様において、ＹおよびＲ[5]は－ＣＨ[3]およびハロから独立して選択される。第７の実施態様において、Ｒ[6]およびＲ[50]のうち１つは、水素であり、もう一方は－Ｏ－（ＣＨ[2]）[n]ＮＲ[c]Ｒ[d]および

【化１７】



から選択される。

【００２１】

第８の実施態様において、本開示は、式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提示し、ここで、

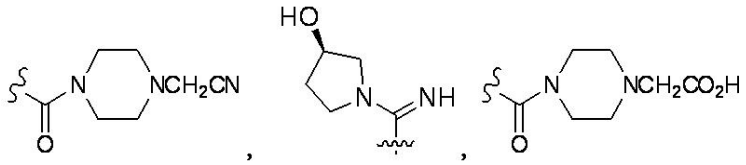
Ｚは－ＯＲ[1]であり；ここで

Ｒ[1]は水素、Ｃ[3]－Ｃ[6]アルケニル；ハロＣ[1]－Ｃ[4]アルキル、ヒドロキシＣ[1]－Ｃ[4]アルキル、－（ＣＨ[2]）[n]Ｘ、および－（ＣＨ[2]）[n]Ａｒから選択され；

ｎは１、２、３、または４であり；

Ｘは－ＣＨ[3]、－ＣＦ[3]、Ｃ[1]－Ｃ[4]アルコキシ、－Ｎ（ＣＨ[3]）[2]、１または２個のハロ基で適宜置換されていてもよいＣ[3]－Ｃ[6]シクロアルキル、ＣＮ、－ＣＯ[2]Ｒ[g]、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ[2]、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（ＣＨ[3]）[2]、

【化１８】



モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ヒドロキシ基で適宜置換されていてもよいピロリドニル、並びにＣ[1]－Ｃ[4]アルキル、カルボキシ、ヒドロキシおよびＣ[1]－Ｃ[4]アルコキシカルボニルから独立して選択される１または２個の基で適宜置換されていてもよいピペリジニル、水素、メトキシ、並びにメチルスルホニル、アミド、およびシアノから選択される１つの基で置換された－（ＣＨ[2]）ピリジニルから選択され、

Ｒ[g]は水素およびＣ[1]－Ｃ[4]アルキルから選択され；

Ａｒはベンゾジオキサニル、インダゾリル、イソキノリニル、イソオキサゾリル、ナフチル、オキサジアゾリル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、およびキノリニルから選択され；ここで、それぞれの環は、Ｃ[1]－Ｃ[4]アルコキシ、Ｃ[1]－Ｃ[4]アルコキシカルボニル、Ｃ[1]－Ｃ[4]アルコキシカルボニルアミノ、Ｃ[1]－Ｃ[4]アルキル、Ｃ[1]－Ｃ[4]アルキルカルボニル、Ｃ[1]－Ｃ[4]アルキルスルホニル、アミド、アミドＣ[1]－Ｃ[4]アルキル

、－（ＣＨ$_2$）$_q$ＣＯ$_2$Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、－（ＣＨ$_2$）$_q$ＯＨ、カルボキシ、シアノ、ホルミル、ハロ、ハロＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、ハロＣ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、ニトロ、１つのシアノ基で適宜置換されていてもよいフェニル、１つのハロ基で適宜置換されていてもよいフェニルオキシ、フェニルカルボニル、ピロール、およびテトラヒドロピランから独立して選択される１、２、３、または４個の置換基で適宜置換されていてもよく、ここで、ｑは０、１、２、３、または４であり；

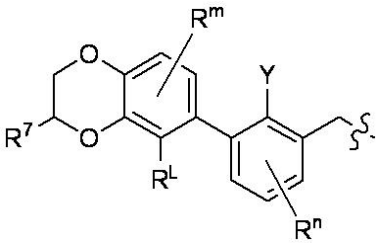
ｍは１であり；

Ｒ^{3}はハロであり；

Ａは－ＣＨ$_2$Ｏ－であり；

Ｒ^{2}は

【化１９】

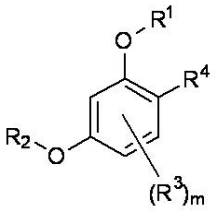


である。

【００２２】

第二の局面において、本開示は式（ＩＩ）：

【化２０】



（ＩＩ）

［式中、

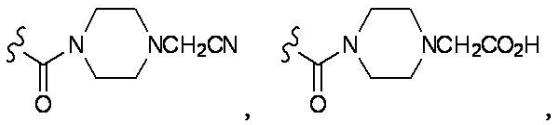
ｍは０、１、または２であり；

Ｒ^{1}は水素、ハロＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、－（ＣＨ$_2$）$_n$Ｘ、および－（ＣＨ$_2$）$_n$Ａｒから選択され；ここで、

ｎは１、２、３、または４であり；

Ｘは水素、－ＣＨ$_3$、－ＣＦ$_3$、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシ、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、Ｃ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキル、ＣＮ、－ＣＯ$_2$Ｒ^g、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、

【化２１】



，

モルホリニル、テトラヒドロピラニル、ヒドロキシ基で適宜置換されていてもよいピロリドニル、並びにＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、カルボキシ、ヒドロキシおよびＣ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニルから独立して選択される１または２個の基で適宜置換されていてもよいピペリジニルから選択され、

Ｒ^{g}は水素およびＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルから選択され；

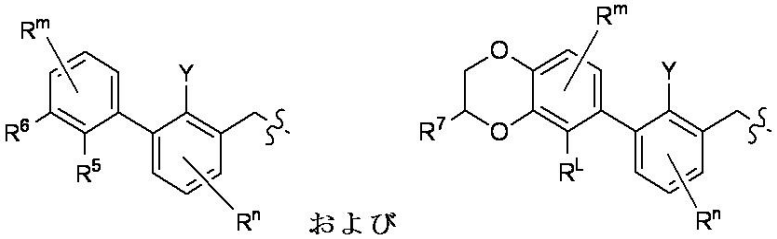
Ａｒはベンゾジオキサニル、インダゾリル、イソキノリニル、イソオキサゾリル、ナ

フチル、オキサジアゾリル、フェニル、ピリジニル、ピリミジニル、およびキノリニルから選択され；ここで、それぞれの環は適宜、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_4アルコキシカルボニル、C_1－C_4アルコキシカルボニルアミノ、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4アルキルカルボニル、C_1－C_4アルキルスルホニル、アミド、アミドC_1－C_4アルキル、－（CH_2）$_q$$CO_2$$C_1$－$C_4$アルキル、－（$CH_2$）$_q$OH、カルボキシ、シアノ、ホルミル、ハロ、ハロ$C_1$－$C_4$アルキル、ハロ$C_1$－$C_4$アルコキシ、ニトロ、１つのシアノ基で適宜置換されていてもよいフェニル、１つのハロ基で適宜置換されていてもよいフェニルオキシ、フェニルカルボニル、ピロール、およびテトラヒドロピランから独立して選択される、１、２、３、または４個の置換基で適宜置換されていてもよく、ここで、ｑは０、１、２、３、または４であり；

【００２３】

R^2は

【化２２】



および

から選択され、ここで

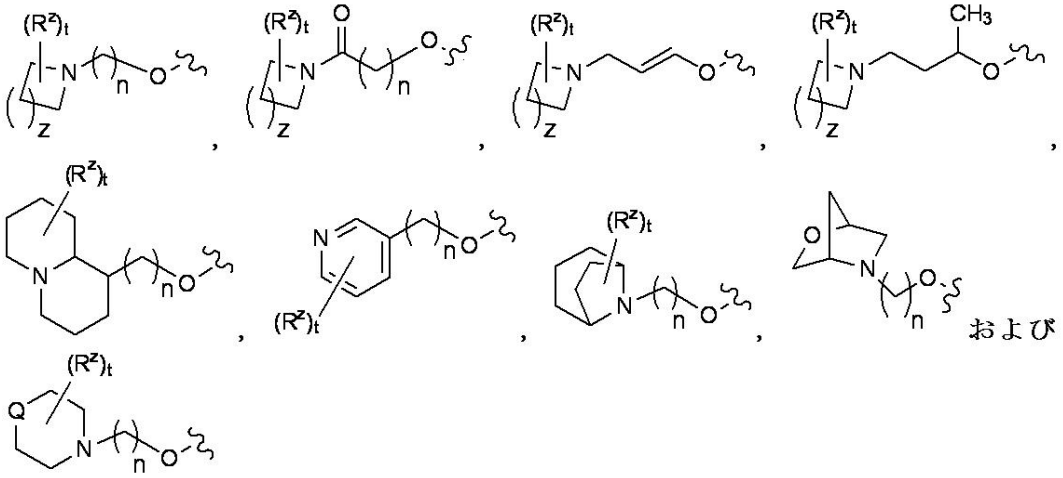
R^mおよびR^nは水素、C_1－C_3アルキル、ハロ、およびハロC_1－C_3アルキルから選択され；

Ｙは水素、C_1－C_3アルコキシ、C_1－C_3アルキル、シアノ、およびハロから選択され；

R^5およびR^Lは水素、C_1－C_3アルキル、シアノ、ハロ、およびハロC_1－C_3アルキルから選択され；

R^6は水素、－Ｏ－（CH_2）$_n$$NR^cR^d$、

【化２３】



から選択され；ここで

ｎは１、２、３、または４であり；

ｔは０、１、２、または３であり；

ｚは１、２、または３であり；

それぞれのR^zは、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_4アルコキシカルボニル、C_1－C_4アルコキシカルボニルC_1－C_4アルキル、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4アル

キルアミド、C_1－C_4アルキルアミノ、C_1－C_4アルキルカルボニル、アミド、カルボキシ、カルボキシC_1－C_4アルキル、ジ（C_1－C_4アルキル）アミド、ジ（C_1－C_4アルキル）アミノ、ハロ、ハロC_1－C_4アルコキシ、ハロC_1－C_4アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシC_1－C_4アルキル、－NR^cR^d、（NR^cR^d）C_1－C_4アルキル、－NR^eR^f、（NR^eR^f）C_1－C_4アルキル、フェニル、およびフェニルC_1－C_4アルキルから独立して選択され；

【００２４】

R^cおよびR^dは、水素、C_2－C_4アルケニルカルボニル、C_1－C_4アルコキシカルボニル、C_1－C_6アルキル、C_1－C_4アルキルカルボニル、アミドC_1－C_4アルキル、アミノC_1－C_4アルキル、アリールC_1－C_4アルキル、C_3－C_{10}シクロアルキル、（C_3－C_{10}シクロアルキル）C_1－C_4アルキル、ハロC_1－C_4アルキルカルボニル、ヘテロアリールC_1－C_4アルキル、およびヒドロキシC_1－C_4アルキルから独立して選択され；ここで、アミドC_1－C_4アルキル、アミノC_1－C_4アルキル、アリールC_1－C_4アルキル、（C_3－C_{10}シクロアルキル）C_1－C_4アルキル、およびヘテロアリールC_1－C_4アルキルのアルキル部分は、カルボキシおよびヒドロキシから独立して選択される１または２個の基で適宜置換されていてもよく；ヒドロキシC_1－C_4アルキルのアルキル部分は、カルボキシおよびヒドロキシから独立して選択される、１または２個の基で適宜置換されていてもよく；アリールC_1－C_4アルキルのアリール部分、C_3－C_{10}シクロアルキル、（C_3－C_{10}シクロアルキル）C_1－C_4アルキルのシクロアルキル部分、およびヘテロアリールC_1－C_4アルキルのヘテロアリール部分はそれぞれ、C_1－C_4アルコキシカルボニル、C_1－C_4アルキル、およびハロから独立して選択される１、２、または３個の基で適宜置換されていてもよく；

R^eおよびR^fは、それらが結合している原子と一緒になって、モルホリンおよび

【化２４】



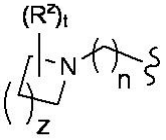
から選択される環を形成し；

Qは S、O、およびNR^pから選択され；ここで、水素、C_1－C_4アルキル、C_1－C_4アルキルアミドC_1－C_4アルキル、C_1－C_4アルキルアミノC_1－C_4アルキル、アミドC_1－C_4アルキル、アミノC_1－C_4アルキル、ジ（C_1－C_4アルキル）アミドC_1－C_4アルキル、ジ（C_1－C_4アルキル）アミノC_1－C_3アルキル、ヒドロキシC_1－C_4アルキル、ピリジニル、およびメトキシで適宜置換されていてもよいフェニルから選択され；

但し、R^5およびR^6のうち１つは水素以外であり；

R^7は水素または

【化２５】



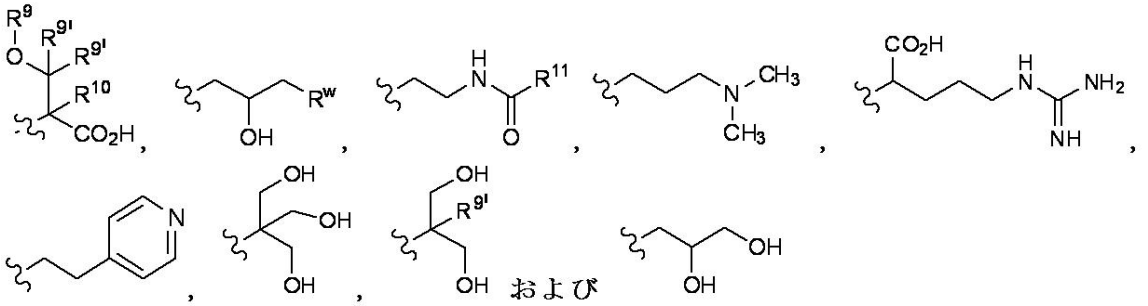
であり；ここで、ｎ、ｚ、ｔ、およびR^zはR^6において前記で定義される通りであり；但し、R^LおよびR^7のうち１つは水素以外であり；

それぞれのR^3は、C_2－C_4アルケニル、C_1－C_4アルコキシ、C_1－C_4アルキル、シアノ、ハロ、およびハロC_1－C_4アルキルから独立して選択され；

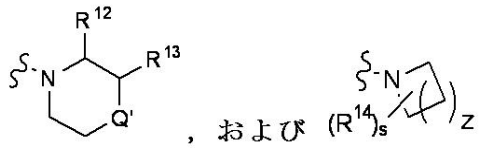
【００２５】

R^4は－（CH_2）$_p$CHO、－（CH_2）$_n$OH、および－（CH_2）$_n$$NR^qR^8$

から選択され、ここで
ｐは０、１、２、または３であり；
ｎは１、２、３、または４であり；
Ｒ^{q}は水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、およびベンジルから選択され；
Ｒ^{8}は
【化２６】



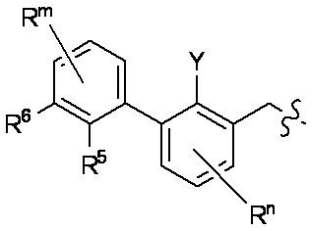
から選択され；ここで
Ｒ^{w}は－ＣＯ$_{2}$Ｈまたは－ＣＯＮＨ$_{2}$であり、
Ｒ^{9}は水素、ベンジル、およびメチルから選択され；
それぞれのＲ^{9}’は水素およびメチルから独立して選択され；
Ｒ^{10}は水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、およびベンジルから選択され；
Ｒ^{11}はＣ$_{2}$－Ｃ$_{4}$アルケニルおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルから選択されるか；
あるいは
Ｒ^{8}およびＲ^{q}は、それらが結合している窒素原子と一緒になって、
【化２７】



から選択される環を形成し；ここで
ｓは０、１、または２であり；
ｚは１、２、または３であり；
Ｑ’はＣＨＲ^{13}’、Ｓ、Ｏ、－Ｎ（ＣＨ$_{2}$）$_{2}$ＯＨ、およびＮＣＨ$_{3}$から選択され；
Ｒ^{12}は水素、－ＣＯ$_{2}$Ｈ、ヒドロキシＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、および－Ｃ（Ｏ）ＮＨＳＯ$_{2}$Ｒ^{16}から選択され；
Ｒ^{13}は水素、ヒドロキシＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、および－ＣＯ$_{2}$Ｈから選択され；
Ｒ^{13}’はヒドロキシＣ$_{1}$－Ｃ$_{3}$アルキル、および－ＣＯ$_{2}$Ｈから選択され；
Ｒ^{14}はＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルコキシカルボニル、カルボキシ、ハロ、ヒドロキシ、ヒドロキシＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、および－ＮＲ^{c}’Ｒ^{d}’から選択され；ここで、Ｒ^{c}’およびＲ^{d}’は水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルコキシカルボニル、およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキルカルボニルから独立して選択され；
Ｒ^{16}はトリフルオロメチル、シクロプロピル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル、ジメチルアミノ、およびメチル基で置換されたイミダゾリルから選択される］
で示される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提示する。
【００２６】
第１、２の局面の第１の実施態様において、本開示は式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提示し、ここで、Ｒ^{1}は水素、メトキシ、並びにメチルスルホニル、アミド、およびシアノから選択される１つの基で置換された－（ＣＨ$_{2}$）ピリジニルから選択される。

第２の局面の第２の実施態様において、本開示は式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提示し、ここで、Ｒ^{1}は水素、メトキシ、並びにメチルスルホニル、アミド、およびシアノから選択される１つの基で置換された－（ＣＨ$_{2}$）ピリジニルから選択され、Ｒ^{2}は

【化２８】

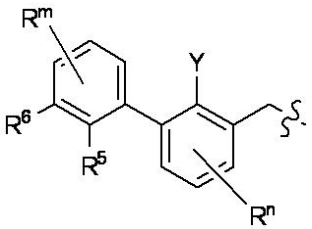


である。

【００２７】

第２の局面の第３の実施態様において、本開示は式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提示し、ここでＲ^{1}は水素、メトキシ、並びにメチルスルホニル、アミド、およびシアノから選択される１つの基で置換された－（ＣＨ$_{2}$）ピリジニルから選択され；Ｒ^{2}は

【化２９】

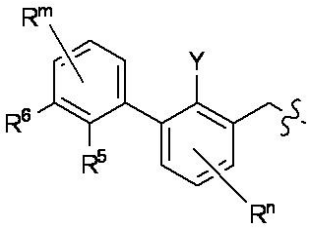


であり；Ｒ^{5}は水素である。

【００２８】

第２の局面の第４の実施態様において、本開示は式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提示し、ここでＲ^{1}は水素、メトキシ、並びにメチルスルホニル、アミド、およびシアノから選択される１つの基で置換された－（ＣＨ$_{2}$）ピリジニルから選択され；Ｒ^{2}は

【化３０】

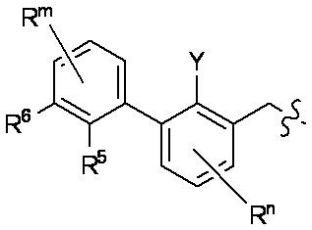


であり；Ｒ^{6}は水素である。

【００２９】

第２の局面の第５の実施態様において、本開示は式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を提示し、ここで、Ｒ^{2}は

【化３１】

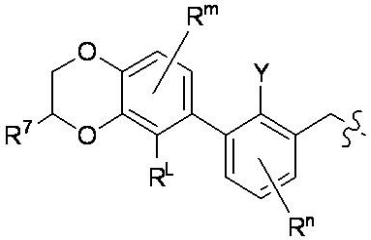


である。

【００３０】

第２の局面の第６の実施態様において、本開示は式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容される塩を提示し、ここで、Ｒ^{2}は

【化３２】

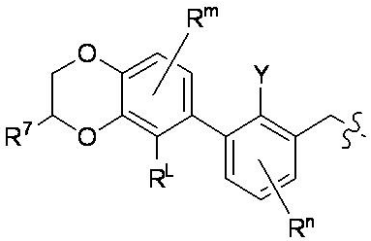


であり、Ｒ^{L}は水素である。

【００３１】

第２の局面の第７の実施態様において、本開示は式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩を提示し、ここで、Ｒ^{2}は

【化３３】



であり、Ｒ^{7}は水素である。

【００３２】

第３の局面において、本開示は式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩、および薬学的に許容可能な担体を含む医薬組成物を提示する。

第４の局面において、本開示は治療を必要とする対象の免疫応答の増強、刺激、調節および／または増加方法であって、治療上有効量の式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む前記方法を提示する。第４の局面の第１の実施態様において、当該方法はさらに、式（１）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩よりも前、後、または同時に、さらなる薬剤を投与することを含む。第２の実施態様において、さらなる薬剤は抗菌剤、抗ウイルス剤、細胞毒性剤、遺伝子発現調節剤、および／または免疫応答調整剤である。

【００３３】

第５の局面において、本開示は治療を必要とする対象の癌細胞の成長、増殖、または転移を抑制する方法であって、対象に治療上有効量の式（Ｉ）の化合物、または薬学的に許容可能な塩を投与することを含む前記方法を提示する。第１の実施態様において、癌は、黒色腫、腎細胞癌、扁平上皮非小細胞性肺癌（ＮＳＣＬＣ）、非扁平上皮ＮＳＣＬＣ、大

腸癌、去勢抵抗性前立腺癌、卵巣癌、胃癌、肝細胞癌、膵臓癌、頭頸部の扁平上皮細胞癌、食道、消化管および乳癌、並びに造血器腫瘍から選択される。

【００３４】

第６の局面において、本開示は治療が必要な対象の感染性疾患を治療する方法であって、治療上の有効量の式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む方法を提示する。第６の局面の第１の実施態様において、感染性疾患はウイルスによって引き起こされる。第２の実施態様において、ウイルスはＨＩＶ、肝炎Ａ、肝炎Ｂ、肝炎Ｃ、肝炎Ｄ、ヘルペスウイルス、パピローマウイルス、およびインフルエンザから選択される。

【００３５】

第７の局面において、本開示は、治療を必要とする対象の敗血症性ショックを治療する方法であって、治療上有効量の式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩を対象に投与することを含む方法を提示する。

第８の局面において、本開示は、治療剤として用いるための式（Ｉ）の化合物または（ＩＩ）またはその薬学的に許容可能な塩を提示する。

【００３６】

本明細書で別段の定めがない限り、単数形で記載されたものは、複数形もまた含みうる。例えば、「ａ」および「ａｎ」は、いずれか１つ、または１つ以上をいいうる。

本明細書で用いられる表現「化合物またはその薬学的に許容可能な塩」は、少なくとも１つの化合物、化合物の少なくとも１つの塩、またはそれらの組み合わせをいう。例えば、式（Ｉ）の化合物またはその薬学的に許容可能な塩としては、式（Ｉ）の化合物；２つの式（Ｉ）の化合物；式（Ｉ）の化合物の塩；式（Ｉ）の化合物および式（Ｉ）の化合物の１つ以上の塩が挙げられる。

【００３７】

特に断らない限り、不飽和な原子価を有する原子はいずれも、価数を飽和させるのに十分な水素原子を有すると推定される。

明細書を通して、基およびその置換基は、安定な部位および化合物を生じるように、当業者によって選択されうる。

【００３８】

以下に列挙するのは、本開示を説明するために用いられる様々な用語の定義である。これらの定義は、個々に、または大きな群の一部としてのいずれかにおいて（特定の例において特段限定されない限り）、明細書全体を通して用いられる用語に適用される。本明細書に記載される定義は、いずれかの特許、特許出願、および／または引用によって本明細書に援用される特許出願公報に記載の定義よりも優先される。

本明細書で用いられる用語「$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{4}$アルケニル」は、１または２個の二重結合を含む２から４個の炭素原子の炭化水素をいう。

【００３９】

本明細書で用いられる用語「$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{6}$アルケニル」は、１または２個の二重結合を含む２から６個の炭素原子の炭化水素をいう。

本明細書で用いられる用語「$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{4}$アルケニルカルボニル」は、カルボニル基を介して親分子基に結合した$Ｃ_{2}$－$Ｃ_{4}$アルケニル基をいう。

【００４０】

本明細書で用いられる用語「$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{3}$アルコキシ」は、酸素原子を介して親分子基に結合した$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{3}$アルキル基をいう。

本明細書で用いられる用語「$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{4}$アルコキシ」は、酸素原子を介して親分子基に結合した$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{4}$アルキル基をいう。

【００４１】

本明細書で用いられる用語「$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{4}$アルコキシカルボニル」は、カルボニル基を介して親分子基に結合した$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{4}$アルコキシ基をいう。

本明細書で用いられる用語「$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルコキシカルボニル」は、カルボニル基を介

して親分子基に結合したＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ基をいう。
【００４２】
本明細書で用いられる用語「Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル」は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基を介して親分子基に結合したＣ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニル基をいう。
本明細書で用いられる用語「Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニルアミノ」は、－ＮＨ基を介して親分子基に結合したＣ$_1$－Ｃ$_4$アルコキシカルボニル基をいう。
【００４３】
本明細書で用いられる用語「Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル」は、１～３個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖状飽和炭化水素に由来する基をいう。
本明細書で用いられる用語「Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル」は、１から４個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖状飽和炭化水素に由来する基をいう。
【００４４】
本明細書で用いられる用語「Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル」は、１から６個の炭素原子を含む直鎖または分岐鎖状飽和炭化水素に由来する基をいう。
本明細書で用いられる用語「Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミド」は－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲをいい、ここで、ＲはＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基である。
【００４５】
本明細書で用いられる用語「Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミドＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル」は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基を介して親分子基に結合したＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミド基をいう。
本明細書で用いられる用語「Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミノ」は－ＮＨＲをいい、ここで、ＲはＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基である。
【００４６】
本明細書で用いられる用語「Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミノＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル」は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基を介して親分子基に結合したＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミノ基をいう。
本明細書で用いられる用語「Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルカルボニル」は、カルボニル基を介して親分子基に結合したＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基をいう。
【００４７】
本明細書で用いられる用語「Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキルスルホニル」は、スルホニル基を介して親分子基に結合したＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基をいう。
本明細書で用いられる用語「アミド」は、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$をいう。
【００４８】
本明細書で用いられる用語「アミドＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル」は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基を介して親分子基に結合したアミド基をいう。
本明細書で用いられる用語「アミノＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル」は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基を介して親分子基に結合したアミノ基をいう。
【００４９】
本明細書で用いられる用語「アリール」は、フェニル基、または１つまたは両方の環がフェニル基である二環式縮合環系をいう。二環式縮合環系は、４から６員の芳香族または非芳香族炭素環式環に縮合したフェニル基から成る。本開示のアリール基は、基中のいずれかの置換可能な炭素原子を介して、親分子基に結合することができる。アリール基の代表的な例としては、これらに限定はされないが、インダニル、インデニル、ナフチル、フェニル、およびテトラヒドロナフチルが挙げられる。
本明細書で用いられる用語「アリールＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル」は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基を介して親分子に結合したアリール基をいう。
【００５０】
本明細書で用いられる用語「カルボニル」は、－Ｃ（Ｏ）－をいう。
本明細書で用いられる用語「カルボキシ」は、－ＣＯ$_2$Ｈをいう。
【００５１】
本明細書で用いられる用語「カルボキシＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル」は、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケ

ニル基を介して親分子基に結合したカルボキシ基をいう。
本明細書で用いられる用語「カルボキシC_1－C_4アルキル」は、C_1－C_4アルキル基を介して親分子基に結合したカルボキシ基をいう。
【００５２】
本明細書で用いられる用語「カルボキシC_1－C_6アルキル」は、C_1－C_6アルキル基を介して親分子基に結合したカルボキシ基をいう。
本明細書で用いられる用語「シアノ」は、－ＣＮをいう。
【００５３】
本明細書で用いられる用語「C_3－C_6シクロアルキル」は、３から６個の炭素原子および０個のヘテロ原子を有する飽和単環式炭化水素環系をいう。シクロアルキル基の代表的な例としては、これらに限定はされないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。
本明細書で用いられる用語「C_3－C_{10}シクロアルキル」は、３から１０個の炭素原子および０個のヘテロ原子を有する飽和単環式炭化水素環系をいう。シクロアルキル基の代表的な例としては、これらに限定はされないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、およびシクロヘキシルが挙げられる。７から１０個の原子を含むシクロアルキル基は、単環式または縮合スピロ環または架橋二環式構造でありうる。
【００５４】
本明細書で用いられる用語「（C_3－C_6シクロアルキル）C_1－C_3アルキル」は、C_3－C_6シクロアルキル基で置換されたC_1－C_3アルキル基をいう。
本明細書で用いられる用語「（C_3－C_{10}シクロアルキル）C_1－C_4アルキル」は、C_1－C_4アルキル基を介して親分子基に結合したC_3－C_{10}シクロアルキル基をいう。
【００５５】
本明細書で用いられる用語「ジ（C_1－C_4アルキル）アミド」は、－Ｃ（Ｏ）NR_2をいい、ここで、それぞれのＲはC_1－C_4アルキル基である。Ｒ基は同じまたは異なっていてもよい。
本明細書で用いられる用語「ジ（C_1－C_4アルキル）アミドC_1－C_4アルキル」は、C_1－C_4アルキル基を介して親分子基に結合したジ（C_1－C_4アルキル）アミドをいう。
【００５６】
本明細書で用いられる用語「ジ（C_1－C_4アルキル）アミノ」は－NR_2をいい、ここで、それぞれのＲはC_1－C_4アルキル基である。Ｒ基は同じまたは異なっていてもよい。
本明細書で用いられる用語「ジ（C_1－C_4アルキル）アミノC_1－C_4アルキル」は、C_1－C_4アルキル基を介して親分子基に結合したジ（C_1－C_4アルキル）アミノ基をいう。
【００５７】
本明細書で用いられる用語「ホルミル」は、－Ｃ（Ｏ）Ｈをいう。
本明細書で用いられる用語「ハロ」および「ハロゲン」は、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、またはＩをいう。
本明細書で用いられる用語「ハロC_1－C_4アルコキシ」は、酸素原子を介して親分子基に結合したハロC_1－C_4アルキル基をいう。
【００５８】
本明細書で用いられる用語「ハロC_1－C_3アルキル」は、１、２、または３個のハロゲン原子で置換されたC_1－C_3アルキル基をいう。
本明細書で用いられる用語「ハロC_1－C_4アルキル」は、１、２、または３個のハロゲン原子で置換されたC_1－C_4アルキル基をいう。
本明細書で用いられる用語「ハロC_1－C_4アルキルカルボニル」は、カルボニル基を介して親分子基に結合したハロC_1－C_4アルキル基をいう。

【００５９】
本明細書で用いられる用語「ヘテロアリール」は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される、１、２、または３個のヘテロ原子を含む５または６員環芳香族をいう。５員環は２個の二重結合を有し、６員環は３個の二重結合を有する。ヘテロアリール基の例としては、これらに限定はされないが、フリル、イミダゾリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリル、チアゾリル、およびチエニルが挙げられる。
本明細書で用いられる用語「ヘテロアリールＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル」は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基を介して親分子基に結合したヘテロアリール基をいう。
【００６０】
本明細書で用いられる用語「ヘテロシクリル」は、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される、１、２、３、または４個のヘテロ原子を含む、４、５、６、または７員環をいう。４員環は、０個の二重結合を有し、５員環は０から２個の二重結合を有し、６および７員環は０から３個の二重結合を有する。用語「ヘテロシクリル」としてはまた、ヘテロシクリル環が他の単環式ヘテロシクリル基または４から６員の芳香族もしくは非芳香族炭素環式に縮合した二環式基；並びに７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプト－７－イル、２－アザビシクロ［２．２．２］オクト－２－イル、２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル、および２－アザビシクロ［２．２．２］オクト－３－イルなどの架橋二環式基が挙げられる。本開示のヘテロシクリル基は、基の任意の炭素原子または窒素原子を介して、親分子基に結合することができる。ヘテロシクリル基の例としては、これらに限定はされないが、ベンゾチエニル、フリル、イミダゾリル、インドリニル、インドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、モルホリニル、オキサゾリル、オキセタニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラゾリル、ピリジニル、ピロリジニル、ピロロピリジニル、ピロリル、キノリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリル、チエニル、およびチオモルホリニルが挙げられる。
【００６１】
本明細書で用いられる用語「ヘテロシクリルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル」は、１つのヘテロシクリル基で置換されたＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基をいう。
本明細書で用いられる用語「ヘテロシクリルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルカルボニル」は、カルボニル基を介して親分子基に結合したヘテロシクリルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基をいう。ヘテロシクリルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基を介してカルボニル基に結合する。
【００６２】
本明細書で用いられる用語「ヒドロキシ」は、－ＯＨをいう。
本明細書で用いられる用語「ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ」は、ヒドロキシ基で置換されたＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ基をいう。
本明細書で用いられる用語「ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル」は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基を介して親分子基に結合したヒドロキシ基をいう。
【００６３】
本明細書で用いられる用語「ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル」は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基を介して親分子基に結合したヒドロキシ基をいう。
本明細書で用いられる用語「ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルカルボニル」は、カルボニル基を介して親分子基に結合したヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基をいう。ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基を介してカルボニル基に結合する。
【００６４】
本明細書で用いられる用語「（ＮＲ^{c}Ｒ^d）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル」は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基を介して親分子基に結合したＮＲ^{c}Ｒ^{d}基をいう。
本明細書で用いられる用語「（ＮＲ^{e}Ｒ^f）Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル」は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基を介して親分子基に結合したＮＲ^{e}Ｒ^{f}基をいう。
本明細書で用いられる用語「ニトロ」は－ＮＯ$_2$をいう。
本明細書で用いられる用語「オキソ」は＝Ｏをいう。

【００６５】
本明細書で用いられる用語「フェニルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル」は、Ｃ$_1$－Ｃ$_4$アルキル基を介して親分子基に結合したフェニル基をいう。
本明細書で用いられる用語「フェニルカルボニル」は、カルボニル基を介して親分子基に結合したフェニル基をいう。
本明細書で用いられる用語「フェニルオキシ」は、酸素原子を介して親分子に結合したフェニル基をいう。
【００６６】
本明細書で用いられる用語「フェニルオキシカルボニル」は、カルボニル基を介して親分子に結合したフェニルオキシ基をいう。
本明細書で用いられる用語「ピリジニル（Ｃ$_1$－Ｃ$_3$）アルキル」は、Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル基を介して親分子基に結合したピリジニル基をいう。
本明細書で用いられる用語「スルホニル」は、「－ＳＯ$_2$－」をいう。
【００６７】
語句「薬学的に許容可能な」は、健全な医学的判断の範囲内で、過度な毒性、刺激、アレルギー性応答、または他の問題もしくは合併症がなく、合理的なベネフィット／リスク比に見合った、ヒトおよび動物の組織と接触させて用いるのに適切な、これらの化合物、物質、組成物および／または投与形態を指すために、本明細書において用いられる。
【００６８】
式（Ｉ）の化合物は塩を形成することができ、これはまた本開示の範囲内である。特に断らない限り、本発明の化合物についての記載は、それらの１つ以上の塩についての記載を含むと理解される。用語「塩」は、無機および／または有機酸および塩基と形成された酸性および／または塩基性塩を意味する。さらに、例えば、式（Ｉ）の化合物が、アミンまたはピリジンまたはイミダゾール環などの塩基性基、およびカルボン酸などの酸性基を含む場合、用語「塩」は双性イオン（分子内塩）を含んでもよい。薬学的に許容可能な（すなわち、非毒性で生理学的に許容可能な）塩は、例えば、カチオンが塩の毒性または生物学的活性に大きく寄与しない、許容可能な金属塩およびアミン塩などが好ましい。しかしながら、他の塩もまた、例えば、合成の間に用いられ得る単離または精製ステップにおいて利用することができ、そのため、本開示の範囲内であるとみなされる。式（Ｉ）の化合物の塩は、例えば、式（Ｉ）の化合物を、塩が析出するような溶媒において、または水性溶媒において、当量などの分量の酸または塩基と反応させ、次いで凍結乾燥させることによって形成されうる。
【００６９】
酸付加塩の例としては、アセテート（酢酸または、例えばトリフルオロ酢酸であるトリハロ酢酸とで形成されるもの）、アジペート、アルギネート、アスコルベート、アスパルテート、ベンゾエート、ベンゼンスルホネート、バイサルフェート、ボロネート、ブチレート、シトレート、カンフォレート、カンファースルホネート、シクロペンタンプロピオネート、ジグルコネート、ドデシルサルフェート、エタンスホネート、フマレート、グルコヘプタノエート、グリセロホスフェート、ヘミサルフェート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、ハイドロクロライド（塩酸と形成される）、ハイドロブロマイド（臭化水素と形成される）、ハイドロアイオダイド、マレアート（マレイン酸と形成される）、２－ヒドロキシエタンスルホネート、ラクテート、メタンスルホネート（メタンスルホン酸と形成される）、２－ナフタレンスルホネート、ニコチネート、ニトレート、オキサレート、ペクチネート、パーサルフェート、３－フェニルプロピオネート、ホスフェート、ピクレート、ピバレート、プロピオネート、サリチレート、スクシネート、サルフェート（硫酸と形成されるものなど）、スルホネート（本明細書で記載されるものなど）、タートレート、チオシアネート、トシレートなどのトルエンスルホネート、ウンデシレートなどが挙げられる。
【００７０】
塩基性塩の例としては、アンモニウム塩、ナトリウム、リチウム、およびカリウム塩な

どのアルカリ金属塩；カルシウムおよびマグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；バリウム、亜鉛、およびアルミニウム塩；トリエチルアミンなどのトリアルキルアミン、プロカイン、ジベンジルアミン、Ｎ－ベンジル－β－フェネチルアミン、１－エフェナミン、Ｎ，Ｎ’－ジベンジルエチレン－ジアミン、デヒドロアビアチルアミン、Ｎ－エチルピペリジン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミンまたは同様の薬学的に許容可能なアミンなどの有機塩基（例えば、有機アミン）との塩、およびアルギニン、リシンなどのアミノ酸との塩が挙げられる。塩基性窒素含有基は、低級アルキルハライド（例えば、メチル、エチル、プロピル、およびブチルクロライド、ブロマイド、およびアイオダイド）、ジアルキルサルフェート（例えば、ジメチル、ジエチル、ジブチル、およびジアミルサルフェート）、長鎖ハライド（例えば、デシル、ラウリル、ミリスチル、およびステアリルクロリド、ブロマイド、およびアイオダイド）、アラルキルハライド（例えば、ベンジルおよびフェネチルブロマイド）、およびその他などの薬剤で４級化されうる。好ましい塩としては、モノヒドロクロライド、水素サルフェート、メタンスルホネート、ホスフェートまたはニトレート塩が挙げられる。

【００７１】

様々なプロドラッグの形態は、当技術分野において周知であり、以下に記述される：

a) The Practice of Medicinal Chemistry, Camille G. Wermuth et al., Ch 31, (Academic Press, 1996);

b) Design of Prodrugs, edited by H. Bundgaard, (Elsevier, 1985)；

c) A Textbook of Drug Design and Development, P. Krogsgaard－Larson and H. Bundgaard, eds. Ch 5, pgs 113 － 191 (Harwood Academic Publishers, 1991); and

d) Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism, Bernard Testa and Joachim M. Mayer, (Wiley－VCH, 2003).

【００７２】

さらに、式（Ｉ）の化合物は、それらの合成の後で単離および精製され、重量で９９％以上の式（Ｉ）の化合物の分量を含む組成物を得て（「実質的に純粋」）、これを次いで、本明細書に記載されるように用いる、または製剤化する。このような「実質的に純粋な」式（Ｉ）の化合物はまた、本開示の一部として本明細書において見なされる。

【００７３】

「安定な化合物」および「安定な構造」は、反応混合物から有用な程度の純度に単離するのに耐えるのに十分に強い化合物、および有効な治療剤中の製剤を指すことを意図する。本開示は、安定な化合物を例示することを意図する。

【００７４】

「治療上の有効量」は、本開示の化合物単体の分量、または請求される化合物との組み合わせの分量、またはＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１タンパク質／タンパク質および／もしくはＣＤ８０／ＰＤ－Ｌ１タンパク質／タンパク質相互作用を阻害するのに有効な、または、敗血症性ショック、ＨＩＶ、もしくは肝炎Ｂ、肝炎Ｃ、および肝炎Ｄなどの癌もしくは感染性疾患を治療もしくは予防するのに有効な、他の活性成分との組み合わせにおける本発明の化合物の分量を含むことを意図する。

【００７５】

本明細書で用いられる「治療する」または「治療」は、哺乳動物、特にヒトにおける疾患状態の治療を網羅し、（ａ）哺乳動物において、特にそのような哺乳動物が疾患状態の素因を有するが、まだ疾患状態を有していると診断されていない場合に、疾患状態が生じるのを予防すること；（ｂ）疾患状態を抑制する、すなわちその進行を抑止すること；および／または（ｃ）疾患状態を軽減する、すなわち疾患状態の退縮を引き起こすことを含む。

【００７６】

本開示の化合物は、本化合物に生じる原子の全ての同位体を含むことを意図する。同位体は同じ原子数を有するが、異なる質量数を有するこれらの原子を含む。一般的な例とし

て、これに限定されないが、水素の同位体としては、重水素（Ｄ）およびトリチウム（Ｔ）が挙げられる。炭素の同位体としては、^{13}Ｃおよび^{14}Ｃが挙げられる。本開示の同位体標識した化合物は、一般に、当業者に既知の従来の技術によって、または本明細書に記載されるものと同様の方法によって、他の場合に用いられる非標識試薬の代わりに、適切に同位体標識した試薬を用いて合成することができる。例えば、メチル（－ＣＨ$_3$）はまた、－ＣＤ$_3$などの重水素化メチル基を含む。

【００７７】

式（Ｉ）に記載の化合物および／またはその薬学的に許容可能な塩は、治療される状態に適切な任意の手段によって投与することができ、これは部位特異的な治療への必要性または送達される式（Ｉ）の化合物の量によって変化しうる。式（Ｉ）の化合物および／またはその薬学的に許容可能な塩；および１つ以上の非毒性の薬学的に許容可能な担体、および／または希釈剤および／またはアジュバント（本明細書において、合わせて「担体」物質を称される）、並びに、必要であれば他の活性成分を含む医薬組成物の種類もまた、本開示内に含まれる。式（Ｉ）の化合物は、任意の適切な経路で、好ましくはそのような経路に適合した医薬組成物の形態において、および目的の治療に有効な用量において、投与されうる。本開示の化合物および組成物は、従来の薬学的に許容可能な担体、アジュバント、および溶剤を含む単位投与剤形において、例えば、経口投与、粘膜投与、直腸投与または、血管内、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内および胸骨内投与などの、非経口投与されうる。例えば、医薬担体は、マンニトールまたはラクトース、および微結晶セルロースの混合物を含みうる。混合物はまた、例えばステアリン酸マグネシウムである滑沢剤、およびクロスポビドンなどの崩壊剤などのさらなる成分を含みうる。担体混合物は、ゼラチンカプセルに充填されるか、錠剤として圧縮されうる。医薬組成物は、例えば、経口製剤または点滴として投与されうる。

【００７８】

経口投与のために、医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、液体カプセル、懸濁液、または液体の形態でありうる。医薬組成物は、好ましくは、特定の分量の活性成分を含む、単位投与剤形に製造される。例えば、医薬組成物は、約０．１から１０００ｍｇ、好ましくは、約０．２５から２５０ｍｇ、さらに好ましくは約０．５から１００ｍｇの範囲での分量の活性成分を含む、錠剤またはカプセルとして投与されうる。ヒトまたは他の哺乳動物に適切な１日用量は、患者の状態および他の因子によって大きく変化しうるが、一連の方法を用いて決定することができる。

【００７９】

本明細書で検討される任意の医薬組成物は、例えば、任意の許容可能なおよび適切な経口製剤を介して、経口送達されうる。経口製剤の例としては、これらに限定はされないが、例えば、錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性および油性懸濁液、分散性散剤または顆粒、エマルジョン、硬および軟カプセル、液体カプセル、シロップ、並びにエリキシルが挙げられる。経口投与を意図した医薬組成物は、経口投与を意図した医薬組成物の製造についての当技術分野において既知のいずれかの方法に従って、合成することができる。薬学的に口当たりの良い製剤を提供するために、本開示の医薬組成物は、甘味剤、風味剤、着色剤、粘滑剤、抗酸化剤、および防腐剤から選択される、少なくとも１つの薬剤を含むことができる。

【００８０】

錠剤は、例えば、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物および／または、それらの少なくとも１つの薬学的に許容可能な塩を、錠剤の製造に適切な、少なくとも１つの非毒性の薬学的に許容可能な賦形剤を混合させることによって製造することができる。賦形剤の例としては、これらに限定はされないが、例えば、例えば炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム、およびリン酸ナトリウムなどの不活性希釈剤；例えば、微結晶セルロース、クロスカルメロースナトリウム、トウモロコシデンプン、およびアルギン酸などの造粒剤および崩壊剤；例えば、デンプン、ゼラチン、ポリビニル－ピロリドン、およびアカシアなどの結合剤；並びに、例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステア

リン酸、およびタルクなどの滑沢剤が挙げられる。さらに、錠剤はコーティングされていないか、または、不快な味のする薬物の不味い味を覆うためか、もしくは消化管での活性成分の崩壊および吸収を遅延させ、それによって長期間活性成分の効果を持続させるかのいずれかのために、既知の技術によってコーティングされているかのいずれかでありうる。水溶性の矯味物質の例としては、これらに限定はされないが、ヒドロキシプロピル－メチルセルロースおよびヒドロキシプロピル－セルロースが挙げられる。時間遅延物質の例としては、これらに限定はされないが、エチルセルロースおよびセルロースアセテートブチレートが挙げられる。

【００８１】

硬ゼラチンカプセルは、例えば、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物および／または少なくとも１つのその塩を、少なくとも１つの不活性固形希釈剤、例えば、炭酸カルシウム；リン酸カルシウム；およびカオリンと混合することによって製造することができる。

【００８２】

軟ゼラチンカプセルは、例えば、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物および／または少なくとも１つのその薬学的に許容可能な塩を、少なくとも１つの水溶性単体、例えば、ポリエチレングリコールなど；および少なくとも１つの油性溶剤、例えば、ピーナツ油、液体パラフィン、およびオリーブ油などと混合することによって製造することができる。

【００８３】

水性懸濁液は、例えば、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物および／または少なくとも１つのその薬学的に許容可能な塩を、水性懸濁液の製造に適切な、少なくとも１つの賦形剤と混合することによって製造することができる。水性懸濁液の製造に適切な賦形剤の例としては、これらに限定はされないが、例えば、懸濁化剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、およびアカシアガムなど；分散または湿潤剤、例えば天然に存在するホスファチド、例えばレシチンなど；アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合物、例えばポリオキシエチレンステアラートなど；エチレンオキシドと、長鎖脂肪族アルコールとの縮合物、例えばヘプタデカエチレンオキシセタノールなど；エチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール由来の部分エステルとの縮合物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートなど；およびエチレンオキシドと、脂肪酸およびヘキシトール無水物由来の部分エステルとの縮合物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレエートなどが挙げられる。水性懸濁液はまた、少なくとも１つの防腐剤、例えばエチルおよびｎ－プロピル ｐ－ヒドロキシベンゾエートなど；少なくとも１つの着色剤；少なくとも１つの香味剤；および／または少なくとも１つの甘味剤、例えば、これらに限定はされないが、スクロース、サッカリン、およびアスパルテームなども含むことができる。

【００８４】

油性懸濁液は、例えば、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物および／または少なくとも１つのその薬学的に許容可能な塩を、例えば、落花生油；オリーブ油；ゴマ油；およびココナッツ油などの植物油；または例えば液体パラフィンなどの鉱油のいずれかに懸濁させることによって製造することができる。油性懸濁液はまた、例えば蜜蝋；固形パラフィン；およびセチルアルコールなどの少なくとも１つの濃化剤を含むことができる。口当たりの良い油性懸濁液を提供するため、前記で既に記載された少なくとも１つの甘味剤、および／または少なくとも１つの香味剤を、油性懸濁液に加えることができる。油性懸濁液はさらに、これらに限定はされないが、例えば、抗酸化剤、例えばブチルヒドロキシアニソール、およびアルファ－トコフェロールなどの、少なくとも１つの防腐剤を含むことができる。

【００８５】

分散性散剤および顆粒は、例えば、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物および／または少なくとも１つのその薬学的に許容可能な塩を、少なくとも１つの分散および／または湿潤剤；少なくとも１つの懸濁化剤；および／または少なくとも１つの防腐剤を混合するこ

とによって製造することができる。適切な分散剤、湿潤剤および懸濁化剤は、前記で既に記述されている。防腐剤の例としては、これらに限定はされないが、例えば、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸が挙げられる。さらに、分散性散剤および顆粒はまた、これらに限定はされないが、例えば、甘味剤；風味剤；および着色剤などの少なくとも１つの賦形剤を含むことができる。

【００８６】

少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物および／または少なくとも１つのその薬学的に許容可能な塩のエマルジョンは、例えば、水中油型エマルジョンとして製造することができる。式（Ｉ）の化合物を含むエマルジョンの油層は、既知の成分から既知の方法で構成されうる。油層は、これらに限定はされないが、例えば、植物油、例えばオリーブ油および落花生油など；鉱油、例えば液体パラフィンなど；およびそれらの混合物から得ることができる。層は乳化剤のみを含みうるが、少なくとも１つの乳化剤と、脂肪または油、または脂肪と油の両方との混合物を含みうる。適切な乳化剤としては、これらに限定はされないが、例えば、天然に存在するホスファチド、例えば大豆レシチン；脂肪酸、およびヘキシトール無水物に由来するエステルまたは部分エステル、例えばソルビタンモノオレートなど；および部分エステルとエチレンオキシドの縮合物、例えば、ポリオキシエチレンソルビタンモノオレエートなどが挙げられる。好ましくは、親水性乳化剤は、安定化剤として働く親油性乳化剤と共に含まれる。油および脂肪の両方を含むのもまた好ましい。合わせて、安定化剤を含む、または含まない乳化剤は、いわゆる乳化ワックスを構成し、油および脂肪を含むワックスは、クリーム製剤の油状分散層を形成する、いわゆる乳化軟膏基質を構成する。エマルジョンはまた、甘味剤、香味剤、防腐剤、および／または抗酸化剤を含むことができる。本開時の製剤における、使用に適切な乳化剤およびエマルジョン安定化剤としては、単体で、またはワックスもしくは当技術分野において周知の他の物質と共に、Ｔｗｅｅｎ６０、Ｓｐａｎ８０、セトステアリルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル、ラウリル硫酸ナトリウム、ジステアリン酸グリセリルが挙げられる。

【００８７】

式（Ｉ）の化合物および／またはその少なくとも１つの薬学的に許容可能な塩はまた、例えば、任意の薬学的に許容可能な、適切な注入可能な形態において、静脈内、皮下、および／または筋肉内に送達されることができる。注入可能な形態の例としては、これらに限定はされないが、例えば、許容可能な溶剤および溶媒を含む無菌水溶液、例えば水、リンガー溶液および等張塩化ナトリウム溶液など；無菌水中油型エマルジョン；および水性または油性懸濁液などが挙げられる。

【００８８】

非経口投与のための製剤は、水性または非水性の等張無菌注入溶液または懸濁液の形態でありうる。これらの溶液および懸濁液は、経口投与のための製剤において使用するために記載された１つ以上の担体もしくは希釈剤を用いて、または他の適切な分散もしくは湿潤剤および懸濁化剤を用いて、無菌散剤または顆粒から合成されうる。化合物は水、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、エタノール、トウモロコシ油、綿実油、ピーナツ油、ゴマ油、ベンジルアルコール、塩化ナトリウム、トラガントガム、および／または様々な緩衝液に溶解されうる。他のアジュバンドおよび投与形態は、薬学分野において十分におよび広く知られている。活性成分はまた、食塩水、デキストロース、または水などの適切な担体を含む、またはシクロデキストリン（すなわちＣａｐｔｉｓｏｌ）、共溶媒可溶化剤（すなわちプロピレングリコール）、またはミセル可溶化剤（すなわちＴｗｅｅｎ８０）を含む組成物として、注射によって投与されうる。

【００８９】

無菌注入可能製剤はまた、例えば１，３－ブタンジオール中の溶液として、非毒性、非経口の許容可能な希釈剤または溶媒中の、無菌注入可能溶液または懸濁液でありうる。用いられうる許容可能な溶剤および溶媒の中には、水、リンガー溶液および等張塩化ナトリウム溶液がある。さらに、無菌不揮発性油は、溶媒として、または懸濁溶剤として従来用

いられる。この目的のために、合成モノまたはジグリセリドなどの任意の混合不揮発性油が用いられうる。さらに、オレイン酸などの脂肪酸は、注入可能な製剤において使用される。

【００９０】

無菌、注入可能、水中油型マイクロエマルジョンは、例えば、１）例えば、ダイズ油およびレシチンの混合物のなどの油相中に、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物を溶解させること；２）式（Ｉ）を含む油相を、水およびグリセロール混合物と混合すること；並びに３）マイクロエマルジョンを形成させるために、当該組み合わせを処理することによって製造することができる。

【００９１】

無菌水性または油性懸濁液は、当技術分野において既知の方法に従って合成することができる。例えば、無菌水性溶液または懸濁液は、非毒性、非経口の許容可能な希釈剤または溶媒、例えば、１，３－ブタンジオールなどと製剤化することができ；無菌油性懸濁液は、例えば、無菌不揮発性油、例えば合成モノまたはジグリセリドなどの、無菌、非毒性の許容可能な溶媒または懸濁溶剤；並びに、例えばオレイン酸などの脂肪酸と製剤化することができる。

【００９２】

本開示の医薬組成物において用いられる、薬学的に許容可能な担体、アジュバント、および溶剤としては、これらに限定はされないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ｄ－アルファ－トコフェロールポリエチレングリコール１０００スクシネートなどの自己乳化型薬物送達システム（ＳＥＤＤＳ）、Ｔｗｅｅｎなどの製剤形態に用いられる界面活性剤、ＣＲＥＭＯＰＨＯＲ界面活性剤（ＢＡＳＦ）などのポリエトキシ化ヒマシ油、または他の同様のポリマー性送達マトリクス、ヒト血清アルブミンなどの血清タンパク質、リン酸、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウムなどの緩衝液物質、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素二カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイドシリカ、三ケイ酸マグネシウムなどの塩または電解質、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリル酸、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられる。アルファー、ベーター、およびガンマ－シクロデキストリンなどのシクロデキストリン、または２－および３－ヒドロキシプロピル－シクロデキストリンなどのヒドロキシアルキルシクロデキストリンなどの化学修飾誘導体はまた、有利には、本明細書に記載される式で示される化合物の送達を向上させるために用いられうる。

【００９３】

本開示の薬学的に活性な化合物は、ヒトおよび他の哺乳動物などの患者に投与するための薬剤を製造するための、従来の方法に従って処理することができる。医薬組成物は、安定化などの従来の薬学的操作を受けてもよく、および／または防腐剤、安定化剤、湿潤剤、乳化剤、緩衝液などの、従来のアジュバントを含んでもよい。錠剤および丸薬はさらに、腸溶性コーティングとともに製造することができる。そのような組成物はまた、湿潤剤、甘味剤、風味剤、および香味剤などのアジュバントを含んでもよい。

【００９４】

投与される化合物の分量、並びに本開示の化合物および／または組成物による疾患状態の治療のための用量レジメンは、対象の年齢、体重、性別、病状、疾患の種類、疾患の重症度、投与経路および頻度、並びに用いられる特定の化合物などの様々な因子によって変化する。このように、用量レジメンは広く変化しうるが、標準的な方法を用いて規定通りに決定することができる。約０．００１から１００ｍｇ／ｋｇ体重、好ましくは、約０．００２５から約５０ｍｇ／ｋｇ体重の間、最も好ましくは、約０．００５から１０ｍｇ／ｋｇ体重の１日用量が適切でありうる。１日用量は、１日あたり１から４回の用量において投与することができる。他の投与スケジュールとしては、１週間に１回投与、および２日に１回投与のサイクルなどが挙げられる。

【００９５】
治療目的のために、本開示の活性化合物は通常、適応する投与経路に適切な１つ以上のアジュバントと組み合わされる。経口投与される場合、化合物は、ラクトース、スクロース、デンプン粉末、アルカノン酸のセルロースエステル、セルロースアルキルエステル、タルク、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム、酸化マグネシウム、リン酸および硫酸のナトリウムおよびカルシウム塩、ゼラチン、アカシアガム、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、並びに／またはポリビニルアルコールと混合されてもよく、次いで、簡便な投与のために製剤化またはカプセル化されてもよい。そのようなカプセルまたは錠剤は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース中の活性化合物の分散液中に提供されうる放出制御製剤を含みうる。

【００９６】
本開示の医薬組成物は、少なくとも１つの式（Ｉ）の化合物および／または少なくとも１つのその薬学的に許容可能な塩、および適宜、任意の薬学的に許容可能な担体、アジュバントおよび溶剤から選択されるさらなる薬剤を含む。本開示の代替組成物は、本明細書に記載の式（Ｉ）の化合物またはそのプロドラッグ、および薬学的に許容可能な担体、アジュバント、または溶剤を含む。

【００９７】
本開示の化合物は、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１タンパク質／タンパク質を阻害し、ＰＤ－Ｌ１遮断を引き起こす。ＰＤ－Ｌ１の遮断は、ヒトなどの哺乳動物における癌細胞および感染症に対する免疫応答を増強することができる。

【００９８】
ある局面において、本開示は癌性腫瘍の成長を阻害するような、式（Ｉ）の化合物またはその塩を用いた、対象のインビボでの治療に関する。式（Ｉ）の化合物またはその塩は、癌性腫瘍の成長を阻害するためのみに用いられうる。あるいは、式（Ｉ）の化合物またはその塩は、以下に記載されるような他の免疫原性剤または標準的な癌治療と併用して用いられうる。

【００９９】
ある実施態様において、本開示は、対象に治療上の有効量の式（Ｉ）の化合物またはその塩を投与することを含む、対象における腫瘍細胞の成長を阻害する方法を提示する。

【０１００】
ある実施態様において、治療を必要とする患者に、治療上の有効量の式（Ｉ）の化合物またはその塩を投与することを含む、癌の治療のための方法を提示する。癌の例としては、本開示の化合物を用いてその成長が阻害されうるものが挙げられ、典型的には免疫療法に応答する癌が挙げられる。治療のための好ましい癌の限定されない例としては、黒色腫（例えば、転移性悪性黒色腫）、腎臓癌（例えば、明細胞癌）、前立腺癌（例えば、ホルモン抵抗性前立腺癌）、乳癌、大腸癌、および肺癌（例えば、非小細胞性肺癌）が挙げられる。さらに、本開示は、本開示の化合物を用いてその増殖が阻害されうる難治性または再発性の悪性腫瘍を含む。

【０１０１】
本開示の方法を用いて治療されうる他の癌の例としては、骨肉腫、膵臓癌、皮膚癌、頭部または頸部癌、皮膚または眼内悪性黒色腫、子宮癌、卵巣癌、大腸癌、肛門部癌、胃癌、精巣癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、非ホジキンリンパ腫、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟部組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、急性骨髄性白血病、慢性骨髄性白血病、急性リンパ芽球性白血病、慢性リンパ性白血病などの慢性または急性白血病、小児固形腫瘍、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓または尿道癌、腎盂癌、中枢神経系腫瘍（ＣＮＳ）、中枢神経形原発リンパ腫、腫瘍血管形成、脊髄腫瘍、脳幹グリオーマ、下垂体腺腫、カポジ肉腫、類表皮癌、扁平上皮癌、Ｔ－細胞リンパ腫、アスベストによって誘発されるものなどの環境発癌、および前記癌の組み合わせが挙げられる。本開示はまた、転移癌、特にＰＤ－Ｌ１を発現している転移癌の治療に有用である（Ｉｗａｉ ｅｔ ａｌ．（２００５） Ｉｎｔ． Ｉｍｍｕｎ

ｏｌ．１７：１３３－１４４）。
【０１０２】
適宜、式（Ｉ）の化合物またはその塩は、癌性細胞、精製した腫瘍抗原（組み換えタンパク質、ペプチドおよび炭水化物分子など）、細胞、および免疫刺激性サイトカインをコードする遺伝子を導入した細胞などの、他の免疫原性剤と組み合わせることができる（Ｈｅ ｅｔ ａｌ（２００４）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．１７３：４９１９－２８）。用いることのできる腫瘍ワクチンの限定されない例としては、ｇｐ１００、ＭＡＧＥ抗原、Ｔｒｐ－２、ＭＡＲＴ１および／もしくはチロシナーゼのペプチドなどの黒色腫抗原、またはサイトカインＧＭ－ＣＳＦを発現するように遺伝子導入した腫瘍細胞が挙げられる。
【０１０３】
ヒトにおいて、いくつかの腫瘍は、黒色腫のように免疫原性を示す。ＰＤ－Ｌ１遮断によってＴ細胞活性化の閾値を上昇させることによって、腫瘍応答が宿主中で活性化することが予測される。
【０１０４】
ＰＤ－Ｌ１遮断は、ワクチン接種プロトコルと組み合わせることができる。腫瘍に対するワクチン接種についての多くの実験的な戦略が考案されてきた（Ｒｏｓｅｎｂｅｒｇ，Ｓ．，２０００，Ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔ ｏｆ Ｃａｎｃｅｒ Ｖａｃｃｉｎｅｓ，ＡＳＣＯ Ｅｄｕｃａｔｉｏｎａｌ Ｂｏｏｋ Ｓｐｒｉｎｇ：６０－６２；Ｌｏｇｏｔｈｅｔｉｓ，Ｃ．，２０００，ＡＳＣＯ Ｅｄｕｃａｔｉｏｎａｌ Ｂｏｏｋ Ｓｐｒｉｎｇ：３００－３０２；Ｋｈａｙａｔ，Ｄ．２０００，ＡＳＣＯ Ｅｄｕｃａｔｉｏｎａｌ Ｂｏｏｋ Ｓｐｒｉｎｇ：４１４－４２８；Ｆｏｏｎ，Ｋ．２０００，ＡＳＣＯ Ｅｄｕｃａｔｉｏｎａｌ Ｂｏｏｋ Ｓｐｒｉｎｇ：７３０－７３８を参照されたい；また、Ｒｅｓｔｉｆｏ，Ｎ．ａｎｄ Ｓｚｎｏｌ，Ｍ．，Ｃａｎｃｅｒ Ｖａｃｃｉｎｅｓ，Ｃｈ．６１，ｐｐ．３０２３－３０４３ ｉｎ ＤｅＶｉｔａ，Ｖ．ｅｔ ａｌ．（ｅｄｓ．），１９９７，Ｃａｎｃｅｒ：Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ．Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎも参照されたい）。これらの戦略の１つでは、自己または同種間の腫瘍細胞を用いて、ワクチンを製造する。これらの細胞性ワクチンは、腫瘍細胞が形質転換されてＧＭ－ＣＳＦを発現する場合に最も有効であることが示されている。ＧＭ－ＣＳＦは腫瘍ワクチン接種のための抗原提示の強力な活性因子であることが示されている（Ｄｒａｎｏｆｆ ｅｔ ａｌ．（１９９３）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９０：３５３９－４３）。
【０１０５】
様々な腫瘍における遺伝子発現、および大規模遺伝子発現パターンの研究によって、いわゆる腫瘍特異抗原の定義が導かれた（Ｒｏｓｅｎｂｅｒｇ，ＳＡ（１９９９）Ｉｍｍｕｎｉｔｙ １０：２８１－７）。多くの場合において、これらの腫瘍特異抗原は、腫瘍および腫瘍が生じる細胞において発現する分化抗原、例えば、抗原ｇｐ１００、ＡＧＥ抗原およびＴｒｐ－２である。さらに重要なことに、これらの抗原の多くは、宿主に存在する腫瘍特異Ｔ細胞の標的であると示すことができる。ＰＤ－Ｌ１遮断は、これらのタンパク質に対する免疫応答を生じさせるために、腫瘍において発現される組み換えタンパク質および／またはペプチドの集合体と組み合わせて用いられうる。これらのタンパク質は通常、免疫系によって自己抗原と見なされ、そのため、それらに寛容である。腫瘍抗原としてはまた、染色体のテロメアの合成に必要であり、ヒトの癌の８５％より多くに、および体細胞組織の限定された数のみにおいて発現するタンパク質テロメラーゼが挙げられる（Ｋｉｍ，Ｎ ｅｔ ａｌ．（１９９４）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２６６：２０１１－２０１３）。（これらの体細胞組織は、様々な方法で免疫攻撃から保護されうる）。腫瘍抗原はまた、タンパク質配列を変化させる、または２つの無関係の配列（例えば、フィラデルフィア染色体のｂｃｒ－ａｂｌ）間の融合タンパク質を生じる体細胞突然変異による、癌細胞において発現する「ネオアンチゲン」、またはＢ細胞腫瘍からのイディオタイプでもありうる。
【０１０６】

他の腫瘍ワクチンとしては、ヒトパピローマウイルス（ＨＩＶ）、肝炎ウイルス（ＨＢＶ、ＨＤＶおよびＨＣＶ）およびカポジヘルペス肉腫ウイルス（ＫＨＳＶ）などの、ヒト癌細胞に関連するウイルスからのタンパク質が挙げられうる。ＰＤ－Ｌ１遮断と並行して用いられうる腫瘍特異抗原の別の形態は、腫瘍組織そのものから単離した、精製された熱ショックタンパク質（ＨＳＰ）である。これらの熱ショックタンパク質は、腫瘍細胞からのタンパク質の断片を含み、これらのＨＳＰは、腫瘍免疫を誘発するために、抗原提示細胞に高効率で送達される（Ｓｕｏｔ，Ｒ ＆ Ｓｒｉｖａｓｔａｖａ，Ｐ（１９９５）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２６９：１５８５－１５８８；Ｔａｍｕｒａ，Ｙ．ｅｔ ａｌ．（１９９７）Ｓｃｉｅｎｃｅ ２７８：１１７－１２０）。

【０１０７】

樹状細胞（ＤＣ）は、抗原特異的応答を予備刺激するために用いることのできる、強力な抗原提示細胞である。ＤＣはエクスビボで生産し、様々なタンパク質およびペプチド抗原、並びに腫瘍細胞抽出物と共に導入することができる（Ｎｅｓｔｌｅ，Ｆ．ｅｔ ａｌ．（１９９８）Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ４：３２８－３３２）。ＤＣはまた、遺伝的手段によって導入されてもよく、これらの腫瘍抗原もまた発現する。ＤＣはまた、免疫付与のため、腫瘍細胞に直接融合される（Ｋｕｇｌｅｒ，Ａ．ｅｔ ａｌ．（２０００）Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ ６：３３２－３３６）。ワクチン接種の方法として、ＤＣ免疫化をＰＤ－Ｌ１遮断と効率的に組み合わせて、さらに強力な抗腫瘍応答を活性化することができる。

【０１０８】

ＰＤ－Ｌ１遮断はまた、標準的な癌治療と組み合わせてもよい。ＰＤ－Ｌ１遮断は、化学療法レジメンと効率的に組み合わされうる。これらの例において、投与される化学療法剤の用量を減少させることが可能でありうる（Ｍｏｋｙｒ，Ｍ．ｅｔ ａｌ．（１９９８）Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ５８：５３０１－５３０４）。これらの組み合わせの例としては、本開示の化合物と、黒色腫の治療のためのダカルバジンとの組み合わせが挙げられる。このような組み合わせの別の例としては、本開示の化合物と、黒色腫の治療のためのインターロイキン－２（ＩＬ－２）との組み合わせが挙げられる。ＰＤ－Ｌ１遮断および化学療法の組み合わせ使用の背後にある科学的な根拠は、大半の化学療法化合物の細胞毒性効果によってもたらされる細胞死によって、抗原提示経路における腫瘍抗原の量を増加しうることである。細胞死によるＰＤ－Ｌ１遮断と相乗しうる他の組み合わせ療法は、放射線、外科手術、およびホルモン遮断である。これらのプロトコルのそれぞれは、宿主中で腫瘍抗原源を生じる。血管形成阻害剤はまた、ＰＤ－Ｌ１遮断と組み合わされうる。血管形成の阻害によって、腫瘍抗原を宿主の抗原提示経路に供給しうる、腫瘍細胞死が生じる。

【０１０９】

本開示の化合物はまた、腫瘍細胞に対するＦｃアルファまたはＦｃガンマ受容体発現エフェクター細胞を標的にする二重特異性化合物と組み合わせて用いることができる（例えば、米国特許第５，９２２，８４５号および５，８３７，２４３号を参照されたい）。二重特異性化合物は、２つの別の抗原を標的にするために用いることができる。例えば、抗Ｆｃ受容体／抗腫瘍抗原（例えば、Ｈｅｒ－２／ｎｅｕ）二重特異性化合物は、腫瘍部位にマクロファージを標的化するために用いられている。この標的化は腫瘍特異応答をより効率的に活性化しうる。これらの応答のＴ細胞の武装は、ＰＤ－Ｌ１遮断の使用によって増強されるであろう。あるいは、抗原は、腫瘍抗原および樹状細胞特異的な細胞表面マーカーに結合する二重特異性化合物を使用することによって、ＤＣに直接送達されうる。

【０１１０】

腫瘍は、様々なメカニズムによって宿主の免疫監視を回避する。これらのメカニズムの多くは、腫瘍が発現する、免疫抑制性のタンパク質の不活性化によって克服しうる。これらの例としては、他のＴＧＦ－ベータ（Ｋｅｈｒｌ，Ｊ．ｅｔ ａｌ．（１９８６）Ｊ．Ｅｘｐ．Ｍｅｄ．１６３：１０３７－１０５０），ＩＬ－１０（Ｈｏｗａｒｄ，Ｍ．＆Ｏ’Ｇａｒｒａ，Ａ．（１９９２）Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ Ｔｏｄａｙ １３

：１９８－２００）、およびＦａｓリガンド（Ｈａｈｎｅ，Ｍ．ｅｔａｌ．（１９９６）Ｓｃｉｅｎｃｅ２７４：１３６３－１３６５）の範疇のものが挙げられる。これらの物質のそれぞれに結合し、阻害する阻害剤もまた、免疫抑制剤の効果を打ち消し、宿主による腫瘍免疫応答を促進するために、本開示の化合物と組み合わせで用いられうる。

【０１１１】

宿主の免疫応答を活性化する化合物を、ＰＤ－Ｌ１遮断と組み合わせて用いることができる。これらとしては、ＤＣ機能および抗原提示を活性化する樹状細胞表面上の分子が挙げられる。抗ＣＤ４０化合物は、ヘルパーＴ細胞活性を効果的に置換することができ（Ｒｉｄｇｅ，Ｊ．ｅｔａｌ．（１９９８）Ｎａｔｕｒｅ３９３：４７４－４７８）、ＰＤ－Ｌ１遮断と併用して用いることができる（Ｉｔｏ，Ｎ．ｅｔａｌ．（２０００）Ｉｍｍｕｎｏｂｉｏｌｏｇｙ２０１（５）５２７－４０）。ＣＴＬＡ－４（例えば、米国特許第５，８１１，０９７号）、ＯＸ－４０（Ｗｅｉｎｂｅｒｇ，Ａ．ｅｔａｌ．（２０００）Ｉｍｍｕｎｏｌ１６４：２１６０－２１６９）、４－１ＢＢ（Ｍｅｌｅｒｏ，Ｉ．ｅｔａｌ．（１９９７）Ｎａｔｕｒｅ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ３：６８２－６８５（１９９７）、およびＩＣＯＳ（Ｈｕｔｌｏｆｆ，Ａ．ｅｔａｌ．（１９９９）Ｎａｔｕｒｅ３９７：２６２－２６６）などの、Ｔ細胞共刺激分子に対する活性化化合物はまた、Ｔ細胞活性化の程度の上昇をもたらしうる。

【０１１２】

骨髄移植は現在、様々な造血系起源の腫瘍の治療に用いられる。移植片対宿主病はこの治療の結果であるが、移植片対腫瘍反応から治療上の便益が得られうる。ＰＤ－Ｌ１遮断は、ドナー移植腫瘍特異的Ｔ細胞の有効性を高めるために使用することができる。

【０１１３】

本開示の他の方法は、特定の毒素または病原体に曝された患者を治療するために用いられる。したがって、本開示の別の局面は、対象に治療上の有効量の式（Ｉ）の化合物またはその塩を投与することを含む、対象における感染性疾患の治療方法を提示する。

【０１１４】

前記の腫瘍への適用と同様に、式（Ｉ）の化合物またはその塩を単体で、またはワクチンとの組み合わせにおけるアジュバントとして、病原体、毒素、および自己抗原に対する免疫応答を刺激するために用いることができる。この治療方法が特に有用でありうる病原体の例としては、現在有効なワクチンが存在しない病原体、または従来のワクチンが完全に有効とはいえない病原体が挙げられる。これらとしては、限定はされないが、ＨＩＶ、肝炎（Ａ、Ｂ、ＣまたはＤ）、インフルエンザ、ヘルペス、ジアルジア、マラリア、リーシュマニア、黄色ブドウ球菌、緑膿菌が挙げられる。ＰＤ－Ｌ１遮断は、感染の過程で変化した抗原を提示するＨＩＶなどの、薬剤によって確立された感染に対して特に有効である。これらの新規エピトープは投与時に異物として認識され、そのためＰＤ－１を介した負のシグナルに弱められない強力なＴ細胞応答を引き起こす。

【０１１５】

本開示の方法によって治療可能な感染を引き起こす病原性ウイルスのいくつかの例としては、ＨＩＶ、肝炎（Ａ、Ｂ、Ｃ、またはＤ）、ヘルペスウイルス（例えば、ＶＺＶ、ＨＳＶ－１、ＨＡＶ－６、ＨＨｖ－７、ＨＨＶ－８、ＨＳＶ－２、ＣＭＶ、およびエプスタイン・バールウイルス）、アデノウイルス、インフルエンザウイルス、フラビウイルス、エコーウイルス、ライノウイルス、コクサッキーウイルス、コロナウイルス、呼吸器多核体ウイルス、ムンプスウイルス、ロタウイルス、麻疹ウイルス、風疹ウイルス、パルボウイルス、ワクチニアウイルス、ＨＴＬＶウイルス、デングウイルス、パピローマウイルス、伝染性軟属腫ウイルス、ポリオウイルス、ラブドウイルス、ＪＣウイルスおよびアルボウイルス性脳炎ウイルスが挙げられる。

【０１１６】

本開示の方法によって治療可能な感染を引き起こす病原性細菌のいくつかの例としては、クラミジア、リケッチア細菌、マイコバクテリア、ブトウ球菌、レンサ球菌、肺炎球菌、髄膜炎菌およびコノコッキ（ｃｏｎｏｃｏｃｃｉ）、クレブシエラ、プロテウス、セラ

チア、シュードモナス、レジオネラ、ジフテリア、サルモネラ、桿菌、コレラ、破傷風、ボツリヌス、炭疽菌、ペスト、レプトスピラ、およびライム病菌が挙げられる。

【０１１７】

本開示の方法によって治療可能な感染を引き起こす病原性真菌のいくつかの例としては、カンジタ（アルビカンス、クルセイ、グラブラータ、トロピカリス、など）、クリプトコッカス・ネオファルマンス、アスペルギルス（フミガーツス、ニジェール、など）、ケカビ属（ムコール、アブシジア、リゾプス）、スポロトリックス・シェンキイ、ブラストミセス・デルマチチジス、パラコクシジオイデス・ブラジリエンシス、コクシジオイデス・イミチスおよびヒストプラズマ・カプスラーツムが挙げられる。

【０１１８】

本開示の方法によって治療可能な感染を引き起こす病原性寄生虫のいくつかの例としては、赤痢アメーバ、大腸バランチジウム、ネグレリア・フォーレリ、アカントアメーバ種、ジアルジア、クリプトスポリジウム種、ニューモシスチス・カリニ、３日熱マラリア病原虫、バベシア・ミクロチ、トリパノソーマ・ブルーセイ、トリパノソーマ・クルーズ、リーシュマニア・ドノバン、トキソプラズマ・ゴンディイ、およびニッポストロンジラス・ブラジリエンシスが挙げられる。

前記の方法の全てにおいて、ＰＤ－Ｌ１遮断は、サイトカイン療法（例えば、インターフェロン、ＧＭ－ＣＳＦ、Ｇ－ＣＳＦ、ＩＬ－２）、または腫瘍抗原の提示を促進するために用いられる二重特異性抗体療法（例えば、Ｈｏｌｌｉｇｅｒ（１９９３） Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ ９０：６４４４－６４４８；Ｐｏｌｊａｋ（１９９４） Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ ２：１１２１－１１２３を参照されたい）、ワクチン、または遺伝子発現を変化させる薬剤のなどの、他の免疫療法の形態と組み合わせることができる。

【０１１９】

本開示の化合物は、自己免疫性応答を誘発し、増大させうる。実際に、腫瘍細胞およびペプチドワクチンを用いた抗腫瘍応答の誘導によって、多くの抗腫瘍応答が、抗自己反応（前記のＥｌｓａｓ ｅｔ ａｌ．における、抗ＣＴＬＡ－４＋ＧＭ－ＣＳＦ修飾Ｂ１６黒色腫において観察された色素脱失）；Ｔｒｐ－２ワクチン接種マウスにおける色素脱失（Ｏｖｅｒｗｉｊｋ，Ｗ．ｅｔ ａｌ．（１９９９）Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．Ｕ．Ｓ．Ａ．９６：２９８２－２９８７）；ＴＲＡＭＰ腫瘍細胞ワクチンによって引き起こされる自己免疫性前立腺炎（前記のＨｕｒｗｉｔｚ，Ａ．（２０００））、黒色腫ペプチド抗原ワクチンおよびヒト臨床試験において観測される白斑（Ｒｏｓｅｎｂｅｒｇ，ＳＡ ａｎｄ Ｗｈｉｔｅ，ＤＥ（１９９６）Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｔｈｅｒ Ｅｍｐｈａｓｉｓ Ｔｕｍｏｒ Ｉｍｍｕｎｏｌ １９（１）：８１－４）に関連していることが明らかになった。

【０１２０】

そのため、疾患治療のためのこれらの自己タンパク質に対する免疫応答を効率的に生じさせるためのワクチン接種プロトコルを考案するために、様々な自己タンパク質と組み合わせて抗ＰＤ－Ｌ１遮断を用いることを考えることができる。例えば、アルツハイマー病は、脳におけるアミロイド沈着物中のＡ．ベータ．ペプチドの不適切な蓄積に関連し；アミロイドに対する抗体応答は、これらのアミロイド沈着物を除去することができる（Ｓｃｈｅｎｋ ｅｔ ａｌ．，（１９９９）Ｎａｔｕｒｅ ４００：１７３－１７７）。

【０１２１】

他の自己タンパク質はまた、アレルギーおよび喘息、並びにリウマチ性関節炎についてのＴＮＦ．アルファの治療のためのＩｇＥなどの標的として用いられうる。最終的に、様々なホルモンに対する抗体応答は、式（Ｉ）の化合物またはその塩の使用によって誘導されうる。生殖ホルモンに対する中和抗体応答は、避妊のために用いられうる。特定の腫瘍の増殖に必要な、ホルモンおよび他の可溶性因子に対する中和抗体応答はまた、可能なワクチンの標的として考えられうる。

【０１２２】

抗ＰＤ－Ｌ１抗体の使用についての前記の類似の方法は、治療上の自己免疫性応答の誘発に用いられ、アルツハイマー病におけるＡ．ベータなどの、アミロイド沈着物、ＴＮＦアルファなどのサイトカイン、およびＩｇＥなどの他の自己抗原の不適切な蓄積を有する患者を治療することができる。

【０１２３】

本開示の化合物は、式（Ｉ）の化合物またはその塩を、対象の抗原（例えばワクチン）と共投与することによって、抗原特異的な免疫応答を刺激するために用いられうる。従って、別の局面において、本開示は、対象において抗原に対する免疫応答を増強させるような（ｉ）抗原；および（ｉｉ）式（Ｉ）の化合物またはその塩を、対象に投与することを含む、対象において抗原に対する免疫応答を増強させる方法を提示する。抗原は、例えば腫瘍抗原、ウイルス抗原、細菌抗原、または病原体からの抗原でありうる。そのような抗原の限定されない例としては、前記の腫瘍抗原（または腫瘍ワクチン）、または前記のウイルス、細菌または他の病原体からの抗原などの前記の節で記述されたものが挙げられる。

【０１２４】

前記のように、本開示の化合物は、１つ以上の他の治療剤、例えば細胞毒性剤、放射毒性剤、または免疫抑制剤と共に併用投与されうる。本開示の化合物は、他の治療剤の前、後または同時に投与されてもよく、あるいは他の既知の治療、例えば抗癌療法、例えば放射線療法と併用されてもよい。そのような治療剤としては、とりわけ、ドキソルビシン（アドリアマイシン）、シスプラチン 硫酸ブレオマイシン、カルムスチン、クロラムブシル、ダカルバジンおよびシクロホスファミド ヒドロキシ尿素などの、それ自体が患者に対して毒性または準毒性であるレベルでのみ有効である抗腫瘍剤などが挙げられる。シスプラチンは４週間に１回、１００ｍｇ／用量として静脈内投与され、アドリアマイシンは２１日に１回、６０－７５ｍｇ／ｍＬで静脈内投与される。式（Ｉ）の化合物またはその塩を、化学療法剤と共投与することによって、ヒト腫瘍細胞に細胞毒性効果をもたらす異なる機構を介して作用する２つの抗癌剤が提供される。そのような共投与によって、薬物に対する耐性の発達、または抗体に対して不活性化されうる腫瘍細胞の抗原性の変化による問題を解決することができる。

【０１２５】

また、本開示の範囲内には、式（Ｉ）の化合物またはその塩、および使用説明書を含むキットがある。キットはさらに、少なくとも１つの追加の試薬を含みうる。キットは一般に、キットの内容物の意図する使用を示すラベルを含む。用語、ラベルは、キットにおいて、またはキットと共に提供される、またはキットに添付されている、任意の書面または記録を含む。

【０１２６】

前記の他の治療剤は、本開示の化合物との組み合わせで用いられる場合、例えば、Ｐｈｙｓｉｃｉａｎｓ’ Ｄｅｓｋ Ｒｅｆｅｒｅｎｃｅ（ＰＤＲ）において示される分量において、または当業者によって決定される他の量で用いられうる。本開示の方法において、そのような他の治療剤は、本発明の化合物の投与よりも前、同時、または後に投与されうる。

【０１２７】

ある実施態様において、式（Ｉ）の化合物は、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１均一性時間分解蛍光（ＨＴＲＦ）結合アッセイによって測定して２０μＭ以下、例えば、０．４８から２０μＭのIC_{50}値で、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１相互作用を阻害する。

【０１２８】

本発明は、さらに以下の実施例において定義される。当然のことながら、実施例は例示のためにのみ示される。前記の議論および実施例から、当業者は本発明の本質的な特徴を確認することができ、その本質および範囲から逸脱することなく、様々な変化および改変を行い、様々な使用および条件に本発明を適応させることができる。結果として、本発明は以下に記載される例示的な実施例に限定されるのではなく、本明細書に付属の特許請求

の範囲によって規定される。

【０１２９】

本明細書で用いられる以下の用語は、以下に示す意味を有する：ＴＨＦはテトラヒドロフラン、ｍｉｎは分、ｒｔまたはＲＴまたはＲｔは室温または保持時間（文脈によって決定する)、ｈまたはｈｒは時間、ＥｔＯＡｃは酢酸エチル、ＤＣＭはジクロロメタン、Ｍｅはメチル、ＭｅＯＨはメタノール、ＤＭＦはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ＤＭＳＯはジメチルスルホキシド、ＴＦＡはトリフルオロ酢酸、ＤＩＰＥＡはジイソプロピルエチルアミン、ＴＢＴＵはＯ－ベンゾトリアゾール－１－イル－１，１，３，３－テトラメチルウロニウムトテラフルオロボラート、ｈｅｘはヘキサン、Ｄｉｂａｌ－ＨまたはＤＩＢＡＬ－Ｈはジイソブチルアルミニウムハイドライド、Tf_2Oはトリフルオロメタンスルホン無水物、ｐ－ＴｓＯＨはパラ－トリスルホン酸、ＤＡＳＴは（ジエチルアミノ）硫黄トリフルオライド、ＥｔＯＨはエタノール、ｄｐｐｆは１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、Ｐｈはフェニル、ＤＩＡＤはジエチルアゾジカルボキシレート、ＴＢＳはトリ－ブチルシリル、ＡＣＮまたはＭｅＣＮはアセトニトリル、ＴＥＡはトリエチルアミン、ＯＡｃはアセテート、ＡｃＯＨは酢酸、ｓａｔ’ｅｄまたはｓａｔ’ｄは飽和、ＤＣＥはジクロロエタン。

【実施例】

【０１３０】

実施例１００１から１０８７は以下に記載されるように合成した。

ＬＣ－ＭＳ法

条件Ｎ－１：

カラム＝Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ、２．０Ｘ５０ｍｍ、３μｍ

開始％Ｂ＝０；終了％Ｂ＝１００

勾配時間＝４分；停止時間＝５分

流速＝０．８ｍＬ／分；波長＝２２０ｎｍ

溶媒Ａ＝１０％メタノール／９０％水中の０．１％ＴＦＡ

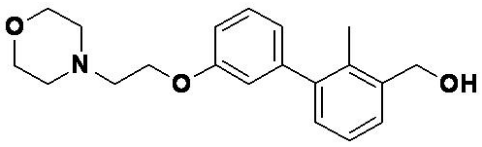
溶媒Ｂ＝９０％メタノール／１０％水中の０．１％ＴＦＡ

オーブン温度＝４０℃

【０１３１】

中間体：（２－メチル－３’－（２－モルホリノエトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メタノール

【化３４】



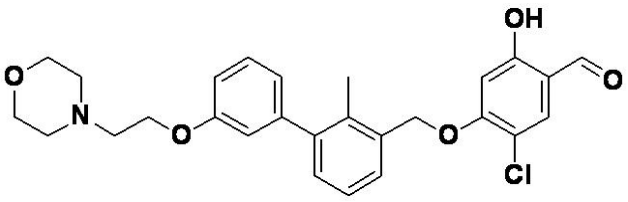
４－（２－（３－ブロモフェノキシ）エチル）モルホリン（０．４０４ｇ、１．４１１ｍｍｏｌ）および（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）メタノール（０．３５ｇ、１．４１１ｍｍｏｌ）のＴＨＥ（７ｍＬ）中の混合物、並びに０．５Ｍのリン酸三カリウム（７．０８ｍｌ、３．５４ｍｍｏｌ）水溶液を、N_2散布下で、１５分間攪拌し、次いで、第二世代ＸＰｈｏｓ触媒前駆体（０．０３３ｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を加え、散布を１０分間継続した。反応混合物を室温、N_2下で１６時間攪拌した。反応液をＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黒色の油状物を得て、シリカゲルカラム（０－２０％ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）で精製し、（２－メチル－３’－（２－モルホリノエトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メタノール（０．４ｇ、１．２２２ｍｍｏｌ、収率８７％）を得た。LC/MS（条件N－1）：[M＋H]$^+$ 328.3，RT（保持時間）＝ 2.67分。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 7.43 － 7.37 (m, 1H), 7.32 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.28 － 7.23 (m, 1H), 7.22 － 7.17 (m, 1H), 6.94 － 6.87

(m, 2H), 6.85 (dd, J＝2.3, 1.8 Hz, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.15 (t, J＝5.8 Hz, 2H), 3.79 － 3.69 (m, 4H), 2.83 (t, J＝5.6 Hz, 2H), 2.64 － 2.55 (m, 4H), 2.25 (s, 3H).

【０１３２】

中間体：５－クロロ－２－ヒドロキシ－４－（（２－メチル－３’－（２－モルホリノエトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒド

【化３５】

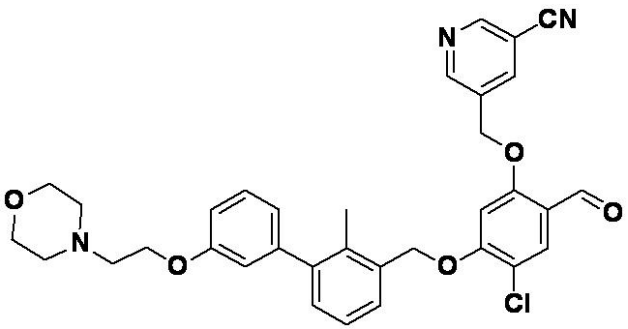


（２－メチル－３’－（２－モルホリノエトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メタノール（０．２ｇ、０．６１１ｍｍｏｌ）、５－クロロ－２，４－ジヒドロキシベンズアルデヒド（０．１１６ｇ、０．６７２ｍｍｏｌ）、およびトリフェニルホスフィン（０．１９２ｇ、０．７３３ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（５ｍｌ）中の溶液に、ＴＨＦ（２ｍＬ）中のジイソプロピルアゾジカルボキシレート（０．１４４ｍｌ、０．７３３ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。得られた混合物を室温で１６時間攪拌した。溶媒をＥｔＯＡｃおよび飽和ＮａＨＣＯ$_3$で希釈し、有機層を飽和ＮａＣｌで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィー（０－１０％ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）で精製し、５－クロロ－２－ヒドロキシ－４－（（２－メチル－３’－（２－モルホリノエトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒド（０．１５ｇ、０．３１１ｍｍｏｌ、収率５１．０％）を得た。LC/MS (条件N－1): $[M+H]^+$ 482.3, RT ＝ 3.629分。

【０１３３】

中間体：５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３’－（２－モルホリノエトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３６】



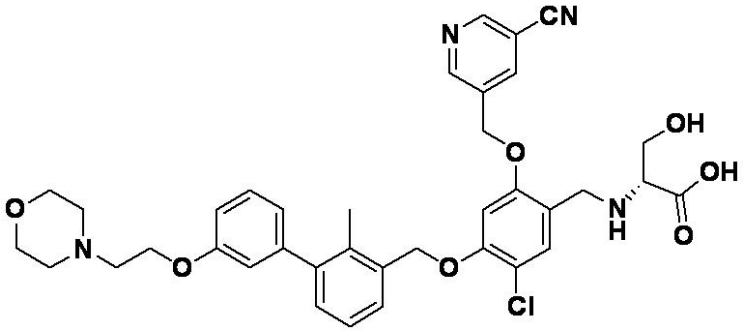
５－クロロ－２－ヒドロキシ－４－（（２－メチル－３’－（２－モルホリノエトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒド（０．１５ｇ、０．３１１ｍｍｏｌ）および５－（クロロメチル）ニコチノニトリル、ＨＣｌ（０．１１８ｇ、０．６２２ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の攪拌混合物に、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（０．２２３ｇ、０．６８５ｍｍｏｌ）、ＮａＩ（４．６７ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を７５℃で３時間加熱し、次いで、室温に冷却した。反応液をＥｔＯＡｃおよび水で希釈し、有機層を飽和ＮａＣｌで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン中の０－５０％ＥｔＯＡＣ）で精製し、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３’－（

２－モルホリノエトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．０８ｇ、０．１３４ｍｍｏｌ、収率４３．０％）を白色の固形物として得た。LC/MS（条件N－1）：m/z 597.2，RT ＝ 3.713分。

【０１３４】

実施例１００１：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２－メチル－３’－（２－モルホリノエトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化３７】

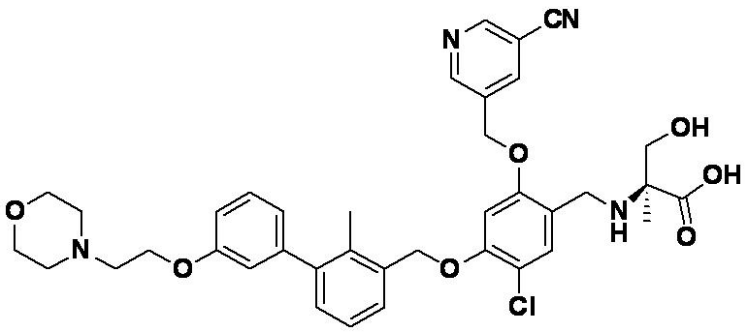


（Ｒ）－２－アミノ－３－ヒドロキシプロパン酸（０．０４２ｇ、０．４０１ｍｍｏｌ）、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３’－（２－モルホリノエトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．０８ｇ、０．１３４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の反応混合物に、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（０．０８５ｇ、０．４０１ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０１ｍＬ）を加えた。次いで、反応混合物を室温で１６時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。

【０１３５】

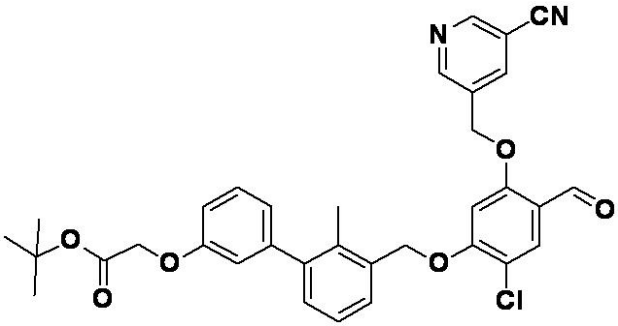
生成物の収量は１０．５ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は１００％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：$[M+H]^+$ 687.25、RT ＝ 1.59分。 プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^1H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.01 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.36 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.28 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.96 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.89 － 6.83 (m, 2H), 5.41 － 5.31 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.13 (t, J＝5.5 Hz, 2H), 4.01 (q, J＝13.2 Hz, 2H), 3.74 － 3.67 (m, 1H), 3.62 (dd, J＝11.2, 6.4 Hz, 1H), 3.57 (t, J＝4.2 Hz, 4H), 3.15 (br. s., 1H), 2.92 － 2.83 (m, 1H), 2.73 (s, 1H), 2.70 (t, J＝5.7 Hz, 2H), 2.47 (br. s., 4H), 2.24 (s, 3H).

【０１３６】
実施例１００２：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２－メチル－３’－（２－モルホリノエトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸
【化３８】



実施例１００２は、実施例１００１について記載される還元的アミノ化条件を用いて、（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３’－（２－モルホリノエトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルから合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１８．３ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９５％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ 701.26、RT ＝ 1.60分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.02 (d, J＝8.1 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.36 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.28 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.23 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.97 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.90 － 6.83 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.13 (t, J＝5.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.60 － 3.53 (m, 5H), 3.53 － 3.48 (m, 1H), 2.90 (s, 1H), 2.74 (s, 1H), 2.71 (t, J＝5.5 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 1.23 － 1.18 (m, 3H).
【０１３７】
中間体：ｔｅｒｔ－ブチル ２－（（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）アセテート

【化３９】

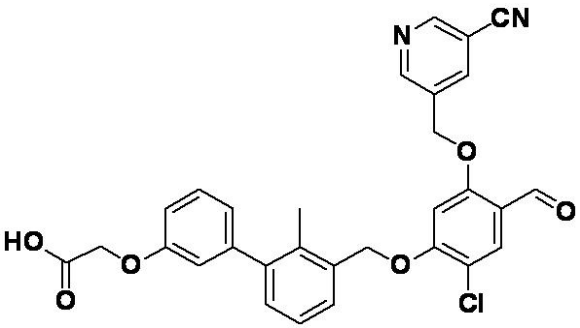


Ｔｅｒｔ－ブチル ２－（（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）アセテートは、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３’－（２－モルホリノエトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルについて記載される方法を用いて、ｔｅｒｔ－ブチル ２－（３－ブロモフェノキシ）アセテートから合成した。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 10.28 (s, 1H), 8.91 (t, J＝1.9 Hz, 2H), 8.11 (t, J＝2.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.44 (dd, J＝6.1, 2.9 Hz, 1H), 7.35 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.31 － 7.27 (m, 2H), 6.97 － 6.84 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 5.25 (d, J＝3.0 Hz, 4H), 4.56 (s, 2H), 2.27 (s, 3H), 1.52 － 1.44 (m, 9H).

【０１３８】

中間体：２－（（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）酢酸

【化４０】

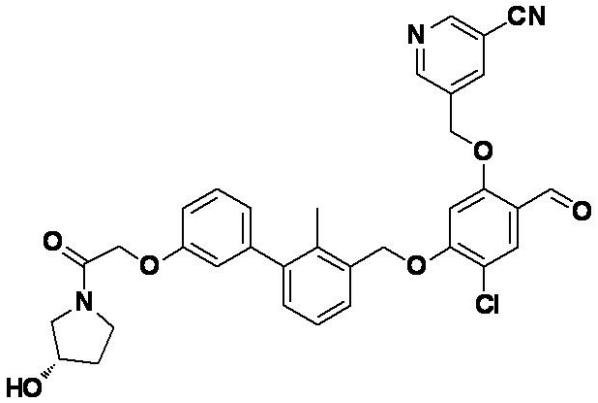


ｔｅｒｔ－ブチル ２－（（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）アセテート（０．２７ｇ、０．４５１ｍｍｏｌ）およびＴＦＡ（０．６９４ｍＬ、９．０１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中の混合物を、室温で３時間攪拌した。反応混合物を乾燥するまで濃縮し、２－（（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）酢酸（０．３ｇ、０．４５７ｍｍｏｌ、収率１００％）を得た。LC/MS (条件N－1): $[M+H]^{+}$ 542.2, RT ＝ 4.13分。

【０１３９】

中間体：（Ｓ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化４１】

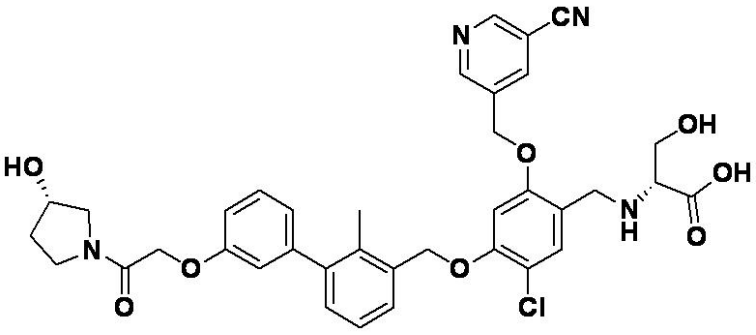


２－（（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）酢酸（０．１ｇ、０．１８４ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌ（０．０３０ｇ、０．２３９ｍｍｏｌ）の、ＤＣＭ（１ｍＬ）中の混合物に、ＤＩＰＥＡ（０．１２９ｍＬ、０．７３７ｍｍｏｌ）およびＴＢＴＵ（０．０７７ｇ、０．２３９ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を室温で３時間攪拌した。反応液をＥｔＯＡｃ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で希釈し、有機層を飽和ＮａＣｌで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０－１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製し、（Ｓ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．０９４ｇ、０．１５４ｍｍｏｌ、収率８３％）を白色の固形物として得た。LC/MS（条件N－1）：[M＋H]$^+$ 612.3，RT ＝ 4.0分。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 10.29 (s, 1H), 8.91 (d, J＝2.0 Hz, 2H), 8.14 － 8.08 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.46 － 7.40 (m, 1H), 7.36 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.30 － 7.28 (m, 2H), 6.98 － 6.93 (m, 2H), 6.93 － 6.88 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.25 (d, J＝3.5 Hz, 4H), 4.68 (d, J＝11.3 Hz, 2H), 3.81 － 3.52 (m, 5H), 2.32 － 2.22 (m, 3H), 2.09 (td, J＝5.8, 3.1 Hz, 1H), 1.98 (tt, J＝8.7, 4.5 Hz, 1H).

【０１４０】

実施例１００３：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（２－（（Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化４２】



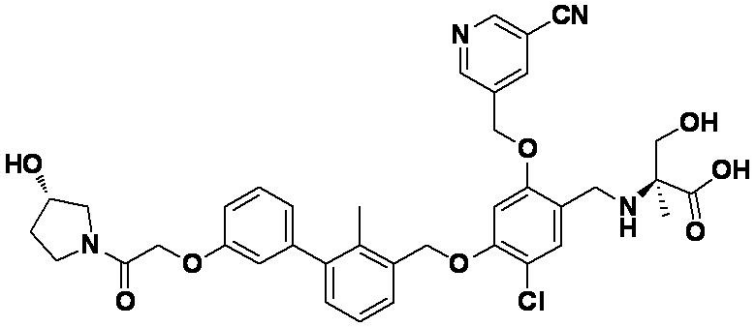
（Ｒ）－２－アミノ－３－ヒドロキシプロパン酸（０．０１９ｇ、０．１７７ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニ

ル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．０３１ｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の反応混合物に、酢酸（０．０１４ｍＬ、０．２５３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間攪拌した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．０１１ｇ、０．１７７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は、７．２ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９７％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：$[M+H]^+$ 701.23，RT ＝ 1.34分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.01 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 － 7.45 (m, 2H), 7.36 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.28 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.93 (d, J＝8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 5.40 － 5.32 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.01 － 3.89 (m, 2H), 3.68 － 3.08 (m, 8H), 2.24 (s, 3H), 1.97 － 1.77 (m, 2H).

【０１４１】

実施例１００４：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（２－（（Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化４３】



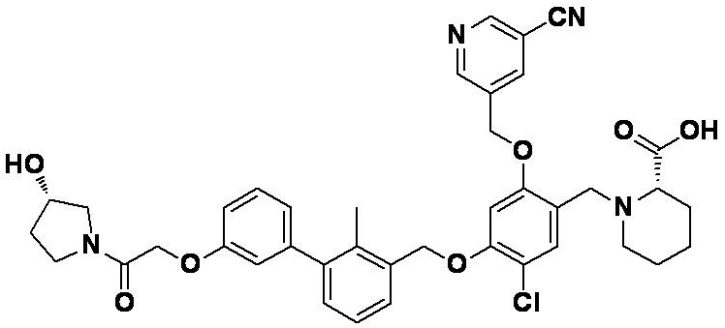
実施例１００４は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて、（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸、（Ｓ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルから合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；

移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１６．３ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９７％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ 715.25、RT = 1.37分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO-d_6) δ ppm 9.03 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.38 － 7.33 (m, 1H), 7.27 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.93 (d, J=8.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J=7.3 Hz, 1H), 6.85 (br. s., 1H), 5.36 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.65 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.61 － 3.51 (m, 3H), 3.46 － 3.27 (m, 3H), 2.23 (s, 3H), 1.93 － 1.75 (m, 2H), 1.25 (s, 3H).

【０１４２】

実施例１００５：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（２－（（Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４４】



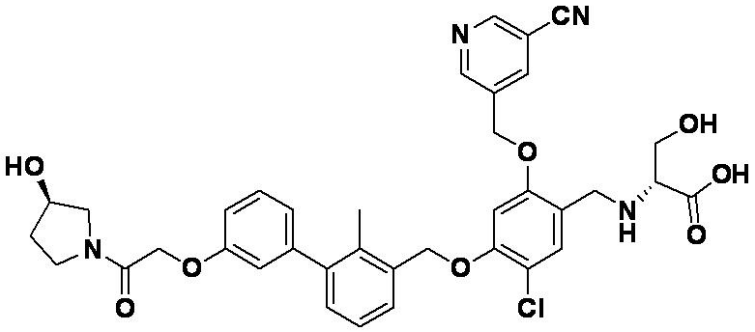
実施例１００５は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて、（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸、（Ｓ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルから合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１１．８ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９６％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ ア

セトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：[M＋H]$^+$ 725.3，RT ＝ 1.41分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.02 － 8.96 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.51 － 7.46 (m, 2H), 7.39 － 7.32 (m, 1H), 7.30 － 7.25 (m, 1H), 7.24 － 7.19 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.93 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.85 (br. s., 1H), 5.38 － 5.32 (m, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.77 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 3.93 (d, J＝13.6 Hz, 1H), 3.79 － 3.74 (m, 1H), 3.61 － 3.53 (m, 2H), 3.47 － 3.28 (m, 4H), 2.96 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 2.43 － 2.36 (m, 1H), 2.28 － 2.21 (m, 3H), 1.94 － 1 － 1.63 (m, 8H).

【０１４３】

実施例１００６：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化４５】



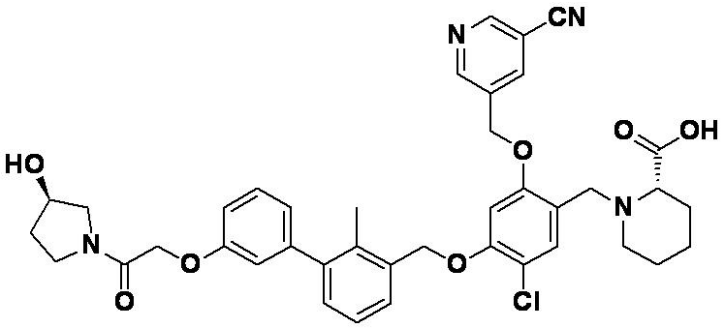
実施例１００６は、実施例１００３について記載される方法を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１０．８ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は１００％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：[M＋H]$^+$ 701.23，RT ＝ 1.31分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.03 (d, J＝9.5 Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.96

(s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.36 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.93 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.37 (d, J＝8.1 Hz, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.78 (s, 1H), 4.73 (s, 1H), 4.34 － 4.26 (m, 1H), 4.04 － 3.93 (m, 2H), 3.73 － 3.67 (m, 1H), 3.64 － 3.27 (m, 5H), 3.15 (t, J＝5.5 Hz, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.98 － 1.69 (m, 2H).

【０１４４】

実施例１００７：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４６】

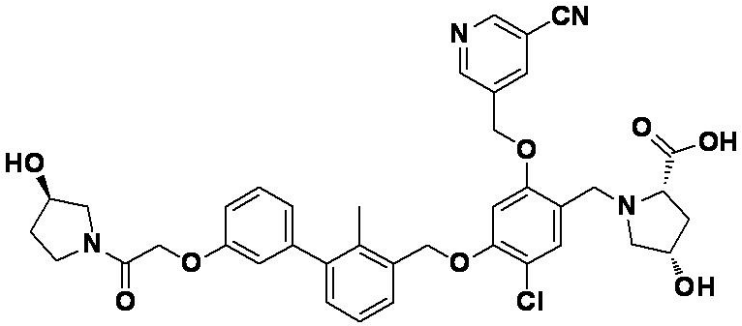


実施例１００７は、実施例１００３について記載される方法を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は８．９ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は１００％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：$[M+H]^+$ 725.27、RT ＝ 1.38分。

【０１４５】

実施例１００８：（２Ｓ，４Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸

【化４７】

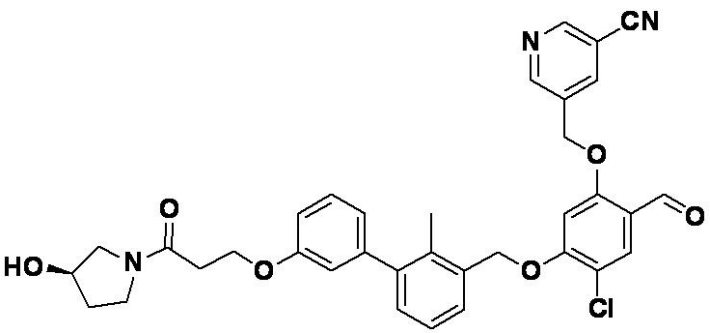


実施例１００８は、実施例１００３について記載される方法を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は７．３ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９９％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ 727.25、RT = 1.44分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO−d_6) δ ppm 9.02 (br. s., 2H), 8.49 (s, 1H), 7.53 − 7.47 (m, 2H), 7.36 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.22 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.94 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.86 (s, 1H), 5.41 − 5.31 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 3.99 (d, J＝13.6 Hz, 1H), 3.83 (d, J＝13.2 Hz, 1H), 3.61 − 3.53 (m, 1H), 3.47 − 3.27 (m, 4H), 2.94 (d, J＝10.6 Hz, 1H), 2.78 − 2.71 (m, 1H), 2.37 − 2.28 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.93 (d, J＝3.7 Hz, 1H), 1.84 (dd, J＝13.0, 3.9 Hz, 2H).

【０１４６】

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

【化４８】

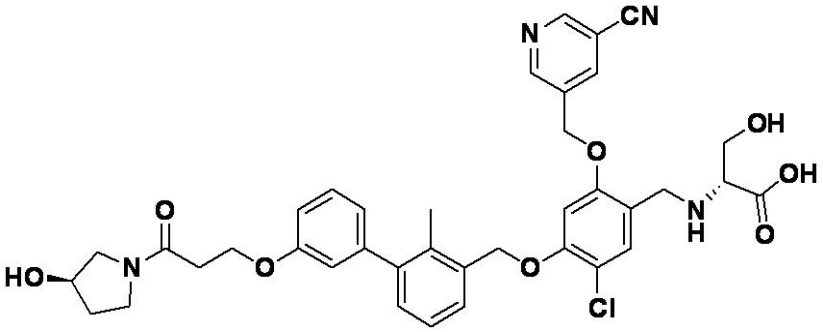


中間体：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－オキソプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－ｌ）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルは、（Ｓ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルについて記載される方法に従って、ｔｅｒｔ－ブチル ３－（３－ブロモフェノキシ）プロパノエートから合成した。LC/MS（条件N－1）：[M＋Na]$^+$ 365.30、RT ＝ 4.207分。 ^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 10.29 (s, 1H), 8.95 － 8.87 (m, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.46 － 7.39 (m, 1H), 7.37 － 7.29 (m, 2H), 6.96 － 6.83 (m, 3H), 6.68 － 6.61 (m, 1H), 5.25 (d, J＝11.0 Hz, 4H), 4.42 － 4.32 (m, 2H), 3.78 － 3.51 (m, 5H), 3.50 (s, 1H), 2.85 － 2.77 (m, 2H), 2.30 － 2.23 (m, 3H), 2.12 － 1.95 (m, 2H).

【０１４７】

実施例１００９：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－オキソプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化４９】



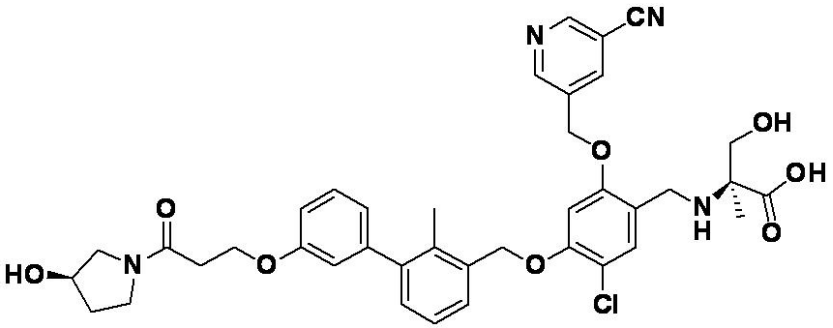
実施例１００９は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１０－６０％、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１０．６ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９９％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：[M＋H]$^+$ 715.25、RT ＝ 1.37分。 プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.01 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.28 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 7.22 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6

.87 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.82 (br. s., 1H), 5.42 － 5.32 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.24 (br. s., 2H), 4.10 － 3.98 (m, 2H), 3.77 － 3.70 (m, 1H), 3.63 (dd, J＝11.2, 6.8 Hz, 1H), 3.59 － 3.43 (m, 3H), 3.36 － 3.25 (m, 2H), 3.18 (d, J＝5.5 Hz, 1H), 2.79 － 2.67 (m, 2H), 2.27 － 2.20 (m, 3H), 1.98 － 1.77 (m, 2H).

【０１４８】

実施例１０１０：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－オキソプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化５０】

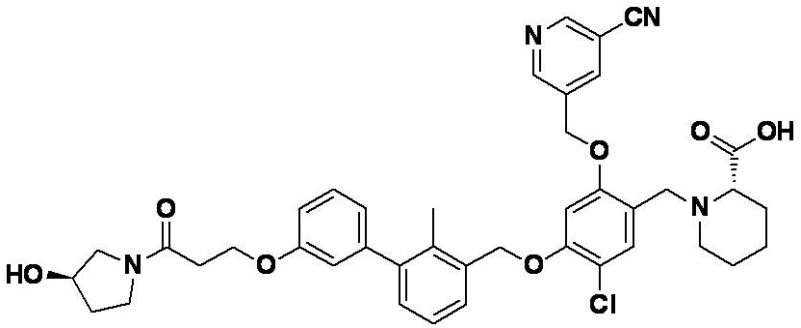


実施例１０１０は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１５．０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は１００％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：７０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで２．０分間、１００％Ｂで保持；流量：０．７５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＣＳＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：７０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで２．０分間、１００％Ｂで保持；流量：０．７５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ 729.3, RT ＝ 1.41分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。 ^1H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 8.99 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.46 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.37 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.27 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.81 (br. s., 1H), 5.36 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.23 (br. s., 2H), 4.01 (br. s., 2H), 3.68 － 3.57 (m, 5H), 3.36 － 3.26 (m, 2H), 2.78 － 2.67 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 1.84 (br. s., 1H), 1.77 (s, 1H), 1.25 (s, 3H).

【０１４９】

実施例１０１１：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－オキソプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化５１】

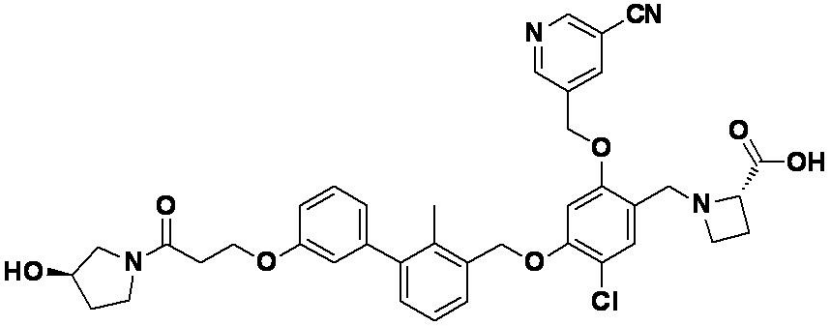


実施例１０１１は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は８．１ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９９％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ 739.282、RT ＝ 1.47分。

【０１５０】

実施例１０１２：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－オキソプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アゼチジン－２－カルボン酸

【化５２】



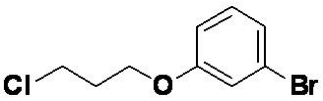
実施例１０１２は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１

０．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９９％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：７０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで２．０分間、１００％Ｂで保持；流量：０．７５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＣＳＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：７０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで２．０分間、１００％Ｂで保持；流量：０．７５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ 711.25、RT = 1.44分。

【０１５１】

中間体：１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）ベンゼン

【化５３】

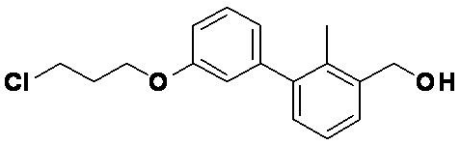


３－ブロモフェノール（０．６２５ｍＬ、５．７８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に、１－ブロモ－３－クロロプロパン（０．５６９ｍＬ、５．７８ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（０．９５９ｇ、６．９４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５０℃で１６時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、有機層を飽和$NaHCO_3$、水、飽和ＮａＣｌで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィー（０－１５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製し、１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）ベンゼン（１．２ｇ、４．８１ｍｍｏｌ、収率８３％）を透明な油状物として得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 7.19 － 7.15 (m, 1H), 7.13 － 7.09 (m, 2H), 6.87 (ddd, J＝8.1, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 4.14 － 4.11 (m, 2H), 3.76 (t, J＝6.3 Hz, 2H), 2.26 (quin, J＝6.1 Hz, 2H).

【０１５２】

中間体：（３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メタノール

【化５４】



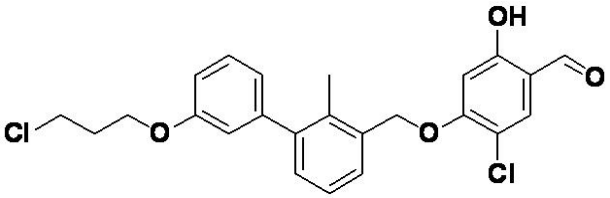
ＴＨＦ（１２ｍＬ）中の１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）ベンゼン（０．６ｇ、２．４０５ｍｍｏｌ）および（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）メタノール（０．５９７ｇ、２．４０５ｍｍｏｌ）、および０．５Ｍリン酸三カリウム水溶液（１２．０２ｍＬ、６．０１ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2散布下で１５分間撹拌し、次いで第二世代ＸＰｈｏｓ触媒前駆体（０．０５７ｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）を加えて、散布を１０分間継続した。反応混合物を、室温、N_2下で１６時間撹拌した。反応液をＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲル（０－５０％ＥｔＯＡｃ／ｈｅｘ）で精製し、（３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メタノール（０．５８ｇ、１．９９５ｍｍｏｌ、収率８３％）を得た。LC/MS (条件N－1): $[M-OH]^+$ 273.15、RT = 4.073分。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム－d) δ ppm 7.45 － 7.39 (m, 1H), 7.35 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.31

－ 7.26 (m, 1H), 7.25 － 7.20 (m, 1H), 6.95 － 6.90 (m, 2H), 6.88 － 6.85 (m, 1H), 4.80 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 4.20 － 4.14 (m, 2H), 3.79 (t, J＝6.4 Hz, 2H), 2.31 － 2.26 (m, 5H).

【０１５３】

中間体：５－クロロ－４－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ヒドロキシベンズアルデヒド

【化５５】

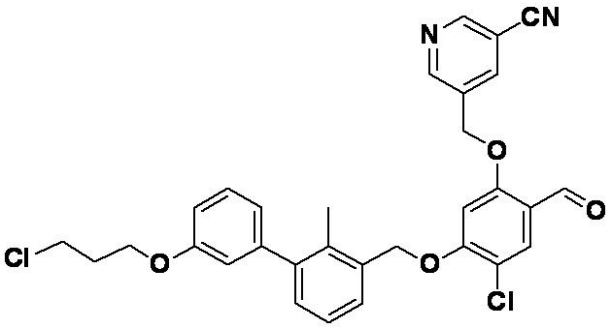


５－クロロ－２，４－ジヒドロキシベンズアルデヒド（０．３７９ｇ、２．１９４ｍｍｏｌ）、５－クロロ－２，４－ジヒドロキシベンズアルデヒド（０．３７９ｇ、２．１９４ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（０．５２３ｇ、１．９９５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の溶液に、ＴＨＦ（１ｍＬ）中のジイソプロピルアゾジカルボキシレート（０．３９３ｍｌ、１．９９５ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。得られた混合物を室温で１６時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物をＤＣＭ中に溶解させ、シリカクロマトグラフィー（０－４０％ＥｔＯＡｃ／ｈｅｘ）で精製し、５－クロロ－４－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（０．４６ｇ、１．０３３ｍｍｏｌ、収率５１．８％）を得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 11.47 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (dd, J＝6.5, 2.3 Hz, 1H), 7.39 － 7.28 (m, 3H), 7.00 － 6.84 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 5.30 － 5.21 (m, 2H), 4.21 － 4.11 (m, 2H), 3.79 (t, J＝6.4 Hz, 2H), 2.42 － 2.25 (m, 5H).

【０１５４】

中間体：５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５６】



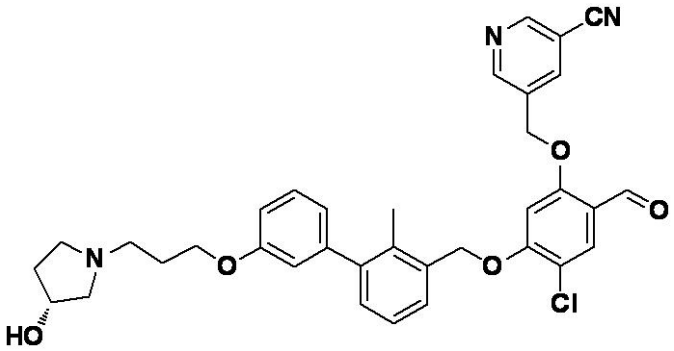
５－クロロ－４－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（０．３ｇ、０．６７４ｍｍｏｌ）、５－（クロロメチル）ニコチノニトリル（０．１５４ｇ、１．０１０ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（０．２６３ｇ、０．８０８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中の攪拌混合物を、７０℃で３時間加熱した。反応混合物にＥｔＯＡｃおよび水を加え、次いで有機層を乾燥させた（Na_2SO_4）。粗生成物をシリカゲル（０－５０％）で精製し、目的の生成物、５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノ

キシ）メチル）ニコチノニトリル（０．３ｇ、０．５３４ｍｍｏｌ、収率７９％）を白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 10.29 (s, 1H), 8.92 (dd, J＝4.3, 2.0 Hz, 2H), 8.12 (t, J＝2.0 Hz, 1H), 7.94 － 7.86 (m, 1H), 7.46 (t, J＝4.5 Hz, 1H), 7.36 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.32 － 7.25 (m, 2H), 6.96 － 6.90 (m, 2H), 6.89 － 6.84 (m, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.31 － 5.21 (m, 4H), 4.21 － 4.14 (m, 2H), 3.84 － 3.71 (m, 2H), 2.33 － 2.23 (m, 5H).

【０１５５】

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

【化５７】

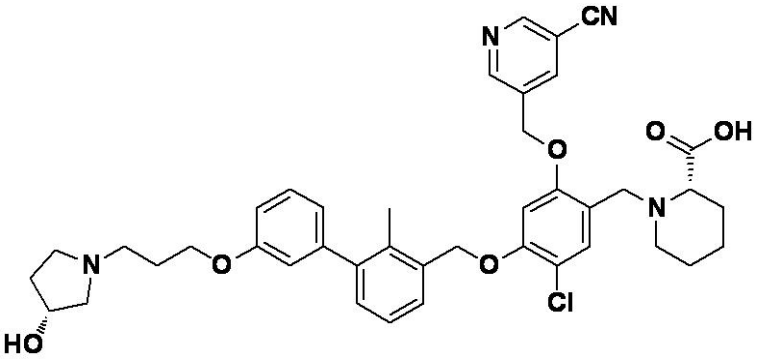


５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．２ｇ、０．３５６ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール（０．０３７ｇ、０．４２７ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（０．０５９ｇ、０．４２７ｍｍｏｌ）、ＮａＩ（０．０５３ｇ、０．３５６ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の攪拌混合物を、８０℃で１６時間加熱した。反応混合物にＥｔＯＡｃおよび水を加え、次いで有機層を乾燥させた（Na_2SO_4）。粗生成物をシリカゲル（０－２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製し、目的の生成物、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．１３ｇ、０．２１２ｍｍｏｌ、収率５９．６％）を淡黄色の固形物として得た。LC/MS（条件N－1）: $[M+H]^+$ 612.3, RT ＝ 3.711分。 ^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 10.28 (s, 1H), 8.92 (dd, J＝3.4, 2.1 Hz, 2H), 8.11 (t, J＝1.9 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 － 7.42 (m, 1H), 7.34 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.30 － 7.26 (m, 2H), 6.95 － 6.84 (m, 3H), 6.68 (s, 1H), 5.25 (s, 4H), 4.36 (ddt, J＝7.2, 4.9, 2.4 Hz, 1H), 4.07 (t, J＝6.3 Hz, 2H), 2.95 (td, J＝8.6, 5.1 Hz, 1H), 2.76 (d, J＝10.0 Hz, 1H), 2.68 (t, J＝7.4 Hz, 2H), 2.56 (dd, J＝10.0, 5.3 Hz, 1H), 2.37 － 2.31 (m, 1H), 2.30 － 2.27 (m, 3H), 2.26 － 2.15 (m, 1H), 2.08 － 1.98 (m, 2H), 1.82 － 1.72 (m, 1H).

【０１５６】

実施例１０１３：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化５８】

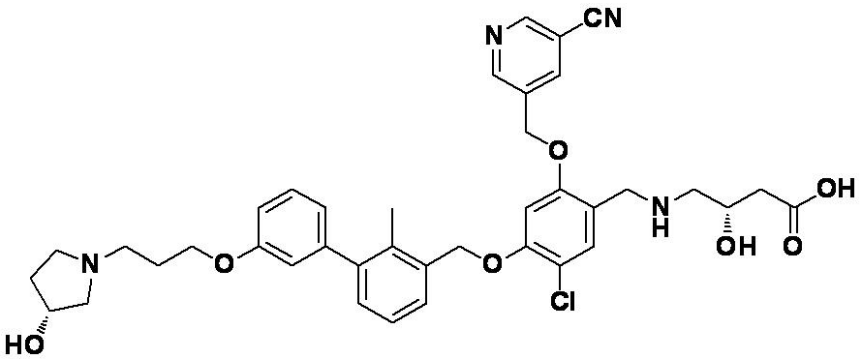


実施例１０１３は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は７．４ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９５％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：$[M+H]^+$ 725.303，RT ＝ 1.36分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.01 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.36 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.28 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.94 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.34 (br. s., 2H), 5.26 (s, 2H), 4.18 (br. s., 1H), 4.05 (t, J＝6.4 Hz, 2H), 3.81 (d, J＝13.9 Hz, 1H), 3.64 (d, J＝13.9 Hz, 1H), 3.46 (br. s., 1H), 3.16 － 3.11 (m, 1H), 2.90 (br. s., 1H), 2.73 (dd, J＝9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.64 － 2.54 (m, 4H), 2.48 － 2.42 (m, 2H), 2.39 － 2.28 (m, 2H), 2.26 － 2.20 (m, 3H), 1.97 (dd, J＝13.0, 7.2 Hz, 1H), 1.89 － 1.85 (m, 2H), 1.82 － 1.66 (m, 2H), 1.54 (br. s., 1H), 1.49 (br. s., 3H), 1.37 (br. s., 1H).

【０１５７】

実施例１０１４：（Ｓ）－４－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシブタン酸

【化５９】

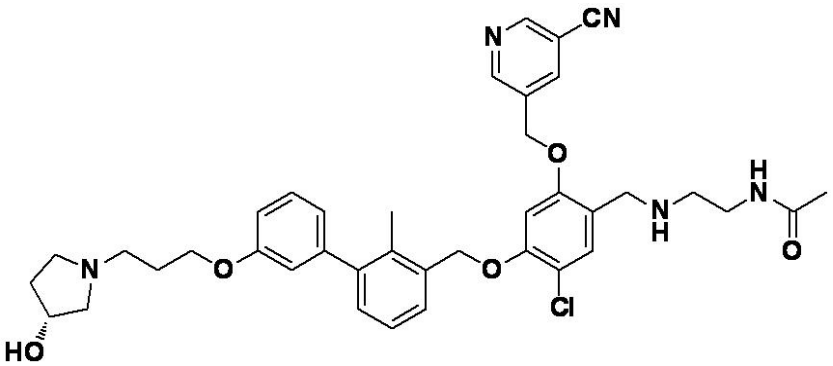


実施例１０１４は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１５．４ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９３％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：$[M+H]^+$ 715.288、RT ＝ 1.27分。 プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.00 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.36 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.28 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.25 － 7.20 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.94 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.29 － 5.24 (m, 2H), 4.17 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 4.05 (t, J＝6.2 Hz, 2H), 3.92 － 3.86 (m, 1H), 3.73 (d, J＝5.1 Hz, 2H), 3.46 (br. s., 1H), 2.71 (dd, J＝9.4, 6.4 Hz, 1H), 2.59 － 2.41 (m, 6H), 2.39 － 2.30 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.22 － 2.20 (m, 1H), 2.01 － 1.95 (m, 1H), 1.90 － 1.85 (m, 2H), 1.59 － 1.48 (m, 1H).

【０１５８】

実施例１０１５：（Ｒ）－Ｎ－（２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）エチル）アセトアミド

【化６０】

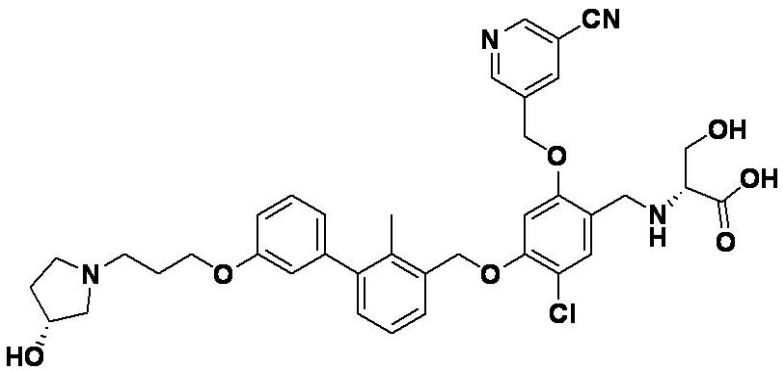


実施例１０１５は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は２０．４ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９５％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：$[M+H]^+$ 698.31、RT ＝ 1.397分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 8.99 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.79 (br. s., 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.41 － 7.33 (m, 2H), 7.28 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.24 － 7.20 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.94 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.17 (br. s., 1H), 4.05 (t, J＝6.2 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 3.12 (q, J＝6.4 Hz, 2H), 2.70 (dd, J＝9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.60 － 2.53 (m, 5H), 2.45 － 2.40 (m, 1H), 2.31 (dd, J＝9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.26 － 2.21 (m, 3H), 2.01 － 1.93 (m, 1H), 1.89 － 1.85 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.53 (d, J＝4.4 Hz, 1H).

【０１５９】

実施例１０１６：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化６１】

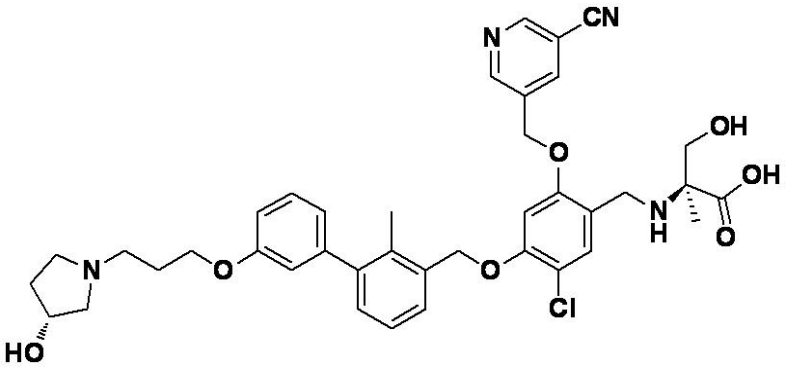


実施例１０１６は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は９．２ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９８％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ 701.27、RT = 1.338分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.51 (br. s., 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.27 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.94 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 5.41 － 5.32 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.09 － 3.94 (m, 4H), 3.71 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 3.61 (d, J＝10.3 Hz, 1H), 3.15 (br. s., 1H), 2.80 － 2.71 (m, 1H), 2.68 － 2.55 (m, 3H), 2.39 (d, J＝9.5 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.02 － 1.94 (m, 1H), 1.93 － 1.83 (m, 2H), 1.55 (br. s., 1H).

【０１６０】

実施例１０１７：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化６２】

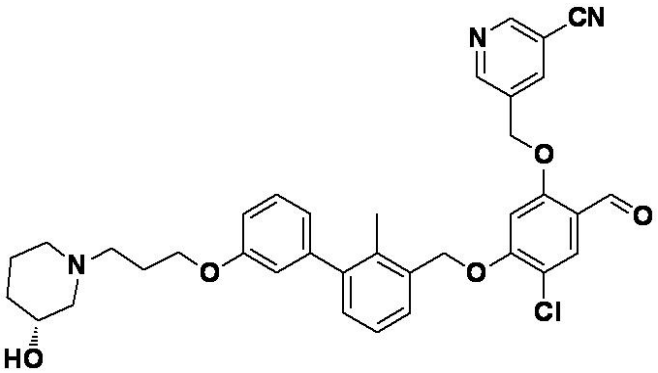


実施例１０１７は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１５．９ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９９％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ 715.282、RT ＝ 1.29分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.50 (br. s., 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.36 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.94 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.81 (br. s., 1H), 5.36 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.18 (br. s., 1H), 4.04 (t, J＝6.2 Hz, 2H), 3.96 (br. s., 2H), 3.61 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 3.54 (br. s., 1H), 2.75 － 2.68 (m, 1H), 2.61 － 2.53 (m, 3H), 2.48 － 2.42 (m, 1H), 2.33 (d, J＝9.5 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.97 (dd, J＝13.2, 7.3 Hz, 1H), 1.88 (dd, J＝12.7, 5.7 Hz, 2H), 1.54 (br. s., 1H), 1.23 (s, 3H).

【０１６１】

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

【化６３】

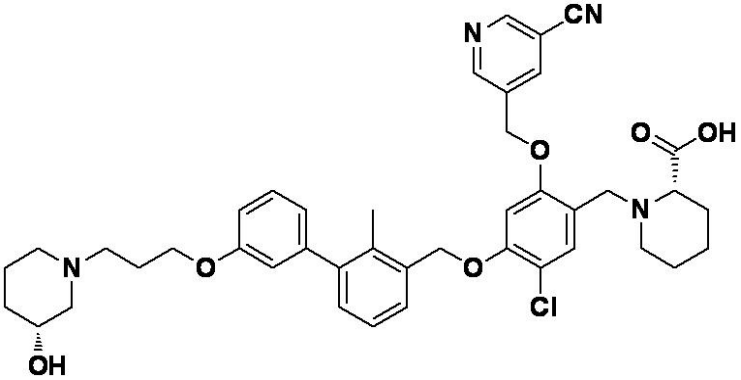


５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．０７５ｇ、０．１３４ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ピペリジン－３－オール、ＨＣｌ（０．０２２ｇ、０．１６０ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（０．０２２ｇ、０．１６０ｍｍｏｌ）およびＮａＩ（０．０２０ｇ、０．１３４ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の攪拌混合物を、７０℃で１６時間加熱した。反応混合物にＥｔＯＡｃおよび水を加え、次いで有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させた。粗製物質をシリカゲルカラム（０－２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製し、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．０２５ｇ、０．０４０ｍｍｏｌ、収率２９．９％）を白色の固形物として得た。LC/MS（条件N－1）：[M＋H]$^+$ 626.3，RT ＝ 2.949分。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 10.29 (s, 1H), 8.92 (t, J＝2.3 Hz, 2H), 8.11 (t, J＝2.1 Hz, 1H), 7.96 － 7.92 (m, 1H), 7.48 － 7.41 (m, 1H), 7.37 － 7.29 (m, 3H), 6.94 － 6.83 (m, 3H), 6.66 (s, 1H), 5.28 － 5.21 (m, 4H), 4.06 (t, J＝6.3 Hz, 2H), 3.84 (br. s., 1H), 2.60 － 2.52 (m, 3H), 2.35 － 2.25 (m, 4H), 2.06 － 1.96 (m, 2H), 1.88 － 1.23 (m, 6H).

【０１６２】

実施例１０１８：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化６４】



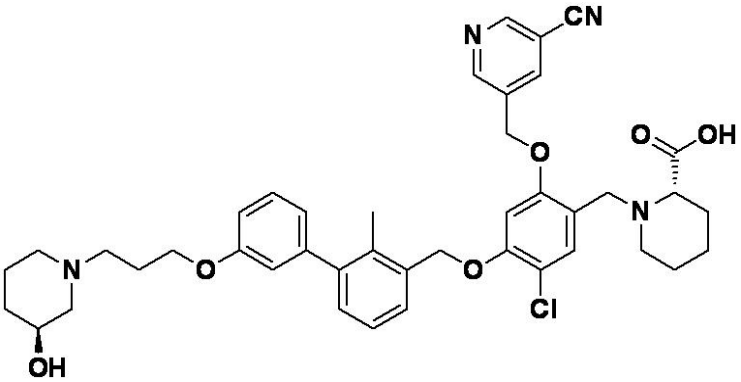
実施例１０１８は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、

９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１７．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９５％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：[M＋H]$^+$ 739.318、RT ＝ 1.46分。

【０１６３】

実施例１０１９：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｓ）－３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化６５】

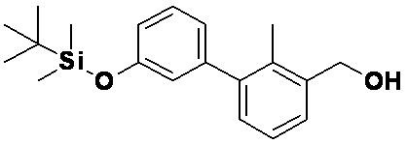


実施例１０１９は、実施例１０１８について記載される方法を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は２３．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９６％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：[M＋H]$^+$ 739.318、RT ＝ 1.47分。

【０１６４】

中間体：（３’－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メタノール

【化６６】

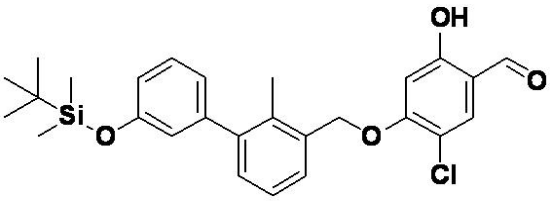


ＴＨＦ（２５ｍｌ）中の（３－ブロモフェノキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（１．２ｇ、４．１８ｍｍｏｌ）および（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）メタノール（１．０３６ｇ、４．１８ｍｍｏｌ）および０．５Ｍリン酸三カリウム水溶液（２５．０６ｍｌ、１２．５３ｍｍｏｌ）の混合物を、N_2散布下で１５分間攪拌し、次いで第二世代ＸＰｈｏｓ触媒前駆体（０．０９９ｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）を加えて、散布を１０分間継続した。反応混合物を、室温、N_2下で１６時間攪拌した。反応液をＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黒色の油状物を得て、これをシリカゲル（０－７０％ＥｔＯＡｃ／ｈｅｘ）で精製して、（３’－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メタノール（１．３３ｇ、収率９７％）を得た。LC/MS（条件N－1）：$[M-OH]^+$ 311.3，RT＝4.74分。

【０１６５】

中間体：４－（（３’－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド

【化６７】

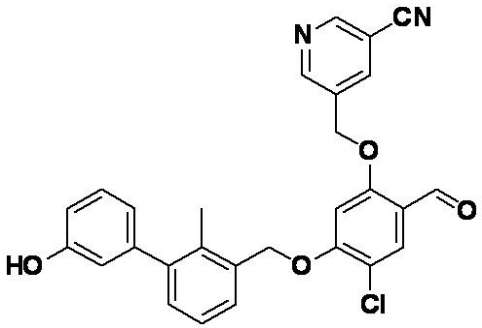


５－クロロ－２，４－ジヒドロキシベンズアルデヒド（０．６９９ｇ、４．０５ｍｍｏｌ）、（３’－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メタノール（１．３３ｇ、４．０５ｍｍｏｌ）、およびトリフェニルホスフィン（１．１６８ｇ、４．４５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）中の溶液に、ＴＨＦ（１ｍＬ）中のジイソプロピルアゾジカルボキシレート（０．８７７ｍＬ、４．４５ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。得られた混合物を室温で１６時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。残留物をＤＣＭ中に溶解させ、シリカクロマトグラフィー（０－３０％ＥｔＯＡｃ／ｈｅｘ）で精製し、４－（（３’－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（１．０３ｇ、２．１３２ｍｍｏｌ、収率５２．７％）を得た。^1H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 11.52 － 11.38 (m, 1H), 9.77 － 9.50 (m, 1H), 7.58 － 7.54 (m, 1H), 7.48 (dd, J＝6.9, 2.1 Hz, 1H), 7.32 － 7.25 (m, 3H), 6.91 (dt, J＝7.8, 1.1 Hz, 1H), 6.86 (ddd, J＝8.2, 2.4, 0.8 Hz, 1H), 6.83 － 6.79 (m, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.24 － 5.18 (m, 2H), 2.29 － 2.22 (m, 3H), 1.02 － 1.00 (m, 9H), 0.25 － 0.22 (m, 6H).

【０１６６】

中間体：５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－ヒドロキシ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニト

リル
【化６８】

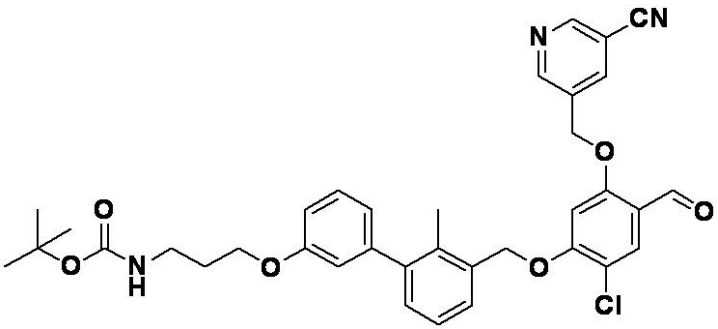


４－（（３’－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（１．０２ｇ、２．１１１ｍｍｏｌ）、５－（クロロメチル）ニコチノニトリル（０．３２２ｇ、２．１１１ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（０．８２６ｇ、２．５３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の撹拌混合物を、７５℃で２時間加熱した。次いで反応液を室温に冷却した。反応混合物にＥｔＯＡｃおよび水を加え、次いで有機層を乾燥させた（Na_2SO_4）。粗製単離物をシリカゲルクロマトグラフィー（０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製し、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－ヒドロキシ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．５ｇ、１．０３１ｍｍｏｌ、収率４８．８％）を黄色の固形物として得た。LC/MS（条件N－1）：[M＋H]$^+$ 485.14、RT ＝ 3.933分。^{1}H NMR (400MHz, DMSO－d_6) δ ppm 10.23 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 9.04 (t, J＝1.9 Hz, 2H), 8.56 (t, J＝2.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.50 (d, J＝6.5 Hz, 1H), 7.33 － 7.16 (m, 4H), 6.80 － 6.61 (m, 3H), 5.49 (s, 2H), 5.41 (s, 2H), 2.23 (s, 3H).

【０１６７】

中間体：ｔｅｒｔ－ブチル （３－（（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）カルバメート

【化６９】



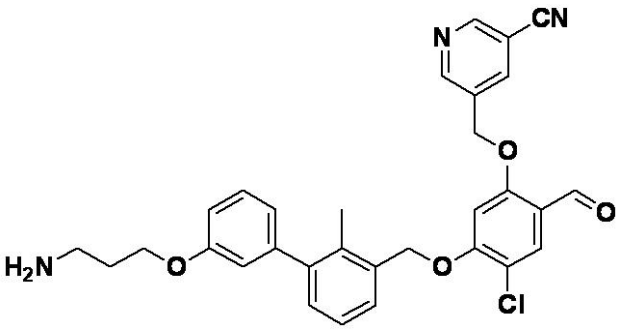
５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－ヒドロキシ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．２ｇ、０．４１２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）中の溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル （３－ブロモプロピル）カルバメート（０．１０８ｇ、０．４５４ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（０．０７４ｇ、０．５３６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、次いで８０℃で２時間加熱した。反応液を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、有機層を飽和$NaHCO_3$、水、飽和ＮａＣｌで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル （３－（（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シア

ノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）カルバメート（０．２ｇ、０．３１１ｍｍｏｌ、収率７６％）を白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 10.29 (s, 1H), 8.99 － 8.82 (m, 2H), 8.11 (t, J＝2.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 － 7.41 (m, 1H), 7.37 － 7.32 (m, 1H), 7.31 － 7.28 (m, 2H), 6.95 － 6.88 (m, 2H), 6.87 － 6.83 (m, 1H), 6.68 － 6.63 (m, 1H), 5.25 (d, J＝5.8 Hz, 4H), 4.11 － 4.03 (m, 2H), 3.35 (q, J＝6.3 Hz, 2H), 2.34 － 2.25 (m, 3H), 2.01 (t, J＝6.3 Hz, 2H), 1.50 － 1.38 (m, 9H).

【０１６８】

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

【化７０】

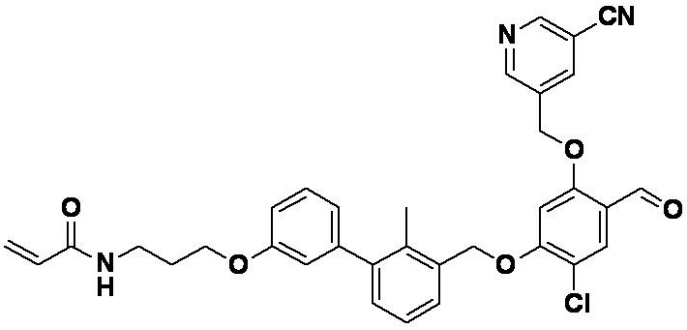


ｔｅｒｔ－ブチル（３－（（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）カルバメート（０．０８ｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中の溶液に、ＴＦＡ（０．５ｍＬ、６．４９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応液をＥｔＯＡｃおよび飽和ＮａＨＣＯ$_3$で希釈し、有機層を飽和ＮａＣｌで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、５－（（５－（（３’－（３－アミノプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．０５３ｇ）を淡黄色の固形物として得た。LC/MS (条件N－1): [M＋H]$^+$ 542.3, RT ＝ 3.673分。

【０１６９】

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

【化７１】



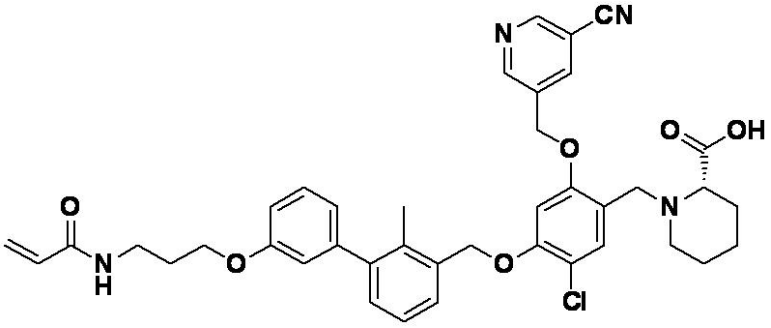
５－（（５－（（３’－（３－アミノプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチ

ノニトリル（０．０６ｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）およびアクリル酸（９．８７μｌ、０．１４４ｍｍｏｌ）の、ＤＣＭ（１ｍＬ）中の混合物に、ＤＩＰＥＡ（０．０５８ｍＬ、０．３３２ｍｍｏｌ）およびＴＢＴＵ（０．０４６ｇ、０．１４４ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応液をＥｔＯＡｃ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で希釈し、有機層を飽和ＮａＣｌで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させて、濾過し、濃縮して、Ｎ－（３－（（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）アクリルアミド（０．０６６ｇ、０．１１１ｍｍｏｌ、収率１００％）を白色の固形物として得た。LC/MS（条件N－1）：$[M+H]^+$ 596.24、RT＝4.17分。

【０１７０】

実施例１０２０：（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－アクリルアミドプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化７２】



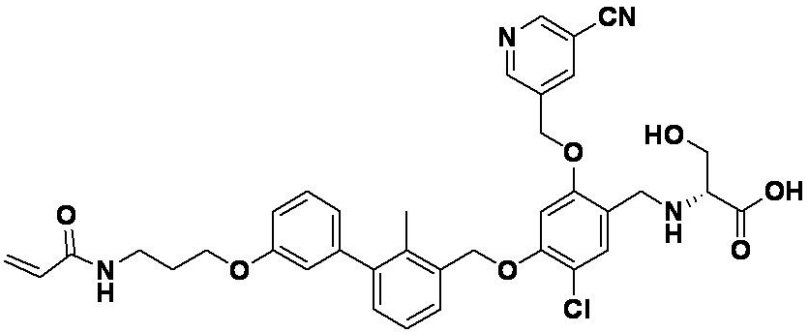
実施例１０２０は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は４．０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９６％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：$[M+H]^+$ 709.28、RT ＝ 1.684分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.00 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 7.51 － 7.44 (m, 2H), 7.36 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.28 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.95 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.20 (dd, J＝17.1, 10.1 Hz, 1H), 6.07 (d, J＝17.2 Hz, 1H), 5.57 (d, J＝10.3 Hz, 1H), 5.38 － 5.32 (m, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.03 (t, J＝5.9 Hz, 2H), 3.94 － 3.86 (m, 2H), 3.74 (d, J＝12.8 Hz, 1H), 3.30 (q, J＝6.4 Hz, 2H), 3.17 (br. s., 1H), 2.93 (br. s., 1H), 2.40 (br. s., 1H), 2.24 (s, 3H), 1.90 － 1.8

4 (m, 2H), 1.70 (d, J＝9.5 Hz, 1H), 1.51 (br. s., 3H), 1.36 (br. s., 1H).

【０１７１】

実施例１０２１：（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－アクリルアミドプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化７３】

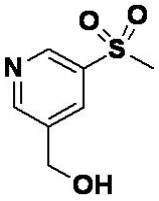


実施例１０２１は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は４．２ｍｇであって、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９４％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ 685.24、RT ＝ 1.605分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.01 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (br. s., 1H), 7.53 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.36 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.31 － 7.24 (m, 1H), 7.23 － 7.18 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.95 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.24 － 6.17 (m, 1H), 6.11 － 6.04 (m, 1H), 5.57 (dd, J＝10.3, 1.8 Hz, 1H), 5.42 － 5.32 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.10 － 3.97 (m, 4H), 3.90 (s, 1H), 3.73 (dd, J＝11.2, 4.6 Hz, 1H), 3.63 (dd, J＝11.4, 6.6 Hz, 1H), 3.30 (q, J＝6.4 Hz, 2H), 3.17 (t, J＝5.3 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 1.94 － 1.86 (m, 2H).

【０１７２】

中間体：（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メタノール

【化７４】

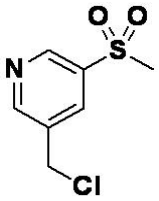


（５－ブロモピリジン－３－イル）メタノール（４５１ｍｇ、２．３９９ｍｍｏｌ）、メタンスルフィン酸ナトリウム（２９４ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（４５．７ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ）、Ｌ－プロリン（５５．２ｍｇ、０．４８０ｍｍｏｌ）およびＮａＯＨ（０．４８０ｍＬ、０．４８０ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（４ｍＬ）中の撹拌混合物を、９０℃で、マイクロ波照射の下、１８時間加熱した。冷却した混合物を酢酸エチルおよび飽和ＮａＣｌに分配した。有機層を分離して、水層を酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせて、ブラインで洗浄し、$NaSO_4$で乾燥させ、真空で濃縮した。残った油状物をシリカゲルＦＣＣ（０－１５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製し、（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メタノール（０．４５ｇ、２．４０４ｍｍｏｌ、収率１００％）を黄色の油状物として得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 9.00 (br. s., 1H), 8.81 (br. s., 1H), 8.25 (s, 1H), 4.76 (br. s., 2H), 4.43 (br. s., 1H), 3.15 － 3.02 (m, 3H).LC/MS (条件N－1): $[M+H]^+$ 188.10、RT ＝ 0.54分。

【０１７３】

中間体：３－（クロロメチル）－５－（メチルスルホニル）ピリジン

【化７５】

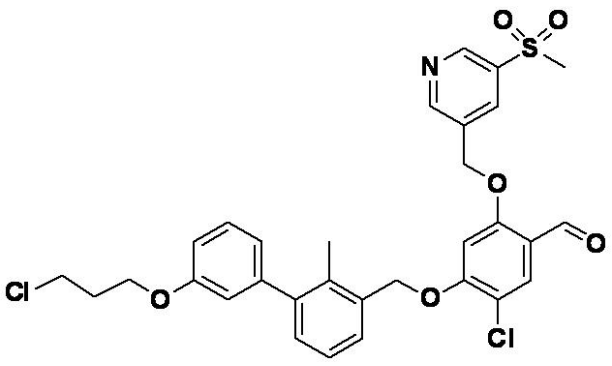


（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メタノール（０．４５ｇ、２．４０４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の溶液を、$SOCl_2$（０．８７７ｍＬ、１２．０２ｍｍｏｌ）で処理し、混合物を室温で３時間撹拌した。反応液を乾燥するまで留去して、３－（クロロメチル）－５－（メチルスルホニル）ピリジンを黄色の固形物として得た。LC/MS (条件N－1): $[M+H]^+$ 206.05、RT ＝ 1.775分。

【０１７４】

中間体：５－クロロ－４－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒド

【化７６】

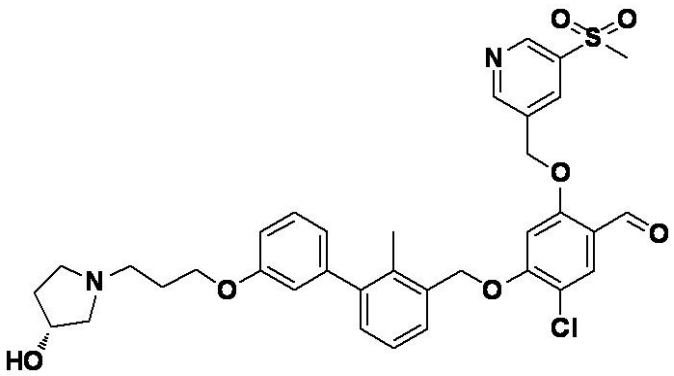


５－クロロ－４－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（０．１６６ｇ、０．３７３ｍｍｏｌ）、３－（クロロメチル）－５－（メチルスルホニル）ピリジン、ＨＣｌ（０．１１７ｇ、０．４８５ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（０．２６７ｇ、０．８２０ｍｍｏｌ）、ＮａＩ（５．５９ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（５ｍＬ）中の攪拌混合物を、７０℃で２時間加熱した。次いで反応液を室温に冷却した。反応混合物にＥｔＯＡｃおよび水を加え、有機層を乾燥させた（Na_2SO_4）。粗製の単離物をシリカゲル（０－１００％ＥｔＯＡＣ／ヘキサン）で精製し、５－クロロ－４－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒド（０．１８ｇ、０．２９３ｍｍｏｌ、収率７９％）を黄色の固形物として得た。LC/MS（条件N－1）：$[M+Na]^+$ ＝ 636.19、RT ＝ 4.534分。^1H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 10.28 (s, 1H), 9.19 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.98 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.38 (t, J＝2.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.46 (t, J＝4.5 Hz, 1H), 7.35 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.31 － 7.28 (m, 2H), 6.95 － 6.89 (m, 2H), 6.89 － 6.84 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.31 － 5.23 (m, 4H), 4.20 － 4.12 (m, 2H), 3.77 (t, J＝6.3 Hz, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.35 － 2.21 (m, 5H).

【０１７５】

中間体：（Ｒ）－５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒド

【化７７】



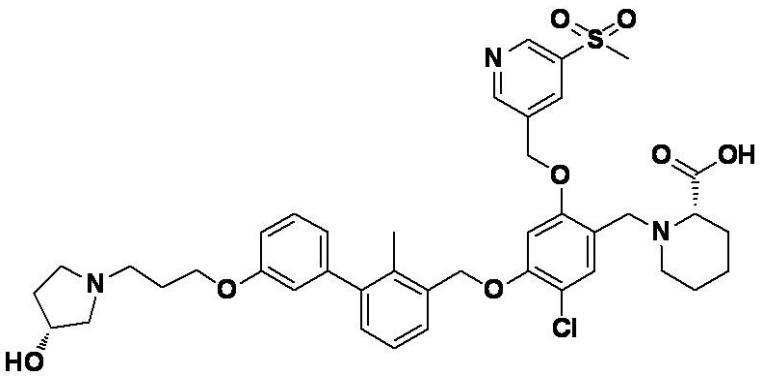
５－クロロ－４－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒド（０．１８ｇ、０．２９３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール（０．０３３ｇ、０．３８１ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（０．０５３ｇ、０．３８１ｍｍｏｌ）およびＮａＩ（０．０４４ｇ、０．２９３ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の攪拌混合物を、７０℃で１６時間加熱した。反応混合物にＥｔＯＡｃおよび水を加え、次いで有機層を乾燥させた（Na_2SO_4）。粗製の単離物をシリカゲル（０－２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製し、（Ｒ）－５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒド（０．１１ｇ、０．１６５ｍｍｏｌ、収率５６．５％）を白色の固形物として得た。LC/MS（条件N－1）：$[M+H]^+$ ＝ 665.25、RT ＝ 3.586分。^1H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 10.28 (s, 1H), 9.19 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.38 (t, J＝2.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.46 (t, J＝4.5 Hz, 1H), 7.36 － 7.28 (m, 3H), 6.95 － 6.84 (m, 3H), 6.70 (s, 1H), 5.28 (d, J＝3.3 Hz, 4H), 4.35 (td, J＝4.8, 2.5 Hz, 1H), 4.11 － 4.05 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2

.94 (td, J＝8.6, 5.1 Hz, 1H), 2.75 (d, J＝9.8 Hz, 1H), 2.67 (t, J＝7.3 Hz, 2H), 2.54 (dd, J＝10.0, 5.3 Hz, 1H), 2.34 － 2.26 (m, 4H), 2.24 － 2.14 (m, 1H), 2.04 － 1.97 (m, 2H), 1.81 － 1.71 (m, 1H).

【０１７６】

実施例１０２２：（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化７８】

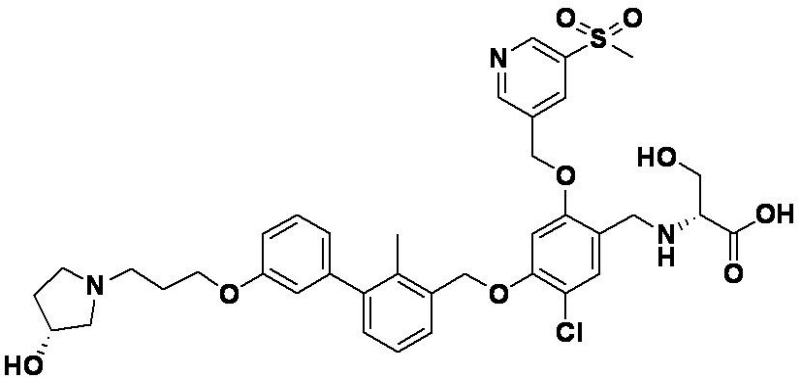


実施例１０２２は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；勾配：１５分にわたり、４５－８５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１８．２ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９９％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：$[M+H]^+$ 778.0, RT ＝ 1.400分。

【０１７７】

実施例１０２３：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化７９】

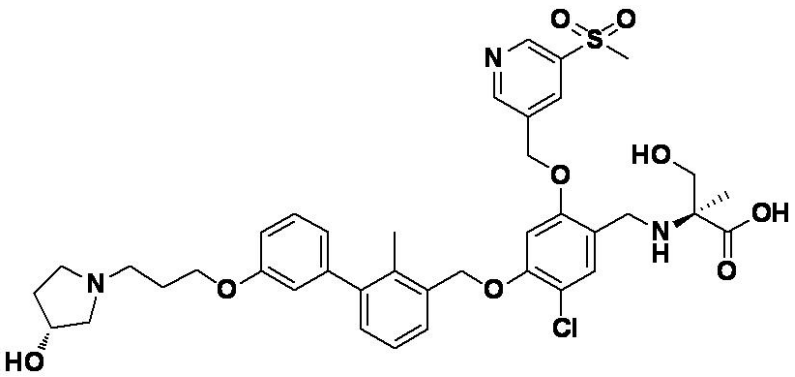


実施例１０２３は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；勾配：２０分にわたり、４５－８５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は６．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９６％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：[M＋H]$^+$ 754.2，RT ＝ 1.275分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.07 (d, J＝9.9 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.54 － 7.49 (m, 2H), 7.39 － 7.33 (m, 1H), 7.32 － 7.26 (m, 1H), 7.24 － 7.18 (m, 2H), 6.94 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.87 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.47 － 5.37 (m, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.08 － 3.96 (m, 4H), 3.72 － 3.66 (m, 1H), 3.60 (dd, J＝11.2, 6.4 Hz, 2H), 3.5－3.4 (m, 3H), 3.12 (t, J＝5.5 Hz, 1H), 2.76 － 2.71 (m, 1H), 2.65 － 2.54 (m, 3H), 2.49 － 2.45 (m, 1H), 2.40 － 2.34 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.03 － 1.95 (m, 1H), 1.88 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 1.55 (br. s., 1H).

【０１７８】

実施例１０２４：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化８０】

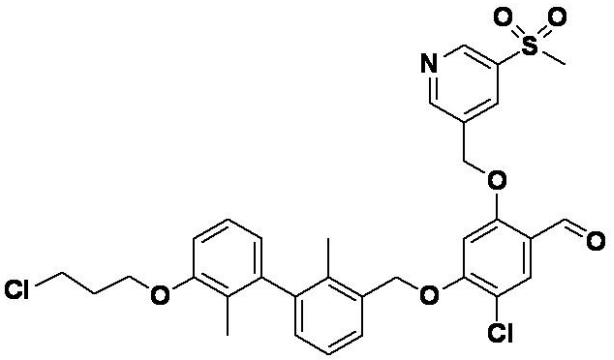


実施例１０２４は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１６．６ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は１００％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS(注入１ 条件): $[M+H]^+$ 768.2, RT = 1.323分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO−d_6) δ ppm 9.07 (d, J＝8.1 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.36 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.31 － 7.26 (m, 1H), 7.25 － 7.19 (m, 2H), 6.94 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.82 (br. s., 1H), 5.42 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.18 (br. s., 1H), 4.05 (t, J＝6.2 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.60 (d, J＝11.0 Hz, 1H), 3.53 － 3.51 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.75 － 2.70 (m, 1H), 2.63 － 2.54 (m, 3H), 2.48 － 2.42 (m, 1H), 2.35 (dd, J＝9.5, 3.3 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.97 (dd, J＝13.0, 7.2 Hz, 1H), 1.88 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 1.53 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 1.26 － 1.18 (m, 3H).

【０１７９】

中間体：５－クロロ－４－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒド

【化８１】

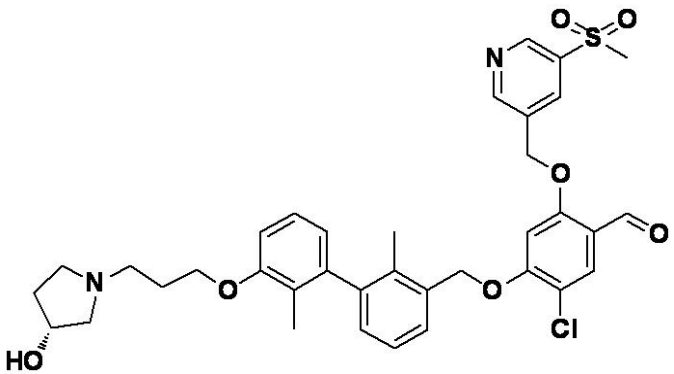


５－クロロ－４－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒドは、５－クロロ－４－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒドについて記載される方法を用いて、３－ブロモ－２－メチルフェノールから合成した。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 10.29 － 10.26 (m, 1H), 9.19 (br. s., 1H), 8.99 (br. s., 1H), 8.38 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.47 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.24 － 7.14 (m, 2H), 6.89 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 6.76 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.31 － 5.25 (m, 4H), 4.22 － 4.16 (m, 2H), 3.80 (t, J＝6.4 Hz, 2H), 3.19 － 3.13 (m, 3H), 2.31 (quin, J＝6.1 Hz, 2H), 2.13 － 2.09 (m, 3H), 2.07 － 2.01 (m, 3H).

【０１８０】

中間体：（Ｒ）－５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒド

【化８２】



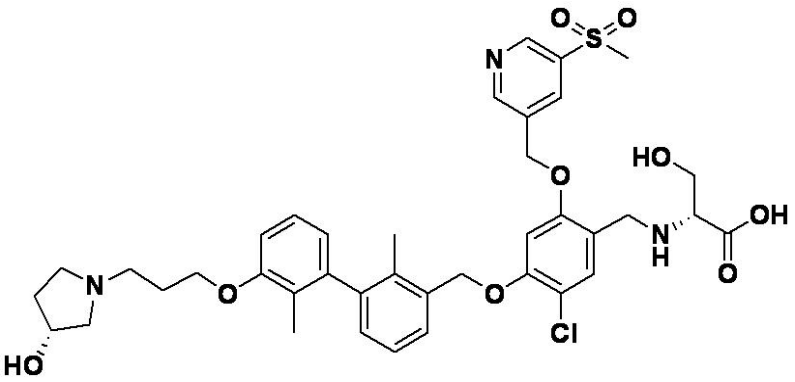
５－クロロ－４－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒド（０．２ｇ、０．３１８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール（０．０３６ｇ、０．４１４ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（０．０５７ｇ、０．４１４ｍｍｏｌ）およびＮａＩ（０．０４８ｇ、０．３１８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中の攪拌混合物を、７０℃で１６時間加熱した。反応混合物にＥｔＯＡｃおよび水を加え、次いで有機層を乾燥させた（Na_2SO_4）。粗製の単離物を、シリカゲル（０－２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製し、（Ｒ）－５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－

［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒド（０．１４ｇ、０．２０６ｍｍｏｌ、収率６４．８％）を淡黄色の固形物として得た。LC/MS（条件N－1）：[M＋H]$^+$ 679.15、RT ＝ 3.586分。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 10.28 (s, 1H), 9.19 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.38 (t, J＝2.1 Hz, 1H), 7.96 － 7.91 (m, 1H), 7.46 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 7.32 － 7.28 (m, 1H), 7.18 (d, J＝8.0 Hz, 2H), 6.87 (d, J＝7.8 Hz, 1H), 6.74 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.27 (d, J＝8.8 Hz, 4H), 4.37 (td, J＝4.8, 2.5 Hz, 1H), 4.12 － 4.08 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 3.00 － 2.91 (m, 1H), 2.78 － 2.67 (m, 2H), 2.58 (dt, J＝9.0, 4.7 Hz, 1H), 2.40 － 2.32 (m, 1H), 2.26 － 2.17 (m, 1H), 2.13 － 2.10 (m, 3H), 2.08 (s, 1H), 2.04 － 2.00 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.82 － 1.72 (m, 2H).

【０１８１】

実施例１０２５：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化８３】



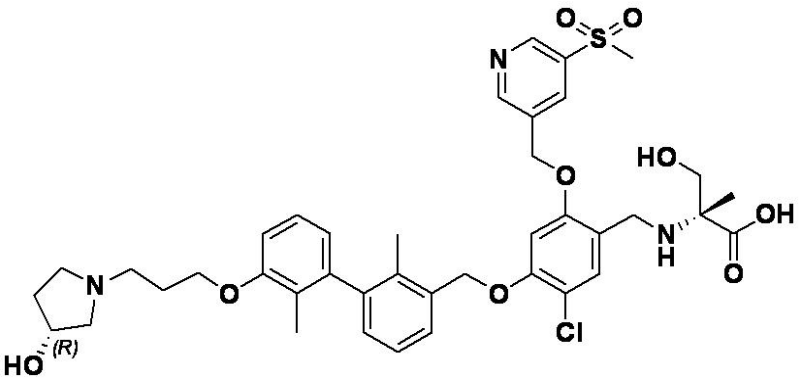
実施例１０２５は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１３．８ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９６％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：[M＋H]$^+$ 768.0, RT ＝ 1.472分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。 ^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.07 (d, J＝7.3 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.56 － 7.48 (m, 2H), 7.28 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.22 － 7.15 (m, 2H), 7.08 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.47 － 5.35 (m, 2H), 5.34 － 5.21 (

m, 2H), 4.20 (br. s., 1H), 4.09 － 4.02 (m, 2H), 3.94 (d, J＝3.7 Hz, 2H), 3.8－3.68 (br. s., 3H), 3.66 － 3.62 (m, 1H), 3.58 (d, J＝4.8 Hz, 1H), 3.08 (t, J＝5.9 Hz, 1H), 2.76 － 2.72 (m, 1H), 2.65 － 2.56 (m, 3H), 2.48 (m, 1H), 2.37 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.01 － 1.91 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.56 (m, 1H).

【０１８２】

実施例１０２６：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化８４】



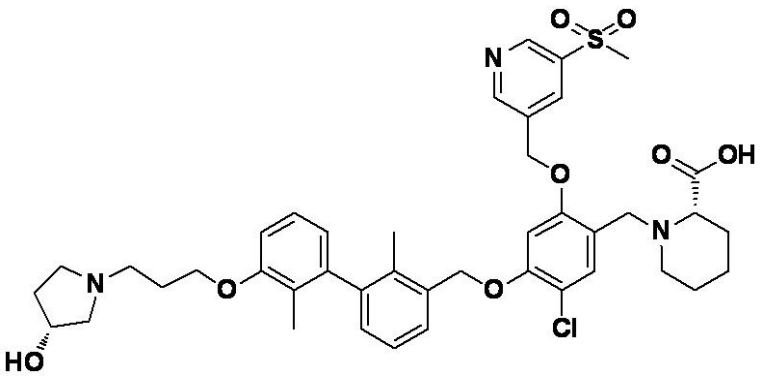
実施例１０２６は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１６．４ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９５％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ 782.1, RT ＝ 1.497分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.07 (d, J＝5.1 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.57 － 7.48 (m, 2H), 7.28 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.23 － 7.16 (m, 2H), 7.08 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.34 － 5.25 (m, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.05 (d, J＝9.5 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.68 (br. s., 3H), 3.59 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 3.51 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 2.77 － 2.69 (m, 1H), 2.64 － 2.53 (m, 3H), 2.46 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 2.38 － 2.31 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.01 － 1.91 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.55 (d, J＝4.0 Hz, 1H), 1.22 (s, 3H).

【０１８３】

実施例１０２７：（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフ

ェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化８５】

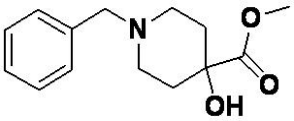


実施例１０２７は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は７．８ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９４％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): [M＋H]$^{+}$ 792.3, RT ＝ 1.596分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.05 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.53 － 7.43 (m, 2H), 7.28 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.32 － 5.21 (m, 2H), 4.20 (br. s., 1H), 4.05 (d, J＝9.5 Hz, 2H), 3.84 (d, J＝13.6 Hz, 1H), 3.69 (d, J＝13.6 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.14 (d, J＝4.4 Hz, 1H), 2.92 (br. s., 1H), 2.81 － 2.73 (m, 1H), 2.64 (d, J＝7.3 Hz, 4H), 2.45 － 2.38 (m, 1H), 2.34 (br. s., 1H), 2.03 (s, 3H), 2.00 (d, J＝5.9 Hz, 1H), 1.94 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 1.82 (m, 4H), 1.71 (br. s., 1H), 1.56 (br. s., 1H), 1.50 (br. s., 3H), 1.36 (br. s., 1H).

【０１８４】

中間体：メチル １－ベンジル－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボキシレート

【化８６】

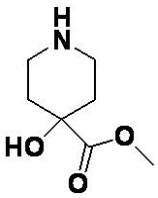


ＭｅＯＨ（１２ｍＬ）中の１－ベンジル－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボニトリル（２ｇ、９．２５ｍｍｏｌ）、および濃縮ＨＣｌ（１２ｍＬ、１４４ｍｍｏｌ）の攪拌混合物を、８５℃で１８時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで濃縮して、１Ｎ ＮａＯＨで中性にし、２ｘＥｔＯＡｃで抽出し、次いで有機層を合わせて、飽和ＮａＣｌで洗浄し、乾燥させた（Na_2SO_4）。粗生成物をシリカゲル（０－１００％ＥｔＯＡＣ／ヘキサン）で精製し、メチル １－ベンジル－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボキシレート（１．４４ｇ、５．７８ｍｍｏｌ、収率６２．５％）を得た。LC/MS (条件N－1): $[M+H]^+$ 250.15、RT ＝ 1.70分。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 7.37 － 7.29 (m, 4H), 7.28 － 7.22 (m, 1H), 3.82 － 3.73 (m, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.78 － 2.68 (m, 2H), 2.40 (td, J＝11.9, 2.6 Hz, 2H), 2.12 (td, J＝12.7, 4.6 Hz, 2H), 1.62 (dq, J＝13.8, 2.8 Hz, 2H).

【０１８５】

中間体：メチル ４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボキシレート

【化８７】

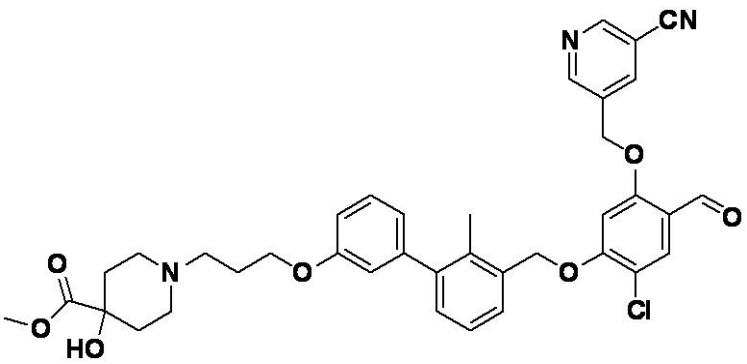


メチル １－ベンジル－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボキシレート（１．２４ｇ、４．９７ｍｍｏｌ）および$Pd(OH)_2$／炭素（０．１４０ｇ、０．１９９ｍｍｏｌ）のエタノール（２５ｍＬ）中の攪拌混合物を、室温、４５ｐｓｉにおいて１８時間水素化した。反応混合物を珪藻土（セライト（登録商標））のプラグを介して濾過し、次いでＭｅＯＨで洗浄し、濾液を濃縮して、メチル ４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボキシレート（０．７２ｇ、４．５２ｍｍｏｌ、収率９１％）を白色の固形物として得た。LC/MS (条件N－1): $[M+H]^+$ 160.03, RT ＝ 0.48分。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 3.80 － 3.76 (m, 3H), 3.02 (td, J＝12.0, 3.0 Hz, 2H), 2.91 (dt, J＝12.2, 4.0 Hz, 2H), 2.02 － 1.91 (m, 2H), 1.64 － 1.53 (m, 2H).

【０１８６】

中間体：メチル １－（３－（（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボキシレート

【化８８】



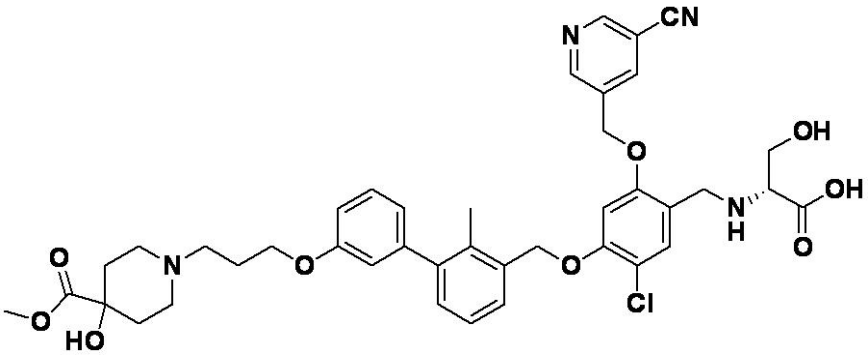
メチル １－（３－（（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボキシ

レートを、中間体（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルについて記載される方法を用いて、メチル ４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボキシレートから合成した。LC/MS（条件N－1）：[M＋H]$^+$ 684.3，RT ＝ 3.688分。 ^{1}H NMR（400MHz，クロロホルム－d）δ ppm 10.29（s，1H），8.91（t，J＝2.3 Hz，2H），8.10（t，J＝2.0 Hz，1H），8.02（s，2H），7.95 － 7.91（m，1H），7.43（dd，J＝5.5，3.5 Hz，1H），7.34 － 7.28（m，2H），6.94 － 6.84（m，2H），6.67（s，1H），5.28 － 5.19（m，4H），4.07（t，J＝6.3 Hz，2H），3.82 － 3.77（s，3H），2.81 － 2.74（m，2H），2.58（t，J＝7.3 Hz，2H），2.46 － 2.36（m，2H），2.32 － 2.27（m，3H），2.15 － 1.97（m，4H），1.64（dd，J＝13.8，2.5 Hz，2H）.

【０１８７】

実施例１０２８：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化８９】

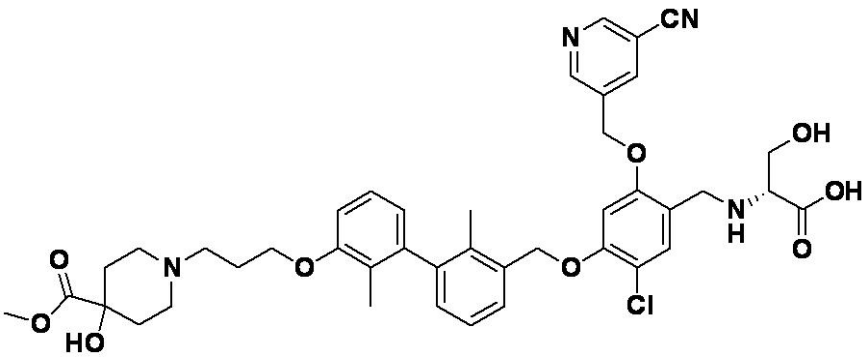


実施例１０２８は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ ３０ｘ１００ｍｍ Ｓ１０；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡを含む、１０：９０ ＭｅＯＨ：水；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡを含む、９０：１０ ＭｅＯＨ：水；勾配：２２分にわたり、１０－９０％Ｂ；流量：４０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸を得た。LC/MS（条件N－1）：[M＋H]$^+$ 773.3，RT ＝ 3.263分。

【０１８８】

実施例１０２９：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化９０】

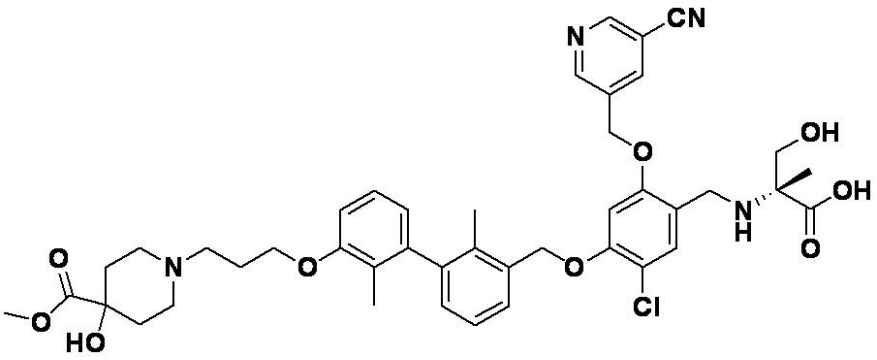


実施例１０２９は、実施例１０２８について記載される方法を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－ＬＵＮＡ、３０ｘ１００ｍｍ Ｓ１０；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡを含む、１０：９０ ＭｅＯＨ：水；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡを含む、９０：１０ ＭｅＯＨ：水；勾配：２２分にわたり、１０－８０％Ｂ；流量：４０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸を白色の固形物として得た。LC/MS（条件N－1）：[M＋H]$^+$ 787.3，RT ＝ 3.24分。^{1}H NMR (400MHz，メタノール－d) δ ppm 8.97 (d，J＝2.0 Hz，1H)，8.92 (d，J＝2.0 Hz，1H)，8.42 － 8.37 (m，1H)，7.53 (s，1H)，7.46 (d，J＝7.5 Hz，1H)，7.21 (t，J＝7.9 Hz，1H)，7.25 (t，J＝7.7 Hz，1H)，7.10 － 7.05 (m，2H)，6.96 (d，J＝8.0 Hz，1H)，6.73 (d，J＝7.3 Hz，1H)，5.40 － 5.35 (m，2H)，5.31 (s，2H)，4.39 － 4.27 (m，2H)，4.17 (t，J＝5.0 Hz，2H)，4.04 － 3.98 (m，2H)，3.78 (s，3H)，3.59 (d，J＝12.0 Hz，2H)，3.45 － 3.38 (m，2H)，3.38 － 3.32 (m，3H)，2.36 － 2.20 (m，4H)，2.08 (s，3H)，2.06 － 1.99 (m，2H)，1.91 (s，3H).

【０１８９】

実施例１０３０：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化９１】



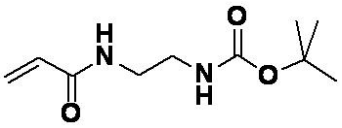
実施例１０３０は、実施例１０２８について記載される方法を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－ＬＵＮＡ、３０ｘ１００ｍｍ Ｓ１０；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡを含む、１０：９０ ＭｅＯＨ：水；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡを含む、９０：１０ ＭｅＯＨ：水；勾配：２２分

にわたり、１０－８０％Ｂ；流量：４０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸を白色の固形物として得た。LC/MS（条件N－1）：[M＋H]$^+$ 801.25、RT ＝ 3.256分。^{1}H NMR（400MHz，メタノール－d）δ ppm 8.99（d，J＝2.0 Hz，1H），8.91（d，J＝2.0 Hz，1H），8.42（t，J＝2.0 Hz，1H），7.56（s，1H），7.46（d，J＝7.0 Hz，1H），7.21（t，J＝7.9 Hz，1H），7.24（t，J＝7.7 Hz，1H），7.11 － 7.05（m，2H），6.95（d，J＝8.0 Hz，1H），6.73（d，J＝7.0 Hz，1H），5.37（s，2H），5.32（s，2H），4.30（s，2H），4.17（t，J＝5.0 Hz，2H），4.02（d，J＝12.3 Hz，1H），3.82（d，J＝12.0 Hz，1H），3.78（s，3H），3.59（d，J＝12.0 Hz，2H），3.45 － 3.39（m，2H），3.37 － 3.32（m，2H），2.35 － 2.22（m，4H），2.09（s，3H），2.02（d，J＝14.3 Hz，2H），1.91（s，3H），1.55（s，3H）.

【０１９０】

中間体：ｔｅｒｔ－ブチル （２－アクリルアミドエチル）カルバメート

【化９２】

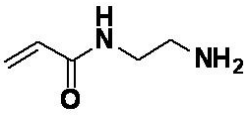


ｔｅｒｔ－ブチル （２－アミノエチル）カルバメート、ＨＣｌ（１．２４ｇ、６．３０ｍｍｏｌ）およびアクリル酸（０．４７６ｍＬ、６．９４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中の混合物に、ＤＩＰＥＡ（４．４０ｍＬ、２５．２ｍｍｏｌ）およびＴＢＴＵ（２．２２７ｇ、６．９４ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応液をＥｔＯＡｃ、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で希釈し、有機層を飽和ＮａＣｌで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮して、黄色の固形物を得て、これをシリカゲル（０－１００％ＥｔＯＡｃ／ｈｅｘ）で精製して、ｔｅｒｔ－ブチル （２－アクリルアミドエチル）カルバメート（０．９ｇ、４．２０ｍｍｏｌ、収率６６．６％）を白色の固形物として得た。LC/MS（条件N－1）：[M＋Na]$^+$ 237.15、RT ＝ 2.556分。^{1}H NMR（400MHz，クロロホルム－d）δ ppm 6.48（br. s.，1H），6.26（dd，J＝17.1，1.3 Hz，1H），6.10（dd，J＝17.1，10.3 Hz，1H），5.63（dd，J＝10.2，1.4 Hz，1H），5.00（br. s.，1H），3.50 － 3.39（m，2H），3.31（q，J＝5.7 Hz，2H），1.50 － 1.37（m，9H）.

【０１９１】

中間体：Ｎ－（２－アミノエチル）アクリルアミド

【化９３】



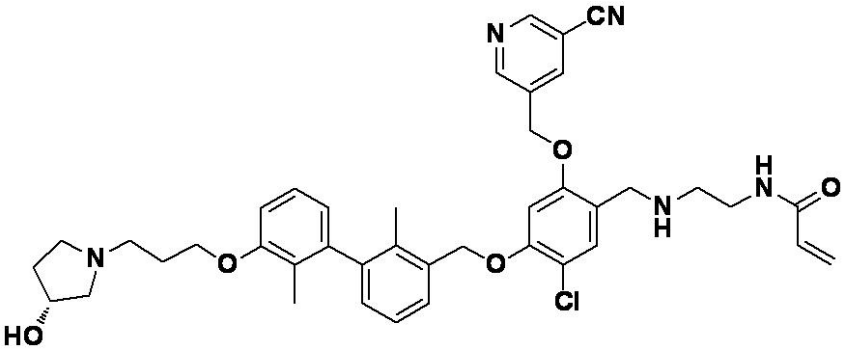
ｔｅｒｔ－ブチル （２－アクリルアミドエチル）カルバメート（０．３６ｇ、１．６８０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の混合物に、ＨＣｌ（エーテル中に４Ｍ、２．１００ｍＬ、８．４０ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を室温で２時間攪拌した。反応液を濃縮して、Ｎ－（２－アミノエチル）アクリルアミド、ＨＣｌ（０．２ｇ）を白色の固形物として得た。^{1}H NMR（400MHz，メタノール－d$_4$）δ ppm 6.28（d，J＝1.5 Hz，1H），6.27（s，1H），5.73（dd，J＝6.5，5.3 Hz，1H），3.54（t，J＝5.9 Hz，2H），3.10（t，J＝5.9 Hz，2H）.

【０１９２】

実施例１０３１：（Ｒ）－Ｎ－（２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－

３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）エチル）アクリルアミド

【化９４】

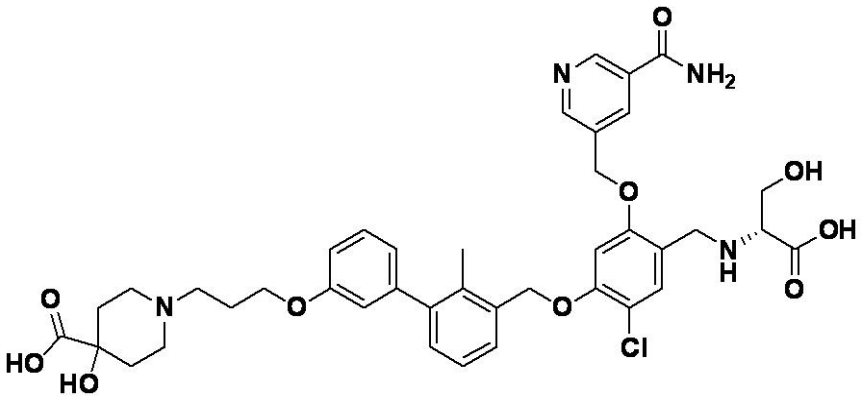


実施例１０３１は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて、Ｎ－（２－アミノエチル）アクリルアミドから合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、３５－７５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は５．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９８％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ 724.1, RT = 1.782分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.05 － 8.96 (m, 2H), 8.46 － 8.41 (m, 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.48 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.29 － 7.24 (m, 1H), 7.23 － 7.19 (m, 1H), 7.12 － 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.20 (dd, J＝17.2, 10.3 Hz, 1H), 6.05 (d, J＝17.2 Hz, 1H), 5.55 (d, J＝9.9 Hz, 1H), 5.34 － 5.27 (m, 2H), 5.25 (br. s., 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.05 (d, J＝9.2 Hz, 2H), 3.63 － 3.53 (br. s., 2H), 3.23 (q, J＝6.0 Hz, 2H), 2.75 － 2.67 (m, 2H), 2.56 (d, J＝6.2 Hz, 4H), 2.47 － 2.40 (m, 1H), 2.33 (d, J＝9.5 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.01 － 1.91 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.54 (br. s., 1H).

【０１９３】

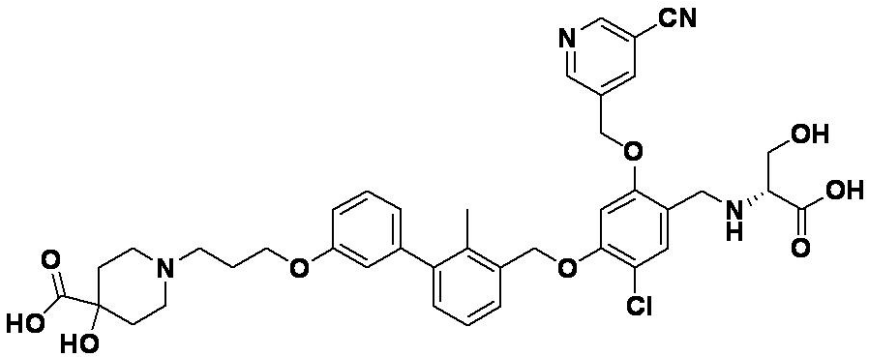
実施例１０３２：（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（５－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１－カルボキシ－２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－２－クロロフェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸

【化９５】



実施例１０３３：（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（４－（（（１－カルボキシ－２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸

【化９６】



実施例１０３２はおよび実施例１０３３は、以下の方法を用いて合成した：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸（０．０１７ｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．２ｍＬ）中の混合物に、１Ｎ 水酸化リチウム（０．０３８ｍＬ、０．０３８ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を室温で１６時間攪拌した。反応液を濃縮し、次いでＴＦＡおよびＭｅＯＨを数滴加え、濾過し、以下の条件を用いて分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－ＬＵＮＡ、３０ｘ１００ｍｍ Ｓ１０；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡを含む、１０：９０ ＭｅＯＨ：水；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡを含む、９０：１０ ＭｅＯＨ：水；勾配：２０分にわたり、１０－８０％Ｂ；流量：４０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（５－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１－カルボキシ－２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－２－クロロフェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸および（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（４－（（（１－カルボキシ－２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸を得た。

【０１９４】

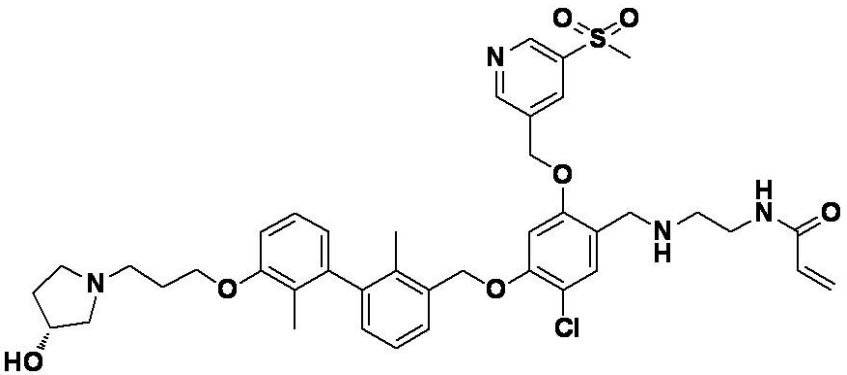
実施例１０３２：LC/MS（条件N－1）：[M＋H]$^+$ 777.25、RT ＝ 3.178分。^{1}H NMR（400MHz，メタノール－d_4）δ ppm 9.05（d，J＝2.0 Hz，1H），8.88（d，J＝2.0 Hz，1H），8.50（t，J＝2.0 Hz，1H），7.54（s，1H），7.46（dd，J＝7.4，1.4 Hz，1H），7.37（t，J＝7.9 Hz，1H），7.28 － 7.17（m，2H），7.09（s，1H），6.97（dd，J＝7.9，2.1 Hz，1H），6.93 － 6.86（m，2H），5.46 － 5.37（m，2H），5.34 － 5.25（m，2H），4.41 － 4.28（m，2H），4.17（t，J＝5.6 Hz，2H），4.00（d，J＝8.0 Hz，2H），3.60（d，J＝12.3 Hz，2H），3.43 － 3.33（m，3H），2.36 － 2.19（m，9H），2.02（d，J＝13.6 Hz，2H）.

実施例１０３３：LC/MS（条件N－1）：[M＋H]$^+$ 759.25、RT ＝ 3.191分。^{1}H NMR（400MHz，メタノール－d_4）δ ppm 9.01 － 8.88（m，2H），8.39（d，J＝2.0 Hz，1H），7.59 － 7.52（m，1H），7.45（d，J＝6.8 Hz，1H），7.40 － 7.35（m，1H），7.28 － 7.18（m，2H），7.06（s，1H），6.97（d，J＝8.3 Hz，1H），6.93 － 6.86（m，2H），5.38（s，2H），5.34 － 5.29（m，2H），4.40 － 4.29（m，2H），4.17（t，J＝5.6 Hz，2H），4.00 － 3.98（m，2H），3.59（d，J＝11.8 Hz，2H），3.44 － 3.36（m，4H），3.14（dt，J＝3.3，1.6 Hz，1H），2.37 － 2.21（m，7H），2.07 － 1.99（m，2H）.

【０１９５】

実施例１０３４：（Ｒ）－Ｎ－（２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）エチル）アクリルアミド

【化９７】



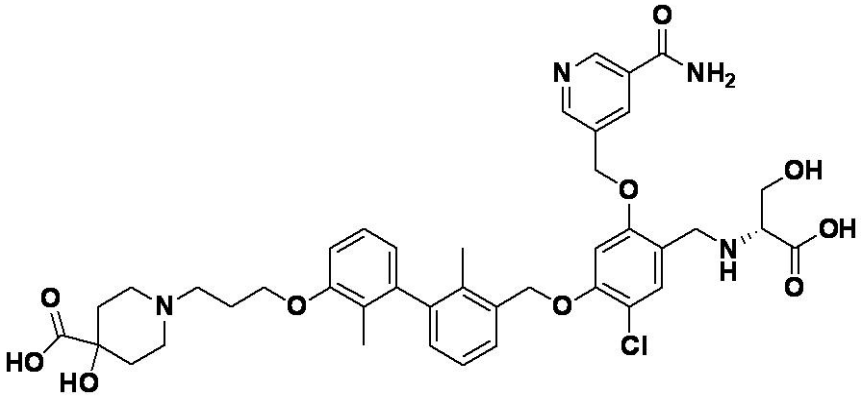
実施例１０３４は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて、（Ｒ）－５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒドおよびＮ－（２－アミノエチル）アクリルアミドから合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は２２．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９９％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル

：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ 777.1, RT = 1.456分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.08 (br. s., 1H), 9.03 (br. s., 1H), 8.45 (br. s., 1H), 8.07 (br. s., 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.42 － 7.36 (m, 1H), 7.27 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.20 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.14 (br. s., 1H), 7.08 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.25 － 6.16 (m, 1H), 6.05 (d, J＝16.9 Hz, 1H), 5.55 (d, J＝9.9 Hz, 1H), 5.42 － 5.34 (m, 2H), 5.26 (br. s., 2H), 4.18 (br. s., 1H), 4.04 (m, 2H), 3.64－3.54 (m, 2H), 3.3 (s, 3H), 3.23 (d, J＝5.5 Hz, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.71 (br. s., 1H), 2.57 (d, J＝5.5 Hz, 4H), 2.45 (br. s., 1H), 2.33 (d, J＝9.2 Hz, 1H), 2.04 (br. s., 3H), 1.97 (d, J＝13.6 Hz, 3H), 1.83 (br. s., 3H), 1.53 (br. s., 1H).

【０１９６】

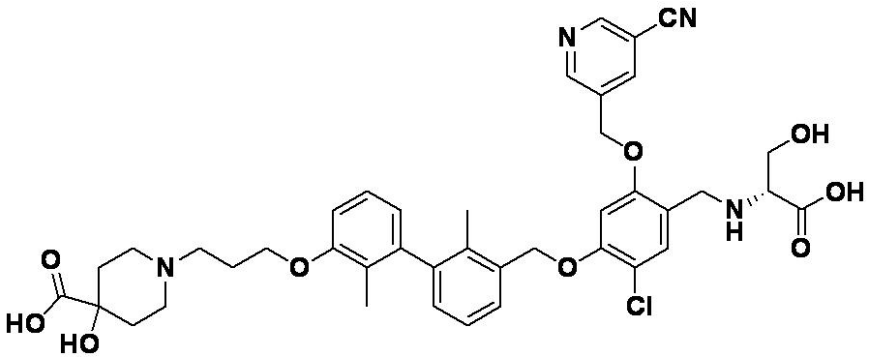
実施例１０３５：（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（５－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１－カルボキシ－２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－２－クロロフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸

【化９８】



実施例１０３６：（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（４－（（（１－カルボキシ－２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸

【化９９】



実施例１０３５および実施例１０３６は、実施例１０３２および実施例１０３３について記載される方法を用いて合成した。

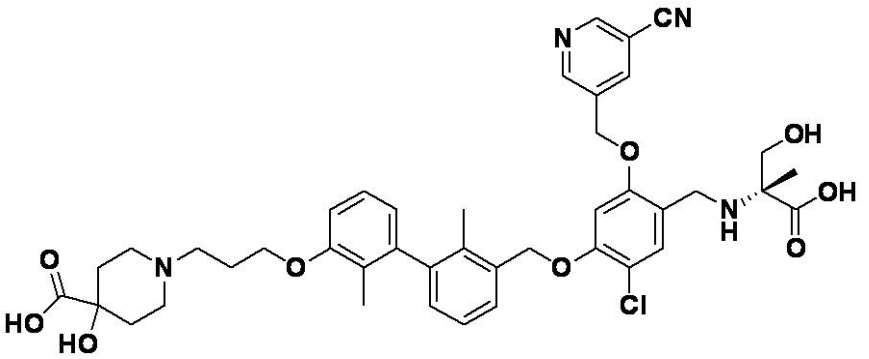
実施例１０３５：LC/MS（条件N－1）：[M＋H]$^+$ 791.25、RT ＝ 3.114分。^{1}H NMR（400MHz，メタノール－d_4）δ ppm 9.05（d，J＝2.3 Hz，1H），8.88（d，J＝2.0 Hz，1H），8.49（t，J＝2.0 Hz，1H），7.56 － 7.51（m，1H），7.46（d，J＝7.3 Hz，1H），7.22（t，J＝7.9 Hz，1H），7.25（t，J＝7.5 Hz，1H），7.12 － 7.05（m，2H），6.96（d，J＝8.0 Hz，1H），6.73（d，J＝7.0 Hz，1H），5.40（s，2H），5.31（s，2H），4.41 － 4.27（m，2H），4.18（t，J＝5.0 Hz，2H），4.02 － 3.99（m，3H），3.60（d，J＝11.5 Hz，2H），3.46 － 3.40（m，2H），3.39 － 3.34（m，2H），2.37 － 2.23（m，4H），2.09（s，3H），2.06 － 1.98（m，2H），1.92（s，3H）.

実施例１０３６：LC/MS（条件N－1）：[M＋H]$^+$ 773.3，RT ＝ 3.20分。^{1}H NMR（400MHz，メタノール－d_4）δ ppm 8.97（d，J＝2.0 Hz，1H），8.93（d，J＝2.0 Hz，1H），8.40（s，1H），7.53（s，1H），7.46（d，J＝7.8 Hz，1H），7.29 － 7.20（m，2H），7.11 － 7.05（m，2H），6.97（d，J＝8.3 Hz，1H），6.74（d，J＝7.3 Hz，1H），5.37（s，2H），5.31（s，2H），4.33（q，J＝13.1 Hz，2H），4.18（t，J＝4.8 Hz，2H），4.03 － 3.97（m，2H），3.96 － 3.93（m，1H），3.60（d，J＝11.5 Hz，2H），3.51 － 3.36（m，4H），2.38 － 2.26（m，4H），2.09（s，3H），2.02（d，J＝13.6 Hz，2H），1.92（s，3H）.

【０１９７】

実施例１０３７：（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（４－（（（２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸

【化１００】



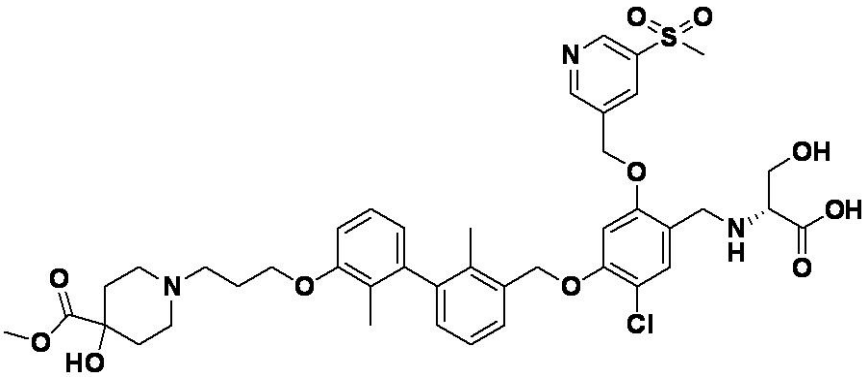
実施例１０３７は、実施例１０３２および実施例１０３３について記載される方法を用いて合成した。LC/MS（条件N－1）：[M＋H]$^+$ 787.3，RT ＝ 3.273分。^{1}H NMR（400MHz，メタノール－d_4）δ ppm 8.99（d，J＝2.0 Hz，1H），8.92（d，J＝2.0 Hz，1H），8.43（t

, J＝2.0 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 7.22 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.25 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.10 － 7.06 (m, 2H), 6.96 (d, J＝8.3 Hz, 1H), 6.73 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 4.18 (t, J＝5.1 Hz, 2H), 4.00 (d, J＝9.8 Hz, 1H), 3.82 (d, J＝12.3 Hz, 1H), 3.60 (d, J＝12.0 Hz, 2H), 3.46 － 3.39 (m, 2H), 3.38 － 3.33 (m, 2H), 2.37 － 2.23 (m, 4H), 2.11 － 2.07 (m, 3H), 2.05 － 1.97 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.55 (s, 3H).

【０１９８】

実施例１０３８：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化１０１】

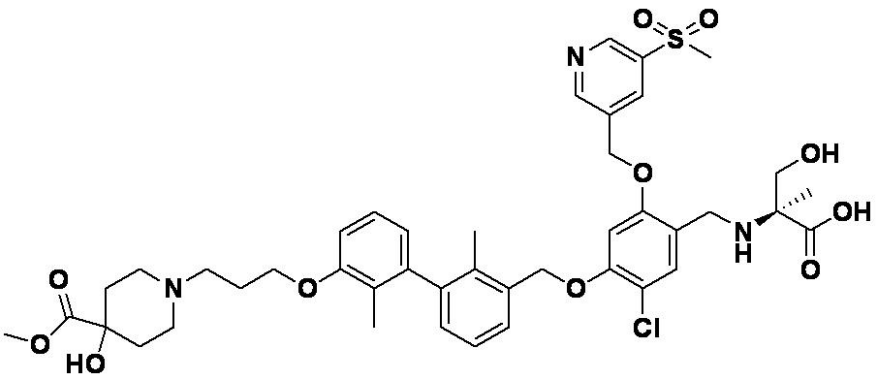


実施例１０３８は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１６．６ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９５％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ 840.3, RT ＝ 1.443分。

【０１９９】

実施例１０３９：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化１０２】

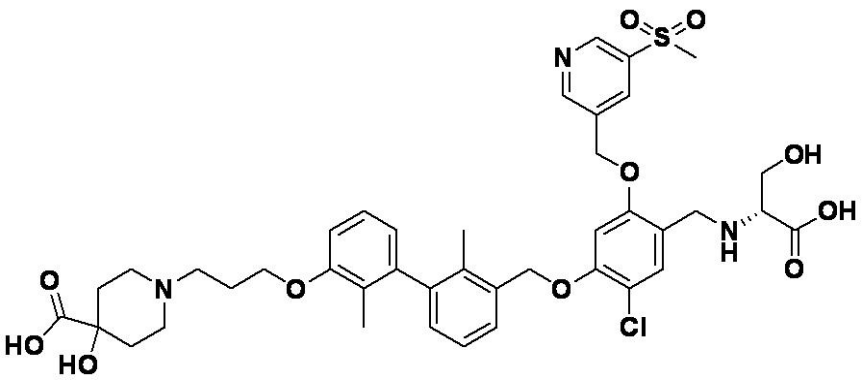


実施例１０３９は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は８．０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は１００％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：[M＋H]$^+$ 854.3，RT ＝ 1.466分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.07 (d, J＝6.2 Hz, 2H), 8.57 (br. s., 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.28 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 7.24 － 7.16 (m, 2H), 7.08 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.41 (br. s., 2H), 5.37 － 5.24 (m, 2H), 4.04 (d, J＝7.7 Hz, 2H), 3.96 (br. s., 2H), 3.60 (d, J＝11.7 Hz, 2H), 3.59 (s.、3H), 3.52 (d, J＝11.0 Hz, 2H), 3.40 (s.、3H), 2.55 (br. s., 2H), 2.48 － 2.42 (m, 2H), 2.31 (t, J＝10.6 Hz, 2H), 2.07 － 2.00 (m, 3H), 1.89 － 1.78 (m, 5H), 1.59 (d, J＝12.5 Hz, 2H), 1.27 － 1.17 (m, 3H).

【０２００】

実施例１０４０：（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（４－（（（１－カルボキシ－２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸

【化１０３】

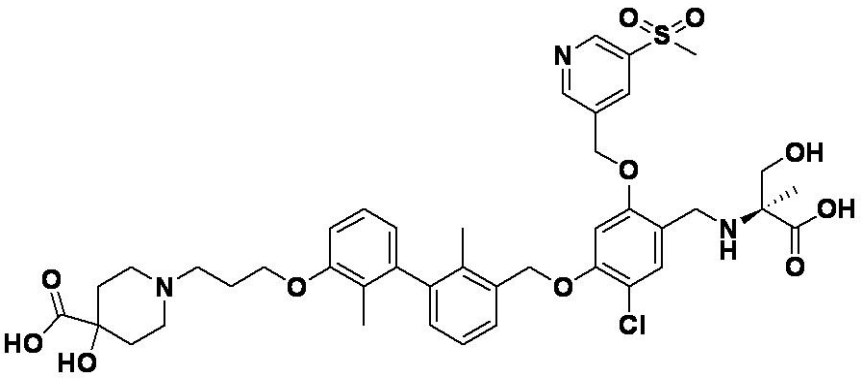


実施例１０４０は、実施例１０３２および実施例１０３３について記載される方法を用いて合成した。LC/MS（条件N－1）：[M＋H]$^+$ 826.25、RT ＝ 3.158分。^{1}H NMR（400MHz，メタノール－d_4）δ ppm 9.12（d，J＝2.3 Hz，1H），9.05（d，J＝1.8 Hz，1H），8.55（t，J＝2.0 Hz，1H），7.54（s，1H），7.48（d，J＝6.8 Hz，1H），7.29 － 7.19（m，2H），7.11（s，1H），7.08（dd，J＝7.5，1.0 Hz，1H），6.96（d，J＝8.0 Hz，1H），6.77 － 6.71（m，1H），5.43（s，2H），5.33（s，2H），4.40 － 4.29（m，2H），4.18（t，J＝5.1 Hz，2H），4.05 － 3.99（m，3H），3.61（d，J＝12.0 Hz，2H），3.46 － 3.39（m，2H），3.38 － 3.33（m，2H），3.27（s，3H），2.33（dd，J＝10.2，4.9 Hz，4H），2.09（s，3H），2.02（d，J＝14.8 Hz，2H），1.92（s，3H）.

【０２０１】

実施例１０４１：（Ｓ）－１－（３－（（３’－（（４－（（（２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸

【化１０４】



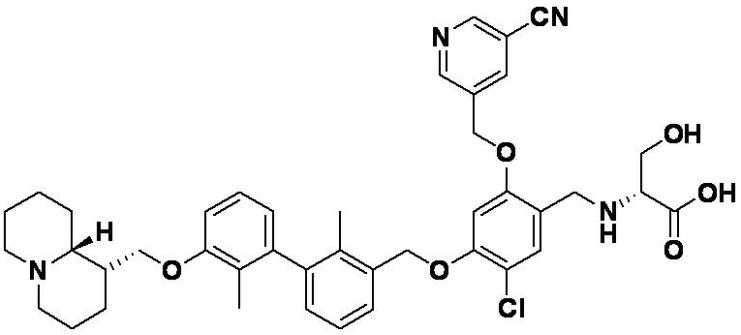
実施例１０４１は、実施例１０３２および実施例１０３３について記載される方法を用いて合成した。LC/MS（条件N－1）：[M＋H]$^+$ 840.25、RT ＝ 3.168分。^{1}H NMR（400MHz，メタノール－d_4）δ ppm 9.12（d，J＝2.0 Hz，1H），9.08（d，J＝2.0 Hz，1H），8.58（t，J＝1.9 Hz，1H），7.58（s，1H），7.49（d，J＝7.5 Hz，1H），7.23（t，J＝7.0 Hz，1H），7.27（t，J＝6.8 Hz，1H），7.13 － 7.07（m，2H），6.97（d，J＝8.3 Hz，1H），6.75（d，J＝7.5 Hz，1H），5.44（s，2H），5.35（s，2H），4.30（s，2H），4.19（t，J＝4.8 Hz，2H），4.04 － 3.98（m，1H），3.81（d，J＝12.0 Hz，1H），3.62（d，J＝11.5 Hz，2H），3.47 － 3.41（m，2H），3.39 － 3.35（m，2H），3.28（s，3H），2.37 － 2.26（m，4H），2.11（s，3H），2.08 － 1.99（m，2H），1.93（s，3H），1.53（s，3H）.

【０２０２】

実施例１０４２：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イ

ル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（（（１Ｒ，９ａＲ）－オクタヒドロ－１Ｈ－キノリジン－１－イル）メトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化１０５】

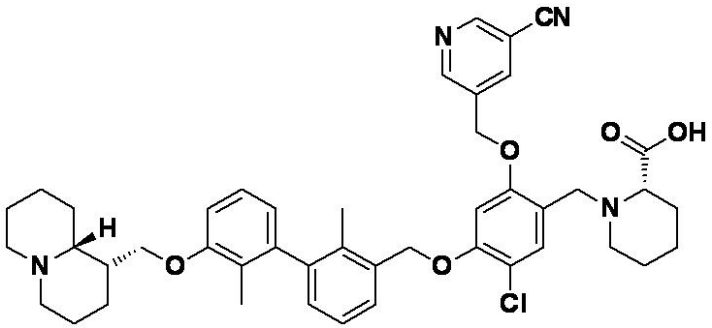


実施例１０４２は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；勾配：３０分にわたり、３５－７５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで７分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は７．２ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９８％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ 739.3, RT ＝ 1.625分。

【０２０３】

実施例１０４３：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（（（１Ｒ，９ａＲ）－オクタヒドロ－１Ｈ－キノリジン－１－イル）メトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１０６】

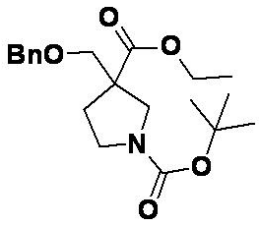


実施例１０４３は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は２０．０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９７％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ 763.4, RT = 1.700分。

【０２０４】

中間体：１－ｔｅｒｔ－ブチル ３－エチル ３－（（ベンジルオキシ）メチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート

【化１０７】



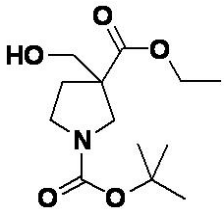
１－ｔｅｒｔ－ブチル ３－エチル ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（１．５ｇ、６．１７ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の溶液に、リチウム ジイソプロピルアミド（ＴＨＦ中に２．０Ｍ）（３．７０ｍＬ、７．４０ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下して加えた。反応混合物を－７８℃で１．５時間攪拌した。（（クロロメトキシ）メチル）ベンゼン（１．２５５ｇ、８．０１ｍｍｏｌ）の溶液を－７８℃で滴下して加えた。次いで溶液を室温まで昇温させ、室温で１時間攪拌した。反応液をNH_4Cl水溶液で反応を停止させ、次いでＥｔＯＡｃで希釈した。次いで、有機層を水、飽和ＮａＣｌで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濃縮して油状物を得た。粗生成物をシリカクロマトグラフィー（０－６０％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘ）で精製し、１－ｔｅｒｔ－ブチル ３－エチル ３

－（（ベンジルオキシ）メチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（１．９ｇ、５．２３ｍｍｏｌ、収率８５％）を透明な油状物として得た。LC/MS（条件N－1）：[M＋H]$^+$ 386.20、RT ＝ 3.993分。^{1}H NMR（400MHz，クロロホルム－d）δ ppm 7.41 － 7.23（m，5H），4.58 － 4.46（m，2H），4.22 － 4.14（m，2H），3.66 － 3.53（m，2H），3.44 － 3.35（m，2H），2.37 － 2.18（m，1H），2.02 － 1.89（m，1H），1.49 － 1.41（m，9H），1.29 － 1.24（m，3H）.

【０２０５】

中間体：１－ｔｅｒｔ－ブチル ３－エチル ３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート

【化１０８】

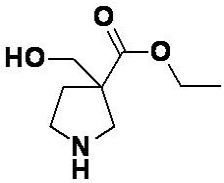


１－ｔｅｒｔ－ブチル ３－エチル ３－（（ベンジルオキシ）メチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（１．８ｇ、４．９５ｍｍｏｌ）およびパラジウムヒドロキシド／炭素（０．２０９ｇ、０．２９７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ中の撹拌混合物を、５０ｐｓｉにおいて、室温で１８時間水素化した。反応混合物を珪藻土（セライト（登録商標））プラグを用いて濾過し、次いでＭｅＯＨで洗浄し、濾液を濃縮して、１－ｔｅｒｔ－ブチル ３－エチル ３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（１．２５ｇ、４．５７ｍｍｏｌ、収率９２％）を得た。LC/MS（条件N－1）：[M＋Na]$^+$ 386.20、RT ＝ 3.177分。^{1}H NMR（400MHz，クロロホルム－d）δ ppm 4.21 － 4.11（m，2H），3.75 － 3.60（m，3H），3.49 － 3.31（m，3H），2.26 － 2.16（m，1H），2.03 － 1.88（m，1H），1.45 － 1.37（m，9H），1.28 － 1.18（m，3H）.

【０２０６】

中間体：エチル ３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボキシレート

【化１０９】

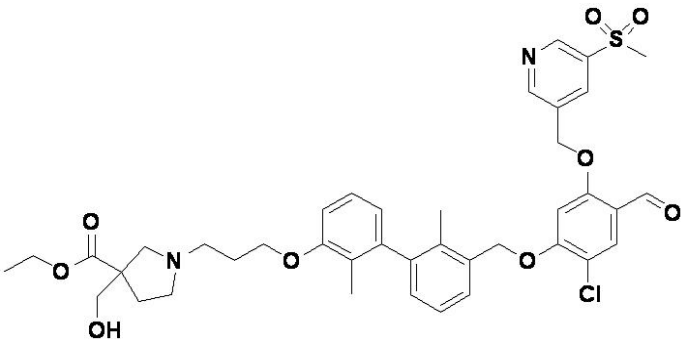


１－ｔｅｒｔ－ブチル ３－エチル ３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（１．２５ｇ、４．５７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の混合物に、ＨＣｌ（エーテル中に２．０Ｍ）（４．５７ｍＬ、９．１５ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応液を乾燥するまで濃縮し、エチル ３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボキシレート、ＨＣｌ（０．７ｇ、４．０４ｍｍｏｌ、収率８８％）を得た。LC/MS（条件N－1）：[M＋H]$^+$ ＝ 174.15、RT ＝ 2.01分。

【０２０７】

中間体：エチル １－（３－（（３’－（（２－クロロ－４－ホルミル－５－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボキシレート

【化１１０】

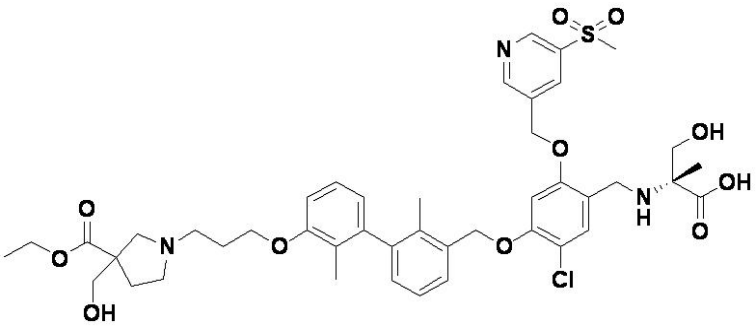


５－クロロ－４－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒド（０．１ｇ、０．１５９ｍｍｏｌ）、エチル３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボキシレート、ＨＣｌ（０．０５０ｇ、０．２３９ｍｍｏｌ）、ＮａＩ（０．０２４ｇ、０．１５９ｍｍｏｌ）およびK_2COδ（０．０６６ｇ、０．４７７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中の撹拌混合物を、７０℃で１６時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃおよび水を加えて、次いで有機層を飽和ＮａＣｌで洗浄し、乾燥させた（Na_2SO_4）。粗製物質をシリカゲル（０－１００％ＥｔＯＡｃ／ｈｅｘ、次いで０－１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製し、エチル １－（３－（（３’－（（２－クロロ－４－ホルミル－５－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボキシレート（０．０７ｇ、０．０９１ｍｍｏｌ、収率５７．５％）を淡黄色の固形物として得た。LC/MS（条件N－1）：$[M+H]^+$＝765.25、RT ＝ 3.599分。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 10.28 (s, 1H), 9.20 (d, J＝2.3 Hz, 1H), 9.01 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.40 (t, J＝2.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 7.34 － 7.29 (m, 1H), 7.22 － 7.17 (m, 2H), 6.87 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 6.79 － 6.73 (m, 1H), 6.71 (s, 1H), 5.33 － 5.25 (m, 4H), 4.26 － 4.17 (m, 2H), 4.13 － 4.05 (m, 2H), 3.84 (d, J＝10.3 Hz, 1H), 3.70 (d, J＝10.5 Hz, 1H), 3.22 － 3.16 (m, 3H), 3.05 － 2.98 (m, 2H), 2.79 － 2.66 (m, 2H), 2.54 － 2.42 (m, 1H), 2.31 － 2.14 (m, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.06 － 2.02 (m, 1H), 1.98 (dd, J＝7.8, 6.0 Hz, 1H), 1.95 － 1.90 (m, 3H), 1.29 (d, J＝6.5 Hz, 3H).

【０２０８】

実施例１０４４：（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－（エトキシカルボニル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化１１１】

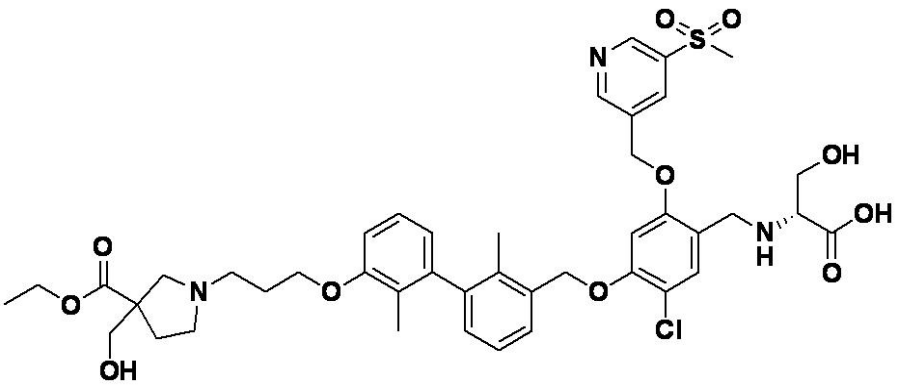


実施例１０４４は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、２０－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１２．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９５％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）: [M＋H]$^{+}$ 868.3, RT ＝ 2.168分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.07 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.23 － 7.18 (m, 2H), 7.08 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 5.41 (br. s., 2H), 5.36 － 5.23 (m, 2H), 4.06 (q, J＝7.0 Hz, 4H), 3.97 (m, 2H), 3.61 (d, J＝11.0 Hz, 2H), 3.54 － 3.49 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 2.76 (d, J＝9.2 Hz, 2H), 2.54 － 2.41 (m, 6H), 2.12 － 2.01 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.70 － 1.63 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.17 (t, J＝7.0 Hz, 3H).

【０２０９】

実施例１０４５：（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－（エトキシカルボニル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化１１２】



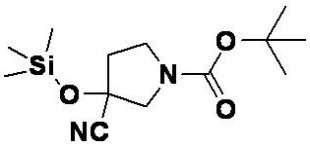
実施例１０４５は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、２０－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸

発によって乾燥させた。生成物の収量は５．４ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９３％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１　条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５　アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５　アセトニトリル：水；温度：５０℃　勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２　条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５　アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５　アセトニトリル：水；温度：５０℃　勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１　条件）：[M＋H]$^+$ 854.3, RT ＝ 2.116分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.07 (d, J＝9.2 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.55 － 7.47 (m, 2H), 7.28 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.24 － 7.18 (m, 2H), 7.08 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.49 － 5.35 (m, 2H), 5.33 － 5.22 (m, 2H), 4.09 － 3.98 (m, 6H), 3.74 － 3.68 (m, 1H), 3.64 － 3.58 (m, 1H), 3.53 (d, J＝6.2 Hz, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.16 (t, J＝5.5 Hz, 1H), 2.76 (d, J＝10.3 Hz, 2H), 2.54 － 2.41 (m, 6H), 2.12 － 1.99 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.71 － 1.62 (m, 1H), 1.16 (t, J＝7.0 Hz, 3H).

【０２１０】

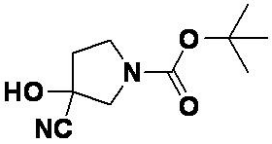
中間体：ｔｅｒｔ－ブチル　３－シアノ－３－（（トリメチルシリル）オキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート

【化１１３】



中間体：ｔｅｒｔ－ブチル　３－シアノ－３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート

【化１１４】



ｔｅｒｔ－ブチル　３－オキソピロリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、５．４０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１０ｍＬ）中の溶液に、トリメチルシリルシアニド（０．７２４ｍＬ、５．４０ｍｍｏｌ）、ＫＣＮ（０．０３５ｇ、０．５４０ｍｍｏｌ）および１８－クラウン－６（０．１４３ｇ、０．５４０ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を室温に昇温させ、室温で１６時間攪拌した。反応混合物を０℃に冷却し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で反応を停止させ、次いでＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を分離して、飽和ＮａＣｌで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（０－１００％ＥｔＯＡｃ／ｈｅｘ）で精製し、ｔｅｒｔ－ブチル　３－シアノ－３－（（トリメチルシリル）オキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート（０．５ｇ、１．７５８ｍｍｏｌ、収率３２．６％）およびｔｅｒｔ－ブチル　３－シアノ－３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（０．３０６ｇ、１．４４２ｍｍｏｌ、収率２６．７％）を得た。

【０２１１】

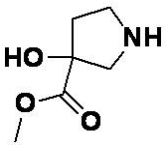
ｔｅｒｔ－ブチル ３－シアノ－３－（（トリメチルシリル）オキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート: LC/MS（条件N－1): [M＋H]$^+$ 213.2, RT ＝ 4.359分。^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム－d) δ ppm 3.83 － 3.72 (m, 1H), 3.72 － 3.43 (m, 3H), 2.33 (q, J＝6.8 Hz, 2H), 1.52 － 1.42 (m, 9H), 0.19 － 0.10 (m, 9H).

ｔｅｒｔ－ブチル ３－シアノ－３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート: LC/MS（条件N－1): [M＋H]$^+$ 235.15、RT ＝ 2.834分。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 4.80 － 4.63 (br。m.、1H), 3.84 － 3.68 (m, 2H), 3.68 － 3.47 (m, 2H), 2.39 － 2.29 (m, 2H), 1.52 － 1.43 (m, 9H).

【０２１２】

中間体：メチル ３－ヒドロキシピロリジン－３－カルボキシレート

【化１１５】

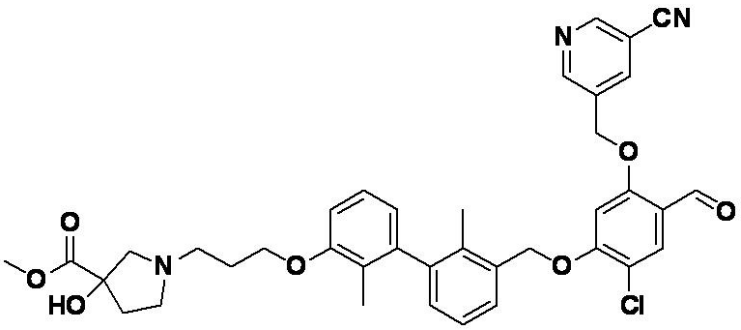


ｔｅｒｔ－ブチル ３－シアノ－３－（（トリメチルシリル）オキシ）ピロリジン－１－カルボキシレート（０．５ｇ、１．７５８ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル ３－シアノ－３－ヒドロキシピロリジン－１－カルボキシレート（０．３７３ｇ、１．７５８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の溶液に、ＨＣｌ（ジオキサン中に４Ｎ）（５ｍＬ、２０．００ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を密閉したチューブに７０℃で１６時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、次いで乾燥するまで濃縮し、メチル ３－ヒドロキシピロリジン－３－カルボキシレート、ＨＣｌ（０．６ｇ）を得た。^{1}H NMR (400MHz, メタノール－d_4) δ ppm 3.84 (s, 3H), 3.71 － 3.50 (m, 3H), 3.47 － 3.39 (m, 1H), 2.57 － 2.37 (m, 1H), 2.31 － 2.19 (m, 1H).

【０２１３】

中間体：メチル １－（３－（（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－ヒドロキシピロリジン－３－カルボキシレート

【化１１６】



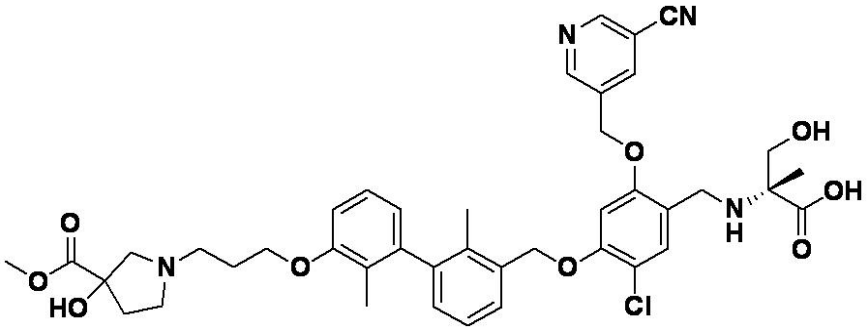
５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．１２ｇ、０．２０９ｍｍｏｌ）、メチル ３－ヒドロキシピロリジン－３－カルボキシレート、ＨＣｌ（０．０５７ｇ、０．３１３ｍｍｏｌ）、ＮａＩ（０．０３１ｇ、０．２０９ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（０．０８６ｇ、０．６２６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中の攪拌混合物を、７０℃で１６時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃおよび水を加えて、次いで有機層を飽和ＮａＣｌで洗浄し、乾燥させた（Na_2SO_4）。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（０－１００％ＥｔＯＡｃ／ｈｅｘ、次いで０－１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製し、メチル １－（３

－（（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－ヒドロキシピロリジン－３－カルボキシレート（０．０３５ｇ、０．０５１ｍｍｏｌ、収率２４．５３％）を得た。LC/MS（条件N－1）：[M＋H]$^+$ ＝ 684.25、RT ＝ 3.646分。

【０２１４】

実施例１０４６：（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－３－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化１１７】

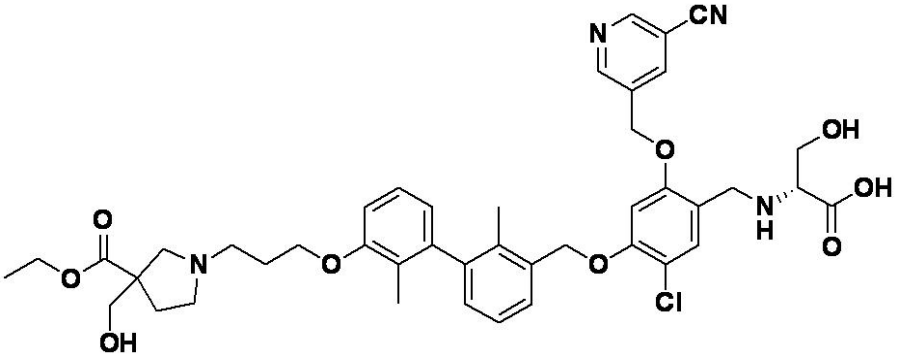


実施例１０４６は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、２０－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９７％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：[M＋H]$^+$ 787.3，RT ＝ 2.127分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.03 (d, J＝8.4 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.27 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.39 － 5.25 (m, 4H), 4.05 (d, J＝8.8 Hz, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.72 － 3.57 (m, 4H), 3.53 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 2.92 (d, J＝9.9 Hz, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.63 － 2.55 (m, 4H), 2.26 － 2.14 (m, 2H), 2.06 － 2.01 (m, 3H), 1.86 － 1.75 (m, 5H), 1.23 (s, 3H).

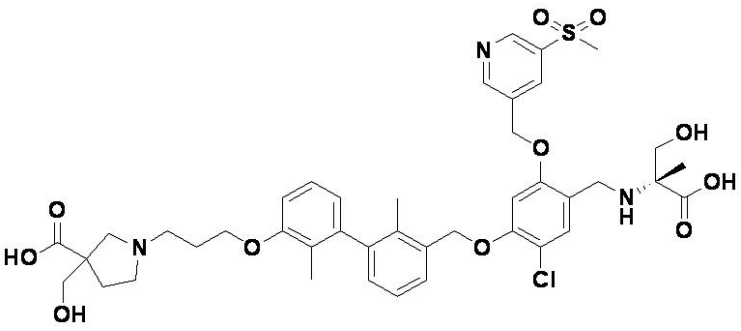
【０２１５】

実施例１０４７：（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－（エトキシカルボニル）－３－（ヒドロ

キシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸
【化１１８】



実施例１０４７は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、２５－７５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１２．１ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９６％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：$[M+H]^+$ 801.1，RT ＝ 2.13分。
【０２１６】
実施例１０４８：１－（３－（（３’－（（４－（（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボン酸
【化１１９】

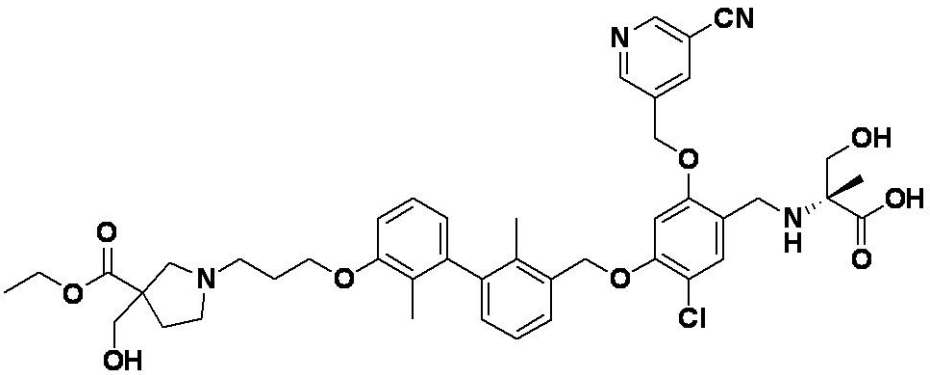


実施例１０４８は、実施例１０３２および実施例１０３３について記載される方法を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は５．９ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は１００％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）: [M＋H]$^+$ 840.1, RT ＝ 1.779分。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.03 (d, J＝9.2 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.26 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.35 － 5.22 (m, 4H), 4.05 (d, J＝8.1 Hz, 4H), 3.94 (br. s., 2H), 3.60 (d, J＝11.7 Hz, 1H), 3.52 (d, J＝11.7 Hz, 1H), 3.47 (s, 3H), 2.78 (d, J＝8.8 Hz, 1H), 2.65 － 2.56 (m, 5H), 2.11 － 2.00 (m, 4H), 1.93 (d, J＝6.2 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.65 － 1.57 (m, 1H), 1.23 (s, 3H).

【０２１７】

実施例１０４９：（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－（エトキシカルボニル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化１２０】



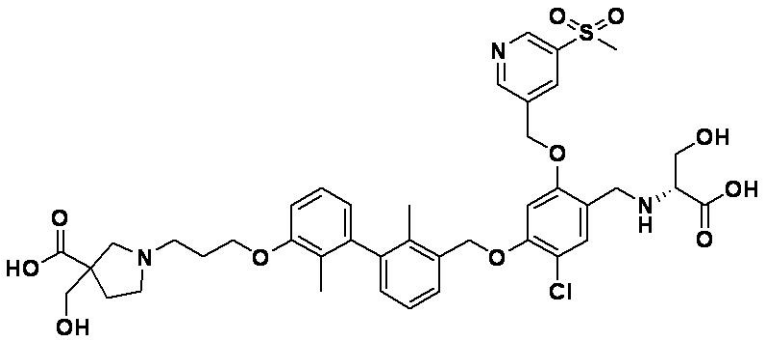
実施例１０４９は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸

発によって乾燥させた。生成物の収量は１７．４ｍｇであり、およびＬＣＭＳ分析によって推定される純度は１００％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ 815.3, RT = 1.743分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.03 (d, J＝7.3 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.27 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.39 － 5.27 (m, 4H), 4.10 － 4.02 (m, 4H), 3.96 － 3.89 (m, 2H), 3.64 － 3.44 (m, 4H), 2.79 － 2.73 (m, 2H), 2.57 － 2.53 (m, 3H), 2.47 － 2.41 (m, 1H), 2.12 － 2.00 (m, 5H), 1.83 (m, 4H), 1.70 － 1.62 (m, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.17 (t, J＝7.0 Hz, 3H).

【０２１８】

実施例１０５０：１－（３－（（３’－（（４－（（（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボン酸

【化１２１】



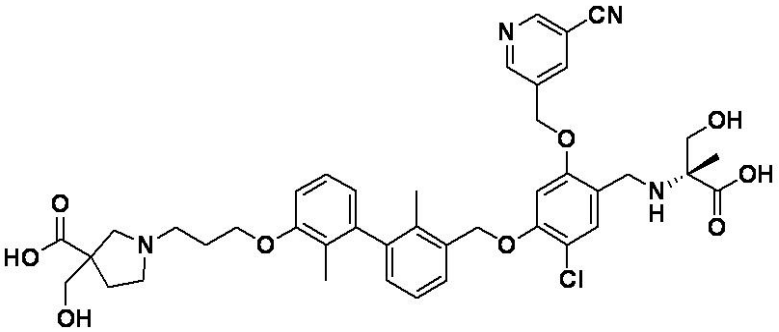
実施例１０５０は、実施例１０３２および実施例１０３３について記載される方法を用いて合成した。移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は２．６ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は１００％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％

トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：[M＋H]$^+$ 826.3，RT ＝ 1.619分。

【０２１９】

実施例１０５１：１－（３－（（３’－（（４－（（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボン酸

【化１２２】



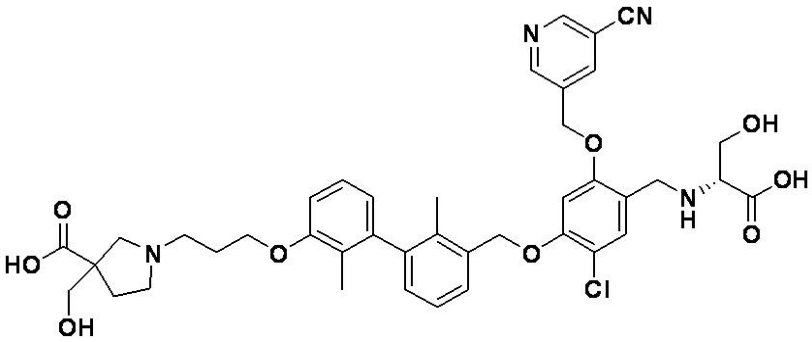
実施例１０５１は、実施例１０３２および実施例１０３３について記載される方法を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、５－４０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は３．４ｍｇであり、およびＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９８％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：[M＋H]$^+$ 787.3，RT ＝ 1.443分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.08 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 7.28 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.24 － 7.18 (m, 2H), 7.09 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.42 (s, 2H), 5.37 － 5.27 (m, 2H), 4.05 (d, J＝8.1 Hz, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.61 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 3.52 (d, J＝11.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 2H), 2.82 (d, J＝9.2 Hz, 1H), 2.66 － 2.54 (m, 5H), 2.11 － 2.00 (m, 4H), 1.96 － 1.91 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.69 － 1.61 (m, 1H), 1.23 (s, 3H).

【０２２０】

実施例１０５２：１－（３－（（３’－（（４－（（（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－

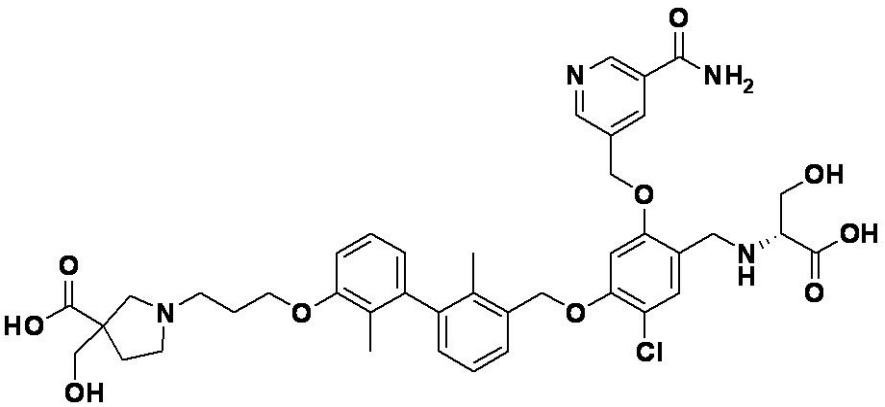
イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボン酸

【化１２３】



実施例１０５３：１－（３－（（３’－（（５－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（（Ｒ）－１－カルボキシ－２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－２－クロロフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボン酸

【化１２４】



実施例１０５２および実施例１０５３は、実施例１０３２および実施例１０３３について記載される方法を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、５－４５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。実施例１０５２：LC/MS（注入１ 条件）：$[M+H]^+$ 773.3，RT ＝ 1.424分。^{1}H NMR（500MHz，DMSO－d_6

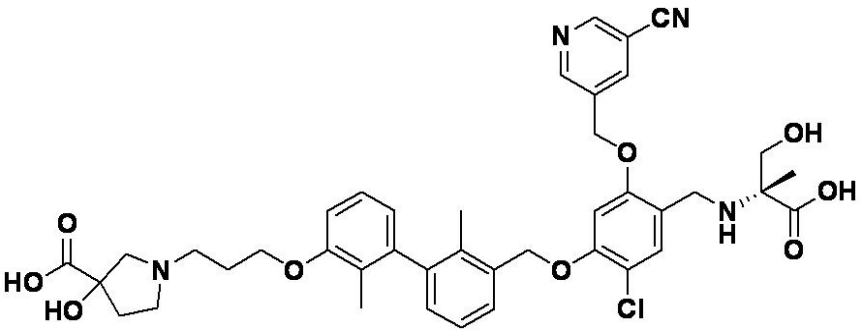
) δ ppm 9.03 (d, J＝5.1 Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52 － 7.45 (m, 2H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.23 － 7.18 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.40 － 5.25 (m, 4H), 4.05 (d, J＝8.4 Hz, 2H), 3.97 － 3.88 (m, 2H), 3.68 － 3.54 (m, 4H), 3.09 (t, J＝5.3 Hz, 1H), 2.67 － 2.55 (m, 5H), 2.11 － 2.00 (m, 4H), 1.96 － 1.91 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.66 － 1.57 (m, 1H)

実施例１０５３：LC/MS (条件N－1): $[M+H]^+$ 791.36、RT ＝ 3.199分。^{1}H NMR (400MHz, メタノール－d_4) δ 9.04 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.82 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.24 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.10 － 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 6.73 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 5.42 － 5.28 (m, 4H), 4.32 (q, J＝13.3 Hz, 2H), 4.17 (t, J＝5.4 Hz, 2H), 3.99 (dd, J＝11.9, 3.9 Hz, 1H), 3.89 － 3.81 (m, 2H), 3.77 (d, J＝10.5 Hz, 1H), 3.69 (d, J＝10.8 Hz, 1H), 3.55 (dd, J＝6.9, 3.9 Hz, 1H), 3.48 － 3.40 (m, 3H), 3.38 － 3.34 (m, 2H), 2.40 － 2.25 (m, 3H), 2.21 － 2.11 (m, 1H), 2.10 － 2.04 (m, 3H), 1.90 (s, 3H).

【０２２１】

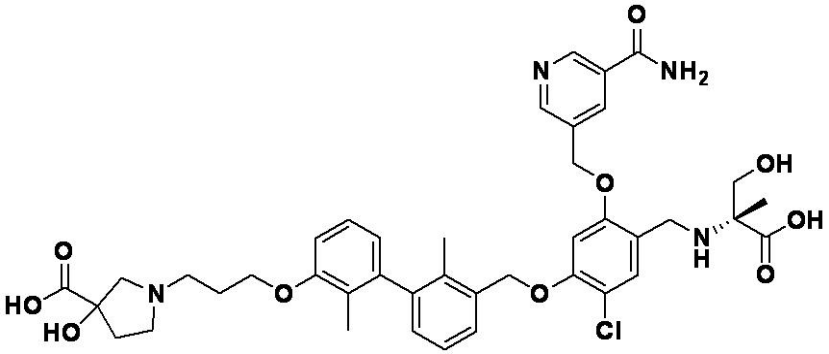
実施例１０５４：１－（３－（（３’－（（４－（（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－ヒドロキシピロリジン－３－カルボン酸

【化１２５】



実施例１０５７：１－（３－（（３’－（（５－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－ヒドロキシピロリジン－３－カルボン酸

【化１２６】



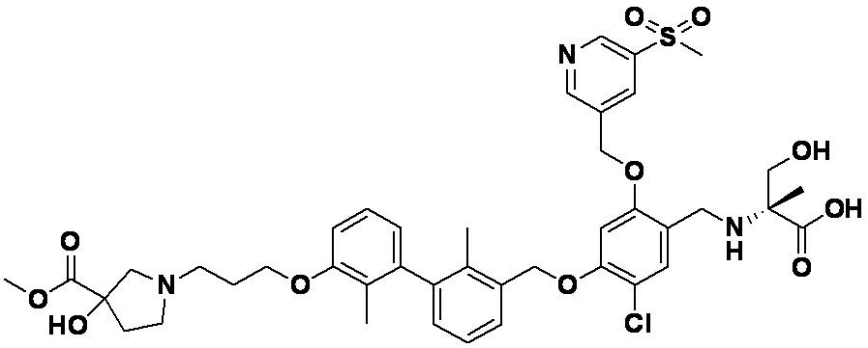
実施例１０５４および実施例１０５７は、実施例１０３２および実施例１０３３に記載

される方法を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。実施例１０５４： LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ 773.3, RT ＝ 1.454分。実施例１０５７： LC/MS (条件N－1): $[M+H]^+$ 791.36、RT ＝ 3.308分。

【０２２２】

実施例１０５５：（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－３－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化１２７】



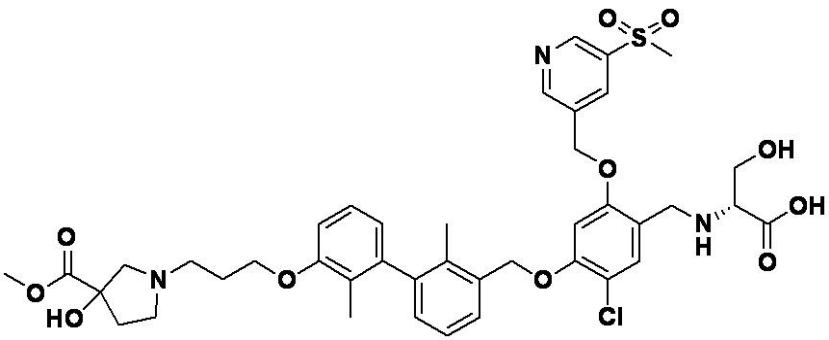
実施例１０５５は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は４．５ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は８４％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル

：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ 840.3, RT ＝ 1.667分。

【０２２３】

実施例１０５６：（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－３－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化１２８】

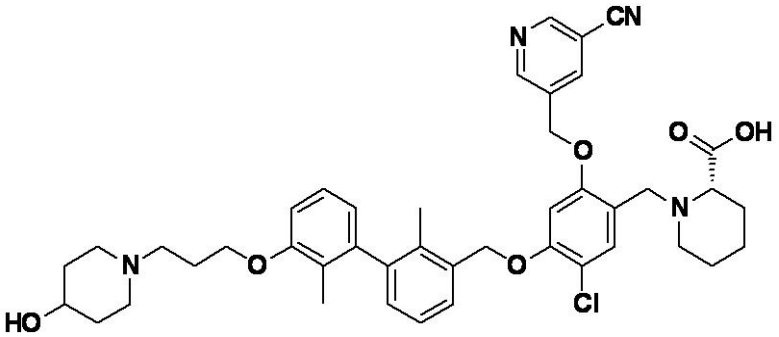


実施例１０５６は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、５－４０％Ｂ、次いで７分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は２．０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は１００％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ 826.3, RT ＝ 1.646分。

【０２２４】

実施例１０５８：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１２９】

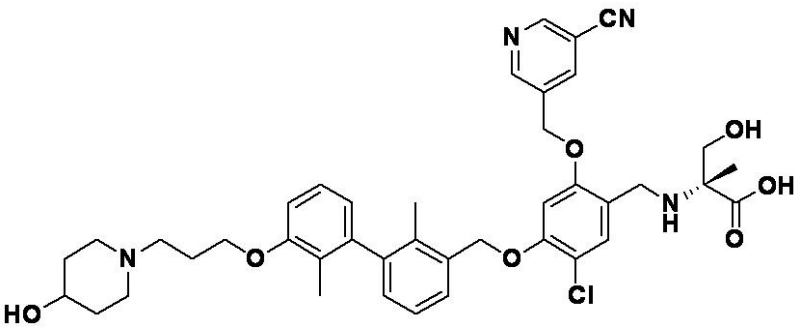


実施例１０５８は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１４．５ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９７％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ 753.3, RT = 1.586分。

【０２２５】

実施例１０５９：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化１３０】

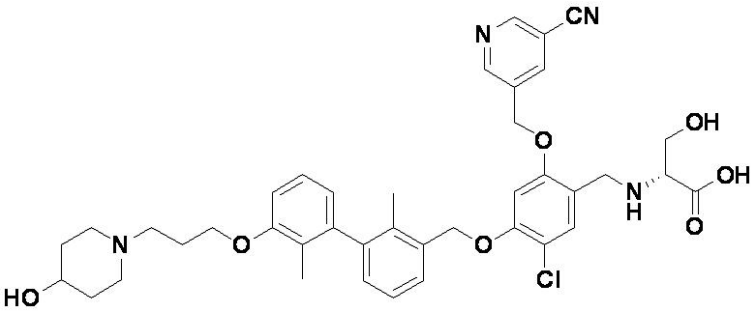


実施例１０５９は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１６．８ｍｇであって、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９９％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：$[M+H]^+$ 743.1, RT ＝ 1.629分。

【０２２６】

実施例１０６０：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化１３１】



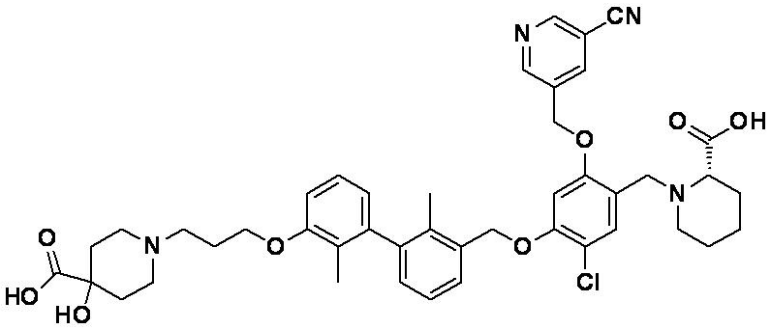
実施例１０６０は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１６．４ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９７％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温

度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：[M＋H]$^+$ 729.3，RT ＝ 1.615分。

【０２２７】

実施例１０６１：（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（４－カルボキシ－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１３２】

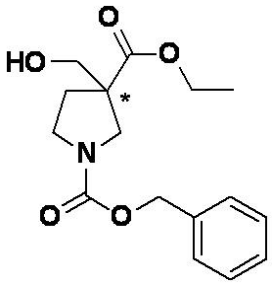


実施例１０６１は、実施例１０３３について記載される方法を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；勾配：２０分にわたり、４５－８５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は０．９ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９６％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：[M＋H]$^+$ ＝ 797.3，RT ＝ 1.516分。^{1}H NMR (400MHz, メタノール－d_4) δ ppm 9.00 － 8.91 (m, 2H), 8.40 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 7.66 (d, J＝1.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J＝7.8 Hz, 1H), 7.26 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.12 － 7.02 (m, 2H), 6.97 (d, J＝8.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.45 (d, J＝13.2 Hz, 1H), 4.31 (d, J＝13.0 Hz, 1H), 4.19 (t, J＝5.0 Hz, 2H), 3.59 － 3.48 (m, 3H), 3.40 － 3.35 (m, 3H), 3.31 － 3.22 (m, 2H), 2.90 (d, J＝18.3 Hz, 1H), 2.37 － 2.17 (m, 6H), 2.12 － 2.05 (m, 3H), 1.91 (d, J＝4.9 Hz, 3H), 1.87 － 1.78 (m, 6H).

【０２２８】

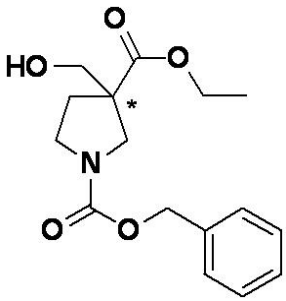
中間体：１－ベンジル ３－エチル ３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（エナンチオマー１、キラルＨＰＬＣで第一に溶出）

【化１３３】



中間体：１－ベンジル ３－エチル ３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（エナンチオマー２、キラルＨＰＬＣで第二に溶出）

【化１３４】

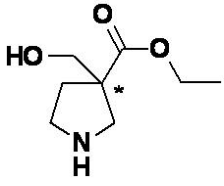


エチル ３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボキシレート、ＨＣｌ（０．４８ｇ、２．２８９ｍｍｏｌ）およびNa_2CO_3（０．６３１ｇ、５．９５ｍｍｏｌ）の、エーテル（２ｍＬ）および水（１ｍＬ）中の攪拌混合物を０℃に冷却し、次いでクロロギ酸フェニル（０．５２３ｍＬ、３．６６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で１０分間攪拌し、次いで室温に昇温させ、室温で１６時間攪拌した。反応混合物にＥｔＯＡｃおよび水を加え、次いで有機層を飽和ＮａＣｌで洗浄し、乾燥させた（Na_2SO_4）。粗製の単離物をシリカゲル（０－１００％ＥｔＯＡｃ／ｈｅｘ）で精製し、１－ベンジル ３－エチル ３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレートを得た。LC/MS（条件N－1）：$[M+Na]^+$ ＝ 330.1，RT ＝ 3.28 分。^1H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 7.43 － 7.30 (m, 5H), 5.19 － 5.09 (m, 2H), 4.22 (q, J＝7.2 Hz, 2H), 3.84 － 3.73 (m, 2H), 3.73 － 3.65 (m, 1H), 3.65 － 3.46 (m, 2H), 2.46 (dt, J＝16.8, 6.7 Hz, 1H), 2.35 － 2.19 (m, 1H), 2.13 － 1.91 (m, 1H), 1.32 － 1.23 (m, 3H). ラセミ体を以下の条件を用いて分離した：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ ＡＤ－Ｈ、３０ｘ２５０ｍｍ、５μｍ；移動相：３０％ＥｔＯＨ／７０％CO_2；圧力：１５０ｂａｒ；温度：４０℃；流速：８０ｍＬ／分；ＵＶ：２０５ｎｍ。エナンチオマー１（１－ベンジル ３－エチル ３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート）は、３．１５－５．００分で溶出した。エナンチオマー２（１－ベンジル ３－エチル ３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート）は、５．７５－８．５０分で溶出した。

【０２２９】

中間体：エチル ３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボキシレート（エナンチオマー１）

【化１３５】

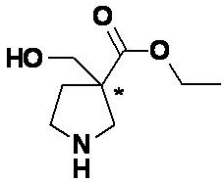


エナンチオマー１（１－ベンジル ３－エチル ３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート）（０．１８ｇ、０．５８６ｍｍｏｌ）およびＰｄ－Ｃ（０．０６２ｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）のメタノール（２ｍＬ）中の撹拌混合物を、H_2下、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を珪藻土（セライト（登録商標））を介して濾過し、ＭｅＯＨで洗浄し、濾液を濃縮して、エナンチオマー１、エチル ３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボキシレート（０．１ｇ、０．５７７ｍｍｏｌ、収率９９％）を得た。LC/MS（条件N－1）：$[M+H]^+$ ＝ 174.15、RT ＝ 0.413分。

【０２３０】

中間体：エチル ３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボキシレート（エナンチオマー２）

【化１３６】

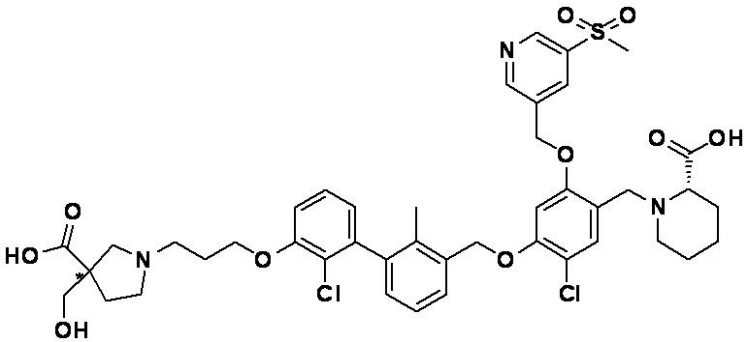


エナンチオマー２（１－ベンジル ３－エチル ３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート）（０．１７ｇ、０．５５３ｍｍｏｌ）およびＰｄ－Ｃ（０．０５９ｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）の、メタノール（２ｍＬ）中の撹拌混合物を、H_2下、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を珪藻土（セライト（登録商標））プラグを介して濾過し、ＭｅＯＨで洗浄し、濾液を濃縮して、目的の生成物、エチル ３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボキシレート（０．０７７ｇ、０．４４５ｍｍｏｌ、収率８０％）を得た。LC/MS（条件N－1）：$[M+H]^+$ ＝ 174.15、RT ＝ 0.413分。

【０２３１】

実施例１０６２：（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（３－カルボキシ－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（ジアステレオマー１）

【化１３７】



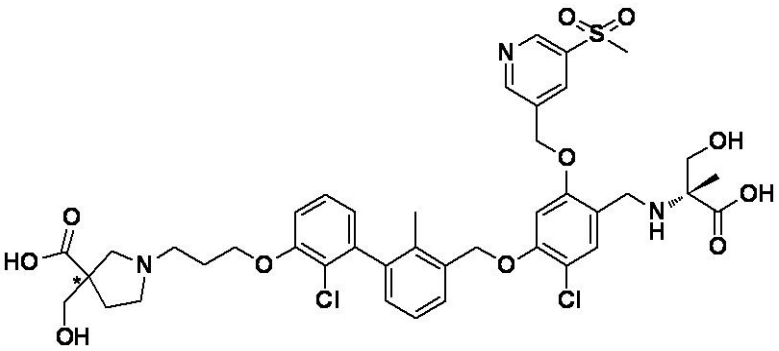
実施例１０６２は、実施例１０３３について記載される方法を用いて、１－ベンジル ３－エチル ３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（エナンチオマー１、キラルＨＰＬＣで第一に溶出）から合成した。LC/MS（条件N－1）：$[M+H]^+$ ＝ 870.25、RT ＝ 3.368分。

【０２３２】

実施例１０６３：１－（３－（（３’－（（４－（（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２－クロロ－２’

－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボン酸（ジアステレオマー１）

【化１３８】

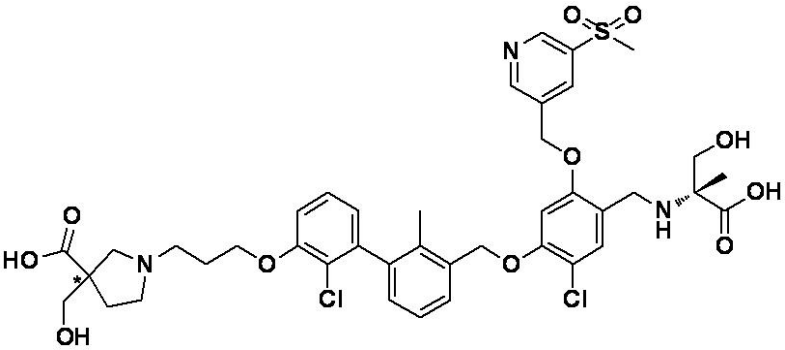


実施例１０６３は、実施例１０３３について記載される方法を用いて、１－ベンジル　３－エチル　３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（エナンチオマー１、キラルＨＰＬＣで第一に溶出）から合成した。LC/MS（条件N－1）：[M＋H]$^{+}$ ＝ 860.25、RT ＝ 3.318分。

【０２３３】

実施例１０６４：１－（３－（（３’－（（４－（（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２－クロロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボン酸（ジアステレオマー２）

【化１３９】



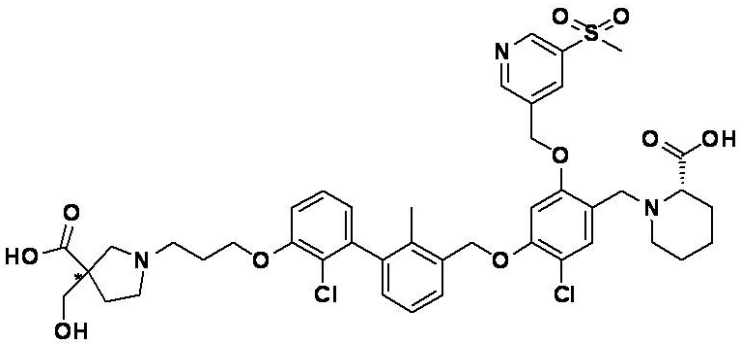
実施例１０６４は、実施例１０３３について記載される方法を用いて、１－ベンジル　３－エチル　３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（エナンチオマー２、キラルＨＰＬＣで第二に溶出）から合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５　メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５　メタノール：水；勾配：１５分にわたり、４５－８５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は９．５ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９９％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１　条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５　アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５　アセトニトリル：水；温度：５０℃　勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２　条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオ

ロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ ＝ 860.2, RT ＝ 1.34分。

【０２３４】

実施例１０６５：（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（３－カルボキシ－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（ジアステレオマー２）

【化１４０】



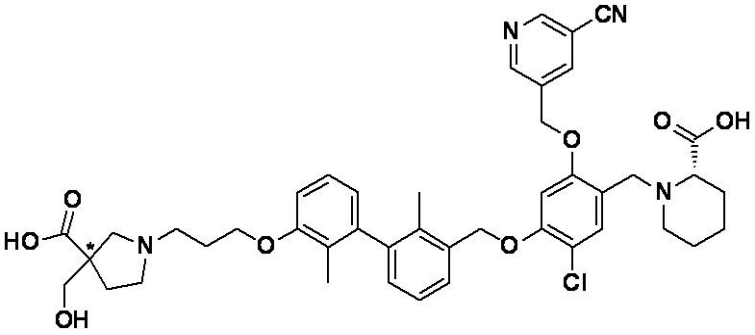
実施例１０６５は、実施例１０３３について記載される方法を用いて、１－ベンジル３－エチル ３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（エナンチオマー２、キラルＨＰＬＣで第二に溶出）から合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；勾配：２０分にわたり、４５－８５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ｘｂｒｉｄｇｅ ｃ－１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は２．２ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９９％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ ＝ 870.3, RT ＝ 1.327分。

【０２３５】

実施例１０６６：（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（３－カルボキシ－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１

’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（ジアステレオマー１）

【化１４１】

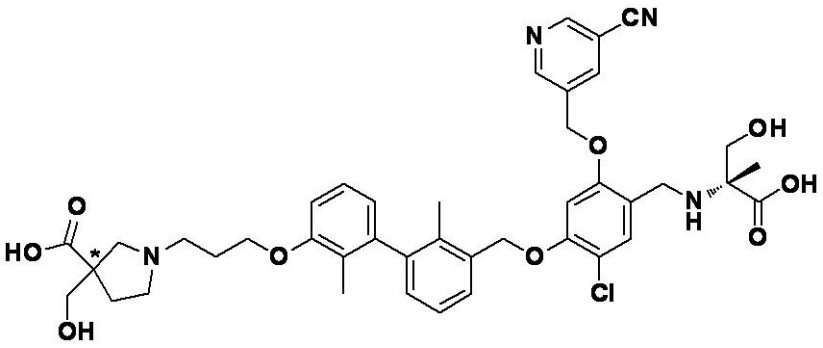


実施例１０６６は、実施例１０３３について記載される方法を用いて、１－ベンジル３－エチル ３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（エナンチオマー１、キラルＨＰＬＣで第一に溶出）から合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は２．９ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９６％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：$[M+H]^+$ ＝ 797.3，RT ＝ 1.474分。

【０２３６】

実施例１０６７：（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（３－カルボキシ－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（ジアステレオマー１）

【化１４２】



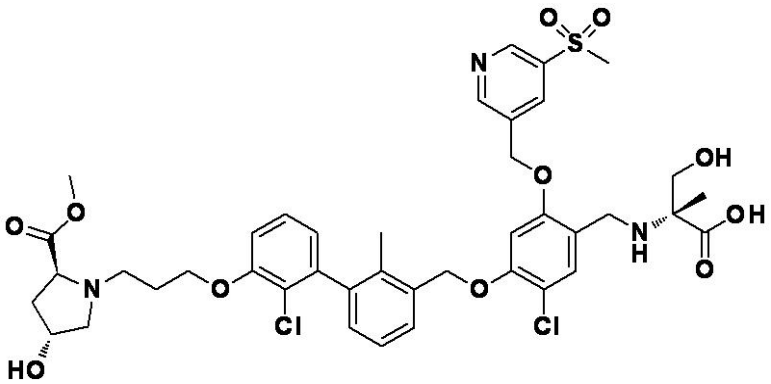
実施例１０６７は、実施例１０３３について記載される方法を用いて、１－ベンジル

３－エチル ３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１，３－ジカルボキシレート（エナンチオマー１、キラルＨＰＬＣで第一に溶出）から合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ｘｂｒｉｄｇｅ ｃ－１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；勾配：３０分にわたり、４０－８０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は７．８ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は１００％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ ＝ 787.2, RT ＝ 1.332分。

【０２３７】

実施例１０６８：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化１４３】

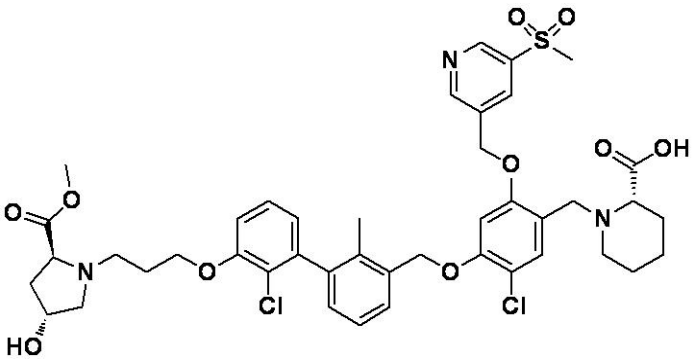


実施例１０６８は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。LC/MS (条件N－1): $[M+H]^+$ ＝ 860.25、RT ＝ 3.038分。

【０２３８】

実施例１０６９：（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１４４】

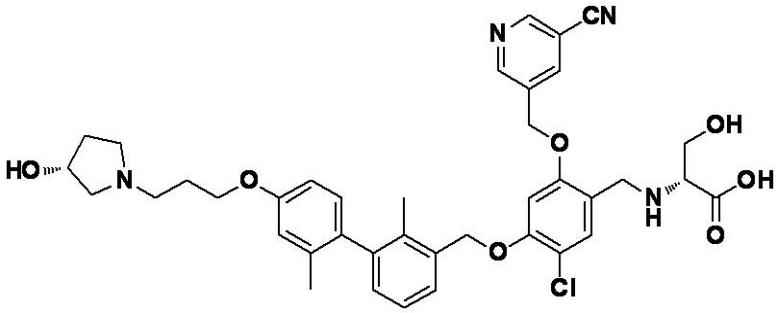


実施例１０６９は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。LC/MS（条件N－1）：[M＋Na]$^+$ ＝ 892.25、RT ＝ 3.043分。

【０２３９】

実施例１０７０：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（４’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化１４５】



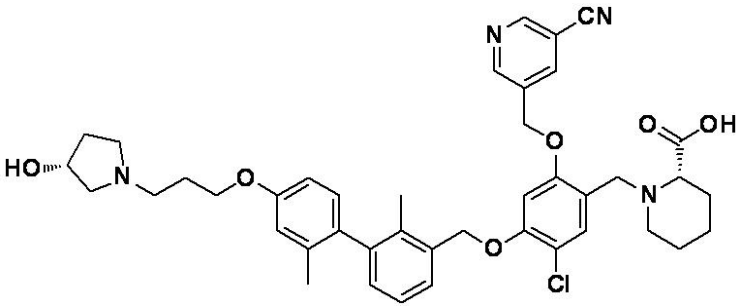
実施例１０７０は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は９．９ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９１％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：[M＋H]$^+$ ＝ 715.3，RT ＝ 1.356分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.02 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.46 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.25 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.3 Hz,

1H), 6.97 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.87 (s, 1H), 6.81 (d, J＝8.8 Hz, 1H), 5.41 － 5.22 (m, 4H), 4.21 (br. s., 1H), 4.07 － 3.97 (m, 4H), 3.71 (dd, J＝11.0, 4.4 Hz, 1H), 3.62 (dd, J＝11.2, 6.8 Hz, 1H), 3.19 － 3.13 (m, 1H), 2.77 (dd, J＝9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.70 － 2.57 (m, 4H), 2.42 (d, J＝11.0 Hz, 1H), 2.06 － 1.97 (m, 3H), 1.95 (m, 3H), 1.93 － 1.86 (m, 3H), 1.58 (br. s., 1H).

【０２４０】

実施例１０７１：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（４’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１４６】

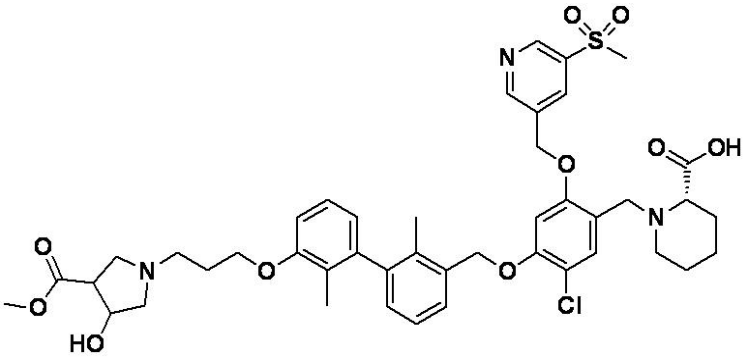


実施例１０７１は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は６．４ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９８％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１条件): $[M+H]^+$ ＝ 739.3, RT ＝ 1.447分。

【０２４１】

実施例１０７２：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１４７】

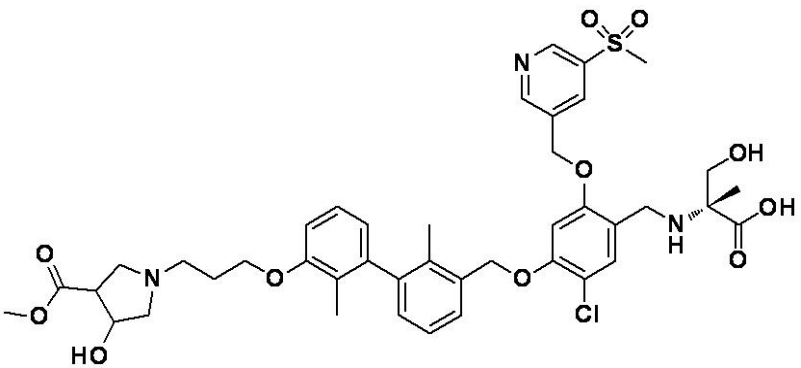


実施例１０７２は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－ＬＵＮＡ、３０ｘ１００ｍｍ Ｓ１０；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡを含む、１０：９０ ＭｅＯＨ：水；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡを含む、９０：１０ ＭｅＯＨ：水；勾配：２０分にわたり、１０－８０％Ｂ；流量：４０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、（２Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸を得た。LC/MS（条件N－1）：[M＋H]$^+$ ＝ 850.35、RT ＝ 3.369分。

【０２４２】

実施例１０７３：（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化１４８】



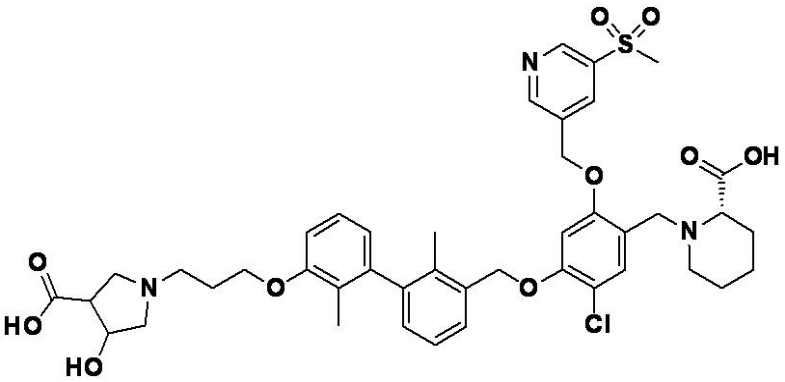
実施例１０７３は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－ＬＵＮＡ、３０ｘ１００ｍｍ Ｓ１０；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡを含む、１０：９０ ＭｅＯＨ：水；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡを含む、９０：１０ ＭｅＯＨ：水；勾配：２０分にわたり、１０－８０％Ｂ；流量：４０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸を得た。LC/MS（条件N－1）：[M＋H]$^+$ ＝ 840.

35、RT ＝ 3.4分。

【０２４３】

実施例１０７４：（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（３－カルボキシ－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１４９】

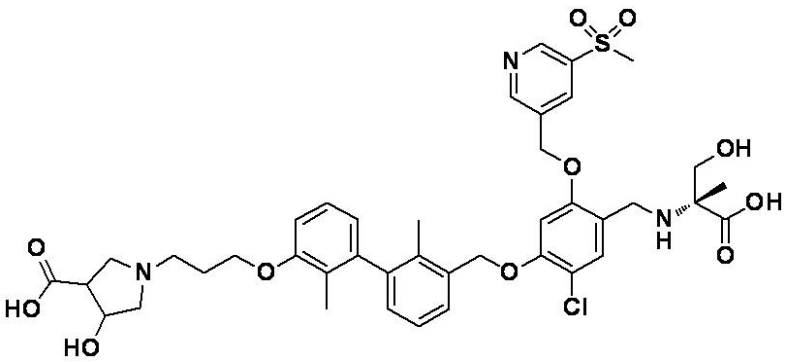


実施例１０７４は、実施例１０３３について記載される方法を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；勾配：１５分にわたり、４５－８５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は５．０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９８％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ ＝ 836.2, RT ＝ 1.336分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.10 － 9.02 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.50 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.28 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.24 － 7.18 (m, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.31 － 5.20 (m, 2H), 4.37 － 4.32 (m, 1H), 4.05 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 3.83 (d, J＝14.3 Hz, 1H), 3.68 (d, J＝13.9 Hz, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.17 － 3.09 (m, 1H), 2.97 － 2.85 (m, 2H), 2.73 － 2.65 (m, 2H), 2.63 － 2.58 (m, 2H), 2.52 － 2.45 (m, 2H), 2.33 (br. s., 1H), 2.06 － 1.99 (m, 3H), 1.95 － 1.90 (m, 2H), 1.82 (m, 4H), 1.71 (br. s., 1H), 1.50 (br. s., 3H), 1.35 (br. s., 1H).

【０２４４】

実施例１０７５：１－（３－（（３’－（（４－（（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピロリ

ジン－３－カルボン酸
【化１５０】

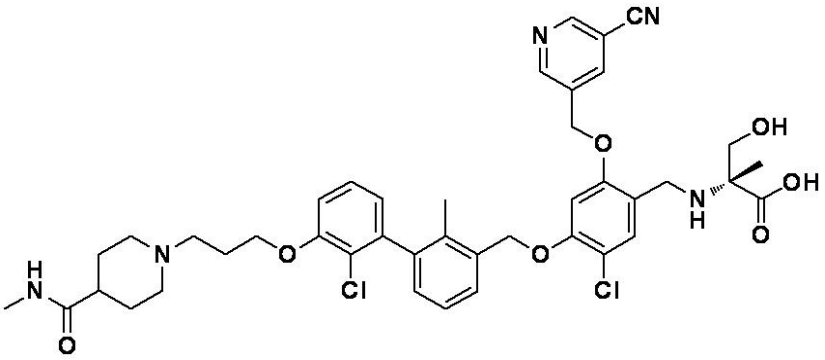


実施例１０７５は、実施例１０３３について記載される方法を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１０－４５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は６．３ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は１００％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ = 826.2, RT = 1.351分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.10 － 9.05 (m, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.23 － 7.18 (m, 2H), 7.08 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.36 － 5.25 (m, 2H), 4.34 (br. s., 1H), 4.10 － 4.01 (m, 2H), 3.97 (s, 2H), 3.62 (br. s., 1H), 3.53 (br. s., 1H), 2.92 － 2.87 (m, 1H), 2.73 － 2.66 (m, 2H), 2.61 (d, J＝8.4 Hz, 2H), 2.50 － 2.44 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.94 － 1.91 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).

【０２４５】

実施例１０７６：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－２－メチル－３’－（３－（４－（メチルカルバモイル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化１５１】

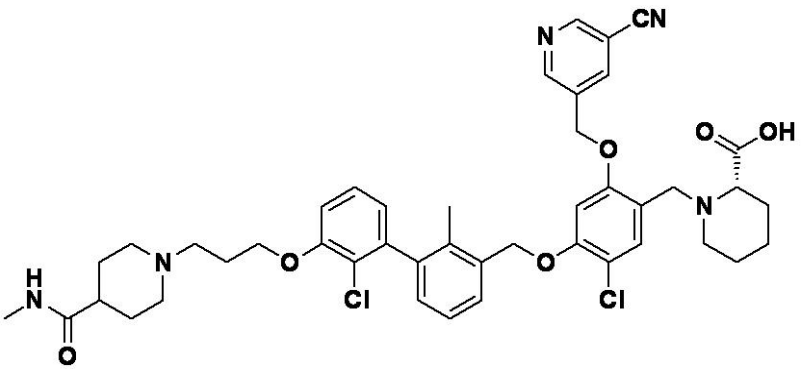


実施例１０７６は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１１．５ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９８％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：$[M+H]^+$ ＝ 804.2, RT ＝ 1.423分。

【０２４６】

実施例１０７７：（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－２－メチル－３’－（３－（４－（メチルカルバモイル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１５２】



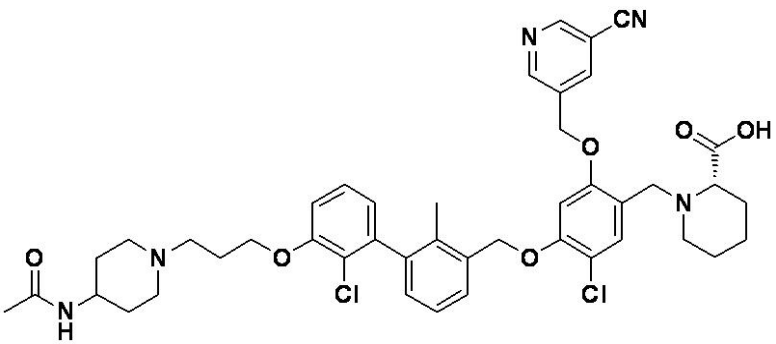
実施例１０７７は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉ

ｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は４．４ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は１００％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：$[M+H]^+$ ＝ 814.2，RT ＝ 1.469分。

【０２４７】

実施例１０７８：（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（４－アセトアミドピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１５３】



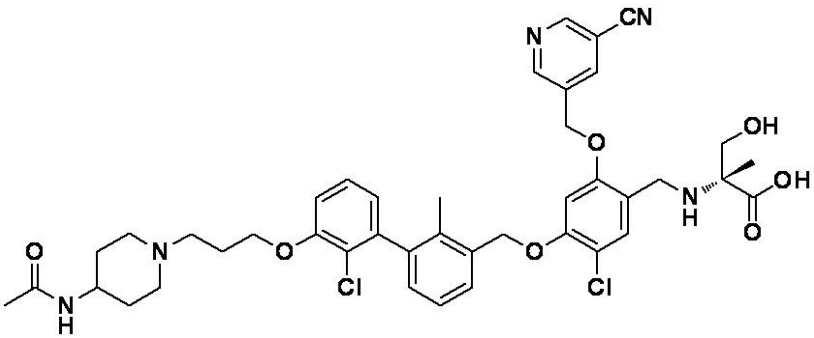
実施例１０７８は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は８．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９６％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間

、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ = 814.2, RT = 1.488分。

【０２４８】

実施例１０７９：（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－（４－アセトアミドピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化１５４】



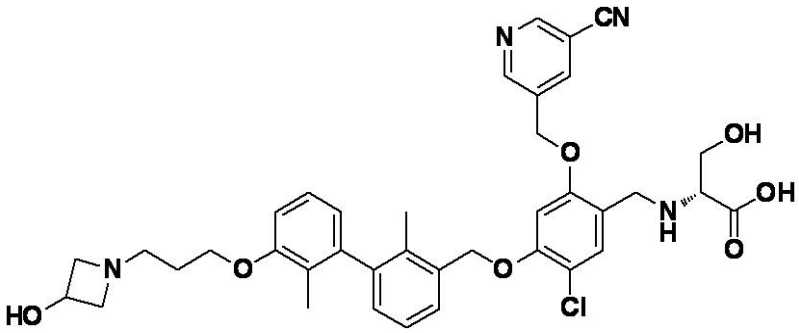
実施例１０７９は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は８．３ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９７％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ = 804.2, RT = 1.448分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.06 － 8.99 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.75 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.54 － 7.49 (m, 2H), 7.40 － 7.35 (m, 1H), 7.29 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 7.15 － 7.10 (m, 2H), 6.85 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.39 － 5.26 (m, 4H), 4.19 － 4.09 (m, 2H), 3.92 － 3.86 (m, 2H), 3.56 －3.51 (m, 3H), 2.80 (d, J＝9.5 Hz, 2H), 2.48 － 2.41 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.00 － 1.92 (m, 4H), 1.80 － 1.75 (m, 3H), 1.70 (d, J＝12.1 Hz, 2H), 1.41 － 1.31 (m, 2H), 1.20 (s, 3H).

【０２４９】

実施例１０８０：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イ

ル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化１５５】

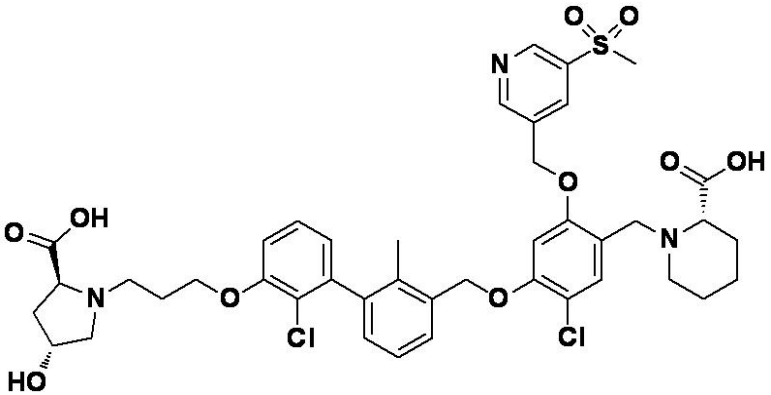


実施例１０８０は、実施例１００３について記載された還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：$[M+H]^+$ ＝ 701.2，RT ＝ 1.384分。

【０２５０】

実施例１０８１：（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－カルボキシ－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１５６】

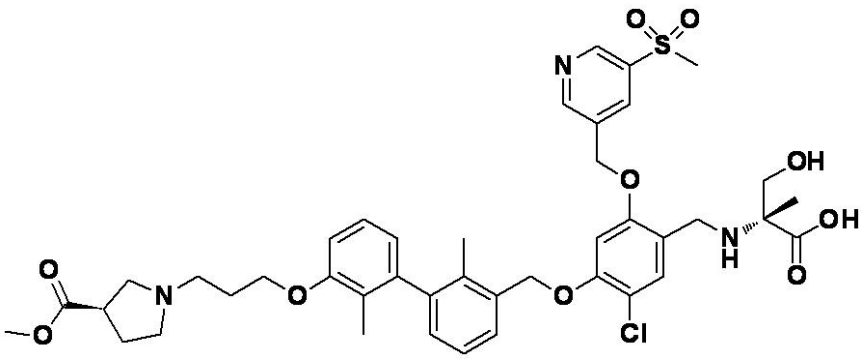


実施例１０８１は、実施例１０３３について記載される方法を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は２．１ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９７％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：７０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで２．０分間、１００％Ｂで保持；流量：０．７５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＣＳＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：７０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで２．０分間、１００％Ｂで保持；流量：０．７５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１条件）：$[M+H]^+$ ＝ 856.23，RT ＝ 1.271分。

【０２５１】

実施例１０８２：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化１５７】



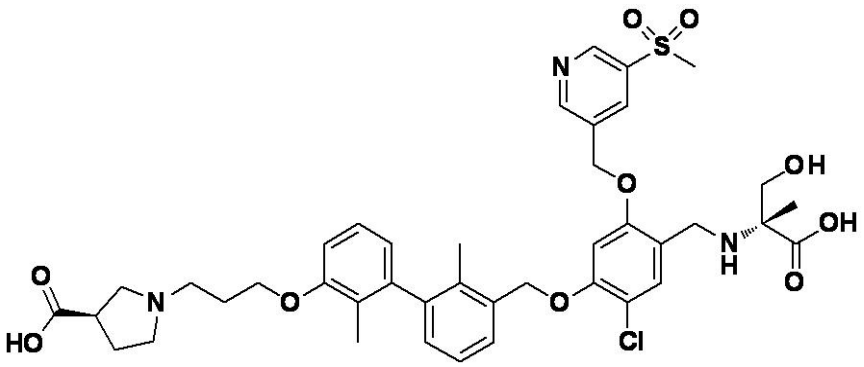
実施例１０８２は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＨＰＬＣで精製した：カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－ＬＵＮＡ、３０ｘ１００ｍｍ Ｓ１０；移動相Ａ：０．１％ＴＦＡを含む、１０：９０ ＭｅＯＨ：水；移動相Ｂ：０．１％ＴＦＡを含む、９０：１０ ＭｅＯＨ：水；勾配：２０分にわたり、１０－８０％Ｂ；流量：４０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－（メトキシカルボニル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸を得た。LC/MS（条件N－1）：$[M+H]^+$ ＝ 824.35、RT ＝ 3.188分。

【０２５２】

実施例１０８３：（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（４－（（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－

（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－カルボン酸

【化１５８】

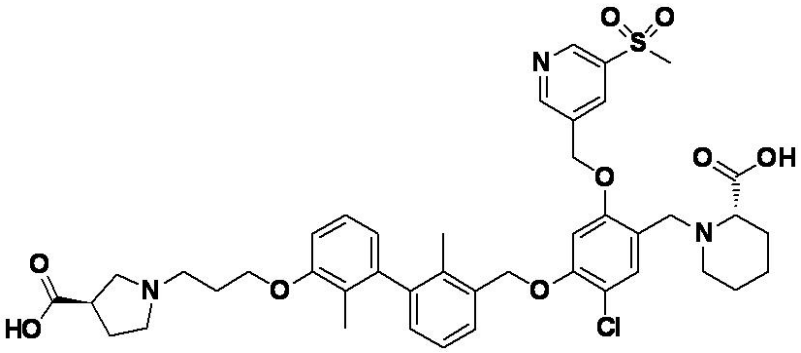


実施例１０８３は、実施例１０３３について記載される方法を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は６．４ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９９％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ = 810.2, RT = 1.708分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.07 (dd, J＝3.9, 2.0 Hz, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.24 － 7.18 (m, 2H), 7.09 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.46 － 5.39 (m, 2H), 5.35 － 5.28 (m, 2H), 4.06 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 3.99 － 3.93 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.60 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 3.52 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 2.93 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 2.79 (d, J＝8.8 Hz, 1H), 2.70 － 2.57 (m, 5H), 2.05 (s, 3H), 2.00 － 1.92 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).

【０２５３】

実施例１０８４：（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－カルボキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１５９】

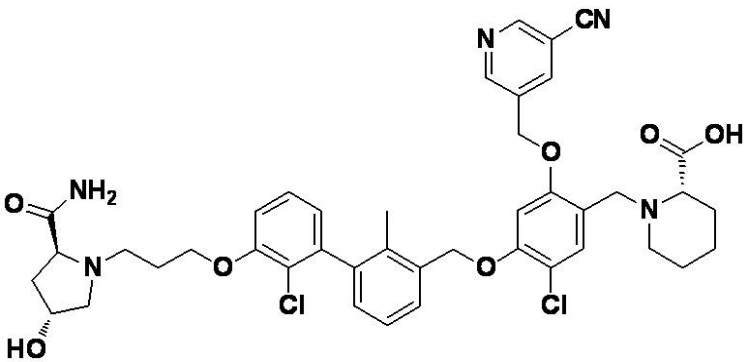


実施例１０８４は、実施例１０３３について記載される方法を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１．５ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は１００％であった。２回のＬＣＭＳを用いて純度を決定した。注入１：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ；移動相Ａ：１０ｍM NH_4OAcを含む、５：９５ ＡＣＮ：H_2O；移動相Ｂ：１０ｍM NH_4OAcを含む、９５：５ ＡＣＮ：H_2O；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分。注入２：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ；移動相Ａ：１０ｍM NH_4OAcを含む、５：９５ ＭｅＯＨ：H_2O；移動相Ｂ：１０ｍM NH_4OAcを含む、９５：５ ＭｅＯＨ：H_2O；温度：５０℃ 勾配：３．５分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分。LC/MS (条件注入１ 条件): $[M+H]^+$ = 820.2, RT = 1.739分。

【０２５４】

実施例１０８５：（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－カルバモイル－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１６０】



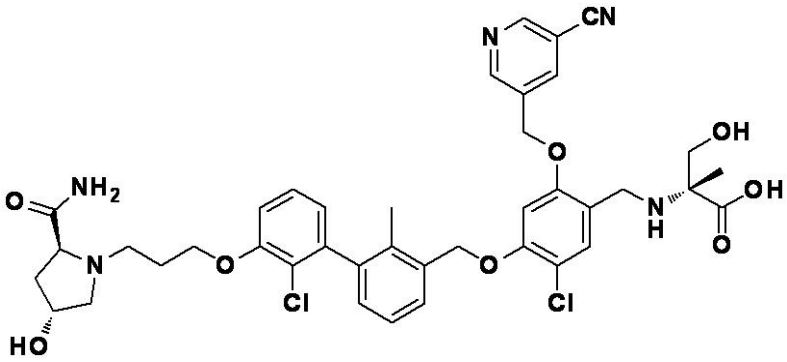
実施例１０８５は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間

、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１０－１００％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は５．５ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は１００％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：$[M+H]^+$ ＝ 802.2，RT ＝ 1.918分。

【０２５５】

実施例１０８６：（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－カルバモイル－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化１６１】



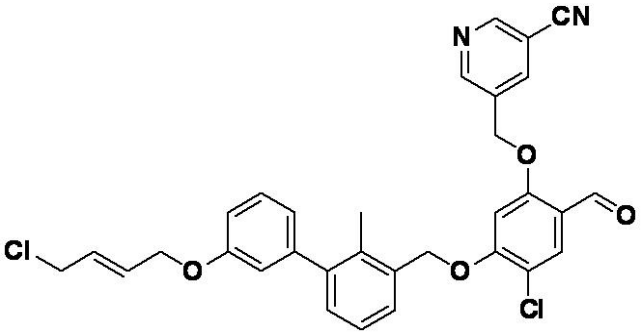
実施例１０８６は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は５．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９９％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：

カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS (注入１ 条件): $[M+H]^+$ = 792.2, RT = 1.875分。プロトンＮＭＲは重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.03 (dd, J＝9.5, 1.8 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.51 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.36 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.29 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J＝8.4 Hz, 2H), 7.16 － 7.09 (m, 2H), 6.98 (br. s., 1H), 6.85 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.39 － 5.24 (m, 4H), 4.22 － 4.12 (m, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.62 －3.52 (m, 2H), 3.06 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 2.78 (d, J＝11.7 Hz, 1H), 2.61 － 2.54 (m, 1H), 2.28 － 2.22 (m, 1H), 2.10 － 2.04 (m, 3H), 1.93 － 1.87 (m, 4H), 1.85 － 1.76 (m, 1H), 1.24 (s, 3H).

【０２５６】

中間体：（Ｅ）－５－（（４－クロロ－５－（（３’－（（４－クロロブト－２－エン－１－イル）オキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化１６２】

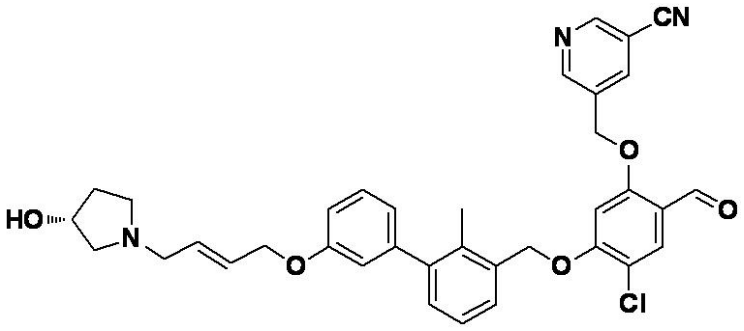


５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－ヒドロキシ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．１ｇ、０．２０６ｍｍｏｌ）のアセトン（６ｍＬ）中の溶液に、（Ｅ）－１，４－ジクロロブト－２－エン（０．１３０ｍＬ、１．２３７ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（０．０３４ｇ、０．２４７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５５℃で１６時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、有機層を飽和$NaHCO_3$、水、飽和ＮａＣｌで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカクロマトグラフィー（０－１００％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製し、（Ｅ）－５－（（４－クロロ－５－（（３’－（（４－クロロブト－２－エン－１－イル）オキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．０３ｇ、０．０５２ｍｍｏｌ、収率２５．４％）を、淡黄色の固形物として得た。LC/MS (条件N－1): $[M+H]^+$ 573.25、RT = 4.56分。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 10.31 (s, 1H), 9.01 － 8.88 (m, 2H), 8.12 (t, J＝2.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46 (t, J＝4.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.31 (d, J＝4.3 Hz, 2H), 6.99 － 6.81 (m, 3H), 6.67 (s, 1H), 6.11 － 6.00 (m, 2H), 5.27 (d, J＝3.8 Hz, 4H), 4.62 (d, J＝3.0 Hz, 2H), 4.21 － 4.02 (m, 2H), 2.36 － 2.22 (m, 3H).

【０２５７】

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

【化１６３】

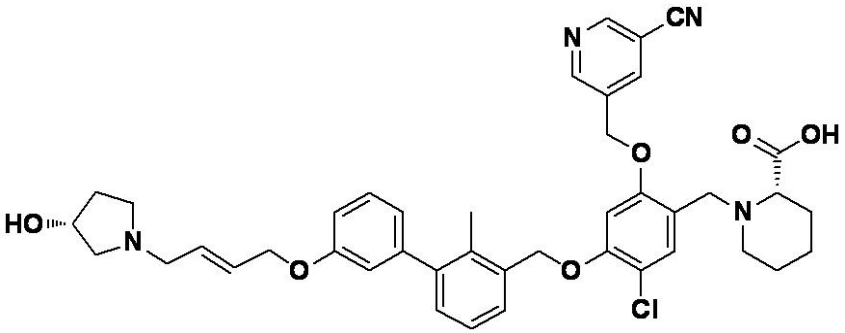


（Ｅ）－５－（（４－クロロ－５－（（３’－（（４－クロロブト－２－エン－１－イル）オキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．０３ｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール（５．４７ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（８．６８ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）、ＮａＩ（７．８４ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の攪拌混合物を、７６℃で２時間加熱した。反応混合物にＥｔＯＡｃおよび水を加え、次いで、有機層を水、飽和ＮａＣｌで洗浄し、乾燥させて（Na_2SO_4）、（Ｒ，Ｅ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（（４－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）オキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．０３３ｇ、０．０５３ｍｍｏｌ、収率１０１％）を黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 10.33 － 10.27 (m, 1H), 8.96 － 8.87 (m, 2H), 8.10 (t, J＝2.0 Hz, 1H), 7.95 － 7.89 (m, 1H), 7.47 － 7.40 (m, 1H), 7.37 － 7.30 (m, 1H), 7.28 (d, J＝4.3 Hz, 2H), 6.94 － 6.88 (m, 2H), 6.87 － 6.82 (m, 1H), 6.69 － 6.65 (m, 1H), 5.95 (d, J＝3.5 Hz, 2H), 5.28 － 5.13 (m, 4H), 4.58 (d, J＝3.8 Hz, 2H), 4.38 (ddt, J＝7.1, 4.8, 2.3 Hz, 1H), 3.25 (d, J＝5.0 Hz, 2H), 3.02 － 2.94 (m, 1H), 2.79 (d, J＝10.3 Hz, 1H), 2.64 (dd, J＝10.4, 5.1 Hz, 1H), 2.50 － 2.38 (m, 1H), 2.31 － 2.26 (m, 3H), 2.24 － 2.12 (m, 1H), 1.84 － 1.75 (m, 1H). LC/MS (条件N－1): $[M+H]^+$ ＝ 626.25、RT ＝ 3.719分。

【０２５８】

実施例１０８７：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（（Ｅ）－４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブト－２－エン－１－イル）オキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１６４】



実施例１０８７は、実施例１００３について記載される還元的アミノ化条件を用いて合成した。移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：４０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分

。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１３．０ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９２％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。LC/MS（注入１ 条件）：$[M+H]^+$ 737.31、RT ＝ 1.498分。

【０２５９】

以下のＬＣ－ＭＳ法を、実施例１０８８から実施例１１１９に用いた。

条件Ｎ－１：

カラム＝Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ、２．０Ｘ５０ｍｍ、３μｍ

開始％Ｂ＝０；終了％Ｂ＝１００

勾配時間＝４分；終了時間＝５分

流速＝０．８ｍＬ／分；波長＝２２０ｎｍ

溶媒Ａ＝１０％メタノール／９０％水中の０．１％ＴＦＡ

溶媒Ｂ＝９０％メタノール／１０％水中の０．１％ＴＦＡ

オーブン温度＝４０℃

注入１ 条件：

カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；

移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水;

移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水;

温度：５０℃； 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ；

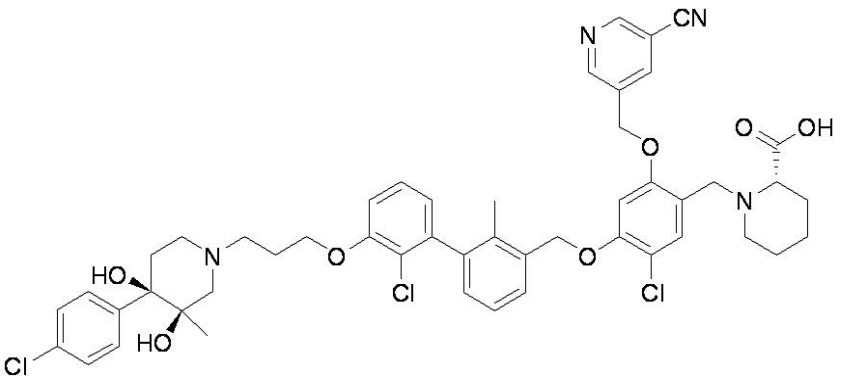
流量：１．０ｍＬ／分；

検出：２２０ｎｍのＵＶ。

【０２６０】

実施例１０８８：（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－（４－クロロフェニル）－３，４－ジヒドロキシ－３－メチルピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１６５】



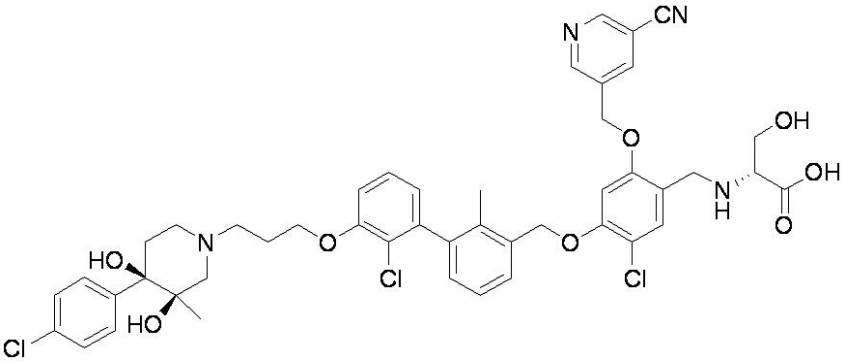
実施例１０８８は、実施例１００３について記載される方法を用いて合成した。LC/MS

(注入１ 条件): [M＋H]$^+$ 913.1, RT ＝ 2.3分。

【０２６１】

実施例１０８９：（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（３Ｒ，４Ｒ）－４－（４－クロロフェニル）－３，４－ジヒドロキシ－３－メチルピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｄ－セリン

【化１６６】

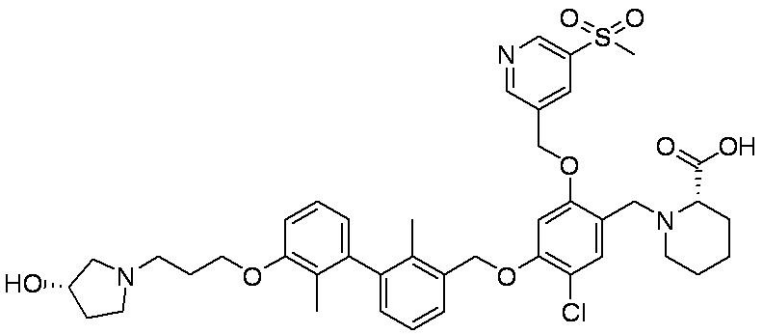


実施例１０８９は、実施例１００３について記載される方法を用いて合成した。LC/MS (注入１ 条件): [M＋H]$^+$ 889.1, RT ＝ 1.944分。

【０２６２】

実施例１０９０：（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１６７】

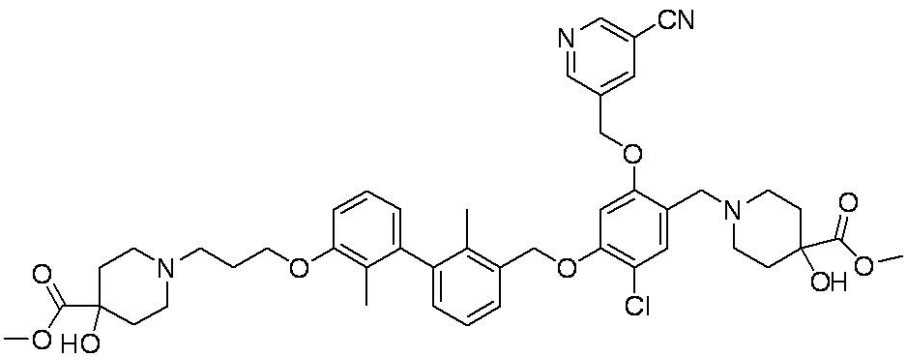


実施例１０９０は、実施例１００３について記載される方法を用いて合成した。LC/MS (注入１ 条件): [M＋H]$^+$ 792.1, RT ＝ 1.78分。

【０２６３】

実施例１０９１：メチル １－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（メトキシカルボニル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボキシレート

【化１６８】

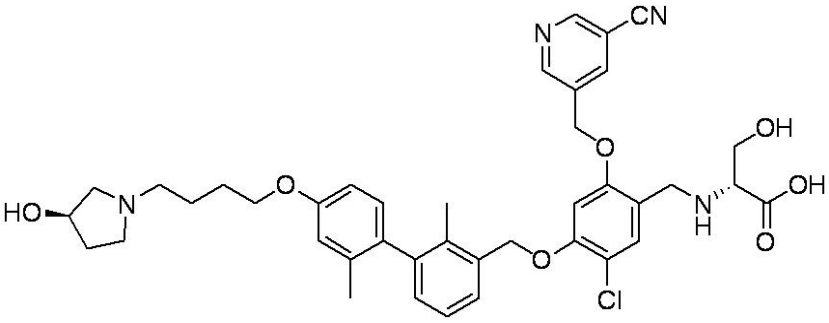


実施例１０９１は、実施例１００３について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１　条件): [M＋H]$^+$ 841.2, RT ＝ 1.92分。

【０２６４】

実施例１０９２：（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（４’－（４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブトキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｄ－セリン

【化１６９】

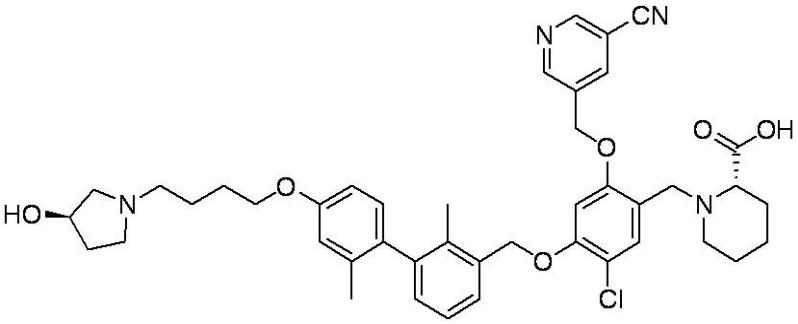


実施例１０９２は、実施例１００３について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１　条件): [M＋H]$^+$ 792.2, RT ＝ 1.395分。

【０２６５】

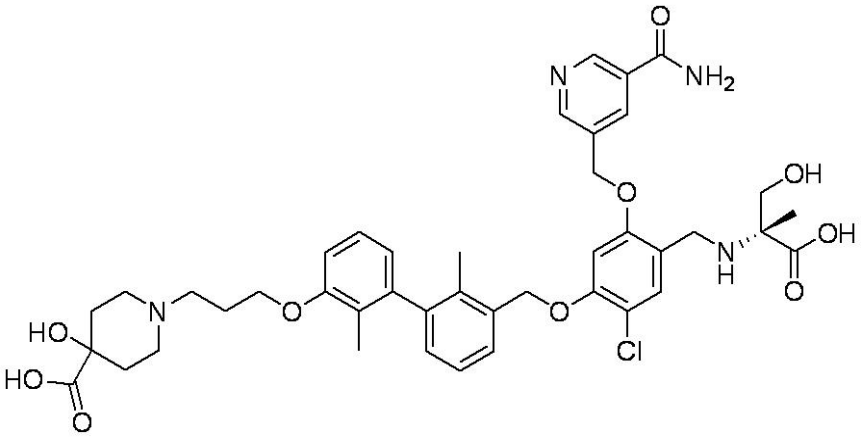
実施例１０９３：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（４’－（４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブトキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１７０】

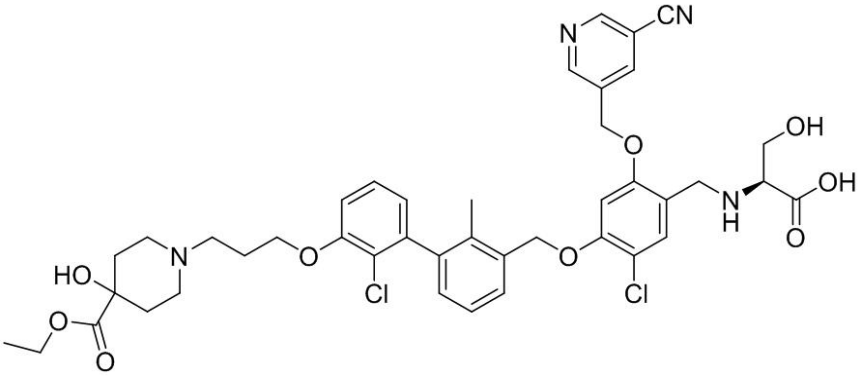


実施例１０９３は、実施例１００３について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１　条件): [M＋H]$^+$ 753.2, RT ＝ 1.45分。

【０２６６】
実施例１０９４：（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（５－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸
【化１７１】

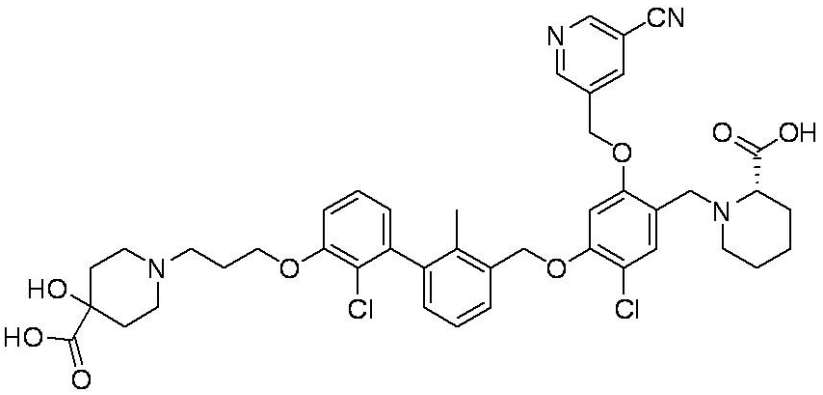


実施例１０９４は、実施例１０５７について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１　条件): [M＋H]$^+$ 805.2, RT ＝ 1.4分。
【０２６７】
実施例１０９５：（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（４－（エトキシカルボニル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－セリン
【化１７２】



実施例１０９５は、実施例１００３について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１　条件): [M＋H]$^+$ 822.1, RT ＝ 1.495分。
【０２６８】
実施例１０９７：（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（４－カルボキシ－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１７３】

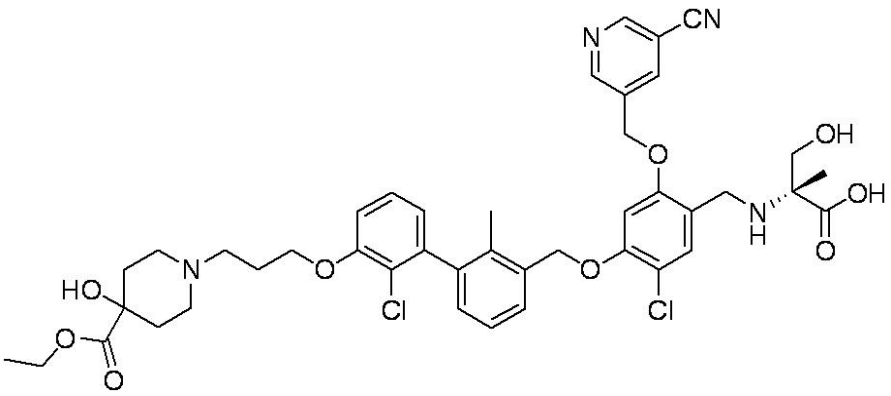


実施例１０９７は、実施例１０５７について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１ 条件): [M＋H]$^+$ 817.4, RT ＝ 1.38分。

【０２６９】

実施例１０９８：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（４－（エトキシカルボニル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化１７４】

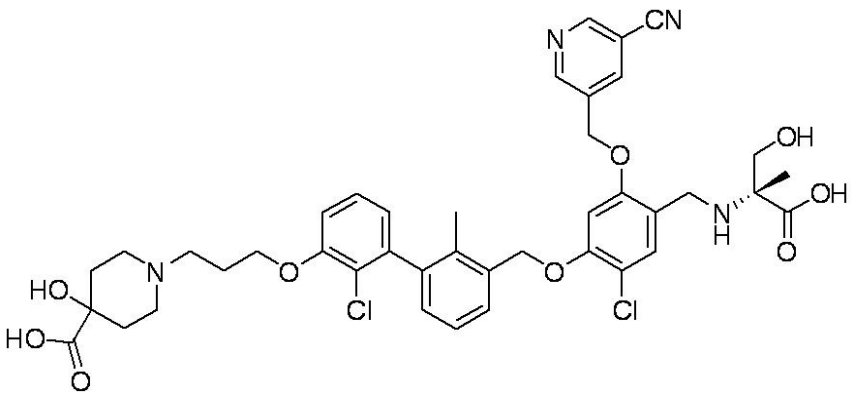


実施例１０９８は、実施例１００３について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(条件N－1): [M＋H]$^+$ 835.4, RT ＝ 3.046分。LC/MS（注入１ 条件): [M＋H]$^+$ 835.2, RT ＝ 1.52分。^{1}H NMR (400MHz, メタノール－d_4) δ 9.00 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.93 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.44 (t, J＝2.0 Hz, 1H), 7.59 － 7.55 (m, 1H), 7.50 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.37 (t, J＝8.0 Hz, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.17 － 7.05 (m, 3H), 6.90 (dd, J＝7.5, 1.3 Hz, 1H), 5.35 (d, J＝13.1 Hz, 4H), 4.33 － 4.19 (m, 6H), 4.03 (d, J＝12.3 Hz, 1H), 3.83 (d, J＝12.3 Hz, 1H), 3.64 (d, J＝12.3 Hz, 2H), 3.51 － 3.41 (m, 2H), 3.39 － 3.34 (m, 1H), 2.41 － 2.21 (m, 4H), 2.17 － 2.09 (m, 3H), 2.02 (d, J＝14.6 Hz, 2H), 1.55 (s, 3H), 1.32 － 1.22 (m, 3H).

【０２７０】

実施例１０９９：（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（４－（（（２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２－クロロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸

【化１７５】

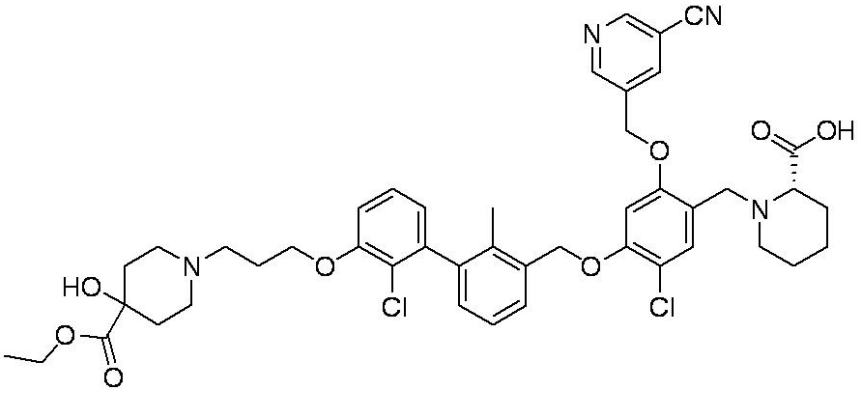


実施例１０９９は、実施例１０５７について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１ 条件): [M＋H]$^+$ 807.3, RT ＝ 1.24分。

【０２７１】

実施例１１００：（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（４－（エトキシカルボニル）－４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１７６】

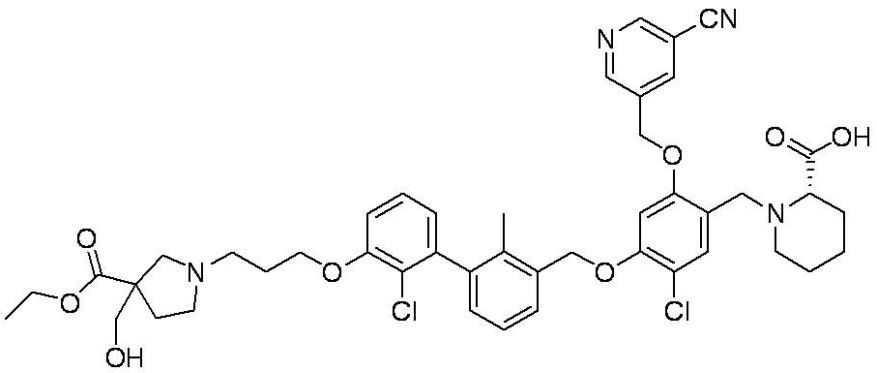


実施例１１００は、実施例１００３について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(条件N－1): [M＋H]$^+$ 845.4, RT ＝ 3.286分。

【０２７２】

実施例１１０１：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－（エトキシカルボニル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１７７】

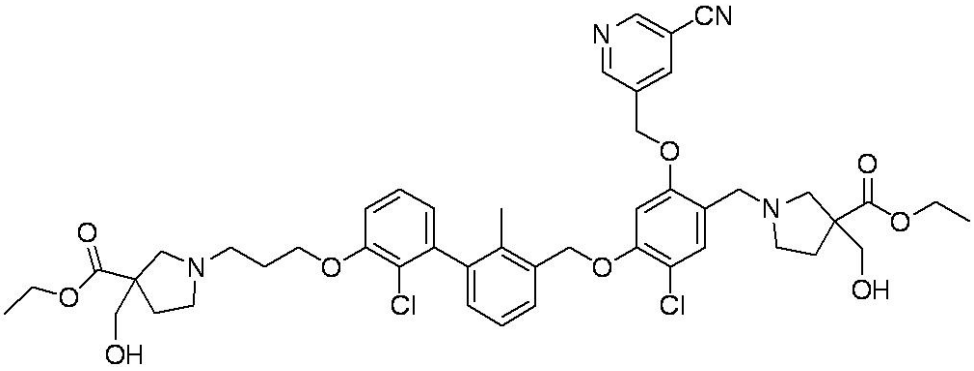


実施例１１０１は、実施例１００３について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１　条件): $[M+H]^+$ 845.2, RT ＝ 1.596分。

【０２７３】

実施例１１０２：エチル　１－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３－（エトキシカルボニル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボキシレート

【化１７８】

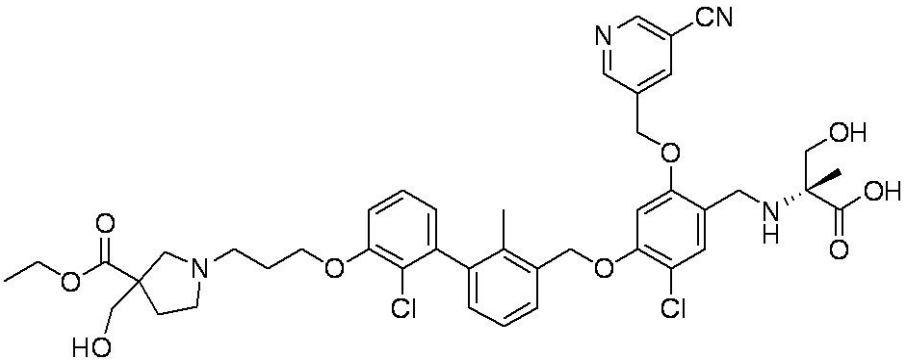


実施例１１０２は、実施例１００３について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１　条件): $[M+H]^+$ 889.2, RT ＝ 1.967分。

【０２７４】

実施例１１０３：（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－（エトキシカルボニル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化１７９】

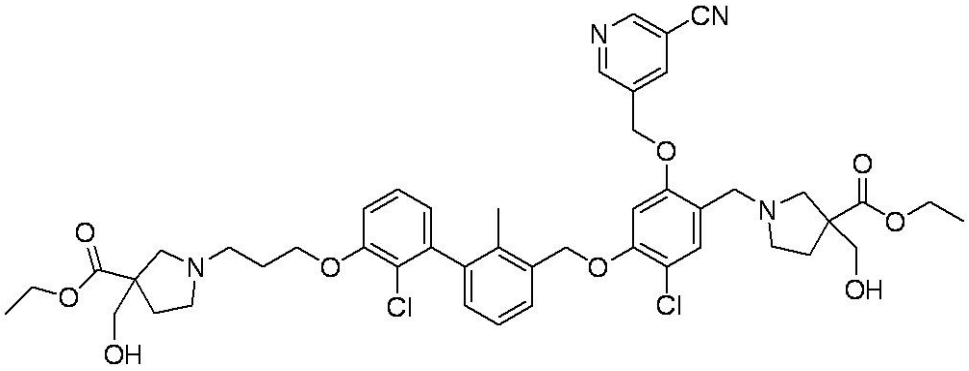


実施例１１０３は、実施例１００３について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１　条件): [M＋H]$^+$ 835.0, RT ＝ 1.67分。

【０２７５】

実施例１１０４：エチル　１－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３－（エトキシカルボニル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボキシレート

【化１８０】

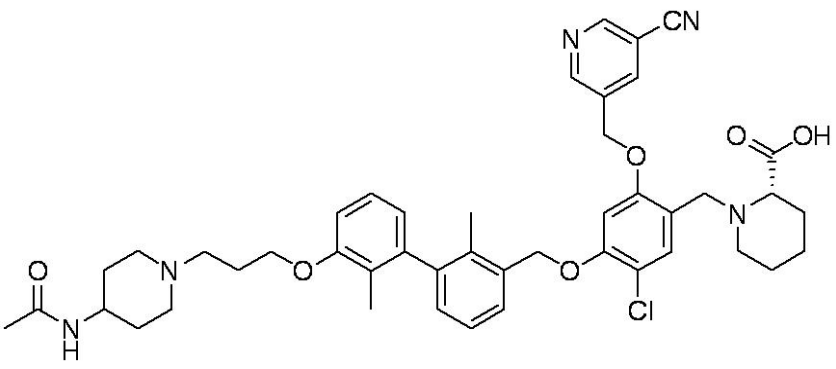


実施例１１０４は、実施例１００３について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１　条件): [M＋H]$^+$ 889.0, RT ＝ 2.27分。

【０２７６】

実施例１１０５：（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（４－アセトアミドピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１８１】

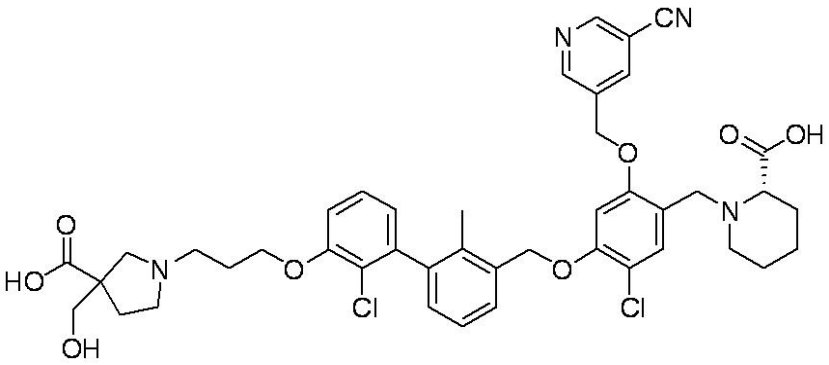


実施例１１０５は、実施例１００３について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１　条件): [M＋H]$^+$ 794.1, RT ＝ 1.56分。

【０２７７】

実施例１１０６：（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（３－カルボキシ－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１８２】

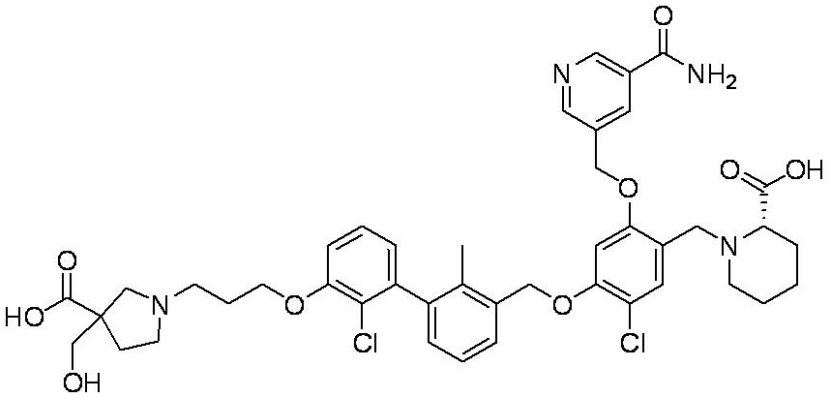


実施例１１０６は、実施例１０５７について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１　条件): [M＋H]$^+$ 817.0, RT ＝ 1.36分。

【０２７８】

実施例１１０７：（２Ｓ）－１－（２－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－カルボキシ－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１８３】

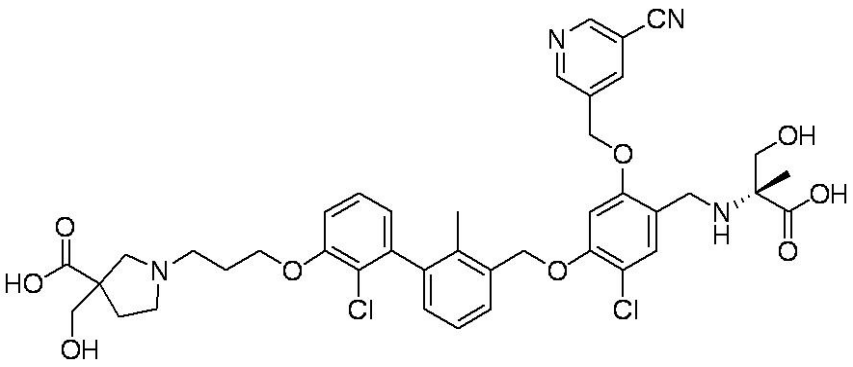


実施例１１０７は、実施例１０５７について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１　条件): [M＋H]$^+$ 835.0, RT ＝ 1.2分。

【０２７９】

実施例１１０８：１－（３－（（３’－（（４－（（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２－クロロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボン酸

【化１８４】

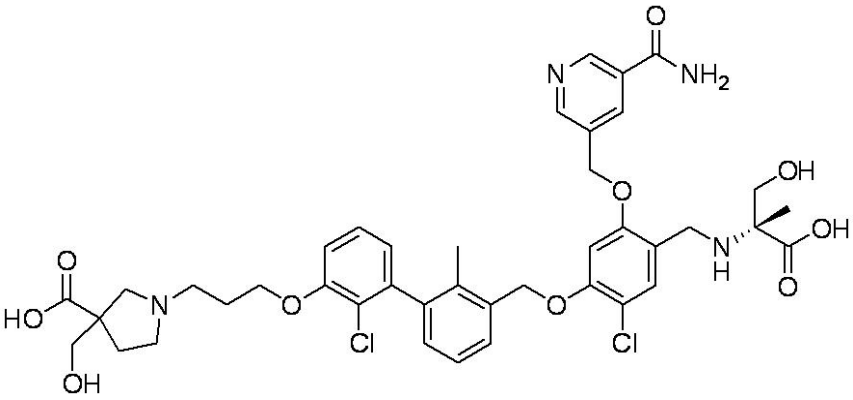


実施例１１０８は、実施例１０５７について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１　条件): [M＋H]$^+$ 807.0, RT ＝ 1.3分。

【０２８０】

実施例１１０９：１－（３－（（３’－（（５－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロフェノキシ）メチル）－２－クロロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボン酸

【化１８５】

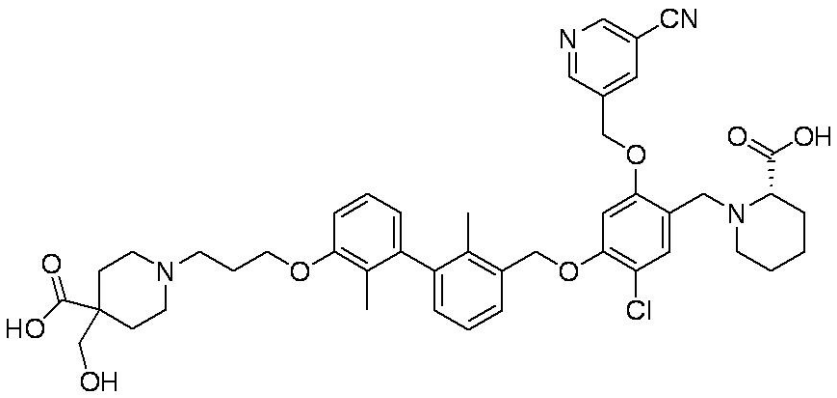


実施例１１０９は、実施例１０５７について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１　条件): [M＋H]$^+$ 825.0, RT ＝ 1.24分。

【０２８１】

実施例１１１０：（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（４－カルボキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１８６】

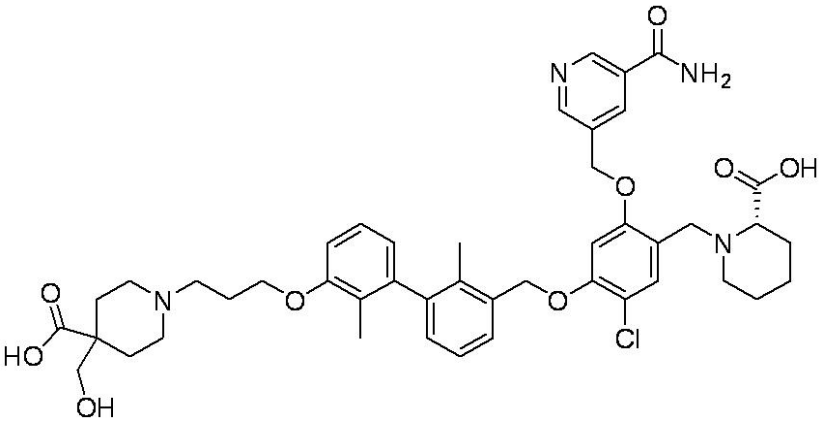


実施例１１１０は、実施例１０５７について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１　条件): [M＋H]$^+$ 811.3, RT ＝ 1.35分。

【０２８２】

実施例１１１１：（Ｓ）－１－（２－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－カルボキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１８７】

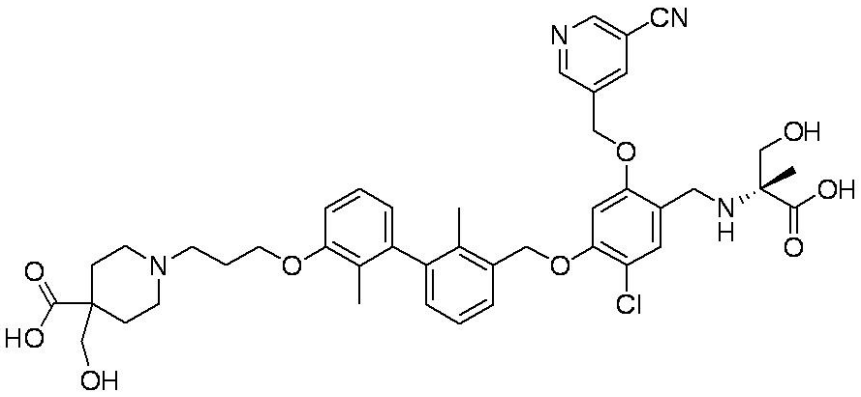


実施例１１１１は、実施例１０５７について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１　条件): [M＋H]$^+$ 829.2, RT ＝ 1.26分。

【０２８３】

実施例１１１２：（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（４－（（（２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－カルボン酸

【化１８８】

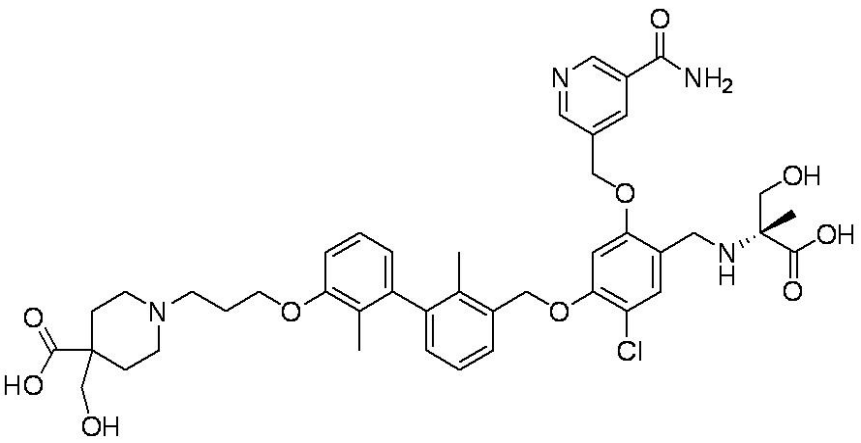


実施例１１１２は、実施例１０５７について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１　条件): [M＋H]$^+$ 801.3, RT ＝ 1.3分。

【０２８４】

実施例１１１３：（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（５－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－カルボン酸

【化１８９】

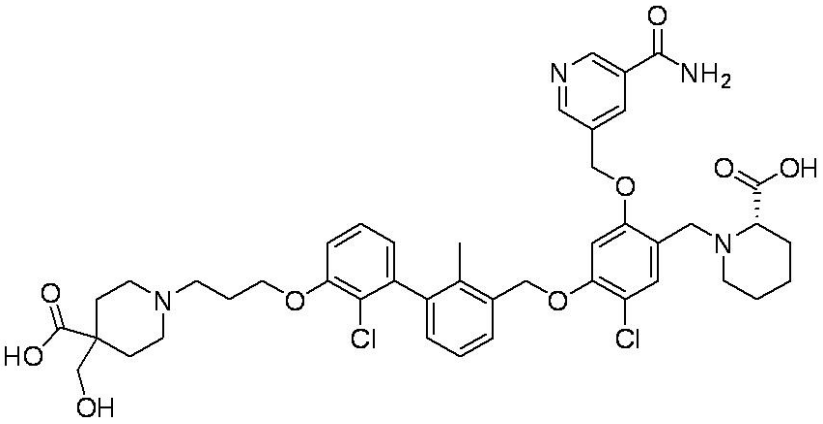


実施例１１１３は、実施例１０５７について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１　条件): [M＋H]$^+$ 819.2, RT ＝ 1.2分。

【０２８５】

実施例１１１４：（Ｓ）－１－（２－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－カルボキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化１９０】

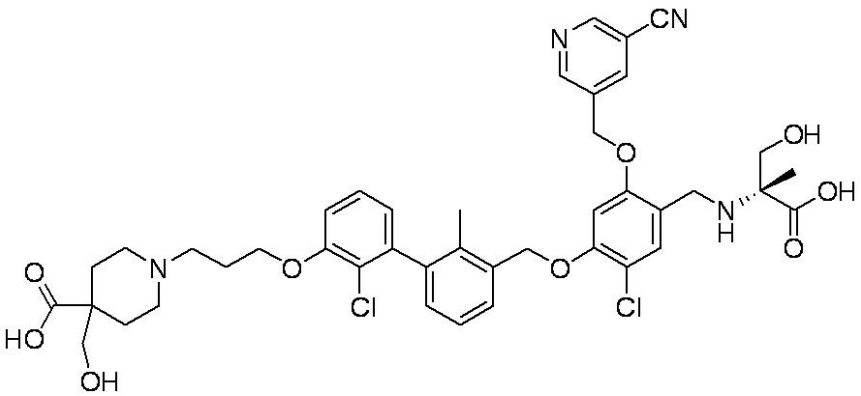


実施例１１１４は、実施例１０５７について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１　条件): [M＋H]$^+$ 849.3, RT ＝ 1.2分。

【０２８６】

実施例１１１５：（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（４－（（（２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２－クロロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－カルボン酸

【化１９１】

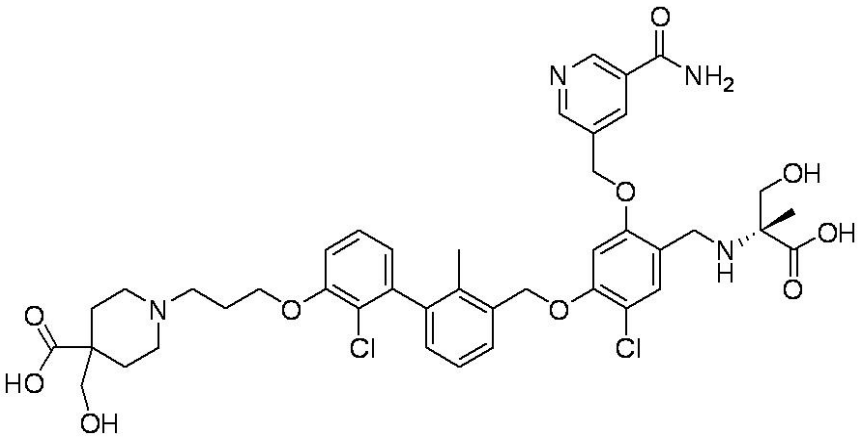


実施例１１１５は、実施例１０５７について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１　条件): [M＋H]$^+$ 821.1, RT ＝ 1.28分。

【０２８７】

実施例１１１６：（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（５－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロフェノキシ）メチル）－２－クロロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－４－カルボン酸

【化１９２】

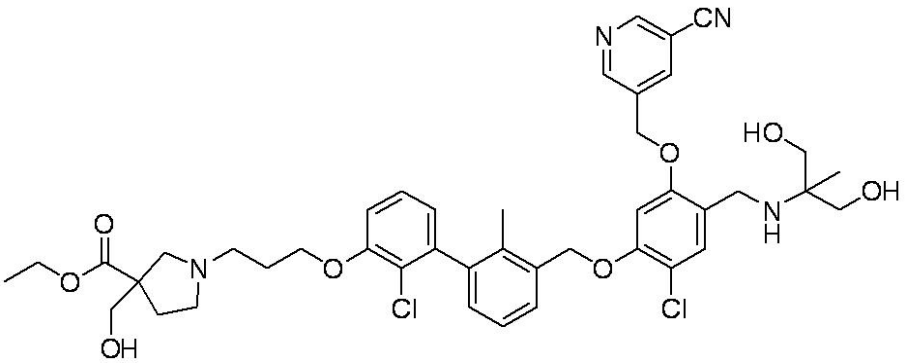


実施例１１１６は、実施例１０５７について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１ 条件): $[M+H]^+$ 839.1, RT ＝ 1.17分。

【０２８８】

実施例１１１７：エチル １－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボキシレート

【化１９３】

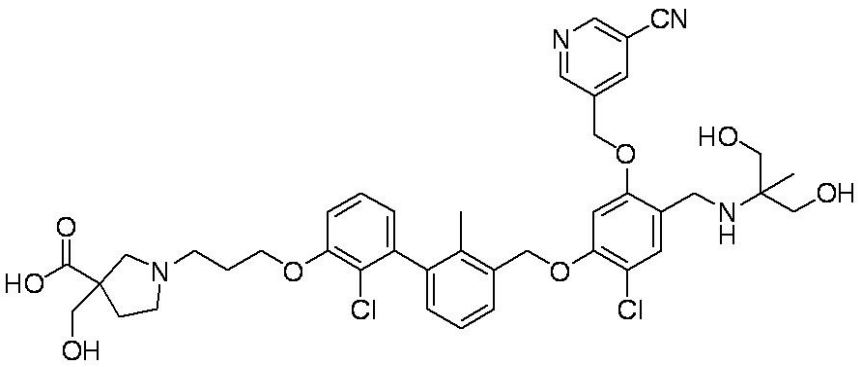


実施例１１１７は、実施例１００３について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(条件N－1): m/z 821.2, RT ＝ 3.0分。

【０２８９】

実施例１１１８：１－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－３－カルボン酸

【化１９４】

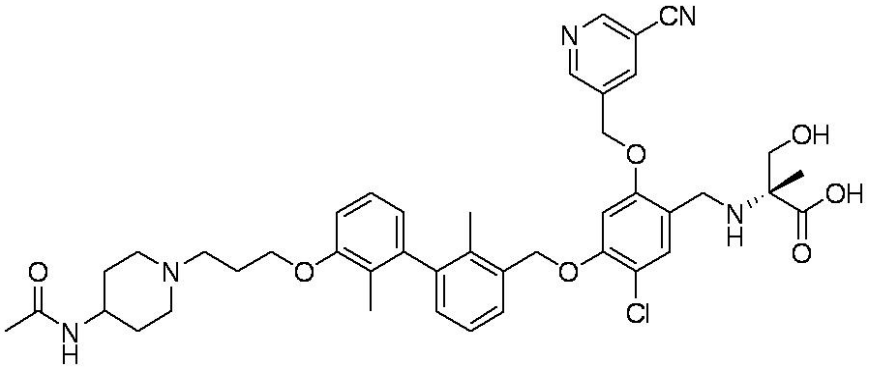


実施例１１１８は、実施例１０５７について記載される方法を用いて合成した。LC/MS(注入１ 条件): $[M+H]^+$ 793.0, RT ＝ 1.37分。

【０２９０】

実施例１１１９：（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－（４－アセトアミドピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化１９５】

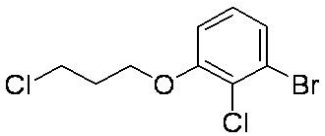


実施例１１１９は、実施例１１０５と同様の方法で合成した。LC/MS（注入１ 条件): $[M+H]^+$ 784.1, RT ＝ 1.50分。

【０２９１】

中間体：１－ブロモ－２－クロロ－３－（３－クロロプロポキシ）ベンゼン

【化１９６】



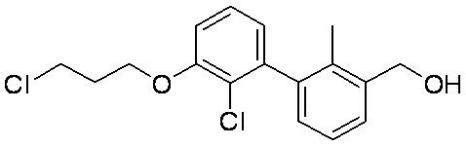
３－ブロモ－２－クロロフェノール（３．７３０ｇ、１７．９８ｍｍｏｌ）および１－ブロモ－３－クロロプロパン（２．１２３ｍｌ、２１．５８ｍｍｏｌ）の、乾燥ＤＭＦ（３６．０ｍｌ）中の攪拌溶液を、無水炭酸カリウム（２．９８ｇ、２１．５８ｍｍｏｌ）で処理し、スラリーを加熱（４０℃の油浴）して１６時間攪拌した。反応混合物を冷却し、エーテルおよび水で希釈した。有機層を水およびブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮して、生成物（４．７１ｇ、１６．５９ｍｍｏｌ、収率９２％）を透明な可動性油状物として得た。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.25 (dd, J＝8.2, 1.4 Hz, 1H), 7.09 (t, J＝8.2 Hz, 1H), 6.90 (dd, J＝8.3, 1.3 Hz, 1H), 4.19 (t, J＝5.8 Hz, 2H), 3.82 (t, J＝6.1 Hz, 2H), 2.30 (quin, J＝6.0 Hz, 2H).（当

該物質は、副生成物として約１０％のブロモプロポキシを含んでいた。）

【０２９２】

中間体：（２’－クロロ－３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メタノール

【化１９７】

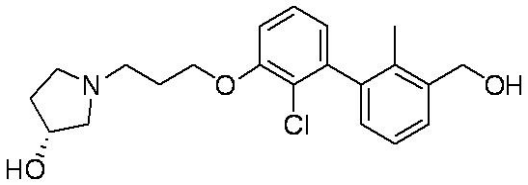


テトラヒドロフラン（７５ｍＬ）中の１－ブロモ－２－クロロ－３－（３－クロロプロポキシ）ベンゼン（４．７１ｇ、１６．５９ｍｍｏｌ）および（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）メタノール（４．２０ｇ、１６．９２ｍｍｏｌ）、および０．５Ｍ リン酸三カリウム水溶液（８３ｍＬ、４１．５ｍｍｏｌ）の混合物を、１５分間窒素を散布しながら攪拌し、次いで第二世代ＸＰｈｏｓ触媒前駆体（０．２９０ｇ、０．３６９ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を１０分間散布し、次いで窒素下で１６時間攪拌した。反応液をＥｔＯＡｃで希釈し、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮して、緑色の油状物を得た。残留物を、Ｂｉｏｔａｇｅカラムクロマトグラフィー（Ｐｒｅｍｉｕｍ ２２０ｇ SiO_2、１０－６０％（２０ＣＶ）酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。生成物の画分を集め、真空で濃縮し、生成物（５．２９ｇ、１６．２７ｍｍｏｌ、収率９８％）を淡緑色の粘性の油状物として得て、これを放置して結晶化した。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.44 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.31 － 7.22 (m, 2H), 7.11 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J＝8.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 4.79 (d, J＝5.1 Hz, 2H), 4.25 (t, J＝4.8 Hz, 2H), 3.84 (t, J＝6.2 Hz, 2H), 2.33 (quin, J＝6.0 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H).（生成物は、副生成物としていくらかブロモプロポキシを含んでいた。）

【０２９３】

中間体：（Ｒ）－１－（３－（（２－クロロ－３’－（ヒドロキシメチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－オール

【化１９８】



（２’－クロロ－３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メタノール（０．０６１ｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－ピロリジン－３－オール（０．０２８ｇ、０．３２１ｍｍｏｌ）の乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）中の溶液を、炭酸カリウム（０．０３１ｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）およびヨウ化ナトリウム（０．０２８ｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）で処理し、混合物を次いで１６時間加熱した（７０℃の油浴）。反応液を冷却し、濾過し（０．４５μｍのシリンジチップフィルター）、粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、生成物（０．０６６４ｇ、０．１７７ｍｍｏｌ、収率９４％）を得た。推定される純度は１００％であった（条件ＡＣＮ－ＡＡ、ＥＳ＋）

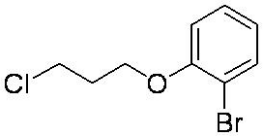
、M＋H ＝ 376.0，1.27 分、精密質量の計算値 ＝ 375.15。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.41 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.35 － 7.28 (m, 1H), 7.22 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J＝8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 6.79 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.17 (d, J＝6.4 Hz, 1H), 4.14 － 4.08 (m, 2H), 2.70 (d, J＝6.1 Hz, 1H), 2.62 － 2.52 (m, 3H), 2.43 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 2.33 (dd, J＝9.5, 3.1 Hz, 1H), 2.01 － 1.94 (m, 1H), 1.93 － 1.87 (m, 7H), 1.58 － 1.48 (m, 1H).

条件ＡＣＮ－ＡＡ：カラム Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。これらの条件は、実施例１１２０および実施例１１２１についても用いた。

【０２９４】

中間体：１－ブロモ－２－（３－クロロプロポキシ）ベンゼン

【化１９９】

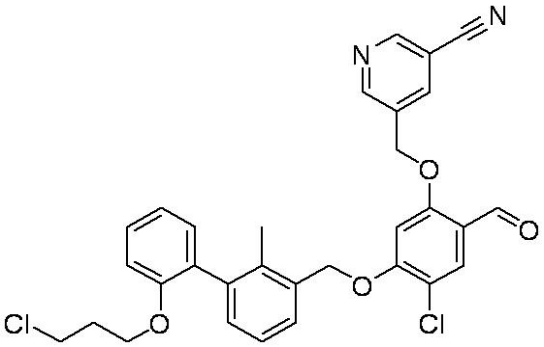


２－ブロモフェノール（０．３０３ｇ、１．７５１ｍｍｏｌ）の乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１５ｍＬ）中の溶液を、炭酸カリウム（０．３５９ｇ、２．６０ｍｍｏｌ）、次いで１－ブロモ－３－クロロプロパン（０．１９０ｍＬ、１．９１２ｍｍｏｌ）で処理した。反応液を室温で１６時間攪拌した。反応液をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈して、水（２×３０ｍＬ）およびブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をＢｉｏｔａｇｅカラムクロマトグラフィー（ＲｅｄｉＳｅｐ １２ｇＳｉＯ$_2$、０％（３ＣＶ）、０－６０％（３０ＣＶ）、２５％（２ＣＶ）の酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。生成物の画分を集め、真空で濃縮し、生成物（０．４２０ｇ、１．６８３ｍｍｏｌ、収率９６％）を透明な油状物として得た。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 7.55 (dd, J＝7.8, 1.5 Hz, 1H), 7.27 (ddd, J＝8.4, 7.2, 1.5 Hz, 1H), 6.93 (dd, J＝8.3, 1.5 Hz, 1H), 6.85 (td, J＝7.6, 1.4 Hz, 1H), 4.19 (t, J＝5.8 Hz, 2H), 3.84 (t, J＝6.3 Hz, 2H), 2.33 － 2.26 (m, 2H).（当該物質は、副生成物としてブロモプロポキシを含み、さらに精製を行うことなく以下のステップに用いた。）

【０２９５】

中間体：５－（（４－クロロ－５－（（２’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２００】



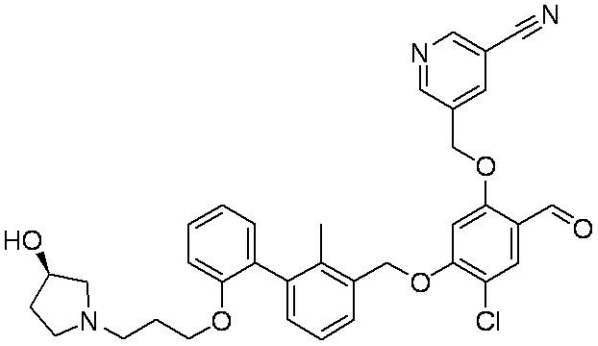
１－ブロモ－２－（３－クロロプロポキシ）ベンゼン（０．２００ｇ、０．８０２ｍｍｏｌ）および５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，

５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．２９７ｇ、０．５７３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８．１８ｍｌ）中の溶液を、リン酸三カリウム、０．５Ｍ水溶液（２．８６ｍｌ、１．４３１ｍｍｏｌ）で処理し、混合物に１５分間、窒素を散布した。混合物を次いで、第二世代ＸＰｈｏｓ触媒前駆体（０．０２３ｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）で処理し、さらに５分間散布して、次いで栓をし、１６時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、水、次いでブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をＢｉｏｔａｇｅ（ＲｅｄｉＳｅｐ １２ｇ SiO_2、０％（３ＣＶ）、０－１００％（１５ＣＶ）、１００％（２ＣＶ）の酢酸エチル／ヘキサン）で精製した。生成物の画分を集め、真空で濃縮して、生成物（０．２７０ｇ、０．４８１ｍｍｏｌ、収率８４％）を得た。LCMS (ES＋) M＋Na ＝ 583.2。 ^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ: 10.29 (s, 1H), 8.93 (d, J＝2.0 Hz, 2H), 8.11 (t, J＝2.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.44 (dd, J＝7.4, 1.4 Hz, 1H), 7.37 (ddd, J＝8.2, 7.5, 1.9 Hz, 1H), 7.32 － 7.27 (m, 1H), 7.26 － 7.22 (m, 1H), 7.18 (dd, J＝7.5, 1.8 Hz, 1H), 7.09 － 7.03 (m, 1H), 7.01 (d, J＝8.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.33 － 5.18 (m, 4H), 4.18 － 3.99 (m, 2H), 3.38 (t, J＝6.3 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.02 (quin, J＝6.0 Hz, 2H).

【０２９６】

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

【化２０１】

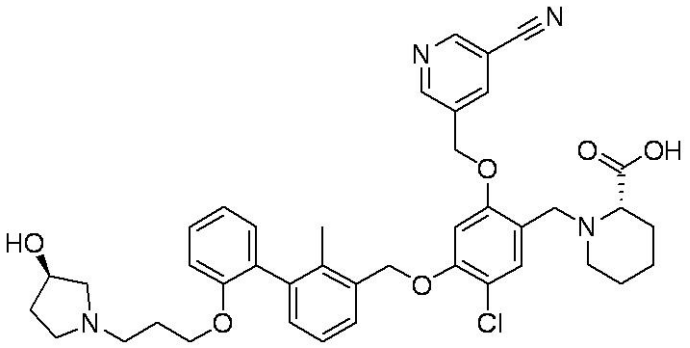


５－（（４－クロロ－５－（（２’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．２７０ｇ、０．４８１ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－ピロリジン－３－オール（０．０７１ｇ、０．８１８ｍｍｏｌ）の、乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（５．０ｍＬ）中の溶液を、炭酸カリウム（０．０８０ｇ、０．５７７ｍｍｏｌ）およびヨウ化ナトリウム（７．２１ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）で処理し、混合物を１６時間加熱した（７０℃の油浴）。反応液を冷却し、酢酸エチル（２５ｍＬ）で希釈し、順次、水（２ｘ２５ｍＬ）およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をジエチルエーテルでトリチュレートし、次いで真空ポンプで乾燥させた。当該物質は以下のステップに進むのに十分なほど純粋であった。少量のサンプルをＢｉｏｔａｇｅ（２４ｇ SiO_2、Ｃｏｍｍｏｄｉｔｙカラム、０－３０％（２０ＣＶ）メタノール／ジクロロメタン）で精製し、３６ｍｇの生成物を得た。単離した生成物の総量（０．１８０ｇ、０．２９４ｍｍｏｌ、収率６１．１％）。LCMS (ES＋) M＋H ＝ 612.0.

【０２９７】

実施例１１２０：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化２０２】

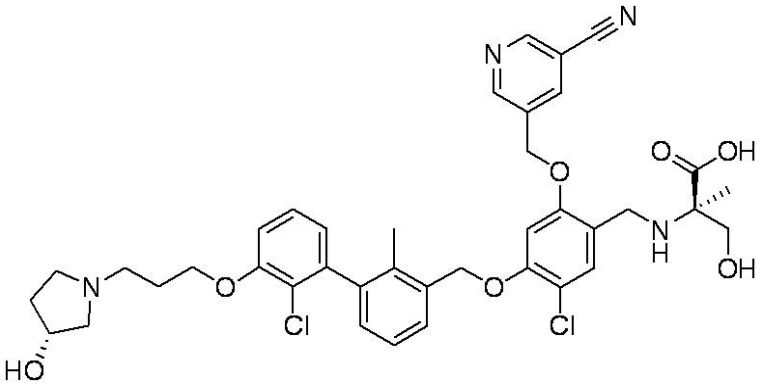


（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．０５０ｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸（０．０２６ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）の、乾燥Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１．５ｍＬ）中の溶液を酢酸（０．０２３ｍＬ、０．４０８ｍｍｏｌ）で処理し、１時間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．０１３ｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）で処理した。混合物を３日間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＣＳＨ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、５－４５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、生成物（０．００３６ｇ、４．９６μｍｏｌ、収率６．０８％）を得た。推定される純度は１００％であった(条件ACN－AA、ES＋) M＋H ＝ 725.1, 1.57分、精密質量の計算値 ＝ 724.30.

【０２９８】

実施例１１２１：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化２０３】



（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イ

ル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．１０２ｇ、０．１５８ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（０．０５６ｇ、０．４７３ｍｍｏｌ）の溶液を、酢酸（０．０４５ｍＬ、０．７８９ｍｍｏｌ）で処理し、４５分間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．０３０ｇ、０．４７３ｍｍｏｌ）で処理し、１６時間攪拌した。反応液を濾過し（０．４５μｍシリンジチップフィルター）、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、５－４５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、生成物（０．００３６ｇ、４．７１μｍ、収率３．０％）を得た。ＬＣＭＳ分析によって推定される純度は９８％であった。LCMS（条件ACN－AA、ES＋）M＋H ＝ 749.1, 1.44 分、精密質量の計算値 ＝ 748.24. ^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ: 9.03 (s, 1H), 9.01 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.41 － 7.35 (m, 1H), 7.29 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 7.14 (d, J＝4.0 Hz, 1H), 7.10 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.31 (br. s., 2H), 4.42 (br. s., 1H), 4.24 － 4.12 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.79 － 3.50 (m, 1H), 2.56－2.52 (m, 6H), 2.17 (d, J＝6.6 Hz, 3H), 2.06 (s, 3H), 1.89 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 1.27 (s, 3H).

【０２９９】

実施例１５０１から１５２８は、以下に記載されるように合成した。

ＬＣ－ＭＳ条件：

方法Ｐ－１：

開始％Ｂ＝０、収量％Ｂ＝１００

勾配時間＝２分、流速＝１ｍＬ／分、波長＝２５４ｎｍ

溶媒対＝アセトニトリル：水：酢酸アンモニウム

溶媒Ａ＝５％アセトニトリル：９５％水：１０ｍＭ酢酸アンモニウム

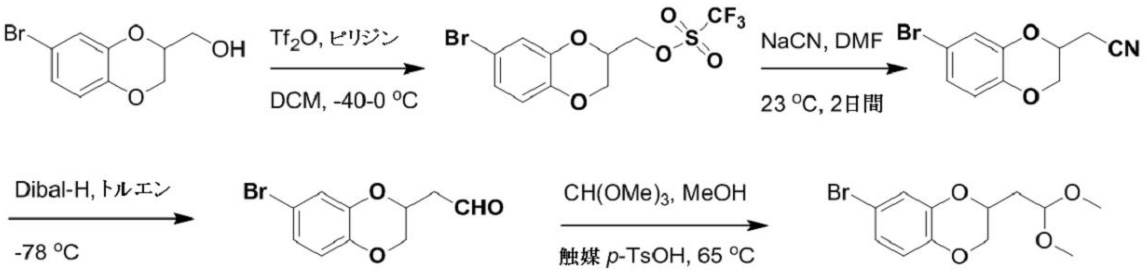
溶媒Ｂ＝９５％アセトニトリル：５％水：１０ｍＭ酢酸アンモニウム

カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ ＬＵＮＡ Ｃ１８、３０ｘ２、３ｕ、オーブン温度＝４０

【０３００】

中間体の合成：

【化２０４】



トリフルオロメタンスルホン無水物（２．６８ｍＬ、１５．９１ｍｍｏｌ）をそのまま、（７－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－２－イル）メタノール（３．０ｇ、１２．２４ｍｍｏｌ、以下の引用文献に記載されるように合成した：Ｈｅｎｎｉｎｇ，Ｒ．，Ｌａｔｔｒｅｌｌ，Ｒ．，Ｇｅｒｈａｒｄｓ，Ｈ．Ｊ．，Ｌ

ｅｖｅｎ，Ｍ．Ｊ．Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．１９８７，３０，８１４－８１９）およびピリジン（１．２８７ｍＬ、１５．９１ｍｍｏｌ）の、ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の冷却（－４０℃）攪拌溶液に加え、混合物を室温に昇温させた（～２時間）。反応混合物をＤＣＭ（２５mL）で希釈し、冷却１Ｎ ＨＣｌ、水、ブラインで洗浄し、乾燥させた（$MgSO_4$）。溶媒を留去して、（７－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－２－イル）メチル トリフルオロメタンスルホネートを淡黄色の粘性の油状物（４．７ｇ）として得た。粗製のトリフラートをＤＭＦ（１０ｍＬ）中に溶解させ、シアン化ナトリウム（０．１５０ｇ、３．０６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で２日間攪拌した。粗生成物を、水での後処理によって単離し、シリカゲルＦＣＣ（０－１０％ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ）で精製し、２－（７－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－２－イル）アセトニトリルを透明な油状物（２．１５ｇ）として得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 7.08 (d, J＝2.3 Hz, 1H), 6.99 (dd, J＝8.5, 2.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J＝8.8 Hz, 1H), 4.45 － 4.38 (m, 1H), 4.34 (dd, J＝11.5, 2.5 Hz, 1H), 4.18 (dd, J＝11.5, 6.0 Hz, 1H), 3.75 (dd, J＝11.5, 5.0 Hz, 1H), 3.68 (dd, J＝11.5, 7.3 Hz, 1H).

【０３０１】

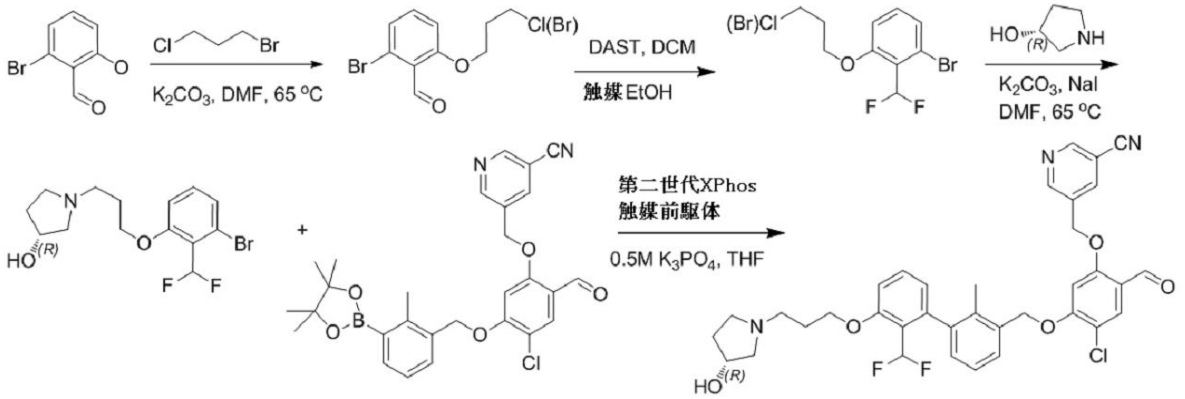
ＤＩＢＡＬ－ＨのＴＨＦ（４．７２ｍＬ、４．７２ｍｍｏｌ）溶液を、２－（７－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－２－イル）アセトニトリル（１．０ｇ、３．９４ｍｍｏｌ）のトルエン（１２ｍＬ）中の冷却（－７８℃）した攪拌溶液に窒素下で加え、混合物を－７８℃で１時間攪拌した。次いで、反応混合物を飽和酒石酸カリウムナトリウム溶液（６ｍＬ）で反応を停止させ、室温に昇温させ、次いで酢酸エチルで抽出し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濾過し、濃縮して、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、２－（７－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－２－イル）アセトアルデヒド（０．４ｇ、～４０％）を得た。

【０３０２】

オルトギ酸トリメチル（２ｍｌ、１８．０９ｍｍｏｌ）、２－（７－ブロモ－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－２－イル）アセトアルデヒド（１ｇ、３．８９ｍｍｏｌ）および４－メチルベンゼンスルホン酸（０．０３３ｇ、０．１９４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１０ｍｌ）中の攪拌溶液を、６５℃で５時間加熱した。反応混合物を乾燥するまで留去させ、ＥｔＯＡｃ中に取り込み、飽和$NaHCO_3$、水、ブラインで洗浄し、乾燥させて（$MgSO_4$）濃縮し、７－ブロモ－２－（２，２－ジメトキシエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン（１．１ｇ、３．６３ｍｍｏｌ、収率９３％）を粘性の油状物として得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 7.09 － 7.01 (m, 1H), 7.02 － 6.91 (m, 2H), 6.81 － 6.71 (m, 2H), 4.68 (dd, J＝7.2, 4.0 Hz, 1H), 4.37 － 4.21 (m, 3H), 3.91 (dd, J＝11.4, 7.5 Hz, 2H), 3.40 (d, J＝16.6 Hz, 6H), 2.05 － 1.83 (m, 3H).

【０３０３】

【化２０５】



炭酸カリウム（０．７２２ｇ、５．２２ｍｍｏｌ）に、２－ブロモ－６－ヒドロキシベンズアルデヒド（０．８７５ｇ、４．３５ｍｍｏｌ）および１－ブロモ－３－クロロプロパン（０．８５７ｍＬ、８．７１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中の撹拌溶液を加え、６５℃で一晩加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エーテルで希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させて（Na_2SO_4）、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（０－１０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製し、２－ブロモ－６－（３－クロロプロポキシ）ベンズアルデヒドおよび２－ブロモ－６－（３－ブロモプロポキシ）ベンズアルデヒドの～７：３の比の混合物を、透明な粘性の油状物（～１．１ｇ）として得た。

【０３０４】

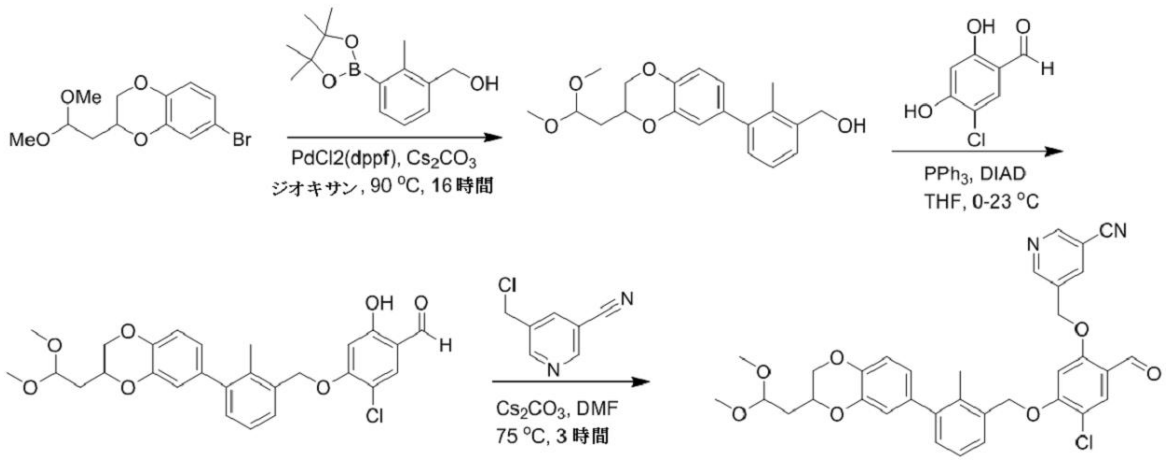
ＤＡＳＴ（０．４９１ｍＬ、３．７２ｍｍｏｌ）をそのまま、２－ブロモ－６－（３－クロロプロポキシ）ベンズアルデヒド（０．４３ｇ、１．５４９ｍｍｏｌ）およびＥｔＯＨ（０．０６３μｌ、１．０８５μｍｏｌ）の無水ＤＣＭ（５ｍＬ）中の冷却（－２０℃）撹拌溶液に加え、混合物を室温に昇温させ、一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、氷で反応を停止させ、飽和$NaHCO_3$で中性化した。有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮し、シリカゲルフラッシュカラムクロマトグラフィー（＝ＦＣＣ）（０－１０％ＥｔＯＡｃ－ヘキサン）で精製し、１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）－２－（ジフルオロメチル）ベンゼンおよび１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－（ジフルオロメチル）ベンゼンの～７：３の比の混合物を、透明な油状物（０．３９４ｇ、１．３１５ｍｍｏｌ、収率８５％）として得て、これをＤＭＦ（３ｍＬ）中に溶解させ、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール（０．１７４ｇ、２．０ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．３ｇ、２．２ｍｍｏｌ）およびヨウ化ナトリウム（３０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を加え、６５℃で１２時間加熱した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させて（Na_2SO_4）、濃縮し、シリカゲルＦＣＣ（０－２０％ＭｅＯＨ－ＤＣＭ）で精製し、（Ｒ）－１－（３－（３－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）フェノキシ）プロピル）ピロリジン－３－オール（０．４２ｇ、９１％）を透明な油状物として得た。

【０３０５】

（Ｒ）－１－（３－（３－ブロモ－２－（ジフルオロメチル）フェノキシ）プロピル）ピロリジン－３－オール（０．０７４ｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）および５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．１１ｇ、０．２１２ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（２ｍＬ）および０．５Ｍリン酸三カリウム水溶液（１．２７２ｍＬ、０．６３６ｍｍｏｌ）中の混合物を、N_2散布下で１５分間撹拌し、次いで第二世代ＸＰｈｏｓ触媒前駆体（５．０ｍｇ、６．３６μｍｏｌ）を加え、散布をさらに１０分間継続した。反応混合物を室温、N_2下で１６時間撹拌し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、シリカゲルＦＣＣ（０－２５％ＥｔＯＡｃ－ＤＣＭ）で精製して、５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２’－（ジフルオロメチル）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．１ｇ、０．１６４ｍｍｏｌ、収率７７％）を得た。

【０３０６】

【化２０６】



ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）（０．３６７ｇ、０．５０１ｍｍｏｌ）をそのまま、（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）メタノール（２．４８８ｇ、１０．０３ｍｍｏｌ）、７－ブロモ－２－（２，２－ジメトキシエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン（３．２ｇ、１０．０３ｍｍｏｌ）およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（８．１７ｇ、２５．０７ｍｍｏｌ）のジオキサン（２５ｍＬ）および水（１５ｍＬ）中の攪拌溶液に加え、１０－１５分間、窒素を散布し、混合物を９０℃で１６時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濃縮した。粗製単離物をシリカゲルＦＣＣ（１０－５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製し、（３－（３－（２，２－ジメトキシエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルフェニル）メタノール（３．２３ｇ、９．３８ｍｍｏｌ、収率９４％）を粘性の油状物として得た。LC－MS（方法P－1）：保持時間 0.98分；m/z 327 $(M-OH)^+$。^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 7.38 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 7.19 (dd, J＝7.6, 1.3 Hz, 1H), 6.92 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.83 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 6.77 (dd, J＝8.2, 2.0 Hz, 1H), 4.78 (d, J＝4.9 Hz, 2H), 4.72 (dd, J＝7.3, 4.0 Hz, 1H), 4.38 － 4.34 (m, 1H), 4.34 － 4.30 (m, 1H), 3.98 (dd, J＝11.2, 7.6 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.06 － 2.01 (m, 1H), 1.94 (ddd, J＝14.3, 7.3, 4.8 Hz, 1H), 1.70 (t, J＝5.4 Hz, 1H).

【０３０７】

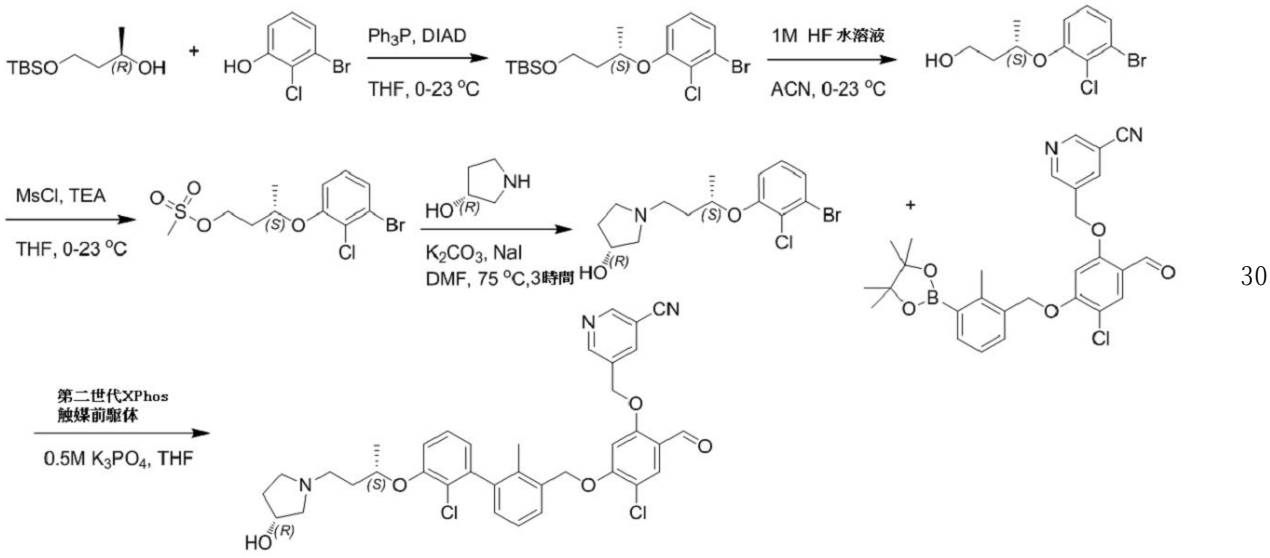
ＤＩＡＤ（０．３７３ｍＬ、１．９１６ｍｍｏｌ）をそのまま、（３－（３－（２，２－ジメトキシエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルフェニル）メタノール（０．６６ｇ、１．９１６ｍｍｏｌ）、５－クロロ－２，４－ジヒドロキシベンズアルデヒド（０．３３１ｇ、１．９１６ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（０．５０３ｇ、１．９１６ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（９ｍＬ）中の冷却（０℃）攪拌溶液に滴下して加えた。得られた黄色の溶液を室温に昇温させ、一晩攪拌した。過剰量の溶媒をロータリーエバポレーターで留去し、残留物をシリカゲルＦＣＣ（０－４５％酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、５－クロロ－４－（（３－（３－（２，２－ジメトキシエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルベンジル）オキシ）－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（０．６８ｇ、７１％）を白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 11.47 (s, 1H), 9.72 (s, 1H), 7.43 (dd, J＝6.1, 2.9 Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.28 － 7.26 (m, 2H), 6.94 (d, J＝8.3 Hz, 1H), 6.86 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 6.80 (dd, J＝8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.73 (dd, J＝7.2, 4.0 Hz, 1H), 4.41 － 4.30 (m, 2H), 3.99 (dd, J＝11.4, 7.5 Hz, 1H), 3.43 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.24 (s, 3H), 2.06 － 1.91 (m, 2H).

【０３０８】

炭酸セシウム（０．４３５ｇ、１．３３５ｍｍｏｌ）をそのまま、およびヨウ化ナトリウム（０．０１７ｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）を、５－クロロ－４－（（３－（３－（２，２－ジメトキシエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルベンジル）オキシ）－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（０．５５５ｇ、１．１１２ｍｍｏｌ）および５－（クロロメチル）ニコチノニトリル（０．２２１ｇ、１．４４６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６ｍＬ）中の撹拌溶液に加え、７５℃で３時間加熱した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮した。粗製単離物をシリカゲルＦＣＣ（１０－２０％ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ）で精製し、５－（（４－クロロ－５－（（３－（３－（２，２－ジメトキシエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルベンジル）オキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．７１５ｇ、１．１１６ｍｍｏｌ、収率１００％）を灰白色の固形物として得た。LC－MS（方法P－1）：R_t 1.20 分、$(M-OMe)^+$ 583.2。^1H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 10.28 (s, 1H), 8.91 (d, J＝2.0 Hz, 2H), 8.10 (t, J＝2.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.41 (dd, J＝6.1, 3.1 Hz, 1H), 7.30 － 7.23 (m, 2H), 6.93 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.84 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 6.78 (dd, J＝8.2, 2.1 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.25 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.71 (dd, J＝7.2, 4.0 Hz, 1H), 4.39 － 4.30 (m, 2H), 3.98 (dd, J＝11.3, 7.6 Hz, 1H), 3.42 (s, 3H), 3.38 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.03 (td, J＝7.1, 4.0 Hz, 1H), 1.95 (ddd, J＝14.3, 7.2, 5.0 Hz, 1H).

【０３０９】

【化２０７】



そのままのＤＩＡＤ（０．５８３ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）に、（Ｒ）－４－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）ブタン－２－オール（０．６１３ｇ、３．０ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－２－クロロフェノール（０．６２２ｇ、３．００ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（０．７８７ｇ、３．００ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）中の冷却（０℃）の撹拌溶液を滴下して加えた。得られた黄色の溶液を室温に昇温させ、一晩撹拌した。過剰量の溶媒をロータリーローエバポレーターで留去し、４０ｇシリカゲルカラムでクロマトグラフィーにかけ、０－２５％酢酸エチル／ヘキサンで溶出し、（Ｓ）－（３－（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）ブトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシランを透明な油状物（０．８２ｇ、６９％）として得た。

【０３１０】

１Ｍ ＨＦ水溶液を、（Ｓ）－（３－（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）ブトキシ）（ｔｅｒｔ－ブチル）ジメチルシラン（１．１４ｇ、２．８９ｍｍｏｌ）のアセトニト

リル（１５ｍＬ）中の溶液に滴下して加え、混合物を室温で３時間攪拌した。アセトニトリルを留去して、水性残留物をＥｔＯＡｃで抽出し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濃縮して、（Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）ブタン－１－オール（０．７５４ｇ、２．７０ｍｍｏｌ、収率９３％）を透明な油状物として得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 7.25 (dd, J＝8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.09 (t, J＝8.2 Hz, 1H), 6.96 (dd, J＝8.3, 1.0 Hz, 1H), 4.74 － 4.63 (m, 1H), 3.96 － 3.88 (m, 1H), 3.87 － 3.79 (m, 1H), 2.14 － 1.92 (m, 3H), 1.39 (d, J＝6.0 Hz, 3H).

【０３１１】

メタンスルホニルクロライド（０．１０７ｍＬ、１．３７４ｍｍｏｌ）をそのまま、（Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）ブタン－１－オール（０．３２ｇ、１．１４５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．１９１ｍＬ、１．３７４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中の冷却（－２０℃）攪拌溶液に加え、混合物を一晩、室温に昇温させた。反応混合物をエーテルで希釈し、水、１Ｎ ＨＣｌ、水、ブラインで連続して洗浄し、乾燥させた（ＭｇＳＯ$_4$）。溶媒を留去して、（Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）ブチル トリフルオロメタンスルホネートを透明な油状物として得た（０．４２ｇ、１００％）。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 7.29 － 7.26 (m, 1H), 7.11 (t, J＝8.3 Hz, 1H), 6.94 (dd, J＝8.4, 0.9 Hz, 1H), 4.67 － 4.57 (m, 1H), 4.52 － 4.40 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.27 － 2.11 (m, 2H), 1.40 (d, J＝6.3 Hz, 3H).

【０３１２】

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の粗製のメシレート攪拌溶液に、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール（０．１２０ｇ、１．３７４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（０．１９０ｇ、１．３７４ｍｍｏｌ）およびヨウ化ナトリウム（０．１７２ｇ、１．１４５ｍｍｏｌ）を加え、次いで６５℃で３時間加熱した。反応混合物を冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濃縮して、（Ｒ）－１－（（Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）ブチル）ピロリジン－３－オール（０．３６ｇ、１．０３３ｍｍｏｌ、収率９０％）を透明な粘性の油状物として得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 7.22 (dd, J＝8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.07 (t, J＝8.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J＝8.3, 1.3 Hz, 1H), 4.58 － 4.45 (m, 1H), 4.39 － 4.30 (m, 1H), 2.89 － 2.85 (m, 1H), 2.72 (d, J＝9.0 Hz, 1H), 2.63 (t, J＝7.4 Hz, 2H), 2.53 (dd, J＝10.0, 5.0 Hz, 1H), 2.41 (br. s., 1H), 2.31 (td, J＝8.8, 6.4 Hz, 1H), 2.25 － 2.13 (m, 1H), 2.08 － 1.96 (m, 1H), 1.91 － 1.80 (m, 1H), 1.79 － 1.69 (m, 1H), 1.37 (d, J＝6.0 Hz, 3H).

【０３１３】

（Ｒ）－１－（（Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）ブチル）ピロリジン－３－オール（０．１０４ｇ、０．２９８ｍｍｏｌ）および５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．１０３ｇ、０．１９９ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（３ｍＬ）および０．５Ｍリン酸三カリウム水溶液（１．１９１ｍＬ、０．５９６ｍｍｏｌ）中の混合物を、Ｎ$_2$散布下で１５分間攪拌し、次いで第二世代ＸＰｈｏｓ触媒前駆体（４．７ｍｇ、５．９６μｍｏｌ）を加え、散布をさらに１０分間継続した。反応混合物を室温、Ｎ$_2$下で１６時間攪拌し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、濃縮した。粗製単離物をシリカゲルＦＣＣ（０－２０％ＭｅＯＨ－ＤＣＭ）で精製し、５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（（（Ｓ）－４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブタン－２－イル）オキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．１０４ｇ、０．１５７ｍｍｏｌ、収率７９％）を得た。LC－MS（方法P－1）: Rt 0.89分、m/z 660.1。

【０３１４】

ＨＰＬＣ精製条件：
カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。

【０３１５】

ＬＣ－ＭＳ条件１：
カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。

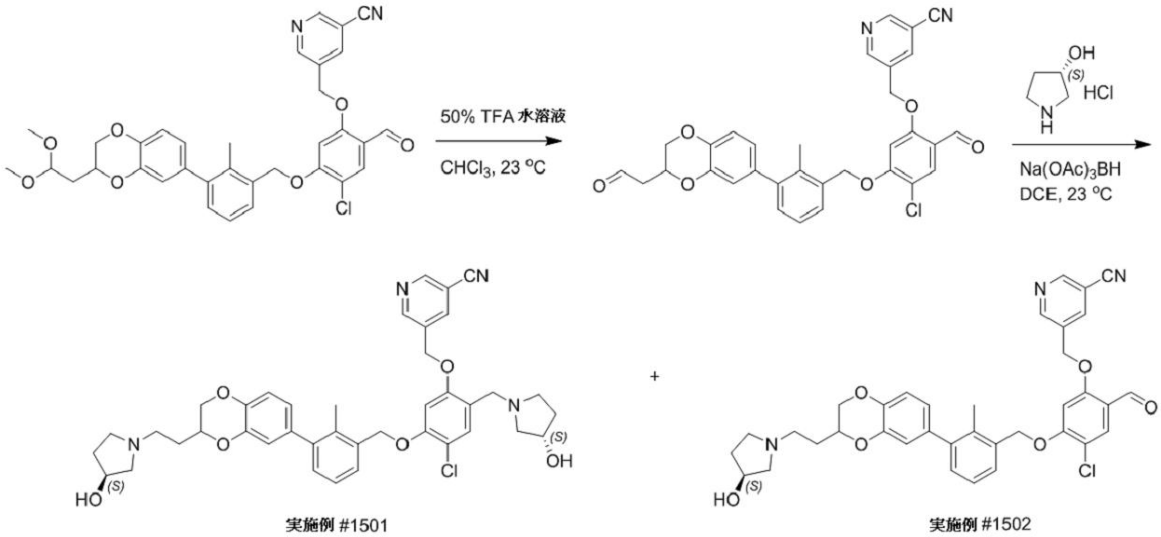
【０３１６】

ＬＣ－ＭＳ条件２：
カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃ 勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。

【０３１７】

実施例１５０１＆実施例１５０２

【化２０８】



ＴＦＡをそのまま、５－（（４－クロロ－５－（（３－（３－（２，２－ジメトキシエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルベンジル）オキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２５ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）の、クロロホルムおよび水中の二相性溶液に滴下して加え、混合物を室温で９０分間攪拌した。有機相を分離し、水層をＤＣＭで再抽出し、抽出物を合わせて飽和$NaHCO_3$、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮し、目的のアルデヒド生成物、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（３－（２－オキソエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルを粘性の油状物として得た：^1H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 10.30 (s, 1H), 9.95 － 9.88 (m, 1H), 8.92 (dd, J＝6.3, 1.8 Hz, 2H), 8.15 － 8.04 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.45 － 7.38 (m,

1H), 7.28 － 7.27 (m, 2H), 7.00 － 6.90 (m, 1H), 6.87 － 6.77 (m, 2H), 6.68 － 6.60 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.84 － 4.76 (m, 1H), 4.38 (dd, J＝11.3, 2.3 Hz, 1H), 4.06 (dd, J＝11.4, 7.0 Hz, 1H), 2.97 (ddd, J＝17.5, 7.1, 1.8 Hz, 1H), 2.80 (ddd, J＝17.5, 5.8, 1.0 Hz, 1H), 2.31 (s, 3H).

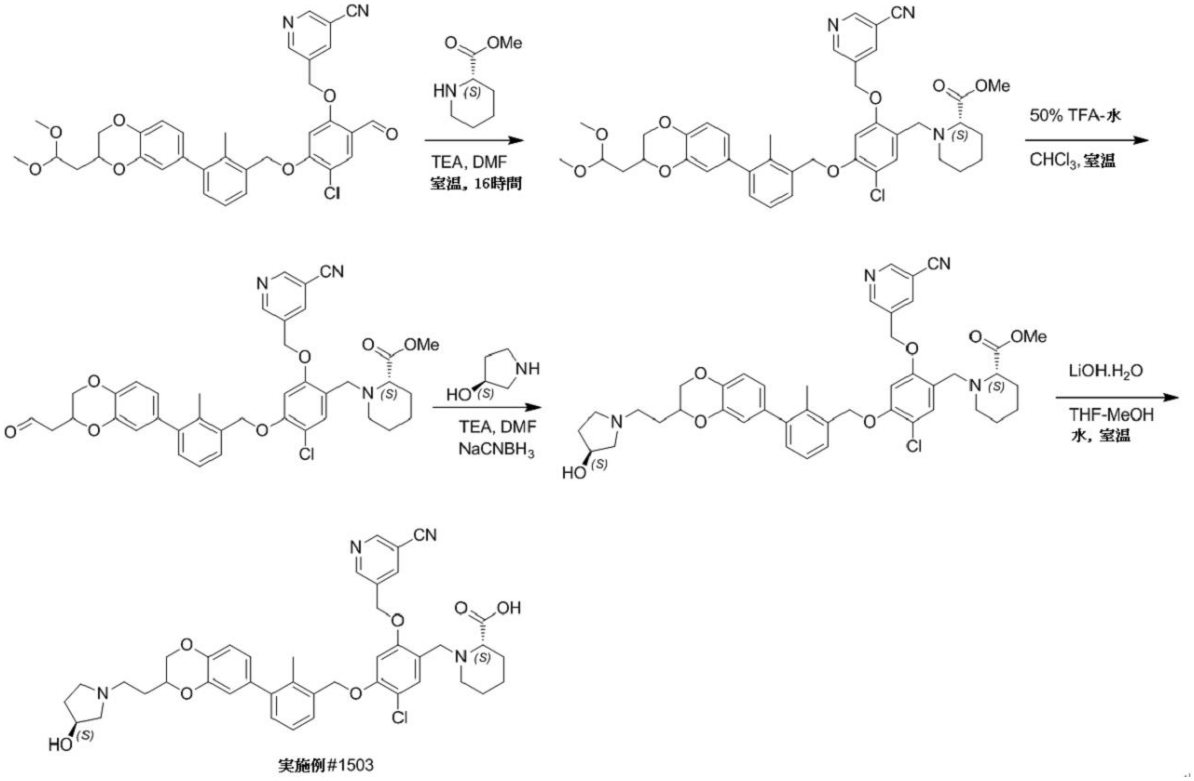
【０３１８】

前記のジアルデヒド中間体をＤＭＦ（１ｍＬ）中に溶解させ、（Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン塩酸塩（２０ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）および酢酸ナトリウム（１４ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）、次いで、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（３５ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）およびＡｃＯＨを一滴加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（２ｍＬ）で反応を停止させ、有機層を分離し、水（２ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮し、分取ＨＰＬＣで精製し、５－（（４－クロロ－５－（（３－（３－（２－（（Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルベンジル）オキシ）－２－（（（Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（実施例１５０１）：ＬＣＭＳ（条件２）：Ｒｔ ２．７１分、ｍ／ｚ ７０９．６ ［Ｍ＋Ｈ］$^-$、および５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３－（３－（２－（（Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（実施例１５０２）：ＬＣＭＳ（条件１）：Ｒｔ １．８２２分、ｍ／ｚ ６４０．０［Ｍ＋Ｈ］$^-$をジアステレオマーの混合物として得た。

【０３１９】

実施例１５０３

【化２０９】



（Ｓ）－メチル ピペリジン－２－カルボキシレート、ＨＣｌ（６６．６ｍｇ、０．３７１ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．０５２ｍＬ、０．３７１ｍｍｏｌ）を、５－（（４－クロロ－５－（（３－（３－（２，２－ジメトキシエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルベンジル）オキシ）－２－ホルミル

フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（７６ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に連続的に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。ＡｃＯＨ（０．０２１ｍＬ、０．３７１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で４時間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２４ｍｇ、０．３７１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３日間攪拌した。反応液をＭｅＯＨ（１ｍＬ）で反応を停止させ、ＥｔＯＡｃで希釈し、飽和$NaHCO_3$、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮し、シリカゲルＦＣＣ（１０－２０％ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ）で精製し、（２Ｓ）－メチル １－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３－（３－（２，２－ジメトキシエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルベンジル）オキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレート（５６ｍｇ、収率５８．０％）を粘性の油状物として得た。

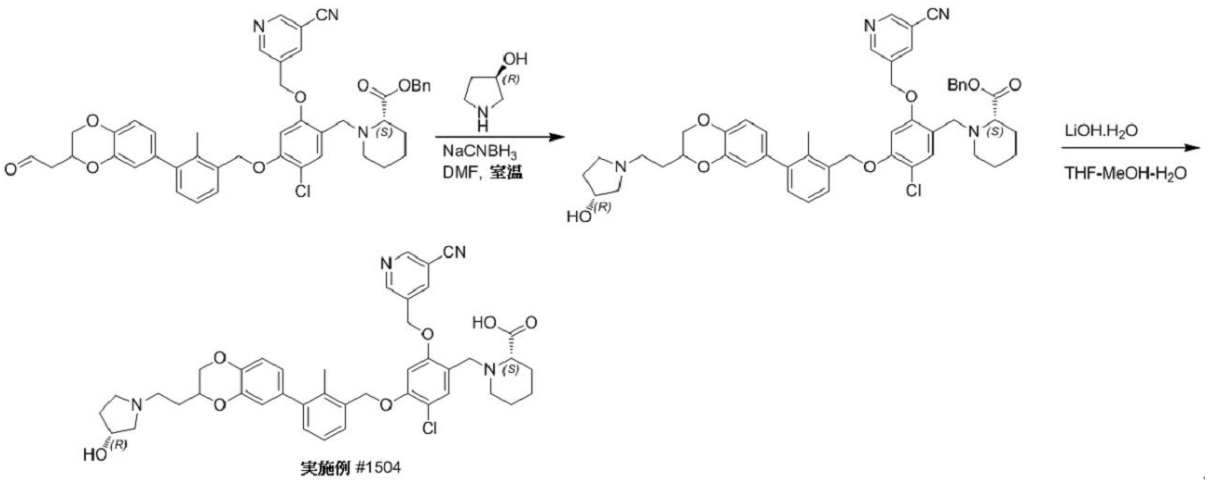
【０３２０】

５０％ＴＦＡ／水（４ｍｌ）を、（２Ｓ）－メチル １－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３－（３－（２，２－ジメトキシエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルベンジル）オキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレート（５６ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）の$CHCl_3$（４ｍｌ）溶液に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。有機層を分離し、水層をＤＣＭで再抽出し（２×）、抽出物を合わせて、飽和$NaHCO_3$、ブラインで洗浄し、乾燥させて（$MgSO_4$）、濃縮し、目的のアルデヒド生成物を透明なフィルム状物質として得た（４６ｍｇ）。アルデヒドのＤＭＦ（１ｍＬ）溶液に、（Ｓ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌ（２７．５ｍｇ、０．２２２ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．０３１ｍＬ、０．２２２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を３時間攪拌し、ＡｃＯＨ（０．０１３ｍＬ、０．２２２ｍｍｏｌ）を加えた。２時間後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１４ｍｇ、０．２２２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を５％ＴＦＡ／ＭｅＯＨで反応を停止させ、乾燥するまで留去して、（２Ｓ）－メチル １－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３－（３－（２－（（Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルベンジル）オキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレートを得て、これを鹸化し（$LiOH.H_2O$、$THF-MeOH-H_2O$）、（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３－（３－（２－（（Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルベンジル）オキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸をジアステレオマーの混合物として得た。LC－MS（条件2）：R_t 2.44 分 753.2 (MH^+)．

【０３２１】

実施例１５０４

【化２１０】

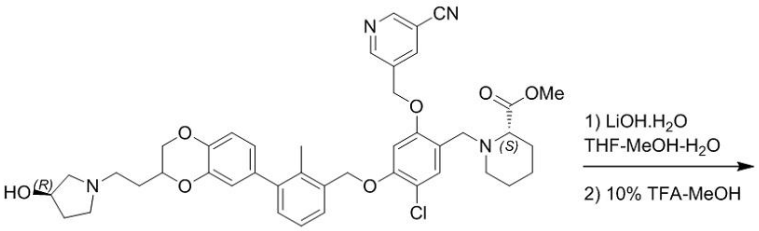


ＡｃＯＨ（１０μｌ、０．１６２ｍｍｏｌ）を、（２Ｓ）－ベンジル １－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２－メチル－３－（３－（２－オキソエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ベンジル）オキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレート（２５ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（１ｍＬ）中の撹拌混合物に加えた。混合物を室温で４時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（６．１０ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を５％ＴＦＡ／ＭｅＯＨで反応を停止させ、乾燥するまで留去して、（２Ｓ）－ベンジル １－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３－（３－（２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルベンジル）オキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレートを得て、これを鹸化して（ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ、ＴＨＦ－ＭｅＯＨ－Ｈ$_2$Ｏ）、（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３－（３－（２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルベンジル）オキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸をジアステレオマーの混合物として得た。LC－MS（条件2）：R_t 2.46 分 753.3 (MH^+)．

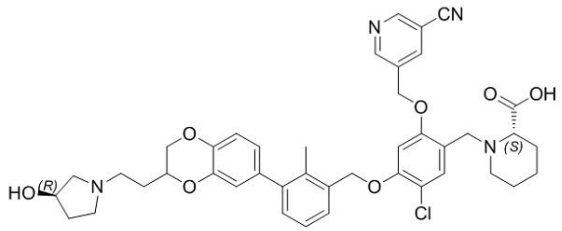
【０３２２】

実施例１５０５＆実施例１５０６

【化２１１】

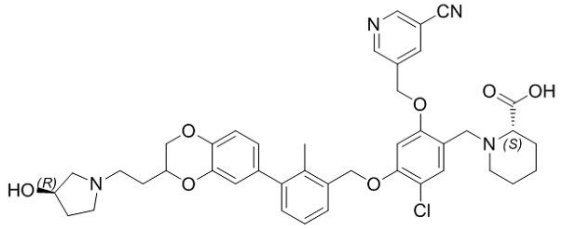


2つのジアステレオマーの混合物



溶出物1（ジアステレオマー1）/実施例#1505

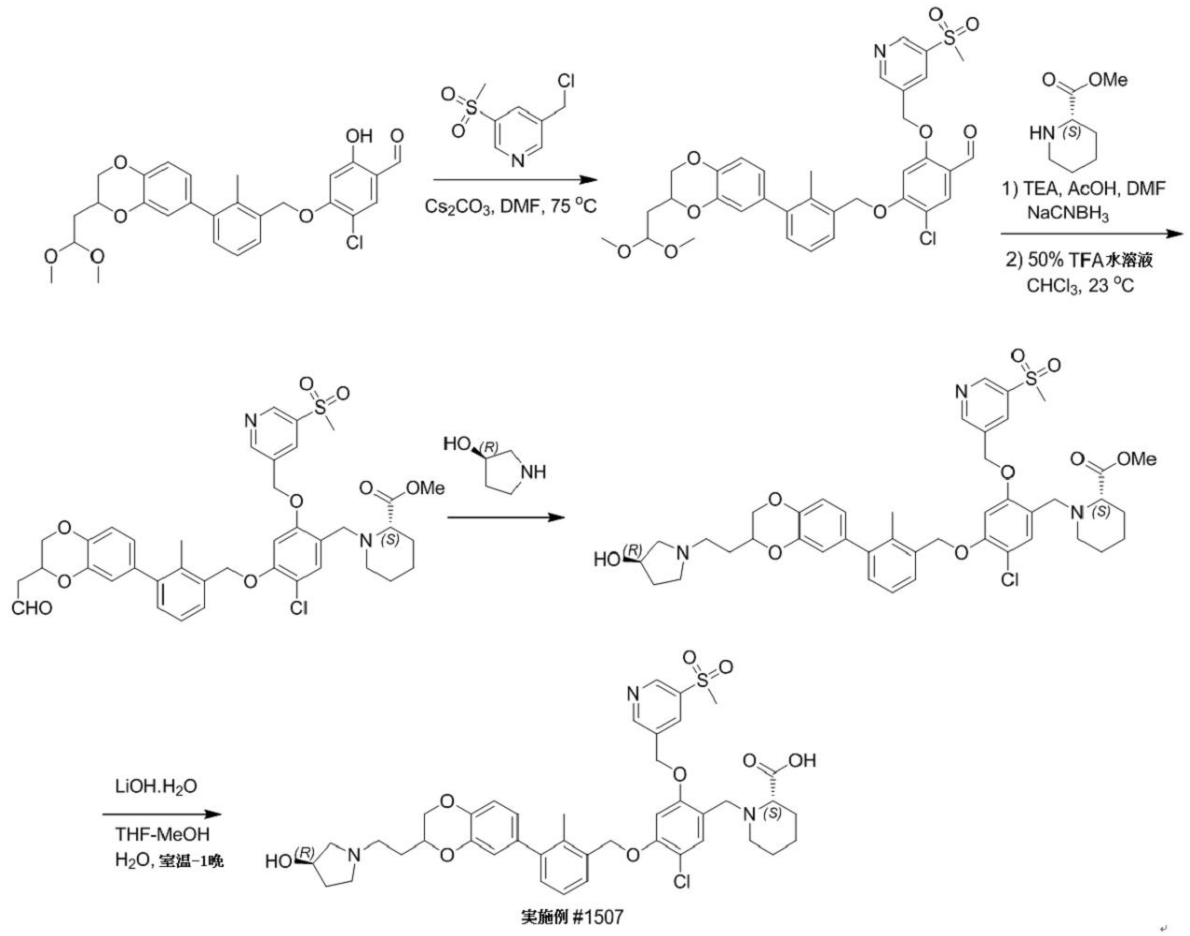
+



溶出物2（ジアステレオマー2）/実施例#1506

（２Ｓ）－メチル １－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３－（３－（２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルベンジル）オキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレート（６９ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）および水酸化リチウム一水和物（３８ｍｇ、０．８９９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）および水（１ｍＬ）中の混合物を、室温で２日間撹拌した。反応混合物をＴＦＡで中性化し、乾燥するまで留去した。粗製ジアステレオマー混合物を精製し、キラル精製ＨＰＬＣで分離し、ジアステレオマー１／溶出物１：ＬＣＭＳ（条件１）：Ｒｔ １．３１０分、ｍ／ｚ ７５３．２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$およびジアステレオマー２／溶出物２：ＬＣＭＳ（条件１）：Ｒｔ １．４０８分、ｍ／ｚ ７５３．３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$を得た。

【０３２３】
実施例１５０７
【化２１２】



炭酸セシウム（０．３０７ｇ、０．９４２ｍｍｏｌ）およびヨウ化ナトリウム（７．８４ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）を、５－クロロ－４－（（３－（３－（２，２－ジメトキシエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルベンジル）オキシ）－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（０．１３１ｇ、０．２６２ｍｍｏｌ）および３－（クロロメチル）－５－（メチルスルホニル）ピリジン、ＨＣｌ（０．１１４ｇ、０．４７１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）中の攪拌溶液に加え、７５℃で３時間加熱した。反応液を冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮し、シリカゲルＦＣＣ（３０－４０％ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭ）で精製し、５－クロロ－４－（（３－（３－（２，２－ジメトキシエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルベンジル）オキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒド（０．１６７ｇ、９６％）をベージュ色の固形物として得た。LC－MS（条件P－1）：m/z　636（M－OMe）$^+$.

【０３２４】
（Ｓ）－メチル ピペリジン－２－カルボキシレート、ＨＣｌ（０．０７６ｇ、０．４２５ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．０５９ｍＬ、０．４２５ｍｍｏｌ）をそのまま、順次、５－クロロ－４－（（３－（３－（２，２－ジメトキシエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルベンジル）オキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒド（０．１６７ｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液に加えた。～１時間後、ＡｃＯＨ（０．０３６ｍＬ、０．６２５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で３－４時間攪拌し、次

いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．０３９ｇ、０．６２５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で２日間攪拌した。反応液をＭｅＯＨ（１ｍＬ）で反応を停止させ、ＥｔＯＡｃで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濃縮した。粗製単離物をシリカゲルＦＣＣ（５－１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製し、（２Ｓ）－メチル １－（５－クロロ－４－（（３－（３－（２，２－ジメトキシエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルベンジル）オキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレート（０．１６６ｇ、０．２０９ｍｍｏｌ、収率８４％）を粘性の油状物として得た。LC－MS（条件P－1）：R_t 2.168分、m/z 795.25 $[M+H]^+$。前記のアセタール（０．１６６ｇ）をＤＣＭ（１２ｍＬ）に再溶解させ、５０％ＴＦＡ水溶液（６ｍＬ）と共に、室温で一晩攪拌した。ＤＣＭ層を分離し、水層を再抽出（２×）し、ＤＣＭ抽出物を合わせて、飽和ＮａＨＣＯ$_3$、水、ブラインで洗浄し、乾燥させて（ＭｇＳＯ$_4$）、濃縮して、（２Ｓ）－メチル １－（５－クロロ－４－（（２－メチル－３－（３－（２－オキソエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ベンジル）オキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレート（０．１４５ｇ、０．１９４ｍｍｏｌ、収率７７％）を透明な粘性の油状物として得た。LC－MS（条件P－1）：R_t 1.89分、m/z 749.2 $[M+H]^+$。

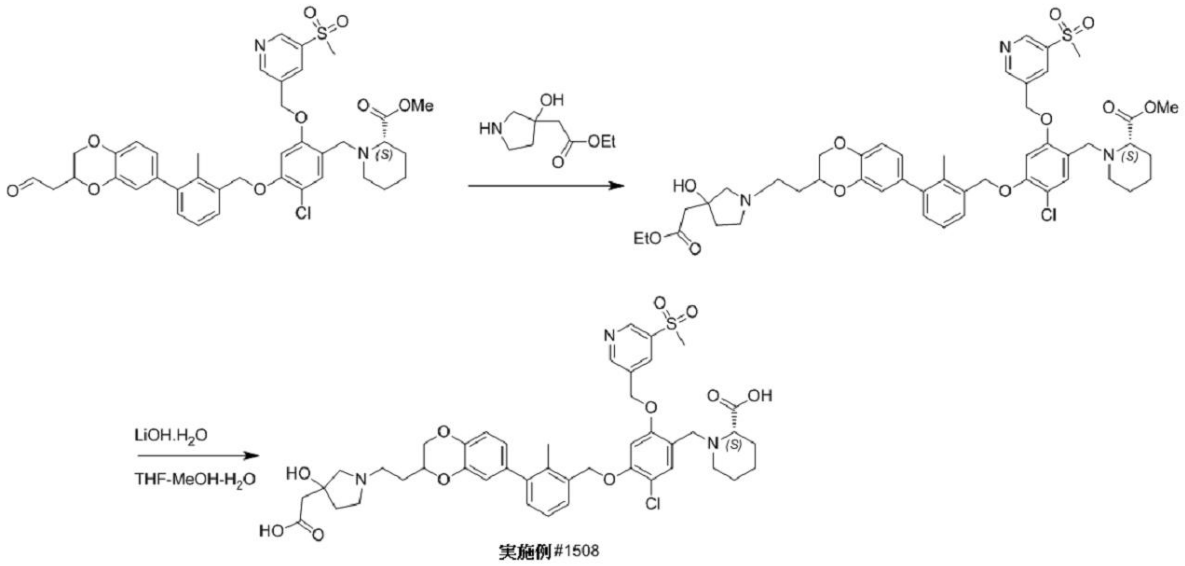
【０３２５】

ＴＥＡ（０．０２７ｍＬ、０．１９２ｍｍｏｌ）を、（２Ｓ）－メチル １－（５－クロロ－４－（（２－メチル－３－（３－（２－オキソエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ベンジル）オキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレート（４８ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌ（２４ｍｇ、０．１９２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、酢酸（０．０１１ｍＬ、０．１９２ｍｍｏｌ）およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１２．０８ｍｇ、０．１９２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で８時間攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で反応を停止させ、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濃縮し、シリカゲルＦＣＣ（０－１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製し、（２Ｓ）－メチル １－（５－クロロ－４－（（３－（３－（２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルベンジル）オキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレートを粘性の油状物として得て、LC－MS（条件P－1）：R_t 1.924 分、m/z 820.25 $[M+H]^+$、これを鹸化し（ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ、ＴＨＦ－ＭｅＯＨ－Ｈ$_2$Ｏ、室温－１６時間）、分取ＨＰＬＣで精製し、（２Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（３－（３－（２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルベンジル）オキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸を、ジアステレオマーの混合物として得た。LCMS（条件1）：Rt 1.471 分、m/z 806.1 $[M+H]^+$。

【０３２６】

実施例１５０８

【化２１３】



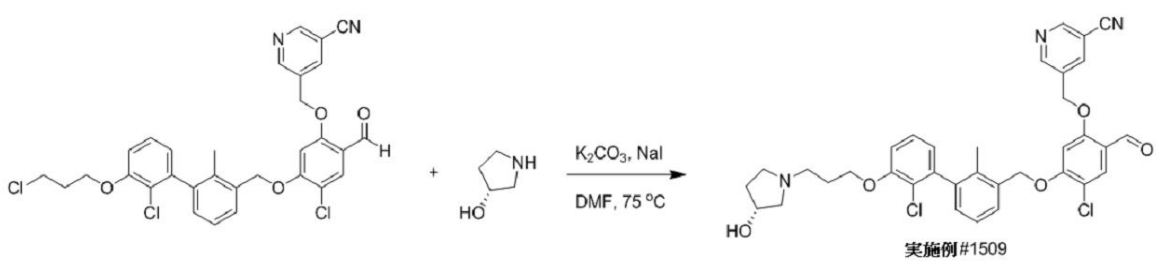
実施例#1508

ＴＥＡ（０．０２３ｍＬ、０．１６６ｍｍｏｌ）をそのまま、（２Ｓ）－メチル １－（５－クロロ－４－（（２－メチル－３－（３－（２－オキソエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ベンジル）オキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレート（４１．４ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）およびエチル ２－（３－ヒドロキシピロリジン－３－イル）アセテート、ＴＦＡ（４８ｍｇ、０．１６６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液に加え、混合物を室温で一晩攪拌した。次いで、酢酸（９．４９μｌ、０．１６６ｍｍｏｌ）およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１０．４２ｍｇ、０．１６６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で８時間攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で中性化し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濃縮し、シリカゲルＦＣＣ（５－１０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製し、（２Ｓ）－メチル １－（５－クロロ－４－（（３－（３－（２－（３－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルベンジル）オキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレートを粘性の油状物として得て、これを鹸化して（ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ、ＴＨＦ－ＭｅＯＨ－Ｈ$_2$Ｏ、室温－１６時間）、分取ＨＰＬＣで精製し、（２Ｓ）－１－（４－（（３－（３－（２－（３－（カルボキシメチル）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルベンジル）オキシ）－５－クロロ－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸をジアステレオマーの混合物として得た。LCMS（条件1）：Rt 1.265 分、m/z 864.1 [M＋H]$^+$。

【０３２７】

実施例１５０９

【化２１４】



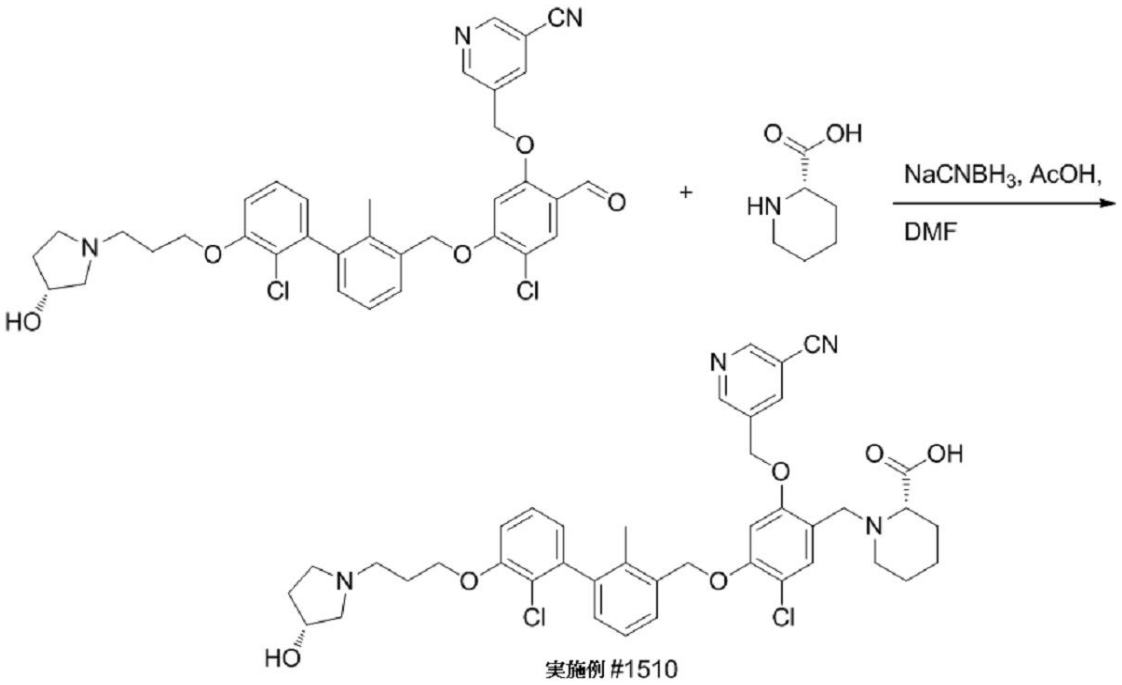
実施例#1509

５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．１６３ｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール（０．０２９ｇ、０．３２８ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（０．０４５ｇ、０．３２８ｍｍｏｌ）、ヨウ化ナトリウム（０．０４１ｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（２ｍｌ）中の撹拌混合物を、７５℃で１６時間加熱した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、濃縮して、シリカゲルＦＣＣ（０－２０％ＭｅＯＨ－ＤＣＭ）で精製し、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．１２ｇ、６３％）をベージュ色の泡状の固形物として得た。LCMS (条件2): R_t 2.123 分、m/z 646.2 $[M+H]^+$。

【０３２８】

実施例１５１０

【化２１５】



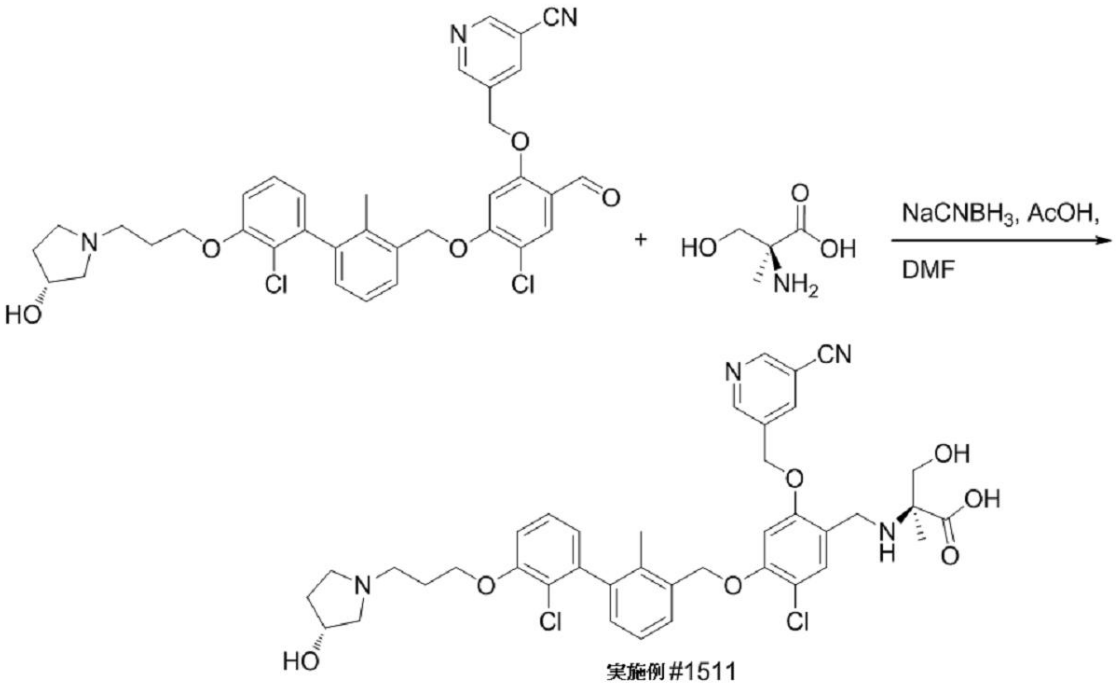
実施例 #1510

酢酸（０．０１４ｍＬ、０．２５０ｍｍｏｌ）をそのまま、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（３２．３ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸（２２．５８ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の撹拌溶液に加え、混合物を室温で３－４時間撹拌し、次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１０．９９ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を５％ＴＦＡ／ＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣで精製し、（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸を得た。LCMS (条件1): Rt 1.425 分、m/z 759.2 $[M+H]^+$。

【０３２９】

実施例１５１１

【化２１６】

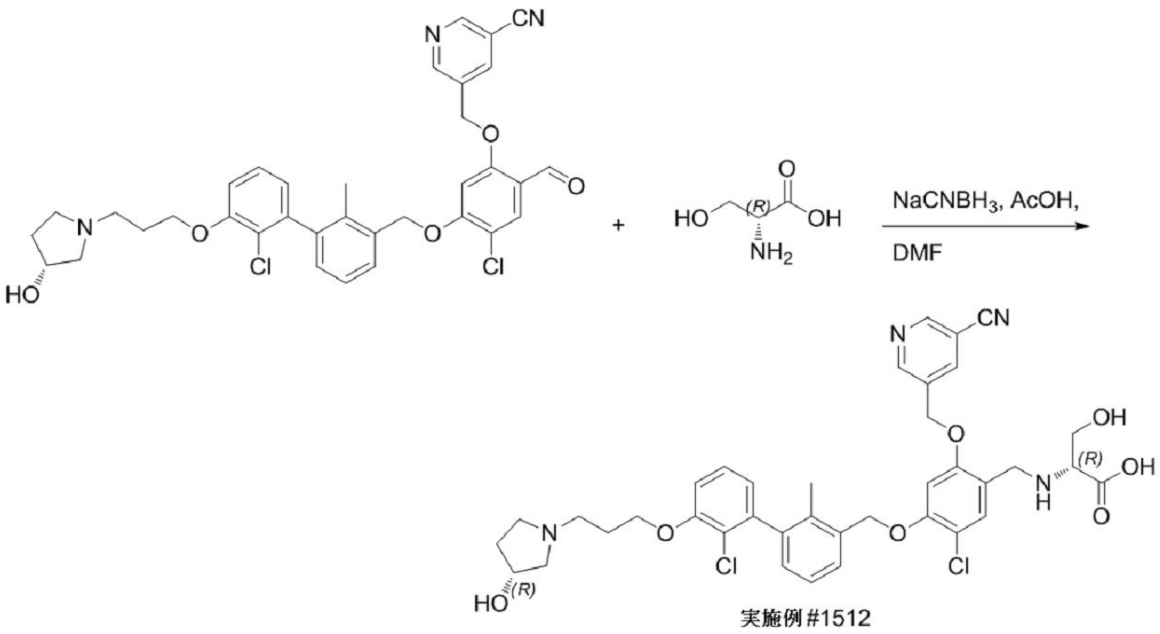


酢酸（０．０１７ｍＬ、０．２９２ｍｍｏｌ）をそのまま、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（３７．７ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（２４．３１ｍｇ、０．２０４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の攪拌溶液に加え、混合物を室温で３時間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１０．９９ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を５％ＴＦＡ／ＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣで精製し、（Ｓ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸を得た。LCMS（条件1）：Rt 1.391 分、m/z 749.2 $[M+H]^+$。

【０３３０】

実施例１５１２

【化２１７】



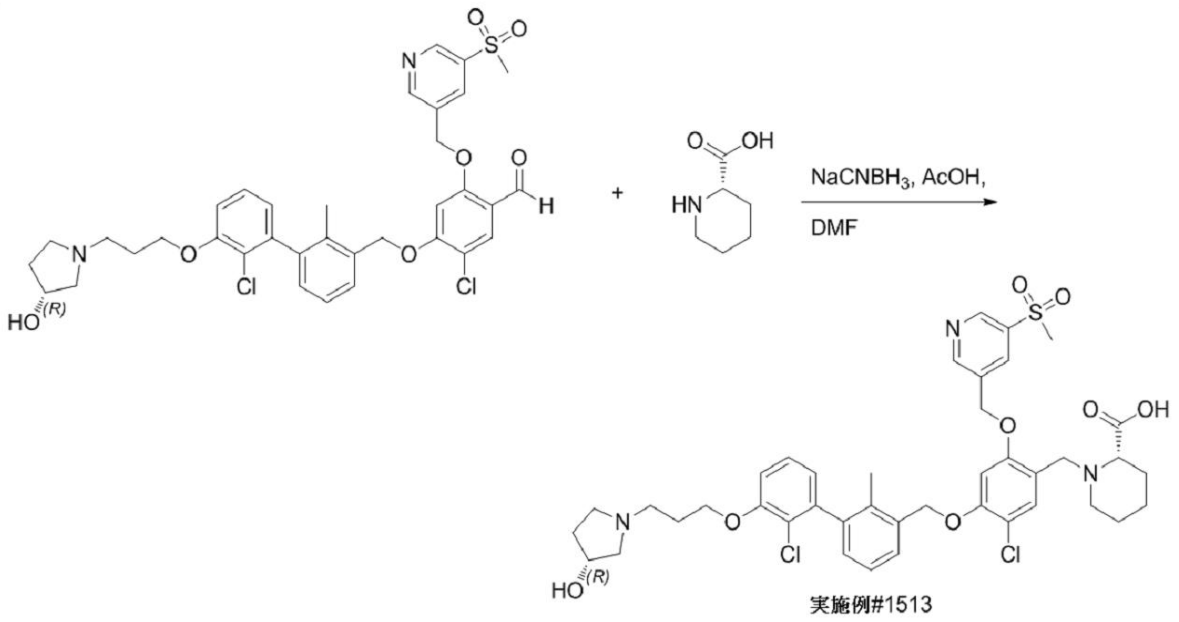
実施例#1512

酢酸（０．０１８ｍＬ、０．３１０ｍｍｏｌ）をそのまま、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（４０．１ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）およびＤ－セリン（２２．８ｍｇ、０．２１７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の撹拌溶液に加え、混合物を室温で２時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１１ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を５％ＴＦＡ／ＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣで精製し、（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸を得た。LCMS（条件1）：Rt 1.369分、m/z 735.1 $[M+H]^+$。

【０３３１】

実施例１５１３

【化２１８】

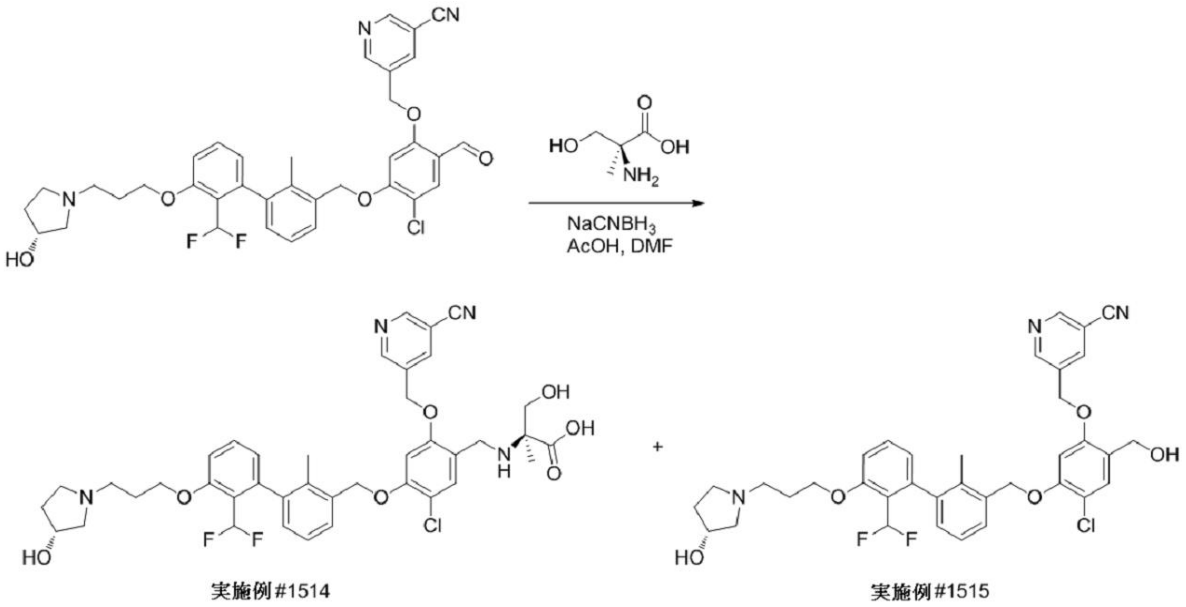


酢酸（０．０１５ｍＬ、０．２６１ｍｍｏｌ）をそのまま、（Ｒ）－５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒド（３６．５ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸（２３．６ｍｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）中の攪拌溶液に加え、混合物を室温で４時間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１１．５ｍｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を５％ＴＦＡ／ＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣで精製し、（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸を得た。LCMS（条件1）：Rt 1.428 分、m/z 811.9 $[M+H]^+$。

【０３３２】

実施例１５１４＆実施例１５１５

【化２１９】

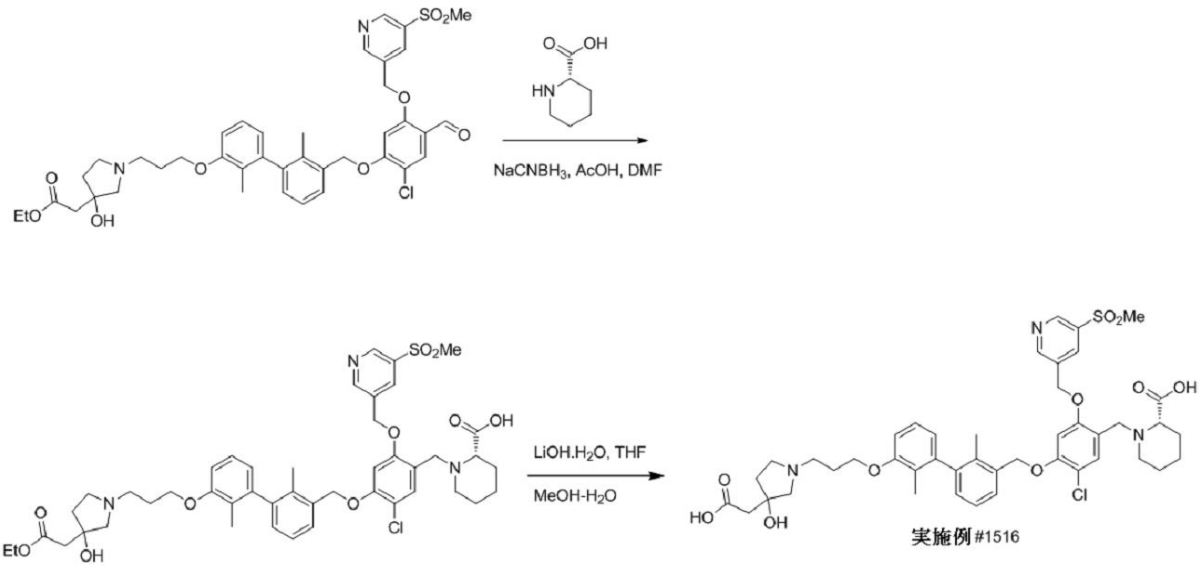


酢酸（０．０２４ｍＬ、０．４１５ｍｍｏｌ）をそのまま、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－（ジフルオロメチル）－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（５５ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（２９．７ｍｇ、０．２４９ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の攪拌溶液に加え、混合物を室温で３時間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１０．９９ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を５％ＴＦＡ／ＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣで精製し、（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２’－（ジフルオロメチル）－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（実施例１５１４）．ＬＣＭＳ（条件１）：Ｒｔ　１．３９１分、ｍ／ｚ　７６５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ および（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－（ジフルオロメチル）－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（実施例１５１５）．ＬＣＭＳ（条件１）：Ｒｔ　１．６８９分、ｍ／ｚ　６６４．１　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ を得た。

【０３３３】

実施例１５１６

【化２２０】

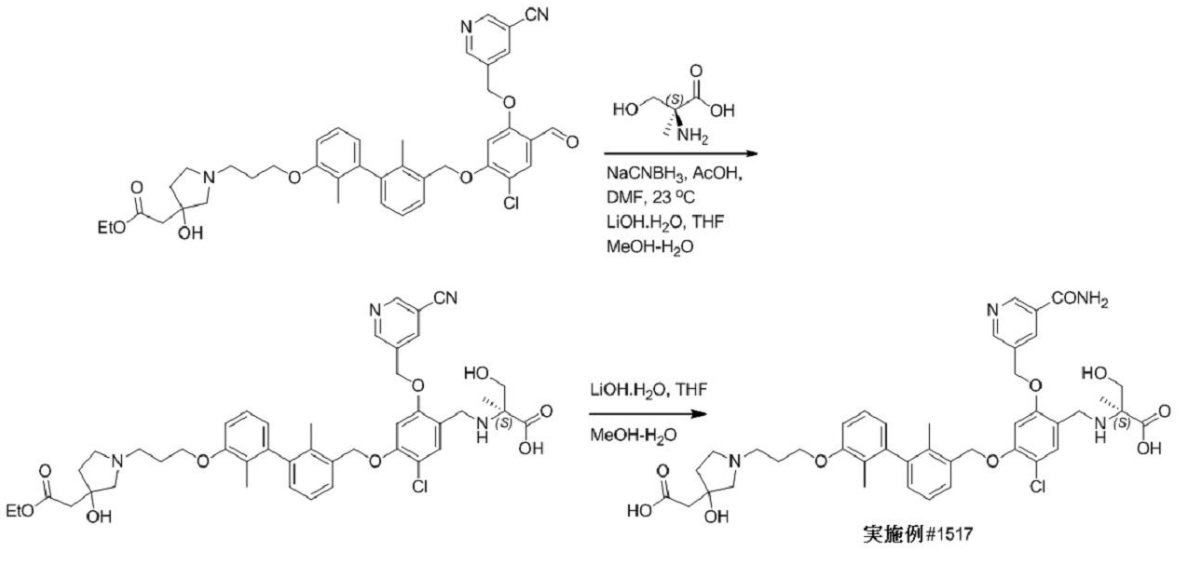


酢酸（０．０２１ｍＬ、０．３５９ｍｍｏｌ）をそのまま、エチル ２－（１－（３－（（３’－（（２－クロロ－４－ホルミル－５－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－ヒドロキシピロリジン－３－イル）アセテート（５５ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸（３２．５ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の撹拌溶液に加え、混合物を室温で３－４時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１６ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。粗製の還元的アミノ化生成物を、水での後処理によって単離し、鹸化し（ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ、ＴＨＦ－ＭｅＯＨ－Ｈ$_2$Ｏ）、分取ＨＰＬＣで精製し、（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（３－（カルボキシメチル）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸をジアステレオマーの混合物として得た。LCMS（条件1）：Rt 1.455 分、m/z 850.0 [M＋H]$^+$。

【０３３４】

実施例１５１７

【化２２１】

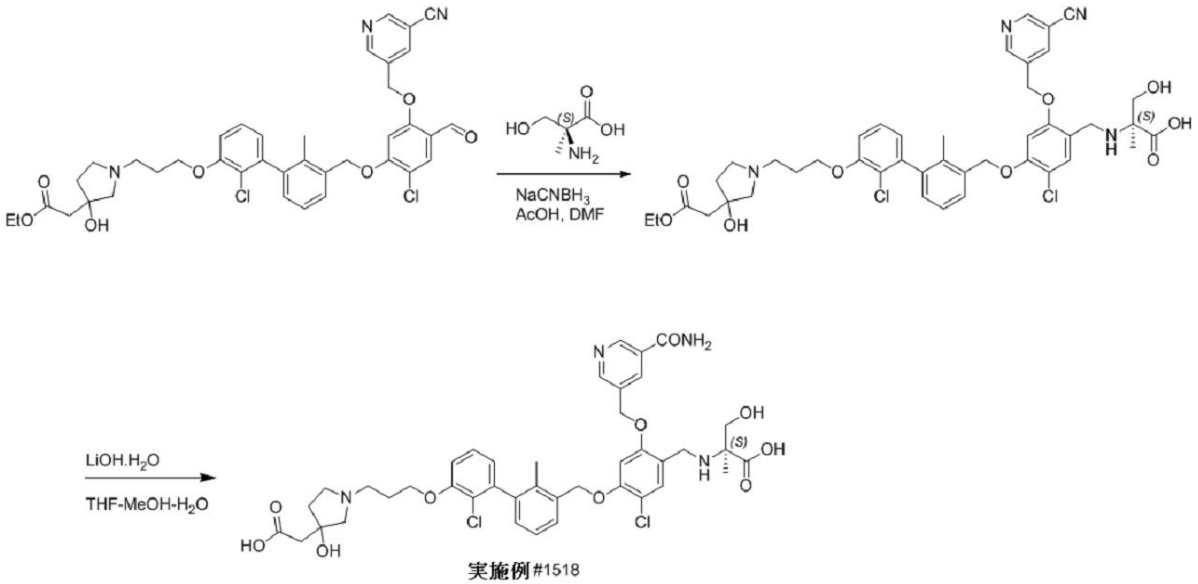


酢酸（０．０１４ｍＬ、０．２５３ｍｍｏｌ）をそのまま、エチル ２－（１－（３－（（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－ヒドロキシピロリジン－３－イル）アセテート（４５ｍｇ、０．０６３ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（１５．０５ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の撹拌溶液に加え、混合物を室温で３－４時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１１．９１ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。粗製の還元的アミノ化生成物を、水での後処理によって単離し、鹸化し（ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ、ＴＨＦ－ＭｅＯＨ－Ｈ$_2$Ｏ）、分取ＨＰＬＣによって精製し、（２Ｓ）－２－（（４－（（３’－（３－（３－（カルボキシメチル）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸をジアステレオマーの混合物として得た。LCMS (条件1): Rt 1.437 分、m/z 787.1 [M＋H]$^+$。

【０３３５】

実施例１５１８

【化２２２】



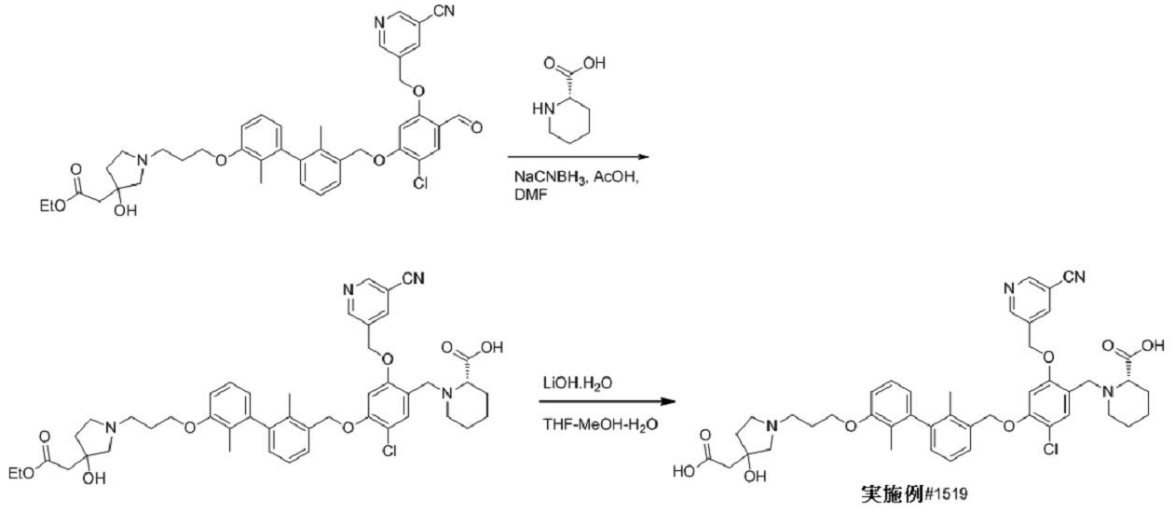
酢酸（０．０２１ｍＬ、０．３７５ｍｍｏｌ）をそのまま、エチル ２－（１－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－ヒドロキシピロリジン－３－イル）アセテート（５５ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（２６．８ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の撹拌溶液に加え、混合物を室温で３時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１０．９９ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で２日間撹拌した。反応混合物をＭｅＯＨで反応を停止させ、次いで乾燥するまで留去し、目的の還元的アミノ化生成物を得て、これを鹸化した（ＬｉＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ、ＴＨＦ－ＭｅＯＨ－Ｈ$_2$Ｏ、室温－１６時間）。反応混合物を１０％ＡｃＯＨ／ＭｅＯＨで酸性化し、乾燥するまで留去して、次いで分取ＨＰＬＣで精製し、（２Ｓ）－２－（（２－（（５－カルバモイルピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－（カルボキシメチル）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル

］－３－イル）メトキシ）－５－クロロベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸を得た。LCMS（条件1）：Rt 1.287 分、m/z 825.0 $[M+H]^+$。

【０３３６】

実施例１５１９

【化２２３】

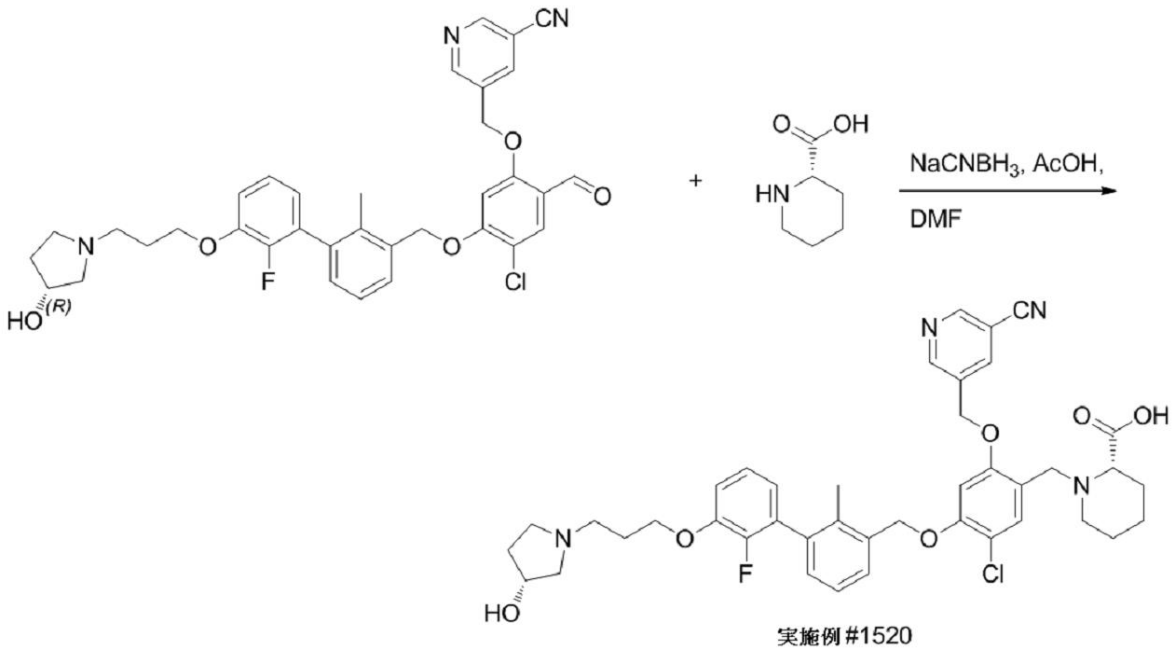


酢酸（０．０１７ｍＬ、０．３０２ｍｍｏｌ）をそのまま、エチル ２－（１－（３－（（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－３－ヒドロキシピロリジン－３－イル）アセテート（４３ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸（２７．３ｍｇ、０．２１１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の撹拌溶液に加え、混合物を室温で３－４時間撹拌し、次いでシアノホウ素化ナトリウム（１３．２８ｍｇ、０．２１１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和$NaHCO_3$で反応を停止させた。有機層を水、ブラインで洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮して、（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸をジアステレオマーの混合物として得て、これを鹸化し（ＬｉＯＨ．H_2O、ＴＨＦ－ＭｅＯＨ－H_2O、２３℃）、分取ＨＰＣＬで精製して、（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（３－（カルボキシメチル）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸をジアステレオマーの混合物として得た。LCMS（条件1）：Rt 1.134 分、m/z 815.2 $[M+H]^+$。

【０３３７】

実施例１５２０

【化２２４】



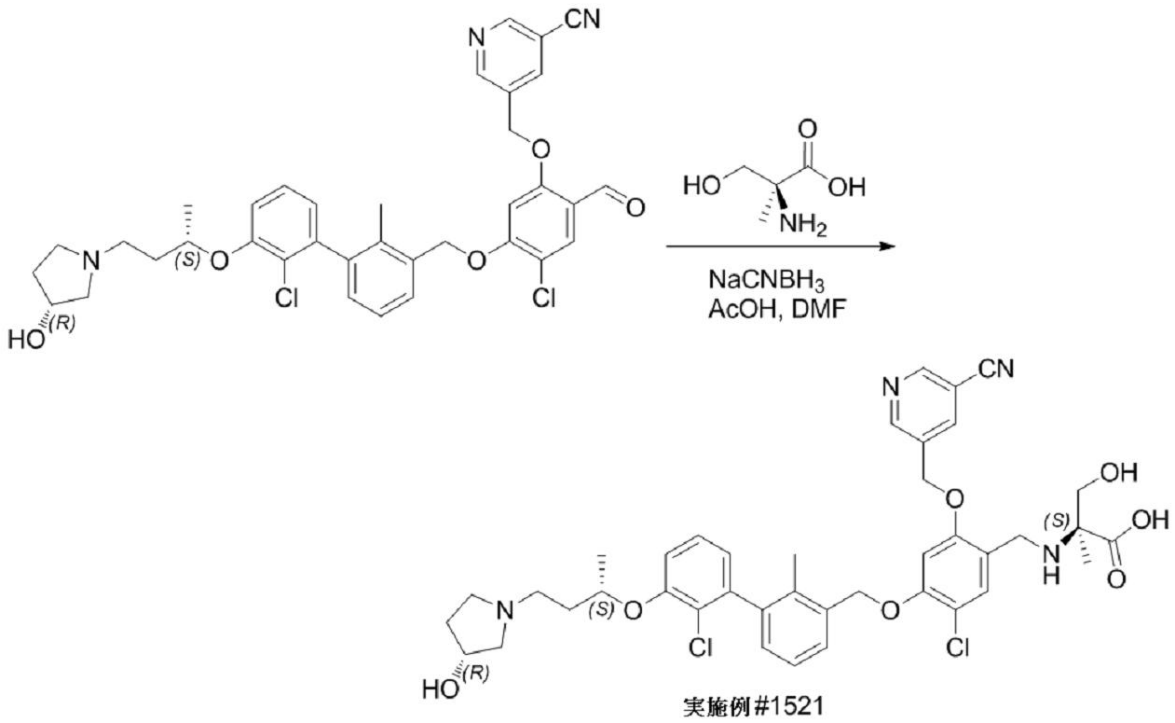
実施例#1520

酢酸（０．０２５ｍＬ、０．４２８ｍｍｏｌ）をそのまま、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－フルオロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（５４ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸（３３．２ｍｇ、０．２５７ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の撹拌溶液に加え、混合物を室温で３－４時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１６．２ｍｇ、０．２５７ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を５％ＴＦＡ／ＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣで精製し、（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２’－フルオロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸を得た。LCMS (条件1): Rt 1.360 分、m/z 743.1 $[M+H]^+$。

【０３３８】

実施例１５２１

【化２２５】



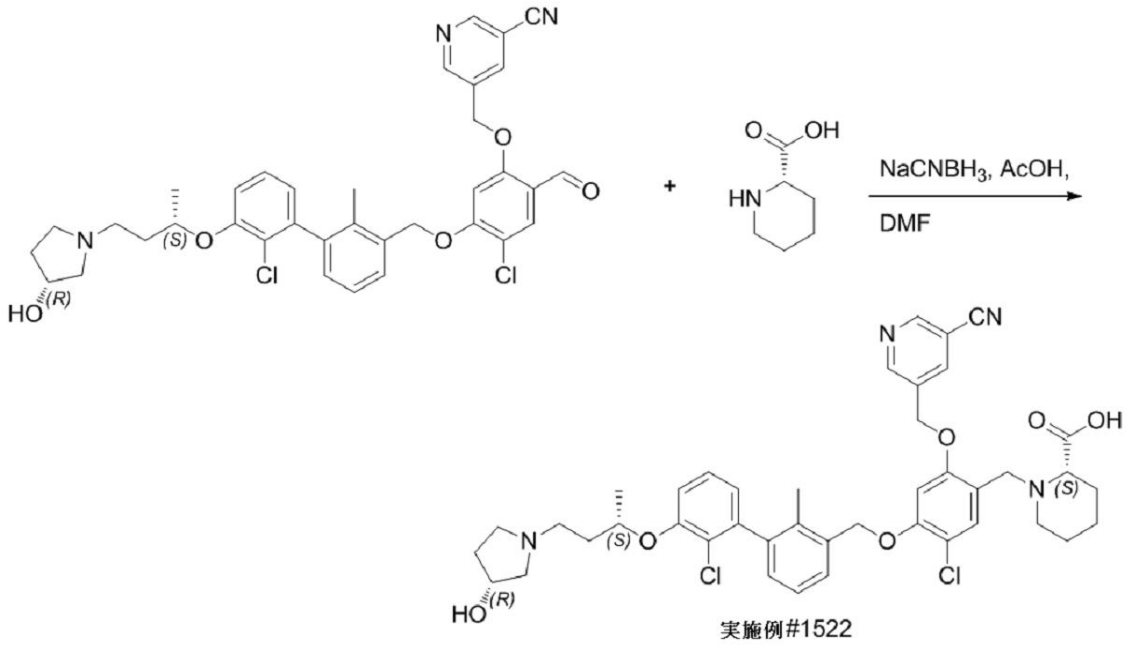
実施例#1521

酢酸（０．０１８ｍＬ、０．３１８ｍｍｏｌ）をそのまま、５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（（（Ｓ）－４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブタン－２－イル）オキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（４２ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（２２．７２ｍｇ、０．１９１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の撹拌溶液に加え、混合物を室温で３時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１０．９９ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を５％ＴＦＡ／ＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣで精製し、（Ｓ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（（（Ｓ）－４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブタン－２－イル）オキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸を得た。LCMS (条件1): Rt 1.570 分、m/z 763.2 $[M+H]^+$。

【０３３９】

実施例１５２２

【化２２６】



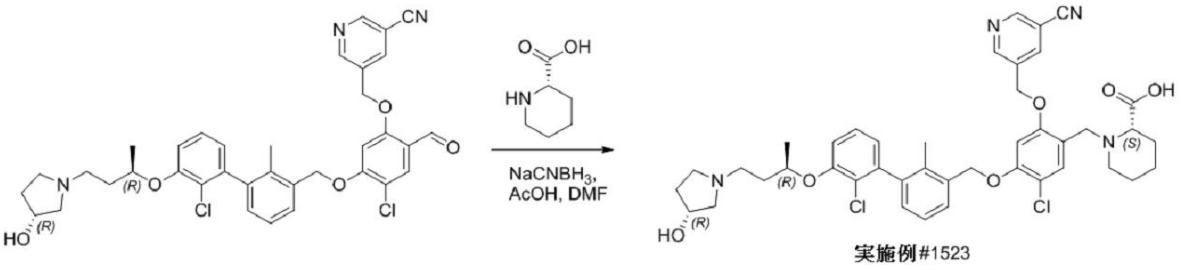
実施例#1522

酢酸（０．０１４ｍＬ、０．２５２ｍｍｏｌ）をそのまま、５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（（（Ｓ）－４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブタン－２－イル）オキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（３３．３ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸（１９．５３ｍｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の撹拌溶液に加え、混合物を室温で３－４時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（９．５０ｍｇ、０．１５１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を５％ＴＦＡ／ＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣで精製し、（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（（（Ｓ）－４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブタン－２－イル）オキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸を得た。LCMS（条件1)：Rt 1.584 分、m/z 773.0 $[M+H]^+$。

【０３４０】

実施例１５２３

【化２２７】



実施例#1523

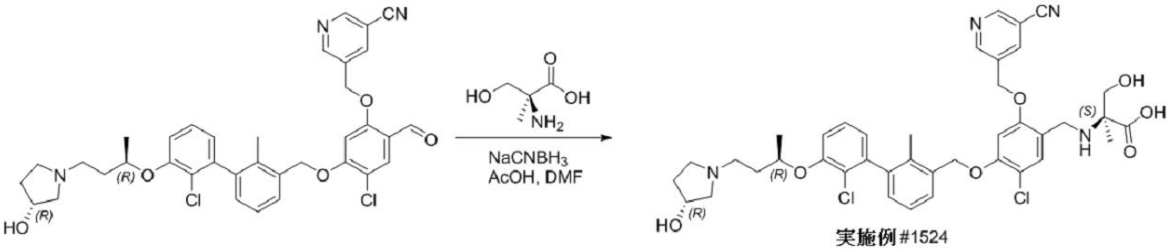
酢酸（０．０１８ｍＬ、０．３１９ｍｍｏｌ）をそのまま、５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（（（Ｒ）－４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブタン－２－イル）オキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（４２．１ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸（２４．６９ｍｇ、０．

１９１ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の撹拌溶液に加え、混合物を室温で３－４時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１２．０２ｍｇ、０．１９１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を５％ＴＦＡ／ＭｅＯＨで希釈し、次いで精製した。LCMS（条件1）：Rt 1.575 分、m/z 773.1 $[M+H]^+$。

【０３４１】

実施例１５２４

【化２２８】

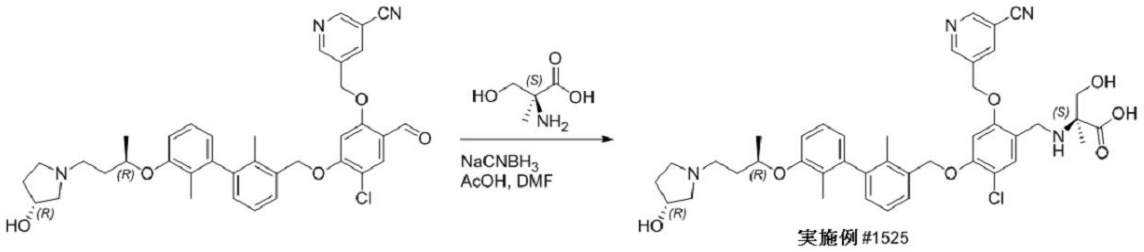


酢酸（０．０１８ｍＬ、０．３２２ｍｍｏｌ）をそのまま、５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（（（Ｒ）－４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブタン－２－イル）オキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（４２．５ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（２２．９９ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の撹拌溶液に加え、混合物を室温で３時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１０．９９ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を５％ＴＦＡ／ＭｅＯＨで希釈し、次いで精製した。LCMS（条件1）：Rt 1.547 分、m/z 763.1 $[M+H]^+$。

【０３４２】

実施例１５２５

【化２２９】

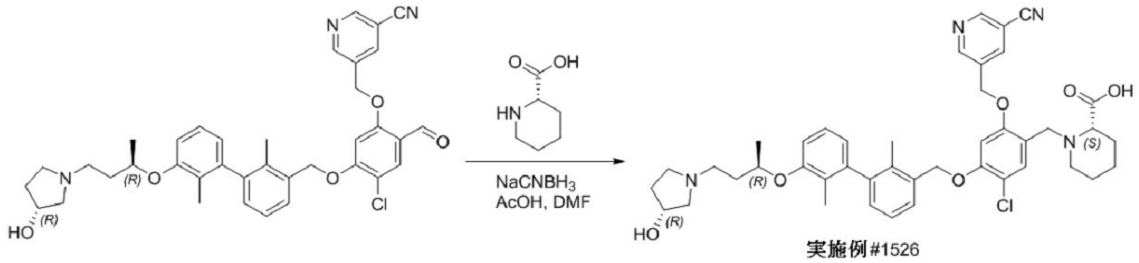


酢酸（０．０２３ｍＬ、０．４０１ｍｍｏｌ）をそのまま、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（（（Ｒ）－４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブタン－２－イル）オキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（５１．３ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（２８．６ｍｇ、０．２４０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の撹拌溶液に加え、混合物を室温で３時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１１ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）を加えて、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を５％ＴＦＡ／ＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣで精製し、（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（（Ｒ）－４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブタン－２－イル）オキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸を得た。LCMS（条件1）：Rt 1.661分、m/z 743.2 $[M+H]^+$。

【０３４３】

実施例１５２６

【化２３０】

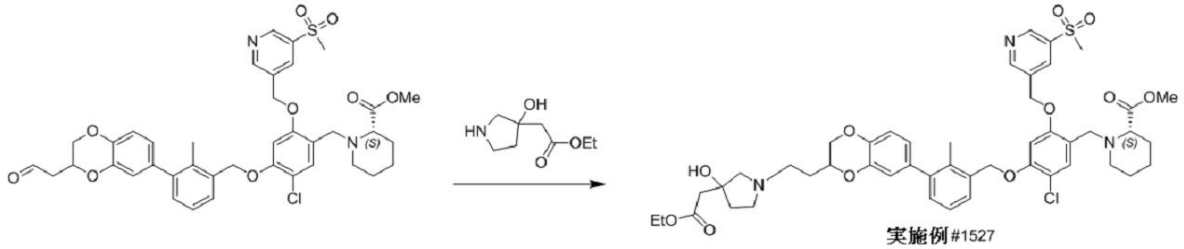


酢酸（０．０３２ｍＬ、０．５５３ｍｍｏｌ）をそのまま、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（（（Ｒ）－４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブタン－２－イル）オキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（７０．８ｍｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸（４２．９ｍｇ、０．３３２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の撹拌溶液に加え、混合物を室温で３－４時間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２０．８５ｍｇ、０．３３２ｍｍｏｌ）を加えて、混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を５％ＴＦＡ／ＭｅＯＨで希釈し、分取ＨＰＬＣで精製して、（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（（Ｒ）－４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブタン－２－イル）オキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸を得た。LCMS（条件1）：Rt 1.721分、m/z 753.2 $[M+H]^+$。

【０３４４】

実施例１５２７

【化２３１】



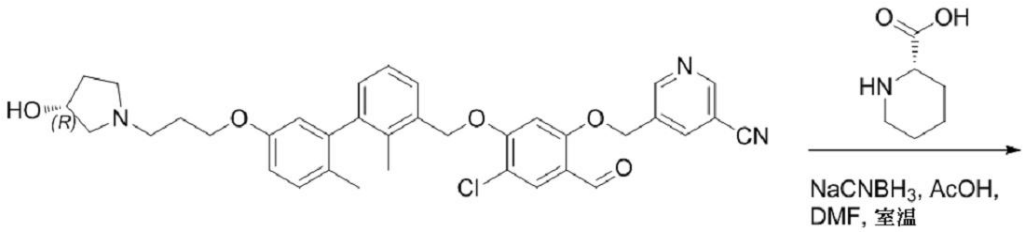
ＴＥＡ（０．０４４ｍＬ、０．３１６ｍｍｏｌ）をそのまま、（２Ｓ）－メチル １－（５－クロロ－４－（（２－メチル－３－（３－（２－オキソエチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ベンジル）オキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレート（７９ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）およびエチル ２－（３－ヒドロキシピロリジン－３－イル）アセテート、ＨＣｌ（６６．３ｍｇ、０．３１６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液に加え、混合物を室温で一晩撹拌した。次いで、酢酸（０．０１８ｍＬ、０．３１６ｍｍｏｌ）およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（２０ｍｇ、０．３１６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で８時間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、飽和$NaHCO_3$で反応を停止させ、水、ブラインで洗浄し、乾燥させ（Mg_2SO_4）、濃縮して、分取ＨＰＬＣで精製して、（２Ｓ）－メチル １－（５－クロロ－４－（（３－（３－（２－（３－（２－エトキシ－２－オキソエチル）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エチル）－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）－２－メチルベンジル）オキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレートを、ジアステレオマーの混

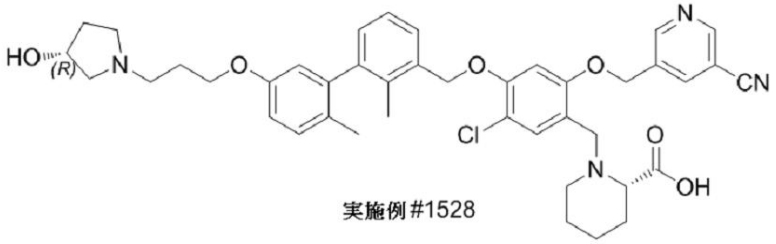
合物として得た。LC－MS（条件2）：R_t 2.428 分；m/z 906.1 $[M+H]^+$。

【０３４５】

実施例１５２８

【化２３２】





酢酸（０．０２８ｍＬ、０．４８７ｍｍｏｌ）をそのまま、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（５’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．０６１ｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸（０．０４４ｇ、０．３４１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の攪拌溶液に加え、混合物を室温で４時間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．０２１ｇ、０．３４１ｍｍｏｌ）を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。反応液を５％ＴＦＡ／ＭｅＯＨで反応を停止させ、粗製単離物を分取ＨＰＬＣで精製し、（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（５’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（２６ｍｇ）を得た。LCMS（条件1）：Rt 1.870 分、m/z 739.1 $[M+H]^+$

【０３４６】

実施例１５２９から実施例１５３５を、記載されるものと同様の方法で合成した。

ＬＣＭＳデータは、以下の条件を用いて得た。

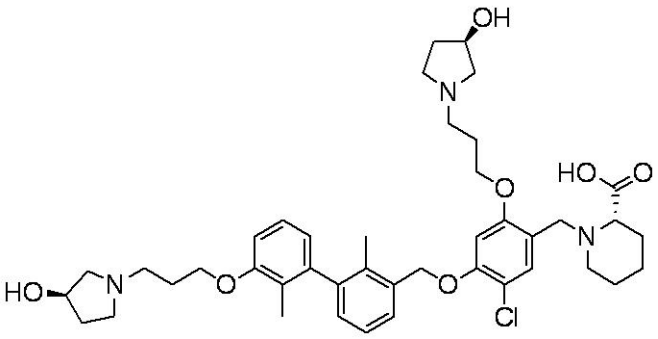
ＬＣ－ＭＳ条件１：

カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃ 勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍのＵＶ。

【０３４７】

実施例１５２９：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化２３３】

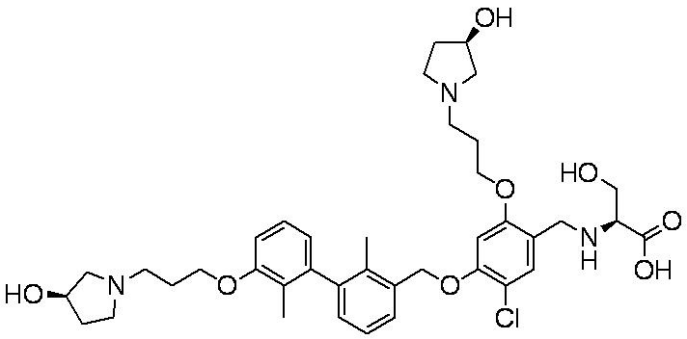


LCMS（条件1）：Rt ＝ 1.313 分、m/z ＝ 750.2 $[M+H]^+$。

【０３４８】

実施例１５３０：（５－クロロ－２－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－セリン

【化２３４】

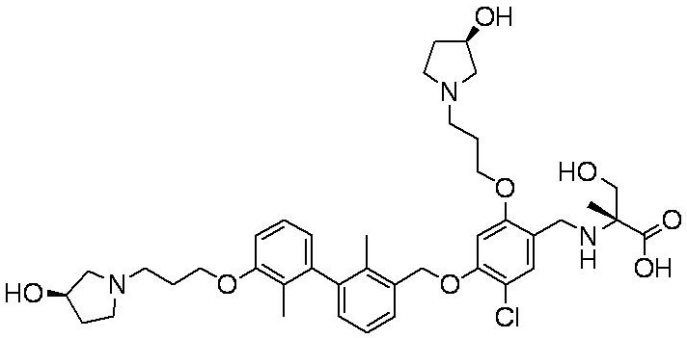


LCMS（条件1）：Rt ＝ 1.223 分、m/z ＝ 726.3 $[M+H]^+$。

【０３４９】

実施例１５３１：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化２３５】

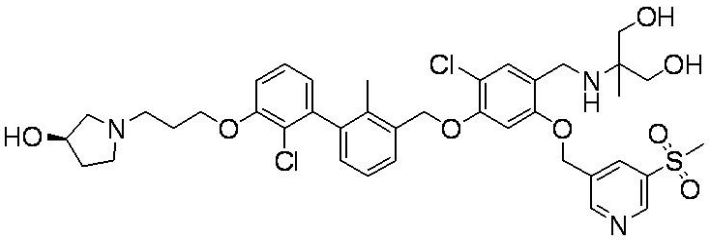


LCMS（条件1）：Rt ＝ 1.463 分、m/z ＝ 740.2 $[M+H]^+$。

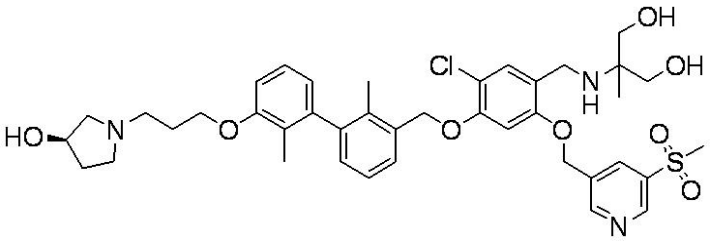
【０３５０】

実施例１５３２：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イ

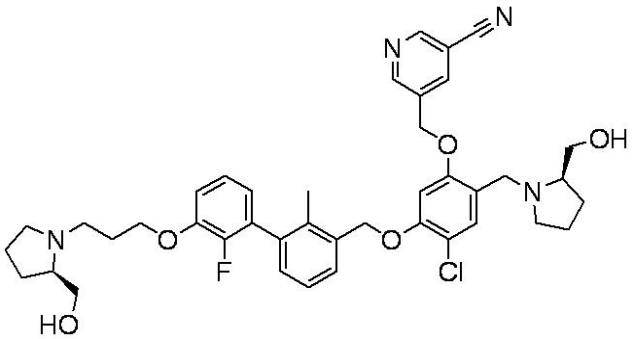
ル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール
【化２３６】



LCMS（条件1）：Rt ＝ 1.588 分、m/z ＝ 788.1 [M＋H]$^+$。
【０３５１】
実施例１５３３：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（メチルスルホニル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール
【化２３７】

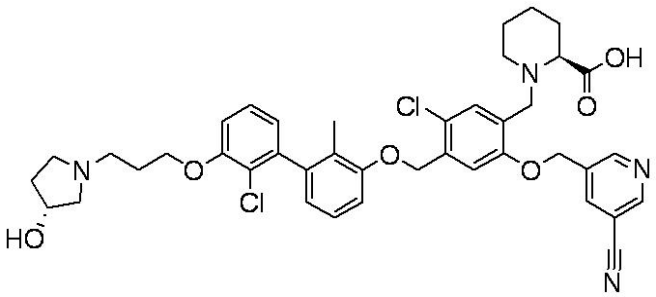


LCMS（条件1）：Rt ＝ 1.345 分、m/z ＝ 768.2[M＋H]$^+$。
【０３５２】
実施例１５３４：５－（（４－クロロ－５－（（２’－フルオロ－３’－（３－（（Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル
【化２３８】



LCMS（条件1）：Rt ＝ 1.524 min、m/z ＝ 729.1 [M＋H]$^+$。
【０３５３】
実施例１５３５：（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（（２’－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）メチル）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化２３９】



LCMS（条件1）：Rt ＝ 1.482分、m/z ＝ 759.1 $[M+H]^+$。

【０３５４】

実施例２００１から２０３４および実施例２２０１から２２７７は、以下に記述されるように合成し、これらの実施例に用いたＨＰＬＣ ＬＣ／ＭＳ条件を以下に列挙した：

ＬＣ／ＭＳ条件Ａ：

カラム＝Ｗａｔｅｒｓ Ａｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ

開始％Ｂ＝２；終了％Ｂ＝９８

勾配時間＝１．５分；停止時間＝２または２．５分

流速＝０．８ｍＬ／分；波長＝２２０ｎｍまたは２５４ｎｍ

溶媒Ａ＝１００％水／０．０５％ＴＦＡ

溶媒Ｂ＝１００％ＡＣＮ／０．０５％ＴＦＡ（ＡＣＮ＝アセトニトリル）

オーブン温度＝４０℃

ＬＣ／ＭＳ条件Ｂ：

カラム＝Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ Ｃ１８、２．０Ｘ５０ｍｍ、３μｍ

開始％Ｂ＝０；終了％Ｂ＝１００

勾配時間＝４分；停止時間＝５または６分

流速＝０．８ｍＬ／分；波長＝２２０ｎｍまたは２５４ｎｍ

溶媒Ａ＝５％ＡＣＮ／９５％水／１０ｍＭ NH_4OAc

溶媒Ｂ＝９５％ＡＣＮ／５％水／１０ｍＭ NH_4OAc

オーブン温度＝４０℃

【０３５５】

ＬＣ／ＭＳ条件Ｃ：

カラム＝Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ Ｃ１８、２．０Ｘ５０ｍｍ、３μｍ

開始％Ｂ＝０；終了％Ｂ＝１００

勾配時間＝４分；停止時間＝５または６分

流速＝０．８ｍＬ／分；波長＝２２０ｎｍまたは２５４ｎｍ

溶媒Ａ＝１０％ＭｅＯＨ／９０％H_2O／０．１％ＴＦＡ

溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＯＨ／１０％H_2O／０．１％ＴＦＡ

オーブン温度＝４０℃

ＬＣ／ＭＳ条件Ｄ：

カラム＝Ｗａｔｅｒｓ Ａｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ

開始％Ｂ＝２；終了％Ｂ＝９８

勾配時間＝１．５分；停止時間＝１．６分

流速＝０．８ｍＬ／分；波長＝２２０ｎｍまたは２５４ｎｍ

溶媒Ａ＝１００％水／０．０５％ＴＦＡ

溶媒Ｂ＝１００％ＡＣＮ／０．０５％ＴＦＡ

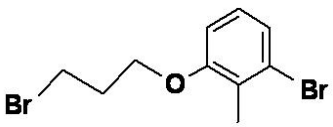
オーブン温度＝５０℃

【０３５６】

ＬＣ／ＭＳ条件Ｅ：
カラム＝Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ
開始％Ｂ＝０；終了％Ｂ＝１００
勾配時間＝３分；停止時間＝３．７５分
流速＝１．０ｍＬ／分；波長＝２２０ｎｍ
溶媒Ａ＝５％ＡＣＮ／９５％水／１０ｍＭ NH_4OAc
溶媒Ｂ＝９５％ＡＣＮ／５％水／１０ｍＭ NH_4Oac
オーブン温度＝５０℃

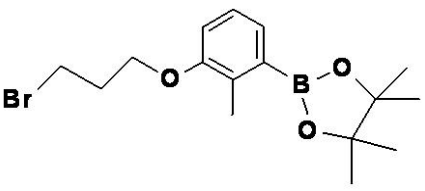
【０３５７】
ＬＣ／ＭＳ条件Ｆ：
カラム＝Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ
開始％Ｂ＝０；終了％Ｂ＝１００
勾配時間＝３分；終了時間＝３．７５分
流速＝１．０ｍＬ／分；波長＝２２０ｎｍ
溶媒Ａ＝５％ＡＣＮ／９５％水／０．１％ＴＦＡ
溶媒Ｂ＝９５％ＡＣＮ／５％水／０．１％ＴＦＡ
オーブン温度＝５０℃

【０３５８】
中間体：１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルベンゼン
【化２４０】



１，３－ジブロモプロパン（６１ｇ、３０２ｍｍｏｌ）および３－ブロモ－２－メチルフェノール（５．００ｇ、２６．７ｍｍｏｌ）の、アセトン（２００ｍＬ）中の磁気攪拌溶液を、炭酸カリウム（９．８ｇ、７０．９ｍｍｏｌ）で処理した。室温で７日間攪拌した。固体を濾過し、アセトン（８００ｍＬ）で洗浄し、濾液を真空で留去し、次いで高真空で過剰量の１，３－ジブロモプロパンを留去した。粗製の液体を、３３０ｇ Ｔｅｌｅｄｙｎｅ Ｉｓｃｏ シリカフラッシュカラムの上部に加え（いくらかのヘキサン、非常に少量のＤＣＭと混合したヘキサンを用いて加えた）、Ｂｉｏｔａｇｅにおいて、１０カラム容量（カラム体積）にわたり、１００％ヘキサンから１００％CH_2Cl_2の勾配を用いて精製した。生成物を含む画分を、真空で留去して、次いで高真空で乾燥させ、１３．３５ｇ（９２％）の純粋な表題の化合物を無色の液体として得た。^1H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 7.18 (dd, J＝8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.02 (t, J＝8.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J＝8.3 Hz, 1H), 4.11 (t, J＝5.8 Hz, 2H), 3.64 (t, J＝6.4 Hz, 2H), 2.36 (t, J＝5.9 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H).

【０３５９】
中間体：２－（３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン
【化２４１】

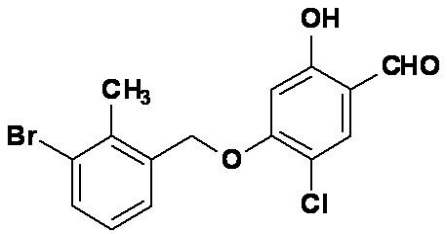


オーブン乾燥した１５０ｍＬの圧力容器に、２－（３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（５．３０ｇ、１７．２ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（７．３ｇ、２８．７ｍｍｏｌ）、および酢酸カリウム（５．３ｇ、５４．０ｍｍｏｌ）を加えた。ジオキサン（１００ｍＬ）を加え、アルゴンを１０分間バブリングし、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（８２５ｍｇ、１．１２８ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を密閉し、８０℃の油浴で２１時間加熱した。反応液を水（３００ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（２５０Ｌ）で処理し、珪藻土（セライト（登録商標））で濾過し、黒色の固形物を除去した。パッドを酢酸エチル（３００ｍＬ）で洗浄し、相を分配した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、留去して、黒色の油状固形物を得た。CH_2Cl_2／ｈｅｘ（ヘキサン）中で、３３０ｇ Ｔｅｌｅｄｙｎｅ Ｉｓｃｏ シリカフラッシュカラムの上部に加え、Ｂｉｏｔａｇｅにおいて、１１カラム容量にわたり、１００％ヘキサンから１００％CH_2Cl_2の勾配を用いて精製した。生成物を含む画分を真空で留去して、高真空で乾燥させ、４．３６ｇ（７１％）の純粋な表題の化合物を白色の固形物として得た。^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 7.38 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.16 (t, J＝7.8 Hz, 1H), 6.94 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 4.11 (t, J＝5.7 Hz, 2H), 3.66 (t, J＝6.5 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.36 (quin, J＝6.1 Hz, 2H), 1.37 (s, 12H).

【０３６０】

中間体：４－（（３－ブロモ－２－メチルベンジル）オキシ）－５－クロロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド

【化２４２】

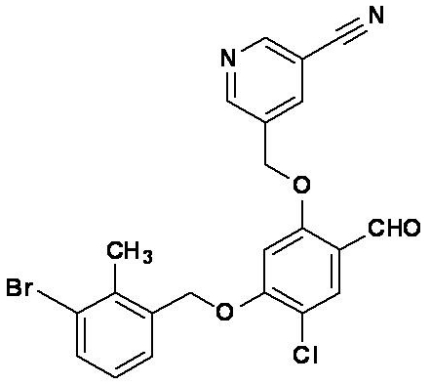


（Ｅ）－ジイソプロピル ジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（３．０２ｇ、１４．９２ｍｍｏｌ）を、（３－ブロモ－２－メチルフェニル）メタノール（３．００ｇ、１４．９２ｍｍｏｌ）、５－クロロ－２，４－ジヒドロキシベンズアルデヒド（２．５７ｇ、１４．９２ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（３．９１ｇ、１４．９２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８０ｍＬ）中の磁気攪拌溶液に、０℃、N_2下で、滴下して加えた。得られた黄色の溶液を室温に昇温させ、２日間窒素下で攪拌した。反応混合物（少し曇っていた）を濃縮し、残留物を冷却ＴＨＦでトリチュレートし、濾過して、２．４９ｇ、４５％の純粋な表題の化合物を白色の固形物として回収した：^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 11.44 (s, 1H), 9.71 (d, J＝0.5 Hz, 1H), 7.60 (dd, J＝8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.55 － 7.51 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.11 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.46 (s, 3H). LCMS: M－1 ＝ 353, 355, 357。LC/MS 条件B: ret time 3.68分; m/e ＝353, 355 $(M-H)^-$。(ret time ＝ 保持時間)

【０３６１】

中間体：５－（（５－（（３－ブロモ－２－メチルベンジル）オキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２４３】

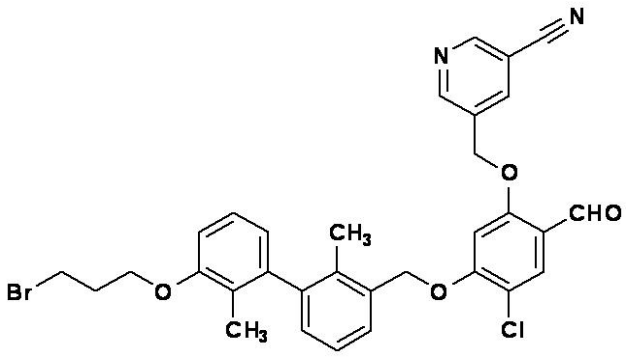


４－（（３－ブロモ－２－メチルベンジル）オキシ）－５－クロロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（２．４８ｇ、６．９７ｍｍｏｌ）、５－（クロロメチル）ニコチノニトリル（１．２７７ｇ、８．３７ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（２．７３ｇ、８．３７ｍｍｏｌ）、ヨウ化ナトリウム（０．１０５ｇ、０．６９７ｍｍｏｌ）の、乾燥ＤＭＦ（２５ｍＬ）中の磁気撹拌混合物を、N_2下、７５℃で３時間加熱した。反応混合物を１５０ｍＬの氷水に注ぎ、２０分間撹拌した。沈殿を濾過によって回収し、ケーキを最小容量の冷却ＥｔＯＡｃで洗浄し、真空で乾燥させて、３．１７ｇ、９６％の表題の化合物を灰白色の固形物として得た：^{1}H NMR (400MHz, DMSO－d_6) δ 10.23 (s, 1H), 9.03 (dd, J＝5.6, 2.1 Hz, 2H), 8.54 (t, J＝2.0 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 － 7.61 (m, 1H), 7.52 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.19 (t, J＝7.8 Hz, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.42 (s, 2H), 2.42 (s, 3H). LC/MS 条件B: ret time 3.71 分; m/e ＝471、473 $(M+H)^+$。

【０３６２】

中間体：５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２４４】



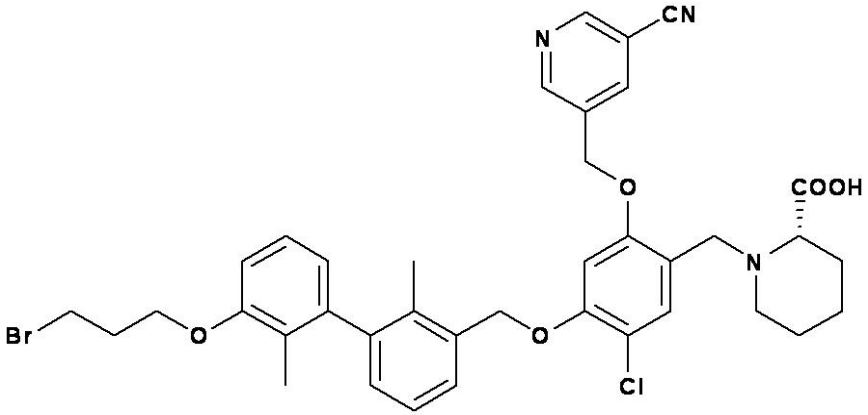
２－（３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（０．４０３ｇ、１．１３４ｍｍｏｌ）の、新たに蒸留したＴＨＦ（１５ｍＬ）中の磁気撹拌溶液を、５－（（５－（（３－ブロモ－２－メチルベンジル）オキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．５ｇ、１．０６０ｍｍｏｌ）、脱気したリン酸三カリウム ０．５Ｍ（２．１２ｍＬ、１．０６０ｍｍｏｌ）、および第二世代ＸＰｈｏｓ触媒前駆体（０．０４２ｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）で、室温、N_2下で処理した。得られた混合物をN_2で２分間通気し、反応フラスコを密閉し、室温で１８時間撹拌した。反応混合物を濾過し、ＥｔＯＡｃおよび水で洗浄した。濾液を合わせて、ＥｔＯＡｃ／重炭酸ナトリウム水溶液に分配した。水層をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を合わせて、重炭酸ナトリウム水溶液および

ブラインで２回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物を１０ｍＬのＭｅＯＨで超音波破砕し、沈殿を回収して、０．１５ｇの表題の化合物を淡黄色の固形物として得た。さらに０．３７ｇの表題の化合物をシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ Ｈｏｒｉｚｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ；ＲｅｄｉＳｅｐＲｆ ８０ ４０ ２４ １２ｇ カラム；ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、勾配：０％～５０％）で得て、合計０．５２ｇ（７９％）を得た：^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 10.29 (s, 1H), 8.92 (dd, J＝3.6, 2.1 Hz, 2H), 8.11 (t, J＝2.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.45 (d, J＝6.5 Hz, 1H), 7.32 － 7.28 (m, 1H), 7.23 － 7.16 (m, 2H), 6.89 (d, J＝7.8 Hz, 1H), 6.79 － 6.73 (m, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.25 (d, J＝14.8 Hz, 4H), 4.25 － 4.14 (m, 2H), 3.67 (t, J＝6.5 Hz, 2H), 2.43 － 2.35 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.92 (s, 3H), 1.25 (s, 2H) LCMS: M＋1 ＝ 619. LC/MS 条件 B: ret time 4.13 分; m/e ＝619、621 (M＋H)$^{+}$.

【０３６３】

中間体：（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化２４５】

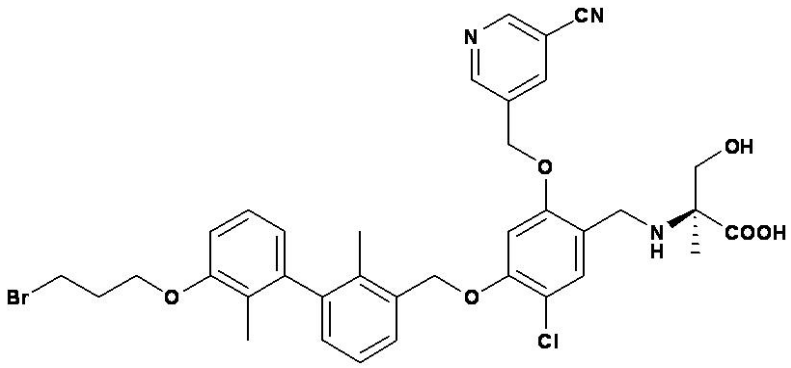


５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．３ｇ、０．４８４ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸／Ｌ－ピペコリン酸（０．１２５ｇ、０．９６８ｍｍｏｌ）の、１，２－ジクロロエタン（３ｍＬ）およびエタノール（７ｍＬ）中の混合物に、酢酸（０．０５５ｍＬ、０．９６８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で３時間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．９６８ｍＬ、０．９６８ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中に１．０Ｍ）をＴＨＦ（３ｍＬ）で希釈し、１６時間にわたり、シリンジで加えた。ＬＣＭＳ（Ｍ＋１＝７３２．１）によって、目的の生成物が～３８％の純度を有することが示された。粗製反応混合物を分割し、実施例２２０２および他の類似の誘導体の合成に用いた。LC/MS 条件 D: ret time 1.03 分; m/e ＝732.1 (M＋H)$^{+}$。

【０３６４】

中間体：（２Ｓ）－２－（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジルアミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化２４６】

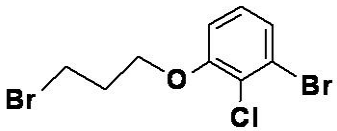


５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．３ｇ、０．４８４ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸／２－メチル－Ｌ－セリン（０．１１５ｇ、０．９６８ｍｍｏｌ）の、１，２－ジクロロエタン（５ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１０ｍＬ）中の混合物に、酢酸（０．０５５ｍＬ、０．９６８ｍｍｏｌ）を加え、～０．５ｇの４Ａモレキュラーシーブを加え、得られた混合物を室温で４時間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．５８１ｍＬ、０．５８１ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中の１．０Ｍ）をＴＨＦ（２．５ｍＬ）で希釈し、１８時間にわたりシリンジで加えた。ＬＣＭＳによって、～１８％のＭ＋１＝７２２のピークが示され、これは目的の生成物と一致した。反応混合物を分割し、実施例２２６０および他の類似の誘導体の合成に用いた。LC/MS 条件 D: ret time 0.98 分; m/e ＝722 $(M+H)^+$。

【０３６５】

中間体：１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－クロロベンゼン

【化２４７】

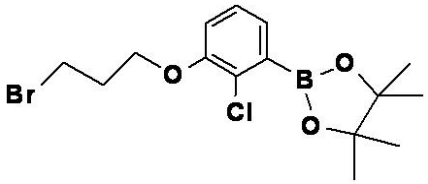


１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルベンゼンの合成について本明細書に記載されるのと同様の方法を用いて、３－ブロモ－２－クロロフェノール（１０ｇ、４８．２ｍｍｏｌ）および１，３－ジブロモプロパン（１６６ｇ、８２２ｍｍｏｌ）を用いて、１３．３ｇ（８４％）の純粋な表題の化合物を無色の液体として合成した：^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 7.29 － 7.25 (m, 1H), 7.11 (t, J＝8.2 Hz, 1H), 6.92 (dd, J＝8.2, 1.2 Hz, 1H), 4.20 (t, J＝5.7 Hz, 2H), 3.69 (t, J＝6.3 Hz, 2H), 2.39 (quin, J＝6.0 Hz, 2H).

【０３６６】

中間体：２－（３－（３－ブロモプロポキシ）－２－クロロフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン

【化２４８】



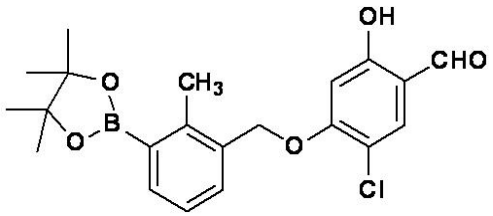
２－（３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルフェニル）－４，４，５，５－テト

ラメチル－１，３，２－ジオキサボロランの合成について、本明細書で記載されるのと同様の方法を用いて、１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－クロロベンゼン（１１．３０ｇ、３４．４ｍｍｏｌ）、４，４，４’，４’，５，５，５’，５’－オクタメチル－２，２’－ビ（１，３，２－ジオキサボロラン）（１４．９ｇ、５８．７ｍｍｏｌ）、および酢酸カリウム（１０．５ｇ、１０７ｍｍｏｌ）を用いて、７．４ｇ（５７％）の純粋な表題の化合物を無色の固形物として合成した：^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 7.30 － 7.26 (m, 1H), 7.24 － 7.19 (m, 1H), 7.05 － 7.01 (m, 1H), 4.18 (t, J＝5.6 Hz, 2H), 3.69 (t, J＝6.3 Hz, 2H), 2.37 (quin, J＝6.0 Hz, 2H), 1.40 (s, 12H).

【０３６７】

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

【化２４９】

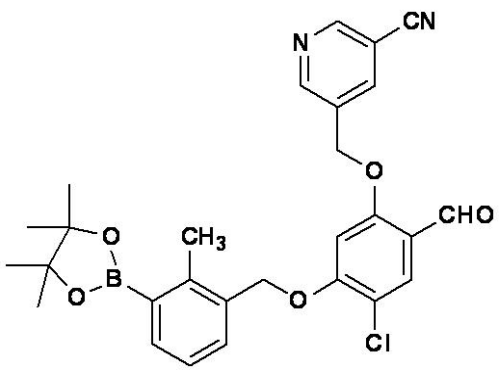


（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）メタノール（８．０ｇ、３２．２ｍｍｏｌ）、５－クロロ－２，４－ジヒドロキシベンズアルデヒド（５．５６ｇ、３２．２ｍｍｏｌ）、およびトリフェニルホスフィン（１１．４ｇ、４３．５ｍｍｏｌ）の、新たに蒸留した無水ＴＨＦ（２５０ｍＬ）中の磁気攪拌溶液を、氷／水浴中で冷却し、ゆっくりと（３０分かけて）ＤＩＡＤ（８．０ｍＬ、４１．１ｍｍｏｌ）で処理した。反応液をＡｒで通気し、密閉して、ゆっくりと室温に昇温させながら一晩攪拌した。反応液を粘度の高い油状物にまで真空で留去し、次いでCH_2Cl_2／ｈｅｘ中で、１２０ｇ Ｔｅｌｅｄｙｎｅ Ｉｓｃｏ シリカフラッシュカラムの上部に加え、Ｂｉｏｔａｇｅにおいて、１２カラム体積にわたり１００％ヘキサンから４０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配を用いて精製した。生成物を含む画分を真空で留去して、高真空で乾燥させ、５．５ｇ（４２％）の純粋な表題の化合物を白色の固形物として得た：^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 11.43 (s, 1H), 9.71 (s, 1H), 7.80 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 7.60 － 7.47 (m, 2H), 7.25 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 5.19 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 1.39 (s, 12H).

【０３６８】

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

【化２５０】

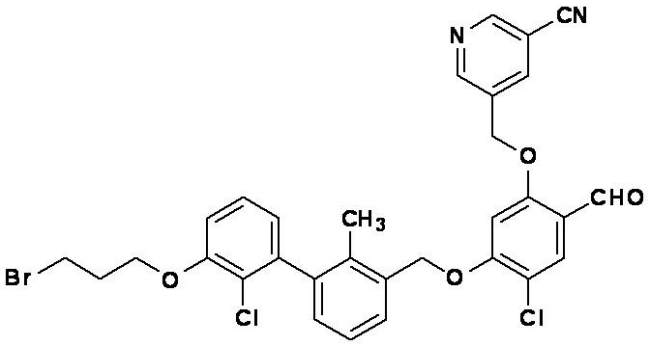


５－クロロ－２－ヒドロキシ－４－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ベンズアルデヒド（２．７６ｇ、６．８５ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（４０ｍＬ）中の磁気攪拌溶液に、５－（クロロメチル）ニコチノニトリル（１．２６ｇ、８．２６ｍｍｏｌ）、次いで炭酸セシウム（３．３５ｇ、１０．２８ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で十分に通気し、しっかりと栓をし、７５℃の油浴に設置した。２．７５時間後、反応液を冷却し、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）および水（１５０ｍＬ）に分配した。水層をさらにＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で抽出した。有機層を合わせて、ブライン（２ｘ５０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空で留去した。残留物をCH_2Cl_2（１５ｍＬ）中に溶解し、８０ｇ Ｔｅｌｅｄｙｎｅ Ｉｓｃｏ シリカフラッシュカラムの上部に加え、Ｂｉｏｔａｇｅにおいて、８カラム体積にわたり、１００％CH_2Cl_2から２５％ＥｔＯＡｃ／CH_2Cl_2の勾配を用いて精製した。生成物を含む画分を真空で留去し、次いで高真空で乾燥させ、１．９２ｇ（５４％）の純粋な表題の化合物を灰白色の固形物として得た：^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 10.29 (s, 1H), 8.91 (dd, J＝11.7, 2.1 Hz, 2H), 8.07 (t, J＝2.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.81 (dd, J＝7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.47 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 7.24 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 6.57 (s, 1H), 5.24 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.39 (s, 12H).

【０３６９】

中間体：５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２５１】

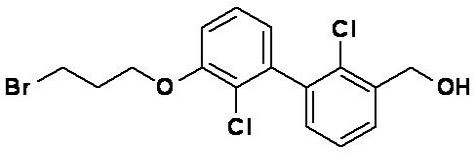


５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルの合成について本明細書で記載される方法を用いて、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１．９２ｇ、３．７０ｍｍｏｌ）および１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－クロロベンゼン（１．３ｇ、３．９６ｍｍｏｌ）を用いて、２．０ｇ（８４％）の純粋な表題の化合物を無色の固形物として合成した：^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 10.29 (s, 1H), 8.92 (dd, J＝9.6, 2.0 Hz, 2H), 8.09 (t, J＝2.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.35 － 7.30 (m, 2H), 7.23 － 7.19 (m, 1H), 7.02 (dd, J＝8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J＝7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.36 － 5.26 (m, 2H), 5.23 － 5.16 (m, 2H), 4.31 － 4.22 (m, 2H), 3.71 (t, J＝6.3 Hz, 2H), 2.43 (quin, J＝6.1 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H). LC/MS 条件 C: ret time 5.00 分; m/e ＝ 639 $(M+H)^+$。

【０３７０】

中間体：（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メタノール

【化２５２】

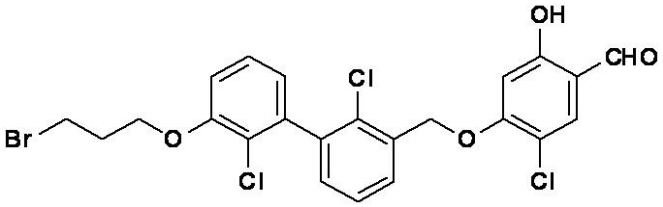


５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルの合成について本明細書で記載される方法を用いて、２－（３－（３－ブロモプロポキシ）－２－クロロフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（２．５６ｇ、６．８２ｍｍｏｌ）および（３－ブロモ－２－クロロフェニル）メタノール（１．５１０ｇ、６．８２ｍｍｏｌ）を用いて、２．４４ｇ（９２％）の純粋な表題の化合物を粘性の高い油状物として合成した：^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 7.60 － 7.55 (m, 1H), 7.38 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 7.33 － 7.27 (m, 1H), 7.23 (dd, J＝7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, J＝8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.90 (dd, J＝7.8, 1.4 Hz, 1H), 4.88 (d, J＝6.4 Hz, 2H), 4.25 (td, J＝5.8, 2.4 Hz, 2H), 3.71 (td, J＝6.4, 1.4 Hz, 2H), 2.52 － 2.33 (m, 2H), 2.01 (t, J＝6.4 Hz, 1H).

【０３７１】

中間体：４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド

【化２５３】

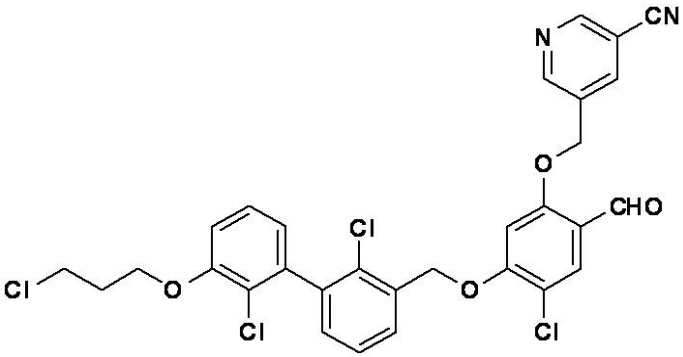


（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メタノール（１．３３ｇ、３．４１ｍｍｏｌ）、５－クロロ－２，４－ジヒドロキシベンズアルデヒド（０．５８８ｇ、３．４１ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（９８５ｍｇ、３．７６ｍｍｏｌ）の、新たに蒸留した無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の、継続的なアルゴン通気下での磁気攪拌溶液を、氷浴中で冷却する。ゆっくりと、２時間かけて、ＤＩＡＤ（６９０μＬ、３．５５ｍｍｏｌ）を加える。冷却浴を除き、一晩室温で攪拌する。溶媒を留去して、残留物をCH_2Cl_2中に溶解させ、１２０ｇ Ｔｅｌｅｄｙｎｅ Ｉｓｃｏ シリカフラッシュカラムの上部に加え、Ｂｉｏｔａｇｅにおいて、１２カラム体積にわたり１００％ヘキサンから１００％CH_2Cl_2の勾配を用いて精製した。生成物を含む画分を真空で留去し、次いで高真空で乾燥させ、９５０ｍｇ（５１％）の純粋な表題の化合物を白色の固形物として得た：^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 11.43 (s, 1H), 9.74 (s, 1H), 7.75 － 7.70 (m, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.43 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 7.35 － 7.29 (m, 2H), 7.04 (dd, J＝8.3, 1.3 Hz, 1H), 6.93 (dd, J＝7.6, 1.4 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.26 (td, J＝5.8, 2.6 Hz, 2H), 3.71 (td, J＝6.3, 1.5 Hz, 2H), 2.48 － 2.39 (m, 2H). LC/MS 条件 A: ret time 1.59 分; m/e ＝ 545 $(M+H)^{+}$。

【０３７２】

中間体：５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－クロロプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２５４】

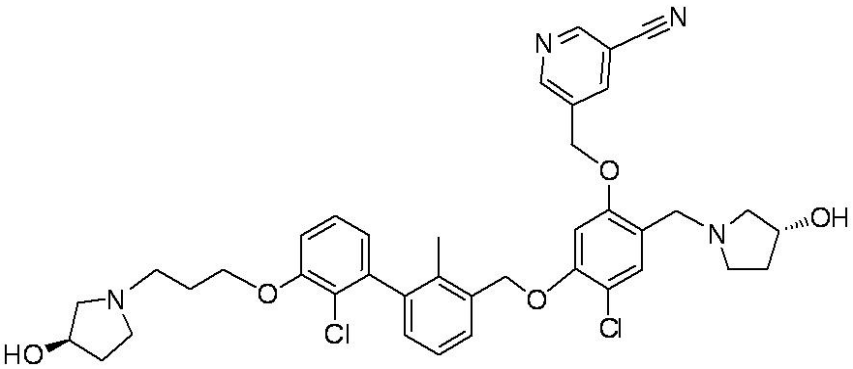


４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（５８０ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）、５－（クロロメチル）ニコチノニトリル（１９５ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（５２０ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）の、乾燥ＤＭＦ（ｍＬ）中の磁気撹拌混合物を、N_2下、７５℃で３．５時間加熱した。反応混合物を１００ｍＬの氷水に注ぎ、２０分間撹拌した。沈殿を濾過で回収し、ケーキを最小容量の冷却ＥｔＯＡｃで洗浄し、真空で乾燥させて、４６５ｍｇ（９６％）の表題の化合物を淡黄色の固形物として、脂肪族クロロおよびブロモ類似体の混合物（主にクロロ）として得た：^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 10.29 (s, 1H), 8.91 (dd, J＝7.7, 2.1 Hz, 2H), 8.06 (t, J＝2.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 － 7.68 (m, 1H), 7.44 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.36 － 7.30 (m, 2H), 7.06 (dd, J＝8.2, 1.4 Hz, 1H), 6.91 (dd, J＝7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.54 － 5.43 (m, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.30 － 4.23 (m, 2H), 3.84 (t, J＝6.3 Hz, 2H), 2.40 － 2.28 (m, 2H). LC/MS 条件 A: ret time 1.54 分; m/e ＝ 617 $(M+H)^+$。

【０３７３】

実施例２００１：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２５５】



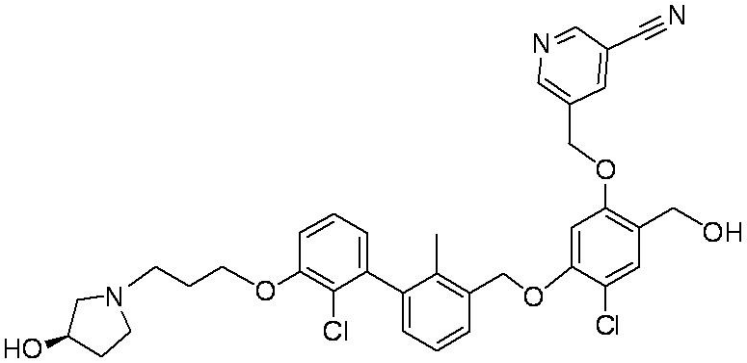
５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（５０ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）、および（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン塩酸（３０ｍｇ、０．２４３ｍｍｏｌ）の、ＤＣＥ（０．７５ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１．５ｍＬ）の混合物中の溶液に、酢酸（９μＬ、０．１５７ｍｍｏｌ）および４Ａモレキュラー・シーブ（２ピース）を加えた。得られた溶液を室温で４５分間撹拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（１５６μＬ、０．

１５６ｍｍｏｌ）を、（１５分にわたり）滴下して処理した。添加が完了した後、反応液を穏やかに室温で一晩攪拌した。溶媒をN_2気流下で留去し、残留物をＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）に再溶解させた。得られた溶液を（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン ＨＣｌ（１０３ｍｇ、０．８３３ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２２５μＬ、１．２８８ｍｍｏｌ）で処理した。反応液をN_2で短時間通気し、しっかりと栓をし、１０秒間超音波破砕し、６５℃の砂浴に設置し、１８時間振盪させた。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、純粋な表題の化合物を得た：（１１．２ｍｇ、１８％）。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (d, J＝13.9 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.53 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.40 － 7.27 (m, 3H), 7.17 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 7.14 － 7.07 (m, 2H), 6.85 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (br d、J＝4.4 Hz, 2H), 4.23 － 4.11 (m, 4H), 2.71 － 2.64 (m, 2H), 2.57 (br s、4H), 2.48 － 2.40 (m, 2H), 2.32 (td, J＝9.2, 3.7 Hz, 2H), 2.03 － 1.96 (m, 2H), 1.91 (s, 8H), 1.54 (br s, 2H)
LC/MS 条件 E: ret time 1.52 分; m/e ＝717 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.37 分; m/e ＝717 $(M+H)^+$。

【０３７４】

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

【化２５６】

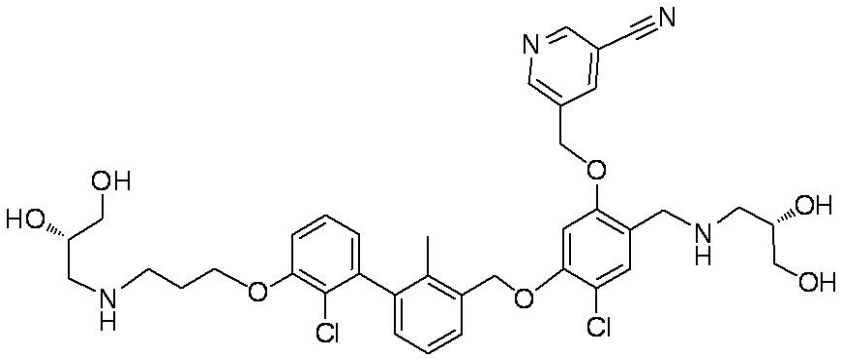


実施例２００１から、前記の生成物もまた、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製し、純粋な表題の化合物を得た：（１２．４ｍｇ、２５％）。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.08 － 8.92 (m, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.52 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.40 － 7.33 (m, 2H), 7.29 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 7.14 － 7.07 (m, 2H), 6.85 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (d, J＝4.4 Hz, 2H), 4.48 (s, 2H), 4.26 － 4.09 (m, 4H), 2.70 (dd, J＝9.9, 6.2 Hz, 1H), 2.62 － 2.55 (m, 3H), 2.43 (br d, J＝8.4 Hz, 1H), 2.32 (dd, J＝9.5, 3.3 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.02 － 1.93 (m, 2H), 1.60 － 1.47 (m, 1H).
LC/MS 条件 E: ret time 1.68 分; m/e ＝ 648 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.64 分; m/e ＝ 648 $(M+H)^+$。

【０３７５】

実施例２００３：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２５７】



（Ｓ）－３－アミノプロパン－１，２－ジオールを用いること以外は実施例２００１について記載される一般的な方法を用いて、前記生成物を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて分取ＬＣ／ＭＳで単離し、純粋な表題の化合物を得た：（３５．７ｍｇ、５９％）。

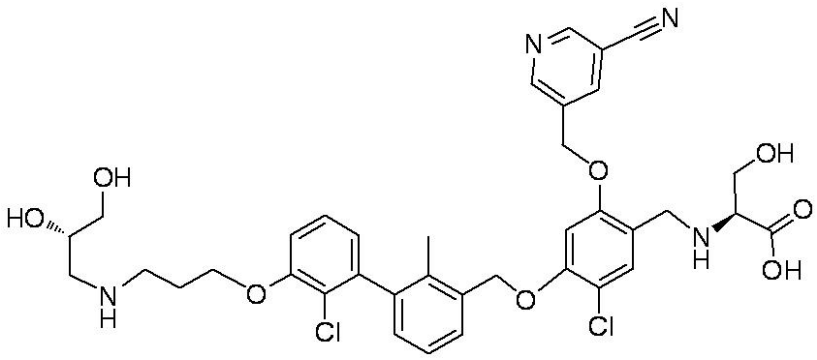
LC/MS 条件 E: ret time 1.35 分; m/e ＝725 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.38 分; m/e ＝ 725 $(M+H)^+$。

【０３７６】

実施例２００４：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化２５８】



５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（５０ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）、およびＬ－セリン（２４ｍｇ、０．２２８ｍｍｏｌ）の、ＤＣＥ（０．８ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１．６ｍＬ）の混合物中の溶液に、酢酸（９μＬ、０．１５７ｍｍｏｌ）および４Ａモレキュラー・シーブ（２ピース）を加えた。得られた溶液を室温で２．５時間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中の１．０Ｍ（１５６μＬ、０．１５６ｍｍｏｌ）を、（４０分にわたり）滴下して処理した。滴下が完了した後、反応液を穏やかに室温で一晩攪拌し

た。溶媒の大部分をN_2気流の下で留去し、残留物をＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）中で再溶解した。得られた溶液を（Ｓ）－３－アミノプロパン－１，２－ジオール、（１２０ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２５０μＬ、１．４３ｍｍｏｌ）で処理し、６５℃の油浴中に設置し、２８時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。当該物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製し、純粋な表題の化合物をＴＦＡ塩として得た：（１．３ｍｇ、１．７％）。

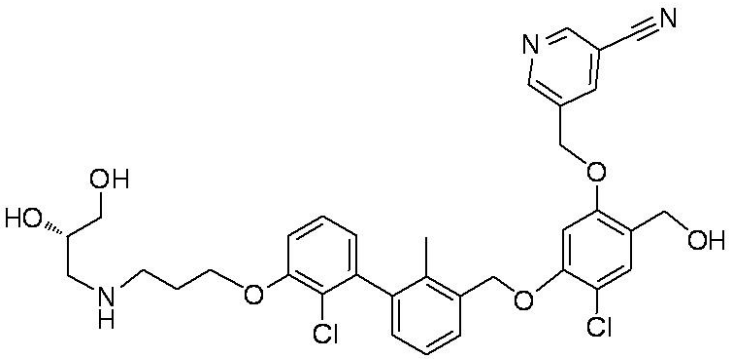
LC/MS 条件 E: ret time 1.70 分; m/e ＝ 739 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.88 分; m/e ＝ 739 $(M+H)^+$。

【０３７７】

実施例２００５：（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２５９】



実施例２００４から、前記の生成物もまた、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで単離した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、１０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。物質を、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製し、純粋な表題の化合物（３．８ｍｇ、５．３％）をＴＦＡ塩として得た。

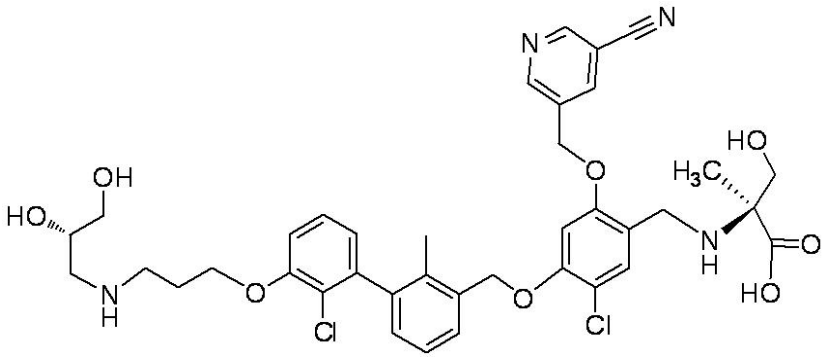
LC/MS 条件 E: ret time 1.6 分; m/e ＝ 652 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.59 分; m/e ＝ 652 $(M+H)^+$。

【０３７８】

実施例２００６：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化２６０】

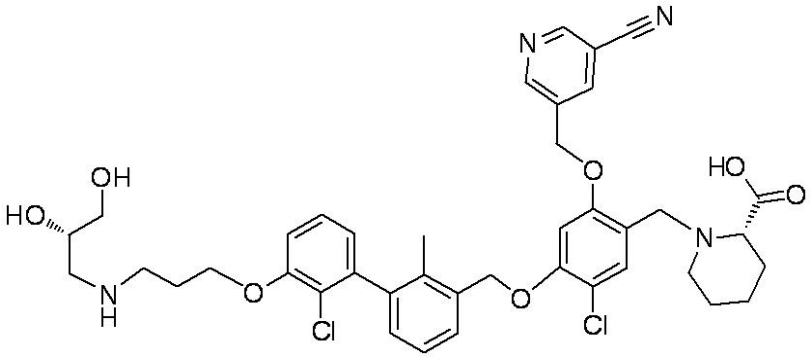


５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（５０ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）、および２－メチル－Ｌ－セリン（２７ｍｇ、０．２２７ｍｍｏｌ）の、ＤＣＥ（０．８ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１．６ｍＬ）の混合物中の溶液に、酢酸（９μＬ、０．１５７ｍｍｏｌ）および４Ａモレキュラー・シーブを加えた。得られた溶液を室温で２．５時間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中の１．０Ｍ（１５６μＬ、０．１５６ｍｍｏｌ）を、（４０分かけて）滴下して処理した。添加が完了した後、反応液を穏やかに室温で一晩攪拌した。溶媒の大部分を、N_2気流下で留去し、残留物をＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）中に再溶解させた。得られた溶液を（Ｓ）－３－アミノプロパン－１，２－ジオール、（１２０ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２５０μＬ、１．４３ｍｍｏｌ）で処理し、６５℃の油浴中に設置し、２８時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。当該物質を、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製し、純粋な表題の化合物をＴＦＡ塩として得た：（１．９ｍｇ、２．５％）。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (dd, J＝9.2, 1.8 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 7.39 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 7.30 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.21 － 7.07 (m, 3H), 6.88 (dd, J＝7.7, 1.1 Hz, 1H), 5.38 － 5.34 (m, 2H), 5.32 (br d, J＝3.3 Hz, 2H), 4.32 － 3.68 (m, 6H), 3.38 － 2.70 (m, 8H), 2.17 (br s、2H), 2.08 (s, 3H), 1.32 (s, 3H)
LC/MS 条件 E: ret time 1.32 分; m/e ＝ 753 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.32 分; m/e ＝ 753 $(M+H)^+$。

【０３７９】

実施例２００７：（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化２６１】



５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（５０ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）、およびＬ－ピペコリン酸（３０ｍｇ、０．２３２ｍｍｏｌ）の、ＤＣＥ（０．８ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１．６ｍＬ）の混合物中の溶液に、酢酸（９μＬ、０．１５７ｍｍｏｌ）および４Ａモレキュラー・シーブを加えた。得られた溶液を室温で２．５時間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（１５６μＬ、０．１５６ｍｍｏｌ）を、（４０分かけて）滴下して処理した。添加が完了した後、反応液を室温で一晩、穏やかに攪拌した。溶媒の大部分を、N_2気流の下で留去し、残留物をＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）中に再溶解した。得られた溶液を（Ｓ）－３－アミノプロパン－１，２－ジオール、（１２０ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２５０μＬ、１．４３ｍｍｏｌ）で処理し、６５℃の油浴中に設置し、２８時間攪拌した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題化合物（１０．７ｍｇ、１６．５％）を得た。

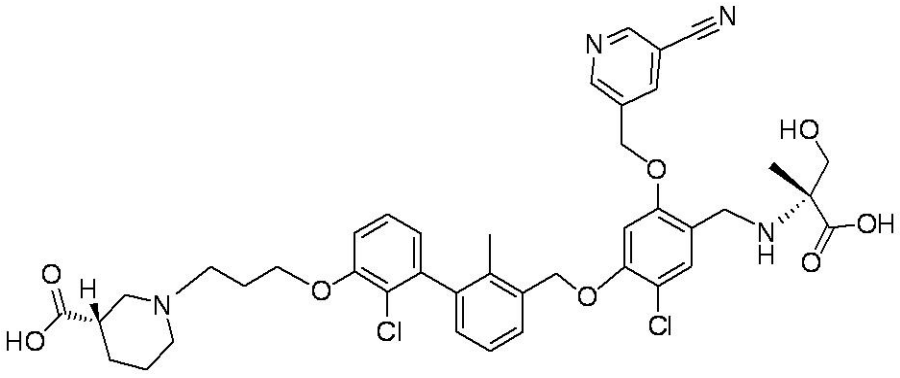
LC/MS 条件 E: ret time 1.38 分; m/e = 763 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.46 分; m/e = 763 $(M+H)^+$。

【０３８０】

実施例２００８：（Ｓ）－１－（３－（（３’－（（４－（（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２－クロロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピペリジン－３－カルボン酸

【化２６２】



５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１

，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（５０ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）、および２－メチル－Ｄ－セリン（３０ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ）の、ＤＣＥ（０．７５ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１．５ｍＬ）の混合物中の溶液に、酢酸（９μＬ、０．１５７ｍｍｏｌ）および４Ａモレキュラー・シーブ（２ピース）を加えた。得られた溶液を室温で７５分間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（１５６μＬ、０．１５６ｍｍｏｌ）を、（４．５時間にわたり）滴下して処理した。添加が完了した後、反応液を室温で一晩、穏やかに攪拌した。溶媒の大部分をN_2気流下で留去し、残留物をＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）中に再溶解させた。得られた溶液を（Ｓ）－（＋）－ニペコリン酸（９０ｍｇ、０．６９７ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２５０μＬ、１．４３ｍｍｏｌ）で処理し、６５℃の砂浴中に設置し、２８時間振盪した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題化合物（１．７ｍｇ、２．５％）を得た。

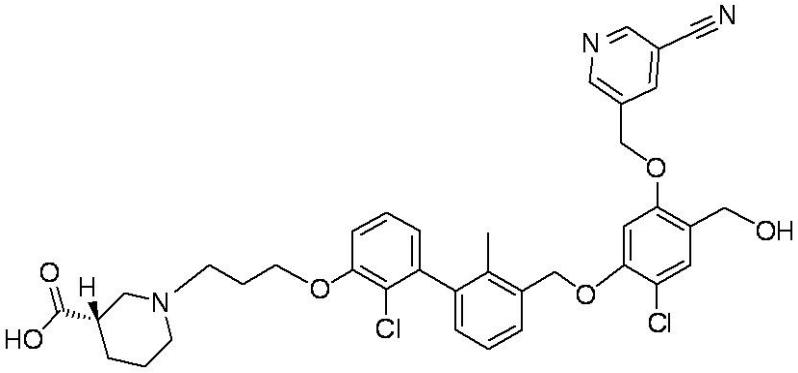
LC/MS 条件 E: ret time 1.36 分; m/e ＝ 791 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.4 分; m/e ＝ 791 $(M+H)^+$。

【０３８１】

実施例２００９：（Ｓ）－１－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピペリジン－３－カルボン酸

【化２６３】



実施例２００８から、前記の生成物はまた、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで単離した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、１０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。当該物質を、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製し、表題の純粋な化合物（５．４ｍｇ ９．７％）を得た。

LC/MS 条件 E: ret time 1.62 分; m/e ＝690 $(M+H)^+$。

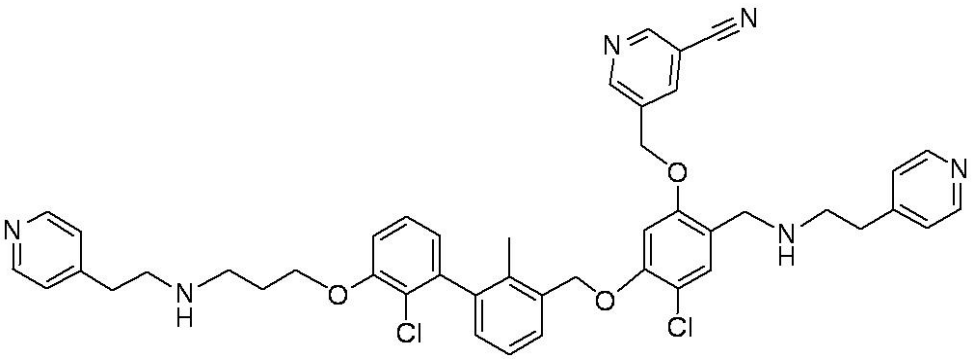
LC/MS 条件 F: ret time 1.68 分; m/e ＝ 690 $(M+H)^+$。

【０３８２】

実施例２０１０：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－２－メチル－３’－（３－（（２－（ピリジン－４－イル）エチル）アミノ）プロポキシ）－［１，１’－ビフ

ェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（２－（ピリジン－４－イル）エチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２６４】

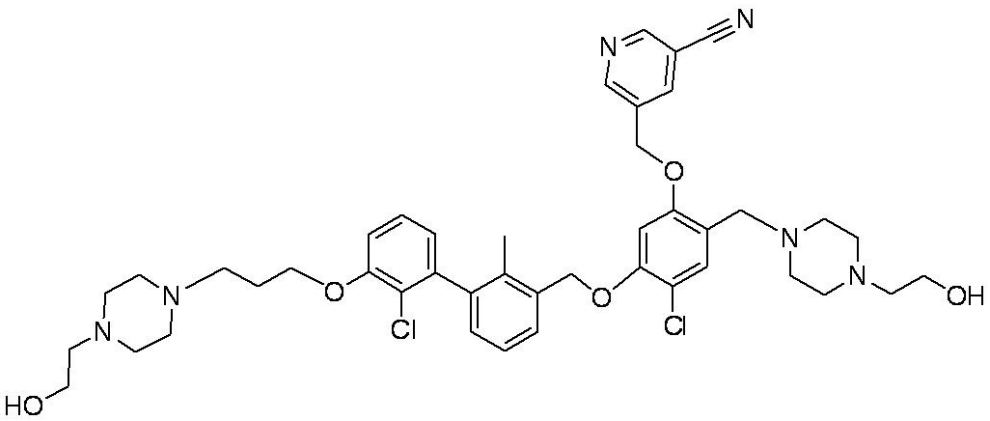


４－（２－アミノエチル）ピリジンを用いること以外は実施例２００１において記載される一般的な方法を用いて、前記の生成物を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで単離し、純粋な表題の化合物を得た：（２１ｍｇ、３３．３％）。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.96 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.41 (d, J＝5.1 Hz, 5H), 7.52 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.39 － 7.34 (m, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.29 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.24 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 7.20 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 7.16 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 7.13 － 7.08 (m, 2H), 6.87 － 6.84 (m, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.25 (d, J＝3.7 Hz, 2H), 4.22 － 4.10 (m, 2H), 2.86 － 2.79 (m, 2H), 2.78 － 2.68 (m, 9H), 1.91 (s, 6H).
LC/MS 条件 E: ret time 1.65 分; m/e ＝ 787 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.17 分; m/e ＝ 787 $(M+H)^+$。

【０３８３】

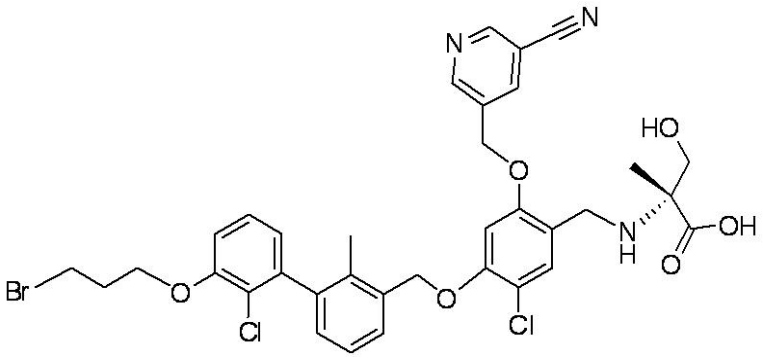
実施例２０１１：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２６５】

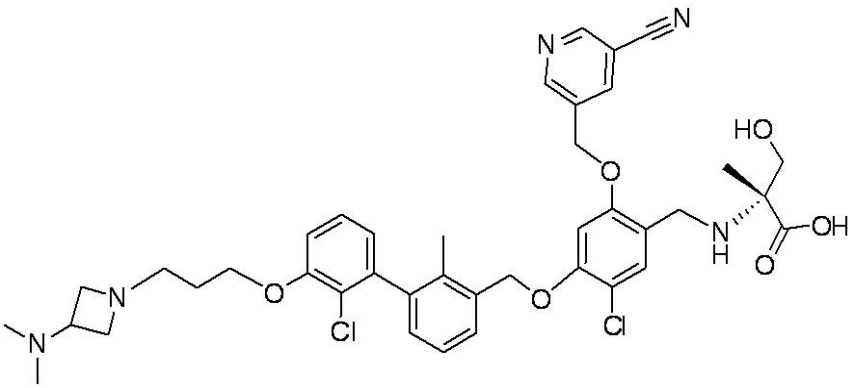


Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジンを用いること以外は実施例２００１において記述される一般的な方法を用いて、前記の生成物を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：

５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで単離して、純粋な表題の化合物を得た：（３３．８ｍｇ、７７％）。
LC/MS 条件 E: ret time 1.64 分; m/e ＝ 803 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.20 分; m/e ＝ 803 $(M+H)^+$。
【０３８４】
中間体：（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸
【化２６６】



５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（４００ｍｇ、０．６２５ｍｍｏｌ）、および２－メチル－Ｄ－セリン（２２５ｍｇ、１．８９ｍｍｏｌ）の、ＤＣＥ（６．４ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１２．８ｍＬ）の混合物中の溶液に、酢酸（７２μＬ、１．２６ｍｍｏｌ）および４Ａモレキュラー・シーブを加えた。得られた溶液を室温で１時間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中の１．０Ｍ（１．２５ｍＬ、１．２５ｍｍｏｌ）で、（５時間にわたり）滴下して処理した。滴下が完了した後、反応液を室温で一晩穏やかに攪拌した。反応液をさらに、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中の１．０Ｍ（１５０μＬ、０．１２５ｍｍｏｌ）で１．５時間処理した。添加が完了した後、反応液を室温で３時間攪拌した。溶媒をN_2気流の下で留去し、粗生成物を精製せずに「そのまま」直接、以下の実施例で用いた。LC/MS 条件 A: ret time 1.21 分; m/e ＝ 742、$(M+H)^+$。
【０３８５】
実施例２０１３：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸
【化２６７】



（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（１１．５ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．２ｍＬ）中の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジメチルアゼチジン－３－アミン、２ＨＣｌ（３０ｍｇ、０．１７３ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８０μＬ、０．４５８ｍｍｏｌ）を加えて、反応液を６５℃で１８加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（７．５ｍｇ）を得た。

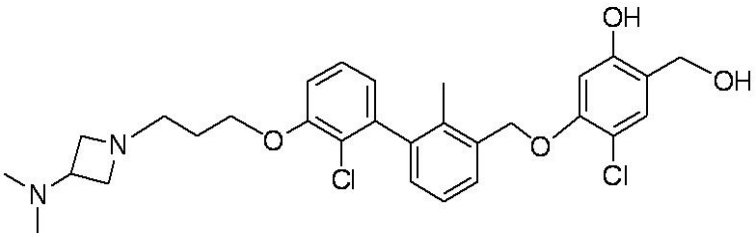
LC/MS 条件 E: ret time 1.83 分; m/e ＝ 762 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.72 分; m/e ＝ 762 $(M+H)^+$。

【０３８６】

実施例２０１４：４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（ヒドロキシメチル）フェノール

【化２６８】



実施例２０１３から、前記の生成物もまた、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで単離した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、１０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。当該物質を、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製し、純粋な表題の化合物（７．１ｍｇ）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.51 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.36 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.30 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.10 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.86 － 6.82 (m, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.11 (q, J＝6.2 Hz, 2H), 3.90 (s, 1H), 3.18 (s, 1H), 2.78 (br s, 3H), 2.59 (br t, J＝7.0 Hz, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.78 (br t, J＝6.8 Hz, 2H)

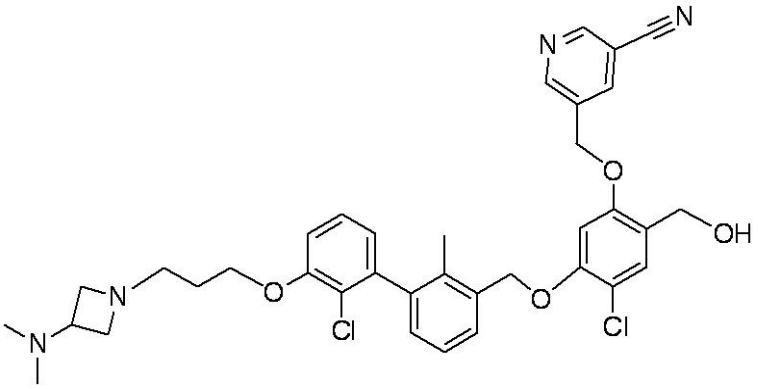
LC/MS 条件 E: ret time 1.98 分; m/e ＝ 545 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.80 分; m/e ＝ 545 $(M+H)^+$。

【０３８７】

実施例２０１５：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２６９】



実施例２０１３から、前記の生成物もまた、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで単離した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、１０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。当該物質を、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製し、純粋な表題の化合物（７．１ｍｇ）を得た。

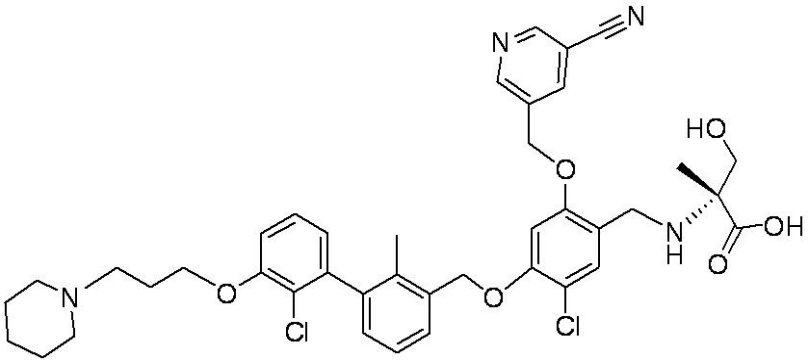
LC/MS 条件 E: ret time 1.77 分; m/e = 661 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.49 分; m/e = 661 $(M+H)^+$。

【０３８８】

実施例２０１６：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－２－メチル－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化２７０】



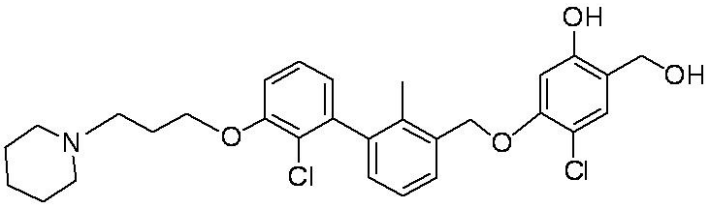
（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（１１．５ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．２ｍＬ）中の溶液に、ピペリジン（１８ｍｇ、０．２１１ｍｍｏｌ）を加え、反応液を６５℃で１８加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用

いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題化合物（５．７ｍｇ）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO−d_6) δ 9.03 (dd, J＝8.8, 1.8 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.57 − 7.50 (m, 2H), 7.39 − 7.33 (m, 1H), 7.29 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.15 − 7.08 (m, 2H), 6.85 (dd, J＝7.5, 1.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.30 (d, J＝5.5 Hz, 2H), 4.22 − 4.07 (m, 2H), 3.65 − 3.50 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.74 (s, 2H), 2.55 (s, 2H), 2.45 (t, J＝7.2 Hz, 2H), 2.36 (br s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.93 (s, 1H), 1.50 (quin, J＝5.5 Hz, 4H), 1.39 (br d, J＝4.8 Hz, 2H), 1.23 (s, 3H).
LC/MS 条件 E: ret time 1.5 分; m/e ＝ 747 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.44 分; m/e ＝ 747 $(M+H)^+$。

【０３８９】

実施例２０１７：４−クロロ−５−（（２’−クロロ−２−メチル−３’−（３−（ピペリジン−１−イル）プロポキシ）−［１，１’−ビフェニル］−３−イル）メトキシ）−２−（ヒドロキシメチル）フェノール

【化２７１】

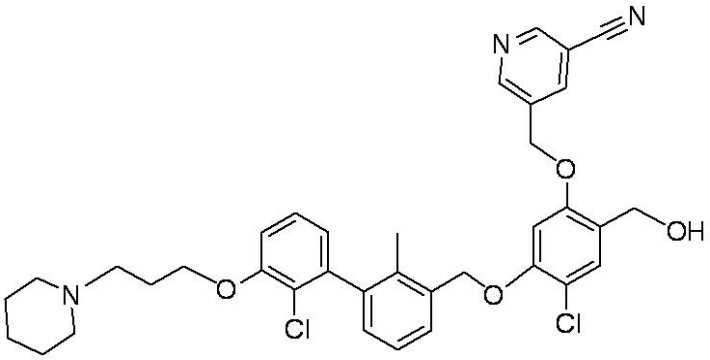


実施例２０１６から、前記の生成物もまた、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳを単離した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、１０−７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。当該物質を、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０−６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製し、純粋な表題の化合物（３．２ｍｇ）を得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.67 分; m/e ＝ 530 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.6 分; m/e ＝ 530 $(M+H)^+$。

【０３９０】

実施例２０１８：５−（（４−クロロ−５−（（２’−クロロ−２−メチル−３’−（３−（ピペリジン−１−イル）プロポキシ）−［１，１’−ビフェニル］−３−イル）メトキシ）−２−（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２７２】



実施例２０１６から、前記の生成物もまた、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで単離

した：カラム:ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、１０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。当該物質を、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製し、純粋な表題の化合物（９．１ｍｇ）を得た。

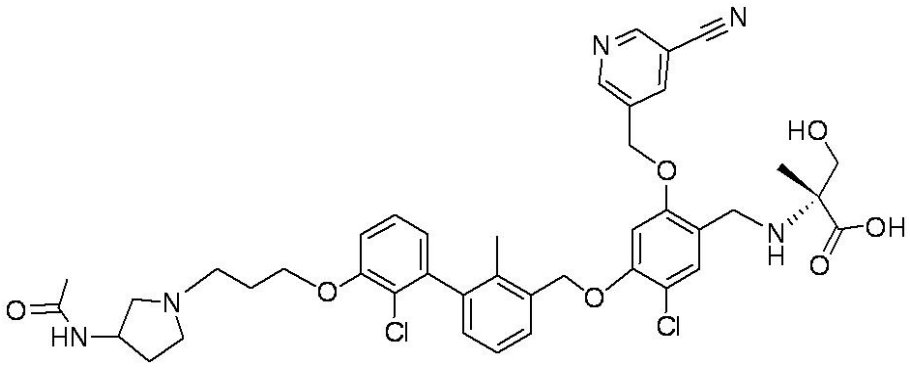
LC/MS 条件 E: ret time 1.85 分; m/e = 646 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.75 分; m/e = 646 $(M+H)^+$。

【０３９１】

実施例２０１９：（２Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－（３－アセトアミドピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化２７３】



（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（１１．５ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．２ｍＬ）溶液に、３－アセトアミドピロリジン（２７ｍｇ、０．２１１ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１５μＬ、０．０８６ｍｍｏｌ）を加え、反応液を６５℃で１８加熱した。

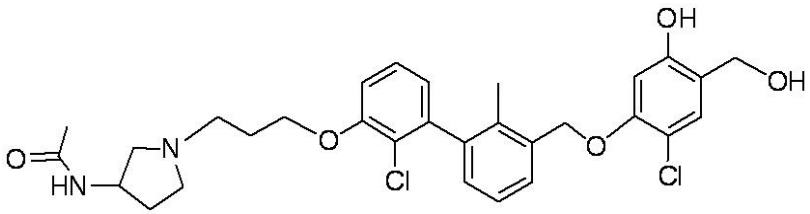
LC/MS 条件 E: ret time 1.42 分; m/e = 790 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.37 分; m/e = 790 $(M+H)^+$。

【０３９２】

実施例２０２０：Ｎ－（１－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）アセトアミド

【化２７４】



実施例２０１９から、前記の生成物もまた、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ

１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、１０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて分取ＬＣ／ＭＳで単離し、純粋な表題の化合物（７．８ｍｇ）を得た。

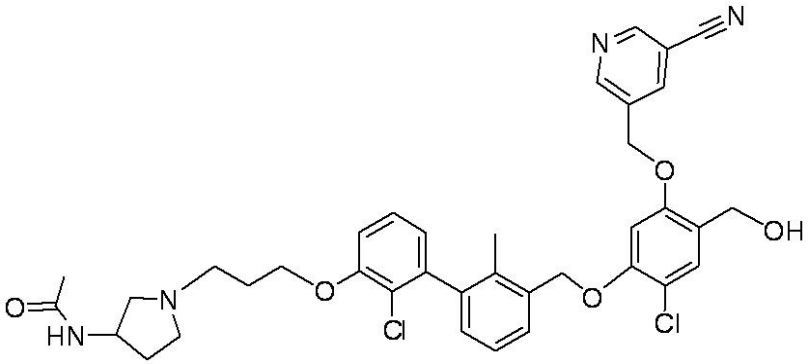
LC/MS 条件 E: ret time 1.58 分; m/e = 573 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.48 分; m/e = 573 $(M+H)^+$。

【０３９３】

実施例２０２１：Ｎ－（１－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）アセトアミド

【化２７５】



実施例２０１９から、前記の生成物もまた、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、１０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで単離し、純粋な表題の化合物（１１．８ｍｇ）を得た。

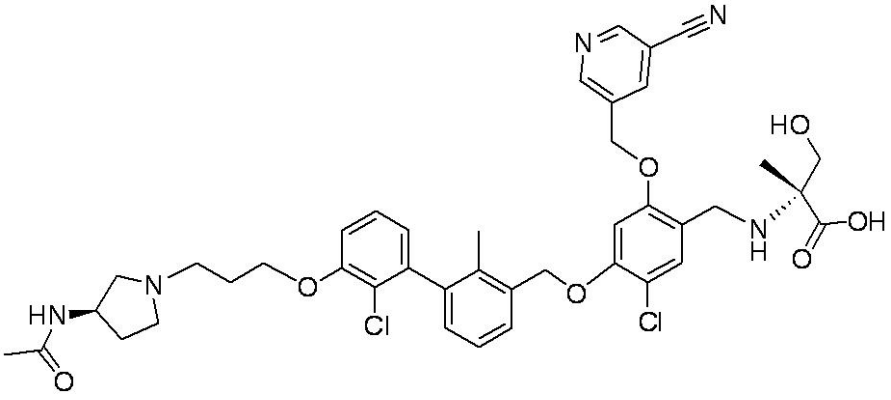
LC/MS 条件 E: ret time 1.76 分; m/e = 689 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.64 分; m/e = 689 $(M+H)^+$。

【０３９４】

実施例２０２２：（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－アセトアミドピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化２７６】



（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（１１．５ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．２ｍＬ）中の溶液に、（３Ｒ）－（＋）－３－アセトアミドピロリジン（２７ｍｇ、０．２１１ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１５μＬ、０．０８６ｍｍｏｌ）を加え、反応液を６５℃で１８加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題化合物（９．９ｍｇ、７９％）を得た。

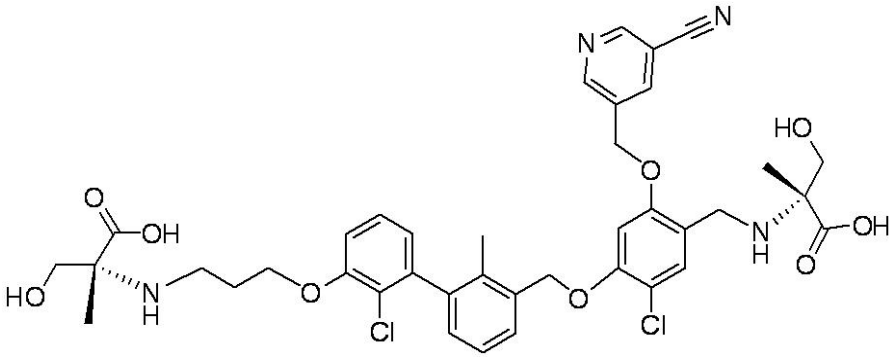
LC/MS 条件 E: ret time 1.48 分; m/e ＝ 790 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 2.83 分; m/e ＝ 790 $(M+H)^+$。

【０３９５】

実施例２０２３：（Ｒ）－２－（（３－（（３’－（（４－（（（（Ｒ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２－クロロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化２７７】



（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（１１．５ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．２ｍＬ）中の溶液に、２－メチル－Ｄ－セリン（２５ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１５μＬ、０．０８６ｍｍｏｌ）を加え、反応液を６５℃で１８加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１．３ｍｇ、８．６％）を得た。

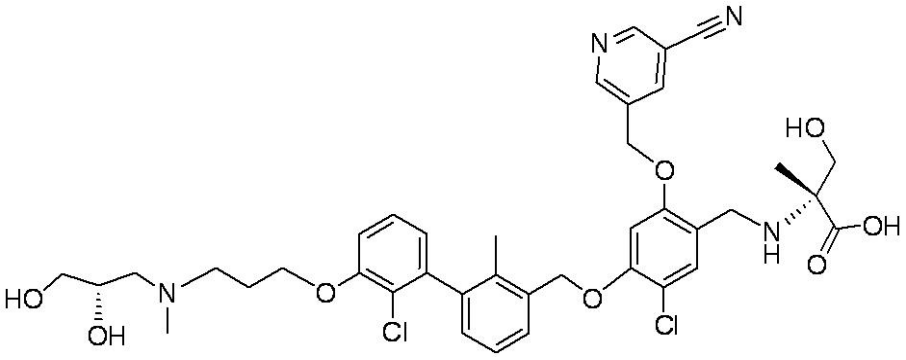
LC/MS 条件 E: ret time 1.67 分; m/e ＝ 781 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.73 分; m/e ＝ 781 $(M+H)^+$。

【０３９６】

実施例２０２４：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）（メチル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化２７８】



（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（１１．５ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．２ｍＬ）溶液に、（Ｓ）－３－（メチルアミノ）プロパン－１，２－ジオール（２２ｍｇ、０．２０９ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１５μＬ、０．０８６ｍｍｏｌ）を加え、反応液を６５℃で１８加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（２．４ｍｇ、１９．８％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (dd, J＝8.1, 1.8 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.57 － 7.49 (m, 2H), 7.41 － 7.34 (m, 1H), 7.29 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 7.15 － 7.09 (m, 2H), 6.85 (dd, J＝7.7, 1.5 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.30 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 4.15 (br d、J＝5.5 Hz, 2H), 3.92 (d, J＝12.1 Hz, 2H), 3.65 － 3.48 (m, 2H), 2.41 (dd, J＝12.5, 5.5 Hz, 1H), 2.28 (dd, J＝12.8, 6.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.91 (s, 9H), 1.23 (s, 3H).

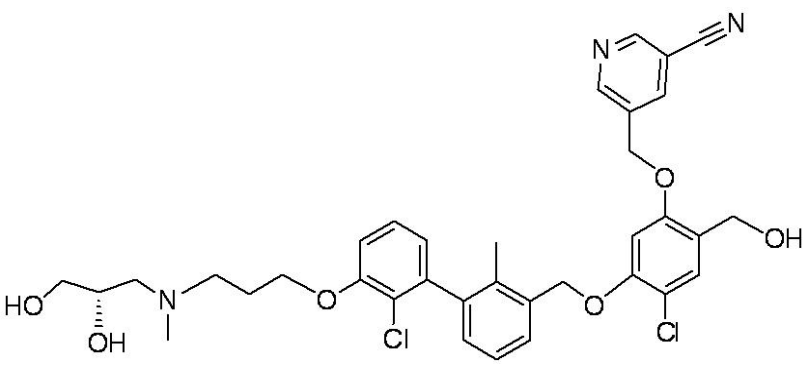
LC/MS 条件 E: ret time 1.73 分; m/e ＝ 767 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.73 分; m/e ＝ 767 $(M+H)^+$。

【０３９７】

実施例２０２５：（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）（メチル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２７９】



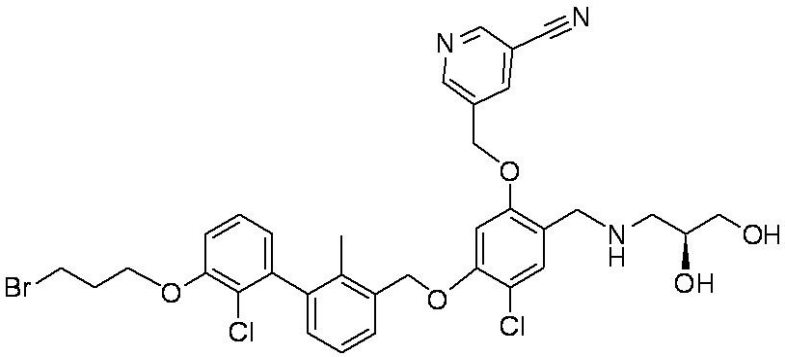
実施例２０２４から、前記の生成物もまた、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで単離

した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、１０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。当該物質を、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製し、純粋な表題の化合物をＴＦＡ塩（９．１ｍｇ）として得た。
LC/MS 条件 E: ret time 2.00 分; m/e = 666 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.99 分; m/e = 666 $(M+H)^+$。

【０３９８】

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

【化２８０】

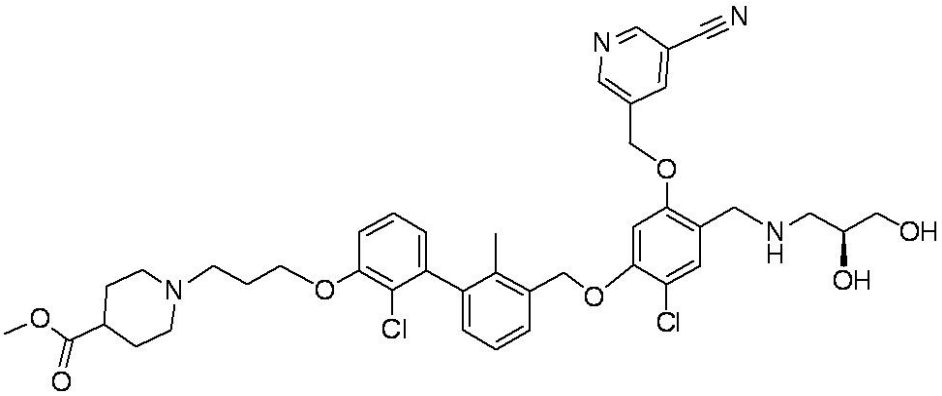


５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１２０ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）、および（Ｓ）－３－アミノプロパン－１，２－ジオール（５１ｍｇ、０．５６０ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（１．８ｍＬ）およびＥｔＯＨ（３．６ｍＬ）の混合物中の溶液に、酢酸（２１．５μＬ、０．３７６ｍｍｏｌ）および４Ａモレキュラー・シーブ（２ピース）を加えた。得られた溶液を室温で７５分間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中の１．０Ｍ（３７４μＬ、０．３７４ｍｍｏｌ）で、（５時間にわたり）滴下して処理した。添加が完了した後、反応液を室温で一晩穏やかに攪拌した。溶媒をN_2気流の下で留去し、粗生成物を精製を行うことなく「そのまま」直接、以下の実施例で用いた。LC/MS 条件 A: ret time 1.19 分; m/e = 714 $(M+H)^+$。

【０３９９】

実施例２０２７：（Ｓ）－メチル １－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピペリジン－４－カルボキシレート

【化２８１】



（Ｓ）－５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１６．７５ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．２ｍＬ）中の溶液に、メチル ４－ピペリジンカルボキシレート（４５．３μｌ、０．３３５ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２０μｌ、０．１１５ｍｍｏｌ）を加え、反応液を６５℃で１８加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（７．３ｍｇ、４０％）を得た。

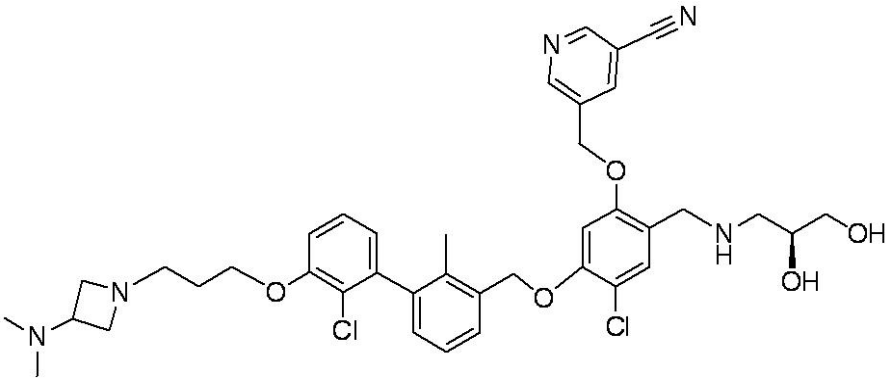
LC/MS 条件 E: ret time 1.69 分; m/e ＝777 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.41 分; m/e ＝ 777 $(M+H)^+$。

【０４００】

実施例２０２８：（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２８２】



（Ｓ）－５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１６．７５ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．２ｍＬ）中の溶液に、３－（ジメチルアミノ）アゼチジン ジヒドロクロライド（５７ｍｇ、０．３２９ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１００μＬ、０．５７３ｍｍｏｌ）を加え、反応

液を６５℃で１８加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題化合物（９．１ｍｇ、５１％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (dd, J＝17.4, 2.0 Hz, 2H), 8.46 － 8.37 (m, 1H), 7.53 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.41 － 7.33 (m, 2H), 7.30 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.16 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 7.13 － 7.09 (m, 2H), 6.85 (d, J＝6.2 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (d, J＝4.8 Hz, 2H), 4.17 － 4.05 (m, 2H), 3.67 (d, J＝4.0 Hz, 2H), 3.59 － 3.50 (m, 1H), 3.38 (s, 1H), 2.78 － 2.68 (m, 4H), 2.62 － 2.52 (m, 5H), 2.43 (dd, J＝11.7, 7.3 Hz, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.00 (s, 6H), 1.77 (quin, J＝6.6 Hz, 2H).

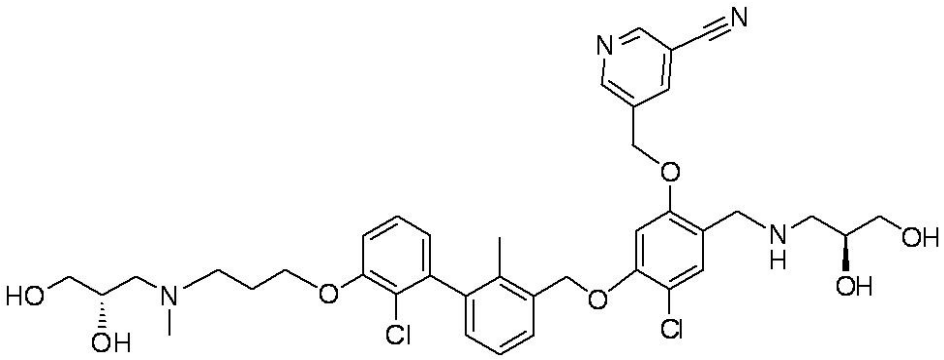
LC/MS 条件 E: ret time 1.87 分; m/e ＝ 734 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.69 分; m/e ＝ 734 $(M+H)^+$。

【０４０１】

実施例２０２９：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）（メチル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２８３】



（Ｓ）－５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１６．７５ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．２ｍＬ）中の溶液に、（Ｓ）－３－（メチルアミノ）プロパン－１，２－ジオール（３３ｍｇ、０．３１４ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２０μＬ、０．１１５ｍｍｏｌ）を加え、反応液を６５℃で１８加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（６．１ｍｇ、３５％）を得た。

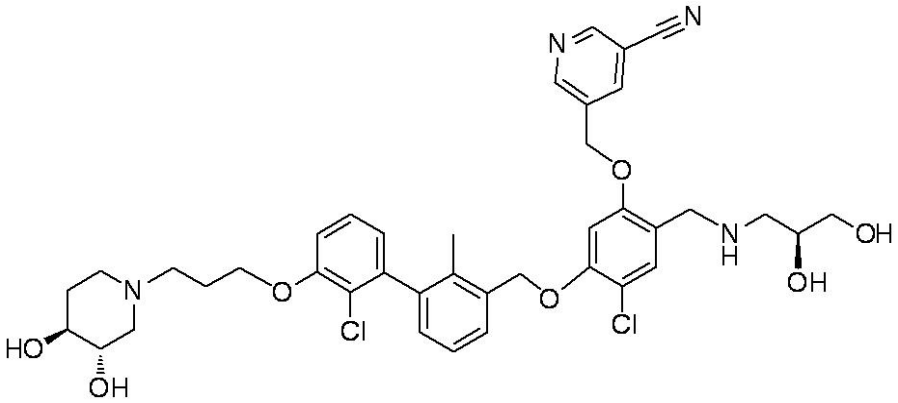
LC/MS 条件 E: ret time 1.83 分; m/e ＝ 739 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.75 分; m/e ＝ 739 $(M+H)^+$。

【０４０２】

実施例２０３０：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（３Ｓ，４Ｓ）－３，４－ジヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２８４】



（Ｓ）－５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１６．７５ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．２ｍＬ）中の溶液に、（３Ｓ，４Ｓ）－ピペリジン－３，４－ジオール、ＨＣｌ（４９ｍｇ、０．３１９ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１００μＬ、０．５７３ｍｍｏｌ）を加え、反応液を６５℃で１８加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１６．４ｍｇ、９０％）を得た。

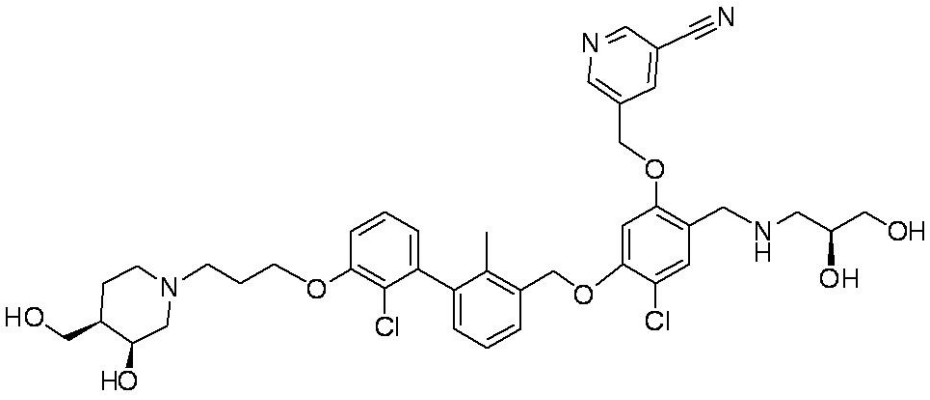
LC/MS 条件 E: ret time 1.87 分; m/e ＝ 751 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.76 分; m/e ＝ 751 $(M+H)^+$。

【０４０３】

実施例２０３１：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２８５】



（Ｓ）－５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１６．７５ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．２ｍＬ）中の溶液に、（３Ｓ，４

Ｒ）－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－３－オール、ＨＣｌ（５３ｍｇ、０．３１６ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１００μＬ、０．５７３ｍｍｏｌ）を加え、反応液を６５℃で１８加熱した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。当該物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、４０－８５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分でさらに分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（６．７ｍｇ、３７％）を得た。

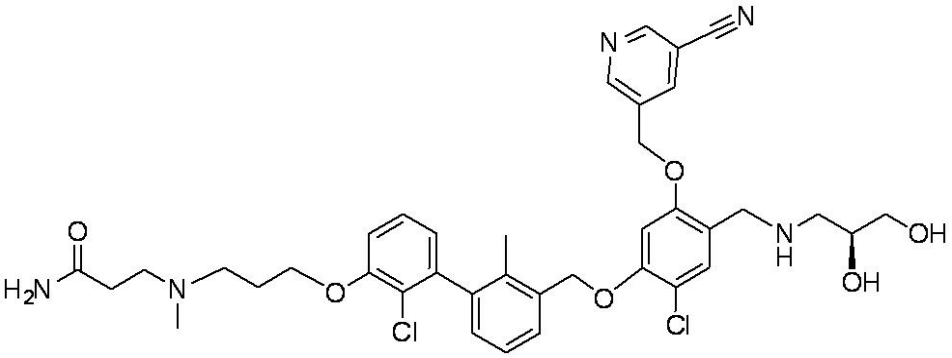
LC/MS 条件 E: ret time 2.00 分; m/e ＝ 765 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.33 分; m/e ＝ 765 $(M+H)^+$。

【０４０４】

実施例２０３２：（Ｓ）－３－（（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）（メチル）アミノ）プロパンアミド

【化２８６】



（Ｓ）－５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１６．７５ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．２ｍＬ）中の溶液に、３－（メチルアミノ）プロパンアミド（３５ｍｇ、０．３４３ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２２μＬ、０．１２６ｍｍｏｌ）を加え、反応液を６５℃で１８加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（４．４ｍｇ、２５％）を得た。

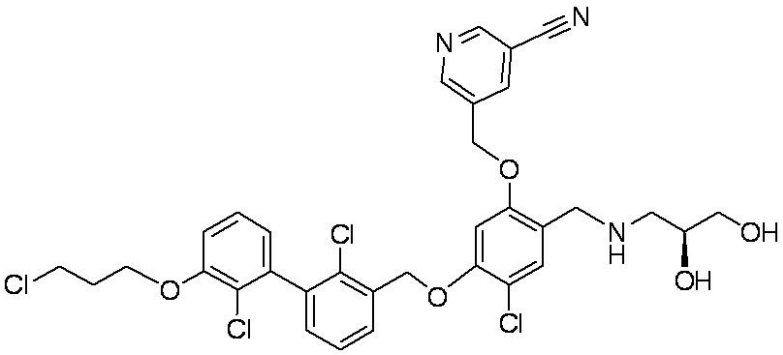
LC/MS 条件 E: ret time 1.84 分; m/e ＝ 736 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.79 分; m/e ＝ 736 $(M+H)^+$。

【０４０５】

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

【化２８７】



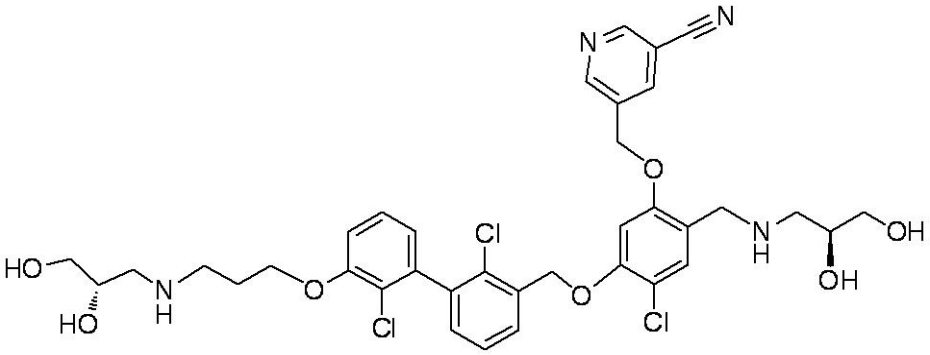
５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－クロロプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（４５ｍｇ、０．０７３ｍｍｏｌ）、および（Ｓ）－３－アミノプロパン－１，２－ジオール（２３．８ｍｇ、０．２６１ｍｍｏｌ）の、ＤＣＥ（１．０ｍＬ）およびＥｔＯＨ（０．７ｍＬ）の混合物中の溶液に、酢酸（１４μＬ、０．２４５ｍｍｏｌ）および３つの４Ａモレキュラー・シーブを加えた。得られた溶液を室温、N_2下で６０分間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（ＴＨＦ中に１．０Ｍ；０．１５ｍＬ、０．１５０ｍｍｏｌ）で、（２．５時間にわたり）滴下して処理した。添加が完了した後、反応液を窒素気流の下で留去した。粗生成物をメタノール（２ｍＬ）中に溶解させ、この物質の半分を精製を行わずに「そのまま」直接、実施例２０３３および２０３４のそれぞれにおいて用いた。

LC/MS 条件 A: ret time 1.16 分; m/e = 690 $(M+H)^+$。

【０４０６】

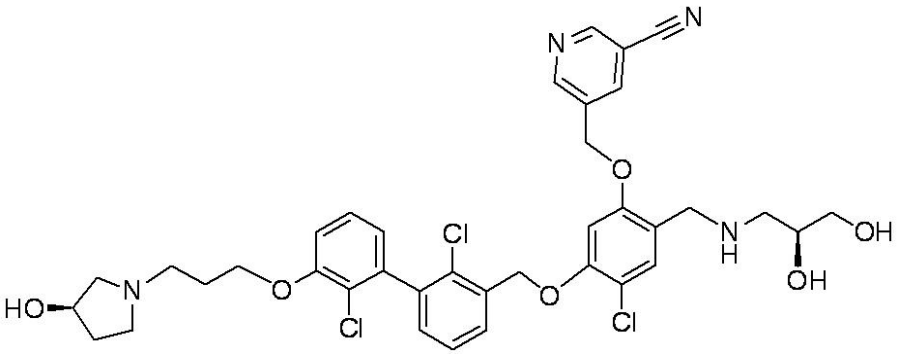
実施例２０３３：５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２８８】



（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－クロロプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２５ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の溶液に、（Ｓ）－３－アミノプロパン－１，２－ジオール（５５ｍｇ、０．６０４ｍｍｏｌ）、ヨウ化ナトリウム（１２ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４０μｌ、０．２２９ｍｍｏｌ）を加え、反応液を６５℃で２４時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５

アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１．７ｍｇ、６％）を得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.59 分; m/e = 745 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.50 分; m/e = 745 $(M+H)^+$。
【０４０７】
実施例２０３４：５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル
【化２８９】



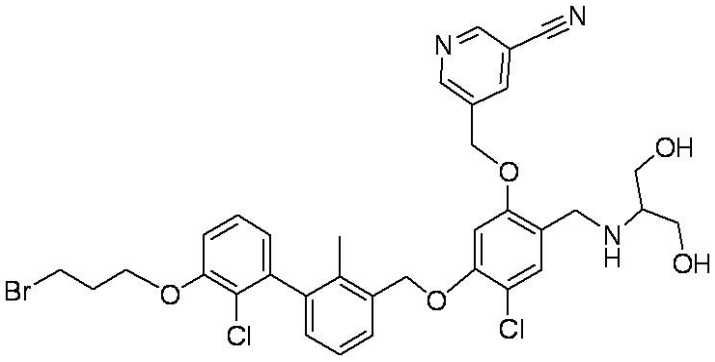
（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－クロロプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２５ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の溶液に、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌ（６０ｍｇ、０．４８６ｍｍｏｌ）、ヨウ化ナトリウム（１２ｍｇ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（９０μｌ、０．５１５ｍｍｏｌ）を加え、反応液を６５℃で２４時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（５．３ｍｇ、１８％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.97 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.72 (d, J＝7.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 7.41 － 7.36 (m, 2H), 7.33 (d, J＝6.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J＝8.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.93 － 6.86 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.23 － 4.07 (m, 4H), 3.69－3.66 (m, 2H), 2.70 (dd, J＝9.6, 6.3 Hz, 1H), 2.61 － 2.50 (m, 6H), 2.46 － 2.39 (m, 2H), 2.32 (dd, J＝9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.02 － 1.91 (m, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.58 － 1.49 (m, 1H).
LC/MS 条件 E: ret time 1.63 分; m/e = 741 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.53 分; m/e = 741 $(M+H)^+$。
【０４０８】
実施例２０３５から２１２３および実施例２２７８から２３８５は、以下に記載されるように合成した。実施例２００１から２０３４について列挙したＬＣ／ＭＳ条件ＡからＦおよび条件Ｇを、これらの実施例に用いた。
ＬＣ／ＭＳ条件Ｇ：
カラム＝Ｗａｔｅｒｓ Ａｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ
開始％Ｂ＝０；終了％Ｂ＝１００

勾配時間＝２分；停止時間＝３分
流速＝０．８ｍＬ／分；波長＝２２０ｎｍまたは２５４ｎｍ
溶媒Ａ＝１０％ＭｅＯＨ／９０％水／０．１％ＴＦＡ
溶媒Ｂ＝９０％ＭｅＯＨ／１０％水／０．１％ＴＦＡ
オーブン温度＝０℃

【０４０９】

中間体：５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２９０】



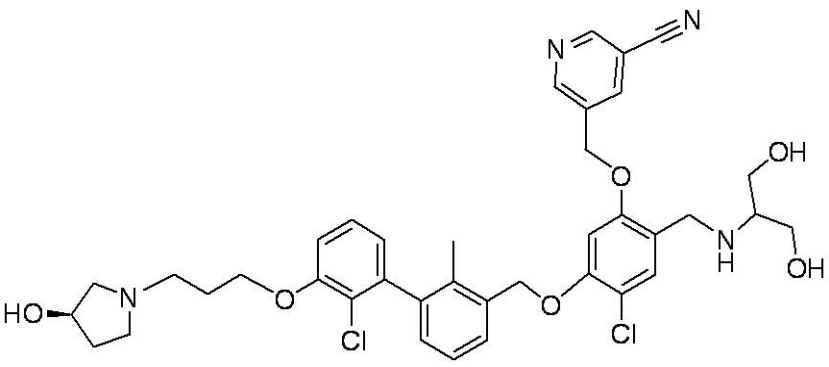
乾燥した２５ｍＬの丸底フラスコに、N_2下で、５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（８０ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）、２－アミノ－１，３－プロパンジオール（３４ｍｇ、０．３７３ｍｍｏｌ）、１，２－ジクロロエタン（１．２ｍＬ）、ＥｔＯＨ（２．４ｍＬ）および２－３ピースの４Ａシーブを加えた。反応液を酢酸（１４．３μＬ、０．２５０ｍｍｏｌ）で処理し、１時間室温で攪拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中の１．０Ｍ（２５０μＬ、０．２５０ｍｍｏｌ）で、（２．５時間かけて）滴下して処理した。添加が完了した後、反応液を室温で１．５時間攪拌し、溶媒をN_2気流の下で留去した。粗生成物をメタノール（４．０ｍＬ）中に溶解させ、精製を行うことなく「そのまま」直接、以下の反応に用いた。

LC/MS 条件 A: ret time 1.19 分; m/e = 714 $(M+H)^+$。

【０４１０】

実施例２０３５：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２９１】



５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２２．２５ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）中の溶液に、（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン ヒドロクロライド（５５ｍｇ、０．４４５ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１００μＬ、０．５７３ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を$Ｎ_2$で簡潔に通気し、栓をし、６５℃で１８時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１６．１ｍｇ、７１％）を得た。

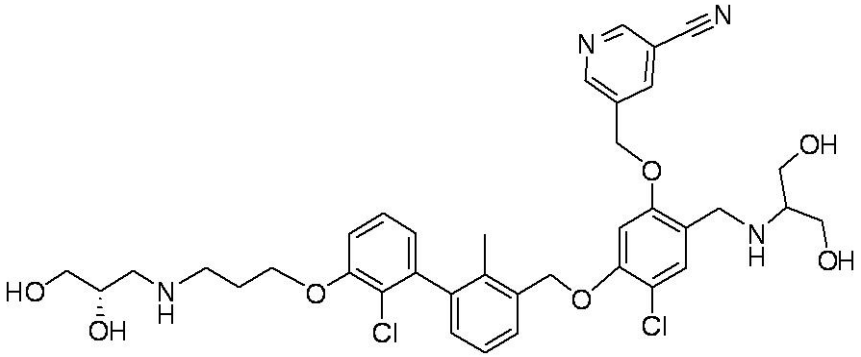
LC/MS 条件 E: ret time 1.45 分; m/e = 721 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.64 分; m/e = 721 $(M+H)^+$。

【０４１１】

実施例２０３６：（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２９２】



５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２２．２５ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ溶液に、（Ｓ）－３－アミノプロパン－１，２－ジオール（４０ｍｇ、０．４３９ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２５μＬ、０．１４３ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を$Ｎ_2$で簡潔に通気し、栓をして、６５℃の砂浴で１８時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（８．９ｍｇ、３９％）を得た。

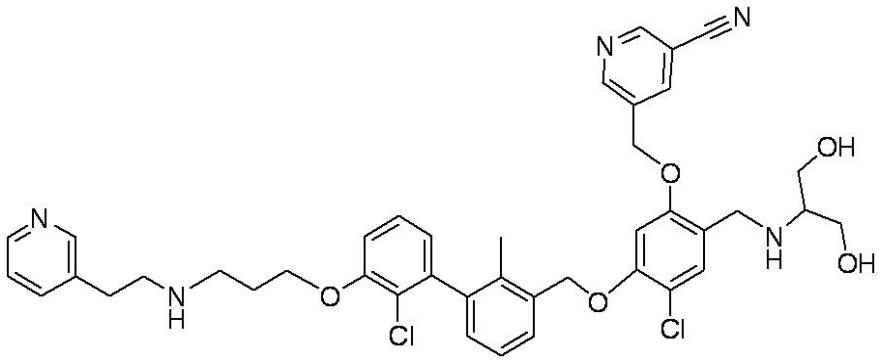
LC/MS 条件 E: ret time 1.38 分; m/e = 725 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.58 分; m/e = 725 $(M+H)^+$。

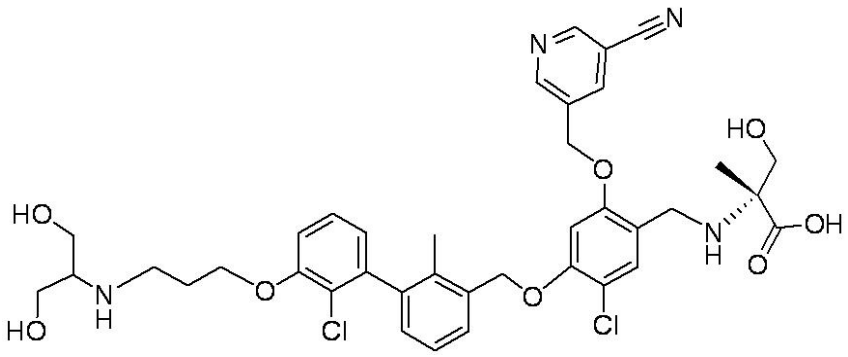
【０４１２】

実施例２０３７：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－２－メチル－３’－（３－（（２－（ピリジン－３－イル）エチル）アミノ）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル

）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル
【化２９３】



５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２２．２５ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ中の溶液に、３－（２－アミノエチル）ピリジン（５５μＬ、０．４６８ｍｍｏｌ）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２５μＬ、０．１４３ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で短時間通気し、栓をして６５℃の砂浴で１８時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１６．６ｍｇ、６８％）を得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.52 分; m/e = 756 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.50 分; m/e = 756 $(M+H)^+$。
【０４１３】
実施例２０３８：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸
【化２９４】



（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（１１．５ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）中の溶液に、２－アミノ－１，３－プロパンジオール（２２ｍｇ、０．２４１ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２０μＬ、０．１１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をＮ

$_2$で短時間通気し、栓をして６５℃で１８時間加熱した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１５－７５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。物質を、以下の条件：ラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製し、表題の化合物をＴＦＡ塩（２．７ｍｇ、１７％）として得た。

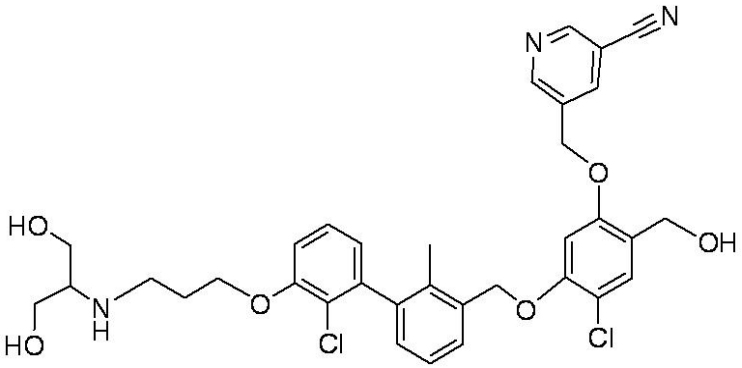
LC/MS 条件 E: ret time 1.33 分; m/e = 753 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.57 分; m/e = 753 $(M+H)^+$。

【０４１４】

実施例２０３９：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２９５】



実施例２０３８から、前記の生成物をまた、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１５－７５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで単離し、表題化合物（６．１ｍｇ、５８％）を得た。

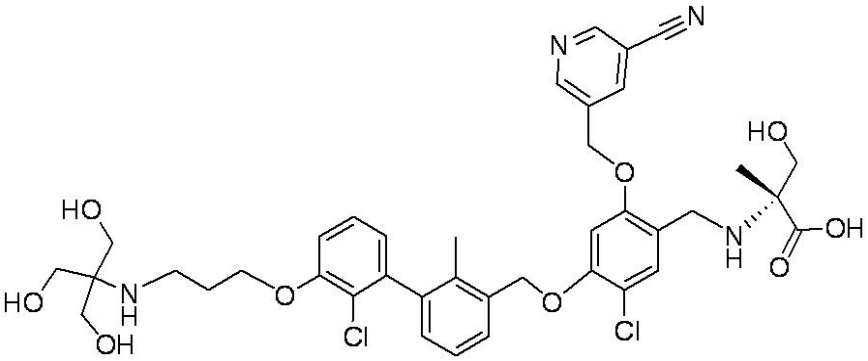
LC/MS 条件 E: ret time 1.62 分; m/e = 652 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.60 分; m/e = 652 $(M+H)^+$。

【０４１５】

実施例２０４０：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化２９６】



（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（１１．５ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ中の溶液に、トリス（ヒドロキシメチル）アミノメタン（２４μＬ、０．２６７ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２０μＬ、０．１１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で短時間通気し、６５℃で３６時間加熱した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、１０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分（１．７ｍｇ、１３％）。

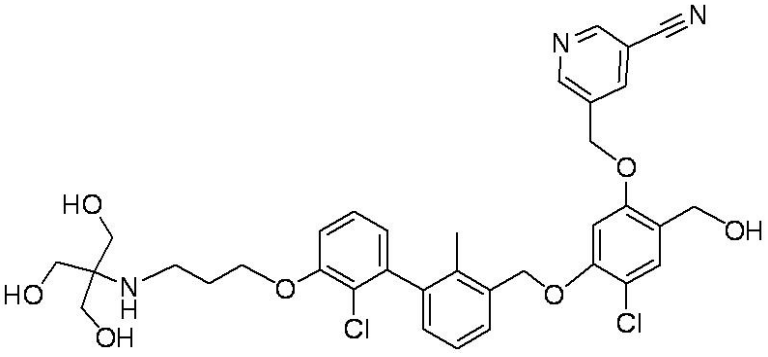
LC/MS 条件 E: ret time 1.62 分; m/e = 652 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.60 分; m/e = 652 $(M+H)^+$。

【０４１６】

実施例２０４１：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２９７】



実施例２０４０から、前記の生成物はまた、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、１０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで単離し、表題の化合物（８．６ｍｇ、７７％）を得た。

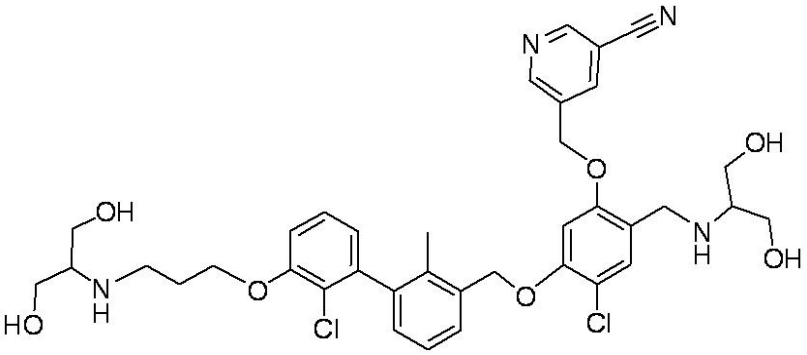
LC/MS 条件 E: ret time 1.60 分; m/e = 682 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.59 分; m/e ＝ 682 $(M+H)^+$。

【０４１７】

実施例２０４２：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化２９８】



５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２２．２５ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）中の溶液に、２－アミノ－１，３－プロパンジオール（４０ｍｇ、０．４３９ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２５μＬ、０．１４３ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で短時間通気し、６５℃で１８時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（８．６ｍｇ、３５％）を得た。

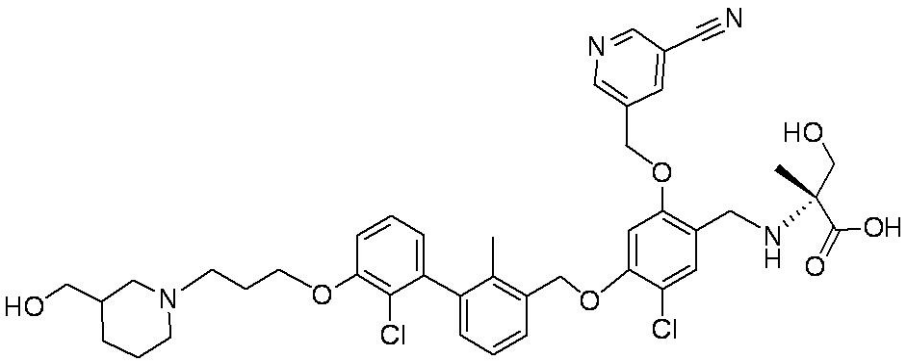
LC/MS 条件 E: ret time 1.34 分; m/e ＝ 725 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.31 分; m/e ＝ 725 $(M+H)^+$。

【０４１８】

実施例２０４３：（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化２９９】



（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチ

ル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（１１．５ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）中の溶液に、３－ピペリジンメタノール（２５ｍｇ、０．２１７ｍｍｏｌ）、次いでＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２０μＬ、０．１１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で短時間通気し、６５℃の砂浴で１８時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－８０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（９．４ｍｇ、７０％）を得た。

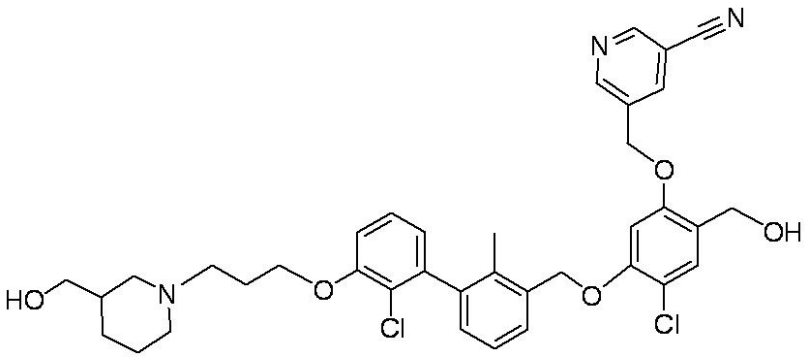
LC/MS 条件 E: ret time 1.41 分; m/e = 777 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.69 分; m/e = 777 $(M+H)^+$。

【０４１９】

実施例２０４４：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３００】



実施例２０４３から、前記の生成物はまた、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－８０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで単離し、表題の化合物（１４．２ｍｇ）を得た。

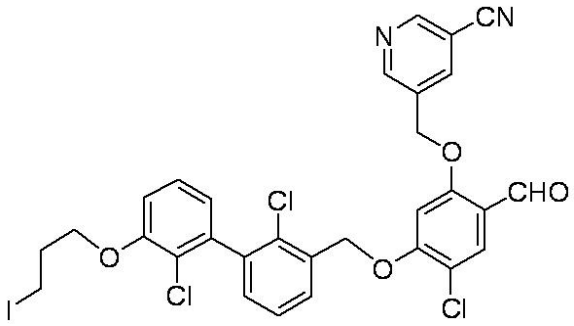
LC/MS 条件 E: ret time 1.74 分; m/e = 676 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 2.00 分; m/e = 676 $(M+H)^+$。

【０４２０】

中間体：５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－ヨードプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３０１】

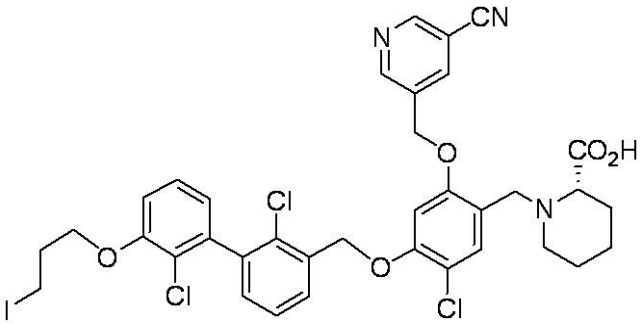


５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－クロロプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１１５ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）のアセトン－ｄ６（２ｍＬ）中の溶液を、ヨウ化ナトリウム（２００ｍｇ、１．３３４ｍｍｏｌ）で処理し、室温で３時間攪拌し、次いで６５℃で１時間加熱した。反応液を室温で１８時間攪拌し、次いでさらにヨウ化ナトリウム（２３５ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）を加え、反応液を６５℃で３時間加熱した。反応液を槽から取り出し、室温で８０時間攪拌した。反応液を次いで、６５℃で７時間加熱し、冷却し、濾過し、溶媒をN_2気流下で留去した。残留物をジクロロメタン（１０ｍＬ）中に取り込み、１時間攪拌し、濾過し、乾燥するまで留去し、表題の化合物（１３５ｍｇ）を得て、これを「そのまま」精製なしで次の反応に用いた。
LC/MS 条件 A: ret time 1.6 分; m/e ＝ 707 $(M+H)^+$。

【０４２１】

中間体：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－ヨードプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化３０２】



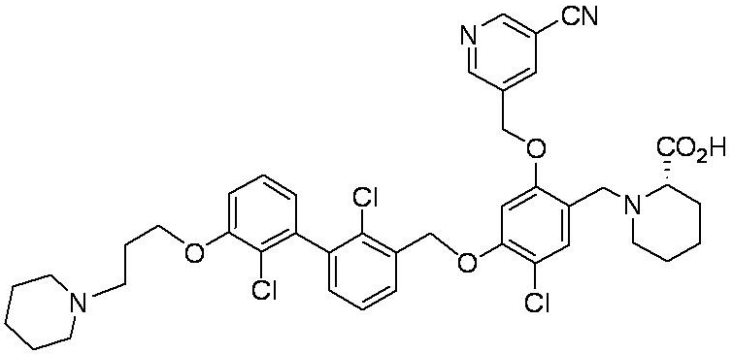
５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－ヨードプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１３５ｍｇ、０．１９１ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸（５０ｍｇ、０．３８７ｍｍｏｌ）のジクロロエタン（２ｍＬ）およびエタノール（１．４ｍＬ）中の混合物を、氷酢酸（２０μｌ、０．３４９ｍｍｏｌ）、４Ａ活性化モレキュラー・シーブで処理し、室温で４５分間攪拌した。反応液を次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１Ｍ（４００μｌ、０．４００ｍｍｏｌ）で、（３時間にわたり）滴下して処理した。溶媒を穏やかなN_2気流下で留去し、粗製の表題の化合物をＭｅＯＨ（４ｍＬ）中に再溶解し、精製せずに「そのまま」直接次の反応に用いた。
LC/MS 条件 A: ret time 1.26 分; m/e ＝ 822 $(M+H)^+$。

【０４２２】

実施例２０４５：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル

）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化３０３】



（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－ヨードプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（３７ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．０ｍＬ）中の溶液に、ピペリジン（７５μＬ、０．７５９ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で短時間通気し、栓をして、６５℃で７５分加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、２８－７８％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（８．４ｍｇ、２２％）を得た。

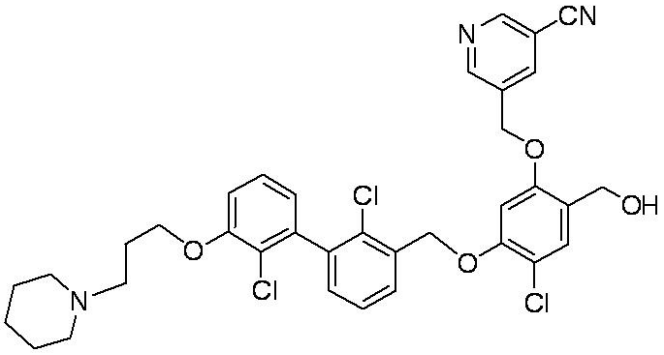
LC/MS 条件 E: ret time 1.49 分; m/e = 777 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.62 分; m/e = 777 $(M+H)^+$。

【０４２３】

実施例２０４６：５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３０４】



実施例２０４５から、前記の生成物はまた、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、２８－７８％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで単離し、表題の化合物（５．２ｍｇ、１６％）を得た。

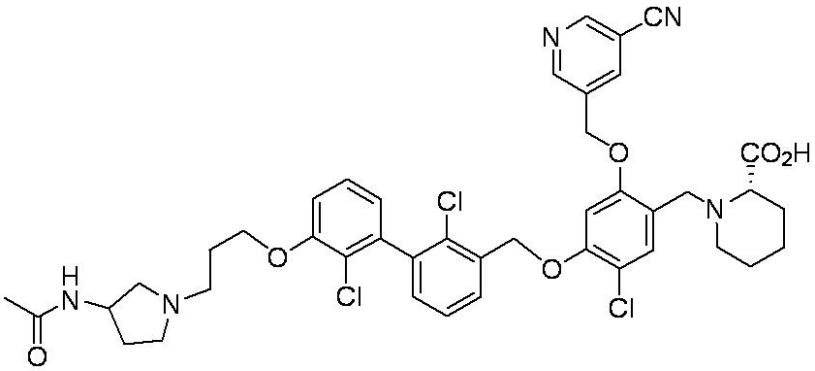
LC/MS 条件 E: ret time 1.80 分; m/e = 666 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.88 分; m/e ＝ 666 $(M+H)^+$。

【０４２４】

実施例２０４７：（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（３－アセトアミドピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化３０５】



（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－ヨードプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（３７ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．０ｍＬ）中の溶液に、Ｎ－（ピロリジン－３－イル）アセトアミド（４０ｍｇ、０．３１２ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４０μＬ、０．２２９ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で短時間通気し、６５℃で３時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２２－６２％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１０．９ｍｇ、２８％）を得た。

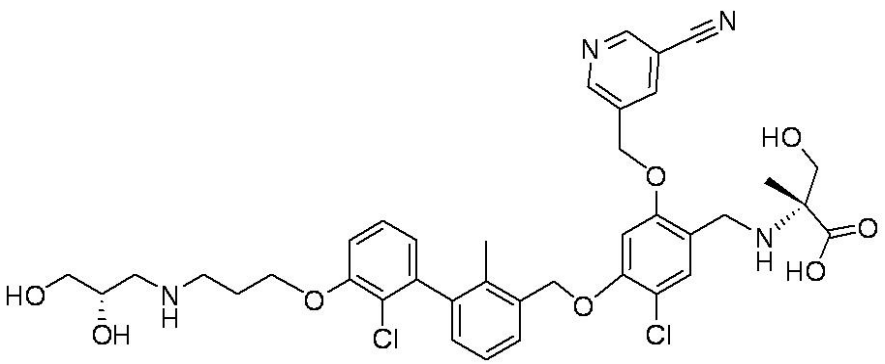
LC/MS 条件 E: ret time 1.43 分; m/e ＝ 820 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.54 分; m/e ＝ 820 $(M+H)^+$。

【０４２５】

実施例２０４８：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化３０６】



（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチ

ル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（２９ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）中の溶液に、（Ｓ）－３－アミノ－１，２－プロパンジオール（６５ｍｇ、０．７１３ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４０μＬ、０．２２９ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を$Ｎ_2$で短時間通気し、栓をして、６５℃の砂浴に８．７５時間設置した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、５－４５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（７．４ｍｇ、２３％）を得た。

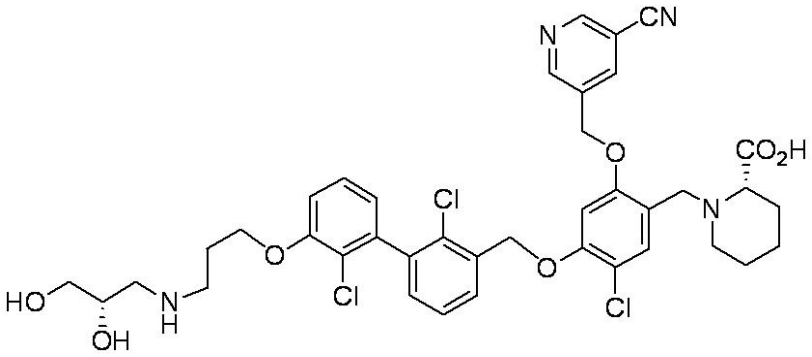
LC/MS 条件 E: ret time 1.47 分; m/e = 753 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.44 分; m/e = 753 $(M+H)^+$。

【０４２６】

実施例２０４９：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ピペリジン－２－カルボン酸

【化３０７】



（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－ヨードプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（３７ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－３－アミノプロパン－１，２－ジオール（３５ｍｇ、０．３８４ｍｍｏｌ）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４０μｌ、０．２２９ｍｍｏｌ）の溶液を、６５℃で３．５時間加熱し、次いで４５℃で１８時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（５．６ｍｇ、１５％）を得た。

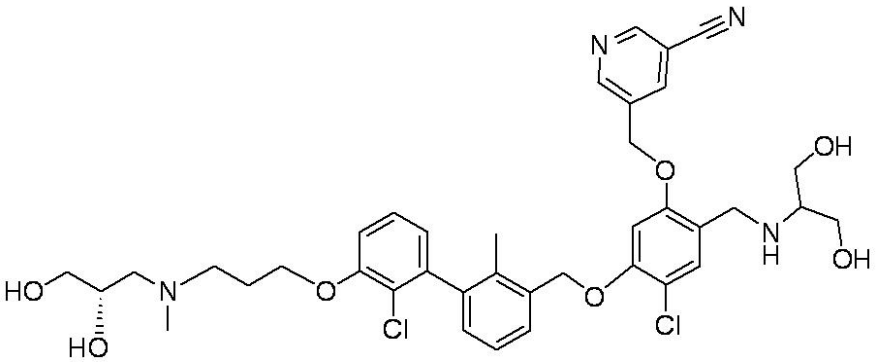
LC/MS 条件 E: ret time 1.91 分; m/e = 783 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 2.12 分; m/e = 783 $(M+H)^+$。

【０４２７】

実施例２０５０：（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）（メチル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３０８】



５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２２．３ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）中の溶液に、（Ｓ）－３－（メチルアミノ）プロパン－１，２－ジオール（４５ｍｇ、０．４２８ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２５μＬ、０．１４３ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を$Ｎ_2$で通気して、栓をして６５℃で１８時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、純粋な表題の化合物を得た（１５．６ｍｇ、６７％）。

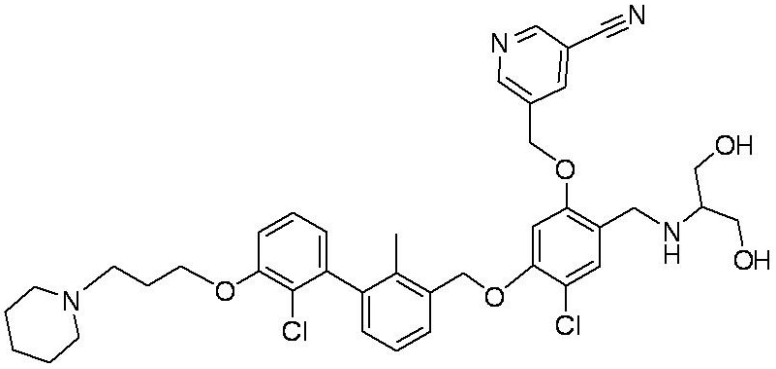
LC/MS 条件 E: ret time 1.45 分; m/e ＝ 739 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.43 分; m/e ＝ 739 $(M+H)^+$。

【０４２８】

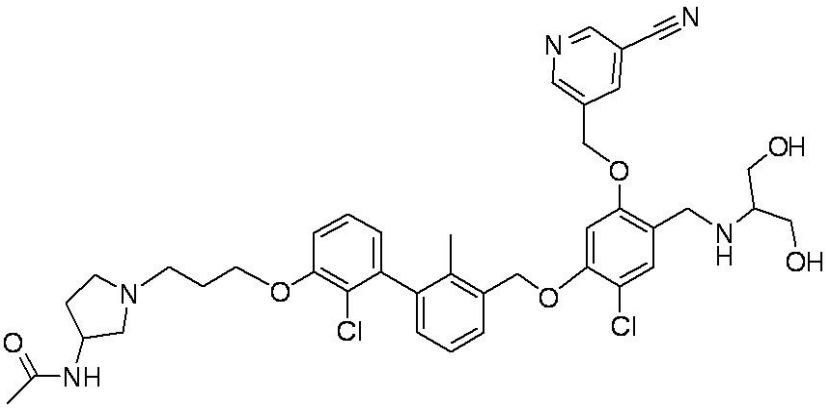
実施例２０５１：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－２－メチル－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３０９】



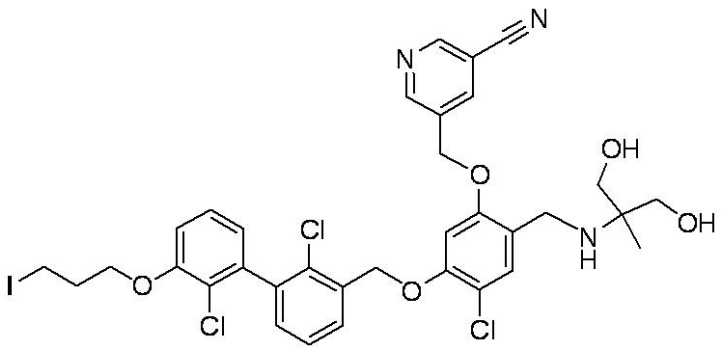
５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２２．３ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）中の溶液に、ピペリジン（０．０８１ｍＬ、０．８２２ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を$Ｎ_2$で通気し、栓をして、６５℃で１８時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５

アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（４．９ｍｇ、２１％）を得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.59 分; m/e ＝ 719 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.54 分; m/e ＝ 719 $(M+H)^+$。
【０４２９】
実施例２０５２：Ｎ－（１－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）アセトアミド
【化３１０】



５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２２．３ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）中の溶液に、３－アセトアミドピロリジン（５２ｍｇ、０．４０６ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２５μＬ、０．１４３ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で短時間通気し、栓をして、℃で１８時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（８．７ｍｇ、３７％）を得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.53 分; m/e ＝ 762 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.45 分; m/e ＝ 762 $(M+H)^+$。
【０４３０】
中間体：５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－ヨードプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３１１】

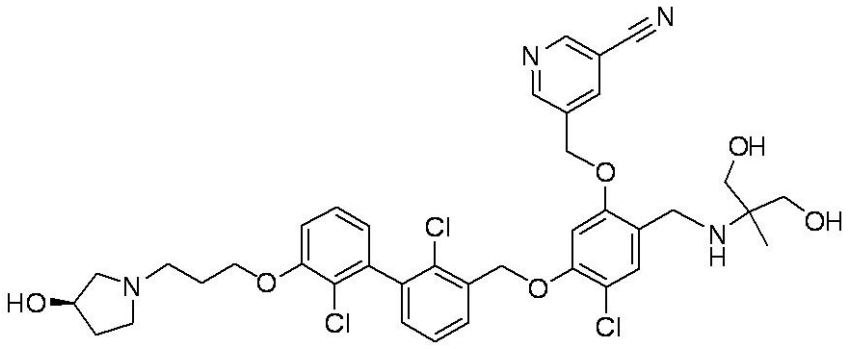


５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－ヨードプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（５０ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）の$ClCH_2CH_2Cl$（５５０μＬ）およびＥｔＯＨ（３８５μＬ）の混合物中の溶液に、２－アミノ－２－メチルプロパン－１，３－ジオール（２４ｍｇ、０．２２８ｍｍｏｌ）、酢酸（１２μＬ、０．２１０ｍｍｏｌ）および活性化４Ａモレキュラー・シーブを加えた。反応液をN_2で短時間通気し、室温で１時間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（１４０μＬ、０．１４０ｍｍｏｌ）で、（４時間にわたり）滴下して処理した。添加が完了した後、溶媒を穏やかなN_2気流で留去し、粗製の表題の化合物をＭｅＯＨ（４ｍＬ）中に再溶解させ、精製を行わずに「そのまま」直接、次の反応に用いた。
LC/MS 条件 A: ret time 1.23 分; m/e = 796 $(M+H)^+$。

【０４３１】

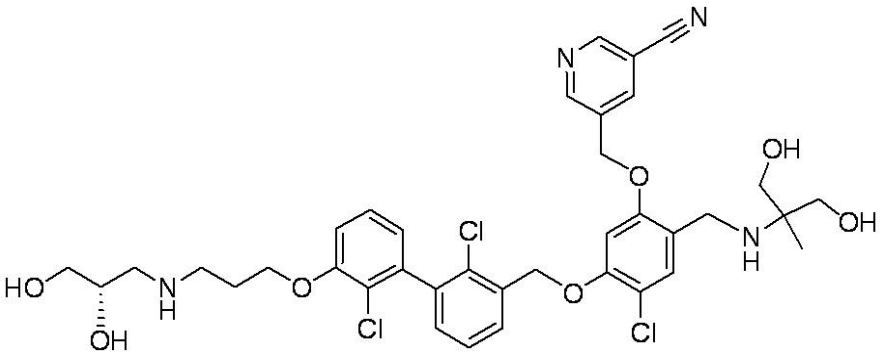
実施例２０５３：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３１２】

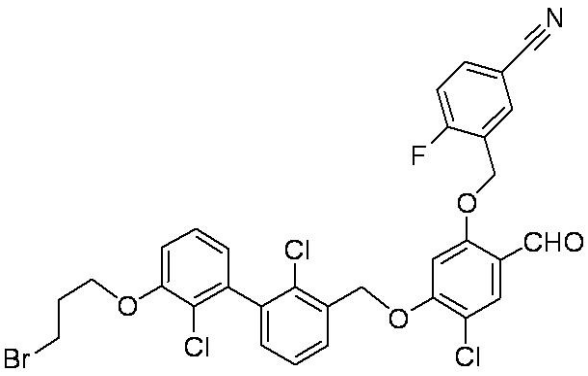


５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－ヨードプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２８．２ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）のメタノール（１．０ｍＬ）中の溶液に、（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン ヒドロクロライド（６５ｍｇ、０．５２６ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１２０μＬ、０．６８７ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で通気し、栓をして、６５℃で３時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１１．７ｍｇ、４３％）を得た。

LC/MS 条件 E: ret time 1.46 分; m/e = 755 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.45 分; m/e = 755 $(M+H)^+$。
【０４３２】
実施例２０５４：（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル
【化３１３】



５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－ヨードプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２８．２ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）のメタノール（１．０ｍＬ）中の溶液に、（Ｓ）－３－アミノ－１，２－プロパンジオール（４５ｍｇ、０．４９４ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３０μＬ、０．１７２ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で通気し、栓をして、６５℃の油浴で３時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（９．４ｍｇ、３４％）を得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.46 分; m/e = 755 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.45 分; m/e = 755 $(M+H)^+$。
【０４３３】
中間体：３－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）－４－フルオロベンゾニトリル
【化３１４】



N_2下、乾燥した２ドラムの反応バイアルに、４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ

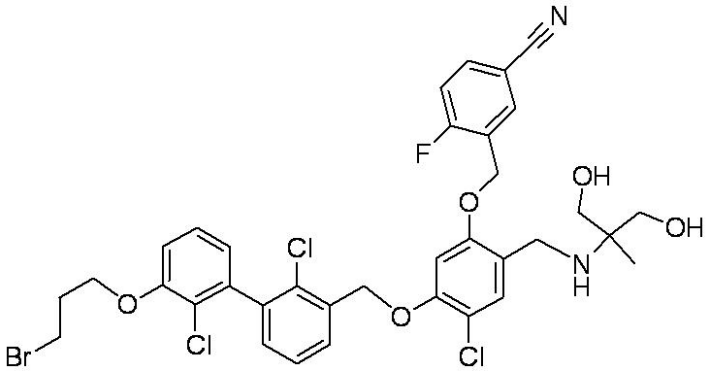
）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（４５ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（５４ｍｇ、０．１６６ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（５００μＬ）を加えた。得られた黄色の溶液をN_2で短時間通気し、栓をし、室温で２分間攪拌し、次いで３－（ブロモメチル）－４－フルオロベンゾニトリル（２３ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）で処理した。反応液をN_2で通気し、栓をして、室温で１時間攪拌した。溶媒を穏やかなN_2気流下で留去し、残留物を１，２－ジクロロエタンで処理した。不溶性固形物を濾過し、表題の化合物を含む濾液を、精製を行わず「そのまま」直接、次の反応に用いた。

LC/MS 条件 A: ret time 1.64 分; m/e = 676 $(M+H)^+$。

【０４３４】

中間体：３－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－４－フルオロベンゾニトリル

【化３１５】



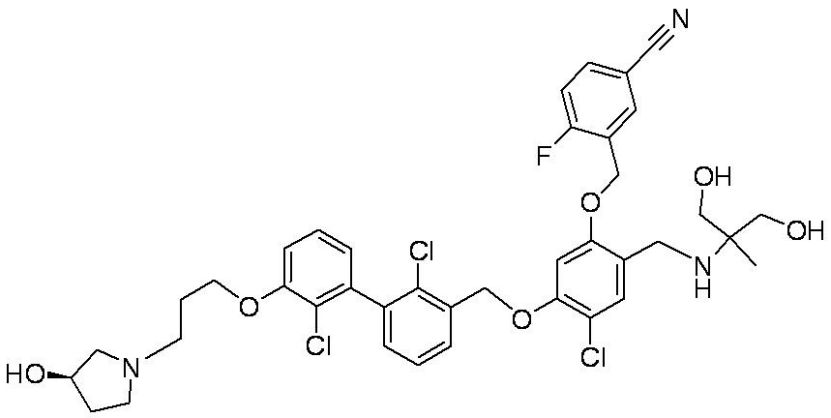
３－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）－４－フルオロベンゾニトリル（５６ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン（１．５ｍＬ）中の溶液に、２－アミノ－２－メチル－１，３－プロパンジオール（２６ｍｇ、０．２４７ｍｍｏｌ）、エタノール（１．０ｍＬ）、酢酸（１５μＬ、０．２６２ｍｍｏｌ）および４Ａモレキュラー・シーブを加えた。反応液をN_2で通気し、栓をして、室温で１時間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中の１．０Ｍ（２１６μＬ、０．２１６ｍｍｏｌ）を、（２．７５時間にわたり）滴下して処理した。滴下が完了した後、溶媒をN_2の穏やかな気流の下で留去し、これを精製を行うことなく「そのまま」次の反応に用いた。

LC/MS 条件 A: ret time 1.26 分; m/e = 765 $(M+H)^+$。

【０４３５】

実施例２０５５：（Ｒ）－３－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－４－フルオロベンゾニトリル

【化３１６】



３－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－４－フルオロベンゾニトリルのＭｅＯＨ溶液に、（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン ヒドロクロライド（１２５ｍｇ、１．０１１ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２２５μＬ、１．２８８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を$Ｎ_2$で短時間通気し、栓をし、６５℃で２．５時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１８分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題化合物（４１．４ｍｇ、６４％）を得た。

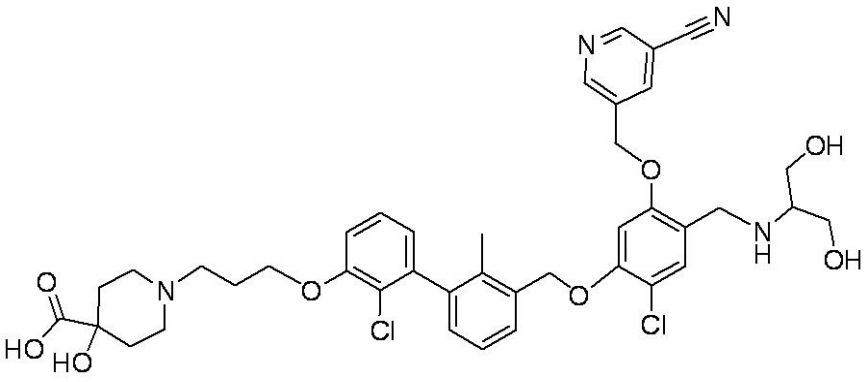
LC/MS 条件 E: ret time 1.57 分; m/e ＝ 772 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.51 分; m/e ＝ 772 $(M+H)^+$。

【０４３６】

実施例２０５６：１－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸

【化３１７】



５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２２．３ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．２ｍＬ）中の溶液に、４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸 ヒドロクロライド（７０ｍｇ、０．３８５ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１００μＬ、０．５７３ｍｍｏｌ）を加え

た。反応液をN_2で通気し、栓をして、６５℃で３時間加熱した。さらなる分量のＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３５μＬ、０．１９７ｍｍｏｌ）、ＨＰＬＣグレードの水（１５０μＬ）およびＤＭＦ（５００μＬ）を加えて、反応液を７０℃で１８時間加熱した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。物質を、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製し、表題の化合物をＴＦＡ塩（３．４ｍｇ、１４％）として得た。

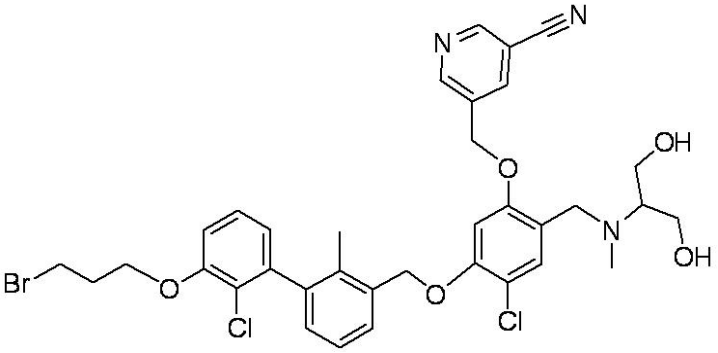
LC/MS 条件 E: ret time 1.43 分; m/e ＝ 779 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.40 分; m/e ＝ 779 $(M+H)^+$。

【０４３７】

中間体：５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３１８】



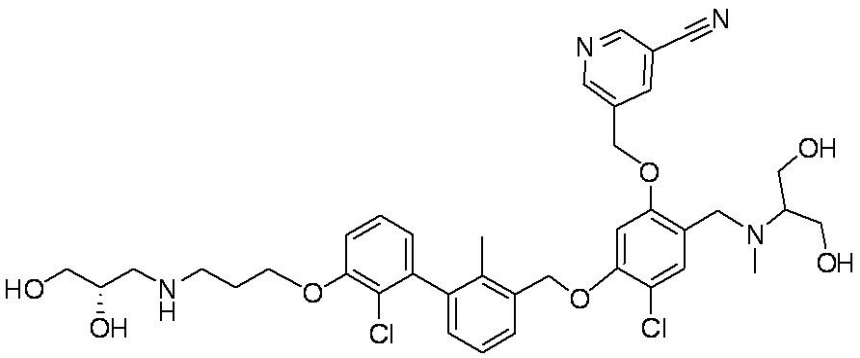
５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２２．３ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）中の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２２μＬ、０．１２６ｍｍｏｌ）、次いでヨードメタン（４μＬ、０．０６４ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で通気し、栓をして４５℃で７５分間加熱した。さらなる分量のＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１１μＬ、０．０６３ｍｍｏｌ）およびヨードメタン（１２μＬ、０．１９２ｍｍｏｌ）を加え、反応液を６５℃で１時間加熱し、次いで室温で１８時間攪拌した。溶媒を穏やかなN_2気流下で留去し、粗製の表題の化合物を精製を行うことなく「そのまま」次の反応に用いた。

LC/MS 条件 A: ret time 1.21 分; m/e ＝ 728 $(M+H)^+$。

【０４３８】

実施例２０５７ （Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３１９】



５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２２．７ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）中の溶液に、（Ｓ）－３－アミノ－１，２－プロパンジオール（３５ｍｇ、０．３８４ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３０μＬ、０．１７２ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で短時間通気し、栓をして、６５℃で３時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１０．６ｍｇ、４６％）を得た。

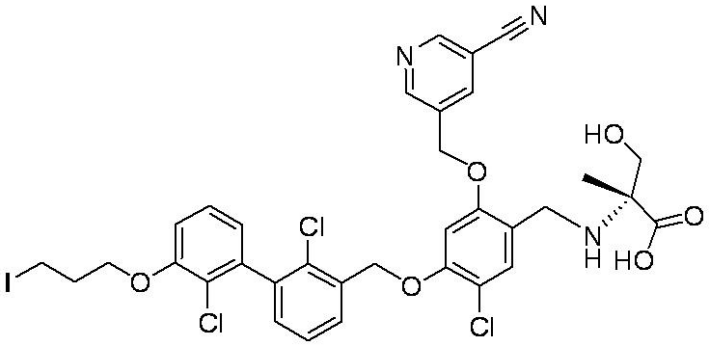
LC/MS 条件 E: ret time 1.43 分; m/e ＝ 739 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.37 分; m/e ＝ 739 $(M+H)^+$。

【０４３９】

中間体：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－ヨードプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化３２０】



５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－ヨードプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１８２．２ｍｇ、０．２５７ｍｍｏｌ）の$ClCH_2CH_2Cl$（２．７ｍＬ）およびエタノール（５．４ｍＬ）中の溶液に、２－メチル－ｄ－セリン（９２ｍｇ、０．７７２ｍｍｏｌ）、酢酸（３０μＬ、０．５２４ｍｍｏｌ）および４Ａモレキュラー・シーブを加えた。反応液をN_2で十分に通気し、栓をして、室温で１時間（１ｈａｎｄ）攪拌し、次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中の１．０Ｍ（５１５μＬ、０．５１５ｍｍｏｌ）を、（６．５時間にわたり）滴下して処理した。滴下の過

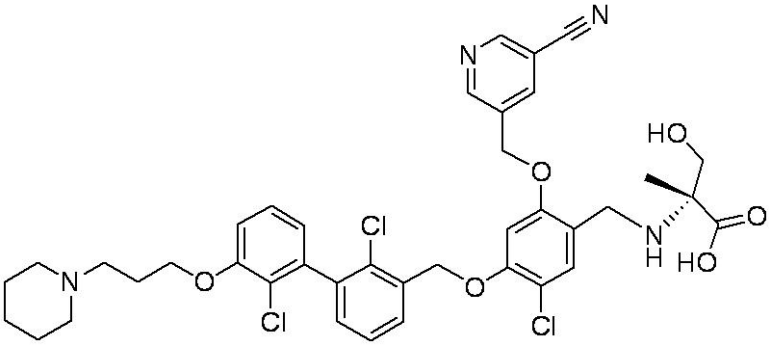
程で、ＤＭＦ（１．６ｍＬ）を反応液に加えた。滴下が完了した後、反応液を室温で１８時間攪拌した。反応液に、さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（２６０μＬ、０．２６０ｍｍｏｌ）を、（７時間かけて）滴下して処理し、室温で１８時間攪拌した。溶媒の大部分を穏やかなＮ$_2$気流下で留去し、粗製の表題の化合物を次いでＭｅＯＨ（２ｍＬ）に溶解させ、さらに精製を行うことなく「そのまま」次の反応に用いた。

LC/MS 条件 A: ret time 1.23 分; m/e = 810 $(M+H)^+$。

【０４４０】

実施例２０５８：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化３２１】



（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－ヨードプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（２６．１ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５００μＬ）中の溶液に、ピペリジン（７３．３μＬ、０．７４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をＮ$_2$で短時間通気し、６５℃で４５分間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（５．６ｍｇ、２２％）を得た。

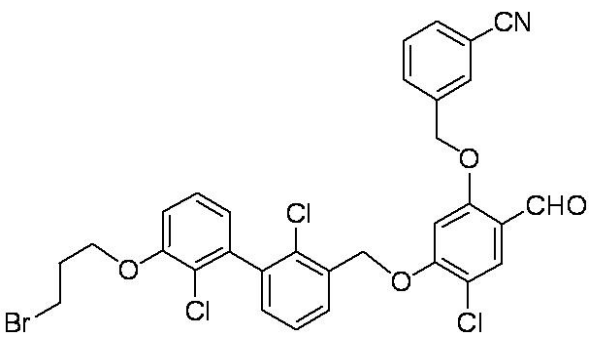
LC/MS 条件 E: ret time 1.52 分; m/e = 767 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.51 分; m/e = 767 $(M+H)^+$。

【０４４１】

中間体：３－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ベンゾニトリル

【化３２２】



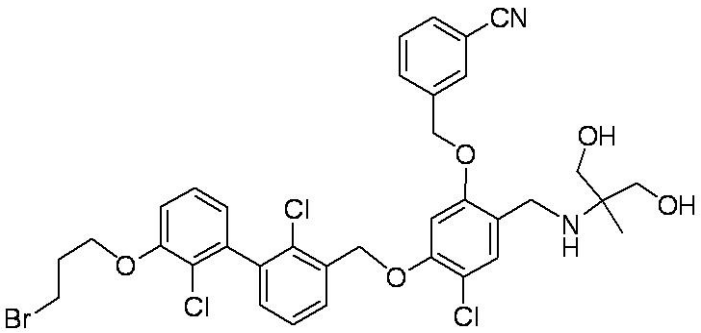
N_2下、乾燥した2ドラムの反応バイアルに、4－（（3’－（3－ブロモプロポキシ）－2，2’－ジクロロ－［1，1’－ビフェニル］－3－イル）メトキシ）－5－クロロ－2－ヒドロキシベンズアルデヒド（45mg、0.083mmol）、炭酸セシウム（54mg、0.166mmol）およびDMF（500μL）を加えた。得られた黄色の溶液をN_2で短時間通気し、栓をして、室温で2分間攪拌した。固体の3－シアノ臭化ベンジル（21mg、0.107mmol）を一度に加え、反応液をN_2で再び通気し、栓をして、室温で90分間攪拌した。溶媒をN_2の穏やかな気流の下で留去し、粗生成物を1，2－ジクロロエタン（2mL）に溶解させ、45μのフリットを介して濾過した。溶媒を穏やかなN_2気流の下で留去し、表題の化合物を得て、これを精製を行わずに「そのまま」次の反応に用いた。

LC/MS 条件 A: ret time 1.65 分; m/e = 658 $(M+H)^+$。

【0442】

中間体：3－（（5－（（3’－（3－ブロモプロポキシ）－2，2’－ジクロロ－［1，1’－ビフェニル］－3－イル）メトキシ）－4－クロロ－2－（（（1，3－ジヒドロキシ－2－メチルプロパン－2－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ベンゾニトリル

【化323】



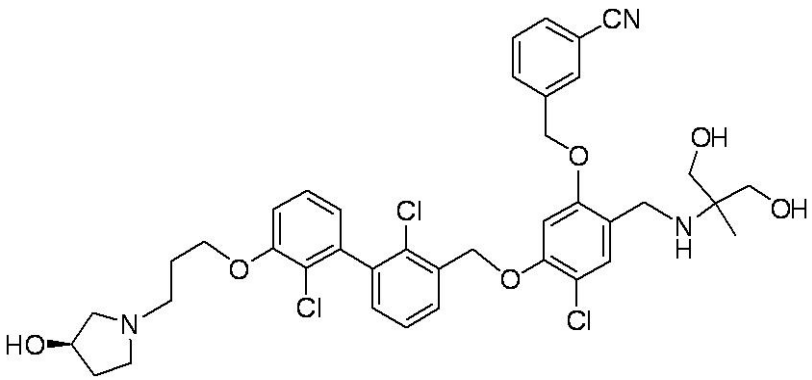
3－（（5－（（3’－（3－ブロモプロポキシ）－2，2’－ジクロロ－［1，1’－ビフェニル］－3－イル）メトキシ）－4－クロロ－2－ホルミルフェノキシ）メチル）ベンゾニトリル（54.5mg、0.083mmol）の、CH_2Cl_2（1.5mL）およびエタノール（1.0mL）中の混合物に、2－アミノ－2－メチル－1，3－プロパンジオール（26mg、0.247mmol）、酢酸（15μL、0.262mmol）および4Aモレキュラー・シーブを加えた。反応液をN_2で短時間通気し、栓をして、室温で45分間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム、THF中に1.0M（216μL、0.216mmol）で、（3時間にわたり）滴下して処理した。溶媒を穏やかなN_2気流下で留去し、表題の化合物を得て、精製を行わずに「そのまま」次の反応に用いた。

LC/MS 条件 A: ret time 1.26 分; m/e = 747 $(M+H)^+$。

【0443】

実施例2059：（R）－3－（（4－クロロ－5－（（2，2’－ジクロロ－3’－（3－（3－ヒドロキシピロリジン－1－イル）プロポキシ）－［1，1’－ビフェニル］－3－イル）メトキシ）－2－（（（1，3－ジヒドロキシ－2－メチルプロパン－2－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ベンゾニトリル

【化３２４】



３－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ベンゾニトリル（３０．９５ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）中の懸濁液に、（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン ヒドロクロライド（６５ｍｇ、０．５２６ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１２０μＬ、０．６８７ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（１００μリットル）を加えた。反応を、栓をして６５℃で３．５時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（６．６ｍｇ、２１％）を得た。

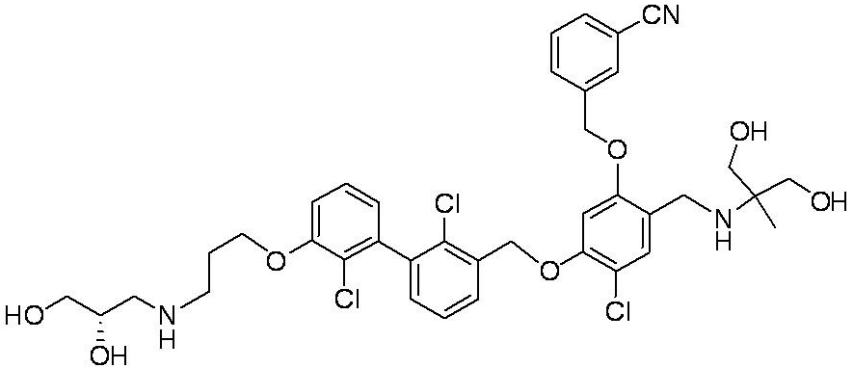
LC/MS 条件 E: ret time 1.58 分; m/e ＝ 754 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.52 分; m/e ＝ 754 $(M+H)^+$。

【０４４４】

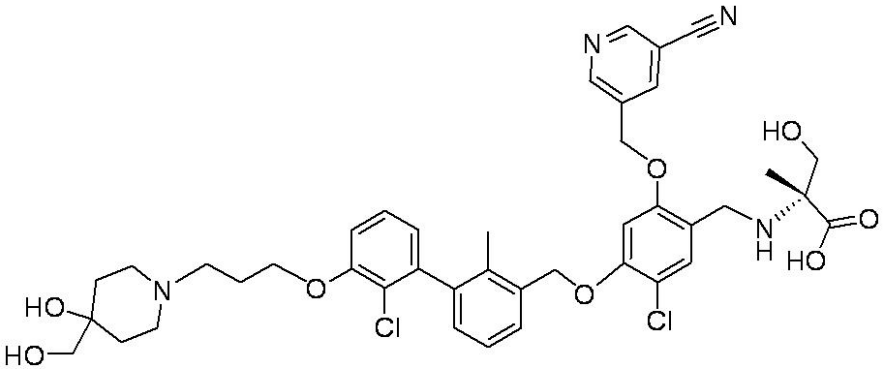
実施例２０６０：（Ｓ）－３－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ベンゾニトリル

【化３２５】



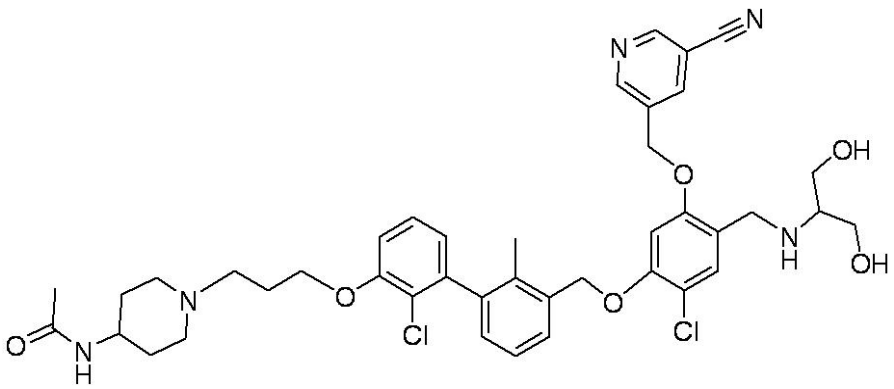
３－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ベンゾニトリル（６１．９ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）中の微細懸濁液に、（Ｓ）－３－アミノ－１，２－プロパンジオール（９５ｍｇ、１．０４３ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（６０μＬ、０．３４４ｍｍｏｌ）、およびＤＭＦ（１００μリットル）を加えた。反応液に栓をして、６５℃で３．５時間加熱した。粗製物

質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（６．１ｍｇ、１０％）を得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.50 分; m/e = 758 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.48 分; m/e = 758 $(M+H)^+$。
【０４４５】
実施例２０６１：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸
【化３２６】



（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（２９ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）中の溶液に、４－ヒドロキシ－４－ヒドロキシメチルピペリジン ヒドロクロライド（８２ｍｇ、０．４８９ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１１０μＬ、０．６３０ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を$Ｎ_2$で短時間通気し、栓をし、６５℃で３．５時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（７．６ｍｇ、２４％）を得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.47 分; m/e = 793 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.40 分; m/e = 793 $(M+H)^+$。
【０４４６】
実施例２０６２：Ｎ－（１－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピペリジン－４－イル）アセトアミド

【化３２７】



５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２２．３ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）中の溶液に、４－アセトアミドピペリジン（５５ｍｇ、０．３８７ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３０μＬ、０．１７２ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で短時間通気し、６５℃で７．５時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（２２．８ｍｇ、９４％）を得た。

LC/MS 条件 E: ret time 1.69 分; m/e ＝ 776 $(M+H)^+$。

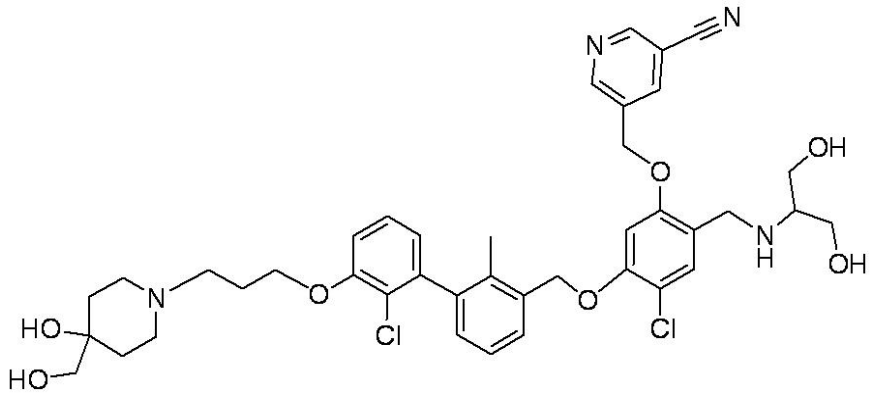
LC/MS 条件 F: ret time 1.38 分; m/e ＝ 776 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR (500MHz, メタノール－d_4) δ 8.97 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.94 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.41 (t, J＝2.0 Hz, 1H), 7.52 － 7.47 (m, 2H), 7.34 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.27 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 7.15 － 7.09 (m, 2H), 7.02 (s, 1H), 6.87 (dd, J＝7.6, 1.3 Hz, 1H), 5.35 － 5.30 (m, 4H), 4.24 － 4.17 (m, 2H), 4.14 (s, 2H), 3.80 (s, 1H), 3.74 (dd, J＝11.7, 4.8 Hz, 3H), 3.65 (dd, J＝11.7, 6.3 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.15 (br d, J＝12.1 Hz, 2H), 3.10 － 3.03 (m, 1H), 2.88 － 2.82 (m, 2H), 2.43 (br t, J＝11.3 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.61 (br d, J＝11.1 Hz, 2H).

【０４４７】

実施例２０６３：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３２８】



５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２２．３ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）中の溶液に、４－ヒドロキシ－４－ヒドロキシメチルピペリジン ヒドロクロライド（６５ｍｇ、０．３８８ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８５μＬ、０．４８７ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を$Ｎ_2$で短時間通気し、栓をして、６５℃で７．５時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物をＴＦＡ塩（３４．２ｍｇ、９９％）として得た。

LC/MS 条件 E: ret time 1.61 分; m/e = 765 $(M+H)^+$。

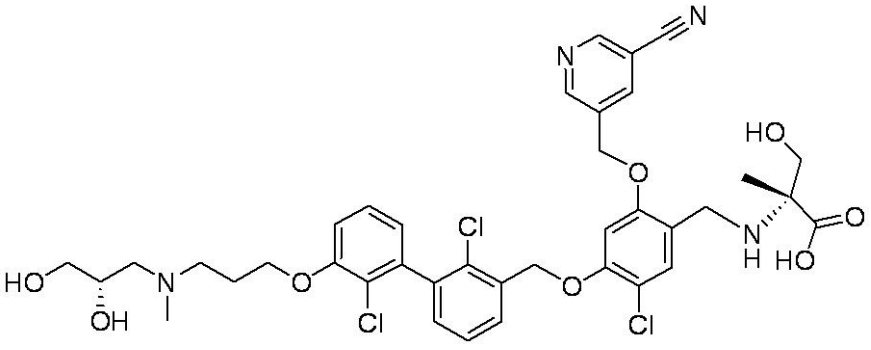
LC/MS 条件 F: ret time 1.38 分; m/e = 765 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR (500MHz, メタノール－d_4) δ 8.98 (d, J＝2.1 Hz, 1H), 8.95 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.43 (t, J＝2.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, J＝7.8 Hz, 1H), 7.40 － 7.35 (m, 1H), 7.28 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 7.16 (dd, J＝8.4, 1.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.93 － 6.89 (m, 1H), 6.91 (dd, J＝7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.38 (d, J＝2.3 Hz, 2H), 5.33 (d, J＝2.0 Hz, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.32 － 4.24 (m, 2H), 3.86 － 3.79 (m, 2H), 3.73 (dd, J＝11.9, 6.4 Hz, 2H), 3.58 (br s、2H), 3.48 － 3.41 (m, 4H), 3.30 － 3.25 (m, 2H), 2.35 (br d, J＝5.2 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.03 － 1.91 (m, 2H), 1.81 (br d, J＝14.5 Hz, 2H).

【０４４８】

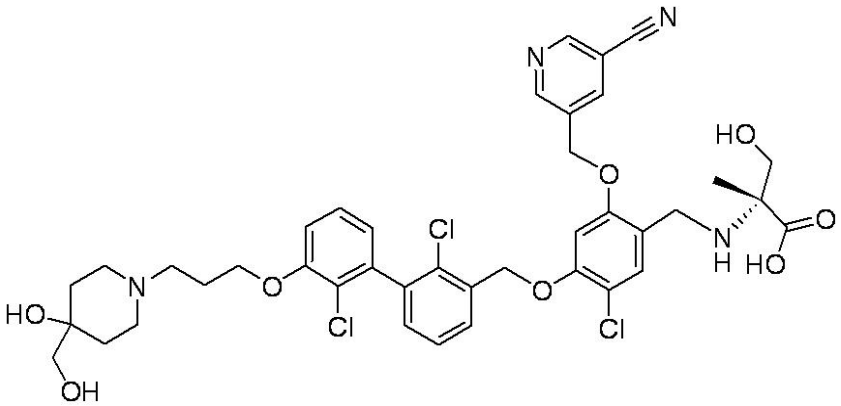
実施例２０６４：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）（メチル）アミノ）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化３２９】

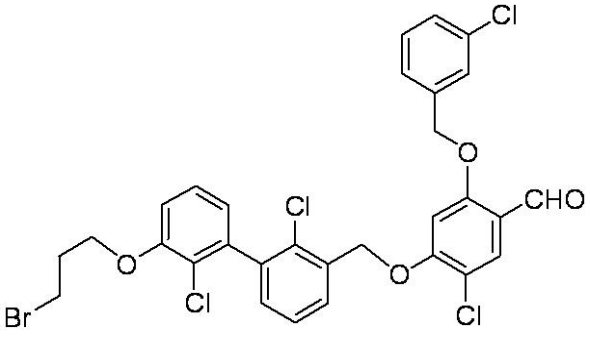


（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－ヨードプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（２５．９ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．４ｍＬ）中の溶液に、（Ｓ）－３－（メチルアミノ）プロパン－１，２－ジオール（３５ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３５μＬ、０．２００ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を$Ｎ_2$で短時間通気し、栓をして、６５℃で６５分間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０

－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（４．２ｍｇ、１６％）を得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.52 分; m/e ＝ 787 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.41 分; m/e ＝ 787 $(M+H)^+$。
【０４４９】
実施例２０６５：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸
【化３３０】



（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－ヨードプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（２６．１ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．４ｍＬ）中の溶液に、４－ヒドロキシ－４－ヒドロキシメチルピペリジン ヒドロクロライド（５５ｍｇ、０．３２８ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８０μＬ、０．４５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で短時間通気し、６５℃で６５分間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（５ｍｇ、１９％）を得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.50 分; m/e ＝ 813 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.42 分; m/e ＝ 813 $(M+H)^+$。
【０４５０】
中間体：４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（３－クロロベンジル）オキシ）ベンズアルデヒド
【化３３１】



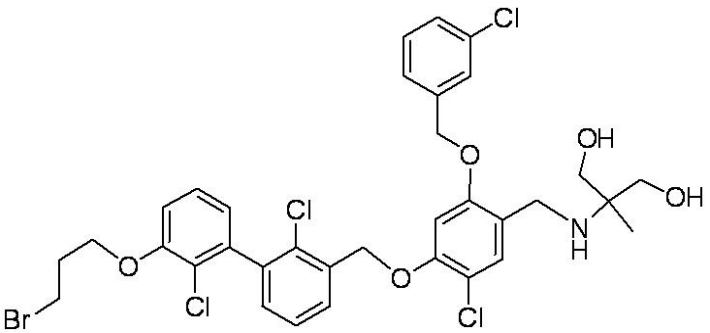
４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（２９．６ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）を含む、乾燥した２ｍＬのシンチレーションバイアルに、炭酸セシウム（３６ｍｇ、０．１１０ｍｍｏｌ）および３－クロロ臭化ベンジル（９．５８μＬ、０．０７３ｍｍｏｌ）、次いで直後にＤＭＦ（５００μＬ）を加えた。得られた黄色の溶液をＡｒで短時間通気し、栓をして、室温で９０分間攪拌した。溶媒をN_2の穏やかな気流で留去した。粗製の残留物を、１，２－ジクロロエタン（２．５ｍＬ）中に溶解させ、４５μのフリットを介して濾過し、表題の化合物を得て、これをさらに精製を行うことなく「そのまま」次の反応に用いた。

LC/MS 条件 A: ret time 1.76 分; m/e = 667 $(M+H)^+$。

【０４５１】

中間体：２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（３－クロロベンジル）オキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール

【化３３２】



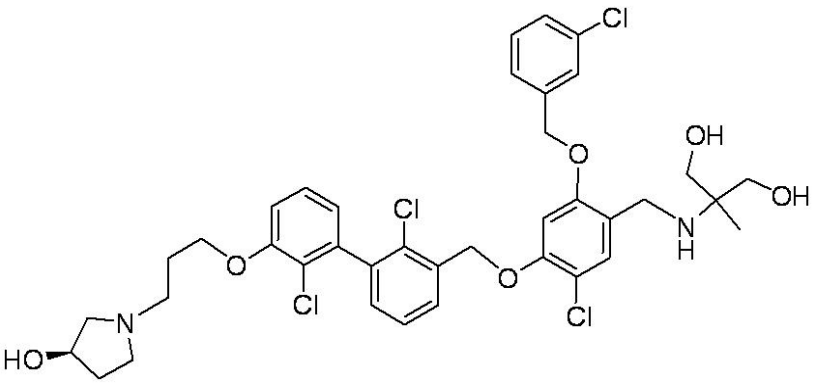
４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（３－クロロベンジル）オキシ）ベンズアルデヒド（３６．１ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）の、１，２－ジクロロエタン（９８０μＬ）およびＥｔＯＨ（６５０μＬ）の混合物中の溶液に、２－アミノ－２－メチル－１，３－プロパンジオール（１７ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ）、酢酸（１０μＬ、０．１７５ｍｍｏｌ）および活性化４Ａモレキュラー・シーブを加えた。得られた溶液をN_2で短時間通気し、室温で３．５時間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（１４０μＬ、０．１４０ｍｍｏｌ）を、（数時間にわたり）滴下して処理した。添加が完了した後、反応液を室温で４５分間攪拌し、次いで溶媒を穏やかなN_2気流で一晩留去し、表題の化合物を得て、これをさらに精製を行わずに「そのまま」次の反応に用いた。

LC/MS 条件 A: ret time 1.33 分; m/e = 756 $(M+H)^+$。

【０４５２】

実施例２０６６：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（３－クロロベンジル）オキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール

【化３３３】



粗製の２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（３－クロロベンジル）オキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール（４１．０ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン ヒドロクロライド（８０ｍｇ、０．６４７ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１５０μＬ、０．８５９ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で短時間通気し、６５℃で４時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（３４ｍｇ、７９％）を得た。

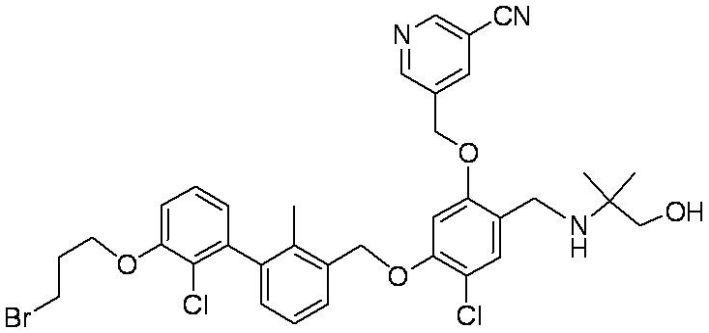
LC/MS 条件 E: ret time 1.91 分; m/e ＝ 763 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.63 分; m/e ＝ 763 $(M+H)^+$。

【０４５３】

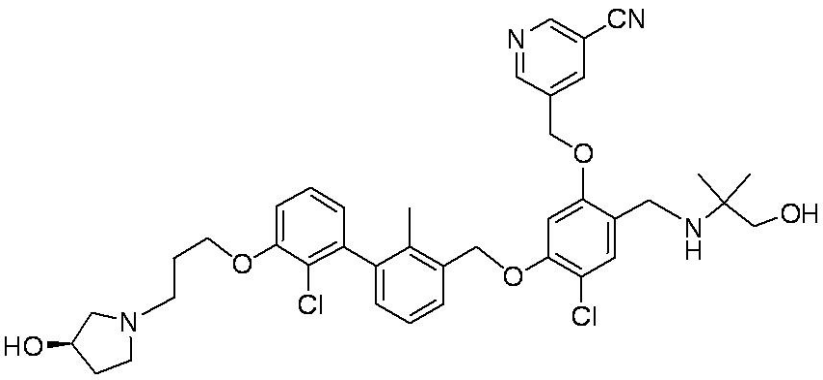
中間体：５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３３４】

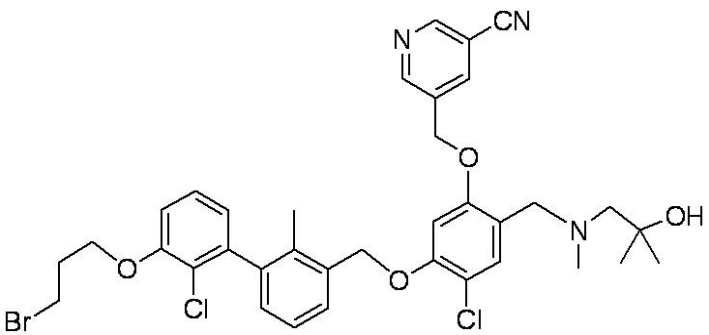


５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２７ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）の、１，２－ジクロロエタン（０．８ｍＬ）およびＥｔＯＨ（０．５ｍＬ）中の混合物中の溶液に、２－アミノ－２－メチル－１－プロパノール（１２．５μＬ、０．１３０ｍｍｏｌ）、酢酸（７μＬ、０．１２２ｍｍｏｌ）および４Ａモレキュラー・シーブを加えた。反応液をN_2で短時間通気し、栓をして、室温で１時間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中の１．０Ｍ（９０μＬ、０．０９０ｍｍｏｌ）で、（２時間かけて）滴下して処理した。

添加が完了した後、反応液を室温で５０分間攪拌し、溶媒を穏やかなＮ$_2$気流下で留去し、表題の化合物を得て、これをさらに精製を行わずに「そのまま」次の反応に用いた。
LC/MS 条件 A: ret time 1.23 分; m/e ＝ 712 (M＋H)$^+$。
【０４５４】
実施例２０６７：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル
【化３３５】



粗製の５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（３０．０ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン ヒドロクロライド（６５ｍｇ、０．５２６ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨおよびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１２５μＬ、０．７１６ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をＮ$_2$で短時間通気し、栓をして、６５℃で４時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１８ｍｇ、５３％）を得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.67 分; m/e ＝ 719 (M＋H)$^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.48 分; m/e ＝ 719 (M＋H)$^+$。
【０４５５】
中間体：５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）（メチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル
【化３３６】



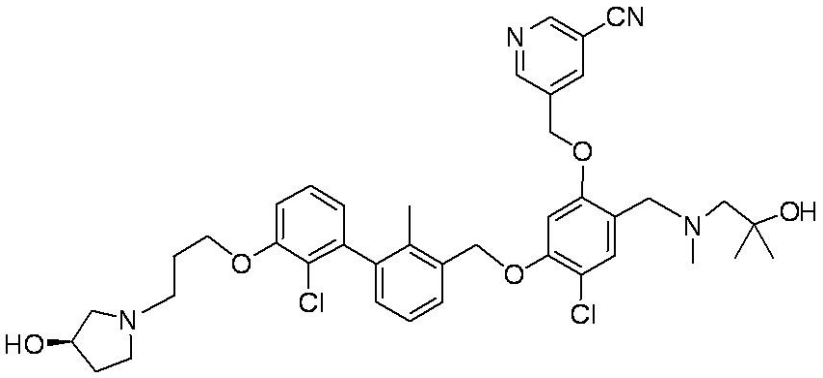
５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２７ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）の、１，２－ジクロロエタン（０．８ｍＬ）およびＥｔＯＨ（０．５ｍＬ）の混合物中の溶液に、２－メチル－１－（メチルアミノ）プロパン－２－オール（１３ｍｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）、酢酸（７μＬ、０．１２２ｍｍｏｌ）および４Ａモレキュラー・シーブを加えた。反応液をN_2で短時間通気し、室温で１時間攪拌した。反応液に、次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（９０μＬ、０．０９０ｍｍｏｌ）を、（３．５時間にわたり）滴下して処理した。添加が完了した後、反応液を室温で５０分間攪拌し、溶媒を穏やかなN_2気流下で留去し、表題の化合物を得て、これを精製を行わず「そのまま」次の反応に用いた。

LC/MS 条件 A: ret time 1.26 分; m/e = 726 $(M+H)^+$。

【０４５６】

実施例２０６８：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）（メチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３３７】



粗製の５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）（メチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（３０．６ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン ヒドロクロライド（６５ｍｇ、０．５２６ｍｍｏｌ）、ＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１２０μＬ、０．６８７ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で短時間通気し、栓をして、６５℃で５時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１８分にわたり、３８－７８％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（８．２ｍｇ、２６％）を得た。

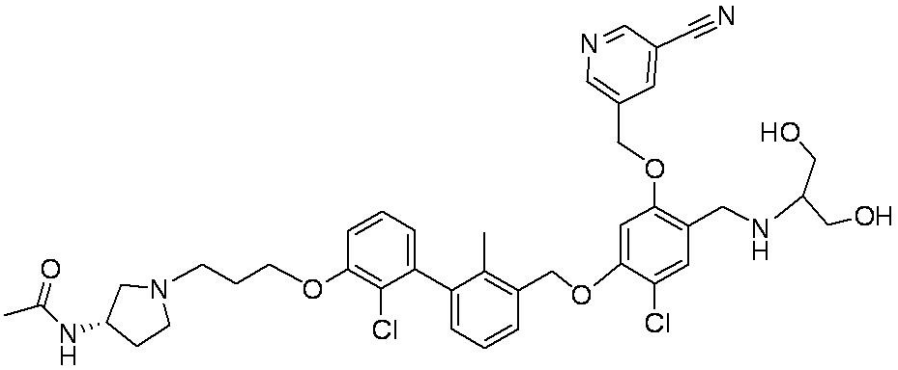
LC/MS 条件 E: ret time 1.76 分; m/e = 733 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.39 分; m/e = 733 $(M+H)^+$。

【０４５７】

実施例２０６９：（Ｓ）－Ｎ－（１－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）アセトアミド

【化３３８】



５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２２．２５ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）中の溶液に、（Ｓ）－Ｎ－（ピロリジン－３－イル）アセトアミド、１．０ ＨＣｌ（５５ｍｇ、０．３３４ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（９０μＬ、０．５１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を$Ｎ_2$で短時間通気し、栓をして、６５℃で４．５時間、次いで４５℃で１８時間加熱した。反応液を次いで６５℃で数時間さらに加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１４．８ｍｇ、６０％）を得た。

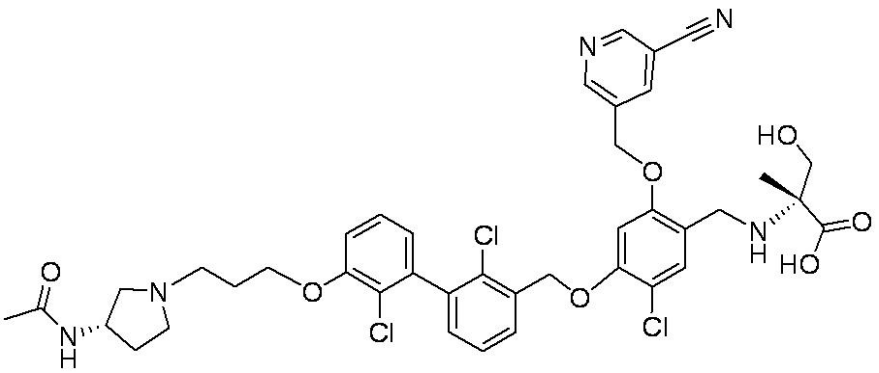
LC/MS 条件 E: ret time 1.42 分; m/e = 762 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.29 分; m/e = 762 $(M+H)^+$。

【０４５８】

実施例２０７０：（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－（（Ｓ）－３－アセトアミドピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化３３９】



（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－ヨードプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（２５．９ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）中の溶液に、（Ｓ）－Ｎ－（ピロリジン－３－イル）アセトアミド、１．０ ＨＣｌ（６０ｍｇ、０．３６４ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１００μＬ、０．５７３ｍｍｏ

ｌ）を加えた。反応液をN_2で短時間通気し、栓をして、６５℃で４．５時間加熱し、次いで４５℃で１８時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１８分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（４．０ｍｇ、１５％）を得た。

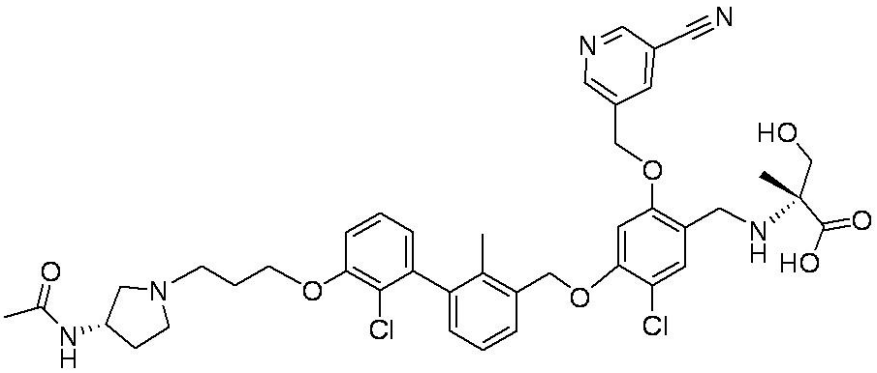
LC/MS 条件 E: ret time 1.66 分; m/e = 790 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.44 分; m/e = 790 $(M+H)^+$。

【０４５９】

実施例２０７１：（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－（（Ｓ）－３－アセトアミドピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化３４０】



（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（２９ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）の、ＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）中の溶液に、（Ｓ）－Ｎ－（ピロリジン－３－イル）アセトアミド、１．０ ＨＣｌ（７０ｍｇ、０．４２５ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１００μＬ、０．５７３ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で短時間通気し、栓をして６５℃で４．５時間加熱し、次いで４５℃で１８時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１８－５８％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（３．８ｍｇ、１１％）を得た。

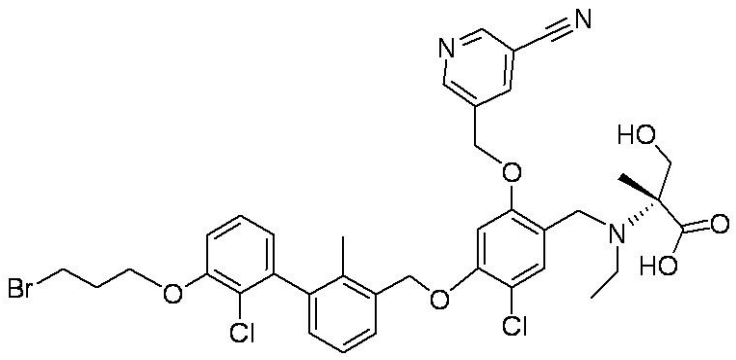
LC/MS 条件 E: ret time 1.66 分; m/e = 810 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.44 分; m/e = 810 $(M+H)^+$。

【０４６０】

中間体：（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）（エチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化３４１】

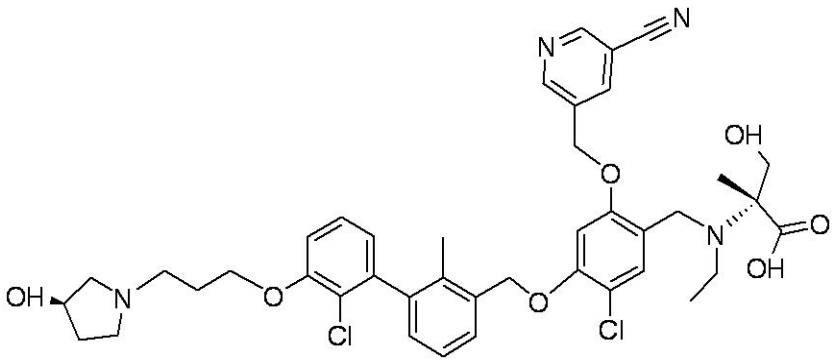


（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（２９ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、１，２－ジクロロエタノール（１．５ｍＬ）、ＥｔＯＨ（１．０ｍＬ）、アセトアルデヒド（２２μＬ、０．３９２ｍｍｏｌ）および酢酸（７μＬ、０．１２２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液をN_2で短時間通気し、室温で３０分間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（７８μＬ、０．０７８ｍｍｏｌ）で、（４０分にわたり）滴下して処理した。添加が完了した後、反応液を室温で３０分間攪拌し、溶媒を穏やかなN_2気流で留去し、表題の化合物を得て、これをさらに精製を行わず「そのまま」次の反応に用いた。LC/MS 条件 A: ret time 1.25 分; m/e = 770$(M+H)^+$。

【０４６１】

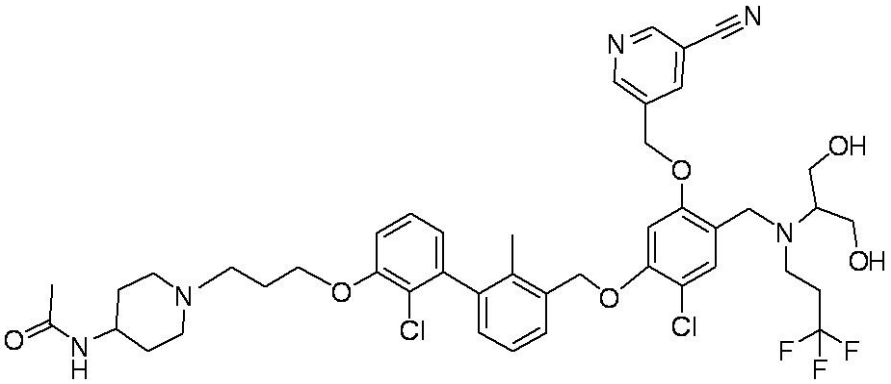
実施例２０７２：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）（エチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化３４２】



（Ｒ）－２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）（エチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（３０．１ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ中の溶液に、（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン ヒドロクロライド（６０ｍｇ、０．４８６ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１１０μＬ、０．６３０ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で短時間通気し、栓をして、６５℃で６時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－

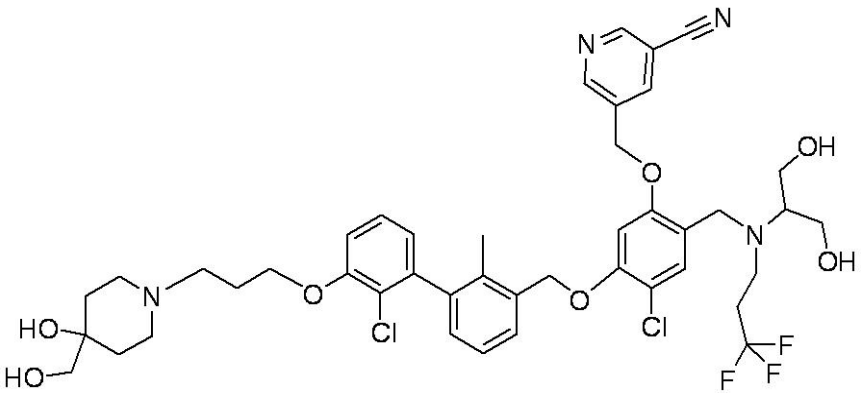
５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（７．２ｍｇ、２３％）を得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.43 分; m/e = 777 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.51 分; m/e = 777 $(M+H)^+$。
【０４６２】
実施例２０７３：Ｎ－（１－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）（３，３，３－トリフルオロプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピペリジン－４－イル）アセトアミド
【化３４３】



Ｎ－（１－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピペリジン－４－イル）アセトアミド（７．９ｍｇ、１０．１７μｍｏｌ）の、１，２－ジクロロエタン（５００μＬ）およびＥｔＯＨ（３３５μＬ）中の溶液に、３，３，３－トリフルオロプロパノール（９μＬ、０．１０４ｍｍｏｌ）、酢酸（２μＬ、０．０３５ｍｍｏｌ）および活性化４Ａモレキュラー・シーブを加えた。反応液を室温で２０分間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（２１μＬ、０．０２１ｍｍｏｌ）で、（３０分にわたり）滴下して処理した。添加が完了した後、反応液を室温で７５分間攪拌し（その間に、さらに３，３，３－トリフルオロプロパノール（５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（数滴）を加えた）、次いで溶媒を穏やかなN_2気流下で留去した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３５－７５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１．２ｍｇ、１３％）を得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.91 分; m/e = 872 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.55 分; m/e = 872 $(M+H)^+$。
^{1}H NMR (500MHz, メタノール－d_4) δ 8.93 (dd, J＝7.5, 1.8 Hz, 2H), 8.34 (t, J＝2.1 Hz, 1H), 7.49 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.37 － 7.30 (m, 1H), 7.26 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 7.14 － 7.09 (m, 2H), 6.91 (s, 1H), 6.86 (dd, J＝7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.29 － 5.23 (m, 4H), 4.22 － 4.16 (m, 2H), 3.81 (s, 2H), 3.75 － 3.69 (m, 1H), 3.66 － 3.56 (m, 4H), 3.09 － 3.02 (m, 2H), 2.93 (br d, J＝7.5 Hz, 2H), 2.88 (br t, J＝6.5 Hz, 2H), 2.76 － 2.71 (m, 2H), 2.68 (s, 4H), 2.33 － 2.18 (m, 4H), 2.15 － 2.07 (m, 6H), 1.91 (br s, 1H), 1.57 (br d, J＝10.1 Hz, 2H).
【０４６３】
実施例２０７４：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（４－ヒ

ドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）（３，３，３－トリフルオロプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３４４】



５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（４－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル、３ＴＦＡ（８．０ｍｇ、７．２２μｍｏｌ）の、１，２－ジクロロエタノール（５００μＬ）およびＥｔＯＨ（３３０μＬ）中の溶液に、３，３，３－トリフルオロプロパノール（１２ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）、酢酸（１０μリットル）、および活性化４Ａモレキュラー・シーブを加えた。反応液を室温で２０分攪拌し、次いでナトリウムシアノボロハイドライド、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（２０μリットル）を３０分かけて滴下して処理し、室温で１８時間攪拌した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２２分にわたり、３５－７５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１．７ｍｇ、２７％）を得た。

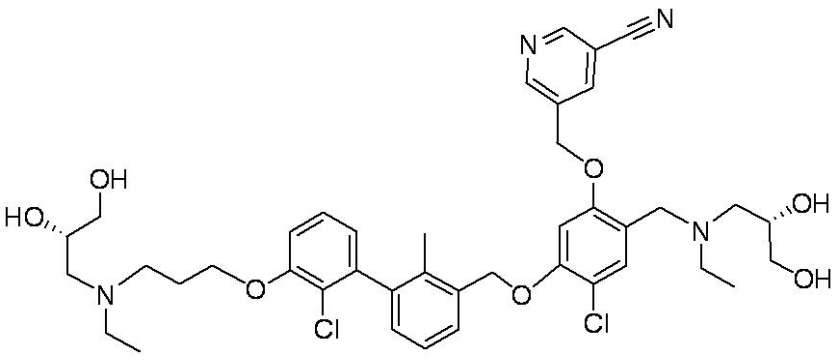
LC/MS 条件 E: ret time 1.76 分; m/e = 861 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.48 分; m/e = 861 $(M+H)^+$。

【０４６４】

実施例２０７５：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）（エチル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）（エチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３４５】



５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１５ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、１，２－ジクロロエタン（６００μＬ）、ＥｔＯＨ（４００μＬ）、アセトアルデヒド（１２μＬ、０．２１４ｍｍｏｌ）、酢酸（４μＬ、０．０７０ｍｍｏｌ）および４Ａモレキュラー・シーブを加えた。得られた溶液を室温で４５分間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム（４１μＬ、０．０４１ｍｍｏｌ）で、（１時間にわたり）滴下して処理し、室温で４５分間攪拌した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２１分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（２ｍｇ、１０％）を得た。

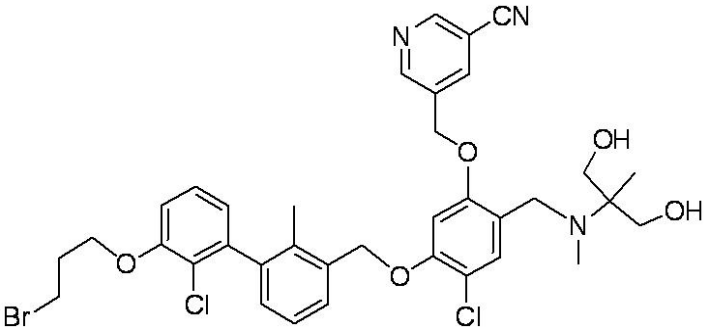
LC/MS 条件 E: ret time 1.55 分; m/e = 781 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.38 分; m/e = 781 $(M+H)^+$。

【０４６５】

中間体：５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３４６】



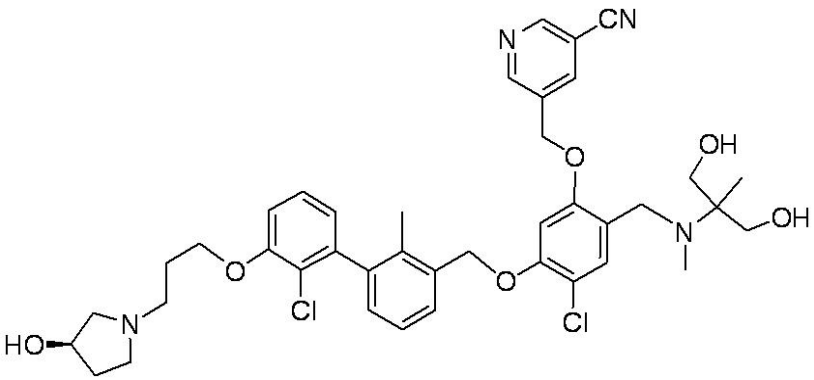
５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．０２８ｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）中の溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（４５μＬ、０．２５８ｍｍｏｌ）、次いでヨードメタン（１５μＬ、０．２４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をしっかりと栓をし、６５℃で２時間５０分加熱した。溶媒を穏やかなN_2気流で留去し、表題の化合物を得て、これを精製を行わずに「そのまま」次の反応に用いた。

LC/MS 条件 A: ret time 1.18 分; m/e = 742$(M+H)^+$。

【０４６６】

実施例２０７６：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３４７】

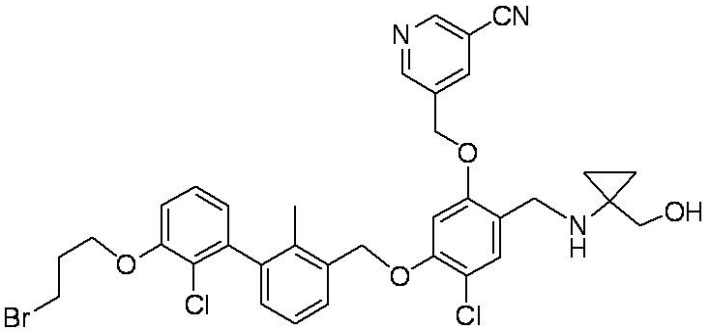


５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２９．０ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）溶液に、（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン ヒドロクロライド（５０ｍｇ、０．４０５ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１００μＬ、０．５７３ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で短時間通気し、栓をして、６５℃で３時間加熱し、粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１４．７ｍｇ、４６％）を得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.56 分; m/e ＝ 749 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.47 分; m/e ＝ 749 $(M+H)^+$。

【０４６７】

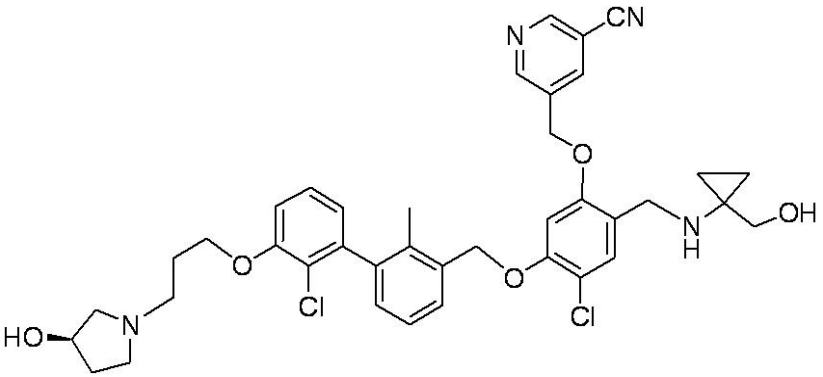
中間体：５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３４８】



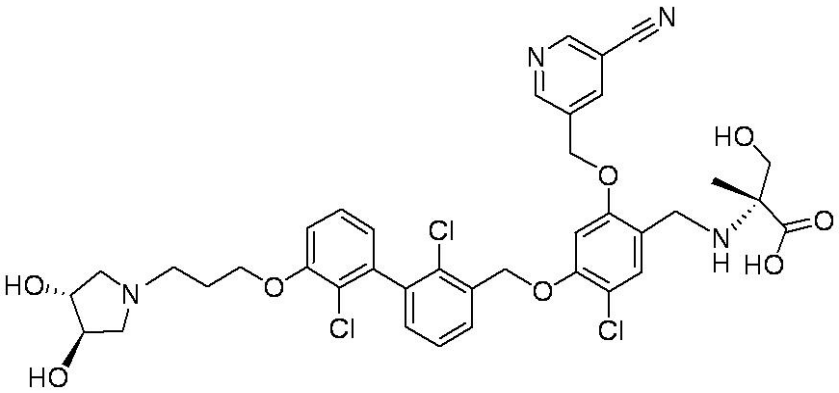
５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２０ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）の、１，２－ジクロロエタノール（０．８ｍＬ）およびＥｔＯＨ（０．５ｍＬ）の混合物中の溶液に、（１－アミノシクロプロピル）メタノール、ＨＣｌ（１２ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）、酢酸（３μＬ、０．０５２ｍｍｏｌ）、および４Ａモレキュラー・シーブを加えた。反応液をN_2で短時間通気し、栓をして、室温で９０分間攪拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（６５μＬ、０．０６５ｍｍｏｌ）で、（１時間にわたり）滴下して処理し

、室温で１８時間攪拌した。さらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１５μリットル）を滴下して加え、反応液を室温で１時間攪拌した。Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１５μＬ）を加え、反応液を室温で１．５時間攪拌した。溶媒を穏やかな$Ｎ_2$気流下で留去し、表題の化合物を得て、これを精製を行わずに「そのまま」次の反応に用いた。
LC/MS 条件 A: ret time 1.18 分; m/e ＝ 710$(M+H)^+$。
【０４６８】
実施例２０７７：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル
【化３４９】



５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１－（ヒドロキシメチル）シクロプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２２．０６ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）中の溶液に、（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン ヒドロクロライド（４０ｍｇ、０．３２４ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８０μｌ、０．４５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を$Ｎ_2$で短時間通気し、しっかりと栓をし、６５℃で３時間設置した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。物質を、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、３５－７５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製し、表題の化合物（１．９ｍｇ、７％）を得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.76 分; m/e ＝ 717 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.48 分; m/e ＝ 717 $(M+H)^+$。
【０４６９】
実施例２０７８：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（（３Ｒ，４Ｒ）－３，４－ジヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化３５０】



N_2下の反応バイアルに、（３Ｒ，４Ｒ）－ピロリジン－３，４－ジオール、１．０ＴＦＡ（８０ｍｇ、０．３６８ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－ヨードプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（２６．１ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）およびＭｅＯＨ（１．３ｍＬ）を加えた。反応液をN_2で通気し、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２００μＬ、１．１４５ｍｍｏｌ）で処理し、N_2で再度通気し、７０℃で１．５時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（４．６ｍｇ、１８％）を得た。

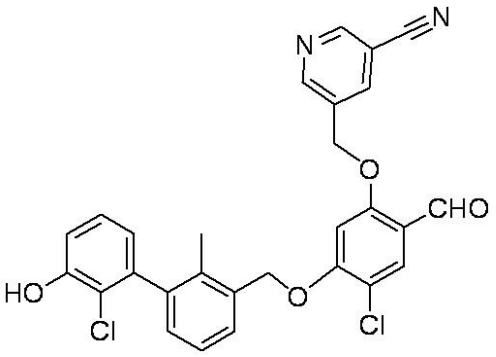
LC/MS 条件 E: ret time 1.38 分; m/e = 785 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.41 分; m/e = 785 $(M+H)^+$。

【０４７０】

中間体：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－ヒドロキシ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３５１】



N_2下で、乾燥した１００ｍＬの丸底フラスコに、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（４００ｍｇ、０．７７１ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－２－クロロフェノール（１７０ｍｇ、０．８１９ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（２０ｍＬ）を加えた。反応液をアルゴンで通気し、次いでリン酸三カリウム、水中に０．５Ｍ（３．８５ｍＬ、１．９２５ｍｍｏｌ）で処理した。

反応液を再びアルゴンで通気し、第二世代Ｘ－Ｐｈｏｓ触媒前駆体（３９ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）で処理し、アルゴンで再び通気し、栓をして、室温で１８時間攪拌した。反応液を水（２５ｍＬ）、１．０Ｍ ＨＣｌ（５．２ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈した。水層のｐＨを、飽和ＮａＨＣＯ$_3$を加えてｐＨ～７に調整した。有機層を水（３ｘ２５ｍＬ）、ブライン（１ｘ２５ｍＬ）で抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで真空で留去した。粗製物質をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１０ｍＬ）中に溶解させ、８０ｇ Ｔｅｌｅｄｙｎｅ Ｉｓｃｏ シリカフラッシュカラムの上部に加え、カラムを、１８カラム体積にわたり１００％ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$から２０％ＥｔＯＡｃ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$、１カラム体積にわたり２０％ＥｔＯＡｃ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$で保持、次いで５カラム体積にわたり２０％ＥｔＯＡｃ／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$から１００％ＥｔＯＡｃの直線状勾配で溶出した。目的の生成物を含む画分を回収し、表題の化合物（１２３ｍｇ、３１％）を乾燥するまで留去した。

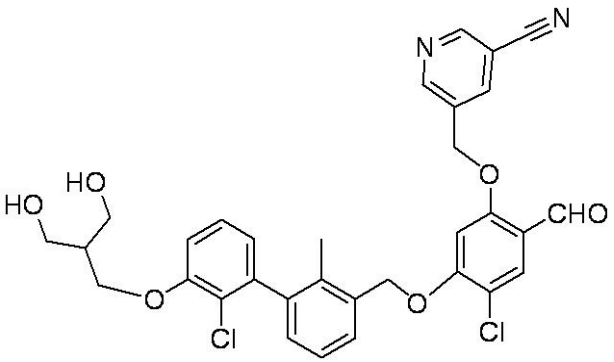
LC/MS 条件 A: ret time 1.29 分; m/e = 519(M+H)$^+$。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 10.24 (s, 2H), 9.04 (t, J＝2.0 Hz, 2H), 8.56 (t, J＝1.9 Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.34 － 7.27 (m, 2H), 7.20 (t, J＝7.8 Hz, 1H), 7.14 (d, J＝6.7 Hz, 1H), 7.01 (dd, J＝8.1, 1.4 Hz, 1H), 6.71 (dd, J＝7.6, 1.3 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.46 － 5.39 (m, 2H), 2.09 (s, 3H)

【０４７１】

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

【化３５２】



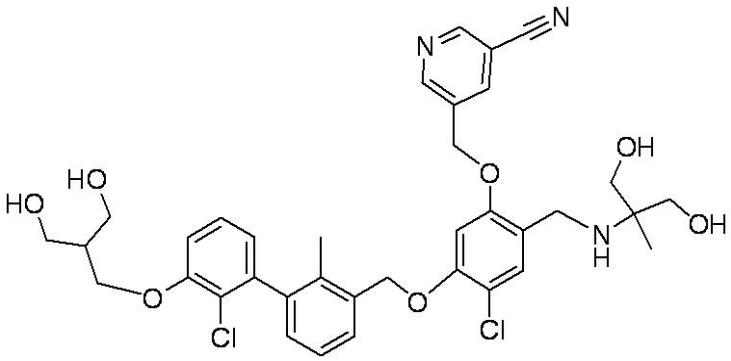
５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－ヒドロキシ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（３０ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）、２－（ヒドロキシメチル）－１，３－プロパンジオール（２０ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（３１ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．０ｍＬ）中の懸濁液に、１－２分にわたり、ＤＩＡＤ（１７μＬ、０．０８７ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をＡｒで通気し、室温で９０分間攪拌した。溶媒を穏やかなＮ$_2$気流下で留去し、残留物を１，２－ジクロロエタン中に再溶解させた。溶媒を再び穏やかなＮ$_2$気流下で留去し、表題の化合物を得て、これをさらに精製を行うことなく「そのまま」次の反応に用いた。

LC/MS 条件 A: ret time 1.22 分; m/e = 607(M+H)$^+$。

【０４７２】

実施例２０７９：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３５３】



５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（３５．１ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、１，２－ジクロロエタン（１．２ｍＬ）、ＥｔＯＨ（８００μＬ）、２－アミノ－２－メチル－１，３－プロパンジオール（２０ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ）、酢酸（１０μＬ、０．１７５ｍｍｏｌ）および４Ａモレキュラー・シーブを加えた。反応液をN_2で十分に通気し、栓をして、室温で７５分間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（１４５μＬ、０．１４５ｍｍｏｌ）で、（１時間４５分にわたり）ゆっくりと処理した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１４．８ｍｇ、３５％）を得た。

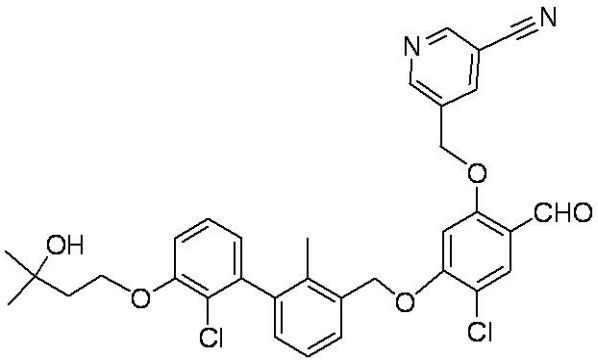
LC/MS 条件 E: ret time 1.54 分; m/e = 696 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.55 分; m/e = 696 $(M+H)^+$。

【０４７３】

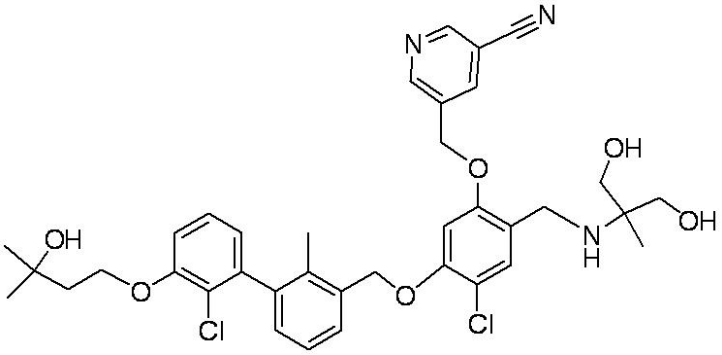
中間体：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－ヒドロキシ－３－メチルブトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３５４】



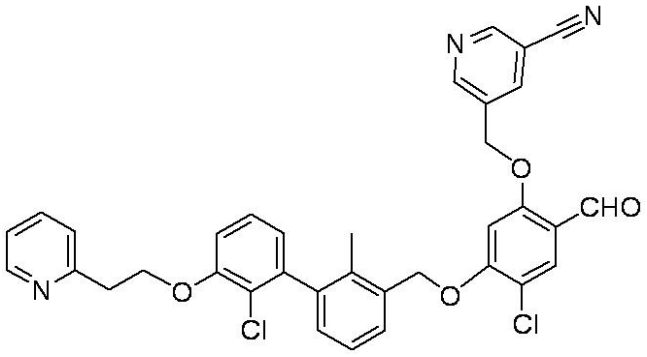
N_2下、乾燥させた反応バイアルに、５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－ヒドロキシ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（３０ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）、４－ブロモ－２－メチルブタン－２－オール（３０ｍｇ、０．１８０ｍｍｏｌ）および無水ＤＭＦ（１．１ｍＬ）を加えた。得られた溶液を次いで、炭酸セシウム（９５ｍｇ、０．２９２ｍｍｏｌ）で処理し、N_2で短時間通気し、栓をして、室温で１８時間攪拌した。

溶媒を穏やかなＮ$_2$気流下で留去した。残留物を１，２－ジクロロエタン中に取り込み、４５μフリットで濾過し、溶媒を穏やかなＮ$_2$気流下で留去し、表題の化合物を得て、これを精製を行わず「そのまま」次の反応に用いた。
LC/MS 条件 A: ret time 1.41 分; m/e ＝ 605(M＋H)$^+$。
【０４７４】
実施例２０８０：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－ヒドロキシ－３－メチルブトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル
【化３５５】



５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－ヒドロキシ－３－メチルブトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（３５．１ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン（１．５ｍＬ）中の溶液に、２－アミノ－２－メチル－１，３－プロパンジオール（２０ｍｇ、０．１９０ｍｍｏｌ）、エタノール（１．０ｍＬ）、酢酸（１０μＬ、０．１７５ｍｍｏｌ）および４Ａシーブスを加えた。反応液をＮ$_2$で通気し、室温で１時間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（１５０μＬ、０．１５０ｍｍｏｌ）で、（１時間にわたり）滴下して処理した。反応液を室温で３０分間攪拌し、粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製して、表題の化合物（３１．４ｍｇ、５９％）をＴＦＡ塩として得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.93 分; m/e ＝ 694 (M＋H)$^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.83 分; m/e ＝ 694 (M＋H)$^+$。
【０４７５】
中間体：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－２－メチル－３’－（２－（ピリジン－２－イル）エトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３５６】



５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－ヒドロキシ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（３０ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４２ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）のアセトン（１．０ｍＬ）中の懸濁液に、２－（２－ブロモエチル）ピリジン、１．０ ヒドロブロマイド（１７ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で短時間通気し、室温で１８時間攪拌した。さらに２－（２－ブロモエチル）ピリジン（５０ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（１５５ｍｇ、０．４７５ｍｍｏｌ）を加えて、反応液を室温で１８時間攪拌した。アセトンを穏やかなN_2気流下で留去し、残留物を無水ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中に再溶解した。さらに２－（２－ブロモエチル）ピリジン（５０ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）およびCs_2CO_3（１５５ｍｇ、０．４７５ｍｍｏｌ）を加えて、反応液を７０℃で数時間加熱し、次いで室温で９０時間攪拌した。反応液を４５μフリットを介して濾過し、粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、５０－９０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製して、表題の化合物（１３．６ｍｇ、３７％）を得た。

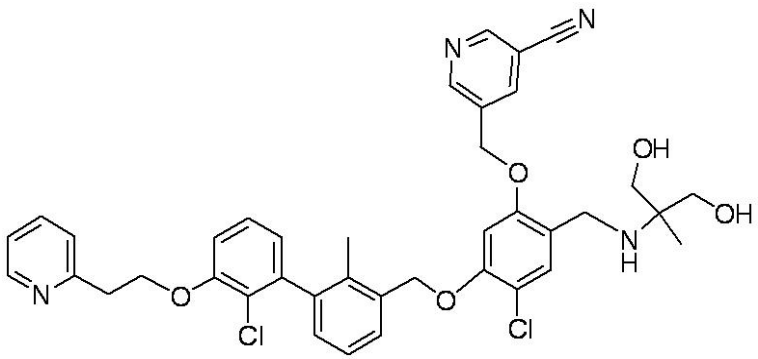
LC/MS 条件 E: ret time 2.45 分; m/e ＝ 624 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.90 分; m/e ＝ 624 $(M+H)^+$。

【０４７６】

実施例２０８１：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－２－メチル－３’－（２－（ピリジン－２－イル）エトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３５７】



５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－２－メチル－３’－（２－（ピリジン－２－イル）エトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミ

ルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１３．６ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）の、１，２－ジクロロエタン（１ｍＬ）およびエタノール（６６５μＬ）の混合物中の溶液に、２－アミノ－２－メチル－１，３－プロパンジオール（１５ｍｇ、０．１４３ｍｍｏｌ）、酢酸（５μＬ、０．０８７ｍｍｏｌ）および４Ａシーブスを加えた。反応液をN_2で短時間通気し、室温で２時間攪拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（５５μＬ、０．０５５ｍｍｏｌ）で、（４５分にわたり）滴下して処理し、次いで室温で２０分間攪拌した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、４０－８０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１５．８ｍｇ、ｑｕａｎｔ）を得た。

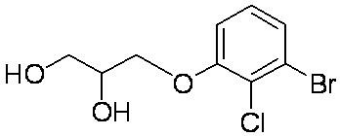
LC/MS 条件 E: ret time 1.96 分; m/e ＝ 713 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.43 分; m/e ＝ 713 $(M+H)^+$。

【０４７７】

中間体：３－（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）プロパン－１，２－ジオール

【化３５８】



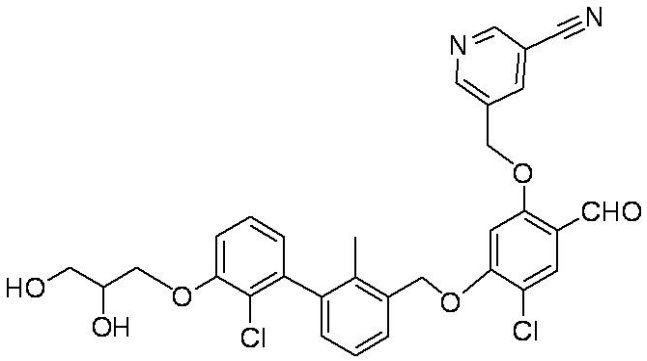
３－ブロモ－２－クロロフェノール（５００ｍｇ、２．４１０ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（８ｍＬ）中の溶液に、炭酸セシウム（４．０ｇ、１２．２８ｍｍｏｌ）、次いで３－ブロモ－１，２－プロパンジオール（６５０μＬ、７．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で短時間通気し、室温で３．５時間攪拌した。反応液を７０℃で３．５時間加熱し、次いで室温で１８時間攪拌した。さらに３－ブロモ－１，２－プロパンジオール（２００μＬ、２．２８４ｍｍｏｌ）を加え、反応液を７０℃で数時間加熱した。溶媒を穏やかなN_2気流下で留去し、残留物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）および氷冷１Ｎ ＮａＯＨ水溶液（２０ｍＬ）の混合物中に溶解させた。有機層を水（２ｘ２０ｍＬ）、ブライン（１ｘ２０ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させて、濾過し、乾燥するまで留去し、表題の化合物（５３０ｍｇ、７８％）を得て、これをさらに精製を行わずに「そのまま」次の反応に用いた。

^1H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 7.32 － 7.29 (m, 1H), 7.12 (t, J＝8.2 Hz, 1H), 6.92 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 4.22 － 4.07 (m, 3H), 3.96 － 3.80 (m, 2H), 2.74 (d, J＝4.7 Hz, 1H), 2.11 (t, J＝6.1 Hz, 1H)

【０４７８】

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

【化３５９】



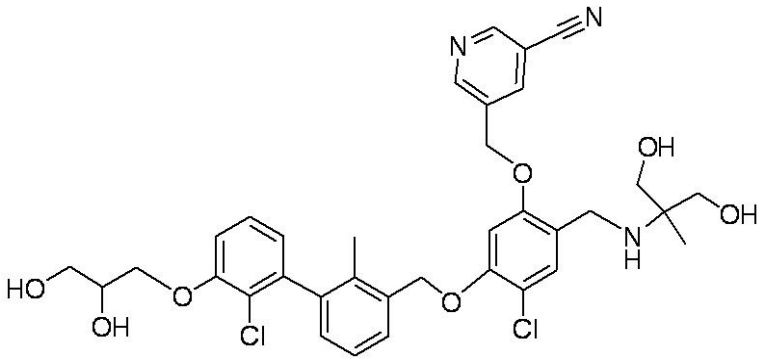
Ｎ$_2$下、乾燥した反応バイアルに、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１００ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）、３－（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）プロパン－１，２－ジオール（６０ｍｇ、０．２１３ｍｍｏｌ）および無水ＴＨＦ（５ｍＬ）を加えた。反応液をアルゴンで通気し、リン酸三カリウム、水中に０．５Ｍ（９６５μＬ、０．４８３ｍｍｏｌ）、次いで第２世代Ｘ－ｐｈｏｓ触媒前駆体（１４ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）で処理した。反応液をＡｒで再び通気し、栓をして、室温で１８時間攪拌した。反応混合物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１７５ｍＬ）および水（１５ｍＬ）で希釈した。水層をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２５ｍＬ）で逆抽出した。有機層を合わせて、ブライン（１ｘ２０ｍＬ）で抽出し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させて、濾過し、乾燥するまで留去した。残留物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（５ｍＬ）中に溶解させ、１２ｇ Ｔｅｌｅｄｙｎｅ Ｉｓｃｏ シリカフラッシュカラムの上部に加え、１２カラム体積にわたり、１００％ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$から１００％ＥｔＯＡｃの直線状勾配、７カラム体積にわたり、１００％ＥｔＡＯｃで保持によって、カラムから溶出した。目的の生成物を含む画分を回収し、乾燥するまで留去し、表題の化合物（６０ｍｇ、５３％）を得た。

LC/MS 条件 A: ret time 1.20 分; m/e ＝ 593(M＋H)$^+$。

【０４７９】

実施例２０８２：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３６０】



５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２１ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）および２－アミノ－２－メチルプロパン－１，３－ジオール（２５ｍｇ、０．２３８ｍｍｏｌ）の、１，

２－ジクロロエタン（７００μＬ）およびＥｔＯＨ（４５０μＬ）の混合物中の溶液に、酢酸（９μＬ、０．１５７ｍｍｏｌ）および４Ａモレキュラー・シーブを加えた。反応液を$Ｎ_2$で通気し、室温で９０分間攪拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（９０μＬ、０．０９０ｍｍｏｌ）を（１時間にわたり）滴下して処理し、次いで室温で３０分間攪拌した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１７．６ｍｇ、７３％）を得た。

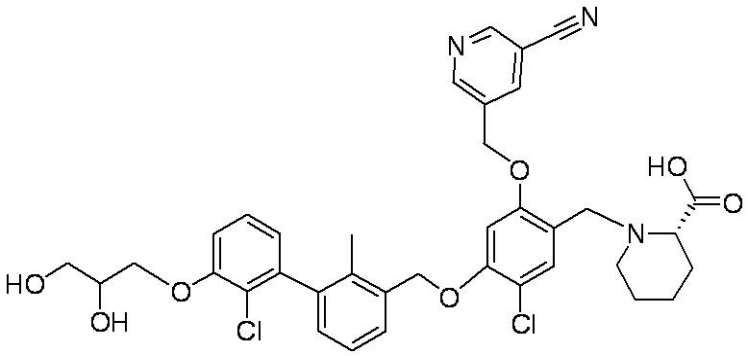
LC/MS 条件 E: ret time 1.64 分; m/e = 682 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.52 分; m/e = 682 $(M+H)^+$。

【０４８０】

実施例２０８３：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化３６１】



５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（３９ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）およびＬ－ピペコリン酸（５７ｍｇ、０．４４１ｍｍｏｌ）の、１，２－ジクロロエタン（１．３ｍＬ）およびＥｔＯＨ（８７０μＬ）の混合物中の溶液に、酢酸（１６μＬ、０．２７９ｍｍｏｌ）および４Ａモレキュラー・シーブを加えた。反応液を$Ｎ_2$で短時間通気し、室温で９０分間攪拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（９０μＬ、０．０９０ｍｍｏｌ）を（１時間にわたり）滴下して処理し、次いで室温で１８時間攪拌した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１８．２ｍｇ、３９％）を得た。

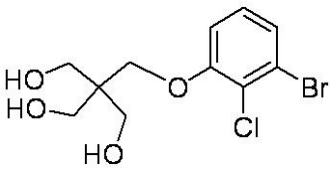
LC/MS 条件 E: ret time 1.59 分; m/e = 706 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.57 分; m/e = 706 $(M+H)^+$。

【０４８１】

中間体：２－（（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）メチル）－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－１，３－ジオール

【化３６２】



３－ブロモ－２－クロロフェノール（５００ｍｇ、２．４１０ｍｍｏｌ）、ペンタエリトリトール（１ｍＬ、７．３５ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（１．３ｇ、４．９６ｍｍｏｌ）の、無水ＴＨＦ（８ｍＬ）中の溶液に、ジアミド（６２５ｍｇ、３．６３ｍｍｏｌ）を加えた。反応液が明るい黄色になった。反応液をN_2で通気し、室温で１８時間攪拌した。反応液をさらにＴＭＡＤ（１５５ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（２５０ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）で処理し、室温で１８時間攪拌した。白色の固形物を使い捨てのフリットを介して濾過し、ＴＨＦで洗浄し、濾液を真空で乾燥するまで留去した。残留物をCH_2Cl_2（３５ｍＬ）中に溶解し、８０ｇ Ｔｅｌｅｄｙｎｅ Ｉｓｃｏ シリカフラッシュカラムの上部に加えた。カラムを、１２カラム体積にわたり１００％CH_2Cl_2から１００％ＥｔＯＡｃの直線状勾配で溶出した。目的の生成物を含む画分を回収して、乾燥するまで留去し、表題の化合物（１９４ｍｇ、２５％）を得た。

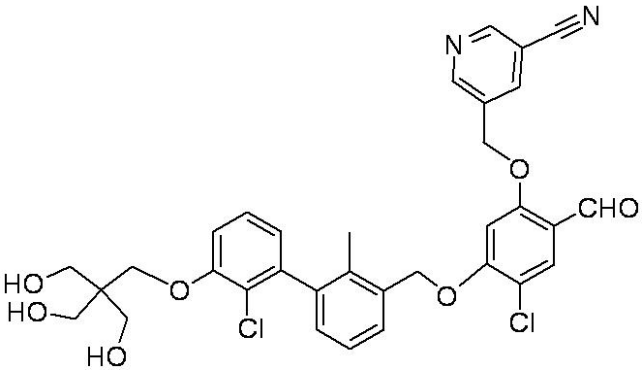
LC/MS 条件 A: ret time 0.920 分; m/e = 325$(M+H)^+$。

^{1}H NMR (500MHz, メタノール－d_4) δ 7.27 (dd, J＝8.1, 1.4 Hz, 1H), 7.18 (t, J＝8.2 Hz, 1H), 7.09 (dd, J＝8.2, 1.4 Hz, 1H), 4.08 (s, 2H), 3.76 (s, 6H)

【０４８２】

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

【化３６３】



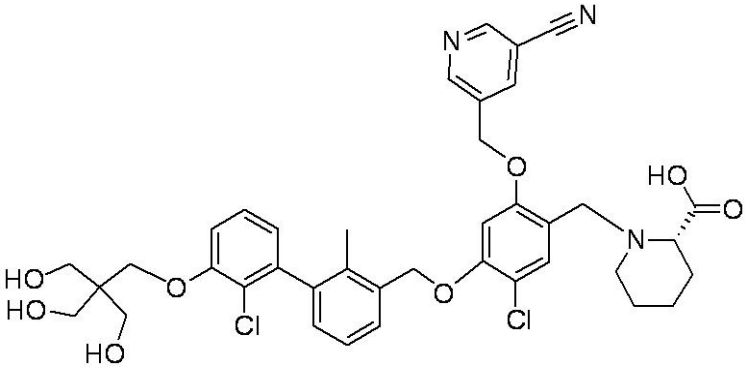
N_2下、乾燥した反応バイアルに、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１００ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）、２－（（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）メチル）－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－１，３－ジオール（７０ｍｇ、０．２１５ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（５ｍＬ）を加えた。反応液をアルゴンで通気し、リン酸三カリウム、水中に０．５Ｍ（９６５μＬ、０．４８３ｍｍｏｌ）、次いで第２世代Ｘ－ｐｈｏｓ触媒前駆体（８ｍｇ、１０．１７μｍｏｌ）で処理した。反応混合物をＡｒで再び通気し、栓をして、室温で４２時間攪拌した。反応液をCH_2Cl_2（２００ｍＬ）および水（２５ｍＬ）で希釈し、水層をさらにCH_2Cl_2（２５ｍＬ）で逆抽出した。有機層を合わせて、ブライン（２５ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、濾過し、乾燥するまで留去した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移

動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３５－７５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（５２．７ｍｇ、３９％）を得た。
LC/MS 条件 A: ret time 1.22 分; m/e ＝ 637$(M+H)^+$。

【０４８３】

実施例２０８４：（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－ヒドロキシ－２，２－ビス（ヒドロキシメチル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化３６４】

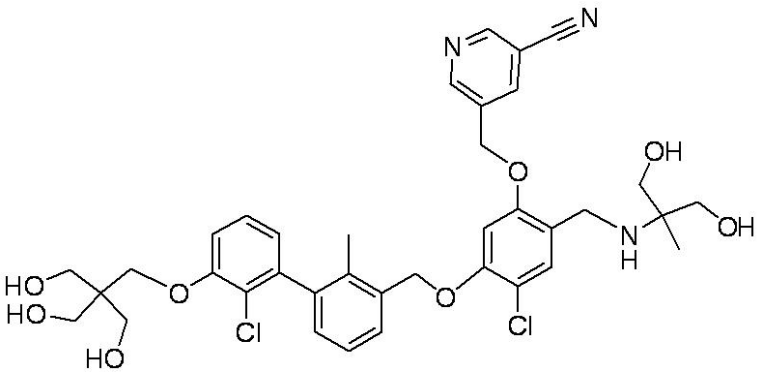


５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－ヒドロキシ－２，２－ビス（ヒドロキシメチル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２６．４ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）およびＬ－ピペコリン酸（３２ｍｇ、０．２４８ｍｍｏｌ）の、１，２－ジクロロエタン（８００μＬ）およびＥｔＯＨ（５３０μＬ）の混合物中の溶液に、酢酸（１０μＬ、０．１７５ｍｍｏｌ）および活性化４Ａモレキュラー・シーブを加えた。反応液を室温で１時間攪拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（１０５μＬ、０．１０５ｍｍｏｌ）を（数時間にわたり）滴下して処理し、室温で一晩攪拌した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１８－４８％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（９．２ｍｇ、３０％）を得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.49 分; m/e ＝ 750 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.55 分; m/e ＝ 750 $(M+H)^+$。

【０４８４】

実施例２０８５：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－ヒドロキシ－２，２－ビス（ヒドロキシメチル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３６５】



５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－ヒドロキシ－２，２－ビス（ヒドロキシメチル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２６．４ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）および２－アミノ－２－メチル－１，３－プロパンジオール（３０ｍｇ、０．２８５ｍｍｏｌ）の、１，２－ジクロロエタン（８００μＬ）およびＥｔＯＨ（５３０μＬ）の混合物中の溶液に、酢酸（１０μＬ、０．１７５ｍｍｏｌ）および活性化４Ａモレキュラー・シーブを加えた。反応液を室温で１時間攪拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（１０５μＬ、０．１０５ｍｍｏｌ）を（数時間にわたり）滴下して処理し、室温で数時間攪拌した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（２６．２ｍｇ、８４％）を得た。

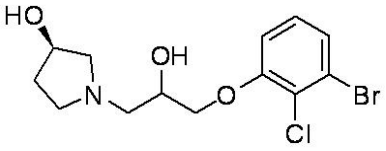
LC/MS 条件 E: ret time 1.56 分; m/e = 726 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.49 分; m/e = 726 $(M+H)^+$。

【０４８５】

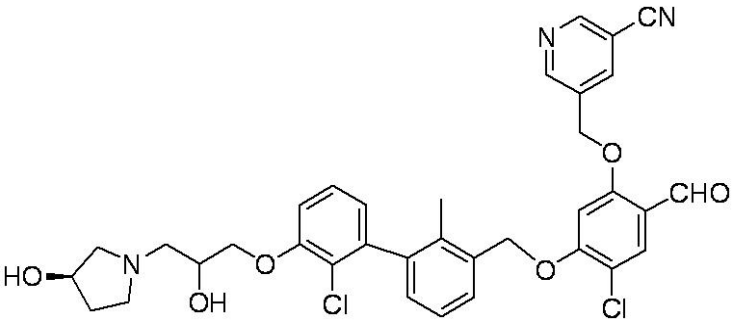
中間体：（３Ｒ）－１－（３－（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピロリジン－３－オール

【化３６６】



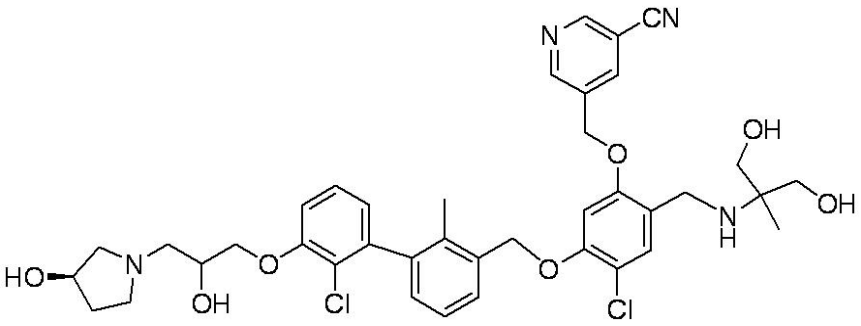
３－ブロモ－２－クロロフェノール（４９４ｍｇ、２．３８１ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１．９ｇ、５．８３ｍｍｏｌ）の混合物に、乾燥ＤＭＦ（４ｍＬ）を加えた。反応液をアルゴンで通気し、１，３－ジブロモプロパン－２－オール（１．１６ｇ、５．３２ｍｍｏｌ）で処理し、栓をして、室温で１８時間攪拌した。反応液を次いでＤＭＦ（４．５ｍＬ）で希釈し、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌ（１．５８ｇ、１２．７９ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２．４ｍＬ、１３．７４ｍｍｏｌ）で処理し、６５℃で１８時間加熱した。反応液を酢酸エチル（１５０ｍＬ）および１Ｎ ＮａＯＨ水溶液（２０ｍＬ）に分配した。有機層を１Ｎ ＮａＯＨ水溶液（１０ｍＬ）、水（３ｘ２０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで留去した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、５０ｘ２５０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、５－６０％Ｂ、次いで７分間、１００％Ｂで保持

；流量：１００ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（６４ｍｇ、８％）を得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.32 分; m/e ＝ 350 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.18 分; m/e ＝ 350 $(M+H)^+$。
【０４８６】
中間体：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（２－ヒドロキシ－３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル
【化３６７】



（３Ｒ）－１－（３－（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）－２－ヒドロキシプロピル）ピロリジン－３－オール（６４ｍｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）および５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（９５ｍｇ、０．１８３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４ｍＬ）中の溶液に、アルゴン下で、リン酸三カリウム 水中に０．５Ｍ（０．９５ｍＬ、０．４７５ｍｍｏｌ）、次いで第２世代Ｘ－ｐｈｏｓ触媒前駆体（９．８ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をアルゴンで通気し、栓をして、室温で６６時間攪拌した。反応液を次いで、さらに第２世代Ｘ－ｐｈｏｓ触媒前駆体（８ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）で処理し、アルゴンで通気し、室温で１８時間攪拌した。反応液をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）に分配した。有機層をブラインで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、乾燥するまで留去した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３５－７５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（７．３ｍｇ、６％）を得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.80 分; m/e ＝ 662 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.83 分; m/e ＝ 662 $(M+H)^+$。
【０４８７】
実施例２０８６：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（２－ヒドロキシ－３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３６８】



５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（２－ヒドロキシ－３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（７．３ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）の、１，２－ジクロロエタン（５００μＬ）およびエタノール（３３０μＬ）の混合物中の溶液に、２－アミノ－２－メチル－１，３－プロパンジオール（９．１ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）、酢酸（２．５μＬ、０．０４４ｍｍｏｌ）および４Ａモレキュラー・シーブを加えた。反応液を室温で１時間攪拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（３０μＬ、０．０３０ｍｍｏｌ）を（３０分にわたり）滴下して処理し、室温で３０分間攪拌した。さらに２－アミノ－２－メチル－１，３－プロパンジオール（６ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１０μリットル、０．０１０ｍｍｏｌ）を加え、反応液を室温で１８時間攪拌した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、７－４７％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（２．２ｍｇ、２３％）を得た。

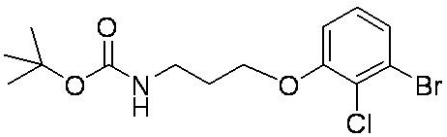
LC/MS 条件 E: ret time 1.58 分; m/e = 751 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.32 分; m/e = 751 $(M+H)^+$。

【０４８８】

中間体：ｔｅｒｔ－ブチル （３－（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）プロピル）カルバメート

【化３６９】



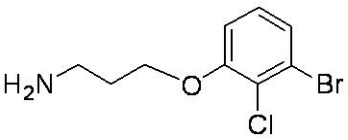
ｔｅｒｔ－ブチル （３－ブロモプロピル）カルバメート（４．２９ｇ、１８．０２ｍｍｏｌ）および３－ブロモ－２－クロロフェノール（３．７４ｇ、１８．０２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２５ｍＬ）中の溶液に、アルゴン下で、炭酸カリウム（５ｇ、３６．２ｍｍｏｌ）を加え、反応液を５０－５５℃で１９時間加熱した。反応液をＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ）で希釈した。有機層を水（４ｘ１５０ｍＬ）、ブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させて、濾過し、溶媒を真空で留去して、表題の化合物（６．５ｇ、９４％）を得て、これをさらに精製を行わずに「そのまま」用いた。

^1H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 7.26 (dd, J＝8.1, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (t, J＝8.2 Hz, 1H), 6.88 (dd, J＝8.3, 1.1 Hz, 1H), 5.17(br.s., 1H), 4.13 (t, J＝5.8 Hz, 2H), 3.40 (q, J＝5.8 Hz, 2H), 2.10 － 2.04 (m, 2H), 1.46 (s, 9H).

【０４８９】

中間体：３－（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）プロパン－１－アミン

【化３７０】



ｔｅｒｔ－ブチル（３－（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）プロピル）カルバメート（７５０ｍｇ、２．０５７ｍｍｏｌ）の無水CH_2Cl_2（５０ｍＬ）中の溶液に、ＴＦＡ（１５ｍＬ、１９５ｍｍｏｌ）を加え、反応液を室温で３０分間放置した。溶媒を真空で留去し、残留物をＥｔＯＡｃ（４２５ｍＬ）中に溶解した。有機混合物を飽和$NaHCO_3$（３ｘ３０ｍＬ）、水（１ｘ３０ｍＬ）、ブライン（１ｘ３０ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで留去して、表題の化合物（５３０ｍｇ、９７％）を得て、これをさらに精製を行わずに「そのまま」用いた。

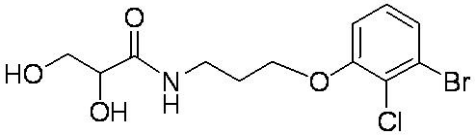
LC/MS 条件 A: ret time 0.805 分; m/e = 264$(M+H)^+$。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.35 － 7.30 (m, 1H), 7.25 (t, J＝8.2 Hz, 1H), 7.20 － 7.15 (m, 1H), 4.15 (t, J＝6.2 Hz, 2H), 2.76 (t, J＝6.8 Hz, 2H), 1.85 (quin, J＝6.5 Hz, 2H)

【０４９０】

中間体：Ｎ－（３－（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）プロピル）－２，３－ジヒドロキシプロパンアミド

【化３７１】



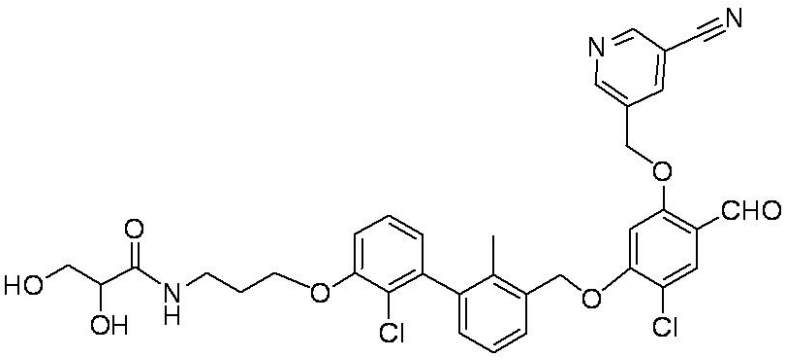
３－（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）プロパン－１－アミン（１２５ｍｇ、０．４７３ｍｍｏｌ）の無水CH_2Cl_2（１０ｍＬ）中の懸濁液に、ＤＬ－グリセリン酸、水中に２０％（～２ｍｏｌ／Ｌ）（２．０ｇ、３．７７ｍｍｏｌ）、および１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（１１０ｍｇ、０．８０８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた２相反応液を、N_2で短時間通気し、次いでＥＤＣ（３６０ｍｇ、１．８７８ｍｍｏｌ）、次いでＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（５００μＬ、２．８６ｍｍｏｌ）で処理した。反応液をN_2で通気し、栓をして、室温で１８時間攪拌した。さらにＤＬ－グリセリン酸（５００ｍｇ、０．９４３ｍｍｏｌ）、ＥＤＣ（５０ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１５０μリットル、０．８５９ｍｍｏｌ）を加えて、反応液を室温で数時間攪拌した。反応液をＥｔＯＡｃ（４５０ｍＬ）で希釈した。有機層を１．０Ｍ ＨＣｌ水溶液（１ｘ２０ｍＬ）、飽和$NaHCO_3$水溶液（１ｘ２０ｍＬ）、水（１ｘ２０ｍＬ）およびブライン（２ｘ１５ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させて、濾過した。溶媒を真空で留去して、表題の化合物を得て、これを精製せずに「そのまま」次の反応に用いた。

LC/MS 条件 A: ret time 0.905 分; m/e = 352 $(M+H)^+$。

【０４９１】

中間体：Ｎ－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－２，３－ジヒドロキシプロパンアミド

【化３７２】



５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（６１ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）およびＮ－（３－（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）プロピル）－２，３－ジヒドロキシプロパンアミド（４１．６ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７ｍＬ）中の溶液に、リン酸三カリウム、水中に０．５Ｍ（５９０μＬ、０．２９５ｍｍｏｌ）を加えた。反応液にアルゴンを十分にパージし、次いで第２世代Ｘ－ｐｈｏｓ触媒前駆体（５ｍｇ、６．３５μｍｏｌ）で処理した。反応液をアルゴンで再びパージし、栓をして、室温で６６時間攪拌した。反応液をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈し、有機層を水（２ｘ２０ｍＬ）、ブライン（１ｘ１０ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、真空で留去した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、３５－７５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１３．８ｍｇ、１６％）を得た。

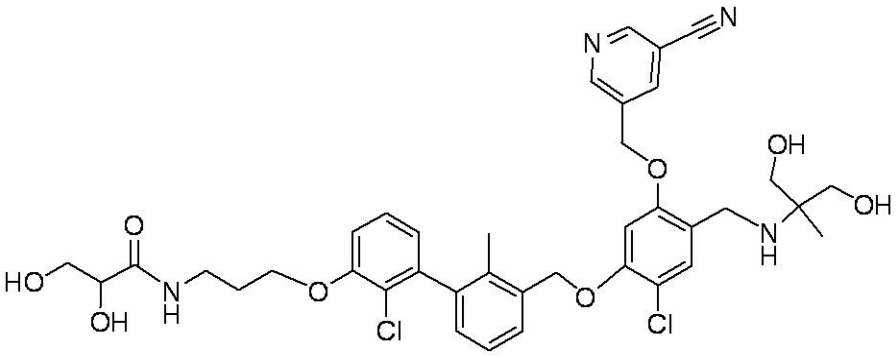
LC/MS 条件 E: ret time 1.92 分; m/e = 664 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 2.01 分; m/e = 664 $(M+H)^+$。

【０４９２】

実施例２０８８：Ｎ－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－２，３－ジヒドロキシプロパンアミド

【化３７３】



Ｎ－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－２，３－ジヒドロキシプロパンアミド（１３．８ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）を含むバイアルに、２－アミノ－２－メチル－１，

３－プロパンジオール（１６ｍｇ、０．１５２ｍｍｏｌ）、１，２－ジクロロエタン（６００μＬ）、エタノール（４００μＬ）、酢酸（５μＬ、０．０８７ｍｍｏｌ）および４Ａモレキュラー・シーブを加えた。反応液をN_2で短時間通気し、栓をして、室温で１時間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（６０μＬ、０．０６０ｍｍｏｌ）を（１．５時間にわたり）滴下して処理し、室温で４５分間攪拌した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１３ｍｇ、８３％）を得た。

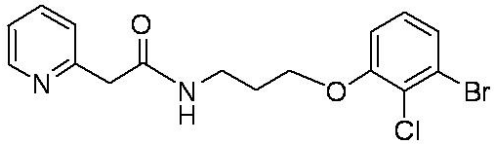
LC/MS 条件 E: ret time 1.63 分; m/e = 753 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.47 分; m/e = 753 $(M+H)^+$。

【０４９３】

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

【化３７４】



３－（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）プロパン－１－アミン（１２５ｍｇ、０．４７３ｍｍｏｌ）および２－（ピリジン－２－イル）アセテート、１．０ リチウム塩（３００ｍｇ、２．０９７ｍｍｏｌ）の、無水CH_2Cl_2（８ｍＬ）中の溶液に、１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（１００ｍｇ、０．７３５ｍｍｏｌ）、次いでＨＣｌ、水中に１．０Ｍ（２．１ｍＬ、２．１００ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で短時間通気し、次いでＥＤＣ（４１０ｍｇ、２．１３９ｍｍｏｌ）で処理し、栓をして、室温で１８時間攪拌した。反応液をCH_2Cl_2（２２５ｍＬ）で希釈し、有機層を飽和$NaHCO_3$（２ｘ２０ｍＬ）、ブライン（１ｘ１０ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させて、濾過し、乾燥するまで真空で留去した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２８－６８％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１２９ｍｇ、７１％）を得た。

LC/MS 条件 E: ret time 1.83 分; m/e = 385 $(M+H)^+$。

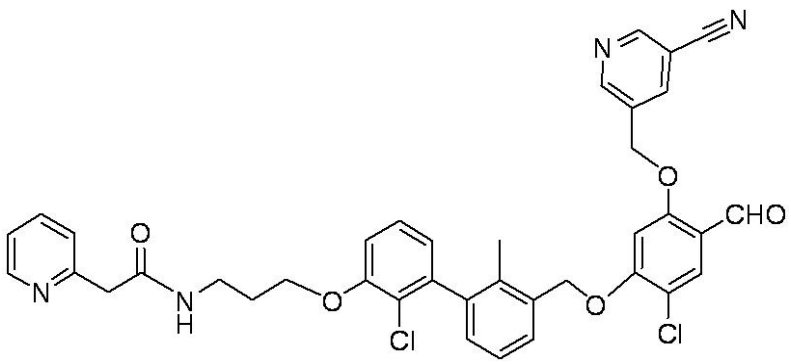
LC/MS 条件 F: ret time 1.27 分; m/e = 385 $(M+H)^+$。

^1H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 8.50 － 8.44 (m, 1H), 7.65 (td, J＝7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.28 － 7.24 (m, 2H), 7.17 (ddd, J＝7.5, 4.9, 1.0 Hz, 1H), 7.09 (t, J＝8.2 Hz, 1H), 6.85 (dd, J＝8.3, 1.3 Hz, 1H), 4.05 (t, J＝6.0 Hz, 2H), 3.75 (s, 2H), 3.54 (q, J＝6.4 Hz, 2H), 2.14 － 2.02 (m, 2H)

【０４９４】

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

【化３７５】



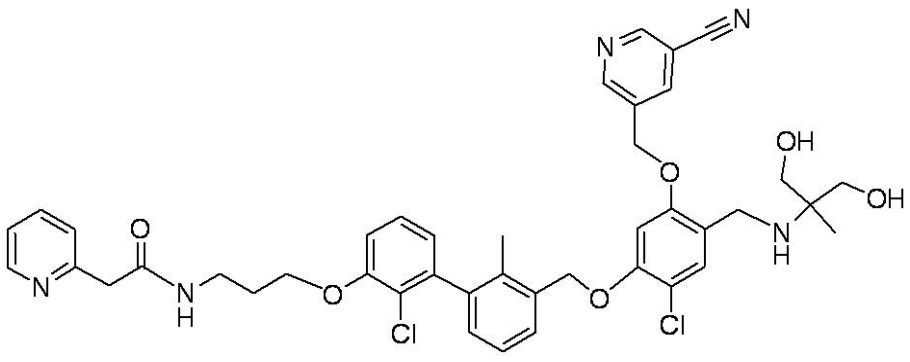
５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（５０ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）およびＮ－（３－（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）プロピル）－２－（ピリジン－２－イル）アセトアミド（４０ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（５ｍＬ）中の溶液に、リン酸三カリウム、水中に０．５Ｍ（４８５μＬ、０．２４３ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をアルゴンで通気し、第２世代Ｘ－ｐｈｏｓ触媒前駆体（５ｍｇ、６．３５μｍｏｌ）で処理し、アルゴンで再び通気し、栓をして、室温で１８時間攪拌した。さらにＸ－Ｐｈｏｓ触媒前駆体（１０ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をＡｒで通気し、栓をして、室温で１８時間攪拌した。反応液をＥｔＯＡｃ（１２５ｍＬ）で希釈し、有機層を水（１ｘ４０ｍＬ）で抽出した。水層をＥｔＯＡｃ（１ｘ５０ｍＬ）で逆抽出した。有機層を合わせて、ブライン（１ｘ４０ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させて、濾過し、乾燥するまで留去した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、４０－８０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（９．４ｍｇ、１４％）を得た。

LC/MS 条件 E: ret time 2.19 分; m/e = 695 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.94 分; m/e = 695 $(M+H)^+$。

【０４９５】

実施例２０８９：Ｎ－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－２－（ピリジン－２－イル）アセトアミド

【化３７６】



Ｎ－（３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－２－（ピリジン－２－イル）アセトアミド（９．４ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）および２－アミノ－２－メチルプロパン－１，３－ジオール（１０ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）の、１，２－ジクロロエタン（６００μＬ）およびＥｔＯＨ（４００μＬ）の混合物中の溶液に、酢酸（４μＬ、０．０７０ｍｍｏｌ）および４Ａモレキュラー・シーブを加えた。反応液を室温で１時間攪拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（３５μＬ、０．０３５ｍｍｏｌ）を滴下して処理し、室温で１８時間攪拌した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（２．３ｍｇ、１４％）を得た。

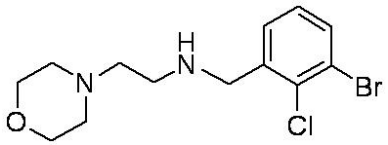
LC/MS 条件 E: ret time 1.75 分; m/e ＝ 784 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.40 分; m/e ＝ 784 $(M+H)^+$。

【０４９６】

中間体：Ｎ－（３－ブロモ－２－クロロベンジル）－２－モルホリノエタン－１－アミン

【化３７７】



乾燥した１００ｍＬの丸底フラスコに、N_2下、３－ブロモ－２－クロロベンズアルデヒド（３００ｍｇ、１．３６７ｍｍｏｌ）、４－（２－アミノエチル）モルホリン（２１５ｍｇ、１．６５１ｍｍｏｌ）、１，２－ジクロロエタン（２０ｍＬ）、ＥｔＯＨ（１３ｍＬ）、酢酸（２００μＬ、３．４９ｍｍｏｌ）および４Ａモレキュラー・シーブを加えた。反応液を室温で３０分間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（３．０ｍＬ、３．００ｍｍｏｌ）を（１時間にわたり）滴下して処理し、室温で４０分間攪拌し、溶媒を穏やかなN_2気流下で留去した。粗製物質を以下の条件を用いて逆相クロマトグラフィーで精製した：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ Ｐｒｅｐ Ｃ１８ ＯＢＤ ５０ｘ３００ｍｍ Ｓ１０；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配 ３０分にわたり、１０－１００％Ｂ；流速＝１５０ｍＬ／分、λ＝２２０ｎＭ。目的の生成物を含む画分を回収し、乾燥するまで留去し、表題の化合物（１６３ｍｇ、３６％）を得た。

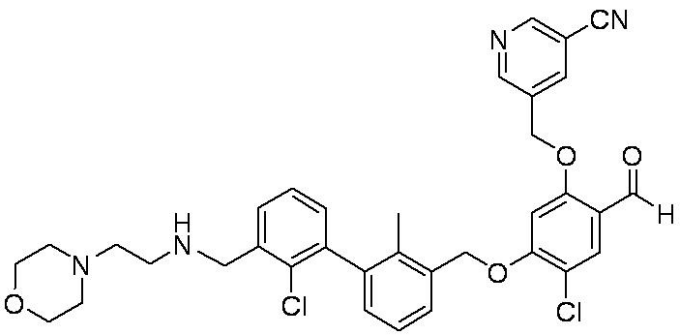
LC/MS 条件 A: ret time 0.640 分; m/e ＝ 333 $(M+H)^+$。

^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 7.57 (dd, J＝8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.37 (dd, J＝7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.13 (t, J＝7.8 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.73 － 3.66 (m, 4H), 2.78 － 2.69 (m, 2H), 2.57 － 2.49 (m, 2H), 2.43 － 2.36 (m, 4H)

【０４９７】

中間体：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－２－メチル－３’－（（（２－モルホリノエチル）アミノ）メチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３７８】



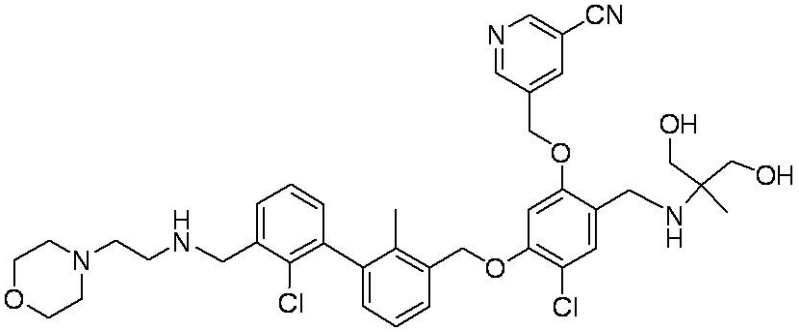
Ｎ－（３－ブロモ－２－クロロベンジル）－２－モルホリノエタナミン（５０ｍｇ、０．１５０ｍｍｏｌ）、および５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（８２ｍｇ、０．１５８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）中の溶液に、リン酸三カリウム、水中に０．５Ｍ（７５０μＬ、０．３７５ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をＡｒで通気し、第２世代Ｘ－ｐｈｏｓ触媒前駆体（１２ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）で処理し、栓をして、室温で６６時間攪拌した。反応液にさらに触媒（４．５ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）を加え、アルゴンで通気し、栓をして、４５℃で５時間加熱した。反応液をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）および水（１０ｍＬ）で希釈し、有機層をブライン（１ｘ１０ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させて、濾過し、乾燥するまで留去して、表題の化合物を得て、これを精製せずに「そのまま」次の反応に用いた。

LC/MS 条件 A: ret time 0.940 分; m/e = 645 $(M+H)^+$。

【０４９８】

実施例２０９２：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－２－メチル－３’－（（（２－モルホリノエチル）アミノ）メチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３７９】



５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－２－メチル－３’－（（（２－モルホリノエチル）アミノ）メチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（４０ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）および２－アミノ－２－メチル－１，３－プロパンジオール（２８ｍｇ、０．２６６ｍｍｏｌ）の、１，２－ジクロロエタン（８００μＬ）およびＥｔＯＨ（５００μＬ）の混合物中の溶液に、酢酸（１４μＬ、０．２４５ｍｍｏｌ）および４Ａモレキュラー・シーブを加えた。反応液をN_2で通気し、栓をして、室温で３０分間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（２１７μＬ、０．２１７ｍｍｏｌ）を（２．５時間にわたり）滴下して処理し、室温で１時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μ

m粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。物質を、以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製し、表題の化合物（１６．５ｍｇ、２５％）をＴＦＡ塩として得た。

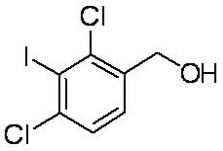
LC/MS 条件 E: ret time 1.59 分; m/e ＝ 734 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.28 分; m/e ＝ 734 $(M+H)^+$。

【０４９９】

中間体：（２，４－ジクロロ－３－ヨードフェニル）メタノール

【化３８０】



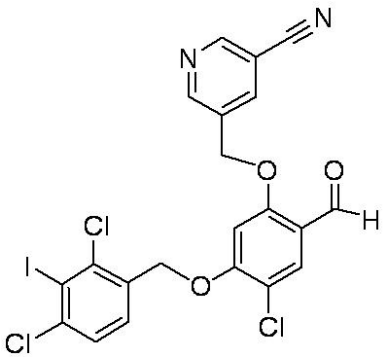
乾燥した５００ｍＬのフラスコに、N_2下、（２，４－ジクロロフェニル）メタノール（７．５ｇ、４２．４ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（２５０ｍＬ）を加えた。反応液に栓をして、Ａｒで十分に通気し、ジイソプロピルアミン（３ｍＬ、２１．０５ｍｍｏｌ）で処理し、－７８℃に冷却した。反応液を次いで、ｎ－ブチルリチウム、ヘキサン中に２．５Ｍ（３４ｍＬ、８５ｍｍｏｌ）で、（２０分にわたり）ゆっくりと処理した。９０分後、反応液を、ヨウ素（１２．４ｇ、４８．９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１５ｍＬ）中の溶液で、－７８℃で反応を停止させ、ゆっくりと室温に昇温させながら１８時間攪拌した。反応液を$Na_2S_2O_3$水溶液（７３ｇ、０．４６２ｍｍｏｌ）で希釈し、水（１５０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（８００ｍＬ）で処理した。有機層を水（１ｘ５０ｍＬ）、ブライン（１ｘ５０ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、乾燥するまで留去した。粗製物質をCH_2Cl_2（４０ｍＬ）中に溶解させ、２２０ｇ Ｔｅｌｅｄｙｎｅ Ｉｓｃｏ シリカフラッシュカラムの上部に加え、カラムを１０カラム体積にわたり１００％CH_2Cl_2から２５％ＥｔＯＡｃ／CH_2Cl_2の直線状勾配で溶出した。目的の生成物を含む画分を回収し、乾燥するまで留去し、１２０ｇ Ｔｅｌｅｄｙｎｅ Ｉｓｃｏ シリカフラッシュカラムの上部に再度加えた。カラムを１５カラム体積にわたり、１００％ヘキサンから３５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの直線状勾配で溶出した。目的の生成物を含む画分を回収し、表題の化合物（３．１１ｇ、２４％）を乾燥するまで留去した。

^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.64 － 7.52 (m, 2H), 5.58 (t, J＝5.6 Hz, 1H), 4.54 (d, J＝5.8 Hz, 2H).

【０５００】

中間体：５－（（４－クロロ－５－（（２，４－ジクロロ－３－ヨードベンジル）オキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３８１】

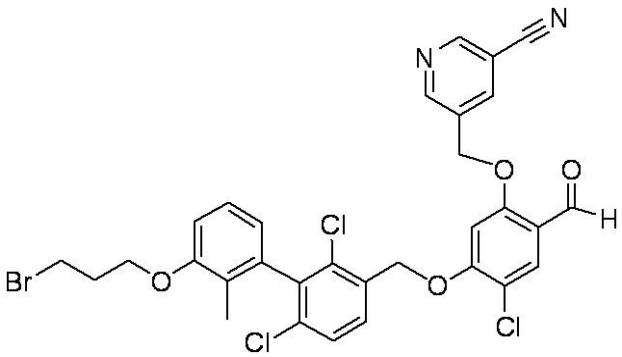


乾燥バイアルに、Ｎ$_2$下で、（２，４－ジクロロ－３－ヨードフェニル）メタノール（１５０ｍｇ、０．４９５ｍｍｏｌ）、５－クロロ－２，４－ジヒドロキシベンズアルデヒド（８５ｍｇ、０．４９５ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（１３６ｍｇ、０．５１９ｍｍｏｌ）およびＴＨＦ（２．５ｍＬ）を加えた。反応液をアルゴンで通気し、ＤＩＡＤ（１００μＬ、０．５１４ｍｍｏｌ）で処理して、栓をし、室温で１時間攪拌した。反応液にさらにＰＰｈ$_3$（２７ｍｇ、０．１０３ｍｍｏｌ）およびＤＩＡＤ（２０μリットル、０．１０３ｍｍｏｌ）を加え、アルゴンで通気し、栓をして、室温で１８時間攪拌した。反応液を次いでトリフェニルホスフィン（１７０ｍｇ、０．６４８ｍｍｏｌ）、５－（ヒドロキシメチル）ニコチニトリル（８３ｍｇ、０．６１９ｍｍｏｌ）、ＴＭＡＤ（１０７．３ｍｇ、０．６１７ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（４．５ｍＬ）で処理した。混合物をＮ$_2$で通気し、栓をして、油浴中６５℃で２時間加熱し、次いで室温で１８時間放置した。反応液を濾過し、濾液を真空で乾燥するまで留去した。残留物を４０ｇ Ｔｅｌｅｄｙｎｅ Ｉｓｃｏ シリカフラッシュカラムの上部に加え、カラムを１５カラム体積にわたり、１００％ヘキサンから１００％ＥｔＯＡｃの直線状勾配で溶出した。目的の生成物を含む画分を回収し、乾燥するまで留去して、表題の化合物（９１．５ｍｇ、３２％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 10.31 (s, 1H), 8.93 (br d、J＝6.4 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.62 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 7.49 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.25 (s, 2H).

【０５０１】

中間体：５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，６－ジクロロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３８２】



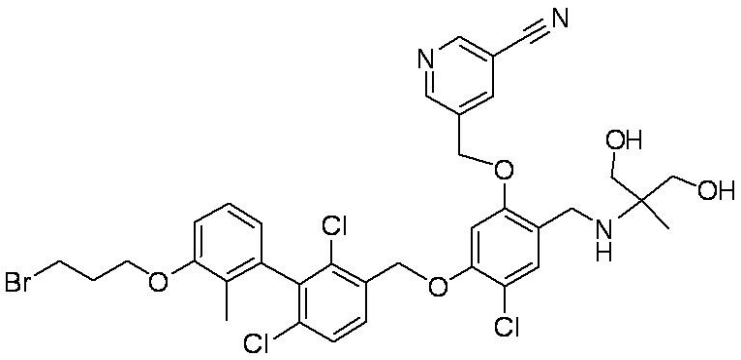
５－（（４－クロロ－５－（（２，４－ジクロロ－３－ヨードベンジル）オキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（９０ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）および２－（３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（６１．３ｍｇ、０．１７３ｍｍｏｌ）のＴ

ＨＦ（６．３ｍＬ）中の懸濁液に、リン酸三カリウム、水中に０．５Ｍ（７８５μＬ、０．３９３ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をアルゴンで通気し、第２世代Ｘ－ｐｈｏｓ触媒前駆体（１２ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）で処理して、アルゴンで再び通気し、栓をして、４５℃で１８時間加熱した。反応液をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）および水（１０ｍＬ）で希釈し、有機層をブライン（１ｘ１０ｍＬ）で抽出し、Na_2SO_4で乾燥させて、濾過し、乾燥するまで留去した。残留物をCH_2Cl_2中に溶解させ、２４ｇ Ｔｅｌｅｄｙｎｅ Ｉｓｃｏ シリカフラッシュカラムの上部に加え、カラムを１５カラム体積にわたり１００％ヘキサンから１００％ＥｔＯＡｃの直線状勾配で溶出した。目的の生成物を含む画分を回収し、乾燥するまで留去し、表題の化合物（７２．４ｍｇ、６８％）を得た。
LC/MS 条件 G: ret time 1.65 分; m/e = 673 $(M+H)^+$。
^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 10.31 (s, 1H), 8.93 (dd, J＝7.6, 1.7 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 7.31 (m, 1H), 6.98 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.20 (t, J＝5.7 Hz, 1H), 4.14 (m, 1H), 3.67 (t, J＝6.4 Hz, 1H), 3.43 (t, J＝6.7 Hz, 1H), 2.40 (dt, J＝19.8, 6.2 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H).

【０５０２】

中間体：５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，６－ジクロロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３８３】

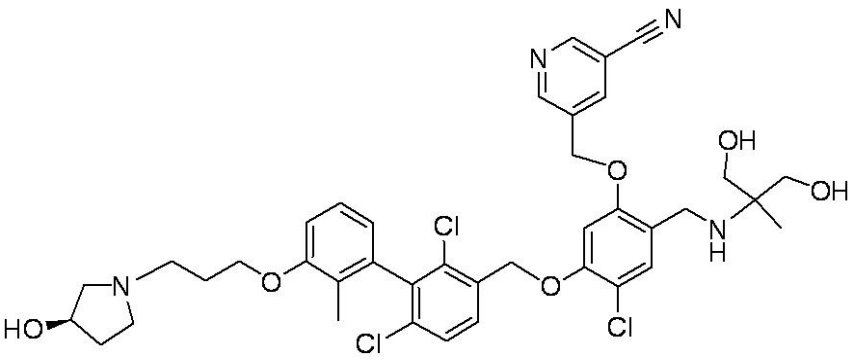


５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，６－ジクロロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（３６．２ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）および２－アミノ－２－メチル－１，３－プロパンジオール（１７ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ）の、１，２－ジクロロエタン（８００μＬ）およびＥｔＯＨ（５００μＬ）の混合物中の溶液に、酢酸（１２．５μＬ、０．２１８ｍｍｏｌ）および４Ａモレキュラー・シーブ（活性化）を加えた。反応液をN_2で短時間通気し、栓をして、室温で３５分間攪拌し、次いでシアノ水素化ホウ素ナトリウム、ＴＨＦ中に１．０Ｍ（１８５μＬ、０．１８５ｍｍｏｌ）を（１．５時間にわたり）滴下して処理し、次いで室温で３０分間攪拌した。溶媒を穏やかなN_2気流で留去し、表題の化合物を得て、これを精製せずに「そのまま」次の反応に用いた。
LC/MS 条件 A: ret time 1.10 分; m/e = 762 $(M+H)^+$。

【０５０３】

実施例２０９３：５－（（４－クロロ－５－（（２，６－ジクロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３８４】



５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，６－ジクロロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２０．６３ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）の、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の溶液に、（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン ヒドロクロライド（５０ｍｇ、０．４０５ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１２０μＬ、０．６８７ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を$Ｎ_2$で短時間通気し、栓をして、６５℃で５時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（７．７ｍｇ、３６％）を得た。

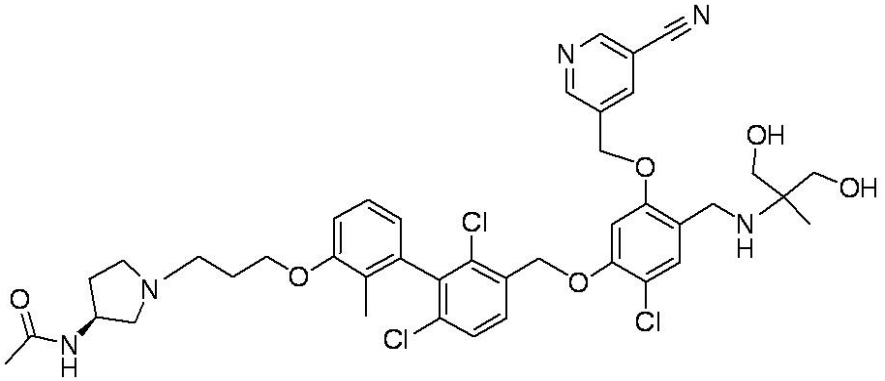
LC/MS 条件 E: ret time 1.62 分; m/e ＝ 769 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.43 分; m/e ＝ 769 $(M+H)^+$。

【０５０４】

実施例２０９４：Ｎ－（（３Ｓ）－１－（３－（（２’，６’－ジクロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）アセトアミド

【化３８５】



５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，６－ジクロロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２０．６３ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の溶液に、（Ｓ）－Ｎ－（ピロリジン－３－イル）アセトアミド ヒドロクロライド（６７ｍｇ、０．４０７ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１２０μＬ、０

．６８７ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をN_2で短時間通気し、栓をして、６５℃で５時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１５．３ｍｇ、５９％）を得た。

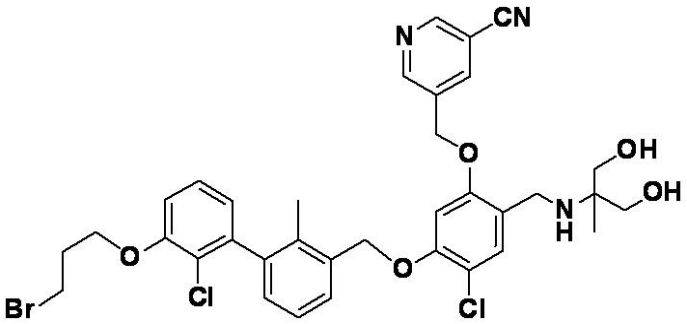
LC/MS 条件 E: ret time 1.75 分; m/e ＝ 810 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.41 分; m/e ＝ 810 $(M+H)^+$。

【０５０５】

中間体：５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３８６】



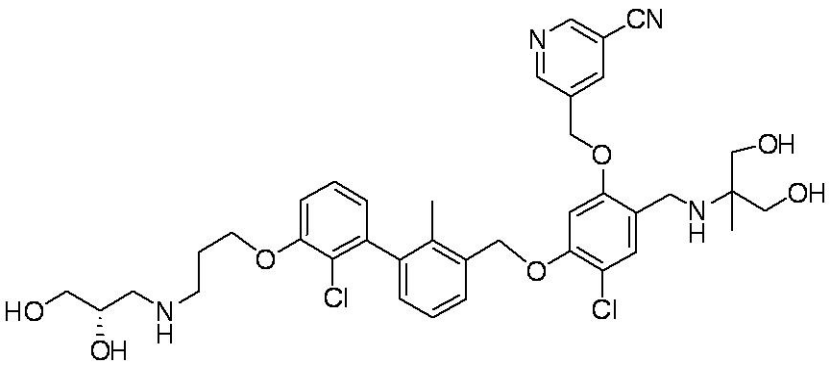
５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（８２ｍｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）および２－アミノ－２－メチルプロパン－１，３－ジオール（４７ｍｇ、０．４４７ｍｍｏｌ）の、$ClCH_2CH_2Cl$（１ｍＬ）およびエタノール（０．７ｍＬ）中の混合物を、酢酸（２２μｌ、０．３８４ｍｍｏｌ）で処理し、アルゴン下で２分間攪拌した。混合物に４Ａ活性化モレキュラー・シーブを加え、室温で５０分間攪拌し、次いで３．５時間にわたり、シアノ水素化ホウ素ナトリウム ＴＨＦ中に１Ｍ（０．２５ｍＬ、０．２５０ｍｍｏｌ）を攪拌しながらゆっくりと加えた。数時間後、溶媒をN_2気流下で一晩、ゆっくりと留去させ、残留物をメタノール中に溶解させ、粗製混合物をさらに分割し、実施例２０９７および他の類似の誘導体の合成に用いた。

LC/MS 条件 A: ret time 1.20 分; m/e ＝730 $(M+H)^+$。

【０５０６】

実施例２０９７：（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３８７】



５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２３ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－３－アミノプロパン－１，２－ジオール（６２ｍｇ、０．６８１ｍｍｏｌ）、およびヒューニッヒ塩基（３０μｌ、０．１７２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の溶液を、６５℃の砂浴振盪機中で一晩加熱した。物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物をＴＦＡ塩（１０．７ｍｇ、２９％）として得た。

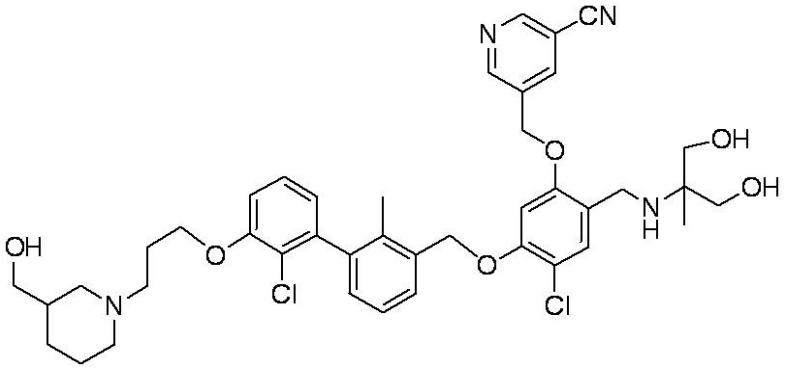
LC/MS 条件 E: ret time 1.56 分; m/e ＝739 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.55 分; m/e ＝ 739 $(M+H)^+$。

【０５０７】

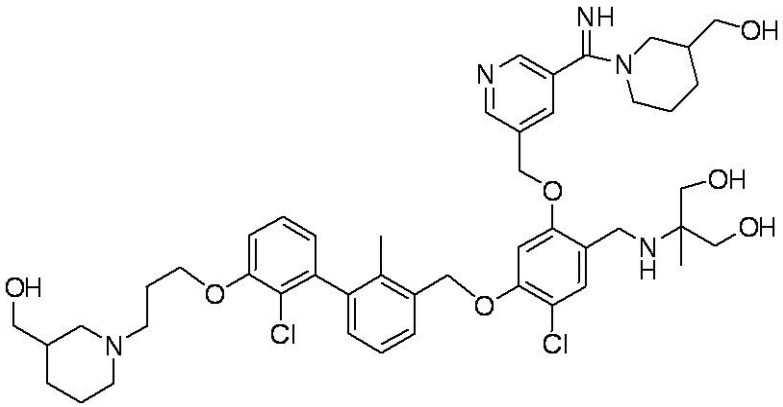
実施例２０９８：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３８８】

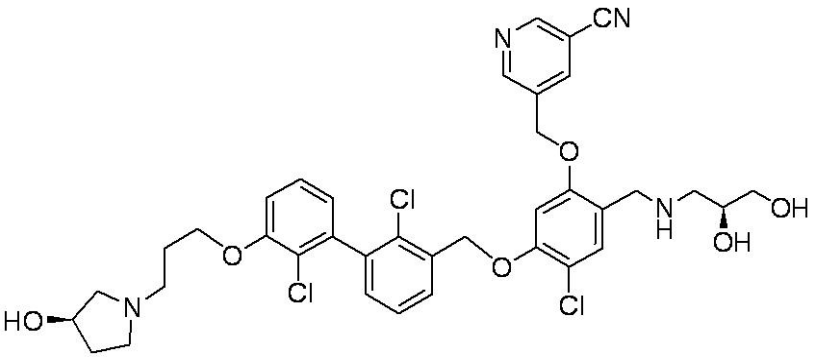


５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２３ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）、ピペリジン－３－イルメタノール（６４ｍｇ、０．５５６ｍｍｏｌ）、およびヒューニッヒ塩基（５０μｌ、０．２８６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の溶液を、６５℃の砂浴振盪機中で一晩加熱した。物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：

０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物をＴＦＡ塩（１０．８ｍｇ、３１％）として得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.82 分; m/e ＝763 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.57 分; m/e ＝ 763 $(M+H)^+$。
【０５０８】
実施例２０９９：２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）（イミノ）メチル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール
【化３８９】



実施例２０９８の物質の精製中に、純粋な表題の化合物もまたＴＦＡ塩（１３．１ｍｇ、３０％）として得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.64 分; m/e ＝878 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.39 分; m/e ＝ 878 $(M+H)^+$。
【０５０９】
実施例２１００：５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル
【化３９０】



（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－クロロプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２５ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌ（６０ｍｇ、０．４

８６ｍｍｏｌ）、ヨウ化ナトリウム（２ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（９０μｌ、０．５１５ｍｍｏｌ）の、メタノール（１ｍＬ）中の溶液を、６５℃の砂浴振盪機で一晩加熱した。さらに（Ｒ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌ（２４ｍｇ）、ヒューニッヒ塩基（５０μｌ）、およびヨウ化ナトリウム（１０ｍｇ）を加え、６５℃で２４時間加熱を続けた。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（５．３ｍｇ、１８％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.97 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.72 (d, J＝7.9 Hz, 1H), 7.50 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 7.41 － 7.36 (m, 2H), 7.33 (d, J＝6.1 Hz, 1H), 7.21 (d, J＝8.5 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.93 － 6.86 (m, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.23 － 4.07 (m, 4H), 3.69－3.66 (m, 2H), 2.70 (dd, J＝9.6, 6.3 Hz, 1H), 2.61 － 2.50 (m, 6H), 2.46 － 2.39 (m, 2H), 2.32 (dd, J＝9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.02 － 1.91 (m, 3H), 1.91 (s, 6H), 1.58 － 1.49 (m, 1H).

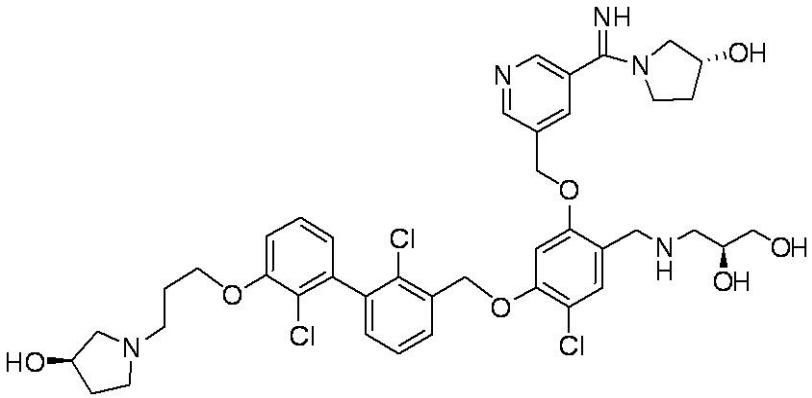
LC/MS 条件 E: ret time 1.63 分; m/e ＝ 741 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.53 分; m/e ＝ 741 $(M+H)^+$。

【０５１０】

実施例２１０１：（Ｓ）－３－（（５－クロロ－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）（イミノ）メチル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン－１，２－ジオール

【化３９１】



実施例２１００の物質の精製中に、純粋な表題の化合物もまた得た（２．４ｍｇ、７％）。

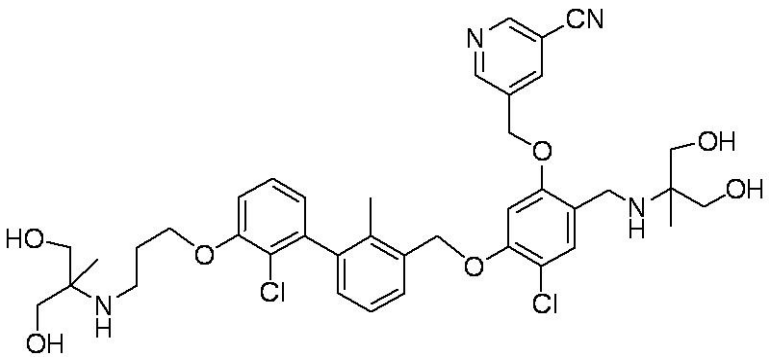
LC/MS 条件 E: ret time 1.41 分; m/e ＝ 828 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.34 分; m/e ＝ 828 $(M+H)^+$。

【０５１１】

実施例２１０２：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３９２】



５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２３ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）、２－アミノ－２－メチルプロパン－１，３－ジオール（６３．６ｍｇ、０．６０５ｍｍｏｌ）、およびヒューニッヒ塩基（５０μｌ、０．２８６ｍｍｏｌ）の、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の溶液を、６５℃の砂浴振盪機で２４時間加熱した。物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、純粋な表題の化合物をＴＦＡ塩として得た（８．０ｍｇ、２３％）。

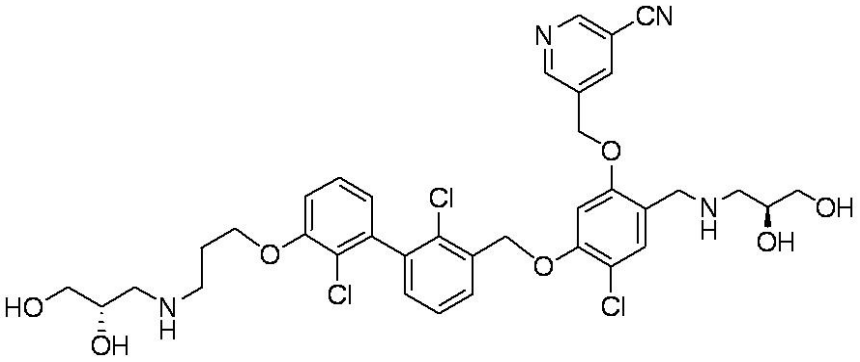
LC/MS 条件 E: ret time 1.63 分; m/e ＝753 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.54 分; m/e ＝ 753 $(M+H)^+$。

【０５１２】

実施例２１０３：５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３９３】



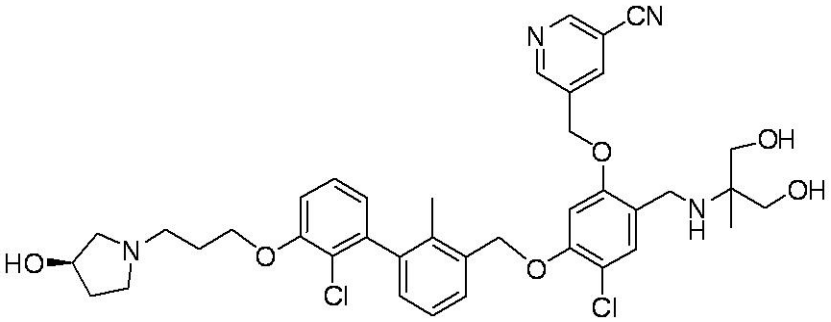
（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－クロロプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２５ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－３－アミノプロパン－１，２－ジオール（５５ｍｇ、０．６０４ｍｍｏｌ）、ヨウ化ナトリウム（１２ｍｇ）、およびヒューニッヒ塩基（４０μｌ、０．２２９ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の溶液を、６５℃の砂浴振盪機で４８時間加熱した。物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍ

ｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、純粋な表題の化合物をＴＦＡ塩（１．７ｍｇ、４％）として得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.56 分; m/e ＝745 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.50 分; m/e ＝ 745 $(M+H)^+$。

【０５１３】

実施例２１０４：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化３９４】

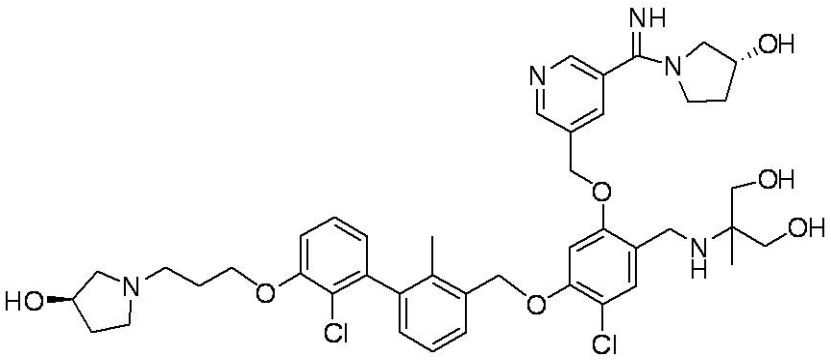


５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２３ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール（５０ｍｇ、０．５７４ｍｍｏｌ）、およびヒューニッヒ塩基（９０μｌ、０．５１５ｍｍｏｌ）の、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）中の溶液に、６５℃の砂浴振盪機で一晩加熱した。物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、純粋な表題の加藤物をＴＦＡ塩（１５．０ｍｇ、４３％）として得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.74 分; m/e ＝735 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.54 分; m/e ＝ 735 $(M+H)^+$。

【０５１４】

実施例２１０５：２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－（（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）（イミノ）メチル）ピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール

【化３９５】

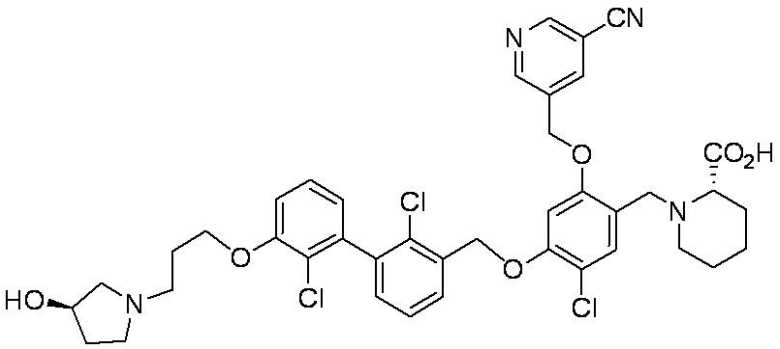


実施例２１０４の物質の精製中に、純粋な表題の化合物もまた得られた（６．９ｍｇ、１７％）。
LC/MS 条件 E: ret time 1.50 分; m/e ＝ 822 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.34 分; m/e ＝ 822 $(M+H)^+$。

【０５１５】

実施例２１０６：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化３９６】

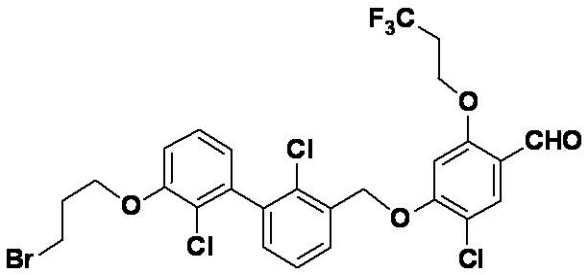


（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－ヨードプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（３７ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌ（５８ｍｇ、０．４６９ｍｍｏｌ）、およびヒューニッヒ塩基（９０μｌ、０．５１５ｍｍｏｌ）の、メタノール（１ｍＬ）中の溶液を、６５℃の砂浴振盪機中で３．５時間、次いで４５℃で一晩加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１０．３ｍｇ、２７％）を得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.97 分; m/e ＝ 779 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 2.18 分; m/e ＝ 779 $(M+H)^+$。

【０５１６】

中間体：４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（３，３，３－トリフルオロプロポキシ）ベンズアルデヒド

【化３９７】



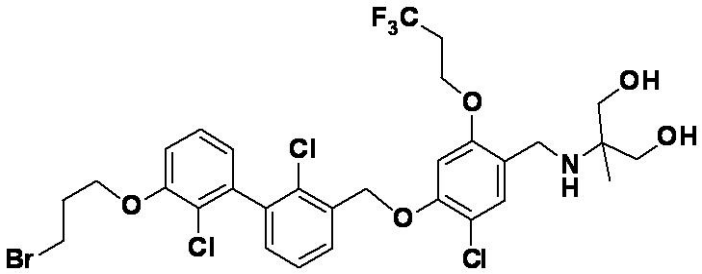
４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（４４ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１０２ｍｇ、０．３１３ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン通気下で、乾燥ＤＭＦ（０．５ｍＬ）で処理した。直ちに生じた黄色の溶液を室温で２－３分間攪拌し、純粋な３，３，３－トリフルオロプロピルトリフルオロメタンスルホネート（６０μＬ、０．４３４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で２．５時間攪拌し、次いでN_2下で一晩留去した。残留物に３ｍＬの１，２－ジクロロエタンを加え、０．４５ｕＭフリットを介して濾過し、得られた生成物、４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（３，３，３－トリフルオロプロポキシ）ベンズアルデヒドを直接以下の反応に用いた。

LC/MS 条件 A: ret time 1.64 分; m/e ＝641 $(M+H)^+$。

【０５１７】

中間体：２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（３，３，３－トリフルオロプロポキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール

【化３９８】



４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（３，３，３－トリフルオロプロポキシ）ベンズアルデヒド（５０ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）および２－アミノ－２－メチルプロパン－１，３－ジオール（２５ｍｇ、０．２３８ｍｍｏｌ）の、CH_2Cl_2（１．５ｍＬ）およびエタノール（１ｍＬ）中の混合物を、アルゴン通気下で酢酸（１４μｌ、０．２４５ｍｍｏｌ）で処理し、３個の４Ａモレキュラー・シーブを加え、密封したバイアル中、アルゴン下、室温で３０分間攪拌した。次いで２．５時間にわたりゆっくりと攪拌し、混合物にシアノ水素化ほう素ナトリウム ＴＨＦ中に１Ｍ（０．２ｍＬ、０．２００ｍｍｏｌ）を加えた。溶媒をN_2気流下で留去し、残留物を実施例２１０７において直接用いた。

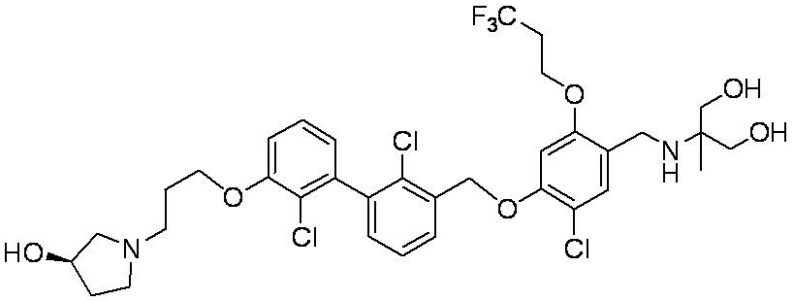
LC/MS 条件 A: ret time 1.26 分; m/e ＝730 $(M+H)^+$。

【０５１８】

実施例２１０７：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル

］－３－イル）メトキシ）－２－（３，３，３－トリフルオロプロポキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール

【化３９９】



２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（３，３，３－トリフルオロプロポキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール（５７ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌ（１６３ｍｇ、１．３１９ｍｍｏｌ）、およびヒューニッヒ塩基（２６０μｌ、１．４８９ｍｍｏｌ）の、メタノール（３ｍＬ）中の溶液を、６５℃の油浴で２４時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（２４．６ｍｇ、３９％）を得た。

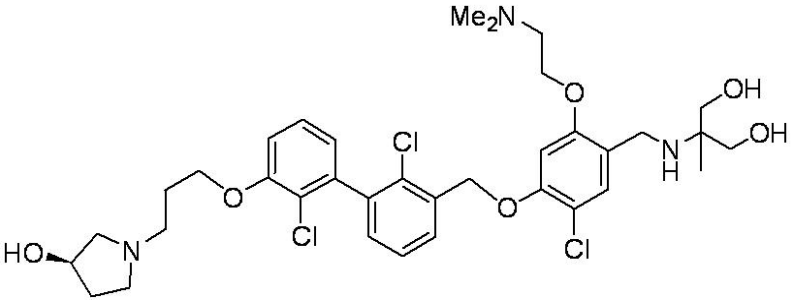
LC/MS 条件 E: ret time 1.55 分; m/e ＝ 735 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.56 分; m/e ＝ 735 $(M+H)^+$。

【０５１９】

実施例２１０８：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール

【化４００】



２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール（５０ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）は、４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（３，３，３－トリフルオロプロポキシ）ベンズアルデヒドを、２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（３，３，３－トリフルオロプロポキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオールに変換する前記と同様の方法で合成した。２－（ジメチルアミノ）エトキシ出発物質を、メタノール（３ｍＬ）中の（Ｒ）－ピロリジン－３－オー

ル、ＨＣｌ（１６２ｍｇ、１．３１１ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（２５０μｌ、１．４３１ｍｍｏｌ）で処理し、６５℃で一晩加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１．３ｍｇ、２．５％）を得た。

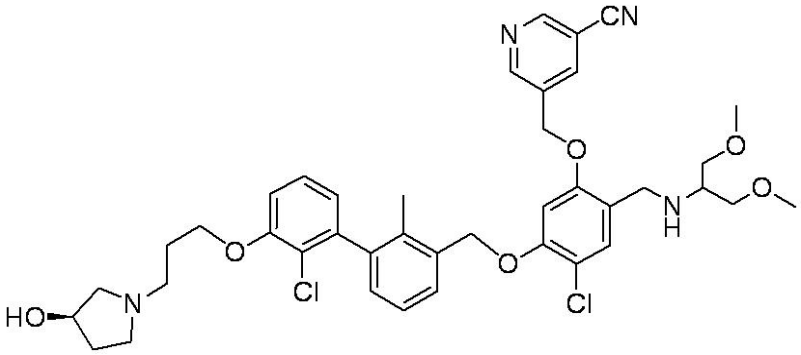
LC/MS 条件 E: ret time 1.36 分; m/e = 710 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.21 分; m/e = 710 $(M+H)^+$。

【０５２０】

実施例２１０９：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジメトキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化４０１】



５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジメトキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（３０ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）を、前記の２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（３，３，３－トリフルオロプロポキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオールと同様の方法で合成し、メタノール（１ｍＬ）中の（Ｒ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌ（７０ｍｇ、０．５６６ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（１００μｌ、０．５７３ｍｍｏｌ）で処理し、６５℃で一晩加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物 ８．４ｍｇ、２８％）を得た。

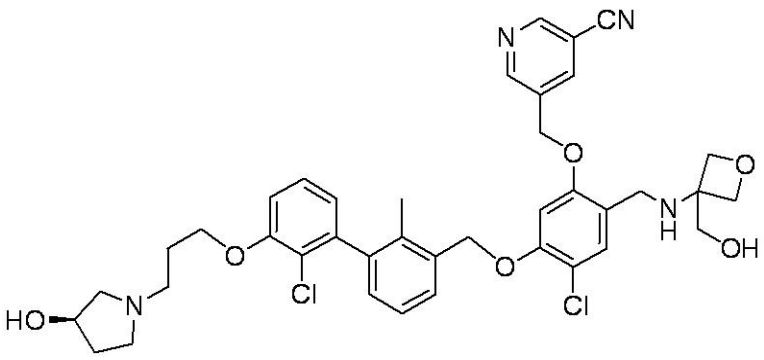
LC/MS 条件 E: ret time 2.00 分; m/e = 749 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.55 分; m/e = 749 $(M+H)^+$。

【０５２１】

実施例２１１０：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（３－（ヒドロキシメチル）オキセタン－３－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化４０２】

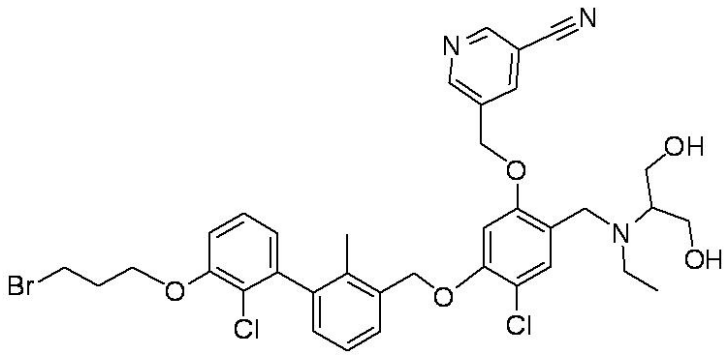


５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（３－（ヒドロキシメチル）オキセタン－３－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（３０ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）は、前記の５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２７ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）と同様の合成方法を用いて合成し、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌ（７０ｍｇ、０．５６６ｍｍｏｌ）、およびヒューニッヒ塩基（１００μｌ、０．５７３ｍｍｏｌ）／メタノール（１ｍＬ）で処理し、混合物を６５℃で６時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物 １６．３ｍｇ、５２％）を得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.75 分; m/e = 733 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.41 分; m/e = 733 $(M+H)^+$。

【０５２２】

中間体：５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化４０３】



５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２２．３ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）のメタノール（１ｍｌ）中の溶液を、ヨードエタン（２０μｌ、０．２４７ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（３０μｌ、０．１７２ｍｍ

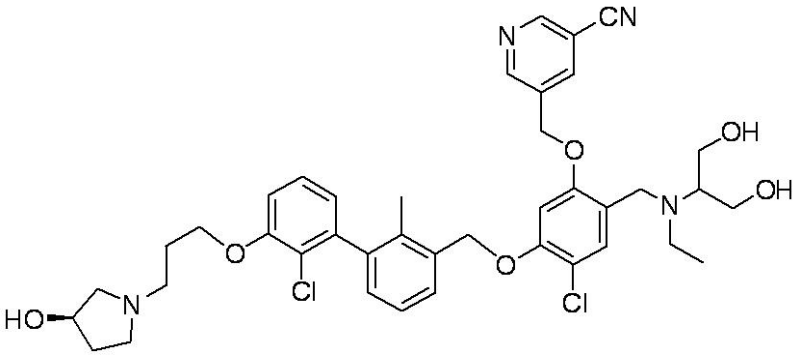
ｏｌ）で処理し、６５℃で一晩加熱した。さらなる分量のヨードエタン（２０μｌ）およびヒューニッヒ塩基（４０μｌ）を加え、反応液を６５μｌで５時間保った。溶媒を留去して、粗生成物、５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）（エチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルを直接、下記の実施例２１１１に用いた。

LC/MS 条件 A: ret time 1.22 分; m/e ＝ 744 $(M+H)^+$。

【０５２３】

実施例２１１１：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）（エチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化４０４】



実施例２０３５に記述される方法を用いて、５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）（エチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２２ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）を粗製の表題の化合物に変換し、これを以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物 ５．０ｍｇ、２２％）を得た。

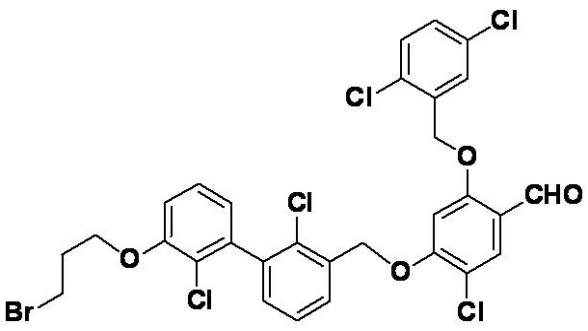
LC/MS 条件 E: ret time 1.78 分; m/e ＝ 749 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.46 分; m/e ＝ 749 $(M+H)^+$。

【０５２４】

中間体：４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（２，５－ジクロロベンジル）オキシ）ベンズアルデヒド

【化４０５】



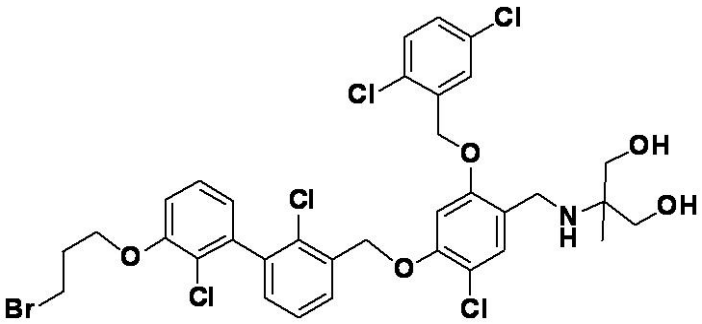
４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（３０．８ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）、２－（ブロモメチル）－１，４－ジクロロベンゼン（２０ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム（８４ｍｇ、０．２５８ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴン通気下で乾燥ＤＭＦ（０．５ｍＬ）で処理した。黄色の溶液が直ちに生じ、室温で３０分間攪拌し、次いでN_2下で一晩留去した。ジクロロエタン（３ｍＬ）を混合物に加え、これを次いで濾過した。濾液を約１／２の分量にまで、N_2気流下で留去し、次いで粗生成物を以下に直接用いた。

LC/MS 条件 A: ret time 1.83 分; m/e ＝ 703 $(M+H)^+$。

【０５２５】

中間体：２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（２，５－ジクロロベンジル）オキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール

【化４０６】



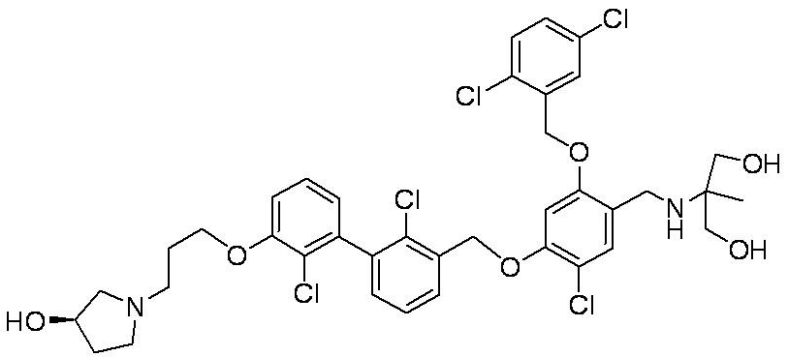
４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（２，５－ジクロロベンジル）オキシ）ベンズアルデヒド（３９ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）および２－アミノ－２－メチルプロパン－１，３－ジオール（２２ｍｇ、０．２０９ｍｍｏｌ）の、CH_2Cl_2（１．５ｍＬ）およびエタノール（１ｍＬ）中の混合物を、アルゴン通気下で酢酸（８μｌ、０．１４０ｍｍｏｌ）で処理し、３個の４Ａモレキュラー・シーブを加え、アルゴン下で室温で５５分間攪拌した。シアノ水素化ほう素ナトリウム ＴＨＦ中に１Ｍ（０．１２ｍＬ、０．１２０ｍｍｏｌ）を、混合物を攪拌しながら、１時間にわたりゆっくりとシリンジで加えた。混合物を１時間攪拌し、溶媒をN_2気流下で一晩留去した。粗製の２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（２，５－ジクロロベンジル）オキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオールを直接、実施例２１１２に用いた。

LC/MS 条件 A: ret time 1.35 分; m/e ＝792 $(M+H)^+$。

【０５２６】

実施例２１１２：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２，２’－ジクロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（２，５－ジクロロベンジル）オキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール

【化４０７】



実施例２０３５に記述される方法を用いて、２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジクロロ－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（２，５－ジクロロベンジル）オキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール（４３ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）を、粗製の表題の化合物に変換し、これを以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１８．３ｍｇ、４２％）を得た。

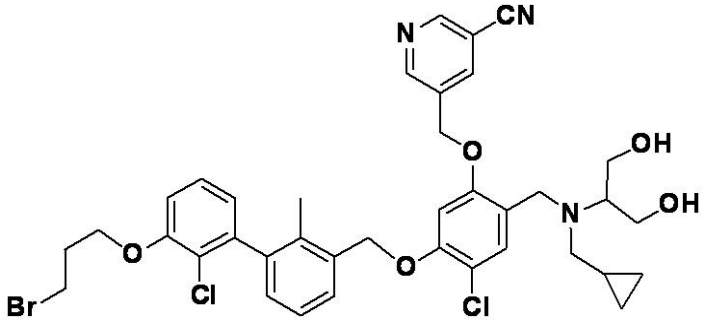
LC/MS 条件 E: ret time 1.97 分; m/e = 797 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.67 分; m/e = 797 $(M+H)^+$。

【０５２７】

中間体：５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（シクロプロピルメチル）（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化４０８】



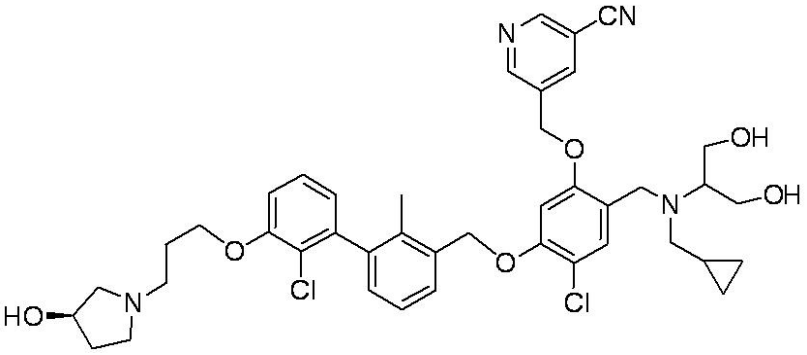
５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２６．１ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）および２－アミノプロパン－１，３－ジオール（１３．２ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ）の１，２－ジクロロエタン（１．５ｍＬ）およびエタノール（１ｍＬ）の混合物を、酢酸（７μｌ、０．１２２ｍｍｏｌ）で処理し、アルゴン下で２分間攪拌した。３個の４Ａ活性化モレキュラー・シーブを加え、混合物を室温で２０分間攪拌した。次いで、シアノ水素化ほう素ナトリウムＴＨＦ中に１Ｍ（０．０９ｍＬ、０．０９０ｍｍｏｌ）を、混合物を攪拌しながらシリンジを介して３０分にわたりゆっくりと加えた。混合物を１時間攪拌し、次いでシクロプロパンカルボアルデヒド（３５μｌ、０．４６８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物をさらに５分

間攪拌し、次いでさらにシアノ水素化ホウ素ナトリウム ＴＨＦ中に１Ｍ（０．２０ｍＬ）を、１時間にわたりゆっくりと加えた。溶媒をN_2気流下で一晩留去した。粗製の５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（シクロプロピルメチル）（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルを、実施例２１１３において直接用いた。
LC/MS 条件 A: ret time 1.63 分; m/e ＝770 $(M+H)^+$。

【０５２８】

実施例２１１３：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（シクロプロピルメチル）（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化４０９】

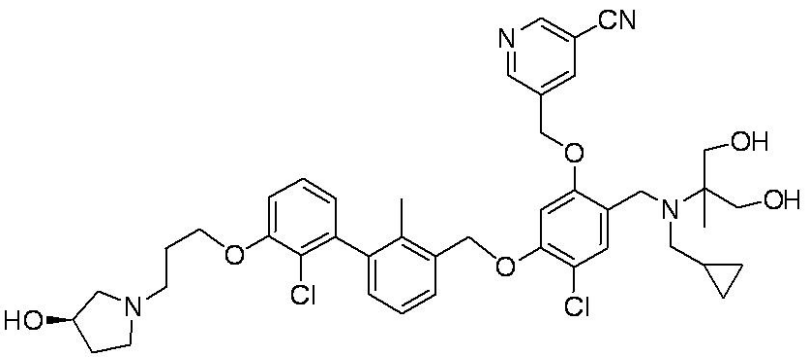


実施例２０３５に記述される方法を用いて、５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（シクロプロピルメチル）（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（３０ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）を粗製の表題の化合物に変換し、これを以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１５．４ｍｇ、５１％）を得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.73 分; m/e ＝ 775 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.42 分; m/e ＝ 775 $(M+H)^+$。

【０５２９】

実施例２１１４：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（シクロプロピルメチル）（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化４１０】



実施例２１１３の化合物の合成に用いた、同様の連続二段階還元的アミノ化およびアルキル化方法を用いて、５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２６．１ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）を目的の表題の化合物に変換した。実施例２１１３で用いたものと同様の方法によって精製した後、純粋な表題の化合物を得た（７．０ｍｇ、２２％）。

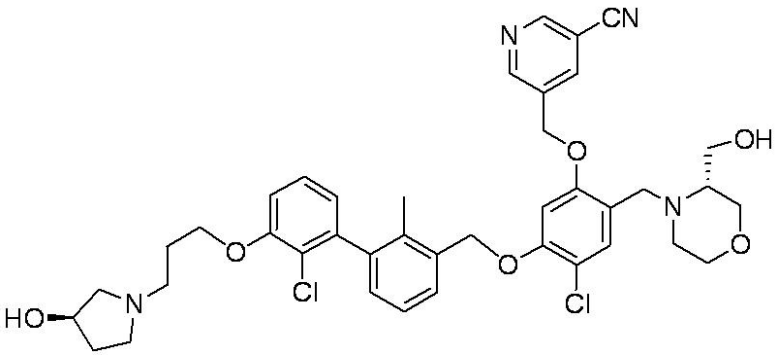
LC/MS 条件 E: ret time 1.64 分; m/e ＝ 789 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.50 分; m/e ＝ 789 $(M+H)^+$。

【０５３０】

実施例２１１５：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（Ｒ）－３－（ヒドロキシメチル）モルホリノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化４１１】



実施例２１１３の化合物の合成に用いた、同様の還元的アミノ化およびアルキル化方法を用いて、５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２７ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を目的の表題の化合物に変換した。以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した後、純粋な表題の化合物をＴＦＡ塩（０．９ｍｇ、２％）として得た。

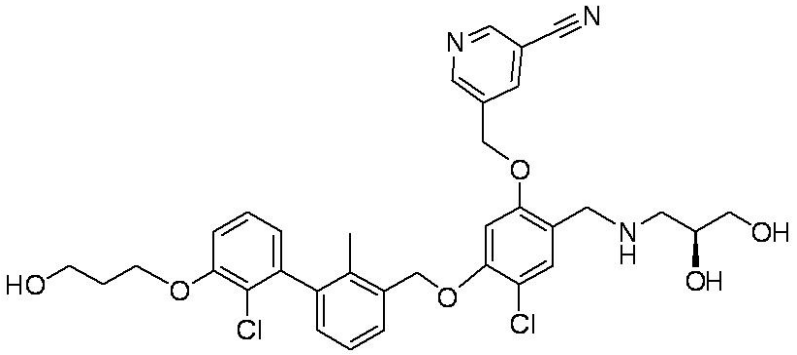
LC/MS 条件 E: ret time 1.72 分; m/e ＝ 747 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.44 分; m/e ＝ 747 $(M+H)^+$。

【０５３１】

実施例２１１６：（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－ヒドロキシプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化４１２】



（Ｓ）－５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２’－クロロ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１６．７ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）のメタノール溶液を、N_2下で乾燥するまで留去し、次いで固体の酢酸カリウム（７０ｍｇ、０．７１３ｍｍｏｌ）およびＤＭＦ（１ｍＬ）を加え、６５℃で１．５時間加熱した。溶媒をN_2下で一晩留去し、残留物をＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）中に溶解させ、炭酸カリウム（２６ｍｇ、０．１８８ｍｍｏｌ）および水（１８０ｍｇ）で処理し、６５℃で２５分間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分で分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（２．２ｍｇ、１４％）を得た。

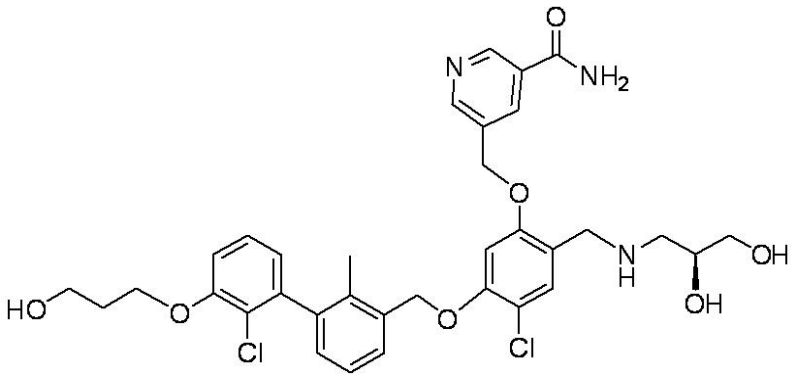
LC/MS 条件 E: ret time 1.66 分; m/e ＝ 652 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.65 分; m/e ＝ 652 $(M+H)^+$。

【０５３２】

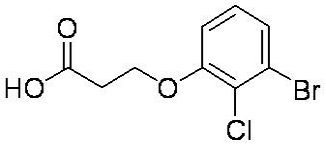
実施例２１１７：（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（３－ヒドロキシプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチンアミド

【化４１３】

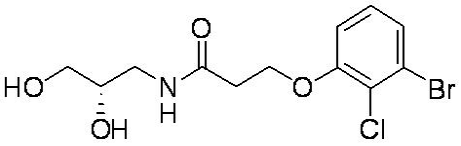


実施例２１１６の生成物の精製中に、前記の表題の化合物（５．１ｍｇ、３２％）もまた得た。

LC/MS 条件 E: ret time 1.40 分; m/e = 670 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.41 分; m/e = 670 $(M+H)^+$。
【０５３３】
中間体：３－（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）プロパン酸
【化４１４】

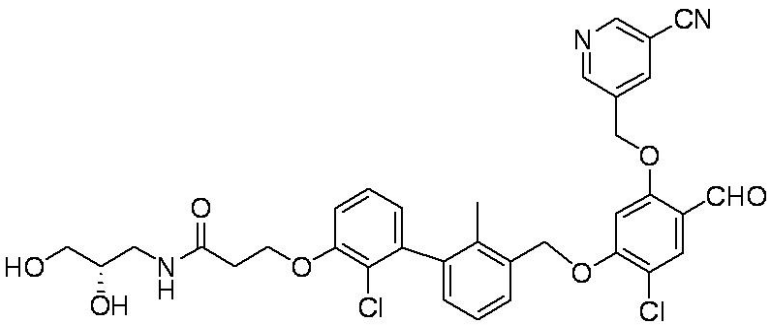


３－ブロモプロパン酸（２．２５ｇ、１４．７１ｍｍｏｌ）および３－ブロモ－２－クロロフェノール（３．００ｇ、１４．４６ｍｍｏｌ）の水（２３ｍＬ）中の攪拌懸濁液に、固体の水酸化ナトリウム（１．２１ｇ、３０．３ｍｍｏｌ）を加え、反応液を１０５℃で１８時間加熱した。反応液を１Ｎ ＨＣｌ（２７ｍＬ、２７ｍｍｏｌ）で処理し、得られた固形物を濾過で回収し、表題の化合物（１．２２ｇ、３０％）を得て、これを次の反応に用いた。
^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 7.30 － 7.27 (m, 1H), 7.10 (t, J＝8.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J＝8.2, 1.2 Hz, 1H), 4.34 (t, J＝6.3 Hz, 2H), 2.95 (t, J＝6.3 Hz, 2H).
【０５３４】
中間体：（Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）－Ｎ－（２，３－ジヒドロキシプロピル）プロパンアミド
【化４１５】



３－（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）プロパン酸（２０４ｍｇ、０．７３０ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－３－アミノプロパン－１，２－ジオール（９０ｍｇ、０．９８８ｍｍｏｌ）、および１－ヒドロキシ－７－アザベンゾトリアゾール（３３．５ｍｇ、０．２４６ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（５ｍＬ）中の混合物に、ＥＤＣ（１７５ｍｇ、０．９１３ｍｍｏｌ）、次いで１分後、ヒューニッヒ塩基（２５０μｌ、１．４３１ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を室温で７５分間攪拌し、溶媒を穏やかなN_2気流下で留去した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、５－４０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（４４．２ｍｇ、１７％）を得て、次の反応に用いた。
LC/MS 条件 B: ret time 2.24 分; m/e ＝352 $(M-H)^-$。
【０５３５】
中間体：（Ｓ）－３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）－Ｎ－（２，３－ジヒドロキシプロピル）プロパンアミド

【化４１６】



（Ｓ）－３－（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）－Ｎ－（２，３－ジヒドロキシプロピル）プロパンアミド（４４．２ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）および５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（６６．４ｍｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（６ｍＬ）中の溶液に、アルゴン下、リン酸三カリウム 水中に０．５Ｍ（６４０μｌ、０．３２０ｍｍｏｌ）を加え、第２世代Ｘ－ｐｈｏｓ触媒前駆体（５ｍｇ、６．３５μｍｏｌ）を加えた。反応液をアルゴンで通気し、栓をして、室温で４５時間攪拌した。反応液をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）に分配し、有機層をブラインで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を真空で留去した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３５－７５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１９．１ｍｇ、１６％）を得て、これを次の反応に用いた。

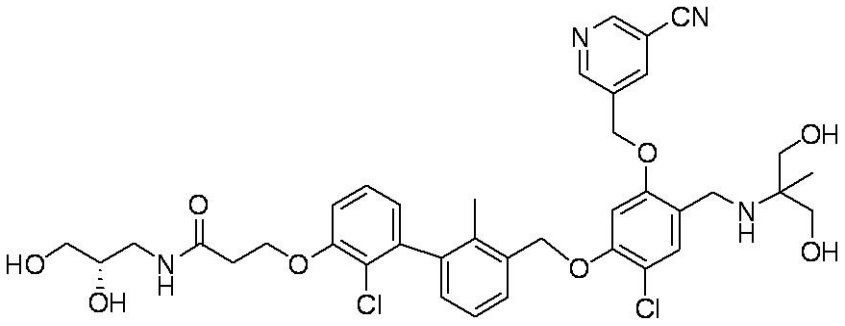
LC/MS 条件 E: ret time 1.97 分; m/e = 664 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.93 分; m/e = 664 $(M+H)^+$。

【０５３６】

実施例２１１８：（Ｓ）－３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）－Ｎ－（２，３－ジヒドロキシプロピル）プロパンアミド

【化４１７】



（Ｓ）－３－（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）－Ｎ－（２，３－ジヒドロキシプロピル）プロパンアミド（１９．１ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）および２－アミノ－２－メチルプロパン－１，３－ジオール（１２ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）の、CH_2Cl_2（１ｍＬ）および

エタノール（０．７ｍＬ）中の溶液に、酢酸（５μＬ、０．０８７ｍｍｏｌ）および活性化４Ａモレキュラー・シーブを加えた。反応液を短時間アルゴンで通気し、室温で４５分間攪拌し、次いでシアノ水素化ほう素ナトリウム ＴＨＦ中に１Ｍ（０．０８ｍＬ、０．０８０ｍｍｏｌ）を（３時間にわたり）滴下して処理し、室温で５時間攪拌した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（１２．３ｍｇ、５７％）を得た。

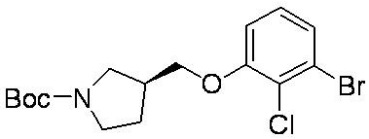
LC/MS 条件 E: ret time 1.56 分; m/e ＝ 753 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.46 分; m/e ＝ 753 $(M+H)^+$。

【０５３７】

中間体：ｔｅｒｔ－ブチル （Ｓ）－３－（（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【化４１８】



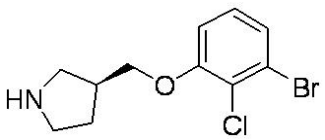
（Ｒ）－３－ヒドロキシメチル－ピロリジン－１－カルボン酸 ｔｅｒｔ－ブチルエステル（５００ｍｇ、２．４８ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－２－クロロフェノール（５３２ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ）、およびトリフェニルホスフィン（８４１ｍｇ、３．２１ｍｍｏｌ）の、テトラヒドロフラン（１２ｍＬ）中の混合物に、穏やかなアルゴン気流下で、固体のＴＭＡＤ（５００ｍｇ、２．９０ｍｍｏｌ）を加えた。反応液に栓をして、室温で２時間攪拌し、次いで４５℃で２．５時間加熱し、室温で１８時間攪拌した。反応液にさらにトリフェニルホスフィン（４２０ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）およびＴＭＡＤ（２５０ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）を加え、室温で９４時間攪拌した。反応液を濾過し、濾液を真空で乾燥させ、粗生成物を８０ｇ Ｔｅｌｅｄｙｎｅ Ｉｓｃｏ シリカフラッシュカラムの上部に加えた。カラムを、１２カラム体積にわたり、１００％ヘキサンから１００％ＥｔＯＡｃの勾配で溶出し、目的の生成物を含む画分を回収し、乾燥するまで留去し、表題の化合物（８３０ｍｇ、８６％）を得た。

^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 7.27 (br d, J＝8.1 Hz, 1H), 7.09 (t, J＝8.2 Hz, 1H), 6.87 (dd, J＝8.2, 1.1 Hz, 1H), 3.99 (br dd, J＝14.3, 6.5 Hz, 2H), 3.74 － 3.35 (m, 3H), 3.27 (br d, J＝5.3 Hz, 1H), 2.76 (br s, 1H), 2.13 (br d, J＝6.1 Hz, 1H), 1.96 － 1.80 (m, 1H), 1.49 (s, 9H).

【０５３８】

中間体：（Ｓ）－３－（（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）メチル）ピロリジン

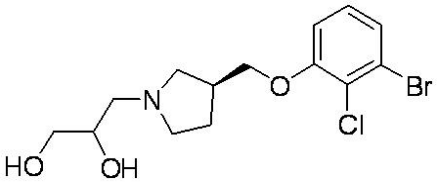
【化４１９】



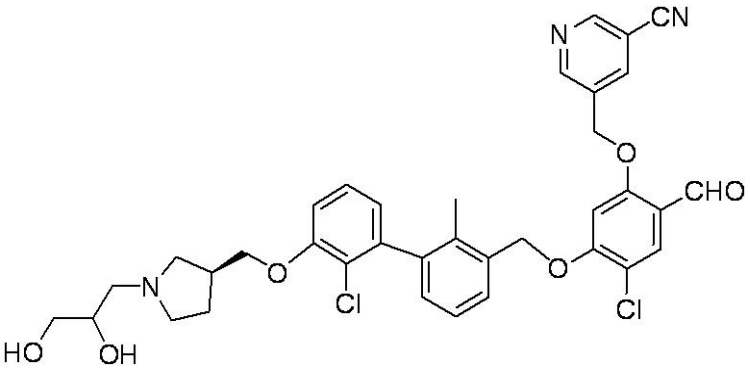
（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル ３－（（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（５３０ｍｇ、１．３５７ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１０ｍＬ）中の溶液をＴＦＡ（１０ｍＬ）で処理し、室温で２時間放置し、次いで穏やかなN_2気流下でゆっくりと留去して、表題の化合物（５８９ｍｇ、ｑｕａｎｔ）をＴＦＡ塩として得た。

LC/MS 条件 A: ret time 0.85 分; m/e ＝290 $(M+H)^+$。

【０５３９】
中間体：３－（（Ｓ）－３－（（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）メチル）ピロリジン－１－イル）プロパン－１，２－ジオール
【化４２０】

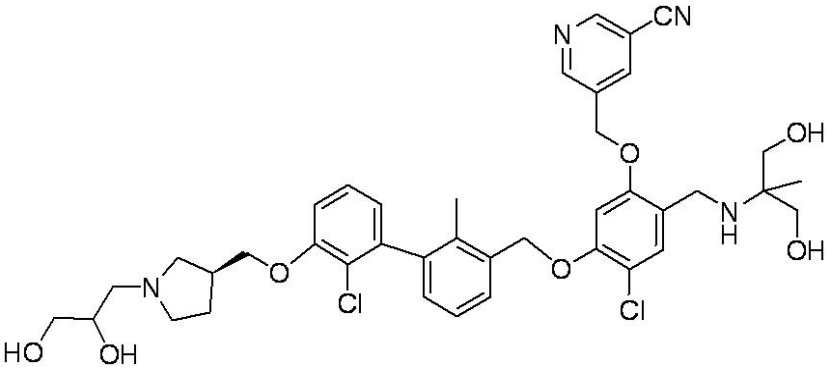


（Ｓ）－３－（（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）メチル）ピロリジン、ＴＦＡ（１４７．７ｍｇ、０．３６５ｍｍｏｌ）および３－ブロモプロパン－１，２－ジオール（２００ｍｇ、１．２９０ｍｍｏｌ）の、乾燥ＤＭＦ（１．５ｍＬ）中の混合物に、アルゴン下で、ヒューニッヒ塩基を加え、反応液を室温で１７時間攪拌し、次いで４０℃で４８時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、８－４８％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（９１．２ｍｇ、５１％）をＴＦＡ塩として得て、これを次の反応に用いた。
LC/MS 条件 E: ret time 1.27 分; m/e ＝ 364 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.24 分; m/e ＝ 364 $(M+H)^+$。
【０５４０】
中間体：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（（（３Ｓ）－１－（２，３－ジヒドロキシプロピル）ピロリジン－３－イル）メトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル
【化４２１】



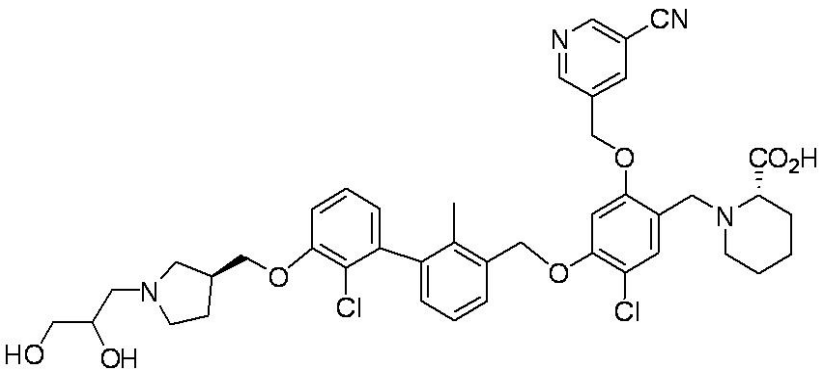
３－（（Ｓ）－３－（（３－ブロモ－２－クロロフェノキシ）メチル）ピロリジン－１－イル）プロパン－１，２－ジオール、ＴＦＡ（９１．２ｍｇ、０．１９１ｍｍｏｌ）および５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１００ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（６ｍＬ）中の溶液に、アルゴン下で、リン酸三カリウム 水中に０．５Ｍ（９５０μｌ、０．４７５ｍｍｏｌ）、第二世代ＸＰｈｏｓ触媒前駆体（２９ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）を加え、反応液を室温で６６時間攪拌した。反応液をＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）および水（２０ｍＬ）に分配し、有機層をブラインで抽出し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空で乾燥するまで留去した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニ

トリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３５－７５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（５４．８ｍｇ、３３％）を得て、これを次の反応に用いた。
LC/MS 条件 E: ret time 2.00 分; m/e ＝ 676 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 2.53 分; m/e ＝ 676 $(M+H)^+$。
【０５４１】
実施例２１１９：５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（（（３Ｓ）－１－（２，３－ジヒドロキシプロピル）ピロリジン－３－イル）メトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル
【化４２２】



５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（（（３Ｓ）－１－（２，３－ジヒドロキシプロピル）ピロリジン－３－イル）メトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１５．１ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）および２－アミノ－２－メチルプロパン－１，３－ジオール（１１．５ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１ｍＬ）およびエタノール（０．７ｍＬ）中の溶液に、酢酸（５μＬ、０．０８７ｍｍｏｌ）および活性化４Ａモレキュラー・シーブを加えた。反応液をアルゴンで短時間通気し、室温で４０分間撹拌し、シアノ水素化ほう素ナトリウム ＴＨＦ中に１Ｍ（０．０７ｍＬ、０．０７０ｍｍｏｌ）を（３時間にわたり）滴下して処理し、室温で４時間撹拌した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（５．５ｍｇ、３２％）を得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.56 分; m/e ＝ 765 $(M+H)^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.51 分; m/e ＝ 765 $(M+H)^+$。
【０５４２】
実施例２１２０：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（（（３Ｓ）－１－（２，３－ジヒドロキシプロピル）ピロリジン－３－イル）メトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４２３】



５－（（４－クロロ－５－（（２’－クロロ－３’－（（（３Ｓ）－１－（２，３－ジヒドロキシプロピル）ピロリジン－３－イル）メトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（３９．６ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸（３２．６ｍｇ、０．２５２ｍｍｏｌ）の、CH_2Cl_2（１．５ｍＬ）およびエタノール（１ｍＬ）中の溶液に、酢酸（１２μＬ、０．２１０ｍｍｏｌ）および活性化４Ａモレキュラー・シーブを加えた。反応液をアルゴンで短時間通気し、室温で７０分間攪拌し、シアノ水素化ほう素ナトリウム ＴＨＦ中に１Ｍ（０．１５ｍＬ、０．１５０ｍｍｏｌ）を（３．５時間にわたり）滴下して処理し、室温で１８時間攪拌した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（３．７ｍｇ、８％）を得た。

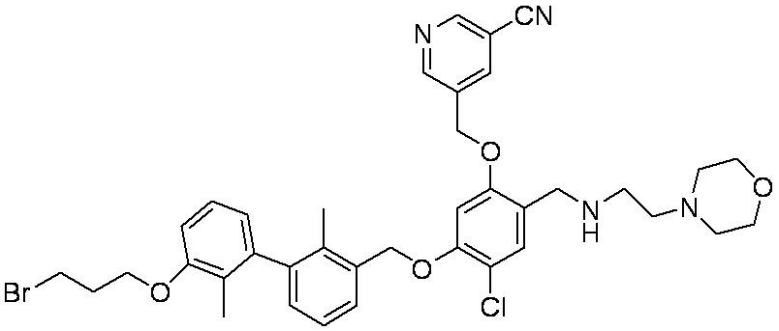
LC/MS 条件 E: ret time 1.36 分; m/e ＝ 789 $(M+H)^+$。

LC/MS 条件 F: ret time 1.34 分; m/e ＝ 789 $(M+H)^+$。

【０５４３】

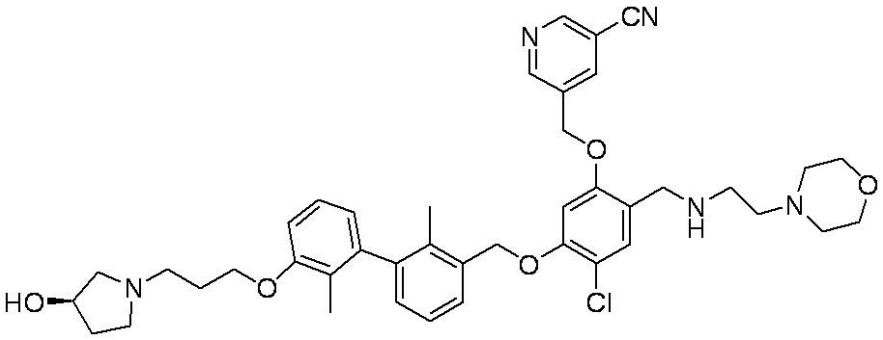
中間体：５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（２－モルホリノエチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化４２４】

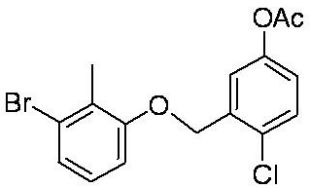


５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（７９ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）および２－モルホリノエタナミン（４８ｍｇ、０．３６９ｍｍｏｌ）の、ＤＣＥ（１．５ｍＬ）およびエタノール（１ｍＬ）中の溶液に、酢酸（２３μｌ、０．４０２ｍｍｏｌ）および活性化４Ａモレキュラー・シーブを加えた。反応液をアルゴンで短時間通気し、室温で２０分間攪拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム ＴＨＦ中に１Ｍ（０．３９ｍＬ、０．３９０ｍｍｏｌ）を（３時間

にわたり）滴下して処理し、次いで室温で４時間撹拌した。溶媒を穏やかなＮ$_2$気流下で留去し、粗製の表題の化合物を精製せずに「そのまま」次の反応に用いた。
LC/MS 条件 A: ret time 1.00 分; m/e ＝ 733 (M＋H)$^+$。
【０５４４】
実施例２１２２：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（２－モルホリノエチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル
【化４２５】



５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（２－モルホリノエチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（９４ｍｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌ（１７０ｍｇ、１．３７６ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の混合物に、ヒューニッヒ塩基（３５０μｌ、２．００４ｍｍｏｌ）を加え、反応液を６５℃で６６時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、表題の化合物（３４．８ｍｇ、３４％）を得た。
LC/MS 条件 E: ret time 1.61 分; m/e ＝ 740 (M＋H)$^+$。
LC/MS 条件 F: ret time 1.27 分; m/e ＝ 740 (M＋H)$^+$。
【０５４５】
中間体：３－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－４－クロロフェニル アセテート
【化４２６】



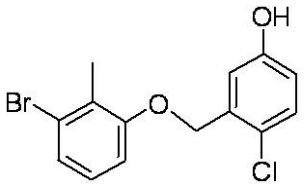
３－（ブロモメチル）－４－クロロフェニル アセテート（８８０ｍｇ、３．３４ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－２－メチルフェノール（６３１ｍｇ、３．３７ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム（２．２１ｇ、６．７８ｍｍｏｌ）の混合物に、アセトン（３０ｍＬ）を加え、反応液を室温で１８時間撹拌した。粗製物質を８０ｇ Ｔｅｌｅｄｙｎｅ Ｉｓｃｏシリカフラッシュカラムの上部に加え、カラムを、９カラム体積にわたり１００％ヘキサンから１００％ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$の直線状勾配で溶出した。目的の生成物を含む画分を回収し、乾燥するまで留去し、表題の化合物（１５０ｍｇ、１２％）を得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 7.42 (d, J＝8.5 Hz, 1H), 7.31 (d, J＝2.8 Hz, 1H), 7.21 (d,

J＝7.3 Hz, 1H), 7.08 － 6.98 (m, 2H), 6.84 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 2.42 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).

【０５４６】

中間体：３－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－４－クロロフェノール

【化４２７】

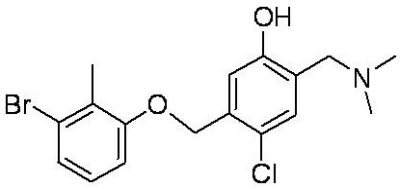


３－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－４－クロロフェニル アセテート（１３７．１ｍｇ、０．３７１ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１７ｍＬ）中の溶液に、炭酸カリウム（１５１ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を加え、反応液を室温で１時間攪拌した。粗製物質を、２４ｇ Ｔｅｌｅｄｙｎｅ Ｉｓｃｏ シリカフラッシュカラムの上部に加え、カラムを、１２カラム体積にわたり１００％CH_2Cl_2から１００％酢酸エチルの直線状勾配で溶出した。目的の生成物を含む画分を回収し、乾燥するまで留去し、表題の化合物（１２０ｍｇ、９９％）を得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 7.27 (s, 1H), 7.21 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 7.07 － 6.98 (m, 2H), 6.83 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J＝8.5, 3.0 Hz, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.93 (s, 1H), 2.43 (s, 3H).

【０５４７】

中間体：５－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－４－クロロ－２－（（ジメチルアミノ）メチル）フェノール

【化４２８】



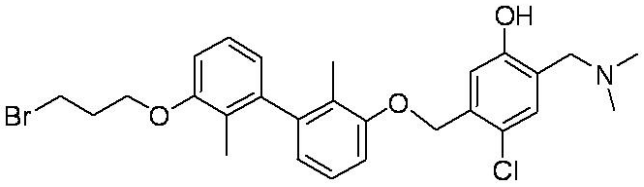
N_2下、圧力バイアルに、３－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－４－クロロフェノール（１５ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、ジメチルアミン、水中に４０％（７．８μＬ、０．０６２ｍｍｏｌ）、ホルムアルデヒド、水中に３７％（４．０μＬ、０．０５４ｍｍｏｌ）、水（４００μＬ）およびＭｅＯＨ（４００μＬ）を加えた。反応液を室温で２時間攪拌し、次いでさらにジメチルアミン、水中に４０％（７８μリットル）およびホルムアルデヒド（４０μリットル）で処理し、室温で１８時間攪拌した。反応液を次いで、８０℃で２．５時間加熱し、溶媒を穏やかなN_2気流下で留去し、表題の化合物を得て、これを精製せずに「そのまま」次の反応に用いた。

LC/MS 条件 B: ret time 3.95 分; m/e ＝ 384 $(M+H)^+$。

【０５４８】

中間体：５－（（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）メチル）－４－クロロ－２－（（ジメチルアミノ）メチル）フェノール

【化４２９】



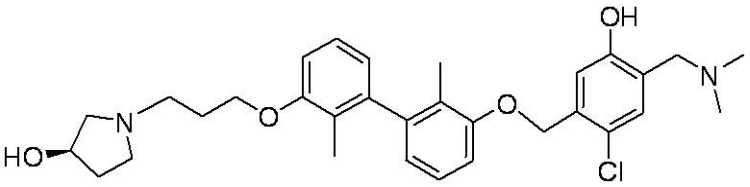
５－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）－４－クロロ－２－（（ジメチルアミノ）メチル）フェノール（１７．６ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）および２－（３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１６．５ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）の、無水ＴＨＦ（６００μＬ）中の溶液に、リン酸三カリウム、水中に０．５Ｍ（２４１μＬ、０．１２１ｍｍｏｌ）を加えた。反応液をアルゴンでよくパージし、次いで第２世代Ｘ－ｐｈｏｓ触媒前駆体（２．５ｍｇ、３．１８μｍｏｌ）で処理し、室温で１８時間攪拌した。反応液をさらに触媒（４．５ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ）で処理し、４０℃で３時間、次いで室温で１８時間加熱した。溶媒を穏やかなＮ$_2$気流で留去し、表題の化合物を得て、これを精製せずに「そのまま」次の反応に用いた。

LC/MS 条件 B: ret time 4.64 分; m/e ＝ 534(M＋H)$^+$。

【０５４９】

実施例２１２３：（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（２－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）－５－ヒドロキシベンジル）オキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－オール

【化４３０】



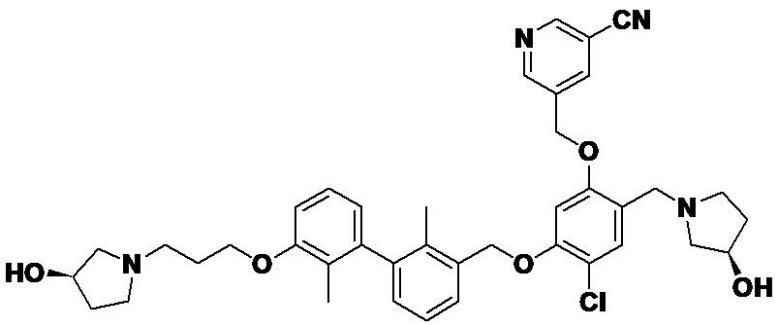
５－（（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）メチル）－４－クロロ－２－（（ジメチルアミノ）メチル）フェノール（２４ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）のメタノール（１．０ｍＬ）中の溶液に、（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン ヒドロクロライド（５５ｍｇ、０．４４５ｍｍｏｌ）、およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１７５μＬ、１．００２ｍｍｏｌ）を加え、反応液を７０℃で２４時間加熱した。粗製物質を以下の条件：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、４５－８５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製し、純粋な表題の化合物（０．３ｍｇ）を得た。

LC/MS 条件 A: ret time 0.872 分; m/e ＝ 539 (M＋H)$^+$。

【０５５０】

実施例２２０１：５－（（４－クロロ－２－（（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メチル）－５－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化４３１】

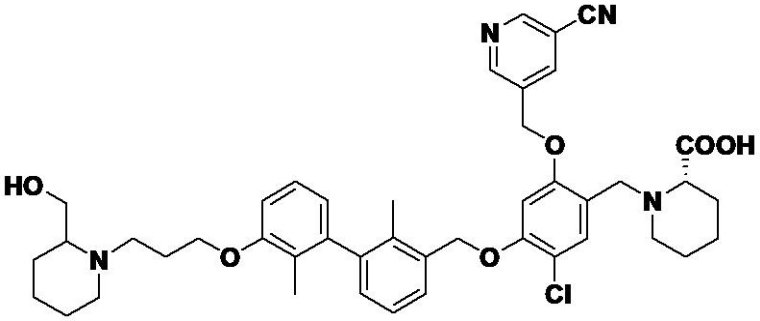


５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（４０ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌ（１５．９５ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）の、ジクロロエタン（０．３ｍＬ）およびエタノール（０．７ｍＬ）中の混合物に、酢酸（７．３９μｌ、０．１２９ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で６時間撹拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．１２９ｍＬ、０．１２９ｍｍｏｌ）を、シリンジで１６時間にわたり加えた。さらに、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール（６０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）、次いでＤＩＰＥＡ（０．１１３ｍＬ、０．６４５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を６５℃で１８時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、純粋な表題の化合物を得た：（９．４ｍｇ、２０％）．^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.95 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.19 (br. s., 2H), 4.10 － 3.99 (m, 2H), 3.53 － 3.40 (m, 6H), 2.89 (s, 2H), 2.72 － 2.63 (m, 2H), 2.62 － 2.53 (m, 6H), 2.47 － 2.37 (m, 2H), 2.37 － 2.27 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.01 － 1.93 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.54 (d, J＝5.1 Hz, 2H). LC/MS 条件 E: RT (保持時間) ＝ 1.48 分; m/e ＝ 697.1 $(M+H)^{+}$。

【０５５１】

実施例２２０２：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（２－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４３２】



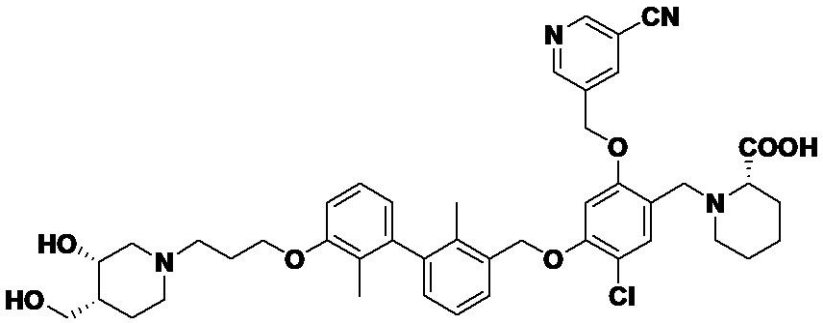
（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（２０ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（０．２ｍｌ）／ＥｔＯＨ（０．５ｍｌ）／ＴＨＦ（０．２ｍｌ）中の溶液に、ピペリジン－２－イルメタノール（３１．４ｍｇ、０．２７３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．０４８ｍＬ、０．２７３ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を６５℃で１６時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次い

で５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、純粋な表題の化合物：（９．２ｍｇ、３９％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.23 － 7.16 (m, 1H), 7.11 (br. s., 1H), 7.08 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 2H), 5.26 (br. s., 2H), 4.02 (br. s., 2H), 3.81 (d, J＝13.2 Hz, 1H), 3.63 (d, J＝13.6 Hz, 1H), 3.50 (d, J＝11.7 Hz, 6H), 3.12 (br. s., 1H), 2.97 － 2.89 (m, 2H), 2.83 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 2.28 (br. s., 2H), 2.25 － 2.14 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.42 － 1.21 (m, 6H), 0.87 (br. s., 1H). 脂肪族領域のＨＮＭＲはいくらかの不純物を示した。LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.56 分; m/e ＝ 767.2 $(M+H)^+$。

【０５５２】

実施例２２０３：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４３３】

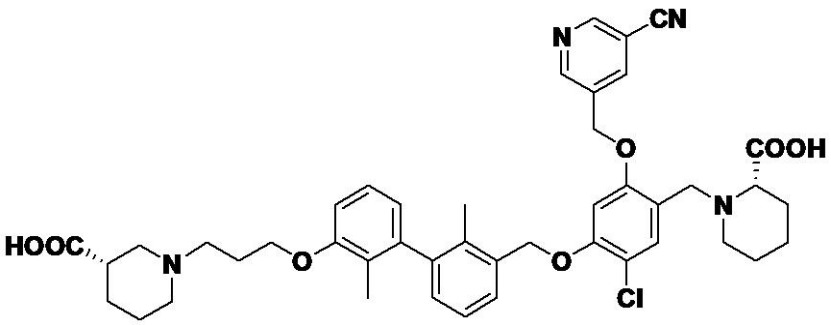


（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（２５ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（０．２ｍｌ）／ＥｔＯＨ（０．５ｍｌ）／ＴＨＦ（０．２ｍｌ）中の溶液に、（３Ｓ，４Ｒ）－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－３－オール（４４．７ｍｇ、０．３４１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．０６０ｍＬ、０．３４１ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を６５℃で１６時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、純粋な表題の化合物：（１７．２ｍｇ、６０％）を得た。LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.41 分; m/e ＝ 783.2 $(M+H)^+$。

【０５５３】

実施例２２０４：（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（Ｓ）－３－カルボキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４３４】

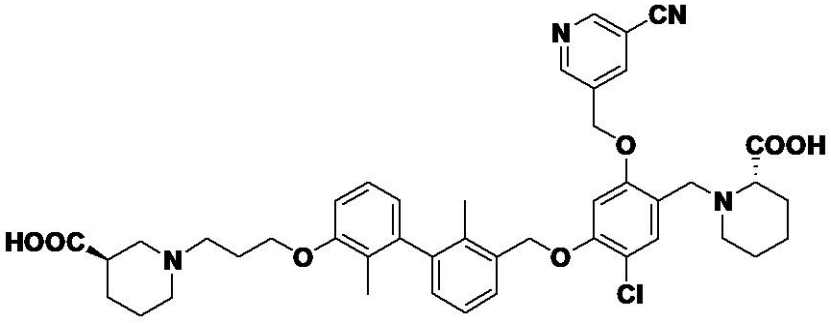


（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（２５ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（０．２ｍｌ）／ＥｔＯＨ（０．５ｍｌ）／ＴＨＦ（０．２ｍｌ）中の溶液に、（Ｓ）－ピペリジン－３－カルボン酸（４４．０ｍｇ、０．３４１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．０６０ｍＬ、０．３４１ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を６５℃で１６時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、純粋な表題の化合物：（９．６ｍｇ、３６％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.40 分; m/e = 781.2 $(M+H)^+$。

【０５５４】

実施例２２０５：（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－カルボキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４３５】



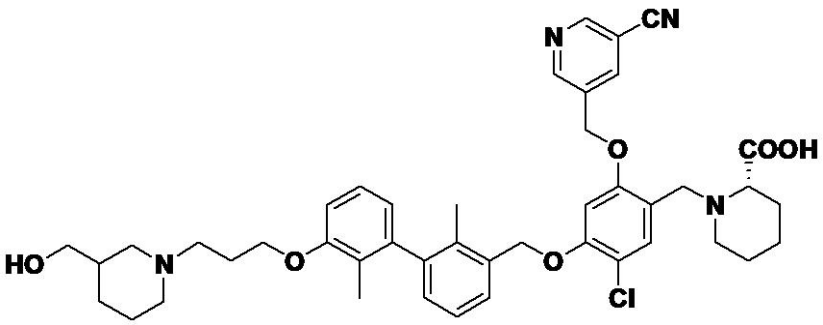
（Ｒ）－１－（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（２５ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）の、ＤＣＥ（０．２ｍｌ）／ＥｔＯＨ（０．５ｍｌ）／ＴＨＦ（０．２ｍｌ）中の溶液に、（Ｓ）－ピペリジン－３－カルボン酸（４４．０ｍｇ、０．３４１ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．０６０ｍＬ、０．３４１ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を６５℃で１６時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ

、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、純粋な表題の化合物：（１０．１ｍｇ、３８％）を得た。LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.50 分; m/e ＝ 781.2 (M＋H)$^+$。

【０５５５】

実施例２２０６：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４３６】

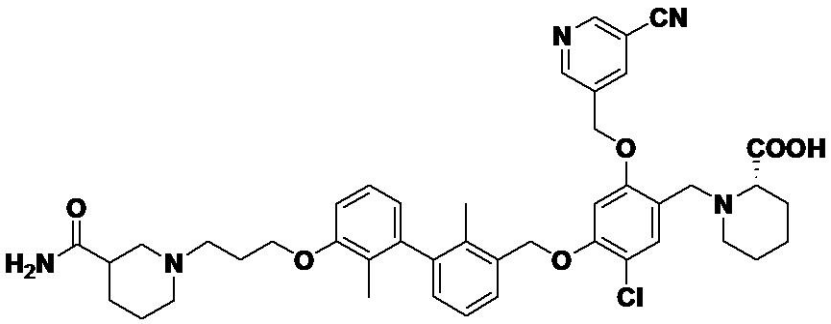


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（９．１ｍｇ、３４％）を得た。LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.54 分; m/e ＝ 767.1 (M＋H)$^+$。

【０５５６】

実施例２２０７：（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（３－カルバモイルピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４３７】

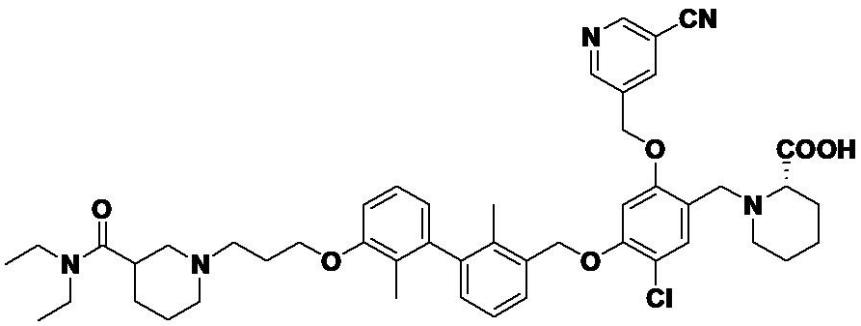


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（９．８ｍｇ、３６％）を得た。LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.47 分; m/e ＝ 780.2 (M＋H)$^+$。

【０５５７】

実施例２２０８：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－（ジエチルカルバモイル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４３８】

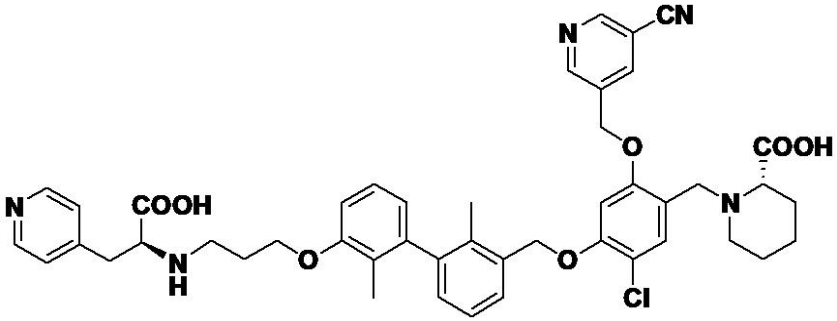


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１９．０ｍｇ、６７％）を得た。LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.63 分; m/e ＝ 836.3 $(M+H)^+$。

【０５５８】

実施例２２０９：（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（Ｓ）－１－カルボキシ－２－（ピリジン－４－イル）エチルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４３９】

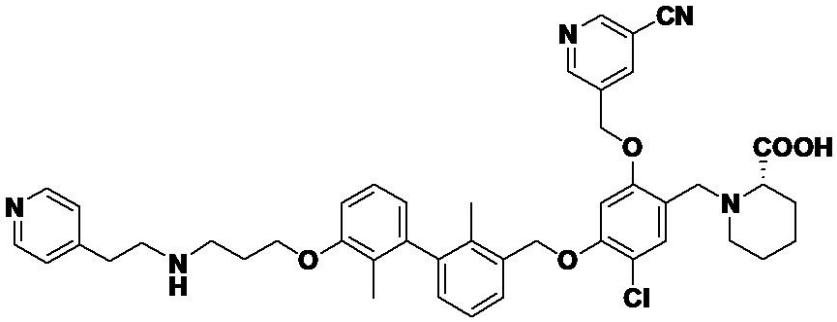


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１．９ｍｇ、７％）を得た。LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.49 分; m/e ＝ 818.2 $(M+H)^+$。

【０５５９】

実施例２２１０：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（２－（ピリジン－４－イル）エチルアミノ）プロポキシ）ビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４４０】

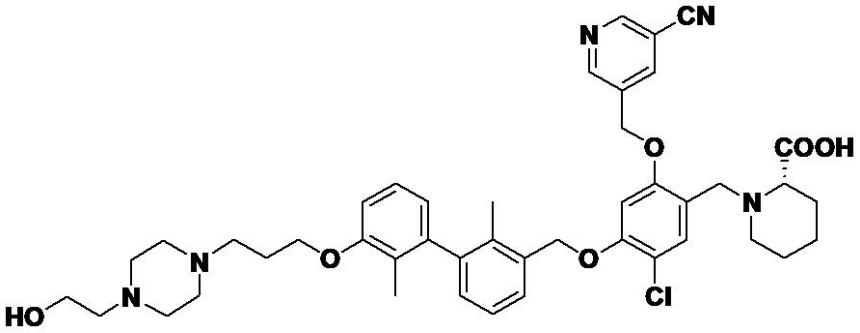


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（４．４ｍｇ、１７％）を得た。LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.47 分; m/e ＝ 774.2 $(M+H)^+$。

【０５６０】

実施例２２１１：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４４１】

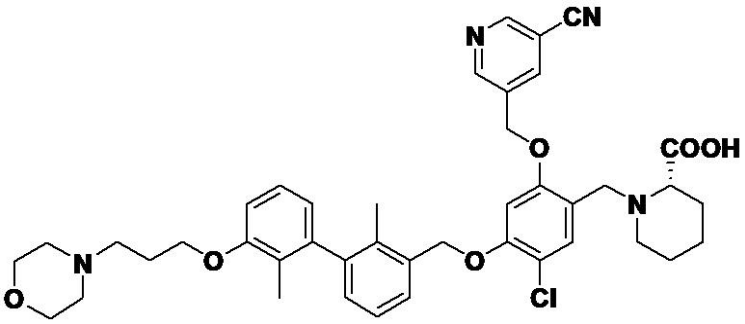


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（２２．０ｍｇ、６６％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.52 分; m/e = 782.1 $(M+H)^+$。

【０５６１】

実施例２２１２：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－モルホリノプロポキシ）ビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４４２】

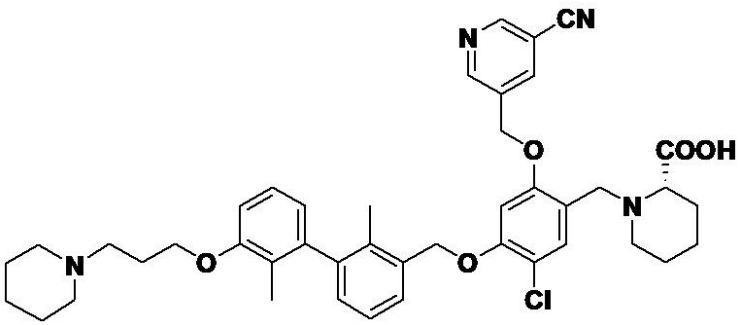


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１５．８ｍｇ、５２％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.62 分; m/e = 739.2 $(M+H)^+$。

【０５６２】

実施例２２１３：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）ビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４４３】



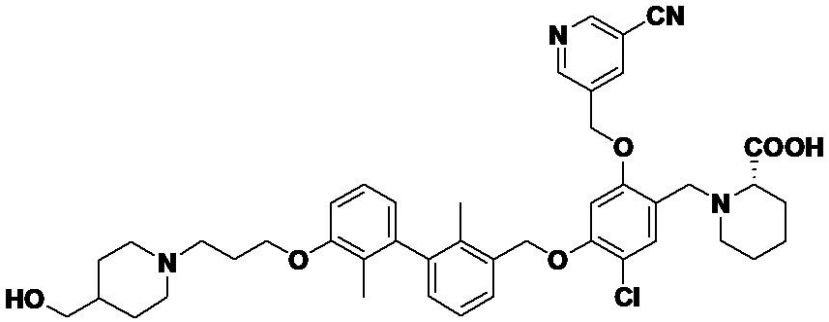
化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（９

．３ｍｇ、３７％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.64 分; m/e = 737.2 $(M+H)^+$。

【０５６３】

実施例２２１４：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４４４】

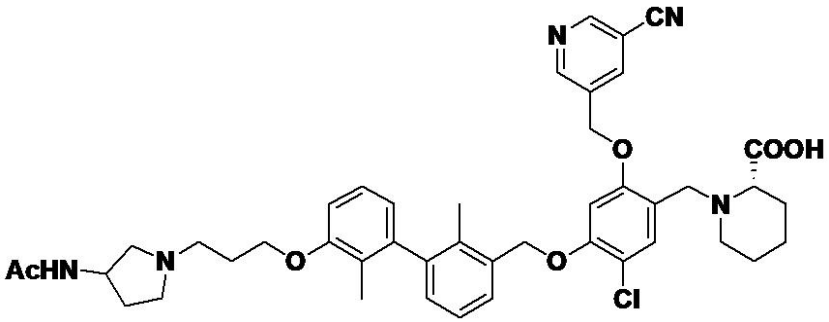


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（７．６ｍｇ、２９％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.50 分; m/e = 767.2 $(M+H)^+$。

【０５６４】

実施例２２１５：（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（３－アセトアミドピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４４５】

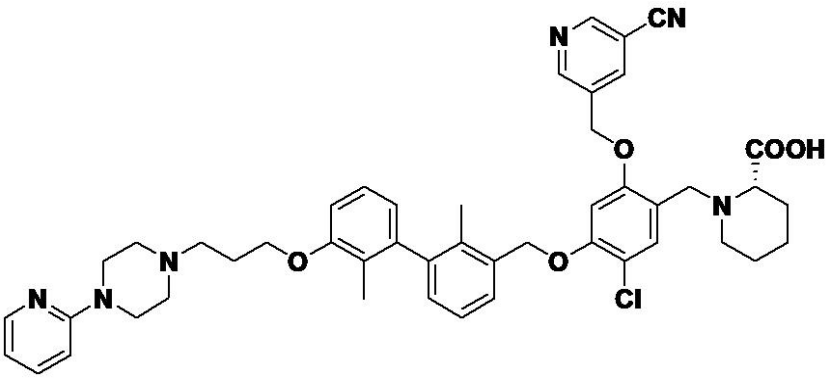


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１２．４ｍｇ、４７％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.58 分; m/e = 780.2 $(M+H)^+$。

【０５６５】

実施例２２１６：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（４－（ピリジン－２－イル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）ビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４４６】

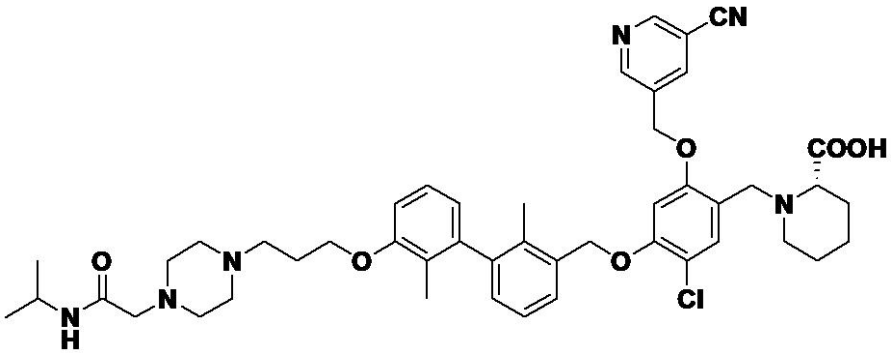


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（２．４、４７％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝8.8 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.10 (d, J＝2.9 Hz, 1H), 7.56 － 7.47 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.24 － 7.17 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.64 － 6.59 (m, 1H), 5.35 － 5.25 (m, 4H), 4.08 (d, J＝8.8 Hz, 2H), 3.78 (d, J＝13.2 Hz, 1H), 3.60 (d, J＝13.9 Hz, 1H), 3.47 (d, J＝4.4 Hz, 4H), 3.37 (br. s., 4H), 3.12 (br. s., 1H), 2.89 (br. s., 1H), 2.27 (br. s., 1H), 2.04 (s, 3H), 2.00 － 1.94 (m, 2H), 1.84 (s, 3H), 1.82 － 1.66 (m, 2H), 1.48 (br. s., 3H), 1.36 (br. s., 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.48 分; m/e ＝ 815.2 $(M+H)^+$。

【０５６６】

実施例２２１７：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－（２－（イソプロピルアミノ）－２－オキソエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４４７】

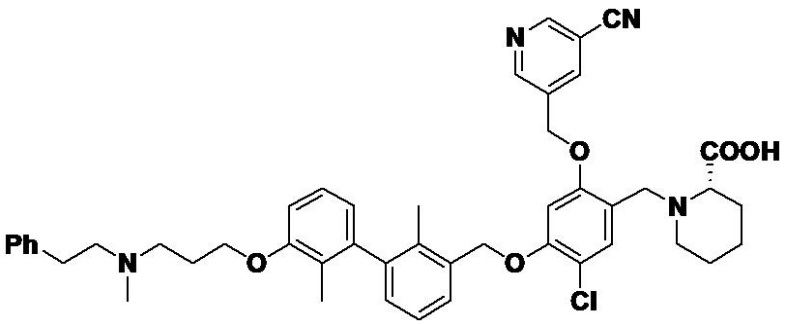


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１０．９ｍｇ、３８％）を得た。LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.59 分; m/e ＝ 837.4 $(M+H)^+$。

【０５６７】

実施例２２１８：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（メチル（フェネチル）アミノ）プロポキシ）ビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４４８】

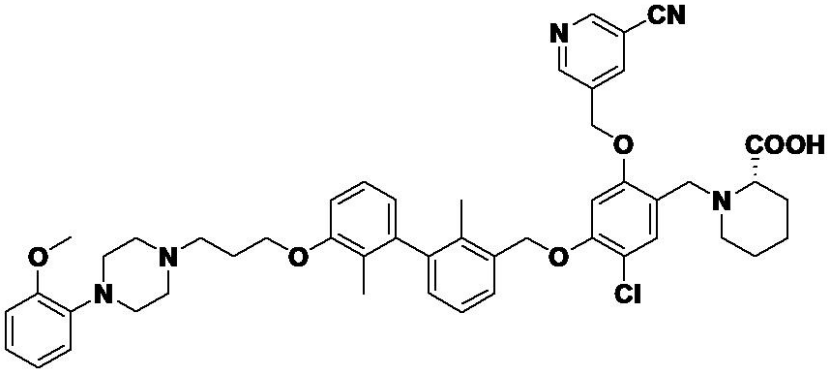


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（４．２ｍｇ、１６％）を得た。LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.78 分; m/e ＝ 787.2 $(M+H)^+$。

【０５６８】

実施例２２１９：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－（２－メトキシフェニル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４４９】

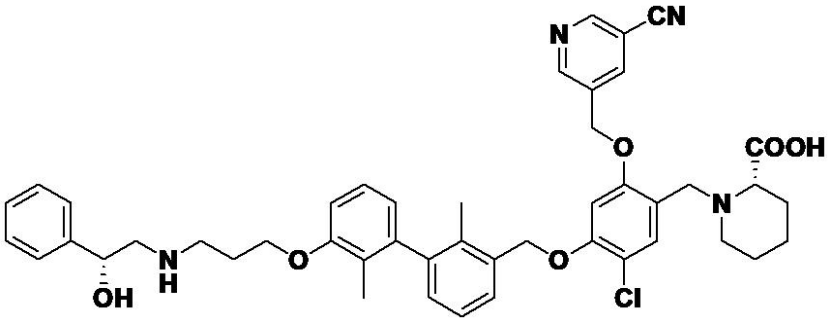


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（６．４ｍｇ、２２％）を得た。LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.68 分; m/e ＝ 844.2 $(M+H)^+$。

【０５６９】

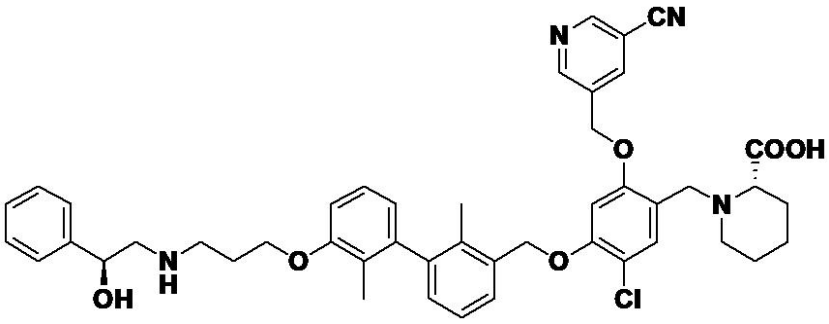
実施例２２２０：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルエチルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４５０】

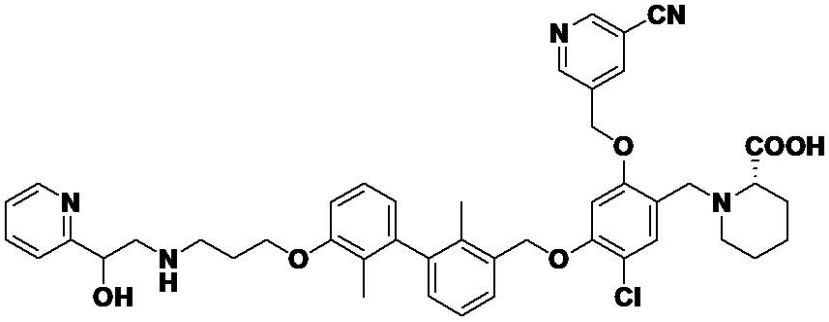


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（６．６ｍｇ、２５％）を得た。LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.65 分; m/e ＝ 789.2 $(M+H)^+$。

【０５７０】
実施例２２２１：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｓ）－２－ヒドロキシ－２－フェニルエチルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸
【化４５１】

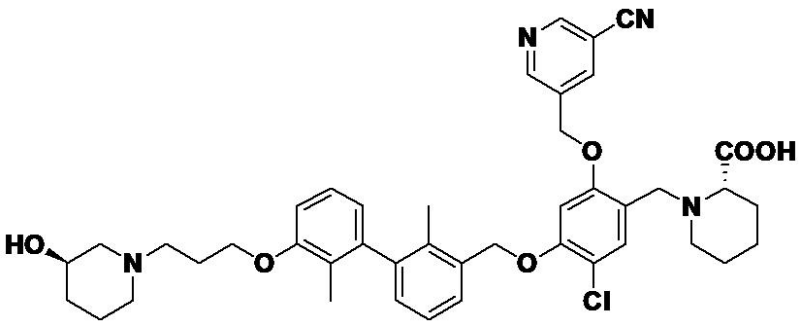


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（５．６ｍｇ、２０％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.70 分; m/e = 789.1 $(M+H)^+$。
【０５７１】
実施例２２２２：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（２－ヒドロキシ－２－（ピリジン－２－イル）エチルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸
【化４５２】



化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（８．６ｍｇ、３０％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.60 分; m/e = 790.4 $(M+H)^+$。
【０５７２】
実施例２２２３：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４５３】

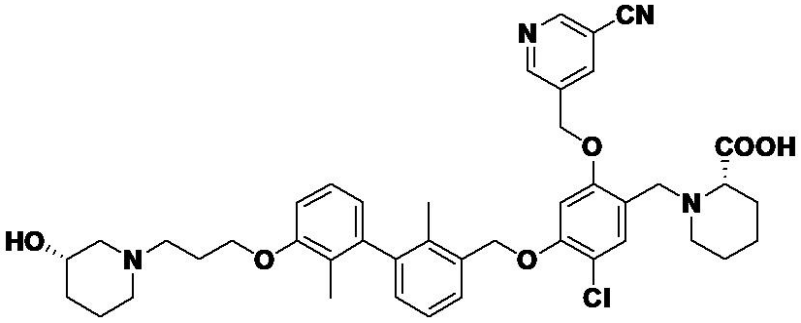


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１０．９ｍｇ、３２％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.59 分; m/e = 753.2 $(M+H)^+$。

【０５７３】

実施例２２２４：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｓ）－３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４５４】

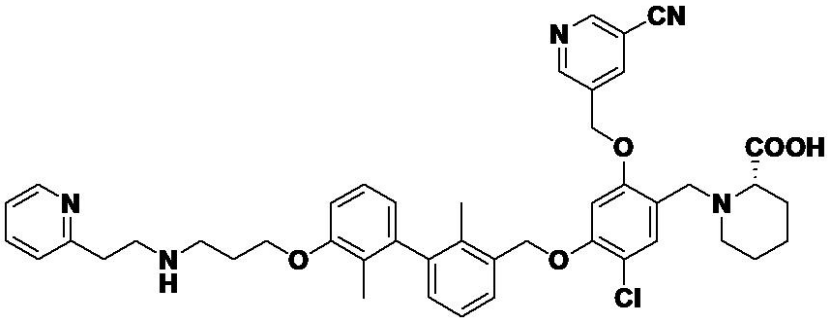


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１３．３ｍｇ、５１％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.57 分; m/e = 753.1 $(M+H)^+$。

【０５７４】

実施例２２２５：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（２－（ピリジン－２－イル）エチルアミノ）プロポキシ）ビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４５５】



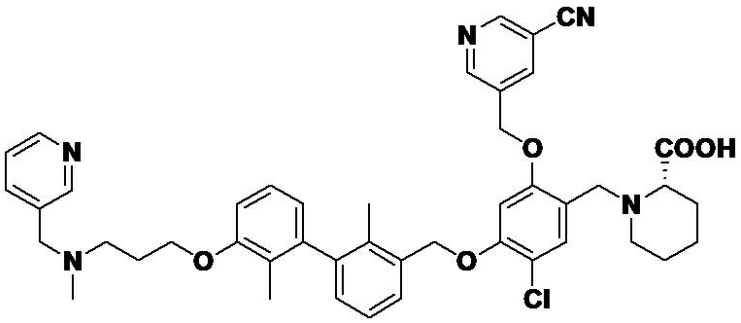
化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（４．３ｍｇ、１６％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (d, J＝11.7 Hz, 2H), 8.47 (s, 2H), 7.77 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.54 － 7.47 (m, 2H), 7.35 (d, J＝7.7 Hz

, 1H), 7.31 － 7.22 (m, 3H), 7.21 － 7.14 (m, 1H), 7.09 － 7.04 (m, 1H), 6.99 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.41 － 5.26 (m, 4H), 4.23 － 4.05 (m, 4H), 3.22 (br. s., 3H), 3.14 － 3.08 (m, 2H), 2.94 (br. s., 1H), 2.74 (s, 1H), 2.20 － 2.11 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.84 (d, J＝2.9 Hz, 3H), 1.79 － 1.39 (m, 5H).
LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.61 分; m/e ＝ 774.2 $(M+H)^+$。

【０５７５】

実施例２２２６：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（メチル（ピリジン－３－イルメチル）アミノ）プロポキシ）ビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４５６】

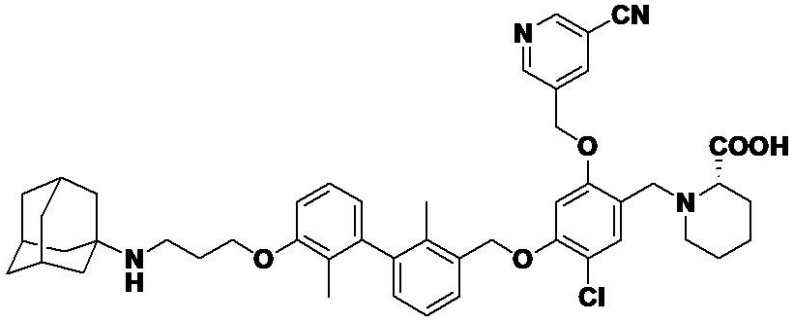


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（２．２ｍｇ、８％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 8.47 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 8.42 (d, J＝3.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.30 － 7.24 (m, 2H), 7.21 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.94 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.37 － 5.21 (m, 4H), 4.11 － 3.98 (m, 2H), 3.81 (d, J＝13.6 Hz, 1H), 3.65 (d, J＝13.9 Hz, 1H), 3.55 (br. s., 1H), 3.16 (br. s., 1H), 2.90 (s, 2H), 2.61 － 2.56 (m, 1H), 2.32 (br. s., 1H), 2.25 － 2.13 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.96 (br. s., 1H), 1.82 (br. s., 1H), 1.76 － 1.66 (m, 3H), 1.49 (br. s., 2H), 1.37 (br. s., 1H)
LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.43 分; m/e ＝ 774.2 $(M+H)^+$。

【０５７６】

実施例２２２７：（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（３ｓ，５ｓ，７ｓ）－アダマンタン－１－イルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４５７】



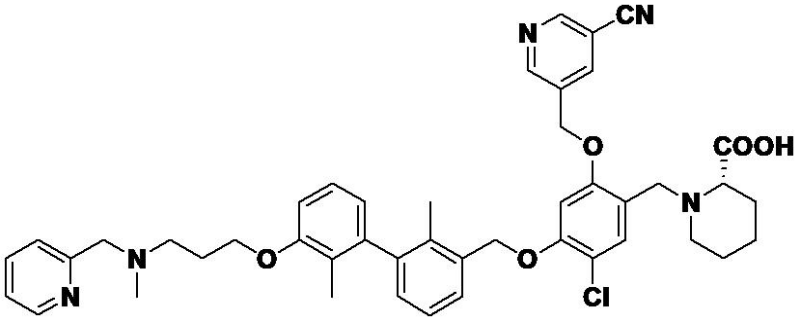
化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（５

．３ｍｇ、１９％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.78 分; m/e = 803.2 $(M+H)^+$。

【０５７７】

実施例２２２８：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（メチル（ピリジン－２－イルメチル）アミノ）プロポキシ）ビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４５８】

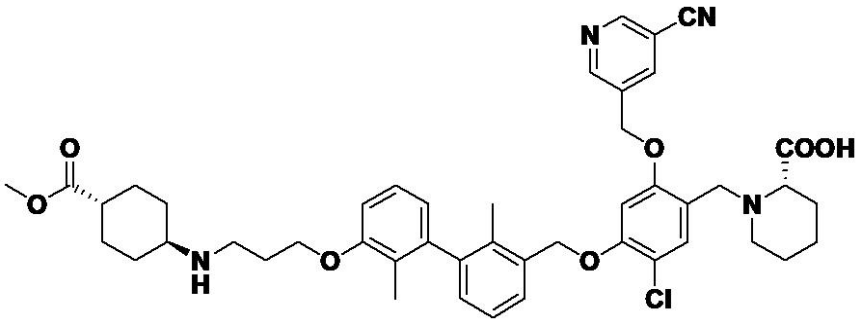


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（８．６ｍｇ、３１％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝7.7 Hz, 2H), 8.49 － 8.41 (m, 2H), 7.66 － 7.59 (m, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.39 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.28 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.23 － 7.15 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.38 － 5.21 (m, 4H), 4.11 － 4.00 (m, 2H), 3.79 (d, J＝13.6 Hz, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.14 (br. s., 1H), 2.90 (s, 1H), 2.30 (br. s., 1H), 2.23 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.95 (t, J＝6.4 Hz, 2H), 1.79 (br. s., 1H), 1.68 － 1.67 (m, 1H), 1.49 (br. s., 3H), 1.36 (br. s., 1H). LC/MS 条件 E: RT = 1.85 分; m/e = 774.2 $(M+H)^+$。

【０５７８】

実施例２２２９：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（１ｒ，４ｒ）－４－（メトキシカルボニル）シクロヘキシルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４５９】



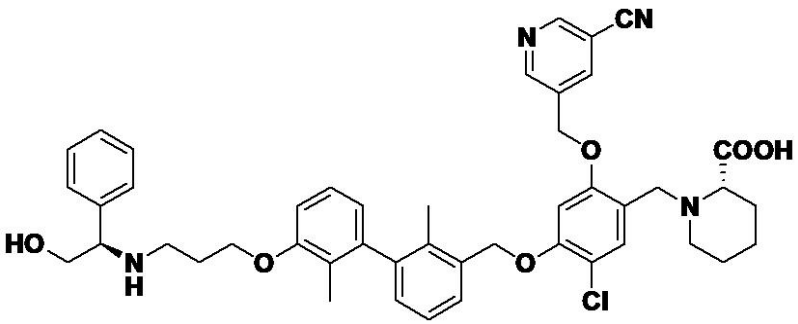
化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（５．０ｍｇ、１８％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, メタノール－d_4) δ 8.96 (d, J＝15.0 Hz, 2H), 8.41 (br. s., 1H), 7.64 (s, 1H), 7.47 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.31 － 7.20 (m, 2H), 7.12 － 7.05 (m, 2H), 6.98 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.42 － 5.28 (m, 4H), 4.86 (br. s., 1H), 4.45 (d, J＝14.7 Hz, 1H), 4.33 (d, J＝12.5 Hz, 1H), 4.20 (br. s., 2H), 3.69 (s, 3H), 3.61 (br. s., 1H), 3.17 (t, J＝11.6 Hz, 1H), 3.02 － 2.88 (m, 1H), 2.39 (t, J＝11.9 Hz, 1H), 2.25 (br. s., 5H), 2.1

5 (d, J＝12.5 Hz, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.91 (d, J＝7.7 Hz, 3H), 1.81 (br. s., 3H), 1.71 (br. s., 1H), 1.61 － 1.37 (m, 6H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.64 分; m/e ＝ 809.2 $(M+H)^+$。

【０５７９】

実施例２２３０：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－２－ヒドロキシ－１－フェニルエチルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４６０】

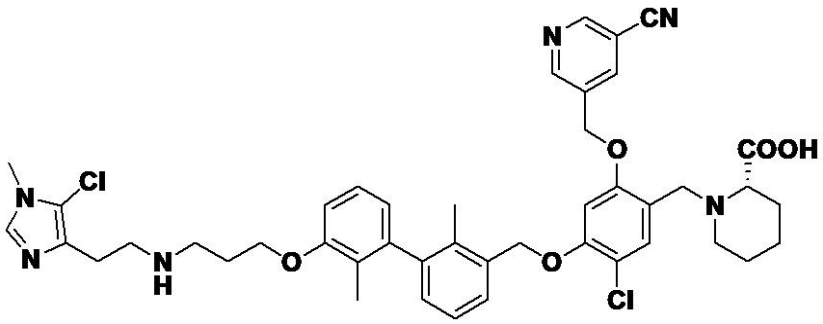


化合物を実施例２２０５と同様の合成および精製し、純粋な表題の化合物：（８．３ｍｇ、２８％）を得た。LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.78 分; m/e ＝ 789.1 $(M+H)^+$。

【０５８０】

実施例２２３１：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（３’－（３－（２－（５－クロロ－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エチルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４６１】

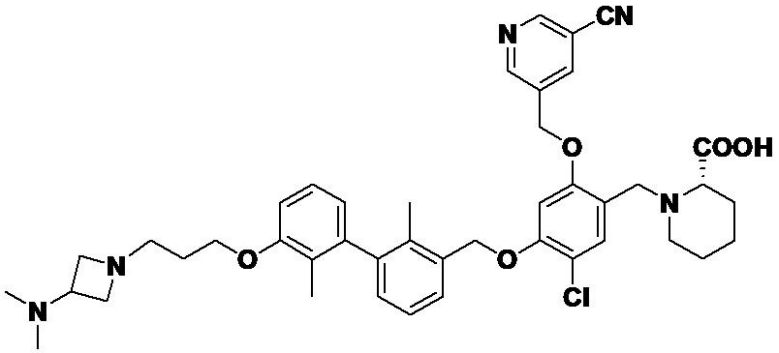


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（２．４ｍｇ、８％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (d, J＝9.2 Hz, 2H), 8.45 (br. s., 1H), 7.63 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.13 － 7.04 (m, 2H), 6.95 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.35 － 5.23 (m, 4H), 4.12 － 4.00 (m, 2H), 3.79 (d, J＝13.9 Hz, 1H), 3.60 (dd, J＝12.8, 6.6 Hz, 1H), 3.09 (br. s., 1H), 2.80 (q, J＝7.5 Hz, 4H), 2.59 (t, J＝7.3 Hz, 2H), 2.25 (br. s., 1H), 2.02 (s, 3H), 1.96 － 1.86 (m, 5H), 1.79 (d, J＝10.3 Hz, 4H), 1.72 (br. s., 1H), 1.49 (br. s., 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.60 分; m/e ＝ 811.1 $(M+H)^+$。

【０５８１】

実施例２２３２：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－（ジメチルアミノ）アゼチジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペ

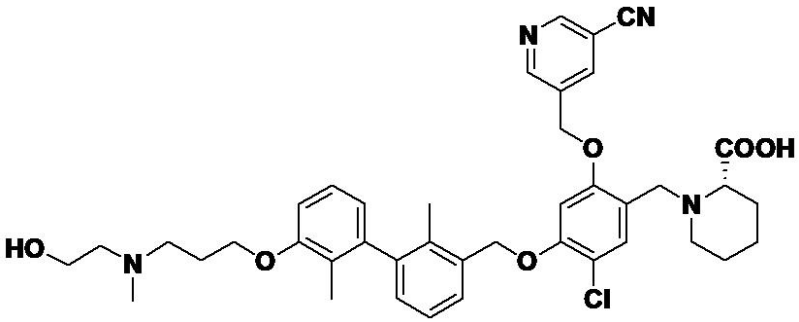
リジン－２－カルボン酸
【化４６２】



化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（４．４ｍｇ、１６％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (d, J＝8.1 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.39 － 5.22 (m, 4H), 4.07 － 3.96 (m, 2H), 3.81 (d, J＝13.9 Hz, 1H), 3.64 (d, J＝12.8 Hz, 1H), 3.39 (br. s., 2H), 3.13 (br. s., 1H), 2.94 － 2.90 (m, 1H), 2.78 － 2.74 (m, 1H), 2.30 (br. s., 1H), 1.99 (s, 6H), 1.91 (s, 6H), 1.85 － 1.68 (m, 7H), 1.49 (br. s., 3H), 1.37 (br. s., 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.40 分; m/e ＝ 752.1 $(M+H)^+$。

【０５８２】

実施例２２３３：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（２－ヒドロキシエチル）（メチル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸
【化４６３】

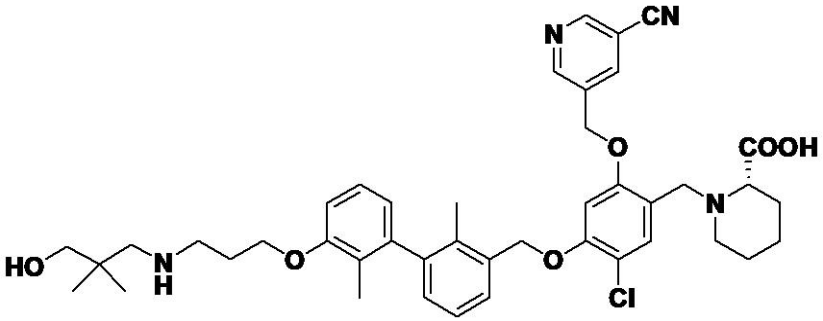


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（９．５ｍｇ、３８％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝8.8 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.29 － 7.21 (m, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J＝8.8 Hz, 1H), 6.72 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 2H), 5.28 (s, 2H), 4.13 － 4.05 (m, 2H), 3.86 (br. s., 1H), 3.74 (br. s., 3H), 3.31 － 3.11 (m, 4H), 2.94 (br. s., 1H), 2.83 (s, 3H), 2.18 (br. s., 2H), 2.03 (s, 3H), 1.84 (d, J＝4.0 Hz, 4H), 1.73 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 3H), 1.38 (br. s., 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.45 分; m/e ＝ 727.2 $(M+H)^+$。

【０５８３】

実施例２２３４：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－２，２－ジメチルプロピルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）

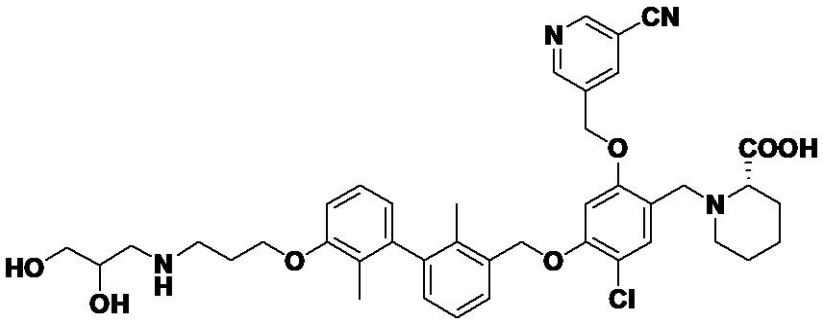
ピペリジン－２－カルボン酸
【化４６４】



化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（９．６ｍｇ、３５％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 8.45 (br. s., 1H), 7.51 － 7.43 (m, 2H), 7.27 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.12 － 7.02 (m, 2H), 6.95 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.34 － 5.23 (m, 4H), 4.06 (d, J＝6.2 Hz, 2H), 3.84 (d, J＝13.2 Hz, 1H), 3.66 (br. s., 1H), 3.20 (s, 2H), 3.10 (br. s., 1H), 2.96 － 2.90 (m, 1H), 2.89 (s, 2H), 2.81 (t, J＝6.8 Hz, 2H), 2.30 (br. s., 1H), 2.01 (s, 3H), 1.99 － 1.93 (m, 2H), 1.89 (s, 12H), 1.80 (d, J＝7.7 Hz, 4H), 1.71 (br. s., 2H), 1.49 (br. s., 4H), 1.35 (br. s., 1H), 0.83 (s, 6H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.53 分; m/e ＝ 755.2 (M＋H)$^{+}$。

【０５８４】

実施例２２３５：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（２，３－ジヒドロキシプロピルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸
【化４６５】



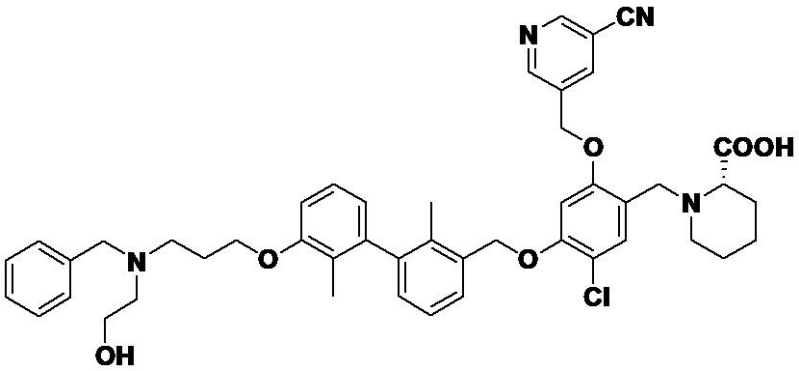
化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（４．７ｍｇ、１９％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.28 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 7.23 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.13 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 7.07 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.38 － 5.22 (m, 4H), 4.18 － 4.02 (m, 2H), 3.85 (d, J＝14.3 Hz, 1H), 3.78 (br. s., 1H), 3.70 (d, J＝14.3 Hz, 1H), 3.33 (dd, J＝10.8, 6.4 Hz, 1H), 3.24 － 3.12 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.37 (br. s., 1H), 2.14 (br. s., 2H), 2.03 (s, 3H), 1.84 (d, J＝4.4 Hz, 4H), 1.72 (br. s., 1H), 1.51 (br. s., 3H), 1.37 (br. s., 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.42 分; m/e ＝ 743.1 (M＋H)$^{+}$。

【０５８５】

実施例２２３６：（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（ベンジル（２－ヒドロキシ

エチル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４６６】

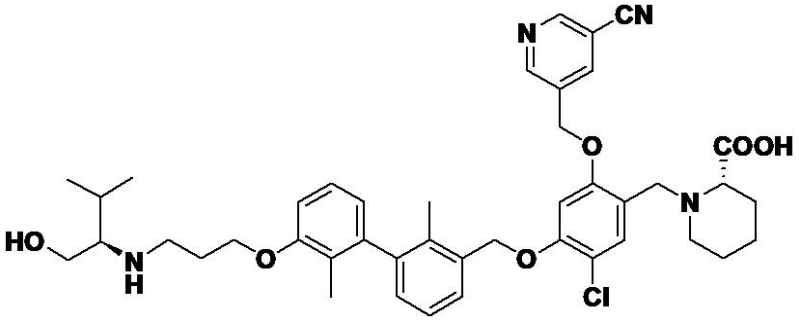


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（５．２ｍｇ、１９％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (d, J＝9.2 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.55 (br. s., 2H), 7.50 (s, 2H), 7.44 (d, J＝5.1 Hz, 3H), 7.33 － 7.25 (m, 1H), 7.22 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.39 － 5.27 (m, 4H), 4.40 (br. s., 2H), 4.08 (dd, J＝11.6, 6.1 Hz, 4H), 3.77 (br. s., 2H), 3.34 － 3.07 (m, 5H), 2.65 (br. s., 1H), 2.24 (br. s., 2H), 2.03 (s, 3H), 2.00 － 1.95 (m, 1H), 1.74 (d, J＝2.2 Hz, 4H), 1.60 (br. s., 3H), 1.45 (br. s., 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 2.01 分; m/e ＝ 803.2 $(M+H)^+$。

【０５８６】

実施例２２３７：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－１－ヒドロキシ－３－メチルブタン－２－イルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４６７】

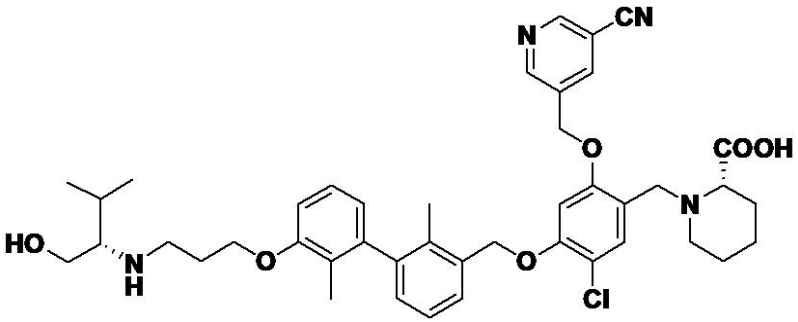


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（４．６ｍｇ、１８％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 － 8.96 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.09 － 7.03 (m, 1H), 6.96 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.36 － 5.23 (m, 4H), 4.14 － 4.04 (m, 2H), 3.79 (d, J＝13.6 Hz, 1H), 3.61 (d, J＝10.6 Hz, 1H), 3.34 － 3.26 (m, 1H), 3.10 (br. s., 1H), 2.90 (s, 2H), 2.85 － 2.77 (m, 1H), 2.29 (d, J＝4.8 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.90 (s, 5H), 1.79 － 1.64 (m, 3H), 1.49 (br. s., 3H), 1.36 (br. s., 1H), 0.87 － 0.81 (m, 6H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.57 分; m/e ＝ 755.2 $(M+H)^+$。

【０５８７】

実施例２２３８：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｓ）－１－ヒドロキシ－３－メチルブタン－２－イルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４６８】

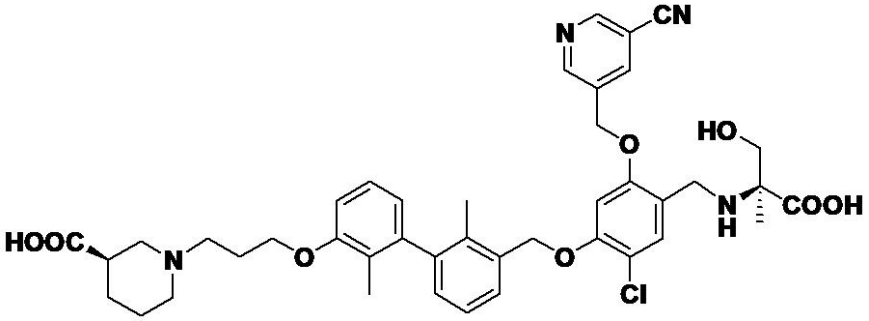


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（７．６ｍｇ、２８％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 － 8.96 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.10 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.09 － 7.03 (m, 1H), 6.96 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.36 － 5.23 (m, 4H), 4.14 － 4.04 (m, 2H), 3.79 (d, J＝13.6 Hz, 1H), 3.61 (d, J＝10.6 Hz, 1H), 3.34 － 3.26 (m, 1H), 3.10 (br. s., 1H), 2.90 (s, 2H), 2.85 － 2.77 (m, 1H), 2.29 (d, J＝4.8 Hz, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.90 (s, 5H), 1.79 － 1.64 (m, 3H), 1.49 (br. s., 3H), 1.36 (br. s., 1H), 0.87 － 0.81 (m, 6H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.58 分; m/e ＝ 755.2 $(M+H)^{+}$。

【０５８８】

実施例２２３９：（３Ｒ）－１－（３－（３’－（（４－（（（Ｓ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イルオキシ）プロピル）ピペリジン－３－カルボン酸

【化４６９】



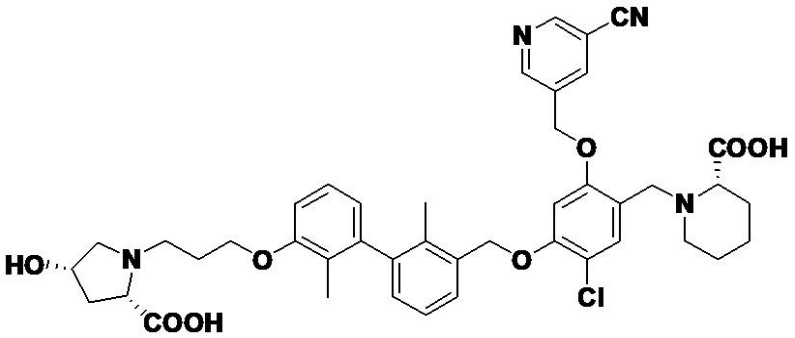
５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．０６ｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸 （２－メチル－Ｌ－セリン）（０．０２３ｇ、０．１９４ｍｍｏｌ）の、１，２－ジクロロエタン（０．４ｍＬ）およびエタノール（０．６ｍＬ）中の混合物に、酢酸（０．０１１ｍＬ、０．１９４ｍｍｏｌ）および～０．０３ｇの４Ａモレキュラーシーブを加えた。ＴＨＦ（０．２ｍＬ）で希釈したシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．１９４ｍＬ、０．１９４ｍｍｏｌ）を、２４時間にわたりシリンジで加えた。反応混合物を濾過し、濾液に（Ｒ）－ピペリジン－３－カルボン酸（０．１２５ｇ、０．９６８ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．１６９ｍＬ、０．９６８ｍｍｏｌ）

を加えた。得られた混合物を６０℃で１６時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、２０－７５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、表題の化合物（７．７ｍｇ、１０％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.04 (d, J＝2.9 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.28 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.24 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J＝4.0 Hz, 1H), 7.07 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.38 － 5.31 (m, 4H), 4.17 － 4.01 (m, 4H), 3.78 (d, J＝12.1 Hz, 1H), 3.69 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 3.27 (br. s., 2H), 2.82 － 2.75 (m, 1H), 2.19 (br. s., 2H), 2.04 (s, 3H), 2.01 － 1.94 (m, 1H), 1.85 (s, 4H), 1.74 (br. s., 1H), 1.53 (br. s., 1H), 1.34 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.41 分; m/e ＝ 771.2 $(M+H)^+$。

【０５８９】

実施例２２４０：（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（２Ｓ，４Ｓ）－２－カルボキシ－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４７０】

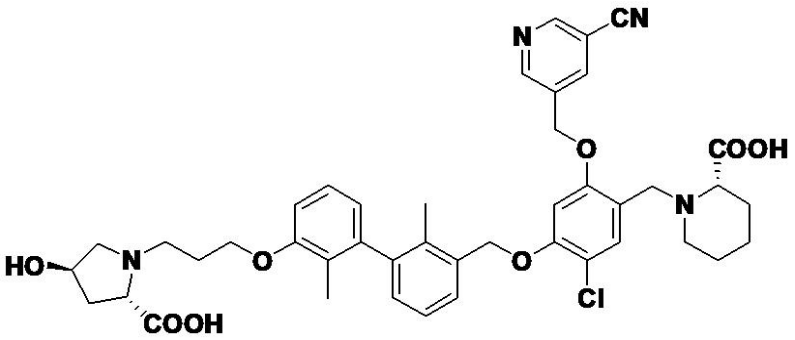


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（９．３ｍｇ、２８％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (d, J＝9.5 Hz, 2H), 8.46 (br. s., 1H), 7.95 (s, 1H), 7.53 － 7.46 (m, 2H), 7.30 － 7.26 (m, 1H), 7.23 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J＝5.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J＝4.0 Hz, 1H), 6.97 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.40 － 5.26 (m, 4H), 4.38 (br. s., 1H), 4.27 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 4.13 － 3.98 (m, 4H), 3.59 (br. s., 1H), 3.37 (br. s., 1H), 3.30 (br. s., 1H), 3.20 (br. s., 1H), 3.12 (br. s., 1H), 2.64 (br. s., 1H), 2.57 (d, J＝4.4 Hz, 1H), 2.23 － 2.09 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (br. s., 1H), 1.83 (d, J＝12.8 Hz, 3H), 1.72 (d, J＝9.9 Hz, 1H), 1.59 (br. s., 3H), 1.43 (br. s., 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.43 分; m/e ＝ 783.2 $(M+H)^+$。

【０５９０】

実施例２２４１：（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－カルボキシ－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４７１】

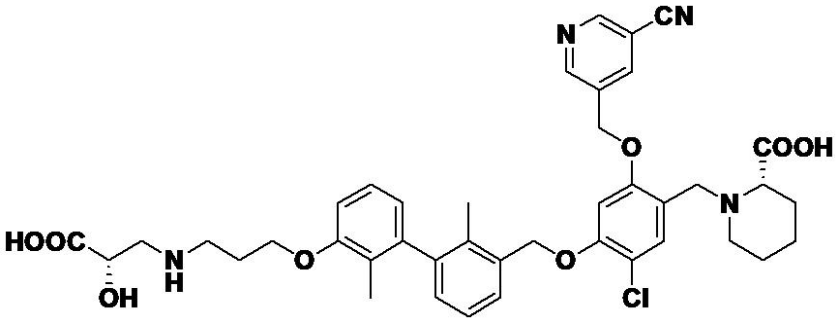


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（３．８ｍｇ、１３％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.05 － 8.99 (m, 2H), 8.46 (br. s., 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 － 7.44 (m, 2H), 7.30 － 7.25 (m, 2H), 7.24 － 7.20 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 － 7.03 (m, 2H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.38 － 5.28 (m, 4H), 4.36 (br. s., 1H), 4.20 － 3.99 (m, 5H), 3.71 (dd, J＝11.9, 5.0 Hz, 1H), 3.64 － 3.56 (m, 1H), 3.26 (br. s., 1H), 3.12 (br. s., 1H), 3.01 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 2.64 (br. s., 1H), 2.27 － 2.18 (m, 1H), 2.16 － 2.08 (m, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (br. s., 1H), 1.81 (d, J＝17.6 Hz, 4H), 1.72 (d, J＝11.7 Hz, 1H), 1.59 (br. s., 3H), 1.44 (br. s., 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.42 分; m/e ＝ 783.1 $(M+H)^+$。

【０５９１】

実施例２２４２：（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（Ｓ）－２－カルボキシ－２－ヒドロキシエチルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４７２】

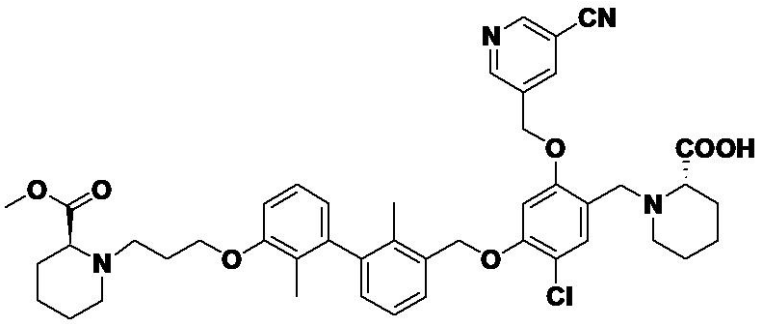


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（２．９ｍｇ、１０％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (d, J＝9.9 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.52 － 7.44 (m, 2H), 7.30 － 7.21 (m, 2H), 7.16 (br. s., 1H), 7.07 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.39 － 5.27 (m, 4H), 4.33 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 4.13 － 4.04 (m, 2H), 3.97 (br. s., 1H), 3.36 － 3.28 (m, 3H), 3.23 － 2.97 (m, 5H), 2.15 (br. s., 2H), 2.04 (s, 3H), 1.91 (br. s., 1H), 1.84 (d, J＝4.0 Hz, 3H), 1.72 (br. s., 1H), 1.56 (br. s., 3H), 1.43 (br. s., 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.49 分; m/e ＝ 757.2 $(M+H)^+$。

【０５９２】

実施例２２４３：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｓ）－２－（メトキシカルボニル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４７３】

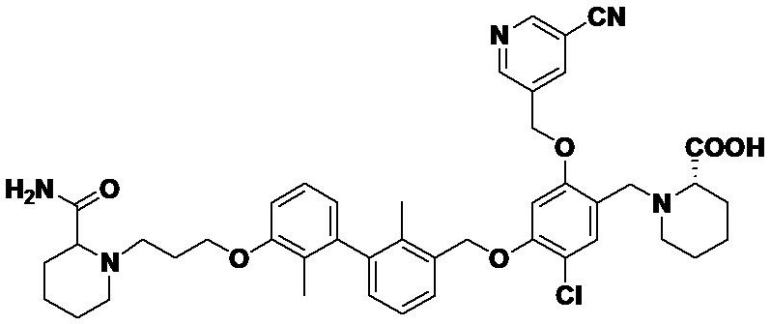


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１．７ｍｇ、８％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.36 － 5.24 (m, 4H), 4.09 － 3.96 (m, 2H), 3.78 (d, J＝13.9 Hz, 1H), 3.61 (d, J＝13.2 Hz, 1H), 3.56 (s, 3H), 3.18 － 3.10 (m, 2H), 2.96 (d, J＝5.5 Hz, 1H), 2.89 － 2.85 (m, 1H), 2.71 － 2.60 (m, 1H), 2.43 (dd, J＝12.8, 6.2 Hz, 1H), 2.32 － 2.18 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.88 (t, J＝6.6 Hz, 2H), 1.80 (s, 4H), 1.67 (d, J＝13.6 Hz, 3H), 1.50 (d, J＝7.0 Hz, 6H), 1.36 (br. s., 2H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 2.21 分; m/e ＝ 795.2 $(M+H)^+$。

【０５９３】

実施例２２４４：（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（２－カルバモイルピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４７４】



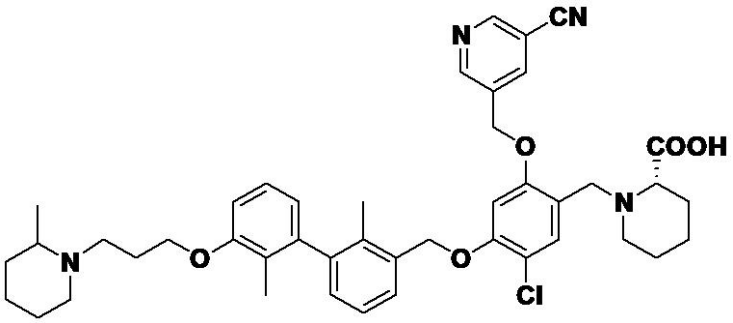
化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（３．４ｍｇ、１０％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (d, J＝4.0 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 7.22 － 7.17 (m, 1H), 7.13 － 7.05 (m, 3H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.91 (br. s., 1H), 6.67 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.10 － 3.96 (m, 2H), 3.81 (d, J＝13.2 Hz, 1H), 3.62 (br. s., 1H), 3.06 (d, J＝9.9 Hz, 2H), 2.70 (br. s., 1H), 2.59 (d, J＝9.5 Hz, 1H), 2.26 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.94 (d, J＝6.6 Hz, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.79 － 1.75 (m, 1H), 1.73 － 1.62 (m, 3H), 1.61 － 1.39 (m, 7H), 1.34 (br. s., 1H), 1.22 (d, J＝13.2 Hz, 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.52 分; m/e ＝ 780.2 $(M+H)^+$。

【０５９４】

実施例２２４５：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（２－メチルピペリジン－

１－イル）プロポキシ）ビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４７５】

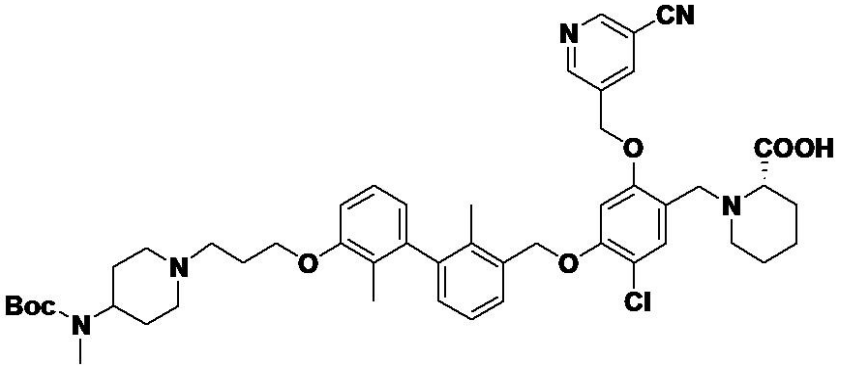


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１３ｍｇ、３２％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝9.5 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.50 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 － 7.26 (m, 1H), 7.23 (d, J＝8.1 Hz, 2H), 7.14 (br. s., 1H), 7.07 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.21 － 4.04 (m, 2H), 3.89 － 3.80 (m, 1H), 3.73 (br. s., 1H), 3.23 (br. s., 2H), 2.93 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 2.39 (d, J＝19.1 Hz, 1H), 2.16 (br. s., 2H), 2.03 (s, 3H), 1.84 (d, J＝3.7 Hz, 6H), 1.71 (br. s., 4H), 1.51 (br. s., 5H), 1.39 (br. s., 1H), 1.28 (br. s., 4H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.63 分; m/e ＝ 751.2 (M＋H)$^{+}$。

【０５９５】

実施例２２４６：（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル（メチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４７６】

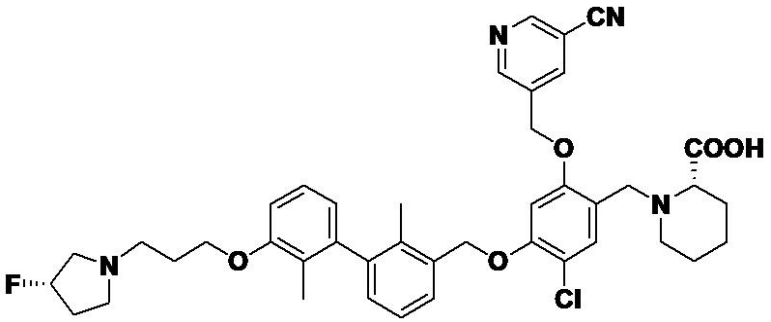


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１５．３ｍｇ、４２％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (d, J＝8.1 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.32 (br. s., 2H), 5.26 (s, 2H), 4.04 (d, J＝10.3 Hz, 3H), 3.76 (br. s., 11H), 3.56 (d, J＝13.2 Hz, 1H), 3.05 (br. s., 1H), 2.94 (d, J＝11.7 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.89 － 2.83 (m, 1H), 2.47 (t, J＝7.2 Hz, 3H), 2.21 (br. s., 1H), 2.03 (s, 3H), 1.97 － 1.89 (m, 4H), 1.82 (s, 3H), 1.76 (d, J＝5.5 Hz, 1H), 1.72 － 1.60 (m, 4H), 1.48 (br. s., 5H), 1.39 (s, 9H), 1.37 － 1.31 (m, 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 2.08 分; m/e ＝ 866.3 (M＋H)$^{+}$。

【０５９６】

実施例２２４７：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｓ）－３－フルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４７７】

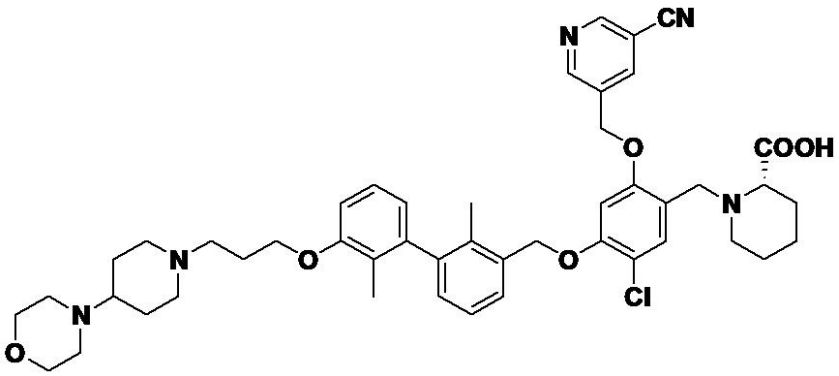


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（８．０ｍｇ、２６％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (d, J＝7.7 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.23 － 7.17 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.36 － 5.25 (m, 4H), 5.25 － 5.10 (m, 1H), 4.13 － 3.99 (m, 2H), 3.79 (d, J＝13.6 Hz, 1H), 3.60 (d, J＝13.9 Hz, 1H), 3.09 (d, J＝3.7 Hz, 1H), 2.88 － 2.76 (m, 3H), 2.66 － 2.57 (m, 3H), 2.34 － 2.22 (m, 2H), 2.20 － 2.07 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.98 － 1.91 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.80 － 1.66 (m, 2H), 1.49 (br. s., 3H), 1.36 (br. s., 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.56 分; m/e ＝ 741.2 $(M+H)^+$。

【０５９７】

実施例２２４８：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（４－モルホリノピペリジン－１－イル）プロポキシ）ビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４７８】

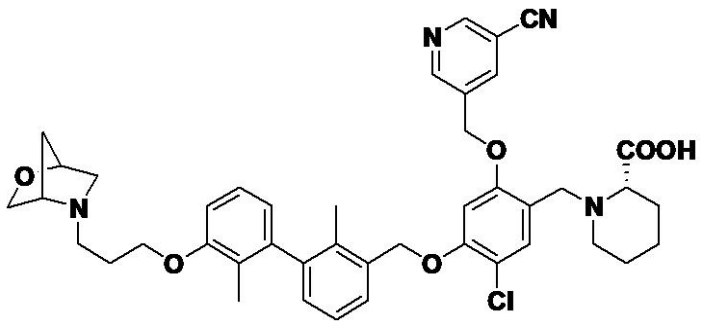


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１２．１ｍｇ、２５％）を得た。LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.35 分; m/e ＝ 822.3 $(M+H)^+$。

【０５９８】

実施例２２４９：（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（２－オキサ－５－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－５－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４７９】

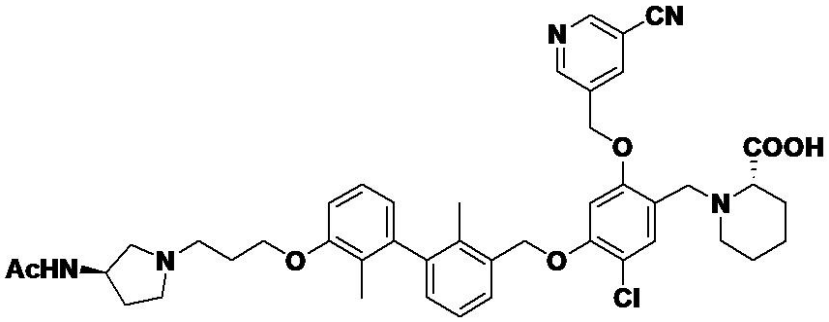


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１０．４ｍｇ、３０％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 － 8.98 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.32 (s, 1H), 4.13 － 4.02 (m, 2H), 3.88 － 3.78 (m, 3H), 3.64 (d, J＝12.1 Hz, 1H), 3.10 (br. s., 1H), 2.80 (d, J＝9.5 Hz, 1H), 2.72 － 2.60 (m, 2H), 2.40 (d, J＝9.5 Hz, 1H), 2.31 (br. s., 1H), 2.03 (s, 3H), 1.88 － 1.83 (m, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.72 (d, J＝9.2 Hz, 3H), 1.56 (d, J＝9.2 Hz, 1H), 1.49 (br. s., 4H), 1.35 (br. s., 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.64 分; m/e ＝ 751.2 $(M+H)^+$。

【０５９９】

実施例２２５０：（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－アセトアミドピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４８０】



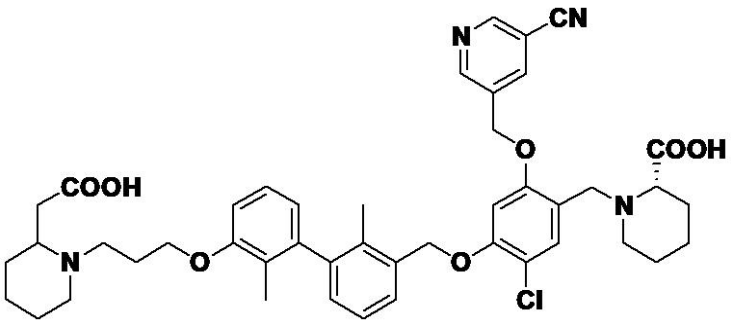
化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１２．９ｍｇ、４０％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝8.4 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.99 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 2H), 5.26 (s, 2H), 4.17 － 4.02 (m, 3H), 3.79 (d, J＝13.9 Hz, 1H), 3.60 (d, J＝12.8 Hz, 1H), 3.10 (br. s., 1H), 2.89 － 2.83 (m, 1H), 2.68 － 2.55 (m, 4H), 2.42 － 2.31 (m, 2H), 2.27 (br. s., 1H), 2.13 － 2.05 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.96 － 1.91 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.72 (br. s., 1H), 1.58 － 1.43 (m, 5H), 1.36 (br. s., 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.55 分; m/e ＝ 780.2 $(M+H)^+$。

【０６００】

実施例２２５１：（２Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（２－（カルボキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メト

キシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４８１】

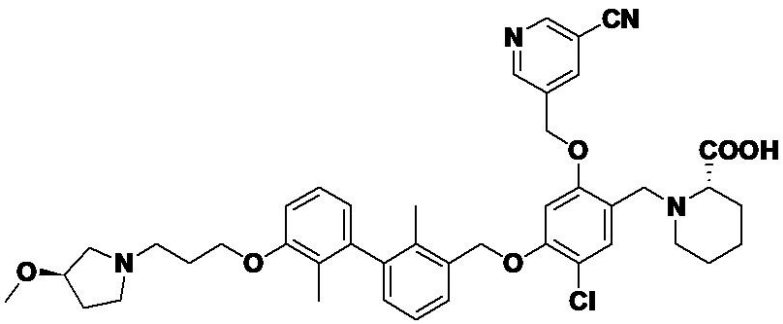


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（２．２ｍｇ、７％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 － 8.97 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.27 (br. s., 2H), 4.10 － 4.00 (m, 2H), 3.84 (d, J＝10.3 Hz, 1H), 3.67 (br. s., 1H), 3.11 (br. s., 1H), 2.98 (br. s., 3H), 2.72 － 2.64 (m, 1H), 2.49 － 2.42 (m, 2H), 2.32 (br. s., 1H), 2.22 (dd, J＝15.4, 6.6 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.95 (br. s., 2H), 1.81 (d, J＝3.3 Hz, 4H), 1.70 (br. s., 2H), 1.61 － 1.30 (m, 10H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.57 分; m/e ＝ 795.2 $(M+H)^+$。

【０６０１】

実施例２２５２：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－メトキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４８２】

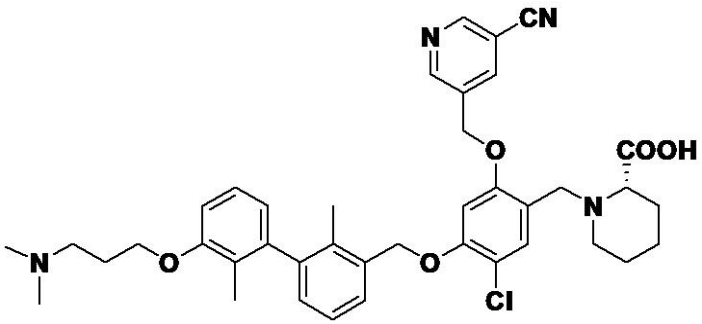


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（４．２ｍｇ、１０％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (d, J＝8.1 Hz, 2H), 8.48 (s, 1H), 7.52 － 7.47 (m, 2H), 7.28 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.25 － 7.22 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.38 (d, J＝4.4 Hz, 2H), 5.31 (br. s., 2H), 4.19 － 4.04 (m, 5H), 3.48 (br. s., 6H), 3.35 (br. s., 3H), 3.26 (s, 3H), 3.17 (br. s., 2H), 2.17 (br. s., 2H), 2.04 (s, 5H), 1.85 (d, J＝1.8 Hz, 3H), 1.78 － 1.44 (m, 5H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.53 分; m/e ＝ 753.2 $(M+H)^+$。

【０６０２】

実施例２２５３：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（ジメチルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジ

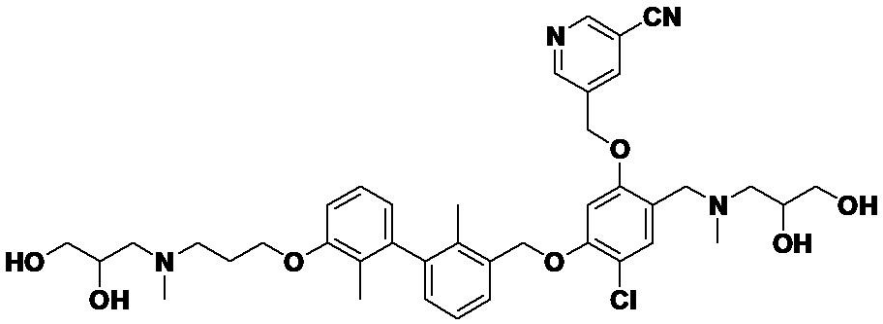
メチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸
【化４８３】



化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（５．９ｍｇ、１５％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.04 － 9.00 (m, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.50 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.28 (t, J＝7.7 Hz, 2H), 7.22 (d, J＝8.1 Hz, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.36 (br. s., 2H), 5.29 (s, 2H), 4.17 － 4.03 (m, 2H), 3.94 (br. s., 1H), 3.84 (br. s., 1H), 3.30 － 3.23 (m, 2H), 3.01 (br. s., 1H), 2.83 (s, 6H), 2.20 － 2.11 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.91 (br. s., 1H), 1.85 (d, J＝2.6 Hz, 3H), 1.71 (br. s., 1H), 1.54 (br. s., 3H), 1.41 (br. s., 1H). LC/MS条件 E: RT ＝ 1.51 分; m/e ＝ 697.2 $(M+H)^{+}$。

【０６０３】

実施例２２５４：５－（（４－クロロ－２－（（（２，３－ジヒドロキシプロピル）（メチル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）（メチル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル
【化４８４】



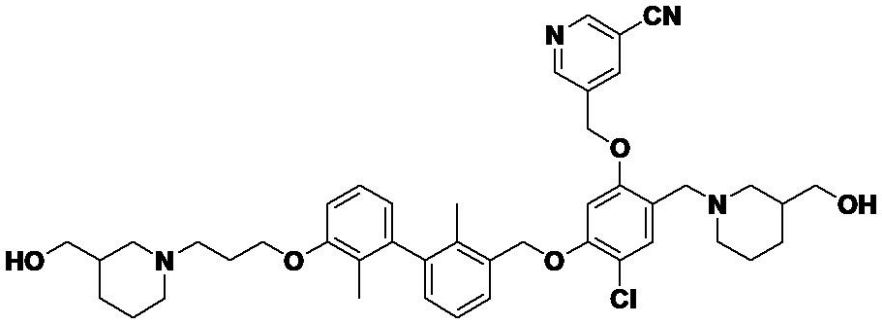
５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．０３ｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）および３－メチルアミノ－１，２－プロパンジオール（１０．１８ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）の、ＤＣＥ（０．３ｍＬ）およびＥｔＯＨ（０．７ｍＬ）中の混合物に、酢酸（５．５４μｌ、０．０９７ｍｍｏｌ）および～０．０１ｇの４Ａモレキュラーシーブおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．０７３ｍＬ、０．０７３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で１６時間攪拌した。さらに８当量の３－メチルアミノ－１，２－プロパンジオール（４０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．０８５ｍＬ、０．４８４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を６０℃で４時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－

６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、純粋な表題の化合物：（１８．６ｍｇ、５２％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.25 (br. s., 2H), 4.05 (d, J＝7.3 Hz, 2H), 3.60 (d, J＝5.1 Hz, 2H), 3.35 － 3.25 (m, 4H), 2.61 (br. s., 2H), 2.44 (dd, J＝12.5, 5.1 Hz, 2H), 2.38 － 2.30 (m, 2H), 2.28 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (br. s., 2H), 1.83 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.35 分; m/e ＝ 733.2 $(M+H)^+$。

【０６０４】

実施例２２５５：５－（（４－クロロ－２－（（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－５－（（３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化４８５】

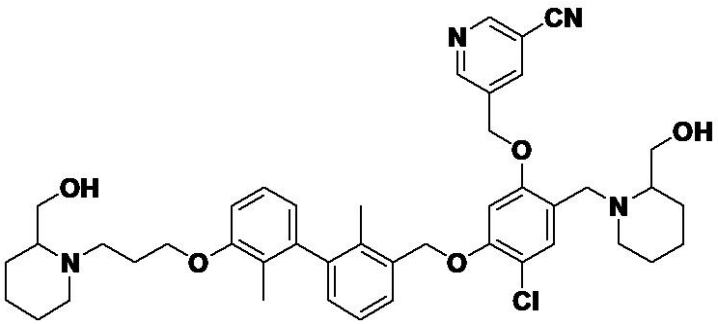


化合物を実施例２２５４と同様の方法で合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、純粋な表題の化合物をＴＦＡ塩：（１８．５ｍｇ、３４％）として得た。 ^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.06 (d, J＝7.7 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 7.30 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.26 － 7.20 (m, 3H), 7.16 (br. s., 1H), 7.09 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.06 (br. s., 1H), 6.99 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.36 － 5.30 (m, 2H), 4.23 (br. s., 2H), 4.16 － 4.03 (m, 2H), 3.53 (d, J＝11.0 Hz, 2H), 3.36 (d, J＝6.6 Hz, 3H), 3.28 (br. s., 3H), 3.21 (br. s., 1H), 2.84 (br. s., 2H), 2.67 (d, J＝10.6 Hz, 2H), 2.19 (br. s., 2H), 2.05 (s, 3H), 1.94 － 1.77 (m, 8H), 1.75 － 1.57 (m, 5H), 1.22 － 1.06 (m, 2H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.72 分; m/e ＝ 753.3 $(M+H)^+$。

【０６０５】

実施例２２５６：５－（（４－クロロ－２－（（２－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－５－（（３’－（３－（２－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化４８６】

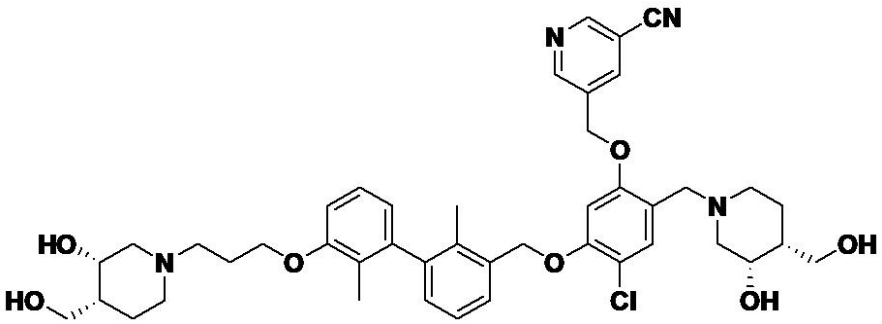


化合物を実施例２２５４と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（８．３ｍｇ、２３％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝2.6 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 － 7.25 (m, 1H), 7.21 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 7.11 － 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.33 (d, J＝4.4 Hz, 2H), 5.25 (br. s., 2H), 4.07 － 3.97 (m, 3H), 3.61 － 3.53 (m, 3H), 3.35 (br. s., 2H), 3.21 (d, J＝14.3 Hz, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.81 (d, J＝10.6 Hz, 1H), 2.64 (d, J＝12.1 Hz, 1H), 2.26 (br. s., 2H), 2.19 (t, J＝10.8 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.02 － 1.95 (m, 1H), 1.88 (br. s., 2H), 1.83 (s, 3H), 1.64 (br. s., 5H), 1.54 － 1.16 (m, 9H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.74 分; m/e ＝ 753.3 $(M+H)^{+}$。

【０６０６】

実施例２２５７：５－（（４－クロロ－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－５－（（３’－（３－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化４８７】



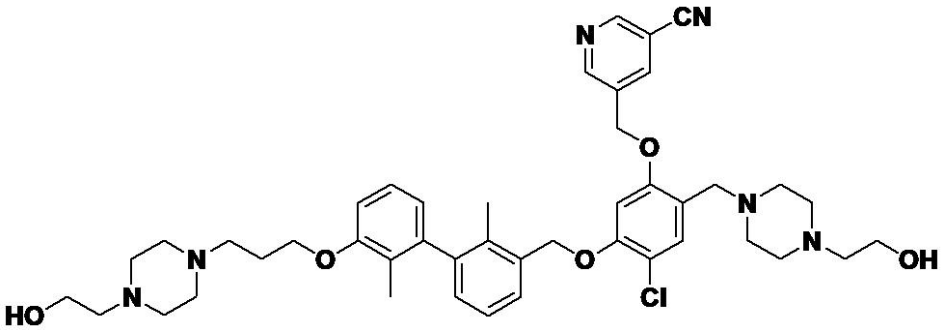
化合物を実施例２２５４と同様の方法で合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質を、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発で乾燥し、純粋な表題の化合物をＴＦＡ塩：（５．８ｍｇ、１０％）として得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ

9.05 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.51 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.33 － 7.21 (m, 6H), 7.17 (s, 3H), 7.12 － 7.05 (m, 4H), 6.98 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.33 (br. s., 2H), 4.29 － 4.03 (m, 5H), 3.99 (br. s., 1H), 3.48 － 3.19 (m, 9H), 3.15 － 3.07 (m, 2H), 3.00 (d, J＝11.0 Hz, 3H), 2.30 － 2.08 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.64 (br. s., 6H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.58 分; m/e ＝ 785.2 $(M+H)^+$。

【０６０７】

実施例２２５８：５－（（４－クロロ－２－（（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル）メチル）－５－（（３’－（３－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化４８８】

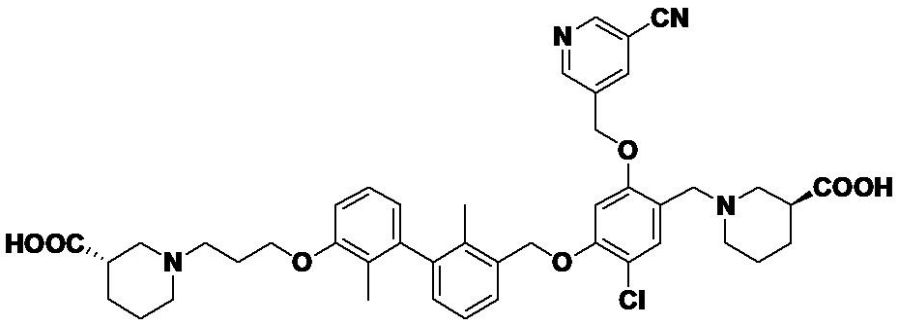


化合物を実施例２２５４と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１９．４ｍｇ、５０％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.26 (br. s., 2H), 4.10 － 3.98 (m, 2H), 3.48 (br. s., 2H), 3.41 (s, 2H), 2.48 － 2.27 (m, 22H), 2.03 (s, 3H), 1.91 － 1.86 (m, 4H), 1.82 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.25 分; m/e ＝ 783.3 $(M+H)^+$。

【０６０８】

実施例２２５９：（３Ｓ）－１－（３－（３’－（（４－（（（Ｓ）－３－カルボキシピペリジン－１－イル）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イルオキシ）プロピル）ピペリジン－３－カルボン酸

【化４８９】



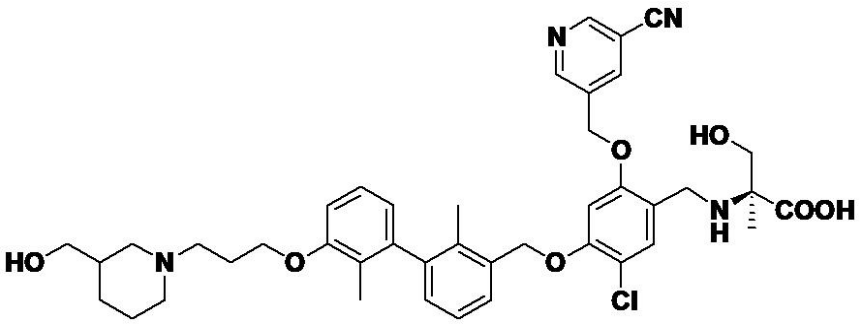
化合物を実施例２２５４と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（９．３ｍｇ、２３％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J＝7.8 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J＝8.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.08 － 4.00 (m, 2H), 3.45 (d,

J＝3.7 Hz, 2H), 2.85 (d, J＝11.0 Hz, 1H), 2.79 (d, J＝9.5 Hz, 1H), 2.67 (br. s., 1H), 2.61 (br. s., 1H), 2.45 － 2.33 (m, 3H), 2.16 (d, J＝11.3 Hz, 2H), 2.06 (br. s., 2H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (d, J＝6.7 Hz, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.80 － 1.73 (m, 2H), 1.63 (br. s., 2H), 1.51 － 1.28 (m, 5H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.47 分; m/e ＝ 781.2 $(M+H)^+$。

【０６０９】

実施例２２６０：（２Ｓ）－２－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジルアミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化４９０】

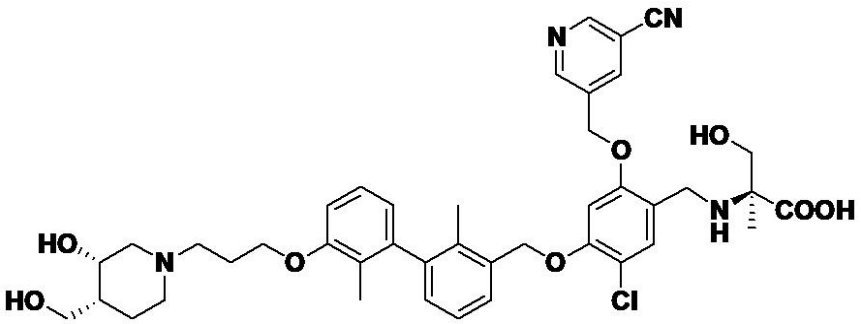


（Ｓ）－２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（３０ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（０．３ｍＬ）、ＥｔＯＨ（０．８ｍＬ）およびＴＨＦ（０．３ｍＬ）中の溶液に、ピペリジン－３－イルメタノール（４７．８ｍｇ、０．４１５ｍｍｏｌ）、０．１ｍｌの水中のヨウ化ナトリウム（１８．６６ｍｇ、０．１２４ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．０７２ｍＬ、０．４１５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を７０℃、窒素下で１６時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、純粋な表題の化合物：（８．０ｍｇ、２５％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (d, J＝9.2 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.26 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.30 (d, J＝2.6 Hz, 2H), 4.08 － 4.01 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.59 (br. s., 1H), 3.52 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 3.29 (dd, J＝10.3, 4.8 Hz, 1H), 3.24 － 3.19 (m, 1H), 2.93 － 2.90 (m, 1H), 2.77 (d, J＝9.9 Hz, 1H), 2.46 (t, J＝7.3 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.90 － 1.86 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.69 － 1.54 (m, 5H), 1.44 (d, J＝12.8 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 0.88 (d, J＝9.9 Hz, 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.43 分; m/e ＝ 757.2 $(M+H)^+$。

【０６１０】

実施例２２６１：（２Ｓ）－２－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジルアミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化４９１】

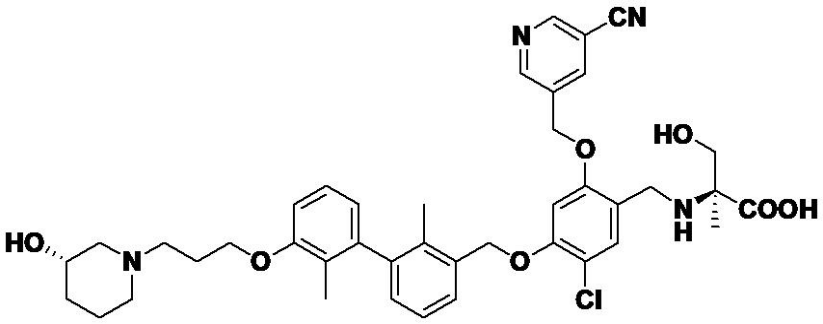


化合物を実施例２２６０と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（８．０ｍｇ、２３％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (dd, J＝8.6, 1.7 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.26 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.30 (d, J＝2.9 Hz, 2H), 4.06 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.74 (br. s., 1H), 3.60 (d, J＝11.0 Hz, 1H), 3.52 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 3.47 － 3.44 (m, 1H), 3.26 (dd, J＝10.3, 6.6 Hz, 1H), 2.80 (br. s., 2H), 2.49 － 2.40 (m, 2H), 2.07 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.01 － 1.92 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.55 － 1.34 (m, 4H), 1.22 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.42 分; m/e ＝ 773.2 $(M+H)^{+}$。

【０６１１】

実施例２２６２：（２Ｓ）－２－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｓ）－３－ヒドロキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジルアミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化４９２】



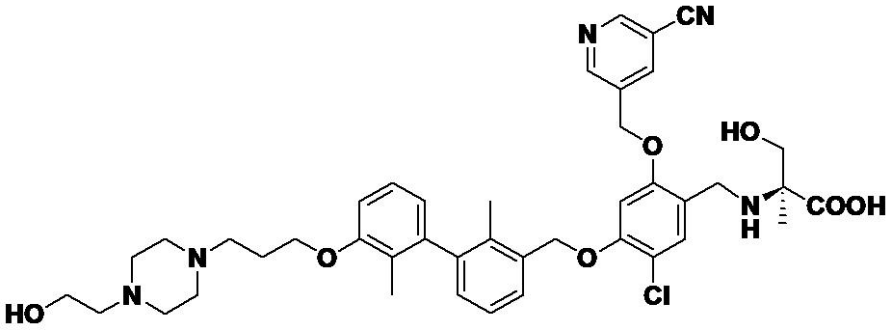
化合物を実施例２２６０と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（９．６ｍｇ、３１％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (d, J＝8.4 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.26 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.30 (br. s., 2H), 4.04 (m, 3H), 3.95 (s, 2H), 3.63 － 3.59 (m, 1H), 3.52 (d, J＝11.7 Hz, 1H), 2.84 (d, J＝10.6 Hz, 1H), 2.68 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 2.48 － 2.41 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.86 － 1.83 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.80 － 1.68 (m, 3H), 1.61 (d, J＝12.5 Hz, 1H), 1.40 (d, J＝13.2 Hz, 1H), 1.23 (s, 3H), 1.07 (d, J＝13.2 Hz, 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.51 分; m/e ＝ 743.2 $(M+H)^{+}$。

【０６１２】

実施例２２６３：（２Ｓ）－２－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－（２－ヒドロキシエチル）ピペラジン－１

－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジルアミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化４９３】

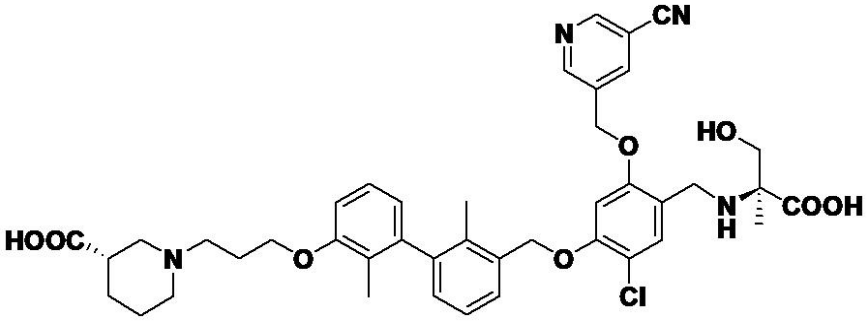


化合物を実施例２２６０と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（９．３ｍｇ、２８％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (dd, J＝9.0, 1.7 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.26 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.29 (d, J＝3.3 Hz, 2H), 4.09 － 3.99 (m, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.60 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 3.52 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 3.49 － 3.46 (m, 2H), 2.48 － 2.29 (m, 12H), 2.03 (s, 3H), 1.92 (br. s., 2H), 1.82 (s, 3H), 1.22 (s, 3H). LCMS: LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.51 分; m/e ＝ 772.2 $(M+H)^{+}$。

【０６１３】

実施例２２６４：（３Ｓ）－１－（３－（３’－（（４－（（（Ｓ）－２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イルアミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イルオキシ）プロピル）ピペリジン－３－カルボン酸

【化４９４】



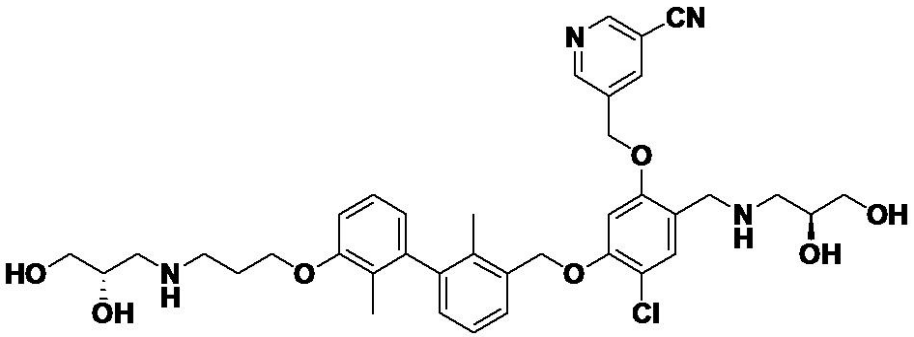
化合物を実施例２２６０と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（５．０ｍｇ、１６％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (d, J＝10.6 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.29 － 7.25 (m, 1H), 7.20 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.29 (d, J＝2.9 Hz, 2H), 4.11 － 4.02 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.60 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 3.51 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 2.84 (br. s., 1H), 2.66 (br. s., 1H), 2.50 － 2.44 (m, 2H), 2.38 (d, J＝9.5 Hz, 1H), 2.17 (br. s., 1H), 2.03 (s, 4H), 1.92 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.79 － 1.74 (m, 1H), 1.63 (d, J＝12.8 Hz, 1H), 1.51 － 1.34 (m, 2H), 1.22 (s, 3H). LCMS: LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.37 分; m/e ＝ 771.2 $(M+H)^{+}$。

【０６１４】

実施例２２６５：５－（（４－クロロ－２－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピ

ルアミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピルアミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化４９５】

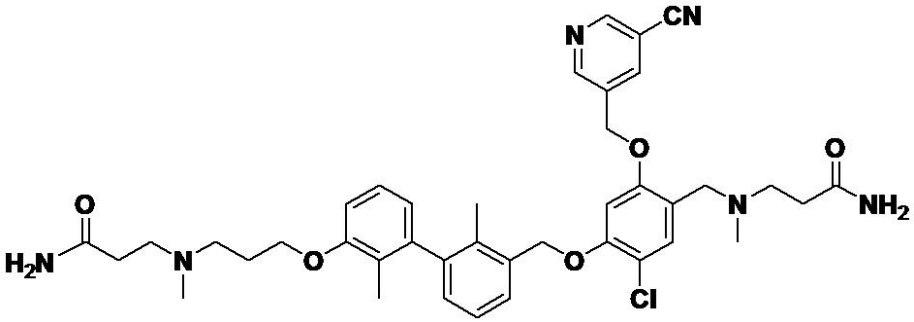


化合物を実施例２２５４と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（９．１ｍｇ、２６％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (br. s., 2H), 4.08 (q, J＝6.6 Hz, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.44 － 3.29 (m, 8H), 2.81 (t, J＝7.0 Hz, 2H), 2.58 (t, J＝5.5 Hz, 1H), 2.53 (d, J＝5.9 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.95 － 1.91 (m, 2H), 1.83 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.45 分; m/e ＝ 705.2 $(M+H)^{+}$。

【０６１５】

実施例２２６６：３－（（３－（３’－（（４－（（（３－アミノ－３－オキソプロピル）（メチル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イルオキシ）プロピル）（メチル）アミノ）プロパンアミド

【化４９６】



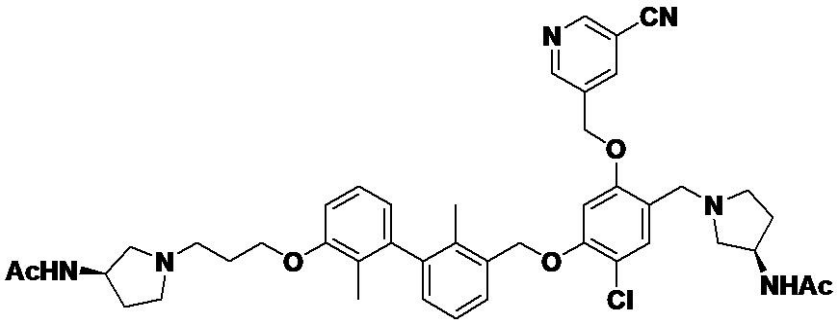
化合物を実施例２２５４と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（７．５ｍｇ、１９％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝1.5 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.36 (br. s., 2H), 7.33 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.95 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.74 (br. s., 2H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (br. s., 2H), 4.10 － 3.96 (m, 2H), 2.60 － 2.54 (m, 5H), 2.50 (br. s., 2H), 2.25 － 2.18 (m, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.90 － 1.85 (m, 3H), 1.83 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.63 分; m/e ＝ 727.2 $(M+H)^{+}$。

【０６１６】

実施例２２６７：Ｎ－（（３Ｒ）－１－（３－（３’－（（４－（（（Ｒ）－３－アセトアミドピロリジン－１－イル）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－

３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イルオキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）アセトアミド

【化４９７】

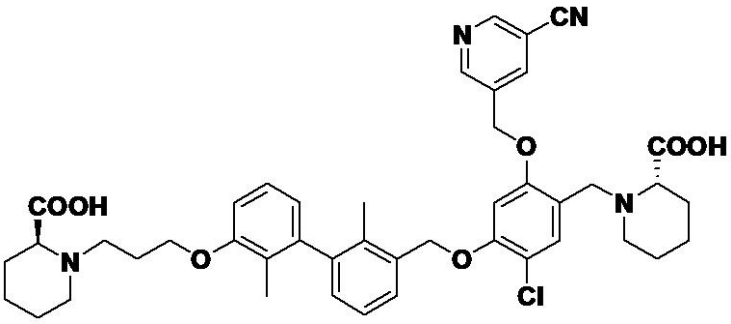


化合物を実施例２２５４と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１４．９ｍｇ、３９％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.99 (t, J＝6.2 Hz, 2H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (br. s., 2H), 4.16 － 4.02 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 2.69 － 2.55 (m, 6H), 2.40 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 2.33 (dd, J＝9.0, 4.6 Hz, 1H), 2.29 － 2.23 (m, 1H), 2.07 (d, J＝6.2 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.93 (br. s., 2H), 1.82 (s, 3H), 1.77 (d, J＝4.4 Hz, 6H), 1.53 (br. s., 2H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.74 分; m/e ＝ 779.2 $(M+H)^{+}$。

【０６１７】

実施例２２６８：（２Ｓ）－１－（３－（３’－（（４－（（（Ｓ）－２－カルボキシピペリジン－１－イル）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イルオキシ）プロピル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４９８】



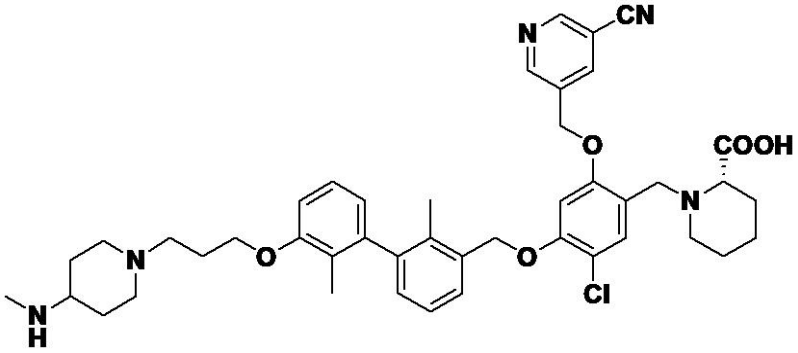
化合物を実施例２２５４と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１０．８ｍｇ、３３％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝7.7 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 － 7.25 (m, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J＝5.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 2H), 5.27 (br. s., 2H), 4.10 － 3.99 (m, 2H), 3.78 (d, J＝16.9 Hz, 1H), 3.24 (d, J＝10.3 Hz, 1H), 3.17 － 3.02 (m, 3H), 2.89 － 2.76 (m, 2H), 2.57 (br. s., 1H), 2.24 (br. s., 1H), 2.03 (s, 5H), 1.88 － 1.74 (m, 5H), 1.74 － 1.54 (m, 5H), 1.48 (br. s., 3H), 1.36 (br. s., 2H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.41 分; m/e ＝ 781.2 $(M+H)^{+}$。

【０６１８】

実施例２２６９：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（４－（メチルアミノ）ピ

ペリジン－１－イル）プロポキシ）ビフェニル－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化４９９】

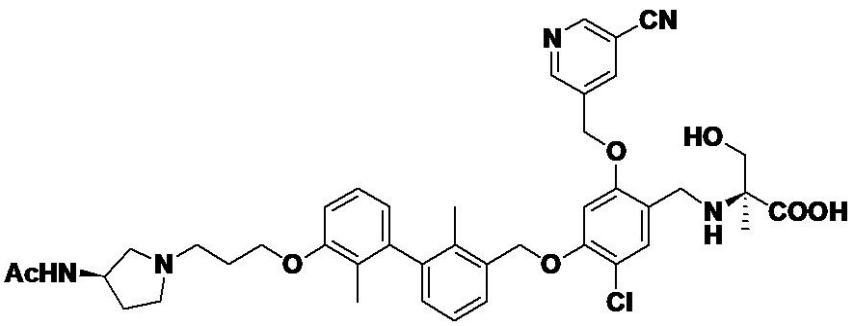


（実施例２２４６）（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（４－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（８ｍｇ、９．２３μｍｏｌ）の、CH_2Cl_2（０．３ｍＬ）およびＴＦＡ（０．０２１ｍＬ、０．２７７ｍｍｏｌ）中の溶液を、室温、窒素下で５時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を１ｍＬのＭｅＯＨに溶解させ、次いで以下の条件で分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、純粋な表題の化合物：（１．８ｍｇ、２５％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (dd, J＝7.3, 1.8 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 － 7.26 (m, 1H), 7.23 － 7.17 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.69 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.05 (d, J＝8.8 Hz, 2H), 3.83 (d, J＝13.9 Hz, 1H), 3.67 (d, J＝14.3 Hz, 1H), 3.10 － 2.90 (m, 3H), 2.56 (s, 3H), 2.35 (br. s., 1H), 2.03 (s, 3H), 2.00 － 1.87 (m, 8H), 1.82 (d, J＝2.9 Hz, 4H), 1.73 (br. s., 1H), 1.50 (br. s., 5H), 1.37 (br. s., 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.44 分; m/e ＝ 766.2 $(M+H)^+$。

【０６１９】

実施例２２７０：（２Ｓ）－２－（４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－アセトアミドピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジルアミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化５００】

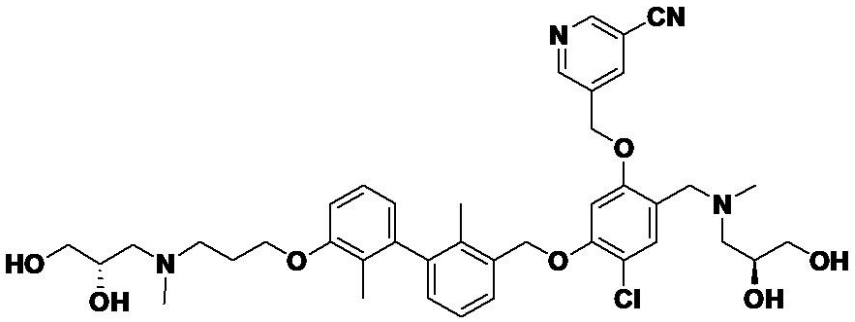


化合物を実施例２２６０と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（９．８ｍｇ、３０％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (dd, J＝9.4, 2.0 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.98 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.27 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.29 (d, J＝2.9 Hz, 2H), 4.21 － 4.01 (m, 3H), 3.94 (s, 2H), 2.70 － 2.55 (m, 4H), 2.43 － 2.29 (m, 2H), 2.12 － 2.05 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.93 (s, 4H), 1.82 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.60 － 1.46 (m, 1H), 1.23 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.48 分; m/e ＝ 770.2 $(M+H)^+$。

【０６２０】

実施例２２７１：５－（（４－クロロ－２－（（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）（メチル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）（メチル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５０１】

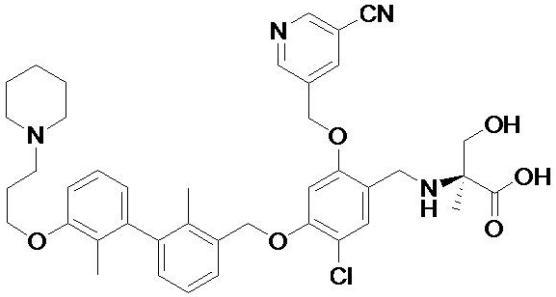


化合物を実施例２２５４と同様の方法で合成および精製して、純粋な表題の化合物：（９．１ｍｇ、１７％）を得た。^{1}H NMR (400MHz, メタノール－d_4) δ 8.93 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 7.27 － 7.15 (m, 2H), 7.08 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.91 (d, J＝8.3 Hz, 1H), 6.74 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.19 － 4.13 (m, 2H), 4.07 － 3.94 (m, 2H), 3.63 － 3.45 (m, 6H), 3.18 (br. s., 1H), 2.97 (s, 3H), 2.82 (br. s., 3H), 2.64 (s, 5H), 2.31 (d, J＝6.0 Hz, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.90 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.53 分; m/e ＝ 733.3 $(M+H)^+$。

【０６２１】

実施例２２７２：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化５０２】



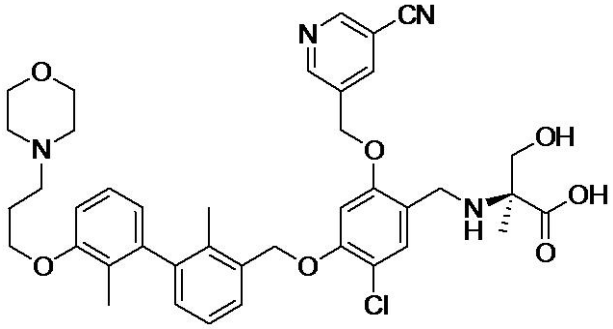
化合物を実施例２２６０と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（９．４ｍｇ、２２％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.04 (s, 1H), 9.02 (d, J

＝1.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.23 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.13 (d, J＝6.2 Hz, 1H), 7.06 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.35 (d, J＝3.3 Hz, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.16 － 4.05 (m, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.68 (d, J＝12.5 Hz, 1H), 3.59 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 3.20 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 2.22 － 2.13 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.83 (d, J＝2.6 Hz, 3H), 1.74 (br. s., 5H), 1.54 (br. s., 2H), 1.28 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 2.00 分; m/e ＝ 727.2 $(M+H)^+$。

【０６２２】

実施例２２７３：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－モルホリノプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化５０３】

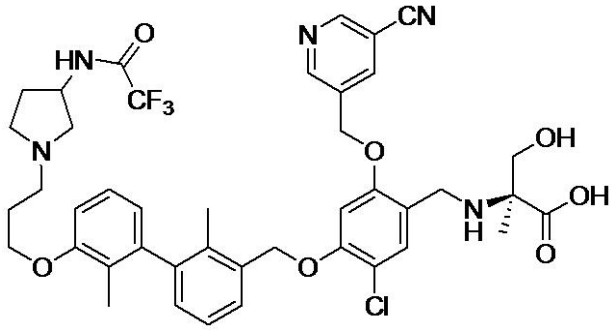


化合物を実施例２２６０と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１３．７ｍｇ、３１％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.50 (br. s., 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.97 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.34 (br. s., 2H), 5.29 (d, J＝2.9 Hz, 2H), 4.12 － 3.99 (m, 2H), 3.58 (t, J＝4.6 Hz, 3H), 2.47 (t, J＝7.2 Hz, 2H), 2.38 (br. s., 4H), 2.04 (s, 3H), 1.97 － 1.88 (m, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.21 (br. s., 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.91 分; m/e ＝ 729.2 $(M+H)^+$。

【０６２３】

実施例２２７４：（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（３－（２，２，２－トリフルオロアセトアミド）ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化５０４】



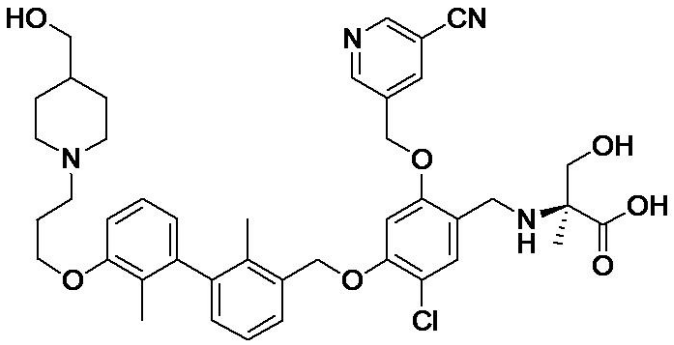
化合物を実施例２２６０と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（７．２ｍｇ、１６％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (dd, J＝9.5, 1.8 Hz,

2H), 8.51 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.27 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.29 (d, J＝2.6 Hz, 2H), 4.24 (br. s., 1H), 4.06 (td, J＝9.4, 6.2 Hz, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.59 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 3.54 － 3.48 (d, 1H), 2.79 － 2.74 (m, 1H), 2.70 － 2.56 (m, 3H), 2.48 (dd, J＝9.4, 5.3 Hz, 2H), 2.18 － 2.10 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.96 － 1.91 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.80 － 1.71 (m, 1H), 1.22 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.92 分; m/e ＝ 824.1 $(M+H)^+$。

【０６２４】

実施例２２７５：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化５０５】

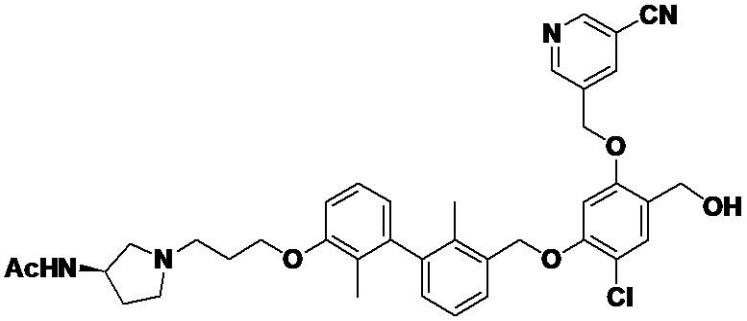


化合物を実施例２２６０と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１７．１ｍｇ、４０％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 9.01 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.26 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.23 － 7.18 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 4.09 － 3.99 (m, 3H), 3.93 (s, 2H), 3.60 (d, J＝11.4 Hz, 2H), 3.52 (d, J＝11.0 Hz, 2H), 3.24 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 2.88 (br. s., 1H), 2.47 (t, J＝7.2 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.63 (d, J＝12.5 Hz, 2H), 1.34 (br. s., 1H), 1.23 (s, 3H), 1.18 － 1.07 (m, 2H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.41 分; m/e ＝ 757.2 $(M+H)^+$。

【０６２５】

実施例２２７６：Ｎ－（（３Ｒ）－１－（３－（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イルオキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）アセトアミド

【化５０６】



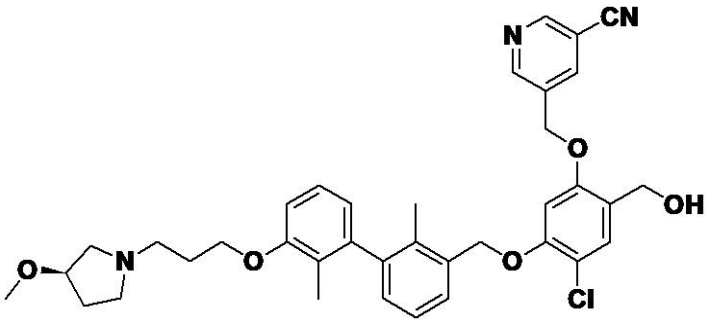
～３０％の５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチルビ

フェニル－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルを含む、（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（３０ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）の、ＤＣＥ（０．３ｍＬ）、ＥｔＯＨ（０．８ｍＬ）およびＴＨＦ（０．３ｍＬ）中の溶液（実施例２２５０を参照されたい）に、０．１ｍｌの水およびＤＩＰＥＡ（０．０７１ｍＬ、０．４０９ｍｍｏｌ）中の（３Ｒ）－（＋）－３－アセトアミドピロリン（５２．５ｍｇ、０．４０９ｍｍｏｌ）、ヨウ化ナトリウム（１８．４０ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を７０℃、窒素下で１６時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２２分にわたり、１０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。実施例２２５０および表題の化合物、実施例２２７６（１２．９ｍｇ、５．５ｍｇ、１９％）は、同様の反応で得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (d, J＝1.5 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.98 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.48 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (br. s., 2H), 4.48 (s, 2H), 4.16 － 4.03 (m, 3H), 2.68 － 2.56 (m, 3H), 2.43 － 2.28 (m, 2H), 2.13 － 2.04 (m, 3H), 2.05 － 2.01 (m, 4H), 1.93 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.57 － 1.44 (m, 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.75 分; m/e ＝ 669.1 (M＋H)$^{+}$。

【０６２６】

実施例２２７７：５－（（４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）－５－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－メトキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチルビフェニル－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５０７】



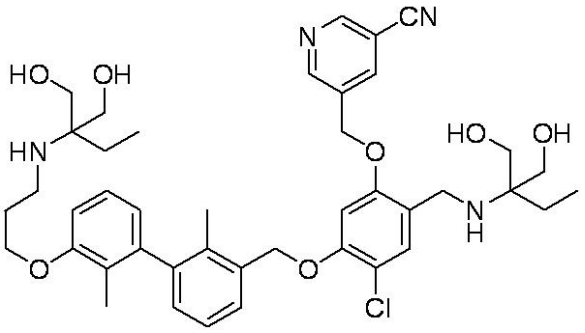
化合物を実施例２２７６と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（３．３ｍｇ、１２％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 7.46 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.26 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.11 － 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.11 － 3.99 (m, 2H), 3.91 (d, J＝9.5 Hz, 1H), 3.18 (s, 3H), 2.82 (br. s., 1H), 2.73 (s, 4H), 2.61 (br. s., 1H), 2.03 (s, 3H), 2.02 － 1.92 (m, 3H), 1.82 (s, 3H), 1.72 (br. s., 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.84 分; m/e ＝ 642.1 (M＋H)$^{+}$。

【０６２７】

実施例２２７８：５－（（４－クロロ－２－（（（１－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）ブタン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（（１－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）ブタン－２－イル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジ

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

【化５０８】

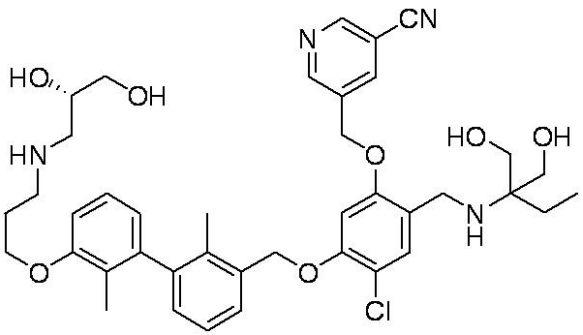


５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．１５ｇ、０．２４２ｍｍｏｌ）および２－アミノ－２－エチル－１，３－プロパンジオール（０．０５８ｇ、０．４８４ｍｍｏｌ）の混合物に、酢酸（０．０２８ｍＬ、０．４８４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（ＴＨＦ中に１．０Ｍ）（０．３６３ｍＬ、０．３６３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で５時間撹拌した。粗製反応混合物を４回分にさらに分割した（それぞれ約４４ｍｇ）。ＤＣＭ（０．５ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）中の、５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）ブタン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（４４ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）の粗製反応混合物の１回分に、２－アミノ－２－エチルプロパン－１，３－ジオール（４３．５ｍｇ、０．３６５ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．０６４ｍＬ、０．３６５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を６０℃で１６時間撹拌した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、１０－１００％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた（８．６ｍｇ、３０％）。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.99 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.20 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.09 (d, J＝9.2 Hz, 2H), 3.22 (d, J＝2.2 Hz, 2H), 2.63 (t, J＝6.2 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.36－1.21 (m, 4H), 0.74 (t, J＝7.0 Hz, 6H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.44 分; m/e ＝ 761.2 $(M+H)^{+}$。

【０６２８】

実施例２２７９：（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）ブタン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５０９】

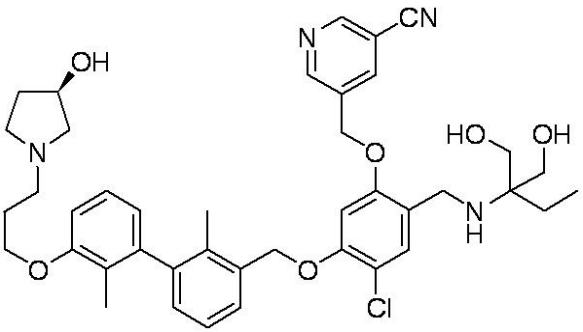


化合物を、実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（８．５ｍｇ、３２％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.99 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.47 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.12 － 7.03 (m, 2H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (br. s., 2H), 4.15 － 4.02 (m, 2H), 3.56 (s, 2H), 2.80 (t, J＝7.2 Hz, 2H), 2.72 (dd, J＝11.9, 4.2 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.99 － 1.93 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.32 (q, J＝7.3 Hz, 2H), 0.74 (t, J＝7.5 Hz, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.40 分; m/e ＝ 733.2 $(M+H)^+$。

【０６２９】

実施例２２８０：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）ブタン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５１０】

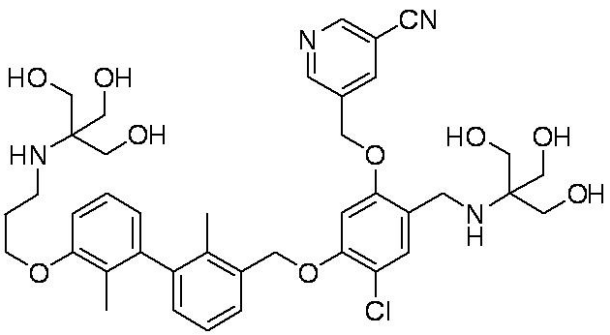


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１４．０ｍｇ、３６％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.04 (t, J＝2.2 Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.23 (t, J＝7.9 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.08 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.37 － 5.31 (m, 4H), 4.44 (br. s., 1H), 4.19 － 4.03 (m, 4H), 3.62 － 3.47 (m, 2H), 2.17 (d, J＝5.5 Hz, 3H), 2.04 (s, 4H), 1.94 － 1.87 (m, 1H), 1.86 (s, 4H), 1.62 (q, J＝7.1 Hz, 2H), 0.79 (t, J＝7.5 Hz, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.43 分; m/e ＝ 729.2 $(M+H)^+$。

【０６３０】

実施例２２８１：５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５１１】

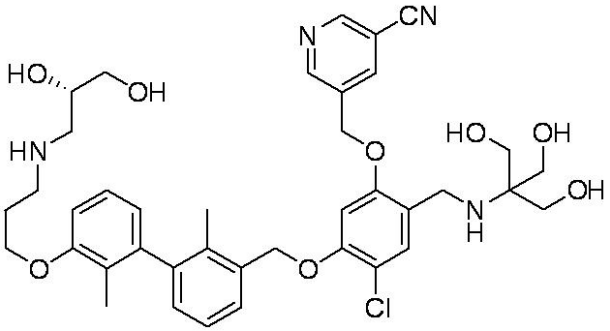


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（４．１ｍｇ、９％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (d, J＝8.4 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.13 － 7.04 (m, 2H), 6.97 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.25 (br. s., 2H), 4.09 (d, J＝9.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.89 (d, J＝2.6 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.98 － 1.92 (m, 2H), 1.84 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.34 分; m/e ＝ 765.2 $(M+H)^+$。

【０６３１】

実施例２２８２：（Ｓ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５１２】

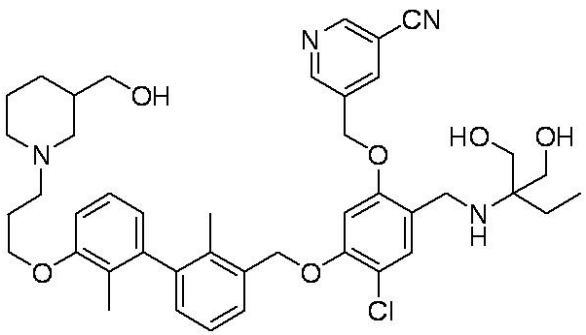


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（２３．２ｍｇ、５１％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (dd, J＝8.1, 1.8 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.12 － 7.04 (m, 2H), 6.97 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.25 (d, J＝1.8 Hz, 2H), 4.15 － 3.99 (m, 2H), 3.37 － 3.27 (m, 2H), 2.81 (t, J＝7.2 Hz, 2H), 2.74 － 2.69 (m, 1H), 2.04 (s, 2H), 1.96 (t, J＝6.6 Hz, 1H), 1.84 (s, 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.34 分; m/e ＝ 735.2 $(M+H)^+$。

【０６３２】

実施例２２８３：５－（（４－クロロ－２－（（（１－ヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）ブタン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５１３】

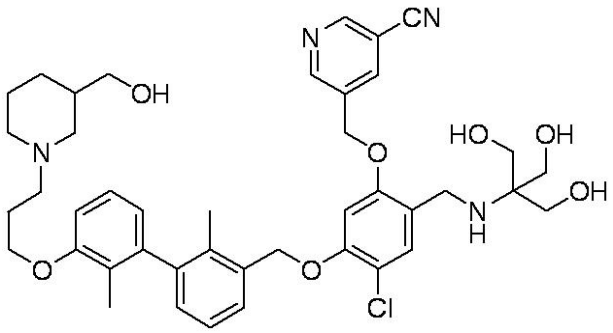


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１３．３ｍｇ、３３％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.04 (t, J＝2.4 Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.15 (br. s., 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.41 － 5.28 (m, 4H), 4.19 － 4.06 (m, 4H), 3.62 － 3.45 (m, 3H), 3.41 － 3.21 (m, 1H), 2.84 (br. s., 1H), 2.71 － 2.61 (m, 1H), 2.19 (d, J＝5.1 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.91 (d, J＝9.5 Hz, 2H), 1.74 － 1.55 (m, 4H), 0.79 (t, J＝7.5 Hz, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.56 分; m/e ＝ 757.3 $(M+H)^+$。

【０６３３】

実施例２２８４：５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５１４】

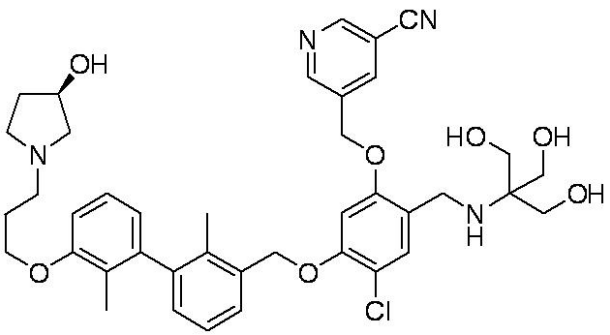


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（４．１ｍｇ、９％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (d, J＝8.4 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.13 － 7.04 (m, 2H), 6.97 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.25 (br. s., 2H), 4.09 (d, J＝9.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 2H), 2.89 (d, J＝2.6 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.98 － 1.92 (m, 2H), 1.84 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.34 分; m/e ＝ 765.2 $(M+H)^+$。

【０６３４】

実施例２２８５：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５１５】

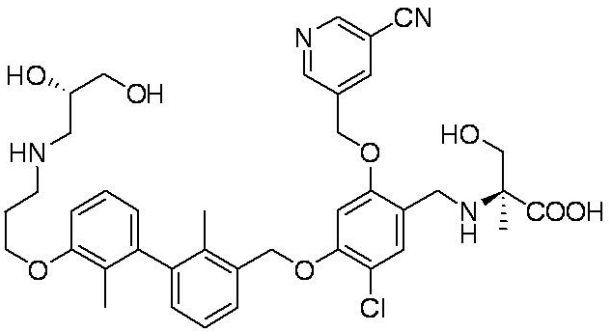


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（３３．９ｍｇ、７２％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (dd, J＝6.4, 2.0 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.50 － 7.43 (m, 2H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.36 － 5.25 (m, 4H), 4.23 (br. s., 1H), 4.06 (d, J＝9.2 Hz, 2H), 3.51 － 3.34 (m, 1H), 2.85 － 2.63 (m, 3H), 2.04 (s, 4H), 1.95 (br. s., 2H), 1.83 (s, 3H), 1.60 (br. s., 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.57 分; m/e ＝ 731.2 (M＋H)$^{+}$。

【０６３５】

実施例２２８６：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化５１６】

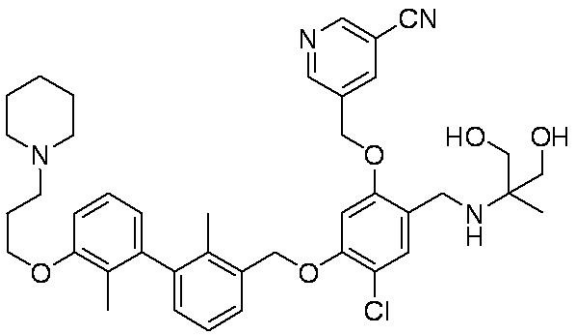


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（８．３ｍｇ、１９％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (dd, J＝5.5, 1.8 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.26 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.14 － 4.02 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.42 － 3.27 (m, 1H), 2.81 (t, J＝7.0 Hz, 2H), 2.75 － 2.70 (m, 2H), 2.60 － 2.56 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.96 (t, J＝6.8 Hz, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.20 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.38 分; m/e ＝ 733.2 (M＋H)$^{+}$。

【０６３６】

実施例２２８７：５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５１７】

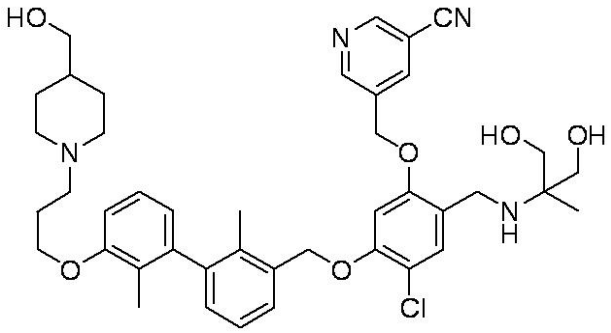


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（５．６ｍｇ、２４％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (dd, J＝6.4, 2.0 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.47 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.26 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.27 (d, J＝2.2 Hz, 2H), 4.10 － 3.95 (m, 2H), 2.46 (t, J＝7.2 Hz, 2H), 2.37 (br. s., 3H), 2.04 (s, 3H), 1.94 － 1.87 (m, 4H), 1.82 (s, 3H), 1.50 (quin, J＝5.6 Hz, 4H), 1.39 (d, J＝4.8 Hz, 2H), 0.94 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.58 分; m/e ＝ 713.2 (M＋H)$^{+}$。

【０６３７】

実施例２２８８：５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５１８】

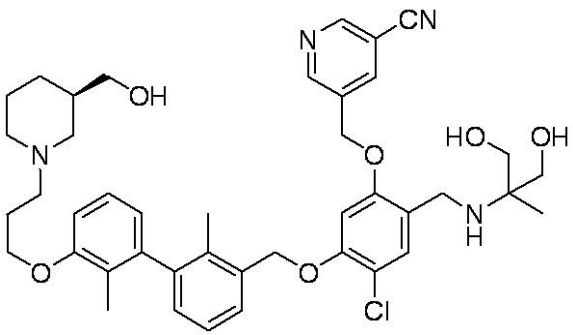


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（７．７ｍｇ、３１％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (dd, J＝7.9, 2.0 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 7.11 － 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.10 － 4.01 (m, 2H), 3.24 (d, J＝6.2 Hz, 1H), 2.93 － 2.81 (m, 2H), 2.45 (t, J＝7.2 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.87 (br. s., 2H), 1.82 － 1.80 (m, 1H), 1.63 (d, J＝12.8 Hz, 2H), 1.33 (br. s., 1H), 1.19 － 1.05 (m, 2H), 0.91 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.51 分; m/e ＝ 743.2 (M＋H)$^{+}$。

【０６３８】

実施例２２８９：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５１９】

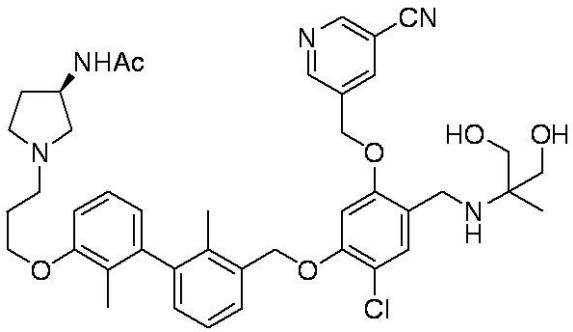


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（５．０ｍｇ、１９％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (dd, J＝8.1, 2.2 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.12 － 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.26 (d, J＝2.6 Hz, 2H), 4.05 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 2.93 － 2.67 (m, 2H), 2.44 (t, J＝7.2 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.70 － 1.56 (m, 4H), 1.44 (d, J＝11.7 Hz, 1H), 0.91 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.52 分; m/e ＝ 743.2 $(M+H)^+$。

【０６３９】

実施例２２９０：（Ｒ）－Ｎ－（１－（３－（（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）アセトアミド

【化５２０】

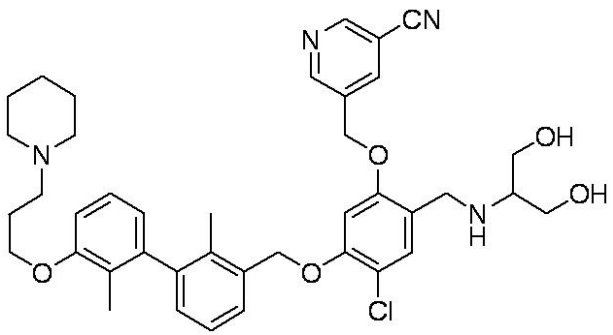


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（７．２ｍｇ、２８％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 8.99 (d, J＝4.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.00 (br. s., 1H), 7.46 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.26 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.20 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 7.10 － 7.03 (m, 2H), 6.95 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.66 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.19 － 3.96 (m, 3H), 2.69 － 2.54 (m, 5H), 2.40 (d, J＝8.8 Hz, 1H), 2.32 (dd, J＝9.5, 4.8 Hz, 1H), 2.12 － 2.03 (m, 1H), 2.02 (s, 3H), 1.95 － 1.90 (m, 2H), 1.81 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.52 (d, J＝6.2 Hz, 1H), 0.92 (s, 3H). 全ての芳香族Ｈが示された。LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.58 分; m/e ＝ 756.2 $(M+H)^+$。

【０６４０】

実施例２２９１：５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５２１】

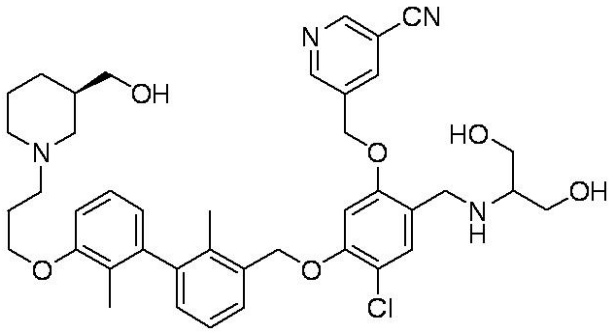


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１１．５ｍｇ、４９％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.99 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (d, J＝2.2 Hz, 2H), 4.13 － 3.95 (m, 2H), 2.58 － 2.52 (m, 2H), 2.44 － 2.39 (m, 2H), 2.34 (br. s., 3H), 2.04 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.54 － 1.45 (m, 4H), 1.39 (d, J＝5.1 Hz, 2H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.56 分; m/e ＝ 699.2 $(M+H)^+$。

【０６４１】

実施例２２９２：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５２２】

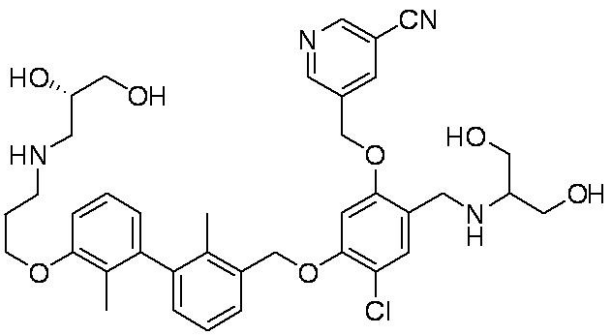


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（８．１ｍｇ、３３％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.99 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (d, J＝2.6 Hz, 2H), 4.05 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 3.30 － 3.15 (m, 1H), 2.89 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 2.79 － 2.68 (m, 1H), 2.59 － 2.53 (m, 1H), 2.44 (t, J＝7.2 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.68 － 1.55 (m, 4H), 1.44 (d, J＝12.5 Hz, 1H), 0.89 (d, J＝11.0 Hz, 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.50 分; m/e ＝ 729.2 $(M+H)^+$。

【０６４２】

実施例２２９３：（Ｓ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５２３】

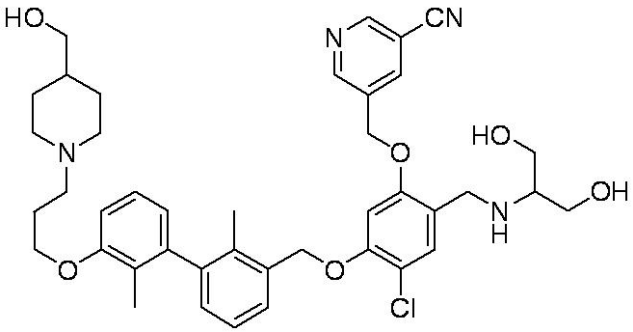


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（５．９ｍｇ、２５％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 9.00 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (d, J＝2.2 Hz, 2H), 4.14 － 4.01 (m, 2H), 3.57 (d, J＝5.9 Hz, 1H), 3.43 － 3.33 (m, 1H), 2.79 (t, J＝7.0 Hz, 2H), 2.74 － 2.66 (m, 1H), 2.59 － 2.53 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.98 － 1.92 (m, 2H), 1.84 (s, 3H).
LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.43 分; m/e ＝ 705.1 $(M+H)^+$。

【０６４３】

実施例２２９４：５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５２４】

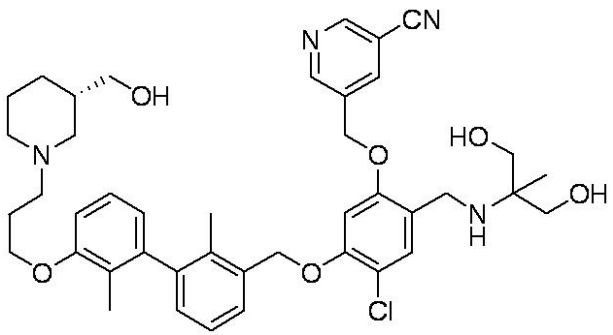


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（７．３ｍｇ、２９％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.99 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (d, J＝2.2 Hz, 2H), 4.11 － 3.98 (m, 2H), 3.38 － 3.30 (m, 1H), 3.24 (d, J＝6.2 Hz, 2H), 2.91 － 2.81 (m, 2H), 2.45 (t, J＝7.2 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.87 (br. s., 2H), 1.83 (s, 3H), 1.63 (d, J＝11.7 Hz, 2H), 1.33 (br. s., 1H), 1.20 － 1.04 (m, 2H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.49 分; m/e ＝ 729.2 $(M+H)^+$。

【０６４４】

実施例２２９５：（Ｓ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５２５】

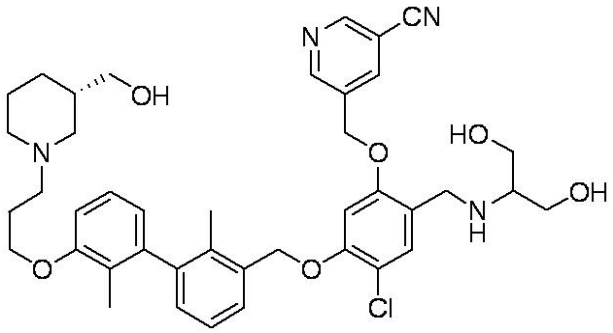


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１０．８ｍｇ、４５％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (dd, J＝8.1, 1.8 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.12 － 7.03 (m, 2H), 6.96 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (d, J＝2.2 Hz, 2H), 4.05 (d, J＝6.2 Hz, 2H), 3.24 － 3.15 (m, 1H), 2.92 － 2.69 (m, 2H), 2.45 (t, J＝7.2 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.68 － 1.52 (m, 4H), 1.44 (d, J＝11.7 Hz, 1H), 0.92 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.49 分; m/e ＝ 743.3 (M＋H)$^{+}$。

【０６４５】

実施例２２９６：（Ｓ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５２６】

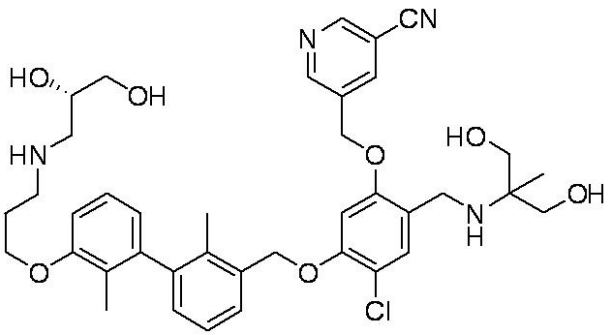


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（８．２ｍｇ、３３％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.99 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (d, J＝2.6 Hz, 2H), 4.05 (d, J＝6.2 Hz, 2H), 3.38 － 3.18 (m, 2H), 2.90 － 2.84 (m, 1H), 2.45 － 2.40 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.83 (s, 3H), 1.61 (d, J＝9.9 Hz, 4H), 1.44 (d, J＝11.7 Hz, 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.50 分; m/e ＝ 729.2 (M＋H)$^{+}$。

【０６４６】

実施例２２９７：（Ｓ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５２７】

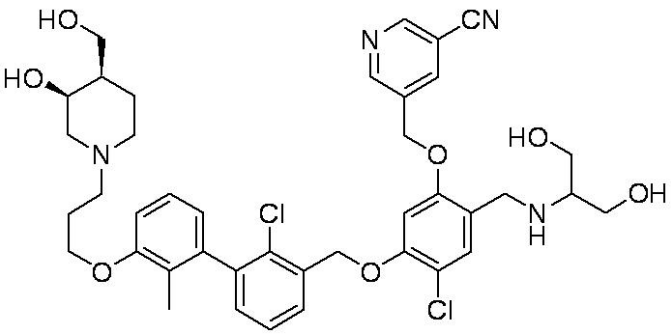


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（３．０ｍｇ、９％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.04 (s, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.28 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.24 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.44 － 5.28 (m, 5H), 4.19 － 4.03 (m, 4H), 3.79 (br. s., 1H), 3.58 － 3.46 (m, 2H), 3.42 － 3.36 (m, 4H), 3.19 － 3.10 (m, 2H), 2.92 － 2.82 (m, 1H), 2.15 (d, J＝7.3 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.12 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.42 分; m/e ＝ 719.2 $(M+H)^{+}$。

【０６４７】

実施例２２９８：５－（（４－クロロ－５－（（２－クロロ－３’－（３－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシ－４－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５２８】

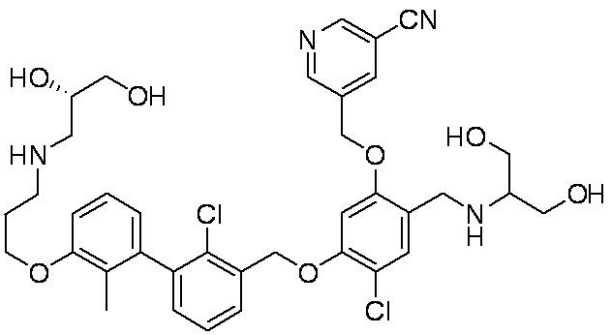


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１８．２ｍｇ、６７％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.98 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.68 (d, J＝6.2 Hz, 1H), 7.47 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (d, J＝6.2 Hz, 1H), 7.23 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.01 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.32 (d, J＝9.5 Hz, 4H), 4.07 (d, J＝6.2 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.50 － 3.19 (m, 1H), 2.82 － 2.70 (m, 2H), 2.58 － 2.52 (m, 3H), 2.46 (d, J＝12.8 Hz, 2H), 2.04 (d, J＝10.6 Hz, 1H), 1.91 (s, 7H), 1.88 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.41 分; m/e ＝ 765.1 $(M+H)^{+}$。

【０６４８】

実施例２２９９：（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２－クロロ－３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５２９】

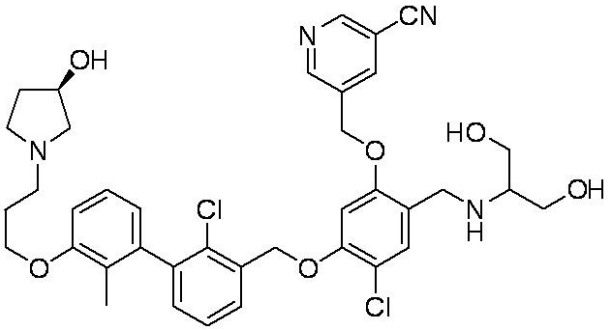


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（３．１ｍｇ、１２％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.98 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.45 － 8.41 (m, 1H), 7.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.31 － 7.26 (m, 1H), 7.23 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.32 (d, J＝7.3 Hz, 4H), 4.14 － 4.01 (m, 2H), 3.72 (s, 2H), 3.60 － 3.52 (m, 1H), 3.37 － 3.27 (m, 1H), 2.75 (t, J＝7.0 Hz, 2H), 2.70 － 2.61 (m, 1H), 1.98 － 1.90 (m, 2H), 1.89 (br. s., 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.40 分; m/e ＝ 725.2 $(M+H)^{+}$。

【０６４９】

実施例２３００：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５３０】

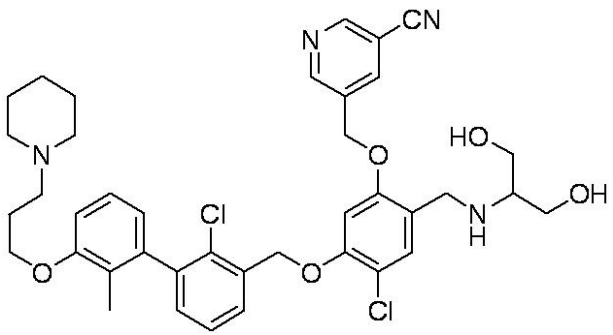


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（６．０ｍｇ、１５％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.98 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.68 (d, J＝6.2 Hz, 1H), 7.51 － 7.45 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.30 － 7.27 (m, 1H), 7.23 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.32 (d, J＝9.2 Hz, 4H), 4.24 － 4.12 (m, 1H), 4.09 － 4.00 (m, 2H), 2.70 (dd, J＝9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.60 － 2.55 (m, 7H), 2.46 － 2.39 (m, 1H), 2.33 － 2.27 (m, 1H), 2.03 － 1.89 (m, 4H), 1.88 (br. s., 3H), 1.61 － 1.46 (m, 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.45 分; m/e ＝ 721.1 $(M+H)^{+}$。

【０６５０】

実施例２３０１：５－（（４－クロロ－５－（（２－クロロ－２’－メチル－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５３１】

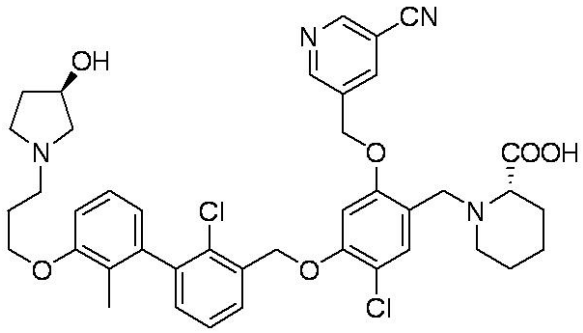


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１２．２ｍｇ、４８％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.98 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.44 － 8.41 (m, 1H), 7.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (dd, J＝7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.12 － 3.99 (m, 2H), 2.45 (t, J＝7.2 Hz, 2H), 2.37 (br. s., 3H), 1.97 － 1.90 (m, 4H), 1.88 (s, 3H), 1.50 (quin, J＝5.5 Hz, 4H), 1.39 (d, J＝6.2 Hz, 2H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.52 分; m/e ＝ 719.1 $(M+H)^+$。

【０６５１】

実施例２３０２：（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化５３２】



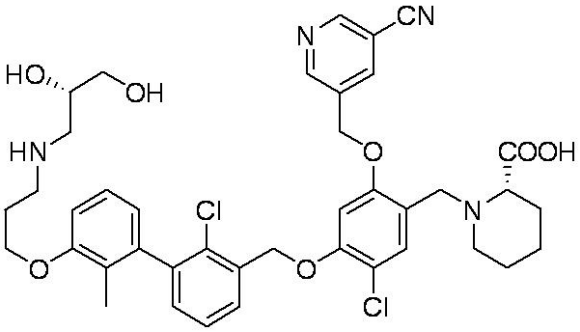
化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（８．７ｍｇ、３０％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.98 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.69 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.50 － 7.43 (m, 2H), 7.28 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.22 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 6.99 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.32 (d, J＝8.4 Hz, 4H), 4.18 (d, J＝2.9 Hz, 1H), 4.11 － 4.01 (m, 2H), 3.78 (d, J＝13.9 Hz, 1H), 3.58 (d, J＝13.9 Hz, 1H), 3.07 (br. s., 1H), 2.87 (br. s., 1H), 2.71 (dd, J＝9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.62 － 2.55 (m, 3H), 2.48 － 2.38 (m, 1H), 2.33 (dd, J＝9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.24 (br. s., 1H), 2.05 － 1.90 (m, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.83 － 1.65 (m, 2H), 1.58 － 1.43 (m, 4H), 1.35 (br. s., 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.52 分; m/e ＝ 759.1 $(M+H)^+$。

【０６５２】

実施例２３０３：（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）

メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化５３３】

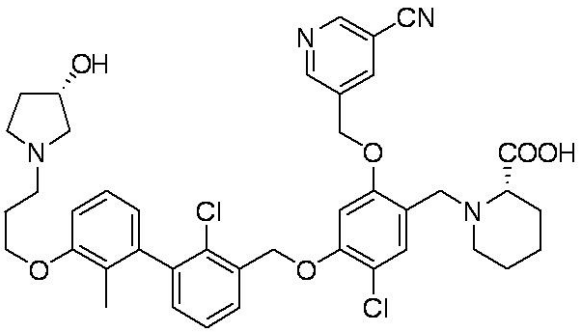


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（６．８ｍｇ、６８％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.70 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 7.51 － 7.45 (m, 2H), 7.26 (dd, J＝16.3, 7.9 Hz, 2H), 7.13 (d, J＝2.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 4H), 4.12 (dd, J＝10.8, 5.3 Hz, 2H), 3.78 (br. s., 2H), 3.21 － 3.10 (m, 3H), 3.06 － 2.83 (m, 2H), 2.16 (br. s., 2H), 1.90 (s, 3H), 1.74 (br. s., 1H), 1.55 (br. s., 3H), 1.42 (br. s., 1H), 1.26 (d, J＝7.7 Hz, 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.49 分; m/e ＝ 763.1 (M＋H)$^{+}$。

【０６５３】

実施例２３０４：（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（（Ｓ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化５３４】

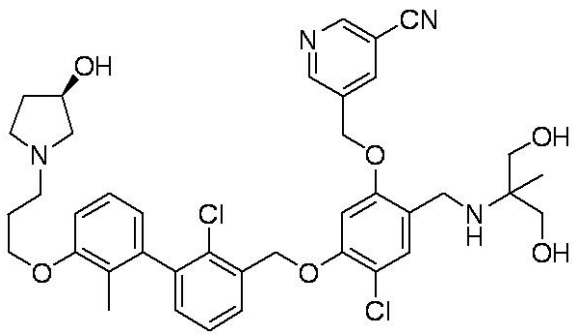


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（３．８ｍｇ、２２％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.27 (br. s., 1H), 7.70 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.53 － 7.41 (m, 2H), 7.33 － 7.21 (m, 2H), 7.12 (d, J＝4.4 Hz, 1H), 7.01 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.35 (s, 4H), 4.32 (br. s., 1H), 4.18 － 4.01 (m, 2H), 3.99 － 3.69 (m, 1H), 3.07 － 2.87 (m, 1H), 2.41 (s, 1H), 2.20 － 2.07 (m, 2H), 1.90 (s, 5H), 1.83 (s, 3H), 1.75 (br. s., 1H), 1.54 (br. s., 3H), 1.42 (br. s., 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.53 分; m/e ＝ 800.2 (M＋H)$^{+}$。

【０６５４】

実施例２３０５：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５３５】

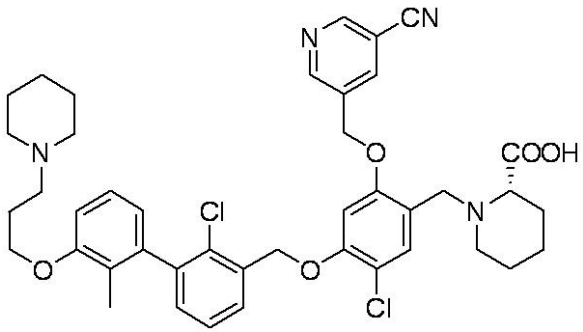


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１２．３ｍｇ、６５％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.99 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.67 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 7.50 － 7.42 (m, 2H), 7.28 (d, J＝6.2 Hz, 1H), 7.22 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.32 (d, J＝7.7 Hz, 4H), 4.19 (br. s., 1H), 4.10 － 3.97 (m, 2H), 3.66 (s, 1H), 3.29 (s, 1H), 2.72 (dd, J＝9.5, 6.6 Hz, 1H), 2.65 － 2.55 (m, 3H), 2.48 － 2.30 (m, 2H), 2.03 － 1.94 (m, 1H), 1.91 (s, 4H), 1.59 － 1.46 (m, 1H), 0.92 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.38 分; m/e ＝ 735.1 $(M+H)^{+}$。

【０６５５】

実施例２３０６：（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２－クロロ－２’－メチル－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化５３６】

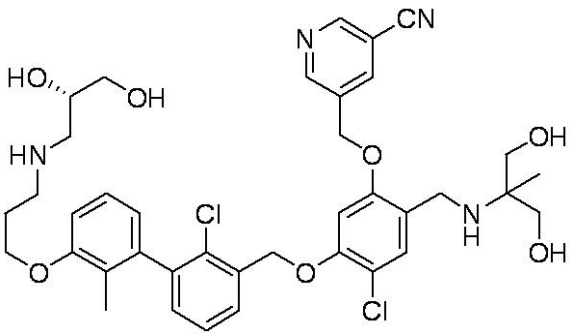


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（８．９ｍｇ、７４％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.69 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.47 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.26 － 7.26 (m, 1H), 7.28 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 7.24 － 7.19 (m, 1H), 7.08 (d, J＝3.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.73 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.33 (d, J＝9.2 Hz, 4H), 4.10 － 3.98 (m, 2H), 3.77 (d, J＝13.9 Hz, 1H), 3.60 (d, J＝13.2 Hz, 1H), 3.13 (d, J＝4.8 Hz, 1H), 2.87 (br. s., 1H), 2.47 － 2.23 (m, 7H), 1.99 － 1.88 (m, 3H), 1.84 － 1.64 (m, 2H), 1.56 － 1.42 (m, 7H), 1.38 (br. s., 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.52 分; m/e ＝ 757.2 $(M+H)^{+}$。

【０６５６】

実施例２３０７：（Ｓ）－５－（（４－クロロ－５－（（２－クロロ－３’－（３－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５３７】

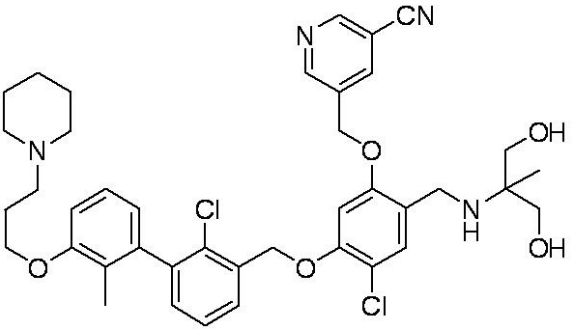


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（９．４ｍｇ、５２％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.99 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.67 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.52 － 7.42 (m, 2H), 7.28 (d, J＝6.2 Hz, 1H), 7.25 － 7.19 (m, 1H), 7.06 (s, 1H), 7.00 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.32 (d, J＝4.0 Hz, 4H), 4.14 － 3.99 (m, 2H), 3.57 (d, J＝4.8 Hz, 1H), 2.79 (t, J＝6.8 Hz, 2H), 2.72 － 2.66 (m, 1H), 1.95 (t, J＝6.4 Hz, 2H), 1.91 (s, 3H), 0.91 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.34 分; m/e ＝ 739.1 $(M+H)^+$。

【０６５７】

実施例２３０８：５－（（４－クロロ－５－（（２－クロロ－２’－メチル－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５３８】

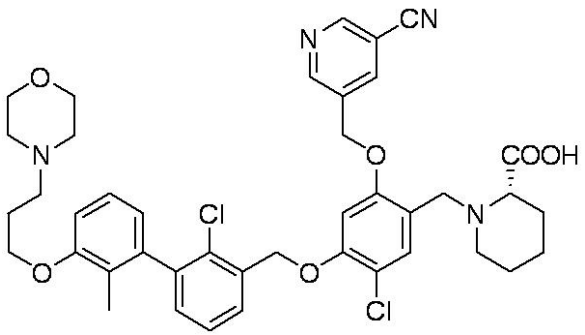


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１４．７ｍｇ、７９％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.98 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.67 (d, J＝6.2 Hz, 1H), 7.50 － 7.40 (m, 2H), 7.27 (dd, J＝7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.22 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.06 (s, 1H), 6.99 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.72 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.32 (d, J＝7.7 Hz, 4H), 4.11 － 3.96 (m, 2H), 2.43 (t, J＝7.2 Hz, 2H), 2.35 (br. s., 4H), 1.94 － 1.89 (m, 4H), 1.50 (quin, J＝5.6 Hz, 4H), 1.38 (d, J＝5.1 Hz, 2H), 0.92 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 2.01 分; m/e ＝ 733.2 $(M+H)^+$。

【０６５８】

実施例２３０９：（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２－クロロ－２’－メチル－３’－（３－モルホリノプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化５３９】

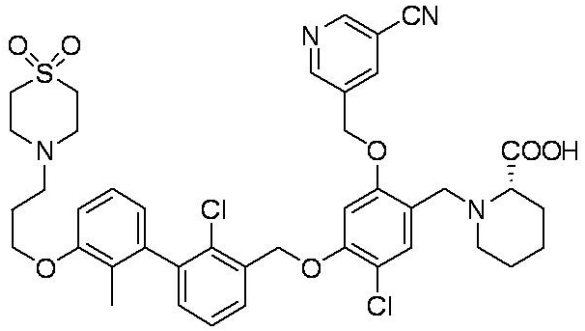


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（８．８ｍｇ、５７％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.69 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.55 － 7.44 (m, 2H), 7.29 － 7.22 (m, 2H), 7.14 (d, J＝4.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.36 (s, 4H), 4.19 － 3.95 (m, 3H), 3.81 (br. s., 1H), 3.33 － 3.01 (m, 2H), 2.15 (d, J＝6.2 Hz, 2H), 1.94 (br. s., 1H), 1.90 (s, 3H), 1.74 (d, J＝12.5 Hz, 1H), 1.58 (br. s., 3H), 1.43 (br. s., 1H), 1.31 － 1.19 (m, 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.55 分; m/e ＝ 759.1 $(M+H)^+$。

【０６５９】

実施例２３１０：（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化５４０】

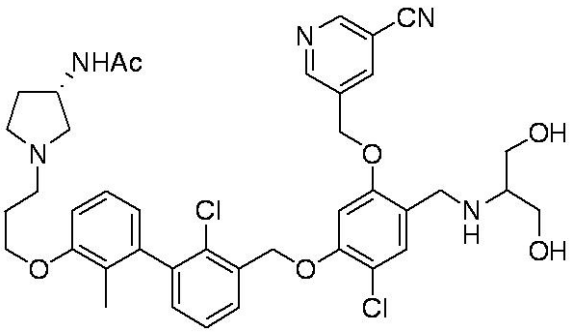


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（３．０ｍｇ、２３％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (d, J＝1.5 Hz, 1H), 8.98 (d, J＝1.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.68 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.53 － 7.39 (m, 2H), 7.33 － 7.20 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.01 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.33 (d, J＝4.4 Hz, 4H), 4.15 － 3.99 (m, 2H), 3.83 － 3.57 (m, 1H), 3.18 － 3.13 (m, 1H), 3.08 (d, J＝5.1 Hz, 3H), 2.96 － 2.83 (m, 5H), 2.67 (t, J＝7.2 Hz, 2H), 2.30 (br. s., 1H), 1.97 － 1.89 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.84 － 1.66 (m, 2H), 1.59 － 1.32 (m, 4H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.57 分; m/e ＝ 807.1 $(M+H)^+$。

【０６６０】

実施例２３１１：（Ｓ）－Ｎ－（１－（３－（（２’－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－イル）アセトアミド

【化５４１】

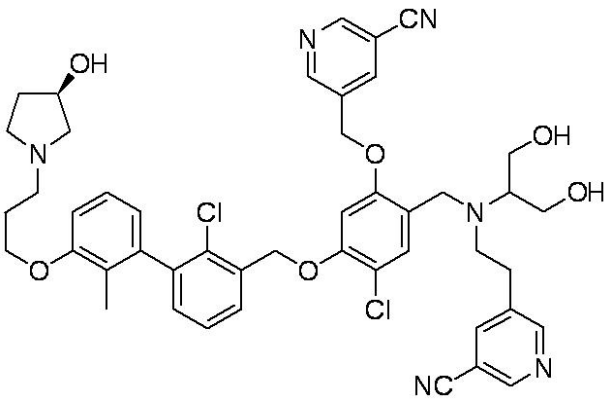


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（６．９ｍｇ、３３％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.98 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.97 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.52 － 7.42 (m, 2H), 7.28 (d, J＝6.2 Hz, 1H), 7.25 － 7.17 (m, 1H), 7.07 (s, 1H), 7.00 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.32 (d, J＝9.2 Hz, 4H), 4.20 － 3.98 (m, 3H), 3.75 (s, 2H), 2.73 － 2.56 (m, 4H), 2.45 － 2.28 (m, 2H), 2.12 － 2.03 (m, 1H), 1.91 (s, 4H), 1.78 (s, 3H), 1.59 － 1.45 (m, 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.31 分; m/e ＝ 762.2 $(M+H)^{+}$。

【０６６１】

実施例２３１２：（Ｒ）－５－（２－（（５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）エチル）ニコチノニトリル

【化５４２】



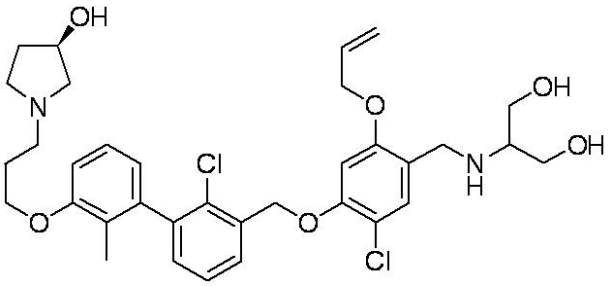
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２０ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）／実施例２３００、５－（２－ヨードエチル）ニコチノニトリル（２０．３８ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（４．３７ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）の、ＭｅＣＮ（１ｍＬ）中の混合物を、８０℃、窒素下で２２時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、４０－８０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、純粋な表題の化合

物：（２．４ｍｇ、１２％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 8.99 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.96 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.78 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.57 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.69 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J＝11.4, 7.3 Hz, 3H), 7.57 － 7.53 (m, 1H), 7.47 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.28 (d, J＝6.2 Hz, 1H), 7.22 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.01 － 6.93 (m, 2H), 6.73 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.38 － 5.24 (m, 4H), 4.25 － 4.16 (m, 1H), 4.10 － 3.98 (m, 2H), 2.87 (t, J＝6.2 Hz, 2H), 2.81 － 2.64 (m, 4H), 2.46 － 2.26 (m, 3H), 2.04 － 1.90 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.54 (d, J＝4.0 Hz, 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.53 分; m/e ＝ 851.6 $(M+H)^{+}$。

【０６６２】

実施例２３１３：（Ｒ）－２－（（２－（アリルオキシ）－５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン－１，３－ジオール

【化５４３】



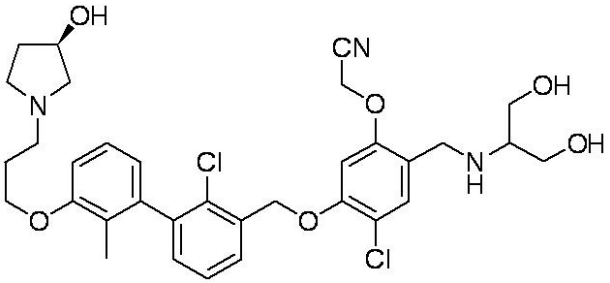
４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２－クロロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（５０ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）、３－ブロモプロプ－１－エン（２３．０８ｍｇ、０．１９１ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（３７．３ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）およびヨウ化ナトリウム（１．４３０ｍｇ、９．５４μｍｏｌ）の、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の混合物を、室温で７時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濃縮して、一晩留去し、粗製の２－（アリルオキシ）－４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２－クロロ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロベンズアルデヒド（０．４８ｇ）を得た。粗製物をＤＣＥ（１ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１ｍＬ）に溶解させ、２－アミノプロパン－１，３－ジオール（１７．３８ｍｇ、０．１９１ｍｍｏｌ）および酢酸（１０．９２μｌ、０．１９１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で１時間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．１３４ｍｌ、０．１３４ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で１時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物を３０分間留去した。残留物を１．５ｍｌのＤＭＦ、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌ（９４ｍｇ、０．７６３ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．２００ｍｌ、１．１４５ｍｍｏｌ）に溶解させ、ヨウ化ナトリウム（１．４３０ｍｇ、９．５４μｍｏｌ）を加え、得られた混合物を６０℃で１６時間攪拌した。反応混合物を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、純粋な表題の化合物（１５．４，２４％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.67 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.47 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (dd, J＝7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.23 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 6.99 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.72 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.10 － 6.00 (m, 1H), 5.41 (dd, J＝17.4, 1.7 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.26 (dd, J＝10.6, 1.5 Hz, 1

H), 4.62 (d, J＝5.1 Hz, 2H), 4.25 － 4.18 (m, 1H), 4.11 － 4.01 (m, 2H), 2.80 － 2.72 (m, 1H), 2.71 － 2.55 (m, 4H), 2.40 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 2.07 － 1.92 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.57 (dd, J＝8.3, 4.6 Hz, 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.50 分; m/e ＝ 645.2 $(M+H)^+$。

【０６６３】

実施例２３１４：（Ｒ）－２－（４－クロロ－５－（（２－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）アセトニトリル

【化５４４】

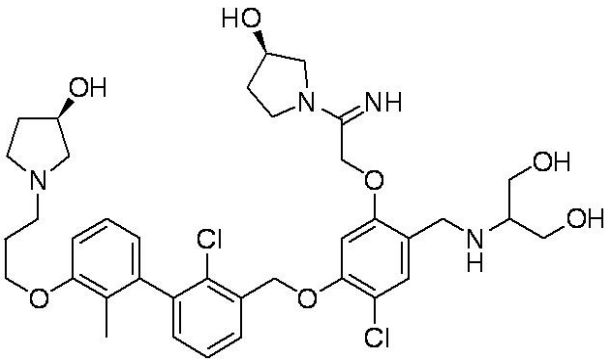


化合物を実施例２３１３と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（８．１ｍｇ、１３％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.71 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.48 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.30 － 7.27 (m, 1H), 7.22 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.99 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.21 － 4.14 (m, 1H), 4.10 － 3.99 (m, 2H), 2.72 － 2.67 (m, 1H), 2.64 － 2.55 (m, 5H), 2.43 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 2.32 (dd, J＝9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.03 － 1.90 (m, 3H), 1.89 (s, 4H), 1.58 － 1.48 (m, 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.40 分; m/e ＝ 644.2 $(M+H)^+$。

【０６６４】

実施例２３１５：２－（（５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－２－イミノエトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン－１，３－ジオール

【化５４５】



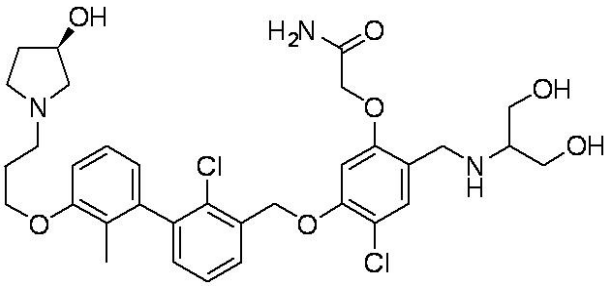
化合物を実施例２３１４の反応混合物から単離し、精製して、純粋な表題の化合物：（９．１ｍｇ、９％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.73 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.65 － 7.62 (m, 1H), 7.51 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.30 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.26 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.23 － 7.20 (m, 1H), 7.01 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.76 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.43 － 5.33 (m, 2H), 5.29 － 5.23 (m, 1H), 4.55 － 4.38 (m, 2H), 4.28 (br. s., 2H), 4.15 － 4.01 (m, 2H), 3.71 (br. s., 4H), 2.17 (d, J＝3.7 Hz, 2H),

2.10 － 1.93 (m, 2H), 1.91 (s, 3H). LCMS: LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.23 分; m/e ＝ 731.1 $(M+H)^+$。

【０６６５】

実施例２３１６：（Ｒ）－２－（４－クロロ－５－（（２－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）アセトアミド

【化５４６】

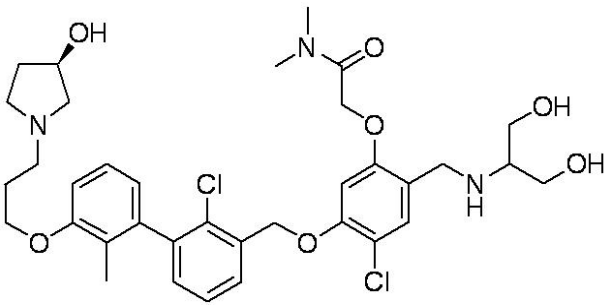


化合物を実施例２３１４と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（３６．３ｍｇ、５６％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.84 (br. s., 1H), 7.69 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 2H), 7.27 (dd, J＝7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 7.01 － 6.95 (m, 2H), 6.72 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.25 － 4.15 (m, 1H), 4.10 － 3.99 (m, 2H), 3.74 (s, 2H), 2.72 (dd, J＝9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.64 － 2.56 (m, 4H), 2.48 － 2.28 (m, 2H), 2.04 － 1.92 (m, 2H), 1.91 (s, 3H), 1.58 － 1.49 (m, 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.34 分; m/e ＝ 622.1 $(M+H)^+$。

【０６６６】

実施例２３１７：（Ｒ）－２－（４－クロロ－５－（（２－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド

【化５４７】



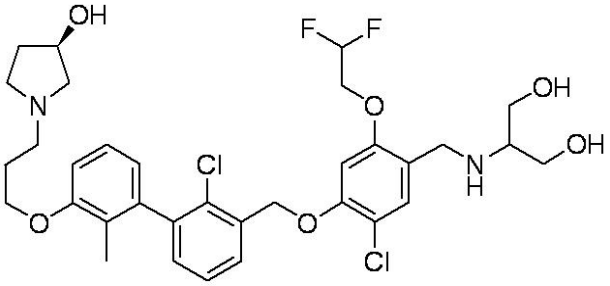
化合物を実施例２３１４と同様の方法の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（４８．９ｍｇ、７３％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.67 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.30 － 7.26 (m, 1H), 7.25 － 7.19 (m, 1H), 6.99 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.72 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.90 (s, 2H), 4.24 － 4.16 (m, 1H), 4.10 － 3.98 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 2.71 (dd, J＝9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.64 － 2.55 (m, 9H), 2.47 － 2.28 (m, 2H), 1.98 (dd, J＝12.8, 7.0 Hz, 1H), 1.91 (s, 3H), 1.54 (d, J＝3.7 Hz, 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.35 分; m/e ＝ 690.2 $(M+H)^+$。

【０６６７】

実施例２３１８：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（

３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（２，２－ジフルオロエトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン－１，３－ジオール

【化５４８】

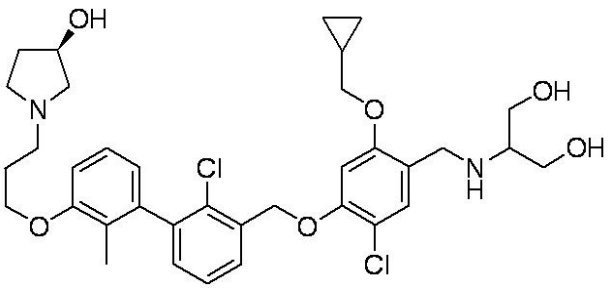


化合物を実施例２３１４と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（４２．６ｍｇ、６５％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.70 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 7.51 － 7.43 (m, 2H), 7.30 － 7.27 (m, 1H), 7.23 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 7.00 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.54 － 6.25 (m, 1H), 5.35 (s, 2H), 4.48 － 4.35 (m, 2H), 4.23 (br. s., 1H), 4.13 － 3.97 (m, 2H), 3.74 (s, 1H), 2.87 － 2.55 (m, 5H), 2.06 － 1.93 (m, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.59 (br. s., 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.35 分; m/e ＝ 669.3 (M＋H)$^{+}$。

【０６６８】

実施例２３１９：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（シクロプロピルメトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン－１，３－ジオール

【化５４９】

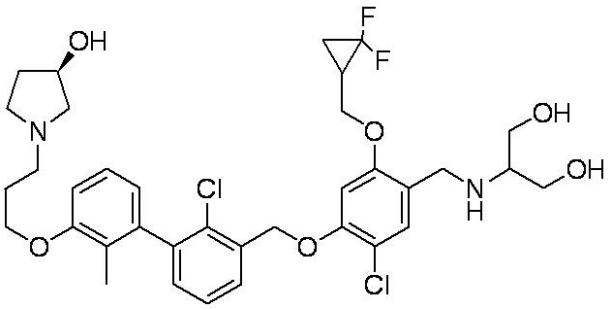


化合物を実施例２３１４と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（３３．４ｍｇ、５３％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.66 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.27 (d, J＝5.9 Hz, 1H), 7.23 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.71 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.11 － 3.98 (m, 2H), 3.87 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 3.69 (s, 2H), 2.71 (dd, J＝9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.64 － 2.53 (m, 8H), 2.47 － 2.29 (m, 2H), 2.08 － 1.92 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.54 (dd, J＝8.4, 4.8 Hz, 1H), 1.22 (br. s., 1H), 0.63 － 0.50 (m, 2H), 0.33 (d, J＝5.9 Hz, 2H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.43 分; m/e ＝ 659.1 (M＋H)$^{+}$。

【０６６９】

実施例２３２０：２－（（５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（２，２－ジフルオロシクロプロピル）メトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン－１，３－ジオール

【化５５０】

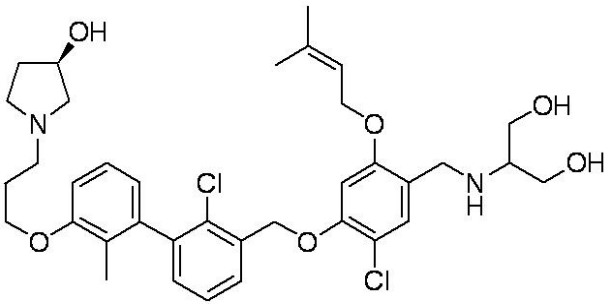


化合物を実施例２３１４と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（２１．７ｍｇ、３２％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.68 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 7.47 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (d, J＝5.9 Hz, 1H), 7.25 － 7.19 (m, 1H), 6.99 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.94 (s, 1H), 6.72 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 4.25 － 4.16 (m, 2H), 4.14 － 3.96 (m, 3H), 3.70 (d, J＝3.7 Hz, 2H), 2.72 (dd, J＝9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.67 － 2.54 (m, 8H), 2.48 － 2.31 (m, 2H), 2.24 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 2.05 － 1.92 (m, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.78 － 1.66 (m, 1H), 1.59 － 1.39 (m, 2H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.51 分; m/e ＝ 695.2 (M＋H)$^{+}$。

【０６７０】

実施例２３２１：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（３－メチルブト－２－エン－１－イル）オキシ）ベンジル）アミノ）プロパン－１，３－ジオール

【化５５１】

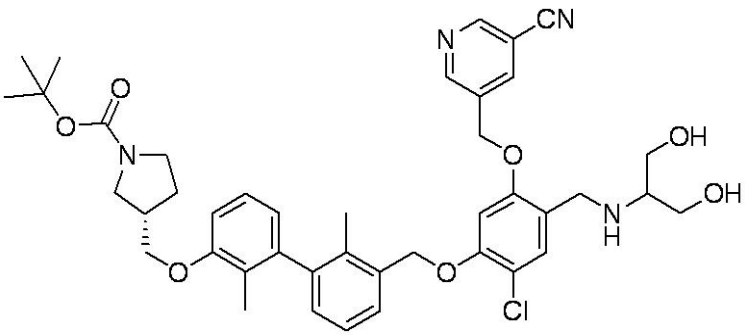


化合物を実施例２３１４と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（４３ｍｇ、６７％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.66 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 7.48 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.30 － 7.25 (m, 1H), 7.23 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.00 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.88 (s, 1H), 6.72 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.41 (br. s., 1H), 5.34 (s, 2H), 4.58 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 4.20 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 4.12 － 4.01 (m, 2H), 3.67 (s, 2H), 2.76 － 2.56 (m, 4H), 2.54 － 2.52 (m, 1H), 2.46 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 2.36 (dd, J＝9.9, 3.7 Hz, 1H), 2.12 － 1.93 (m, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.71 (s, 3H), 1.63 － 1.48 (m, 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.76 分; m/e ＝ 673.1 (M＋H)$^{+}$。

【０６７１】

実施例２３２２：ｔｅｒｔ－ブチル （Ｓ）－３－（（（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート

【化５５２】

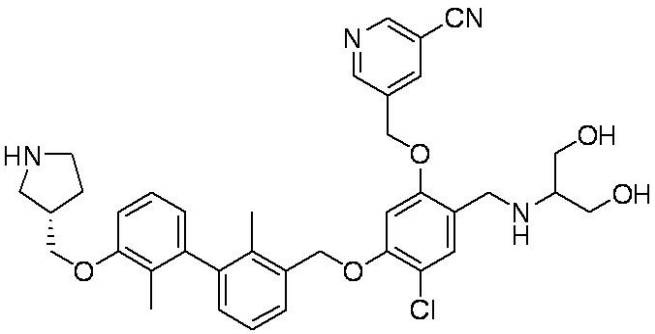


（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル ３－（（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１４１ｍｇ、０．２０１ｍｍｏｌ）、２－アミノプロパン－１，３－ジオール（３６．６ｍｇ、０．４０１ｍｍｏｌ）および酢酸（０．０２３ｍＬ、０．４０１ｍｍｏｌ）のＤＣＥ（１ｍＬ）中の混合物を、室温で３０分間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．２２１ｍＬ、０．２２１ｍｍｏｌ）を加えて、攪拌を１時間継続した。反応混合物を濃縮し、残留物を以下の条件で分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、４５－９０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、純粋な表題の化合物：（５．４ｍｇ、４％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 9.00 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.53 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.40 － 7.34 (m, 1H), 7.30 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.15 － 7.07 (m, 2H), 6.87 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.26 (d, J＝4.8 Hz, 2H), 4.19 － 3.98 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.54 － 3.43 (m, 1H), 3.32 － 3.09 (m, 2H), 2.68 (d, J＝4.8 Hz, 1H), 2.54 － 2.43 (m, 6H), 2.08 (s, 3H), 2.04 (br. s., 1H), 1.78 (br. s., 1H), 1.40 (s, 9H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 2.10 分; m/e ＝ 777.1 $(M+H)^{+}$。

【０６７２】

実施例２３２３：（Ｓ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（ピロリジン－３－イルメトキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５５３】



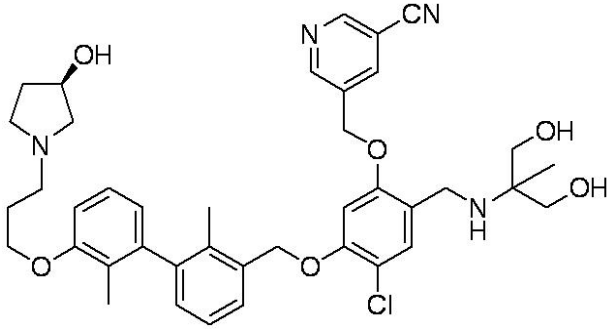
（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル ３－（（（２－クロロ－３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフ

ェニル］－３－イル）オキシ）メチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（４０ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）の、ＤＣＭ（１ｍＬ）中の懸濁液に、ＴＦＡ（０．１９８ｍＬ、２．５７ｍｍｏｌ）を加え、透明な溶液を生じ、これを室温で２時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮した。残留物を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、５－４５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、純粋な表題の化合物：（２．７ｍｇ、８％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.52 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.39 － 7.33 (m, 1H), 7.29 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.18 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.14 － 7.07 (m, 3H), 6.86 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.25 (d, J＝4.0 Hz, 2H), 4.14 － 3.94 (m, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.44 － 3.27 (m, 2H), 3.07 － 2.70 (m, 3H), 2.08 (s, 3H), 1.93 (br. s., 1H), 1.57 (br. s., 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.44 分。; m/e ＝ 677.1 (M＋H)$^{+}$。

【０６７３】

実施例２３２４：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５５４】

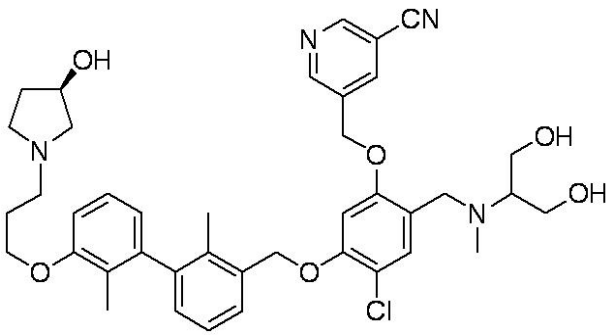


化合物を実施例２２７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（２６ｍｇ、５３％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.05 (dd, J＝3.7, 2.2 Hz, 2H), 8.56 － 8.49 (m, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.50 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.28 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.42 － 5.30 (m, 4H), 4.46 (br. s., 1H), 4.26 － 4.00 (m, 4H), 3.53 (q, J＝11.4 Hz, 2H), 2.18 (d, J＝3.7 Hz, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.12 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.46 分; m/e ＝ 715.1 (M＋H)$^{+}$。

【０６７４】

実施例２３２５：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５５５】

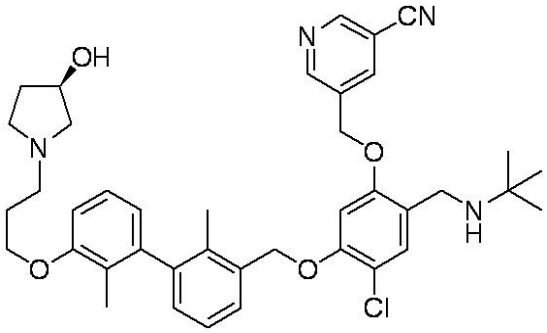


５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（３０ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）、ヨードメタン（１２．２５ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１１．９３ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の混合物を、室温、窒素下で１７時間攪拌した。（Ｒ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌ（５３．３ｍｇ、０．４３２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．０９０ｍＬ、０．５１８ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を６０℃で３時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、表題の化合物：（１８．２ｍｇ、５５％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.98 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.11 － 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (d, J＝1.8 Hz, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.10 － 3.99 (m, 2H), 3.69 (s, 2H), 3.59 － 3.42 (m, 2H), 2.78 － 2.56 (m, 5H), 2.48 － 2.31 (m, 2H), 2.04 (s, 3H), 2.02 － 1.92 (m, 2H), 1.92 (s, 3H), 1.90 (br. s., 1H), 1.83 (s, 3H), 1.59 － 1.48 (m, 1H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.46 分。; m/e ＝ 715.1 $(M+H)^{+}$。

【０６７５】

実施例２３２６：（Ｒ）－５－（（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）メチル）－４－クロロ－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５５６】



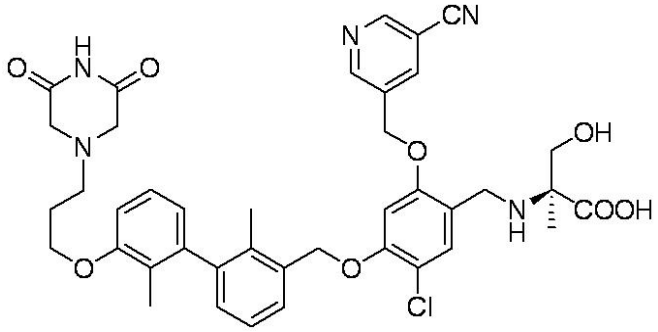
５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル

）ニコチノニトリル（４０ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）、２－メチルプロパン－２－アミン（９．４４ｍｇ、０．１２９ｍｍｏｌ）、酢酸（７．３９μｌ、０．１２９ｍｍｏｌ）および～１０ｍｇの４Ａモレキュラー・シーブの、ＤＣＥ（０．５ｍＬ）およびＥｔＯＨ（１ｍＬ）中の混合物を、室温、窒素下で１時間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．１２９ｍＬ、０．１２９ｍｍｏｌ）を加えて、攪拌を１７時間継続した。ＬＣＭＳによって、Ｍ＋１＝６７６／５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）メチル）－４－クロロフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルの、～２１％のピークが示された。反応混合物をN_2で乾燥させ、残留物をＤＭＦ（１ｍＬ）中に溶解させた。（Ｒ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌ（６３．８ｍｇ、０．５１６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．１１３ｍＬ、０．６４５ｍｍｏｌ）を、次いで混合物に加えた。得られた混合物を６５℃で５時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過し、濾液を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、表題の化合物をＴＦＡ塩（７．７ｍｇ、１１％）として得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.44 分; m/e = 638.2 $(M+H)^+$。

【０６７６】

実施例２３２７：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３，５－ジオキソピペラジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化５５７】

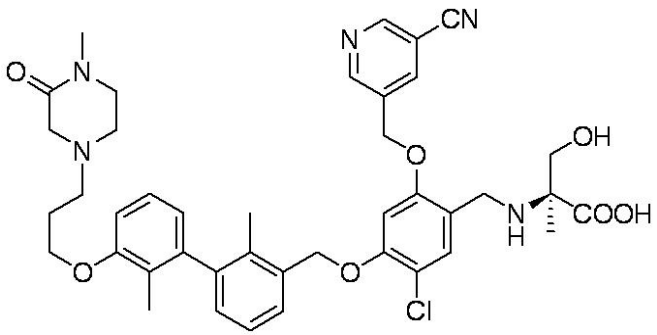


化合物を実施例２２６０と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（２．１ｍｇ、６％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.75 分。; m/e = 756.0 $(M+H)^+$。

【０６７７】

実施例２３２８：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（４－メチル－３－オキソピペラジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化５５８】

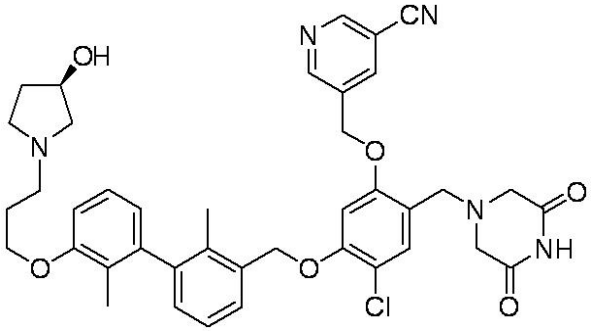


化合物を実施例２２６０と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（２．０ｍｇ、６％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.73 分。; m/e = 756.1 $(M+H)^+$。

【０６７８】

実施例２３２９：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（３，５－ジオキソピペラジン－１－イル）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５５９】

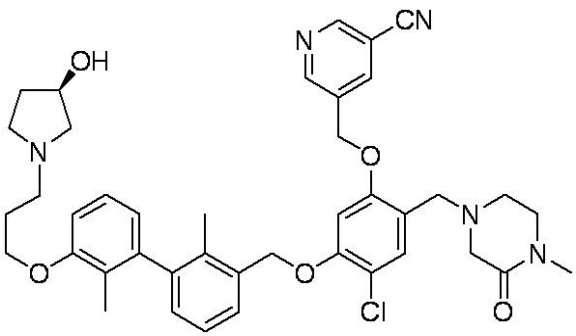


化合物を実施例２３２６と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（６．７ｍｇ、２８％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.80 分; m/e = 724.1 $(M+H)^+$。

【０６７９】

実施例２３３０：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（４－メチル－３－オキソピペラジン－１－イル）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５６０】

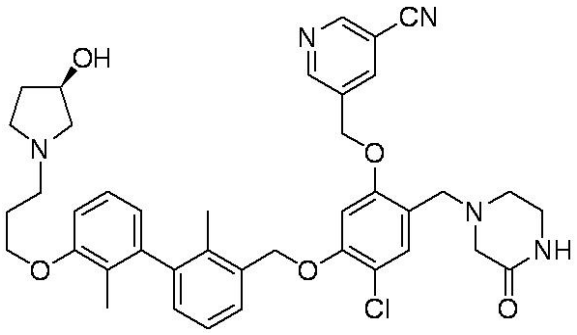


化合物を実施例２３２６と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（２．９ｍｇ、１２％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.82 分。; m/e = 724.1 $(M+H)^+$。

【０６８０】

実施例２３３１：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（３－オキソピペラジン－１－イル）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５６１】

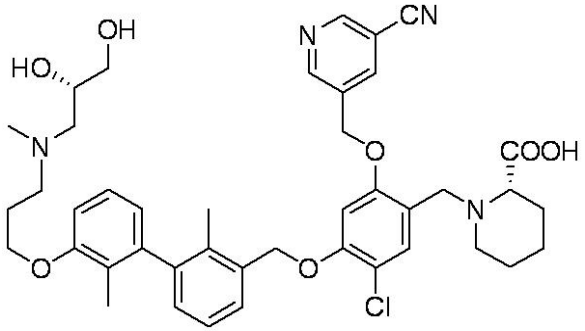


化合物を実施例２３２６と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（２４．２ｍｇ、６８％）を得た。LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.82 分。; m/e ＝ 724.1 $(M+H)^+$。

【０６８１】

実施例２３３２：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）（メチル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化５６２】

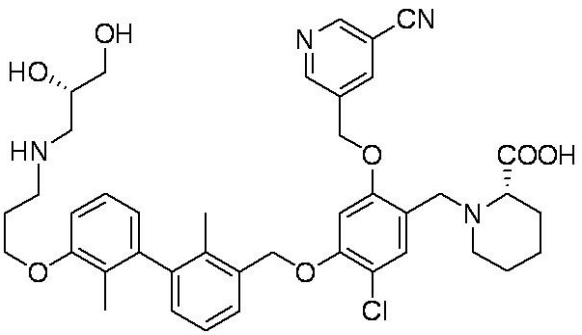


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１１ｍｇ、４２％）を得た。LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.34 分; m/e ＝ 757.3 $(M+H)^+$。

【０６８２】

実施例２３３３；（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（（Ｓ）－２，３－ジヒドロキシプロピル）アミノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化５６３】

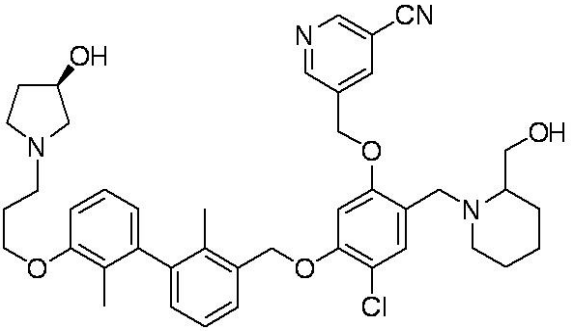


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１４ｍｇ、４９％）を得た。LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.33 分; m/e ＝ 743.2 $(M+H)^+$。

【０６８３】

実施例２３３４：５－（（４－クロロ－２－（（２－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル）メチル）－５－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５６４】

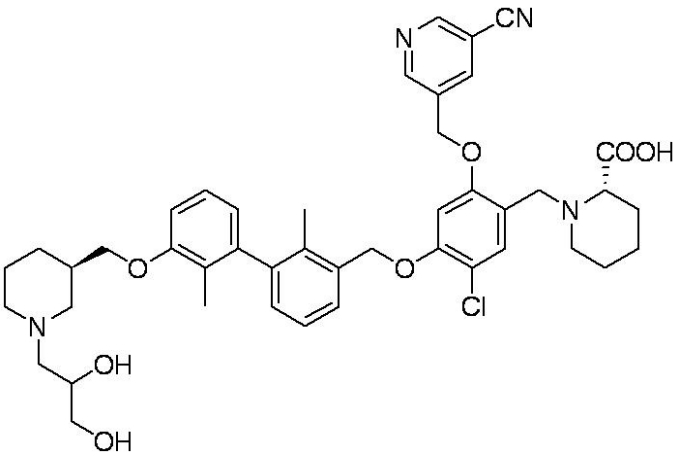


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（２．８ｍｇ、４４％）を得た。LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.41 分; m/e ＝ 725.2 $(M+H)^+$。

【０６８４】

実施例２３３５：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（（３Ｒ）－１－（２，３－ジヒドロキシプロピル）ピペリジン－３－イル）メトキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化５６５】

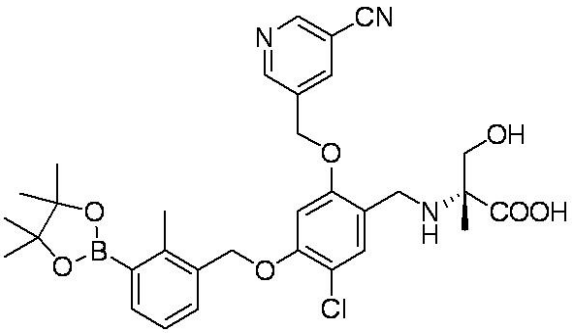


化合物を実施例２２０５と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１．４ｍｇ、３０％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.46 分; m/e = 783.1 $(M+H)^+$。

【０６８５】

中間体：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化５６６】

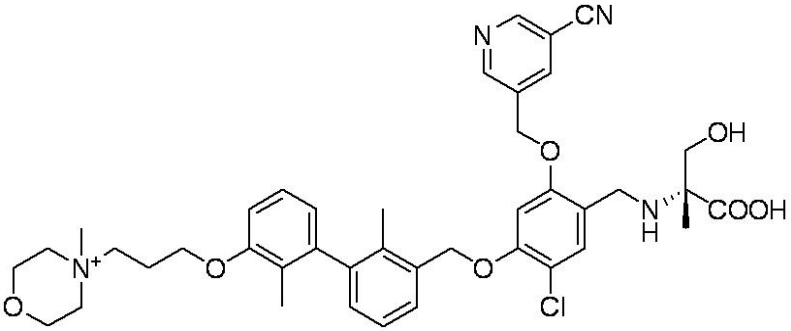


^{1}H NMR (400MHz, メタノール－d_4) δ 8.95 (s, 1H), 8.88 (d, J＝1.5 Hz, 1H), 8.38 (t, J＝2.0 Hz, 1H), 7.69 (dd, J＝7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 － 7.44 (m, 1H), 7.16 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.92 (d, J＝12.0 Hz, 1H), 3.72 (d, J＝11.8 Hz, 1H), 2.57 (s, 3H), 1.44 (s, 3H), 1.38 (s, 12H). Ｈ ＮＭＲに基づくと、～６当量のＡｃＯＮＨ$_4$が存在していた。

【０６８６】

実施例２３３６：（Ｒ）－４－（３－（（３’－（（４－（（（２－カルボキシ－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－メチルモルホリン－４－イウム

【化５６７】



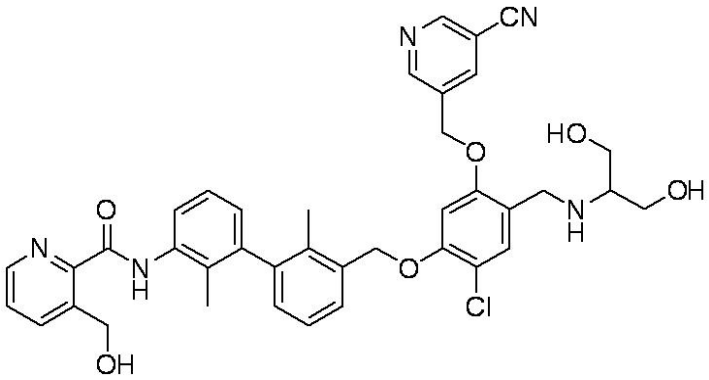
（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸、（０．１１５ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ、アセテートの６当量に基づく）、４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－４－メチルモルホリン－４－イウム（０．０４７ｇ、０．１４１ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（１０ｍＬ）（使用前に新たに蒸留した）中の懸濁液に、リン酸三カリウム（１．１７８ｍＬ、０．５８９ｍｍｏｌ）（使用の１時間前にＮ$_2$で乾燥させた）を加えた。得られた混合物をＮ$_2$気流で１０分間乾燥させ、第二世代ＸＰｈｏｓ触媒前駆体（０．０２６ｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）を混合物に加えた。バイアルを密閉し、室温で１８時間攪拌した。１．５ｍＬより多い０．５Ｍ

リン酸溶液、およびさらに２５ｍｇより多いＰｄ触媒を加えた。混合物をアルゴンでよく通気し、４０℃で一晩攪拌した。ＬＣＭＳによって、目的の生成物が示された。反応混合物をＥｔＯＡｃ／重炭酸ナトリウム水溶液に分配した。水層をＥｔＯＡｃ（３ｘ５ｍｌ）で抽出した。有機層を合わせて、重炭酸ナトリウム水溶液（５ｍｌ）およびブライン（５ｍｌ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をＭｅＯＨに溶解させ、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２２分にわたり、５－４５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、純粋な表題の化合物：（２．４ｍｇ、３％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.41 分; m/e = 743.1 $(M+H)^+$。

【０６８７】

実施例２３４０：Ｎ－（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－３－（ヒドロキシメチル）ピコリンアミド

【化５６８】



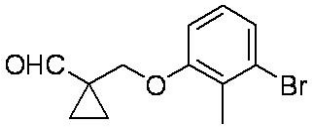
Ｎ－（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－４－（ヒドロキシメチル）ニコチンアミド（０．１ｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）、２－アミノプロパン－１，３－ジオール（８．６３ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）、酢酸（３．６２μｌ、０．０６３ｍｍｏｌ）および数個の４Ａ ＭＳの、ＤＣＥ／ＥｔＯＨ中の混合物を室温、窒素下で２時間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（０．０６３ｍｌ、０．０６３ｍｍｏｌ）を加えて、反応混合物を室温、窒素下で４時間攪拌した。反応混合物を真空で濃縮した。残留物を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、５－４５％

Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳでさらに精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水; 勾配: ２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥し、蒸発させて、純粋な表題の化合物：（６．７ｍｇ、３０％）を得た。 LC/MS 条件 E: RT = 1.45 分; m/e = 708.0 $(M+H)^+$。

【０６８８】

中間体：１－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）シクロプロパン－１－カルボアルデヒド

【化５６９】

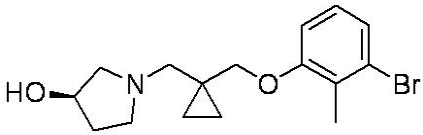


（１－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）シクロプロピル）メタノール（０．５ｇ、１．８４４ｍｍｏｌ）、４－メチルモルホリン ｎ－オキシド（０．２５９ｇ、２．２１３ｍｍｏｌ）および１００ｍｇの４Ａ ＭＳの、CH_2Cl_2（５ｍＬ）中の溶液に、過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム（０．０３２ｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。得られた混合物を室温で１６時間攪拌した。反応混合物を直接８０ｇのシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ Ｈｏｒｉｚｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、勾配：０％～４０％）に加え、白色の固形物を生成物として得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 9.04 (s, 1H), 7.18 (dd, J＝8.0, 0.8 Hz, 1H), 7.01 (t, J＝8.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 4.22 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.40 － 1.34 (m, 2H), 1.33 － 1.27 (m, 2H).

【０６８９】

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

【化５７０】



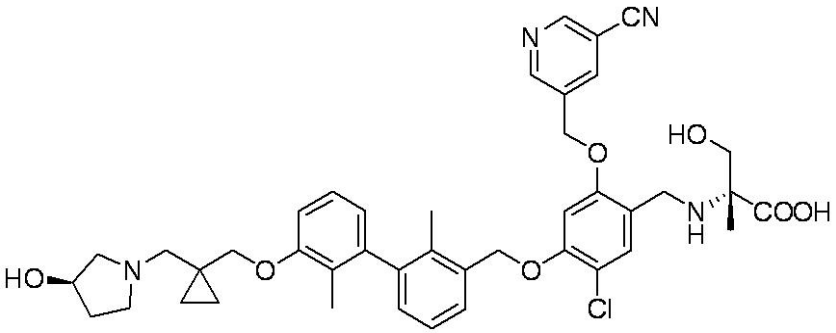
１－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）シクロプロパンカルボアルデヒド（０．２８７ｇ、１．０６６ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌ（０．２６４ｇ、２．１３３ｍｍｏｌ）、酢酸（０．１２２ｍｌ、２．１３３ｍｍｏｌ）および～１００ｍｇの４Ａ ＭＳの、８ｍＬのＥｔＯＨの混合物を室温で２時間攪拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２．１３３ｍｌ、２．１３３ｍｍｏｌ）を加えた。攪拌を１６時間継続した。反応混合物をＥｔＯＡｃ／重炭酸ナトリウム水溶液に分配した。水層をＥｔＯＡｃ（３ｘ１０ｍｌ）で抽出した。有機層を合わせて、重炭酸ナトリウム水溶液（２ｘ１０ｍｌ）およびブライン（１０ｍｌ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮し、～３００ｍｇの無色の油状物を得た。粗製物質をシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ Ｈｏｒｉｚｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ；ＲｅｄｉＳｅｐＲｆ １２ｇ カラム；メタノール／ＥｔＯＡｃ中に２．０Ｍ NH_3、勾配：０％～１０％）で精製し、（Ｒ）－１－（（１－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）シクロプロピル）メチル）ピロリジン－３－オール（１２０ｍｇ、０．３３５ｍｍｏｌ、収

率３１．４％）を無色の油状物として得た。^{1}H NMR (400MHz, メタノール－d_4) δ 7.11 (dd, J＝8.2, 0.9 Hz, 1H), 7.01 (t, J＝8.2 Hz, 1H), 6.88 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 4.38 － 4.28 (m, 1H), 4.00 － 3.84 (m, 2H), 2.83 (dd, J＝10.3, 6.0 Hz, 1H), 2.80 － 2.69 (m, 1H), 2.66 － 2.46 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.19 － 2.07 (m, 1H), 1.68 (dddd, J＝13.5, 8.1, 5.3, 3.0 Hz, 1H), 0.69 － 0.63 (m, 2H), 0.54 － 0.48 (m, 2H). LC/MS 条件 C: RT ＝ 1.71 分; m/e ＝ 340.2 $(M+H)^+$。

【０６９０】

実施例２３４１：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（１－（（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化５７１】

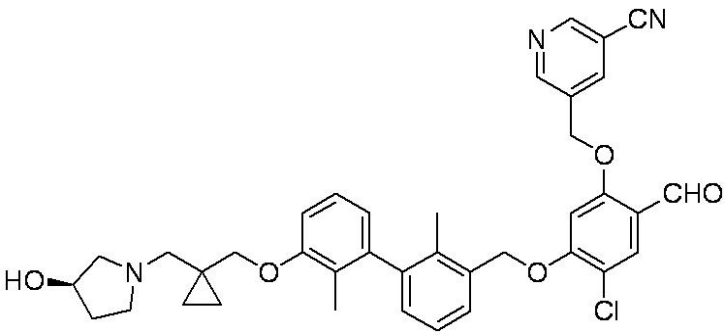


（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（０．０３ｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－１－（（１－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）シクロプロピル）メチル）ピロリジン－３－オール（０．０２０ｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の懸濁液（使用前にN_2で１通気）に、リン酸三カリウム（０．２４１ｍＬ、０．１２１ｍｍｏｌ）（使用前にN_2で１時間通気）を加えた。得られた混合物をN_2で１０分間通気し、第二世代ＸＰｈｏｓ触媒前駆体（１．７９６ｍｇ、２．４１２μｍｏｌ）を加えた。バイアルを密閉し、室温で２時間攪拌した。次いで４５℃で１６時間攪拌した。反応液を濃縮し、残留物を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、純粋な表題の化合物：（１２ｍｇ、２４％）を得た。LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.60 分; m/e ＝ 755.1 $(M+H)^+$。

【０６９１】

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

【化５７２】

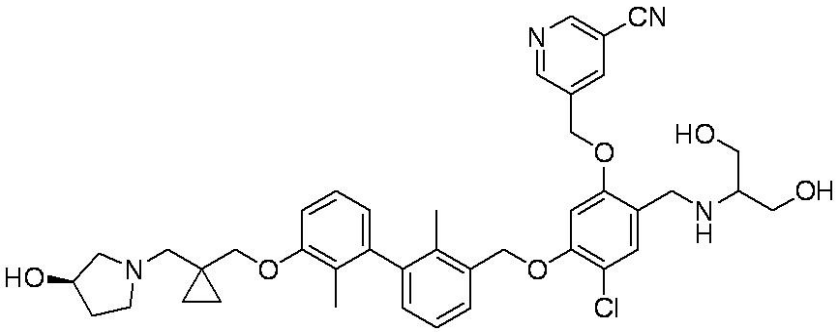


５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（０．１６８ｇ、０．３２３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－１－（（１－（（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）メチル）シクロプロピル）メチル）ピロリジン－３－オール（０．１ｇ、０．２９４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）中の懸濁液（使用前にN_2で通気）に、リン酸三カリウム（１．４６９ｍＬ、０．７３５ｍｍｏｌ）（使用前にN_2で１時間通気）を加えた。得られた混合物をN_2で１０分間通気した。第二世代ＸＰｈｏｓ触媒前駆体（１０．９４ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルを密閉し、室温で１６時間攪拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ／重炭酸ナトリウム水溶液に分配した。水層をＥｔＯＡｃ（３ｘ２０ｍｌ）で抽出した。有機層を合わせて、重炭酸ナトリウム水溶液（２ｘ２０ｍｌ）およびブライン（２０ｍｌ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空で濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ Ｈｏｒｉｚｏｎ Ｓｙｓｔｅｍ；ＲｅｄｉＳｅｐＲｆ ２４ｇ カラム；メタノール／ＥｔＯＡｃ中に２．０Ｍ NH_3、勾配：０％～２０％）で精製し、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（（１－（（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１２４ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ、収率４５．３％）を白色の固形物として得た。LC/MS 条件 E: RT = 2.07 分; m/e = 652.3 $(M+H)^+$。

【０６９２】

実施例２３４２：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（（１－（（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５７３】



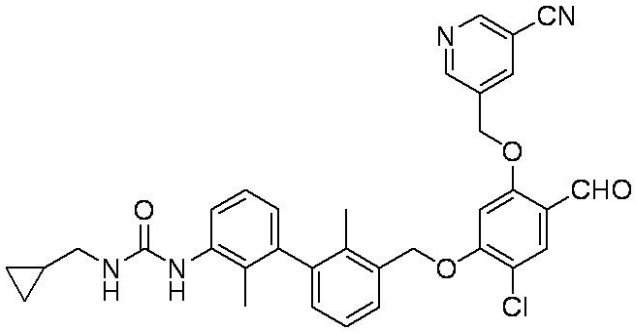
化合物を実施例２３４０と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（２５ｍｇ、９０％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.44 分; m/e = 727.0 $(M+H)^+$。

【０６９３】

実施例２３４３：１－（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イ

ル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－３－（シクロプロピルメチル）尿素

【化５７４】

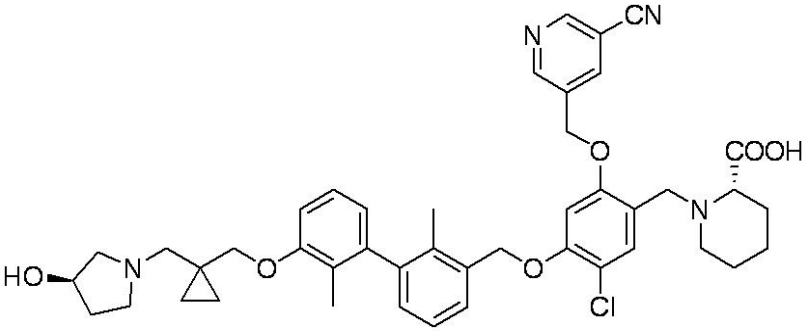


室温で、ＴＨＦ中のリン酸三カリウム、第二世代ＸＰｈｏｓ触媒前駆体を用いた方法で、化合物を合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１１ｍｇ、９％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.84 分; m/e = 595.0 $(M+H)^+$。

【０６９４】

実施例２３４６：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（１－（（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化５７５】

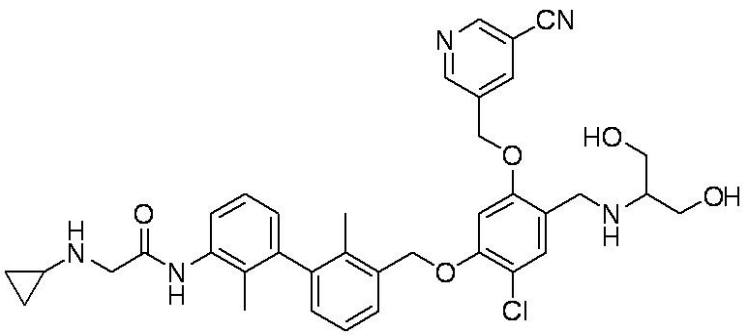


化合物を実施例２３４０と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（９ｍｇ、３４％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.66 分; m/e = 765.1 $(M+H)^+$。

【０６９５】

実施例２３４７：Ｎ－（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－２－（シクロプロピルアミノ）アセトアミド

【化５７６】

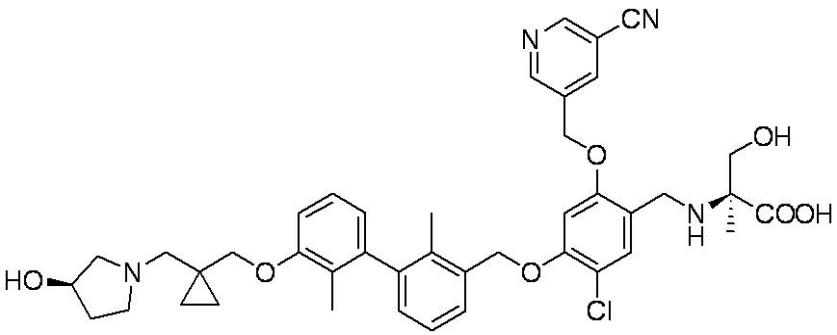


化合物を実施例２３４０と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（５ｍｇ、４５％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.70 分; m/e = 670.0 $(M+H)^+$。

【０６９６】

実施例２３４８：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（１－（（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）メチル）シクロプロピル）メトキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化５７７】

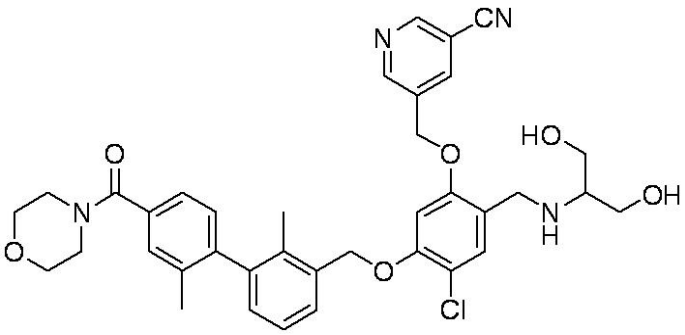


化合物を実施例２３４０と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１２ｍｇ、２５％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.60 分; m/e = 755.1 $(M+H)^+$。

【０６９７】

実施例２３４９：５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（２，２’－ジメチル－４’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５７８】

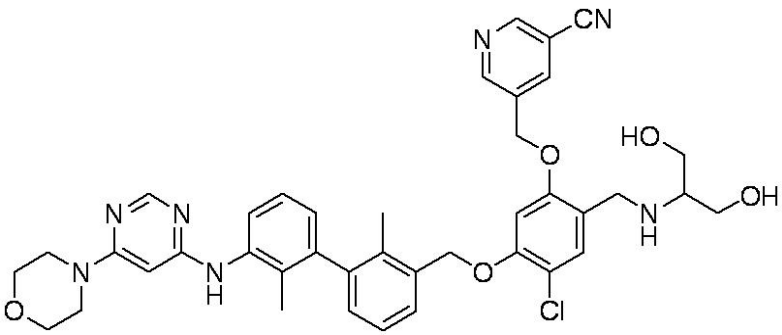


化合物を実施例２３４０と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（２５ｍｇ、８５％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.64 分; m/e = 671.0 $(M+H)^+$。

【０６９８】

実施例２３５０：５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（（６－モルホリノピリミジン－４－イル）アミノ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５７９】

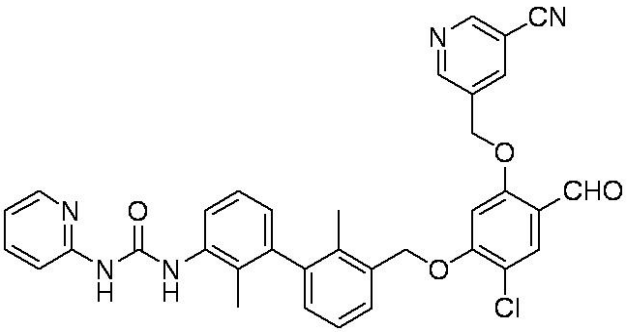


化合物を実施例２３４０と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１６ｍｇ、５２％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.46 分; m/e = 736.2 $(M+H)^+$。

【０６９９】

実施例２３５１：１－（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）－３－（ピリジン－２－イル）尿素

【化５８０】

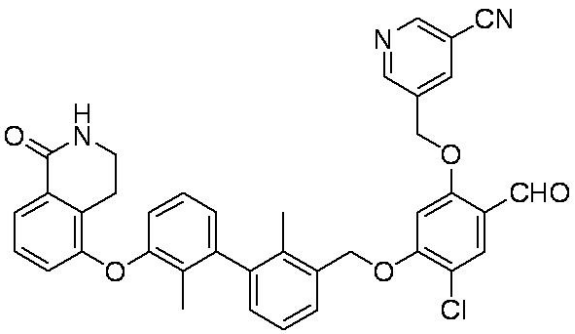


化合物を実施例２３４１と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（７ｍｇ、５％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.94 分; m/e = 618.0 $(M+H)^+$。

【０７００】

実施例２３５２：５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（（１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）オキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５８１】



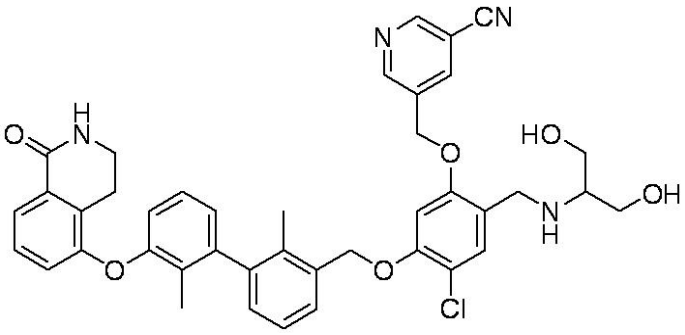
化合物を実施例２３４１と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（１１ｍｇ、９％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.94 分; m/e = 618.0 $(M+H)^+$。

【０７０１】

実施例２３５４：５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２

－イル）アミノ）メチル）－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（（１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－５－イル）オキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５８２】

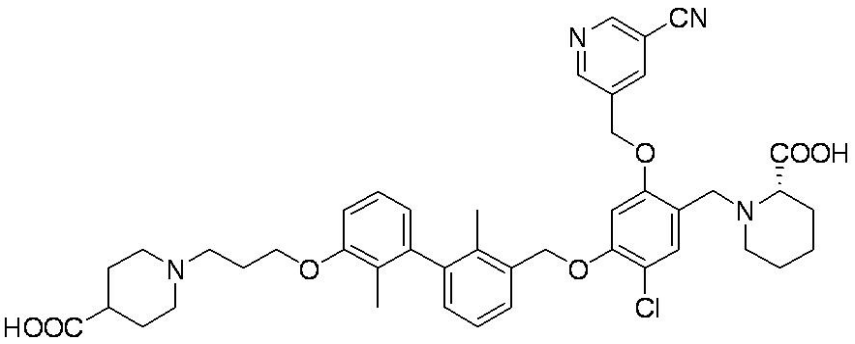


化合物を実施例２３４０と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：（２４ｍｇ、９０％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.93 分; m/e = 719.0 $(M+H)^+$。

【０７０２】

実施例２３６４：（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（４－カルボキシピペリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化５８３】



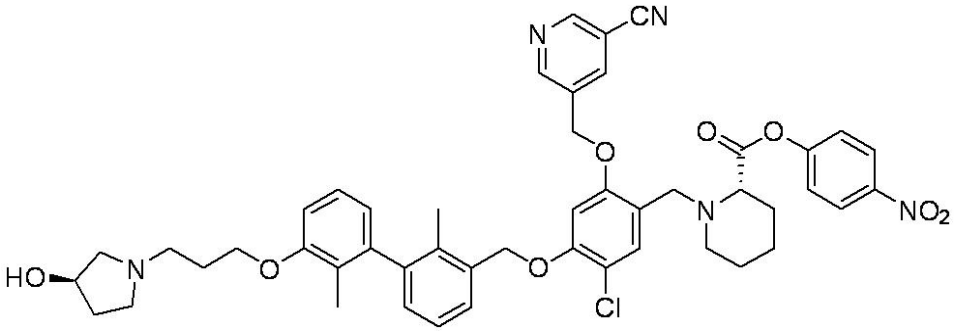
（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（２０ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）、ピペリジン－４－カルボン酸（８．４６ｍｇ、０．０６５ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１１．３１ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）の、ＭｅＯＨ（１ｍＬ）および水（０．５ｍＬ）中の混合物を、８０℃で８時間攪拌した。混合物を濃縮し、残留物をＤＭＦ中に溶解させ、濾過した。濾液を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、純粋な表題の化合物：（２ｍｇ、１１％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 8.98 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 7.23 － 7.17 (m, 1H), 7.10 － 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 5.32 (br. s., 2H), 5.26 (s, 2H), 4.06 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 3.90 (d, J＝5.1 Hz, 1H), 3.84 － 3.71 (m, 1H), 3.66 － 3.55 (m, 1H), 3.28 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.81 (br. s., 2H), 2.37 (s, 1H), 2.32 － 2.15 (m, 2H), 2.04 (s, 4H), 1.92 (s, 4H), 1.65 － 1.44 (m, 6H). LC/

MS 条件 E: RT = 1.62 分; m/e = 781.0 $(M+H)^+$。

【０７０３】

実施例２３７０：４－ニトロフェニル （Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレート

【化５８４】

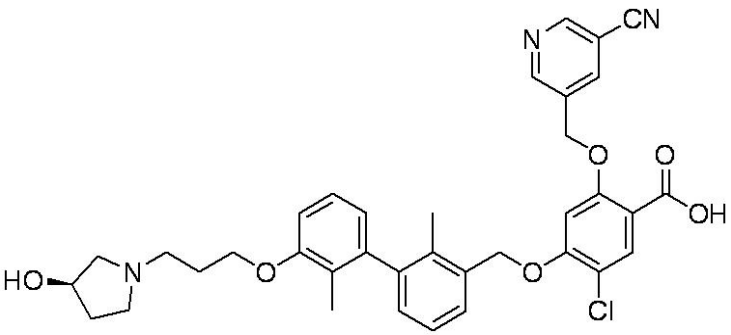


４－ニトロフェノール（２．２５８ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（１０ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）、ＤＣＣ（４．１９ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）、痕跡量のＤＭＡＰおよび数個の４Ａ ＭＳの、CH_2Cl_2（１ｍＬ）およびＴＨＦ（１ｍＬ）（酸はＤＣＭに可溶でない）中の混合物を、室温で１８時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、５５－９５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに以下の条件を用いて精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、３５－７５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、純粋な表題の化合物：（４ｍｇ ２６％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 2.49 分; m/e = 860.1 $(M+H)^+$。 ^1H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 8.97 (d, J＝9.9 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.29 (d, J＝8.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J＝7.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J＝6.6 Hz, 3H), 7.32 － 7.21 (m, 3H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.72 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.35 (br. s., 2H), 5.29 (s, 2H), 4.54 － 4.37 (m, 1H), 4.12 (d, J＝7.7 Hz, 3H), 4.02 － 3.83 (m, 2H), 3.71 (s, 1H), 3.04 (br. s., 1H), 2.19 (br. s., 3H), 2.06 (s, 3H), 2.02 (br. s., 2H), 1.87 (s, 4H), 1.61 (br. s., 6H).

【０７０４】

中間体：（Ｒ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）安息香酸

【化５８５】

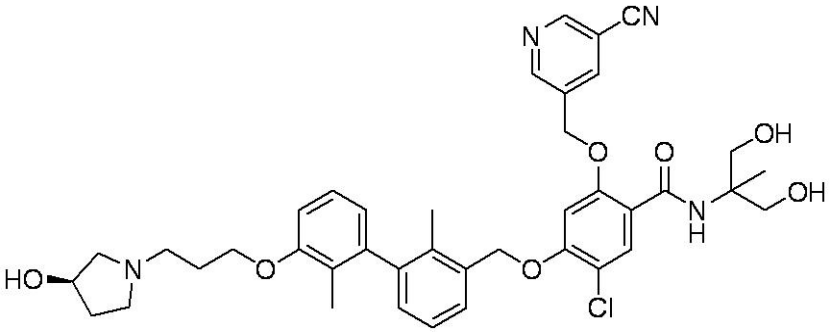


４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）安息香酸（１００ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌ（９７ｍｇ、０．７８６ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．１６５ｍＬ、０．９４３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中の混合物を、６０℃で１６時間攪拌した。反応混合物を分取ＨＰＬＣ（開始％Ｂ＝０、終了％Ｂ＝１００、勾配時間＝１２分、流速＝４０ｍＬ／分、波長＝２２０、溶媒Ａ＝９０：１０ 水／ＭｅＯＨ中に０．１％ ＴＦＡ、溶媒Ｂ＝１０：９０ 水／ＭｅＯＨ中に０．１％ ＴＦＡ、カラム１＝Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ－Ｌｕｎａ ３０ｘ１００ｍｍ Ｓ１０ Ａｘｉａ）で精製した。回収した画分を合わせて濃縮し、（Ｒ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）安息香酸（９８ｍｇ、０．１１３ｍｍｏｌ、収率７１．８％）を白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400MHz, メタノール－d_4) δ 8.96 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.47 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.25 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.19 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 6.91 － 6.84 (m, 2H), 6.75 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 5.29 (d, J＝4.8 Hz, 4H), 4.60 － 4.54 (m, 1H), 4.22 － 4.06 (m, 2H), 3.79 (d, J＝6.3 Hz, 2H), 3.56 － 3.40 (m, 3H), 3.20 － 3.03 (m, 1H), 2.28 (dd, J＝8.8, 4.5 Hz, 2H), 2.16 － 2.09 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 1.89 (s, 3H). LCMS: M＋1 ＝ 642.10 分; RT ＝ 0.98分。). LC/MS 条件 E: RT ＝ 0.98 分; m/e ＝ 642.1 $(M+H)^{+}$。

【０７０５】

実施例２３７８：（Ｒ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－Ｎ－（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンズアミド

【化５８６】



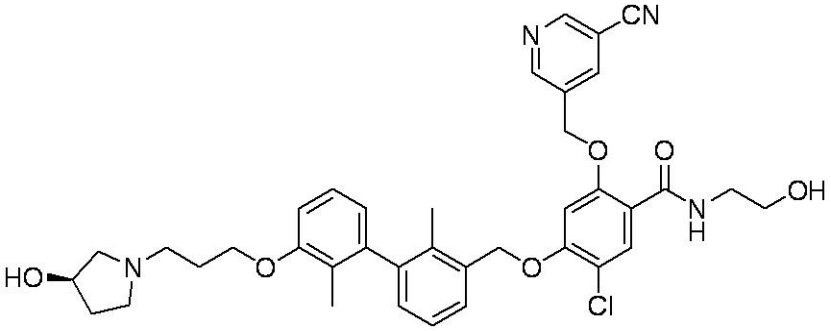
３－（（ジメチルアミノ）（ジメチルイミニオ）メチル）－３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン １－オキシド ヘキサフルオロホスフェート（Ｖ）（ＨＡＴＵ、３．８８ｍｇ、１０．２０μｍｏｌ）、（Ｒ）－５－クロロ－２－（（５－シアノ

ピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）安息香酸、２ＴＦＡ（１０ｍｇ、８．５０μｍｏｌ）、２－アミノ－２－メチルプロパン－１，３－ジオール（１．７８８ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の攪拌溶液に、室温でＤＩＰＥＡ（５．９４μｌ、０．０３４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で２時間攪拌した。粗製の反応混合物を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２３－６３％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、表題の化合物：（５．１ｍｇ、７５％）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝1.8 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.88 － 7.81 (m, 2H), 7.51 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.29 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.24 － 7.16 (m, 2H), 7.09 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.23 － 4.16 (m, 1H), 4.08 (q, J＝6.6 Hz, 2H), 3.51 (d, J＝10.6 Hz, 2H), 3.44 － 3.36 (m, 1H), 2.72 (dd, J＝9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.63 － 2.56 (m, 3H), 2.48 － 2.41 (m, 1H), 2.35 (dd, J＝9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.02 － 1.89 (m, 3H), 1.84 (s, 3H), 1.64 － 1.44 (m, 1H), 1.18 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.76 分; m/e ＝ 729.1 $(M+H)^+$。

【０７０６】

実施例２３７９：（Ｒ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－Ｎ－（２－ヒドロキシエチル）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンズアミド

【化５８７】

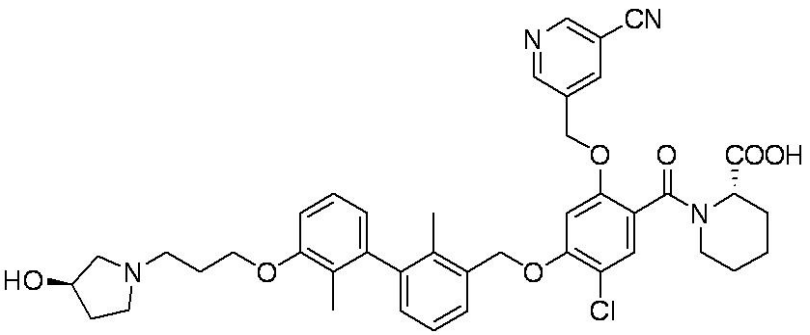


化合物を実施例２３７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物：塩：（３ｍｇ、１４％）を得た。LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.58 分; m/e ＝ 685.0 $(M+H)^+$。

【０７０７】

実施例２３８０：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンゾイル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化５８８】

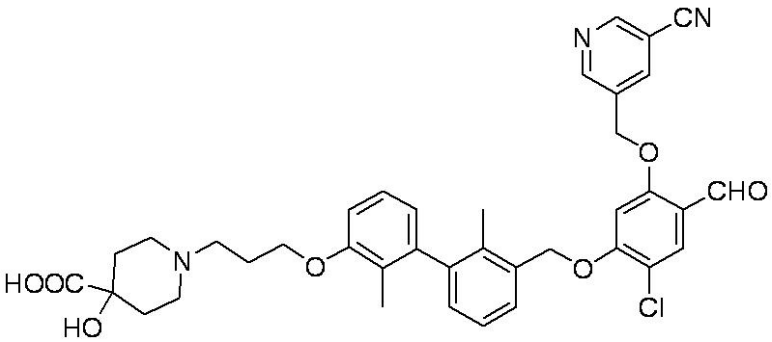


化合物を実施例２３７８と同様の方法で合成および精製し、純粋な表題の化合物塩：（２．６ｍｇ、１１％）を得た。LC/MS 条件 E: RT = 1.73 分; m/e = 753.1 $(M+H)^+$。

【０７０８】

実施例２３８５：１－（３－（（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）－４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボン酸

【化５８９】



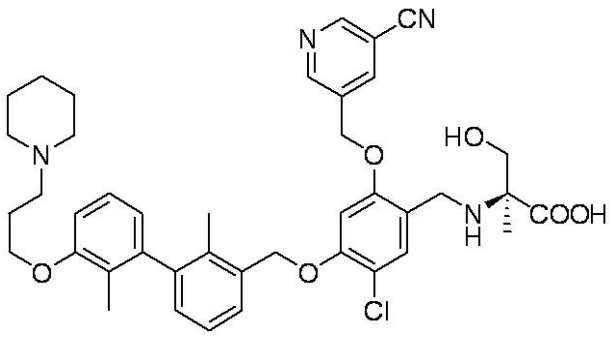
５－（（５－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（６０ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ）、メチル ４－ヒドロキシピペリジン－４－カルボキシレート（３０．８ｍｇ、０．１９４ｍｍｏｌ）（試薬はＨＣｌ塩であり、ＭｅＯＨおよびＤＣＭ中の２．０Ｍ NH_3 の～１／１混合物で洗浄しながらショートカラムを通した）、ヨウ化ナトリウム（４３．５ｍｇ、０．２９０ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．０５１ｍＬ、０．２９０ｍｍｏｌ）の、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）およびＴＨＦ（３ｍＬ）中の混合物を、６０℃で１６時間攪拌した。反応液を８０℃で７時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、水酸化リチウム（０．１８２ｍＬ、０．４８４ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を室温で１８時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残留物をＤＭＦ中に溶解させ、濾過した。濾液を以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１４．３ｍｇ（２２％）であった。^1H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 10.24 (s, 1H), 9.07 － 8.98 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.33 － 7.26 (m, 2H), 7.24 － 7.17 (m, 1H), 7.11 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.70 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.43 (s, 2H), 4.08 (q, J＝6.5 Hz, 2H), 2.72 (d, J＝10.3 Hz, 2H), 2.61

(t, J＝7.2 Hz, 2H), 2.48 － 2.39 (m, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.01 － 1.89 (m, 5H), 1.85 (s, 3H), 1.53 (d, J＝13.2 Hz, 2H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 1.87 分; m/e ＝ 648.0 $(M+H)^+$。

【０７０９】

実施例２３８６：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（ピペリジン－１－イル）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化５９０】



（Ｓ）－２－（（４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（４０ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）の、ＤＣＭ（０．３ｍＬ）およびＭｅＯＨ（０．８ｍＬ）中の溶液に、０．１ｍｌの水およびＤＩＰＥＡ（０．０９７ｍＬ、０．５５３ｍｍｏｌ）中のピペリジン（４７．１ｍｇ、０．５５３ｍｍｏｌ）、ヨウ化ナトリウム（２４．８８ｍｇ、０．１６６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を６０℃、窒素下で１６時間攪拌した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、５．２ｍｇ（収率１２％）の表題の化合物を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.07 － 8.99 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.28 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.23 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.15 (d, J＝4.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.71 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.36 (br. s., 2H), 5.32 (s, 2H), 4.16 － 4.02 (m, 4H), 3.73 (d, J＝11.7 Hz, 1H), 3.64 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 3.28 － 3.19 (m, 1H), 2.24 － 2.14 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.84 (d, J＝1.5 Hz, 3H), 1.76 (br. s., 6H), 1.31 (s, 3H). LC/MS 条件 E: RT ＝ 2.00 分; m/e ＝ 727.2 $(M+H)^+$。

【０７１０】

実施例３００１から３０４４は以下に記載されるように合成した：

中間体：１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）ベンゼンおよび１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）ベンゼン

【化５９１】



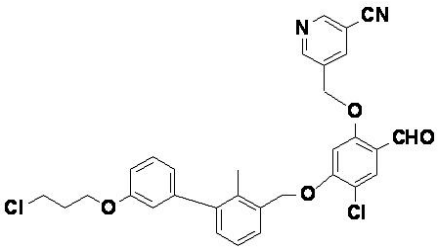
３－ブロモフェノール（２ｇ、１．２５０ｍＬ、１１．５６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）溶液に、１－ブロモ－３－クロロプロパン（１．８２ｇ、１．１３８ｍＬ、１１．

５６ｍｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（１．９１７ｇ、１３．８７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５０℃で１９時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡＣで希釈した。有機層を飽和ＮａＨＣＯ$_3$、水、ブラインで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（１２０ｇ、０－１５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン、生成物は～１０－１５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンで溶出した）で精製し、２．５８ｇの１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）ベンゼン（８０％）および１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）ベンゼン（２０％）の混合物を得た。１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）ベンゼンの^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 7.19 － 7.15 (m, 1H), 7.13 － 7.09 (m, 2H), 6.87 (ddd, J＝8.1, 2.4, 1.3 Hz, 1H), 4.14 － 4.11 (m, 2H), 3.76 (t, J＝6.3 Hz, 2H), 2.26 (quin, J＝6.1 Hz, 2H).

【０７１１】

中間体：５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５９２】

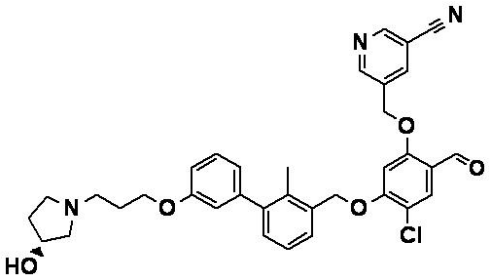


５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１５０ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ）、１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）ベンゼン（８７ｍｇ、０．３４７ｍｍｏｌ、前記で調製した４：１混合物および０．３４７ｍｍｏｌと推定される）、第二世代ＸＰｈｏｓ触媒前駆体（１１．３７ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）、およびリン酸三カリウム（１．４４６ｍＬ、０．７２３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４．５ｍＬ）中の混合物を脱気して、次いで、密閉した。混合物を週末にわたって室温で攪拌した。溶媒を留去した。残留物をジクロロメタンおよび水に分配した。水層をジクロロメタンで１度抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ ２５ｓ、０－３５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製し、５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１２５ｍｇ、７７％）を白色の固形物として得た（クロロ生成物のみが観測され単離された）。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ ppm 10.31 (s, 1H), 8.93 (dd, J＝3.8, 2.0 Hz, 2H), 8.12 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 － 7.44 (m, 1H), 7.40 － 7.34 (m, 1H), 7.33 － 7.30 (m, 2H), 6.98 － 6.91 (m, 2H), 6.88 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.27 (d, J＝5.3 Hz, 4H), 4.18 (t, J＝5.9 Hz, 2H), 3.79 (t, J＝6.3 Hz, 2H), 2.41 － 2.24 (m, 2H),2.31 (s, 3H).

【０７１２】

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

【化５９３】

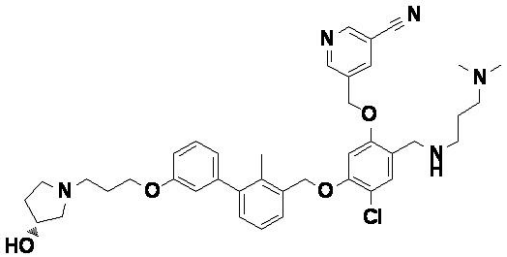


５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１２５ｍｇ、０．２２３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌ塩（４１．３ｍｇ、０．３３４ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（４６．２ｍｇ、０．３３４ｍｍｏｌ）、およびヨウ化ナトリウム（３３．４ｍｇ、０．２２３ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（４ｍＬ）中の攪拌溶液を、８０℃で１６時間加熱した。溶媒を留去した。残留物を、ショートカラム（０－２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）（ＤＣＭ＝ジクロロメタン）を用いて、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、８２ｍｇの組成標的化合物を得て、これをさらに精製を行うことなく次の反応に直接用いた。MS: ESI(＋) m/z 612 (M＋H).

【０７１３】

実施例３００１：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５９４】



（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（４１ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）および酢酸（０．１ｍＬ）中の懸濁液に、Ｎ，Ｎ－ジメチル－１，３－プロパンジアミン（８．２１ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）、次いで、ボラン－２－ピコリン錯体（８．６０ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。粗製物質を以下の条件で分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；勾配：２０分にわたり、５５－９５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた（１７．５ｍｇ、収率３７％、純度９９％）。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ ppm 9.00 (d, J＝8.4 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.35 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.27 (t, J＝7.70 Hz, 1H), 7.21 (d, J＝7.3Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.94 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.20 (br. s., 1H), 4.11 (br. s., 1H), 4.04 (t, J＝6.1 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.78 (dd, J＝9.7, 6.1 Hz, 1H), 2.70 － 2.57 (m, 5H), 2.56 － 2.49 (m,

1H), 2.42 (dd, J＝9.9, 2.6 Hz, 1H), 2.32 (t, J＝7.0 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.14 (s, 6H), 2.03 － 1.88 (m, 3H), 1.65 － 1.52 (m, 2H).

【０７１４】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃；勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

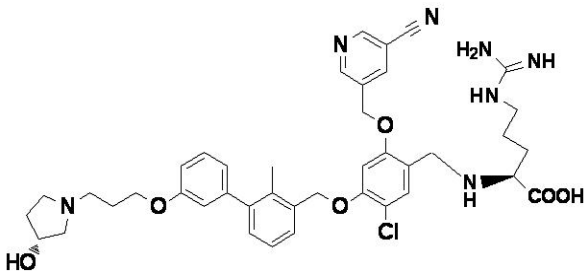
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝1.49分、ESI m/z 698 (M＋H)

LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝2.66分、ESI m/z 698 (M＋H)

【０７１５】

実施例３００２：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－５－グアニジノペンタン酸

【化５９５】



（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－５－グアニジノペンタン酸（２９．９ｍｇ、５５．６％）は、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（実施例３００１）について記載の方法を用いて、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｓ）－２－アミノ－５－グアニジノペンタン酸から得た。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；勾配：２０分にわたり、５５－９５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。 ^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.47 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.34 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.25 (t, J＝7.70 Hz, 1H), 7.20 (d, J＝7.3Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.93 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J＝7.7 Hz, 1H),

6.81 (s, 1H), 5.37－5.29 (m, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.21－4.10 (m, 3H), 4.03 (t, J＝6.1 Hz, 2H), 3.82 (d, J＝13.6Hz, 1H), 3.74(d, J＝13.6Hz, 1H), 303 (br, s 2H), 2.75 (dd, J＝9.7, 6.1 Hz, 1H), 2.69 － 2.55 (m, 3H), 2.56 － 2.49 (m, 1H), 2.39 (dd, J＝9.9, 2.6 Hz, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.03 － 1.85 (m, 3H), 1.65 － 1.52 (m, 4H). ２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。
注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃；勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝1.22分、ESI m/z 770 (M＋H), 768 (M－H)
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝2.43分、ESI m/z 698 (M＋H), 768 (M－H).

【０７１６】

中間体：１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）－２－メチルベンゼンおよび１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルベンゼン

【化５９６】

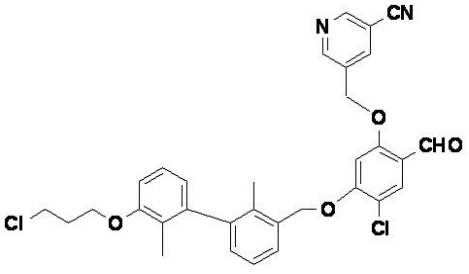


１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）－２－メチルベンゼン（７５％）および１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルベンゼン（２５％）の混合物（１．０５８ｇ、７５％）は、１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）ベンゼンについて記載の方法を用いて、３－ブロモ－２－メチルフェノールおよび１－ブロモ－３－クロロプロパンから得た。１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）－２－メチルベンゼンの ^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 7.23 － 7.16 (m, 1H), 7.03 (t, J＝8.0 Hz, 1H), 6.82 (d, J＝8.3 Hz, 1H), 4.17 － 4.12 (m, 2H), 3.79 (t, J＝6.3 Hz, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.33 － 2.25 (m, 2H).

【０７１７】

中間体：５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化５９７】



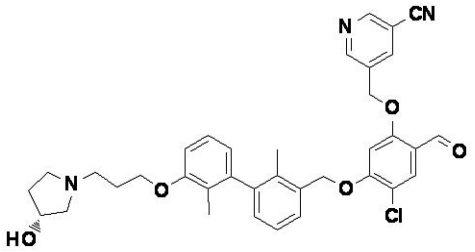
（５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチ

ル）ニコチノニトリル（８９ｍｇ、５４％）は、５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルについて記載の方法を用いて、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）－２－メチルベンゼン（前記で調製した３：１混合物）から合成した（クロロ生成物のみが観測および単離された）。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 10.23 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.32 － 7.26 (m, 2H), 7.23 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.11 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.99 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.71 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.42 (br. s., 2H), 4.19 － 4.09 (m, 2H), 3.84 (t, J＝6.4 Hz, 2H), 2.22 (t, J＝6.1 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H), 1.84 (s, 3H).

【０７１８】

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

【化５９８】

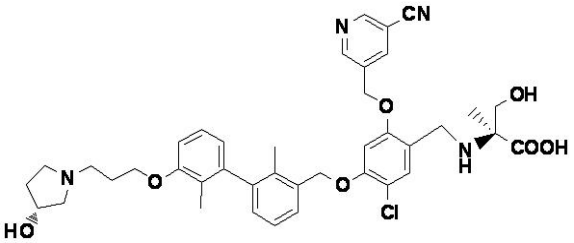


（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（９６ｍｇ、５９％）は、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルについて記載の方法を用いて、５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（９）および（Ｒ）－ピロリジン－３－オール ＨＣｌ塩から合成した。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 10.29 (s, 1H), 8.93 (d, J＝1.3 Hz, 2H), 8.13 (s, 1H), 7.93(s,1H), 7.46 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 7.33 － 7.26 (m, 1H), 7.24 － 7.15 (m, 2H), 6.87 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 6.77 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.52 (br, s、1H), 4.19 － 4.07 (m, 2H), 3.37 － 3.27 (m, 1H), 3.13 (d, J＝11.0 Hz, 1H), 3.05 (t, J＝7.3 Hz, 2H), 2.98 (br, s, 1H), 2.82 (br, s, 1H), 2.38 － 2.21 (m, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.02 (br, s, 1H), 1.91 (s, 3H).

【０７１９】

実施例３００３：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化５９９】



（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（１３．７ｍｇ、３６．８％）は、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（実施例３００１）について記載の方法を用いて、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸から得た。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (dd, J＝4.9, 2.0 Hz, 2H), 8.52 (t, J＝2.0 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 7.27 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.8 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (dd, J＝7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.1 Hz, 1H), 5.39 － 5.32 (m, 2H), 5.32 － 5.26 (m, 2H), 4.19 (tt, J＝6.9, 3.5 Hz, 1H), 4.11 － 4.00 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.58 (d,J＝11.0Hz, 1H), 3.51 (d, J＝11.2Hz, 1H), 2.75 － 2.68 (m, 1H), 2.63 － 2.54 (m, 3H), 2.48－2.40 (m,1H),2.34 (dd, J＝9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.02 － 1.96 (m, 1H), 1.96 － 1.87 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.58 － 1.50 (m, 1H), 1.22 (s, 3H).

【０７２０】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

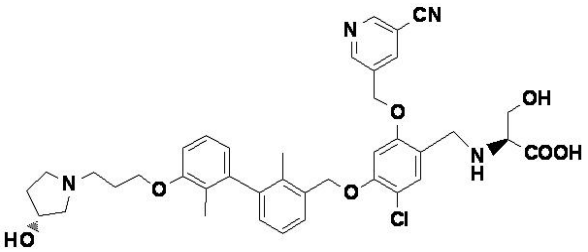
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝1.409分、ESI m/z 729 (M＋H), 727 (M－H)

LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝2.939分、ESI m/z 729 (M＋H), 727 (M－H)

【０７２１】

実施例３００４：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル

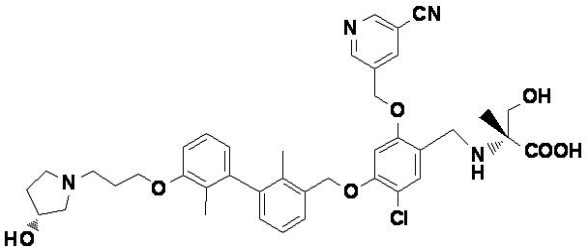
）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸
【化６００】



（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸（２５．６ｍｇ、７０％）は、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（実施例３００１）について記載の方法を用いて、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシプロパン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；勾配：２０分にわたり、５０－１００％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (d, J＝1.7 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.52 － 7.47 (m, 2H), 7.27 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J＝8.0 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 6.69 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 5.39 － 5.31 (m, 2H), 5.31 － 5.25 (m, 2H), 4.23 － 4.16 (m, 1H), 4.11 － 3.89 (m, 4H), 3.68 － 3.64 (m, 1H), 3.64 － 3.56 (m, 1H), 3.11 (t, J＝5.6 Hz, 1H), 2.76 － 2.70 (m, 1H), 2.66 － 2.54 (m, 3H), 2.49 － 2.42 (m, 1H), 2.39 － 2.33 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.02 － 1.95 (m, 1H), 1.95 － 1.88 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.59 － 1.51 (m, 1H).
【０７２２】
２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。
注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝1.393分、ESI m/z 715 (M＋H), 713 (M－H)
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝2.928分、ESI m/z 715 (M＋H), 713 (M－H)
【０７２３】

実施例３００５：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化６０１】



（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（７ｍｇ、２０％）は、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（実施例３００１）について記載の方法を用いて、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｒ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘ ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；勾配：３０分にわたり、５５－１００％Ｂ、次いで１０分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (d, J＝7.3 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.32 － 5.24 (m, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.11 － 3.98 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.59 (d, J＝13.6 Hz, 1H), 3.52 (d, J＝11.3Hz, 1H), 2.75－2.69 (m, 1H), 2.66 － 2.54 (m, 3H), 2.53－ 2.42 (m, 1H), 2.36－2.31 (m, 1H), 2.03 (s, 3H),2.02－1.95(m, 1H), 1.95 － 1.88 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.54 (br,s, 1H), 1.22(s, 3H).

【０７２４】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

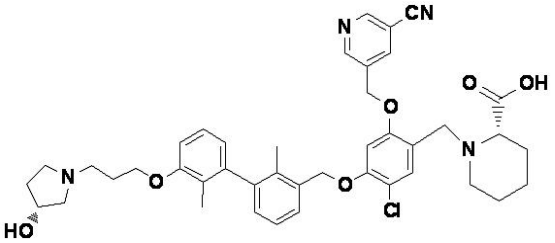
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝1.419分、ESI m/z 729 (M＋H), 727 (M－H)

LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝2.937分、ESI m/z 729 (M＋H), 727 (M－H)

【０７２５】

実施例３００６：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化６０２】

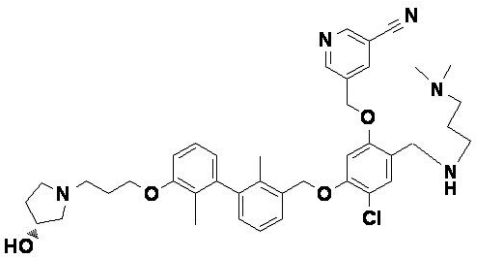


（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（１０．６ｍｇ、２８．１％）は、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（実施例３００１）について記載の方法を用いて、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.95 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.67 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.28 － 5.24 (m, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.11 － 3.98 (m, 2H), 3.84 (d, J＝14.7 Hz, 1H), 3.66 (d, J＝13.6 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.89 (br,s, 1H), 2.77 － 2.70 (m, 1H), 2.66 － 2.54 (m, 3H), 2.53－ 2.42 (m, 1H), 2.41 － 2.27 (m, 2H), 2.06 － 1.95 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.95 － 1.88 (m, 2H), 1.81 (s, 4H), 1.71 (d, J＝9.2 Hz, 1H), 1.60 － 1.44 (m, 4H), 1.36 (br. s., 1H).

【０７２６】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで２．０分間、１００％Ｂで保持；流量：０．７５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＣＳＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．０５％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．０５％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで２．０分間、１００％Ｂで保持；流量：０．７５ｍＬ／分；検出：２２

０ｎｍにおけるＵＶ。
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝1.455分、ESI m/z 739 (M＋H), 737 (M－H)
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝1.235分、ESI m/z 739 (M＋H)
【０７２７】
実施例３００７：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル
【化６０３】



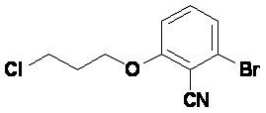
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１５．２ｍｇ、３３％）は、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（実施例３００１）について記載される方法を用いて、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよびＮ，Ｎ－ジメチル－１，３－プロパンジアミンから合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；勾配：２０分にわたり、５０－９０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。
^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.30 － 5.22 (m, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.05 (br, s, 2H), 3.66 (br, s, 2H), 2.73 － 2.67 (m, 1H), 2.62－2.54 (m, 3H), 2.54－2.47 (m,1H), 2.44 (d, J＝8.4 Hz, 2H), 2.33 (dd, J＝9.5, 3.3 Hz, 1H), 2.23 (t, J＝7.0 Hz, 2H), 2.09 (s, 6H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (dd, J＝13.0, 7.2 Hz, 1H), 1.94－1.87 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.59 － 1.50 (m, 3H).
【０７２８】
２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。
注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニ

トリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝1.428分、ESI m/z 712 (M＋H)
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝2.43分、ESI m/z 712 (M＋H)

【０７２９】

中間体：２－ブロモ－６－（３－クロロプロポキシ）ベンゾニトリル

【化６０４】

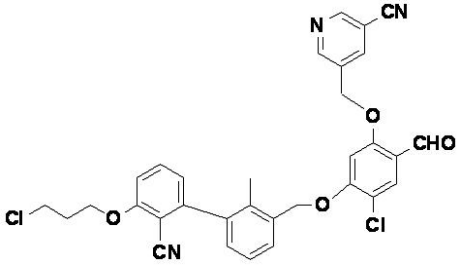


２－ブロモ－６－（３－クロロプロポキシ）ベンゾニトリル（１．２９３ｇ、９３％）は、１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）ベンゼンについて記載される方法を用いて、２－ブロモ－６－ヒドロキシベンゾニトリルおよび１－ブロモ－３－クロロプロパンから合成した。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 7.40 (t, J＝8.28Hz, 1H), 7.32 － 7.26 (m, 1H), 6.97 (d, J＝8.5 Hz, 1H), 4.28 (t, 5.77Hz, 2H), 3.83 (t, J＝6.0 Hz, 2H), 2.33 (quin, J＝5.9 Hz, 2H).

【０７３０】

中間体：５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２’－シアノ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化６０５】

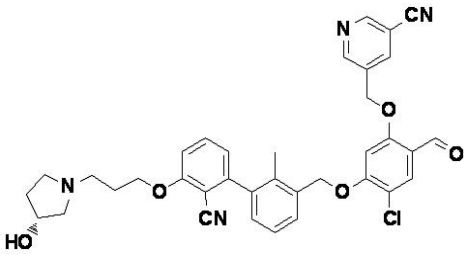


５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２’－シアノ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１７５ｍｇ、１００％）は、５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルについて記載される方法を用いて、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび２－ブロモ－６－（３－クロロプロポキシ）ベンゾニトリルから合成した。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 10.30 (s, 1H), 8.90 (dd, J＝6.9, 2.1 Hz, 2H), 8.07 (t, J＝2.0 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.67 － 7.59 (m, 1H), 7.42 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 7.32 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.27 － 7.22 (m, 1H), 7.06 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 7.01 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 6.47 (s, 1H), 5.47 － 5.30 (m, 2H), 5.17 － 5.04 (m, 2H), 4.34 (td, J＝5.8, 3.6 Hz, 2H), 3.86 (t, J＝6.0 Hz, 2H), 2.37 (quin, J＝5.9 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H).

【０７３１】

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

【化６０６】

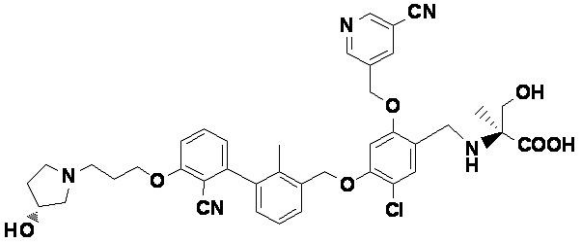


（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－シアノ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（９６ｍｇ、５１．４％）は、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルについて記載される方法を用いて、５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２’－シアノ－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｒ）－ピロリジン－３－オール ＨＣｌ塩から合成した。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 10.29 (s, 1H), 8.90 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.08 (t, J＝2.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.63 － 7.57 (m, 1H), 7.40 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.34 － 7.29 (m, 1H), 7.25 － 7.20 (m, 1H), 7.03 (d, J＝8.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.45 (s, 1H), 5.47 － 5.40 (m, 1H), 5.37 － 5.29 (m, 1H), 5.17 － 5.10 (m, 1H), 5.08 － 5.02 (m, 1H), 4.38 (td, J＝4.8, 2.5 Hz, 1H), 4.31 － 4.18 (m, 2H), 2.95 (td, J＝8.6, 5.4 Hz, 1H), 2.75 (t, J＝6.9 Hz, 3H), 2.68 － 2.60 (m, 1H), 2.44 － 2.35 (m, 1H), 2.25 (s, 3H), 2.23 － 2.17 (m, 1H), 2.12 (quin, J＝6.7 Hz, 2H), 1.85 － 1.73 (m, 1H).

【０７３２】

実施例３００８：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－シアノ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化６０７】



（Ｓ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－シアノ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（１６．１ｍｇ、６４％）は、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（実施例３００１）について記載される方法を用いて、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－シアノ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホ

ルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.70 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 7.59 － 7.54 (m, 2H), 7.34 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J＝8.8 Hz, 1H), 7.22 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.12 (s, 1H), 6.97 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.38 － 5.28 (m, 4H), 4.23 (d, J＝5.5 Hz, 3H), 3.98 (br. s., 2H), 3.66 － 3.50 (m, 2H), 2.77 － 2.69 (m, 1H), 2.66 － 2.55 (m, 3H), 2.50－2.43(m,1H), 2.39 － 2.33 (m, 1H), 2.17 － 2.09 (m, 3H), 2.03 － 1.91 (m, 3H), 1.55 (br, s, 1H), 1.24 (s, 3H).

【０７３３】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ

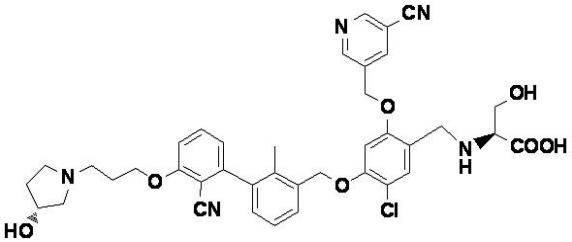
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝1.557分、ESI m/z 740 (M＋H), 738 (M－H)

LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝1.344分、ESI m/z 740 (M＋H), 738 (M－H)

【０７３４】

実施例３００９：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－シアノ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化６０８】



（Ｓ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－シアノ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸（４．７ｍｇ、２７％）は、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（実施例３００１）について記載される方法を用いて、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－シアノ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－

２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシプロパン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (d, J＝4.8 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.70 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.58 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.34 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J＝8.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.99 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.39 － 5.26 (m, 4H), 4.28 － 4.16 (m, 3H), 4.01 － 3.92 (m, 2H), 3.66 (dd, J＝10.8, 5.0 Hz, 1H), 3.60 (dd, J＝10.8, 5.7 Hz, 1H), 3.11 (t, J＝5.5 Hz, 1H), 2.76 － 2.69 (m, 1H), 2.64 － 2.55 (m, 3H), 2.46 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 2.35 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 2.16 (s, 3H), 2.01 － 1.91 (m, 3H), 1.55 (d, J＝4.0 Hz, 1H).

【０７３５】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

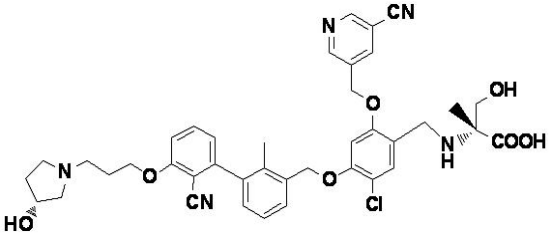
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝1.599分、ESI m/z 726 (M＋H), 724 (M－H)

LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝1.296分、ESI m/z 726 (M＋H), 724 (M－H)

【０７３６】

実施例３０１０：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－シアノ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化６０９】



（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－シアノ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（３．４ｍｇ ２０％）は、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノ

ニトリル（実施例３００１）について記載される方法を用いて、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２’－シアノ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｒ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (d, J＝11.4 Hz, 2H), 8.50 (br. s., 1H), 7.76 － 7.70 (m, 1H), 7.61 － 7.54 (m, 2H), 7.34 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 7.21 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.13 (d, J＝9.2 Hz, 1H), 7.01 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.39 － 5.28 (m, 4H), 4.43 (br. s., 1H), 4.27 (d, J＝6.2 Hz, 2H), 4.08 (br. s., 2H), 3.72 (d, J＝11.7 Hz, 1H), 3.63 (d, J＝11.7 Hz, 2H), 3.39－3.07 (m, 5H), 2.27 － 2.00 (m, 3H),2.15 (s, 3H), 1.88 (br. s., 1H), 1.30 (s, 3H).

【０７３７】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

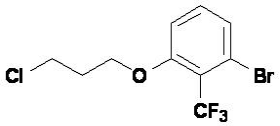
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝1.677分、ESI m/z 740 (M＋H), 738 (M－H)

LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝1.344分、ESI m/z 740 (M＋H), 738 (M－H)

【０７３８】

中間体：１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）－２－（トリフルオロメチル）ベンゼン

【化６１０】

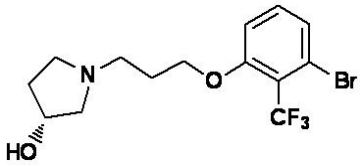


１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）－２－（トリフルオロメチル）ベンゼン（５６０ｍｇ、８５％）は、１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）ベンゼンについて記載される方法を用いて、３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノールおよび１－ブロモ－３－クロロプロパンから合成した。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 7.37 － 7.26 (m, 2H), 7.00 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 4.21 (t, J＝5.52 Hz, 2H), 3.79 (t, J＝6.3 Hz, 2H), 2.29 (quin, J＝5.9 Hz, 2H).

【０７３９】

中間体：（Ｒ）－１－（３－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）プロピル）ピロリジン－３－オール

【化６１１】

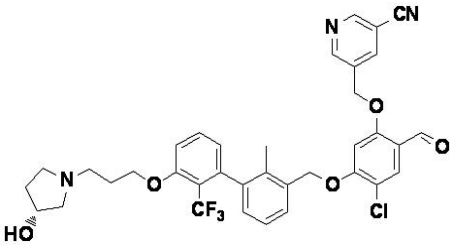


１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）－２－（トリフルオロメチル）ベンゼン（５６０ｍｇ、１．７６４ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌ塩（３２７ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（３６６ｍｇ、２．６５ｍｍｏｌ）、およびヨウ化ナトリウム（２６４ｍｇ、１．７６４ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の攪拌混合物を、８０℃で１６時間加熱した。溶媒を留去した。残留物をＥｔＯＡｃおよび水に分配した。水層を酢酸エチルで１度抽出した。有機抽出物を合わせて、ブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過で除き、溶媒を真空で留去した。得られた粗生成物（６４０ｍｇ、９９％）を、さらに精製を行うことなく次のステップに用いた。^{1}H NMR (400MHz, メタノール－d_4) δ 7.49 － 7.32 (m, 2H), 7.27 － 7.16 (m, 1H), 4.39 (br. s., 1H), 4.25 － 4.11 (m, 2H), 3.41 － 3.30 (m, 2H), 2.96 － 2.48 (m, 4H), 2.25 － 2.11 (m, 1H), 2.04 (br. s., 2H), 1.76 (br. s., 1H).

【０７４０】

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

【化６１２】



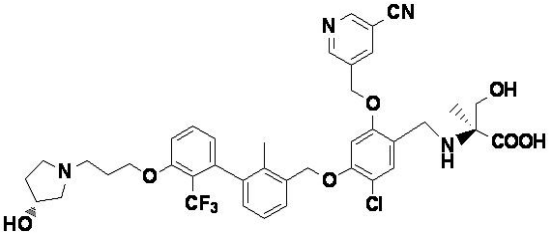
（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－２’－（トリフルオロメチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１７０ｍｇ、６５％）は、５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルについて記載される方法を用いて、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｒ）－１－（３－（３－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）プロピル）ピロリジン－３－オールから合成した。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 10.29 (s, 1H), 8.92 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.90 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.50 (t, J＝7.8 Hz, 1H), 7.40 (d, J＝7.8 Hz, 1H), 7.27 － 7.23 (m, 1H), 7.15 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J＝8.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 5.40 － 5.26 (m, 2H), 5.18 － 5.05 (m, 2H), 4.44 － 4.35 (m, 1H), 4.27 － 4.17 (m, 1H), 4.16 － 4.08 (m, 1H), 3.06 － 2.94 (m, 1H), 2.86 － 2.74 (m, 2H), 2.71 (t, J＝7.2 Hz, 1H), 2.17 － 1.98 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.91 － 1.67 (m, 4H).

【０７４１】

実施例３０１１：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イ

ル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－２’－（トリフルオロメチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化６１３】



（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－２’－（トリフルオロメチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（９ｍｇ、２０％）は、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（実施例３００１）について記載される方法を用いて、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－２’－（トリフルオロメチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.04 (d, J＝2.9 Hz, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.65 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.33 － 7.23 (m, 2H), 7.15 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.79 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.40 － 5.27 (m, 4H), 4.45 (br. s., 1H), 4.23 (br. s., 2H), 4.19 － 4.08 (m, 2H), 3.83 － 3.76 (m, 1H), 3.71－3.62 (m, 2H), 3.29 (br. s., 4H), 3.15 (br, s, 1H), 2.17 (br. s., 2H), 2.06 － 1.81 (m, 2H),2.04 (s, 3H), 1.35 (s, 3H).

【０７４２】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

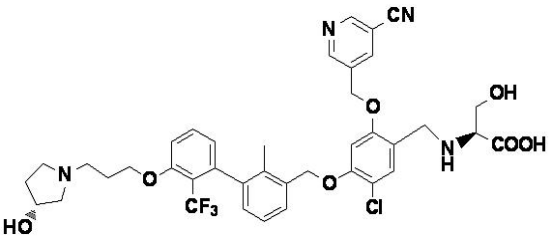
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝1.440分、ESI m/z 783 (M＋H), 781 (M－H)

LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝1.448分、ESI m/z 783 (M＋H), 781 (M－H)

【０７４３】

実施例３０１２：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－２’－（トリフルオロメチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化６１４】



（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－２’－（トリフルオロメチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸（２．９ｍｇ、６％）は、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（実施例３００１）について記載の方法を用いて、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－２’－（トリフルオロメチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシプロパン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；勾配：１５分にわたり、５０－９０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (br. s., 2H), 8.53 (s, 1H), 7.61 (t, J＝8.3 Hz, 1H), 7.53 － 7.47 (m, 2H), 7.32 － 7.21 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.76 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.39 － 5.22 (m, 4H), 4.18 (d, J＝5.5 Hz, 3H), 4.01 － 3.91 (m, 2H), 3.72－3.53 (m, 3H), 3.14 － 3.08 (m, 1H), 2.73 － 2.68 (m, 1H), 2.58 (dt, J＝12.9, 6.6 Hz, 3H), 2.44 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 2.34 (d, J＝9.5 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (dd, J＝13.0, 7.2 Hz, 1H), 1.93－1.84 (m, 1H), 1.55 (br, s, 1H).

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

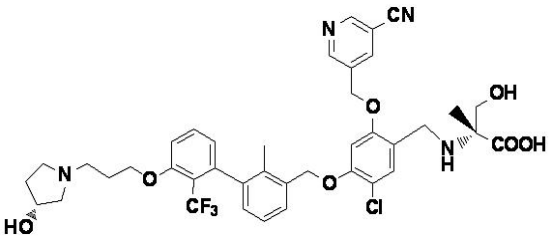
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝1.787分、ESI m/z 769 (M＋H), 767 (M－H)

LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝1.398分、ESI m/z 769 (M＋H)

【０７４４】

実施例３０１３：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－２’－（トリフルオロメチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化６１５】



（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－２’－（トリフルオロメチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（６．６ｍｇ、１４％）は、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（実施例３００１）について記載される方法を用いて、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－２’－（トリフルオロメチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｒ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.61 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.32 － 7.22 (m, 2H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.75 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.38 － 5.23 (m, 4H), 4.23 － 4.12 (m, 4H), 3.95 － 3.90 (m, 2H), 3.63 － 3.47 (m, 2H), 2.70 (dd, J＝9.4, 6.4 Hz, 1H), 2.63 － 2.55 (m, 3H), 2.43 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 2.33 (d, J＝6.6 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (dd, J＝13.2, 6.6 Hz, 1H), 1.92 － 1.83 (m, 1H), 1.54 (br, s, 1H), 1.22 (s, 3H).

【０７４５】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

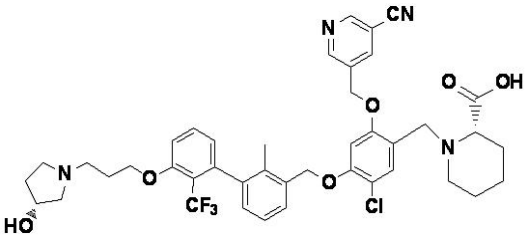
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝1.404分、ESI m/z 783 (M＋H), 781 (M－H)

LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝1.422分、ESI m/z 783 (M＋H)

【０７４６】

実施例３０１４：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－２’－（トリフルオロメチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化６１６】

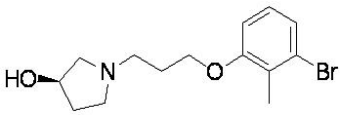


（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－２’－（トリフルオロメチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（１７．３ｍｇ、３５％）は、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（実施例３００１）について記載される方法を用いて、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－２’－（トリフルオロメチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝8.8 Hz, 2H), 8.46 (br. s., 1H), 7.65 － 7.57 (m, 1H), 7.49 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.43 (br. s., 1H), 7.32 － 7.22 (m, 2H), 7.14 － 7.05 (m, 2H), 6.75 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 5.32 (br. s., 2H), 5.29 － 5.20 (m, 2H), 4.23 － 4.11 (m, 4H), 3.80 (d, J＝12.5 Hz, 1H), 3.62 (d, J＝14.7 Hz, 1H), 3.12 (br. s., 1H), 2.89 (br. s., 1H), 2.70 (br. s.,1H), 2.56 (br. s., 3H), 2.42 (br. s., 1H), 2.39 － 2.24 (m, 3H), 2.13 (s, 1H), 2.03 (br. s., 3H), 1.99 (d, J＝13.9 Hz, 1H), 1.84 － 1.65 (m, 2H), 1.49 (br. s., 3H), 1.36 (br. s., 1H).

【０７４７】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１

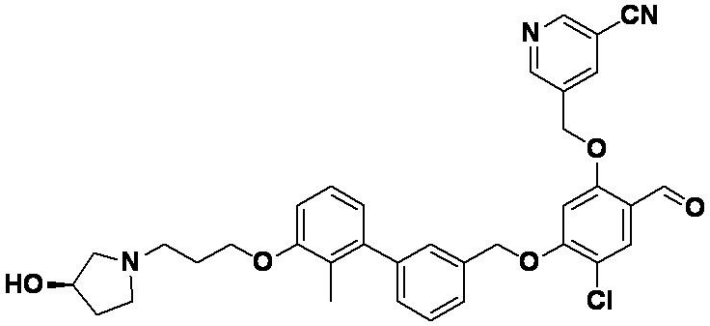
．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝1.743分、ESI m/z 793 (M＋H), 791 (M－H)
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝1.494分、ESI m/z 793 (M＋H), 791 (M－H)
【０７４８】
中間体：（Ｒ）－１－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピロリジン－３－オール
【化６１７】



３－ブロモ－２－メチルフェノール（２ｇ、１０．６９ｍｍｏｌ、１当量）のＤＭＦ（３０ｍＬ）中の溶液に、１－ブロモ－３－クロロプロパン（１．０５２ｍＬ、１０．６９ｍｍｏｌ、１当量）およびK_2CO_3（１．７７３ｇ、１２．８３ｍｍｏｌ、１．２当量）を加えた。反応混合物を５０℃で１６時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を飽和ＮａＨＣＯ$_3$、水、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、次いで濃縮した。粗生成物を、０－２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの２０カラム体積を用いて、シリカゲルクロマトグラフィー（２２０ｇ Ｉｓｃｏカートリッジ）で精製し、２．１６ｇ（４０％）の１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）－２－メチルベンゼンおよび１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルベンゼンの混合物を、無色の油状物として得た。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.20 － 7.15 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 6.80 (m, 1H), 4.12 (m, 2H), 3.77 (t, J = 6.2 Hz, 1.70H), 3.63 (t, J = 6.2 Hz, 0.30H), 2.36 － 2.23 (m, 5H).
【０７４９】
密閉したチューブに、（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン ＨＣｌ塩（１．１５３ｇ、９．３３ｍｍｏｌ、１．５当量）、ＤＭＦ（２０ｍＬ）、前記で合成した１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）－２－メチルベンゼン／１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルベンゼンの混合物（２．０５ｇ、６．２２ｍｍｏｌ）、ヨウ化ナトリウム（１．３９９ｇ、９．３３ｍｍｏｌ、１．５当量）、およびK_2CO_3（２．１５０ｇ、１５．５６ｍｍｏｌ、２．５当量）を加えた。容器を密閉し、混合物を５０℃で一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、留去してペーストを得た。混合物を３０ｍＬのＤＣＭに取り込み、１０ｍＬの水で３回および、次いでブラインで洗浄した。有機層を無水Na_2SO_4で乾燥させて、濾過し、濃縮した。得られた残留物を１０ｍＬのメタノールで希釈し、次いで、Ｗａｔｅｒｓ ５ｇ ＭＣＸ カートリッジを通した。カートリッジに２０ｍＬのメタノールを流し、生成物を２０ｍＬのメタノール中の２Ｍアンモニアで溶出した。２Ｍアンモニア溶液を蒸発させて、１．１５ｇ（５９％）の（Ｒ）－１－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピロリジン－３－オールを淡黄色の粉状物として得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.22 － 7.17 (m, 1H), 7.12 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 6.99 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 5.51 (d, J＝3.8 Hz, 1H), 4.46 － 4.37 (m, 1H), 4.08 (t, J＝6.0 Hz, 2H), 3.32 － 3.24 (m, 5H), 3.17 (d, J＝4.4 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.22 － 2.13 (m, 3H), 1.90 (m, 1H).LCMS 保持時間 ＝ 1.328分、m/z 316.2 (M＋H)．ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２×５０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。
【０７５０】
中間体：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒ

ドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化６１８】

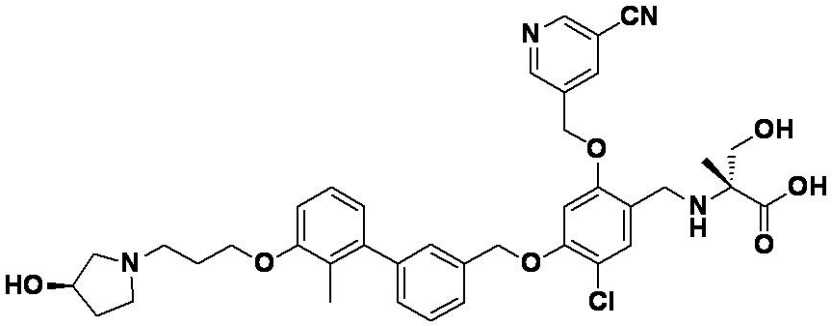


密閉したチューブに、テトラヒドロフラン（５ｍＬ）、水（１ｍＬ）、リン酸三カリウム（８３ｍｇ、０．３９１ｍｍｏｌ、３当量）、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（８２．２ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－１－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピロリジン－３－オール（５７．３ｍｇ、０．１８２ｍｍｏｌ、１．４当量）、および第二世代ＸＰｈｏｓ触媒前駆体（３．０８ｍｇ、３．９１μｍｏｌ、０．０３当量）を加えた。容器を密閉して、混合物を窒素で５分間脱気／通気して、次いで８０℃で１６時間攪拌した。反応混合物を冷却し、得られた粗生成物をＥｔＯＡｃおよび水で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、珪藻土（セライト（登録商標））で濾過し、留去して、黄色の油状物を得た。得られた残留物を１５ｍＬのメタノールに取り込み、Ｗａｔｅｒｓ ＭＣＸ カートリッジ（５ｇ、３５ｃｃ）に通した。カートリッジに５０ｍＬのメタノールを通し、次いで、生成物を５０ｍＬの２Ｍアンモニアのメタノール溶液で溶出して、８０．８ｍｇ（収率７３％）の（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルを黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (400MHz, THF－d_8) δ 10.28 (s, 1H), 8.93 － 8.89 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49 － 7.40 (m, 1H), 7.33 － 7.22 (m, 1H), 7.18 － 7.11 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 － 6.95 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.79 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.27 － 4.16 (m, 1H), 4.13 － 4.00 (m, 2H), 2.74 － 2.57 (m, 2H), 2.48 － 2.36 (m, 2H), 2.19 (m, 2H), 2.10 (s, 3 H), 2.08 － 1.88 (m, 3H), 1.61 (m, 1H).LCMS 保持時間 ＝ 2.147分、m/z 612.4 (M＋H), 615.4 (M＋H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２×５０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。

【０７５１】

実施例３０１５：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化６１９】



小さいバイアルに、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（４９．４ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（１．４ｍＬ）、酢酸（０．１４０ｍＬ）、２－メチル－Ｄ－セリン（１７．３０ｍｇ、０．１４５ｍｍｏｌ、２．５当量）、およびボラン－２－ピコリン錯体（７．４６ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ、１．２当量）を加えた。バイアルを密閉して、混合物を室温で一晩振盪した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは、１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水および移動相Ｂは、１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、３０分にわたり、１５－６０％Ｂの勾配、５分間１００％Ｂで保持、２０ｍＬ／分の流速。物質を以下の条件を用いてさらに、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは、０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水および移動相Ｂは、０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、１５分にわたり、２０－６０％Ｂの勾配、５分間１００％Ｂで保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は６．０ｍｇ（１３％）であり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は１００％であった。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 8.98 (br. s., 2H), 8.44 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 － 7.40 (m, 2H), 7.29 (s, 1H), 7.26 － 7.16 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.95 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.81 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.40 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.43 (m.、1H), 4.05 (m, 4H), 3.76 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.13 (m, 1H), 2.93 (m, 3H), 2.15 (m, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.34 － 1.21 (m, 4H).

【０７５２】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

分析条件１：保持時間 ＝ 1.416 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 716.0 (M＋H)

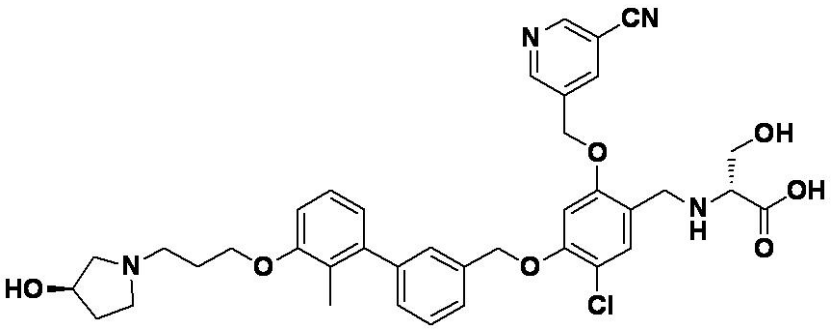
分析条件２：保持時間 ＝ 1.392 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 716.0 (M＋H)

【０７５３】

実施例３０１６：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イ

ル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化６２０】



（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸は、実施例３０１５と同様の方法で合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水および移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、３０分にわたり、１５－６０％Ｂの勾配、５分間１００％Ｂで保持、２０ｍＬ／分の流速。物質をさらに、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水および移動相Ｂは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、２５分にわたり、１０－５０％Ｂの勾配、５分間１００％Ｂで保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は７．１ｍｇ（１５．０％）であり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は１００％である。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 － 7.41 (m, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.30 － 7.19 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.97 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.82 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.30 (m, 2H), 4.44 (m, 1H), 4.15 (m, 2H), 4.08 (t, J＝5.7 Hz, 2H), 3.87 － 3.74 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 3.34 (m, 3H), 3.29 － 3.21 (m, 1H), 2.83 (s, 2H), 2.16 (m, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.91 (m, 1H).

【０７５４】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

分析条件１：保持時間 ＝ 1.393 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 702.0 (M＋H)

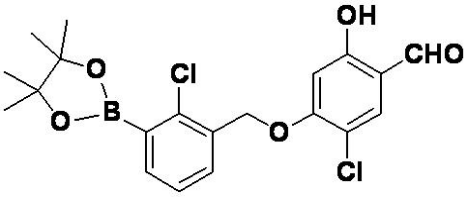
分析条件２：保持時間 ＝ 1.398 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 702.0 (M＋H)

【０７５５】

中間体：５－クロロ－４－（（２－クロロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１

，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）－２－ヒドロキシベンズアルデヒド

【化６２１】

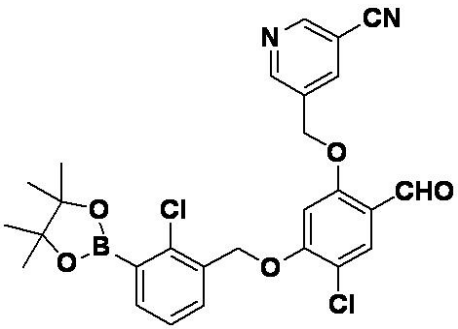


ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（２１９ｍｇ、１．０８４ｍｍｏｌ、１．２当量）のテトラヒドロフラン（２ｍＬ）溶液を滴下して、（２－クロロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）メタノール（２４２ｍｇ、０．９０３ｍｍｏｌ、１当量）、５－クロロ－２，４－ジヒドロキシベンズアルデヒド（１８７ｍｇ、１．０８４ｍｍｏｌ、１．２当量）、およびトリフェニルホスフィン（２８４ｍｇ、１．０８４ｍｍｏｌ、１．２当量）のテトラヒドロフラン（６ｍＬ）溶液に、０℃で加えた。得られた黄色の溶液を室温まで消音させて、窒素下で一晩攪拌した。溶媒を留去して、残留物を、０から２５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの２０カラム体積を用いて、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｉｓｃｏ ８０ｇ カートリッジ）で精製し、１４０ｍｇ（３３％）の５－クロロ－４－（（２－クロロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）－２－ヒドロキシベンズアルデヒドの白色の固形物を得た。LCMS 保持時間 ＝ 2.187分、m/z 423.2 (M+H), 426.2 (M+H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２×５０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。

【０７５６】

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

【化６２２】



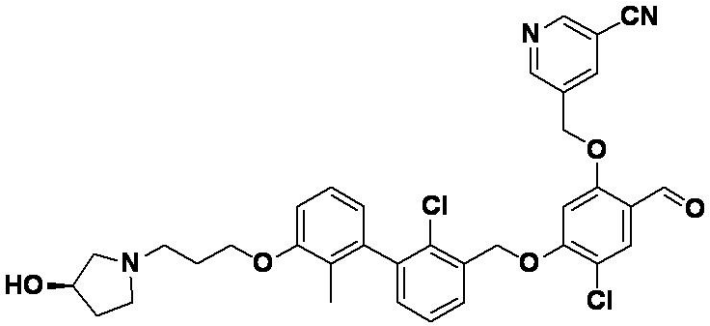
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の５－クロロ－４－（（２－クロロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（１４０ｍｇ、０．３３１ｍｍｏｌ）に、炭酸セシウム（１５６ｍｇ、０．４８０ｍｍｏｌ、１．４５当量）、および５－（クロロメチル）ニコチノニトリル（６５．６ｍｇ、０．４３０ｍｍｏｌ、１．３当量）を加えた。フラスコを密閉して、混合物を室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残留物をジクロロメタンおよび水で希釈し

た。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過して濃縮した。得られた残留物を、０から６０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンの２０カラム体積を用いて、シリカゲルクロマトグラフィー（Ｉｓｃｏ ４０ｇ カートリッジ）で精製し、５３．２ｍｇ（３０％）の５－（（４－クロロ－５－（（２－クロロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルを白色の固形物として得た。^{1}H NMR (400MHz, THF－d_8) δ 10.29 (s, 1H), 8.94 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.30 (t, J＝2.0 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.33 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.41 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 1.42 － 1.30 (m, 12H). LCMS 保持時間 ＝ 2.212分、m/z 539.3 (M＋H), 542.2 (M＋H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２×５０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。

【０７５７】

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

【化６２３】



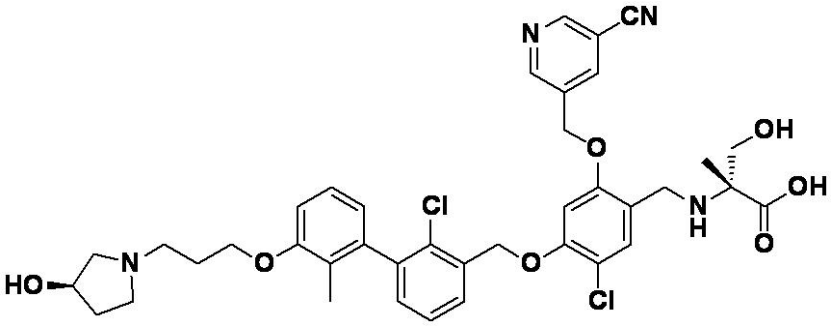
密閉したチューブに、テトラヒドロフラン（３ｍＬ）、水（６００μＬ）、リン酸三カリウム（６２．８ｍｇ、０．２９６ｍｍｏｌ、３当量）、５－（（４－クロロ－５－（（２－クロロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（５３．２ｍｇ、０．０９９ｍｍｏｌ、１当量）、（Ｒ）－１－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピロリジン－３－オール（４３．４ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ、１．４当量）、および第二世代ＸＰｈｏｓ触媒前駆体（２．３３ｍｇ、２．９６μｍｏｌ、０．０３当量）を加えた。容器を密閉して、混合物を窒素で５分間、脱気／通気し、次いで、８０℃で１６時間攪拌した。反応混合物を冷却し、得られた粗生成物をＥｔＯＡｃおよび水で希釈し、抽出した。有機抽出物をブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、珪藻土（セライト（登録商標））で濾過し、留去して、黄色の油状物を得た。得られた残留物を１５ｍＬのメタノールに取り込み、Ｗａｔｅｒｓ ＭＣＸ カートリッジ（５ｇ、３５ｃｃ）を通した。カートリッジに５０ｍＬのメタノールを通し、次いで、生成物を５０ｍＬの２Ｍアンモニアのメタノール溶液で希釈し、４６．９ｍｇ（収率７４％）の（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルを黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (400MHz, THF－d_8) δ 10.30 (s, 1H), 8.93 － 8.88 (m, 2H), 8.27 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.33 － 7.22 (m, 1H), 7.18 － 7.11 (m, 1H), 7.08 (s

, 1H), 7.02 － 6.95 (m, 2H), 6.88 (m, 1H), 6.70 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.20 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 2.74 － 2.57 (m, 2H), 2.40 (m, 2H), 2.28 (s, 3 H), 2.19 (m, 2H), 2.02 － 1.90 (m, 3H), 1.60 (m, 1H). LCMS 保持時間＝ 1.648分、m/z 646.4 (M＋H), 649.3 (M ＋H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２×５０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。

【０７５８】

実施例３０１７：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（２－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化６２４】



小さなバイアルに、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－５－（（２－クロロ－３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（４６．９ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ、１当量）、ＤＭＦ（１．４ｍＬ）、酢酸（０．１４０ｍＬ）、２－メチル－Ｄ－セリン（１２．９６ｍｇ、０．１０９ｍｍｏｌ、２．５当量）、およびボラン－２－ピコリン錯体（５．５９ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ、１．２当量）を加えた。バイアルを密閉して、混合物を室温で一晩振盪した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水、移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水、２０分にわたり、５０－９０％Ｂの勾配、５分間１００％Ｂで保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は３ｍｇ（８％）であり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は８９％であった。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (m, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.09 (s,1H), 6.99 (m, 1H), 6.72 (m, 1H), 5.35 (m, 4H), 4.18 (m, 1H), 4.05 (m, 2H), 3.90 (m, 3H), 3.56 (m, 2H), 2.71 (m, 1H), 2.57 (m, 2H), 2.44 (m, 1H), 2.34 (m, 1H), 1.95 (m, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.53 (m, 1H), 1.20 (s, 3H).

【０７５９】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

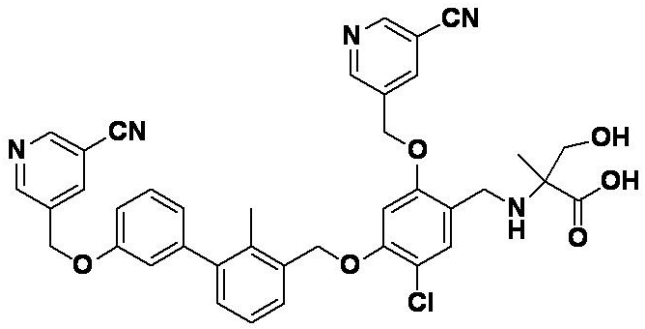
注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで

保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。
分析条件１: 保持時間 ＝ 1.660 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 750.0 (M＋H)
分析条件２: 保持時間 ＝ 1.421 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 750.1 (M＋H)

【０７６０】

実施例３０１８：２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化６２５】

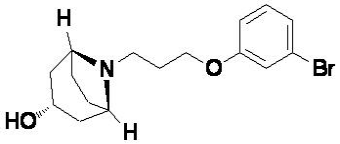


バイアルに、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）、ラセミ体の２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（１９．８２ｍｇ、０．１６６ｍｍｏｌ）、５－（（４－クロロ－５－（（３’－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（４０ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）、およびボラン－２－ピコリン錯体（８．５４ｍｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルを密閉して、混合物を室温で一晩攪拌した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水および移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、１５分にわたり、３５－７５％Ｂの勾配、５分間１００％Ｂで保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、１０．３ｍｇ（収率２１％、９５％ＵＶ純度）のラセミ体の２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 8.99 (m, 4H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.40 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.31 － 7.24 (m, 1H), 7.20 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.09 － 7.03 (m, 1H), 6.96 (br. s., 1H), 6.91 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.27 (m, 4H), 3.97 (s, 2H), 3.63 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 3.54 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.23 (s, 3H).

【０７６１】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。
注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで

保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。
分析条件1: 保持時間 ＝ 1.76 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 704.1 (M＋H), 705.4 (M＋H).
分析条件2: 保持時間 ＝ 2.72 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 704.3 (M＋H), 705.4 (M＋H).
【０７６２】
中間体：（１Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－８－（３－（３－ブロモフェノキシ）プロピル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－オール
【化６２６】



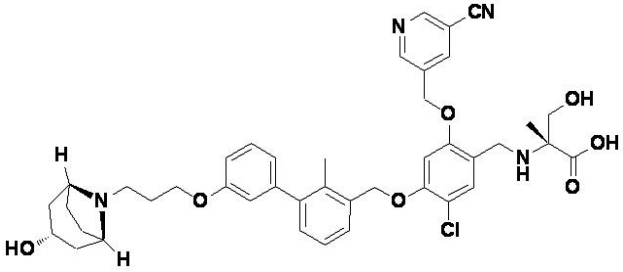
３－ブロモフェノール（１ｇ、５．７８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中の溶液に、１－ブロモ－３－クロロプロパン（０．５６９ｍＬ、５．７８ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（０．９５９ｇ、６．９４ｍｍｏｌ、１．２当量）を加えた。反応混合物を５０℃で１９時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機溶液を、飽和$NaHCO_3$、水、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗生成物を、０－２０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの２０カラム体積を用いて、シリカゲル（２２０ｇ Ｉｓｃｏ カートリッジ）で精製し、１．２４ｇ（８６％）の１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）ベンゼンおよび１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）ベンゼンの混合物を無色の油状物として得た。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 7.19 － 7.05 (m, 3H), 6.89 － 6.82 (m, 1H), 4.14 － 4.08 (m, 2H), 3.74 (t, J ＝ 6.4 Hz, 1.60H), 3.60 (t, J ＝ 6.4 Hz, 0.40H), 2.32 (m, 0.40H), 2.24 (m, 1.60H).
【０７６３】
密閉したチューブに、ノルトロピン（０．６３２ｇ、４．９７ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（４９．７ｍｌ）、１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）ベンゼン（１．２４ｇ、４．９７ｍｍｏｌ、前記で得られた混合物を用いて、クロロプロポキシが主化合物であると推定された）、ヨウ化ナトリウム（１．１１７ｇ、７．４５ｍｍｏｌ、１．５当量）、および炭酸カリウム（１．７１７ｇ、１２．４２ｍｍｏｌ、２．５当量）を加えた。容器を密閉して、混合物を５０℃で一晩攪拌した。混合物を室温に冷却し、ペーストになるまで留去した。混合物を３０ｍＬのＥｔＯＡｃに取り込み、１０ｍＬの水で３回、ブラインで洗浄し、無水Na_2SO_4で乾燥させ、濾過し、濃縮した。得られた残留物を１０ｍＬのメタノールで希釈し、次いで、Ｗａｔｅｒｓ ５ｇ ＭＣＸ カートリッジに通した。カートリッジに２０ｍＬのメタノールを通し、生成物を２０ｍＬの２Ｍアンモニアのメタノール溶液で溶出した。２Ｍのアンモニア溶液を蒸発させて、０．８３５ｇ（４２％）の（１Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－８－（３－（３－ブロモフェノキシ）プロピル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－オールを黄褐色の油状物として得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.27 － 7.20 (m, 1H), 7.15 － 7.12 (m, 1H), 7.12 － 7.08 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 4.25 (d, J＝1.6 Hz, 1H), 4.05 (t, J＝6.4 Hz, 2H), 3.80 (t, J＝4.6 Hz, 1H), 3.18 (m, 1H), 3.06 (m, 2H), 2.38 (t, J＝6.9 Hz, 2H), 2.05 － 1.99 (m, 2H), 1.86 (dt, J＝13.9, 4.2 Hz, 2H), 1.83 － 1.73 (m, 2H), 1.54 (m, 2H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸

／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。 LCMS 保持時間 ＝ 1.285分.、m/z 341.2 (M＋H).

【０７６４】

実施例３０１９：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（１Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－３－ヒドロキシ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化６２７】



（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（１Ｒ，３Ｒ，５Ｓ）－３－ヒドロキシ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸は、実施例３０１５と同様の方法で合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水および移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、１５分にわたり、２０－６０％Ｂの勾配、５分間１００％Ｂで保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１５．８ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９９％であった。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.35 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.21 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 6.94 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.82 (s, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.07 (t, J＝6.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.80 (m, 1H), 3.59 (d, J＝11.0 Hz, 1H), 3.51 (d, J＝11.0 Hz, 1H), 3.21 (m, 2H), 2.54 (m, 2H), 2.23 (s, 3H), 2.07 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.88 － 1.77 (m, 4H), 1.58 (d, J＝13.6 Hz, 2H), 1.22 (s, 3H).

【０７６５】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

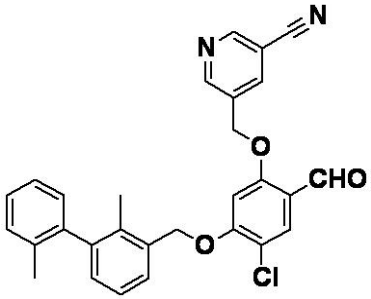
分析条件１：保持時間 ＝ 1.686 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 756.1 (M＋H)

分析条件２：保持時間 ＝ 1.429 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 756.1 (M＋H)

【０７６６】

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

【化６２８】

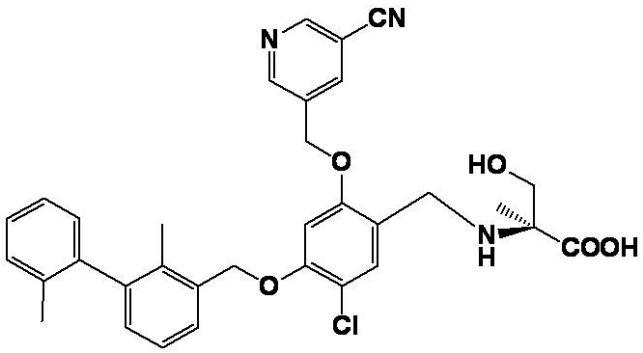


５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（９８．８ｍｇ、７０％）は、５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルについて記載の方法を用いて、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび１－ブロモ－２－メチルベンゼンから合成した。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 10.30 (s, 1H), 8.93 (t, J＝1.5 Hz, 2H), 8.12 (t, J＝2.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.47 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 7.36 － 7.23 (m, 4H), 7.20 (dd, J＝7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.13 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 2.12 (s, 3H), 2.07 (s, 3H).

【０７６７】

実施例３０２０：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化６２９】



（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（６．４ｍｇ、２１％）は、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（実施例３００１）について記載の方法を用いて、５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メ

チルプロパン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、３５－７５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.35 － 7.23 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (t, J＝6.8 Hz, 2H), 5.35(s, 2H), 5.25 (s, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.58 (d, J＝11.0 Hz, 1H), 3.51 (d, J＝11.0 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

【０７６８】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

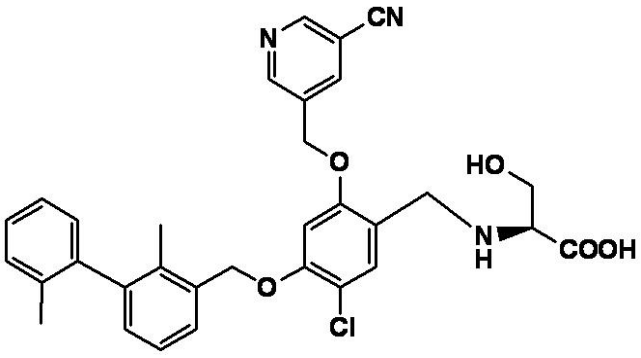
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝2.463分、ESI m/z 586 (M ＋ 1), 584(M－1)

LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝2.040分、ESI m/z 586 (M ＋ 1), 584(M－1)

【０７６９】

実施例３０２１：（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化６３０】



（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸（４．６ｍｇ、１５％）は、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（実施例３００１）について記載の方法を用いて、５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシプロパン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：Ｘ

Ｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで７分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (br. s., 2H), 8.53 (s, 1H), 7.52 － 7.48 (m, 2H), 7.34 － 7.24 (m, 4H), 7.15 (s, 1H),47.12 － 7.07 (m, 2H), 5.28 － 5.27 (m, 4H), 3.98 － 3.90 (m, 2H), 3.65 － 3.62 (m, 1H), 3.62 － 3.57 (m, 1H), 3.12 － 3.07 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.91 (s, 3H).

【０７７０】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

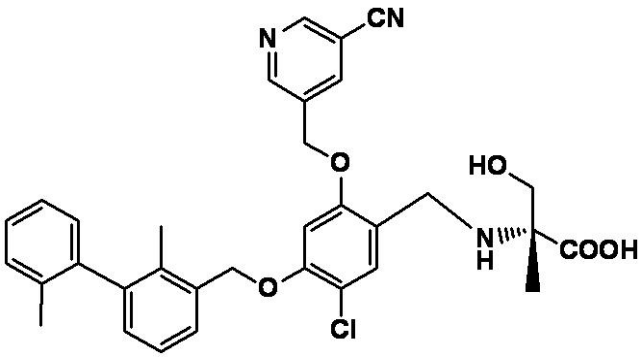
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝2.151分、ESI m/z 572 (M ＋ 1), 570(M－1)

LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝1.998分、ESI m/z 572 (M ＋ 1), 570(M－1)

【０７７１】

実施例３０２２：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化６３１】



（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（７．５ｍｇ、２５％）は、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（実施例３００１）について記載された方法を用いて、５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｒ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸から得た。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１

０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、３５－７５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.35－7.24 (m, 4H), 7.14 (s, 1H), 7.09 (t, J＝6.8 Hz, 2H), 5.36 (s,2H), 5.30 (br. s., 2H), 3.92 (s, 2H), 3.59 (d, J＝11.4Hz, 1H), 3.51 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

【０７７２】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

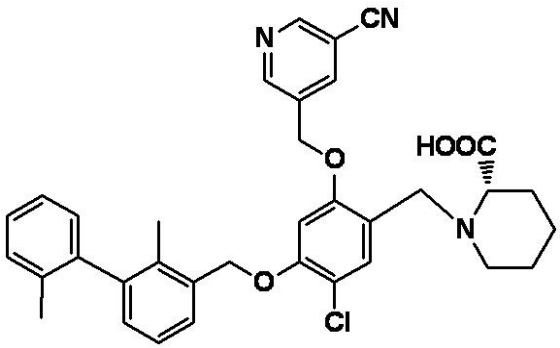
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝2.211分、ESI m/z 586 (M ＋ 1), 584(M－1)

LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝2.025分、ESI m/z 586 (M ＋ 1), 584(M－1)

【０７７３】

実施例３０２３：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化６３２】



（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（７．７ｍｇ、２５％）は、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（実施例３００１）について記載の方法を用いて、５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、４５－８５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥さ

せた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝8.4 Hz, 2H), 8.47 (s, 1H), 7.50 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.35 － 7.22 (m, 4H), 7.15 － 7.05 (m, 3H), 5.39 － 5.22 (m, 4H), 3.81 － 3.73 (m, 1H), 3.60 (br. s., 1H), 3.14 (br. s., 1H), 2.90 (br, s, 1H), 2.28 (br. s., 1H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (s, 3H), 1.85 － 1.66 (m, 2H), 1.49 (br. s., 3H), 1.37 (br. s., 1H).

【０７７４】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ

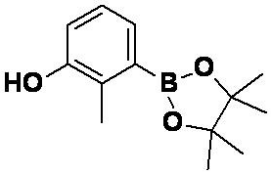
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝2.217分、ESI m/z 596 (M ＋ 1), 594 (M－1)

LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝2.094分、ESI m/z 596 (M ＋ 1), 594 (M－1).

【０７７５】

中間体：２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノール

【化６３３】



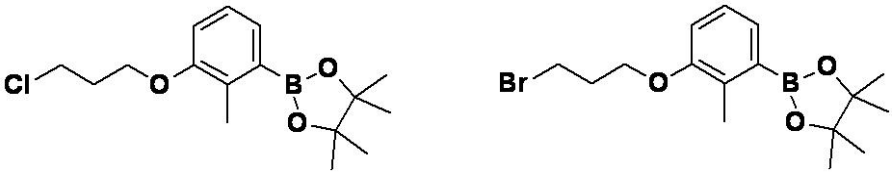
密閉したチューブに、ジオキサン（１５．０ｍｌ）中の３－ブロモ－２－メチルフェノール（５０１ｍｇ、２．６８ｍｍｏｌ）を、酢酸カリウム（７８９ｍｇ、８．０４ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（１０８９ｍｇ、４．２９ｍｍｏｌ）および［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（２５５ｍｇ、０．３４８ｍｍｏｌ）と共に加えた。容器を密閉し、内容物を窒素×３で排気／通気し、次いで、９０℃で２４時間加熱した。揮発性物質を窒素気流の下で留去した。得られた残留物を３０ｍＬの酢酸エチルで希釈し、珪藻土（セライト（登録商標））に通し、ベッドを次いで、２×１０ｍＬの酢酸エチルで洗浄した。濾液を合わせて、１０ｍＬの水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、次いで、暗色の油状固形物になるまで留去した。精製は、４０ｇ Ｔｈｏｍｓｏｎ シリカゲルカートリッジ、２０カラム体積の０－９％ＭｅＯＨ／ＤＣＭを用いて実行したカラムクロマトグラフィーを用いて行い、収率９６％の２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノールを淡褐色の固形物として得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.19 (s, 1H), 7.06 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.97 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 6.87 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 2.29 (s, 3H), 1.33 － 1.25 (m, 12H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分で０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間１ｍＬ／分の流速で保持。LCMS 保持時

間 ＝ 1.650 分., m/z 235.2 (M＋H).

【０７７６】

中間体：２－（３－（３－クロロプロポキシ）－２－メチルフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランおよび２－（３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン

【化６３４】

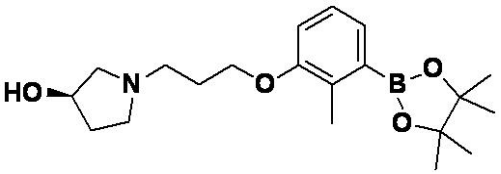


２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノール（７０７ｍｇ、２．５７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８ｍＬ）中の混合物に、炭酸カリウム（４２６ｍｇ、３．０８ｍｍｏｌ）および１－ブロモ－３－クロロプロパン（０．２５３ｍＬ、２．５７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物に、１当量の１－ブロモ－３－クロロプロパン（０．２５３ｍＬ、２．５７ｍｍｏｌ）、０．５当量（１７８ｍｇｓ、１．２９ｍｍｏｌ）の炭酸カリウムを加えて、攪拌を室温で４日間継続した。得られた生成物を５０ｍＬのＤＣＭに取り込み、５ｍＬの水、２０ｍＬのブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、窒素気流の下で留去した。粗製の暗色の油状生成物を、２０カラム体積の０から２０％酢酸エチル／ヘキサンを用いて、４０ｇ Ｉｓｃｏ シリカゲルカートリッジで精製し、２－（３－（３－クロロプロポキシ）－２－メチルフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランおよび２－（３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロランの混合物を無色透明の油状物（５５％収率）として得た。^{1}H NMR (500MHz, CDCl3) δ 7.37 (m, 1H), 7.15 (t, J＝8.0 Hz, 1H), 6.94 (dd, J＝7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.11 (m, 2H), 3.79 (t, J＝6.5 Hz, 1.8H), 3.65 (t, J＝6.5 Hz, 0.2H), 2.43 (s, 3H), 2.27 (quin, J＝6.1 Hz, 2H), 1.36 (s, 12H).

【０７７７】

中間体：（Ｒ）－１－（３－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロピル）ピロリジン－３－オール

【化６３５】



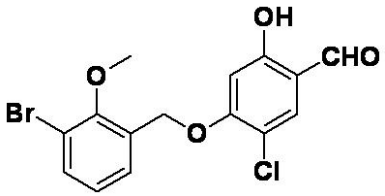
密閉したフラスコに、（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン塩酸塩（２２３ｍｇ、１．８０４ｍｍｏｌ、１．３当量）、２－（３－（３－クロロプロポキシ）－２－メチルフェニル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（５７４．７ｍｇ、１．３８８ｍｍｏｌ、前記で得られた混合物を用いて、クロロプロポキシが主化合物であると推定された）、ＤＭＦ（８ｍＬ）、ヨウ化ナトリウム（３１２ｍｇ、２．０８１ｍｍｏｌ、１．５当量）、および炭酸カリウム（４７９ｍｇ、３．４７ｍｍｏｌ、２．５当量）を加えた。フラスコを密閉して、混合物を５０℃で一晩攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン塩酸塩（２２３ｍｇ、１．８０４ｍｍｏｌ、１．３当量）を、炭酸カリウム（４７９ｍｇ、３．４７ｍｍｏｌ、２．５当量）、およ

びヨウ化ナトリウム（３１２ｍｇ、２．０８１ｍｍｏｌ、１．５当量）と共に加えた。混合物を５０℃で一晩加熱した。粗生成物を７０ｍＬのＤＣＭで希釈し、１０ｍＬの水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、窒素気流の下で一晩留去した。粗製の油状物を１０ｍＬのメタノールに取り込み、５ｇのＳＣＸ（強カチオン交換）樹脂を通した。樹脂を５０ｍＬのメタノールで洗浄した。目的の生成物を次いで、５０ｍＬの２Ｍ NH_3 のメタノール溶液で溶出した。揮発性物質を蒸発させて、３２０ｍｇｓ（収率６０％）の（Ｒ）－１－（３－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロピル）ピロリジン－３－オールを淡黄色の濃い粘性の油状物として得た。^{1}H NMR (500MHz, CDCl3) δ 7.34 (dd, J＝7.5, 1.0 Hz, 1H), 7.17 － 7.11 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 6.91 (dd, J＝7.5, 1.0 Hz, 1H), 4.38 － 4.29 (m, 1H), 4.05 － 3.97 (m, 2H), 2.91 (m, 1H), 2.75 － 2.63 (m, 2H), 2.58 － 2.45 (m, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.35 － 2.28 (m, 1H), 2.24 － 2.15 (m, 1H), 2.08 － 1.95 (m, 2H), 1.81 － 1.69 (m, 1H), 1.35 (s, 12H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS 保持時間 ＝ 1.338 分., m/z 362.3 (M＋H).

【０７７８】

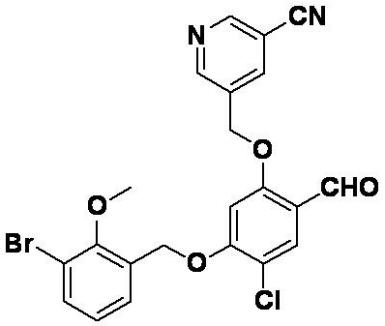
中間体：４－（（３－ブロモ－２－メトキシベンジル）オキシ）－５－クロロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド

【化６３６】

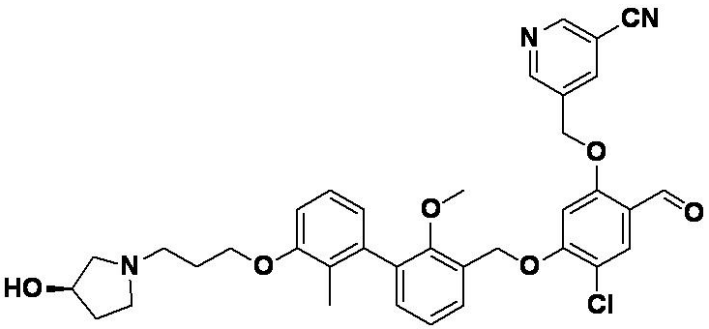


（Ｅ）－ジイソプロピルジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（３３５ｍｇ、１．６５９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（５ｍＬ）中の溶液を、（３－ブロモ－２－メトキシフェニル）メタノール（３００ｍｇ、１．３８２ｍｍｏｌ）、５－クロロ－２，４－ジヒドロキシベンズアルデヒド（２８６ｍｇ、１．６５９ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（４３５ｍｇ、１．６５９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７ｍＬ）中の溶液に、０℃で滴下して加えた。得られた黄色の溶液を室温に昇温させ、窒素下で一晩攪拌した。溶媒を留去し、得られた残留物を酢酸エチルに取り込み、２０カラム体積の０から４０％酢酸エチル／ヘキサンを用いた、９０ｇ Ｔｈｏｍｓｏｎ シリカゲルカートリッジで精製し、収率６０％の４－（（３－ブロモ－２－メトキシベンジル）オキシ）－５－クロロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒドを白色の固形物として得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 10.05 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.69 (dd, J＝7.8、1.6 Hz, 1H), 7.54 (dd, J＝7.8、1.6 Hz, 1H), 7.18 (t, J＝7.8 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 3.85 (s, 3H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍで、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）において得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS 保持時間 ＝ 2.000 分., m/z 373.0 (M＋H).

【０７７９】
中間体：５－（（５－（（３－ブロモ－２－メトキシベンジル）オキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル
【化６３７】



ＤＭＦ（８ｍＬ）中の４－（（３－ブロモ－２－メトキシベンジル）オキシ）－５－クロロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（３１６ｍｇ、０．８５０ｍｍｏｌ）に、５－（クロロメチル）ニコチノニトリル（１６９ｍｇ、１．１０５ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（４０２ｍｇ、１．２３３ｍｍｏｌ）を加えた。フラスコを密閉して、混合物を室温で一晩攪拌した。粗生成物をさらに、７０ｍＬのＤＣＭで希釈し、１０ｍＬの水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、窒素気流下で留去した。得られた固形物を１５ｍＬの水でトリチュレートし、３９０ｍｇの５－（（５－（（３－ブロモ－２－メトキシベンジル）オキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルを淡黄色の固形物（収率８９％）として得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 10.24 (s, 1H), 9.04 (m, 2H), 8.55 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.71 (dd, J＝7.8、1.3 Hz, 1H), 7.60 － 7.56 (m, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.19 (t, J＝7.8 Hz, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 3.87 (s, 3H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS 保持時間 ＝ 1.978 分., m/z 488.0 (M＋H).
【０７８０】
実施例３０２４：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メトキシ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル
【化６３８】



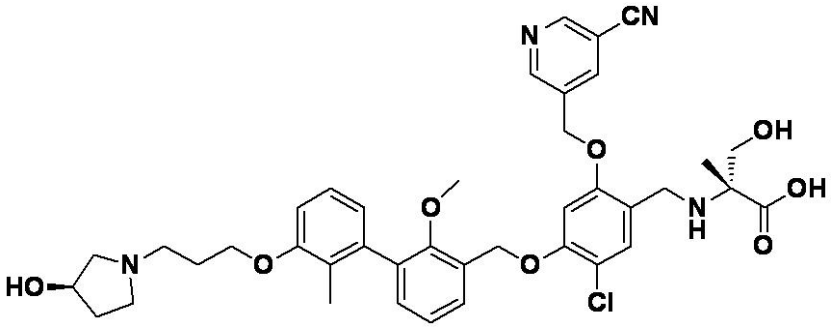
密閉したチューブに、（Ｒ）－１－（３－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テト

ラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロピル）ピロリジン－３－オール（７６ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ）、５－（（５－（（３－ブロモ－２－メトキシベンジル）オキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１０３ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（７ｍＬ）、水（２．３ｍＬ）、リン酸三カリウム（８５ｍｇ、０．４００ｍｍｏｌ）、および第二世代Ｘ－Ｐｈｏｓ触媒前駆体（７．８７ｍｇ、１０．００μｍｏｌ）を加えた。フラスコを密閉して、混合物を窒素で脱気／通気して、次いで、８０℃で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、油状物に濃縮して、５０ｍＬのＤＣＭで希釈し、抽出し、５ｍＬの水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過し、留去して、黄色の油状物を得た。得られた粗生成物を１０ｍＬのメタノールに取り込み、２ｇのＳＣＸ樹脂を通した。生成物を１５ｍＬの２Ｍ NH_3 のメタノール溶液で溶出した。揮発性物質を除去して、不純生成物をさらに、アセトニトリル／水／ＴＦＡを用いたＳｈｉｍａｄｚｕ分取ＨＰＬＣで精製し、ここで、溶媒Ａは１０％アセトニトリル／９０％水／０．１％トリフルオロ酢酸であり、溶媒Ｂは１０％水／９０％アセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸であり、ＸＴＥＲＲＡ ５μｍ Ｃ１８ ３０ｘ１００ｍｍカラム、１５分にわたり、３０－１００％Ｂの勾配、流速４０ｍＬ／分、１０分間保持して、５５ｍｇｓ（収率３０％）の（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メトキシ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルを黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 10.25 (s, 1H), 9.04 (m, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.58 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.31 － 7.18 (m, 4H), 6.98 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.85 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.50 (s., 2H), 5.43 (d, J＝10.6 Hz, 1H), 5.36 (d, J＝10.6 Hz, 1H), 4.18 (br. s., 1H), 4.10 － 3.99 (m, 2H), 2.74 － 2.65 (m, 1H), 2.57 － 2.48 (m, 6H), 2.41 (m, 1H), 2.36 － 2.27 (m, 1H), 2.01 － 1.87 (m, 6H), 1.53 (m, 1H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。 LCMS 保持時間 ＝ 1.575 分., m/z 643.3 (M＋H).

【０７８１】

実施例３０２５：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メトキシ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化６３９】



ネジキャップ式のバイアルに、ＤＭＦ（１ｍｌ）、酢酸（０．１０ｍｌ）、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メトキシ－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３

－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２０ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（９．２８ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）、およびボラン－２－ピコリン錯体（４．０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルを密閉して、混合物を室温で一晩振盪した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水および移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水、２０分にわたり、５０－９０％Ｂの勾配、５分間保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は５．２ｍｇ（２２％）であり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９５％であった。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.57 － 7.48 (m, 2H), 7.29 － 7.14 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.97 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.32 － 5.20 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.11 － 3.97 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.61 － 3.42 (m, 2H), 2.74 － 2.69 (m, 1H), 2.60 － 2.49 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.34 (m, 6H), 1.54 (m, 1H), 1.19 (s, 3H).

【０７８２】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは ０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

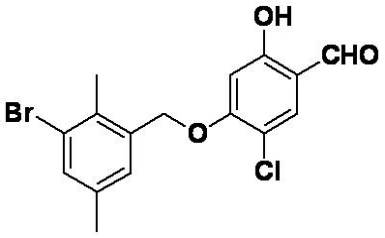
分析条件１: 保持時間 ＝ 1.574 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 746.0 (M＋H)

分析条件２: 保持時間 ＝ 1.439 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 746.0 (M＋H)

【０７８３】

中間体：４－（（３－ブロモ－２，５－ジメチルベンジル）オキシ）－５－クロロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド

【化６４０】



（Ｅ）－ジイソプロピルジアゼン－１，２－ジカルボキシレート（２０７ｍｇ、１．０２５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３ｍＬ）溶液を、（３－ブロモ－２，５－ジメチルフェニル）メタノール（１８３．７ｍｇ、０．８５４ｍｍｏｌ）、５－クロロ－２，４－ジヒドロキシベンズアルデヒド（１７７ｍｇ、１．０２５ｍｍｏｌ）、およびトリフェニルホスフィン（２６９ｍｇ、１．０２５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７ｍＬ）溶液に０℃で滴下して加えた。得られた黄色の反応混合物を室温に昇温させ、窒素下で一晩攪拌した。揮発性物質を留去して、粗製残留物を酢酸エチルに取り込み、２０カラム体積の０から３０％酢酸エチル／ヘキサンを用いて、４０ｇ Ｔｈｏｍｐｓｏｎ シリカゲルカートリッジで精製し、１９０ｍｇの４－（（３－ブロモ－２，５－ジメチルベンジル）オキシ）－５－クロロ－２－

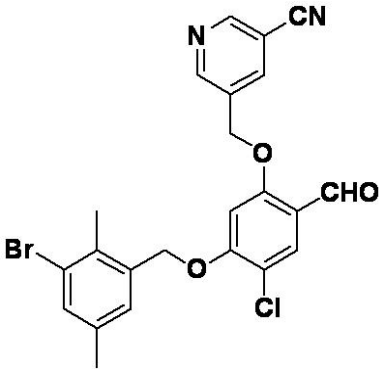
ヒドロキシベンズアルデヒドを白色の固形物（収率５４％）として得た。^{1}H NMR (500MHz, THF－d8) δ 9.74 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.80 (s, 1H), 5.23 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

（３－ブロモ－２，５－ジメチルフェニル）メタノールは、２，５－ジメチル安息香酸から、ＮＢＳを用いたブロモ化、次いでボラン還元によって合成した。）

【０７８４】

中間体：５－（（５－（（３－ブロモ－２，５－ジメチルベンジル）オキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化６４１】



小さな丸底フラスコに、４－（（３－ブロモ－２，５－ジメチルベンジル）オキシ）－５－クロロ－２－ヒドロキシベンズアルデヒド（１９０ｍｇ、０．５１４ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（４．２ｍＬ）、５－（クロロメチル）ニコチノニトリル（１０２ｍｇ、０．６６８ｍｍｏｌ）、および炭酸セシウム（２４３ｍｇ、０．７４５ｍｍｏｌ）を加えた。フラスコを密閉して、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をさらに５０ｍＬのＤＣＭで希釈し、１０ｍＬの水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過し、窒素気流下で一晩濃縮した。得られた粗製の油状固形物を１０ｍＬの水、次いで、１：１のエーテル／ヘキサンでトリチュレートし、次いで、さらに乾燥させて、（収率６８％、２１２ｍｇｓ）の５－（（５－（（３－ブロモ－２，５－ジメチルベンジル）オキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルを淡褐色の固形物として得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 10.24 (s, 1H), 9.04 (m, 2H), 8.55 (br. s., 1H), 7.74 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.48 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 2.37 (s, 3H), 2.30 (s, 3H).

【０７８５】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

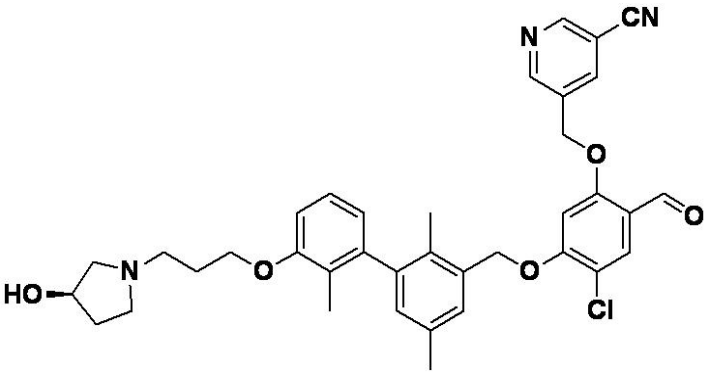
分析条件1: 保持時間 ＝ 2.590 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 486.8 (M＋H)

分析条件2: 保持時間 ＝ 2.514 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 486.8 (M＋H)

【０７８６】

中間体：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，５－トリメチル－［１，１’

－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル、ＴＦＡ
【化６４２】

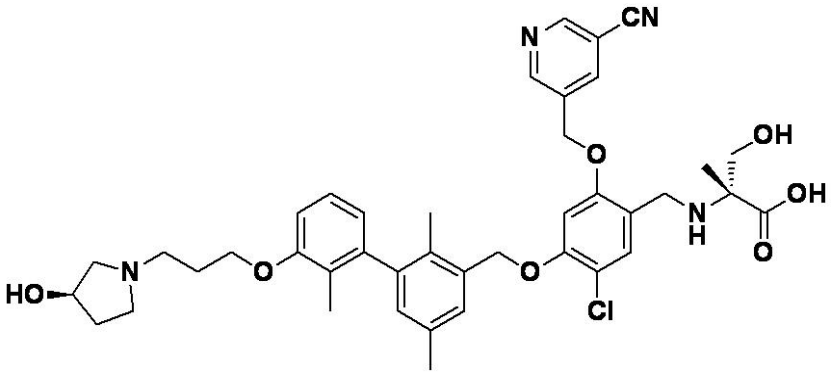


密閉したチューブに、（Ｒ）－１－（３－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロピル）ピロリジン－３－オール（９４．０ｍｇ、０．２４７ｍｍｏｌ）、５－（（５－（（３－ブロモ－２，５－ジメチルベンジル）オキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１２０ｍｇ、０．２４７ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（７ｍＬ）、水（２．３ｍＬ）、リン酸三カリウム（１０５ｍｇ、０．４９４ｍｍｏｌ）、および第二世代Ｘ－Ｐｈｏｓ触媒前駆体（９．７２ｍｇ、１２．０μｍｏｌ）を加えた。フラスコを密閉して、混合物を窒素で脱気／通気して、次いで、８０℃で一晩加熱した。反応混合物を濃縮し、希釈し、３０ｍＬのＤＣＭ（×２）で抽出し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、留去して、黄色の油状物を得た。油状物を１０ｍＬのメタノールに取り込み、２．５ｇのＳＣＸ樹脂を通した。生成物を２０ｍＬの２Ｍ NH_3 のメタノール溶液で溶出した。不純生成物を、アセトニトリル／水／ＴＦＡを用いて、Ｓｈｉｍａｄｚｕ分取ＨＰＬＣでさらに精製し、ここで、溶媒Ａは、１０％アセトニトリル／９０％水／０．１％トリフルオロ酢酸であり、溶媒Ｂは、１０％水／９０％アセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸であり、ＸＴＥＲＲＡ ５μｍ Ｃ１８ ３０ｘ１００ｍｍカラムを用い、１５分にわたり、３０－１００％Ｂの勾配、４０ｍＬ／分の流速、１０分間保持によって、６２ｍｇｓの（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，５－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル、ＴＦＡ塩（３０％収率）を黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (500MHz, THF－d8) δ 10.29 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.15 (t, J＝7.8 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.92 (m, 2H), 6.70 (d, J＝7.4 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.49 (m, 1H), 4.13 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.31 － 3.23 (m, 1H), 2.83 (m, 1H), 2.42 － 2.27 (m, 6H), 2.09 － 1.98 (m, 4H), 1.97 － 1.87 (m, 4H), 1.84 (m, 1H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS 保持時間 ＝ 1.625 分., m/z 640.3 (M＋H).

【０７８７】

実施例３０２６：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，５－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸、２ＴＦＡ

【化６４３】



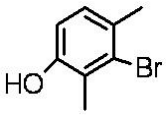
ネジキャップ式のバイアルに、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，５－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２０ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（１ｍＬ）、酢酸（０．１ｍＬ）、（Ｒ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（９．３０ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）、およびボラン－２－ピコリン錯体（４．０１ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルを密閉して、混合物を室温で一晩振盪した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水であり、移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水であり、２０分にわたり、３０－７０％Ｂの勾配、５分間保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。化合物を次いで、以下の条件を用いて再精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％ＴＦＡを含む、５：９５ アセトニトリル：水であり、移動相Ｂは０．１％ＴＦＡを含む、９５：５ アセトニトリル：水であり、１５分にわたり、１５－５５％Ｂの勾配、５分間保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物、（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，５－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸、２ＴＦＡの収率は、３．０ｍｇ（１０％）であり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は１００％であった。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (s, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.57 － 7.48 (m, 2H), 7.29 － 7.14 (m, 3H), 7.12 (s, 1H), 6.97 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.32 － 5.20 (m, 2H), 4.19 (m, 1H), 4.11 － 3.97 (m, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.61 － 3.42 (m, 2H), 2.74 － 2.69 (m, 1H), 2.60 － 2.49 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.44 (m, 1H), 2.34 (m, 6H), 1.54 (m, 1H), 1.19 (s, 3H).

【０７８８】

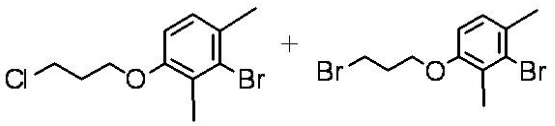
２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、

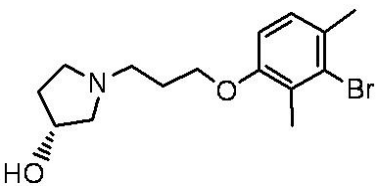
２２０ｎｍのＵＶ波長。
分析条件１：保持時間 ＝ 1.571 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 744.1 (M＋H)
分析条件２：保持時間 ＝ 1.540 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 744.1 (M＋H)
【０７８９】
中間体：３－ブロモ－２，４－ジメチルフェノール
【化６４４】



【０７９０】
中間体：２－ブロモ－４－（３－クロロプロポキシ）－１，３－ジメチルベンゼンおよび２－ブロモ－４－（３－ブロモプロポキシ）－１，３－ジメチルベンゼン
【化６４５】



３－ブロモ－２，４－ジメチルフェノール（２３１ｍｇ、１．１４９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７ｍＬ）溶液に、１－ブロモ－３－クロロプロパン（０．１１３ｍＬ、１．１４９ｍｍｏｌ）およびＫ$_2$ＣＯ$_3$（１９１ｍｇ、１．３７９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を６０℃で１９時間攪拌した。反応液を室温に冷却し、ＥｔＯＡｃで希釈した。有機層を飽和ＮａＨＣＯ$_3$、水、飽和ＮａＣｌで洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をシリカゲルクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ ２５ｍ、０－１５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）で精製し、収量１８４ｍｇの標的化合物を透明な油状物として得て、これは、２－ブロモ－４－（３－クロロプロポキシ）－１，３－ジメチルベンゼン（７２％）および２－ブロモ－４－（３－ブロモプロポキシ）－１，３－ジメチルベンゼン（２８％）の混合物を含んでいた。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 7.06 (d, J＝8.3 Hz, 1H), 6.76 (d, J＝8.3 Hz, 1H), 4.14 － 4.09 (m, 2H), 3.79 (t, J＝6.3 Hz, 1.43H), 3.65 (t, J＝6.5 Hz, 0.57H), 2.39 (s, 3H), 2.38 － 2.35 (m, 3H), 2.40－2.34 (m, 0.34), 2.28 (quin, J＝6.1 Hz, 1.46H).
【０７９１】
中間体：（Ｒ）－１－（３－（３－ブロモ－２，４－ジメチルフェノキシ）プロピル）ピロリジン－３－オール
【化６４６】

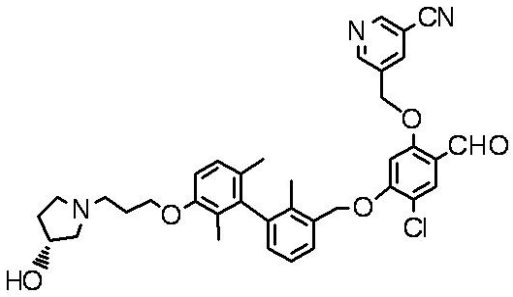


２－ブロモ－４－（３－クロロプロポキシ）－１，３－ジメチルベンゼン（１８４ｍｇ、０．６６３ｍｍｏｌ、前記で得られた７２：２８混合物を用いた）、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌ（１２３ｍｇ、０．９９４ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（１３７ｍｇ、０．９９４ｍｍｏｌ）、ヨウ化ナトリウム（９９ｍｇ、０．６６３ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（３ｍＬ）中の攪拌混合物を８０℃で１６時間加熱した。溶媒を留去した。残留物をＥｔＯＡｃおよび水に分配した。水層を酢酸エチルで１度抽出した。有機抽出物を合わせて、ブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過で除去し、溶媒を真空で留去した。得られた粗生成物（２６２ｍｇ）を、さらに精製を行うことなく次のステップに直接用いた。

【０７９２】

実施例３０２７：５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化６４７】

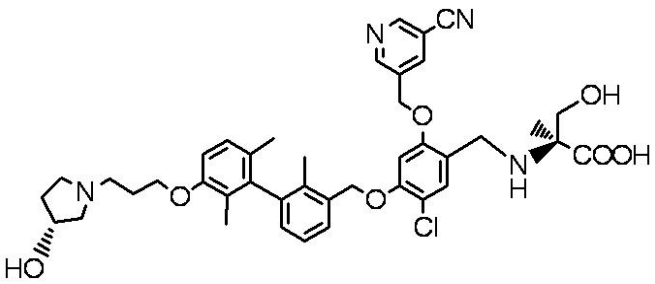


５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２６２ｍｇ、０．５０５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－１－（３－（３－ブロモ－２，４－ジメチルフェノキシ）プロピル）ピロリジン－３－オール（１９９ｍｇ、０．６０６ｍｍｏｌ）、第二世代ＸＰｈｏｓ触媒前駆体（１９．８７ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）、および０．５Ｍリン酸三カリウム（２．５３ｍＬ、１．２６３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（７．５ｍＬ）中の混合物を脱気し、次いで密閉した。混合物をｒｔ（ｒｔ＝室温）で１９時間攪拌した。溶媒を留去した。残留物をジクロロメタンおよび水に分配した。水層をジクロロメタンで１度抽出した。有機抽出物を合わせて、ブラインで洗浄し、次いで、Na_2SO_4で乾燥させた。乾燥剤を除去して、濾液を留去し、カラム（Ｂｉｏｔａｇｅ ２５ｓ、０－２０％ ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製して、２４０ｍｇ（７４％）の標的化合物を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 10.23 (s, 1H), 9.04 (d, J＝4.0 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.52 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.33 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 7.28 (s, 1H), 7.08 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.18 (br. s., 1H), 4.06－3.96(m, 2H), 2.73 － 2.67 (m, 1H), 2.62 － 2.53 (m, 3H), 2.48－2.40(m, 1H), 2.33 (dd, J＝9.0, 3.1 Hz, 1H), 2.02 － 1.95 (m, 1H) 1.96 (s, 3H), 1.92 － 1.85 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.74 (s, 3H), 1.53 (br,s, 1H).

【０７９３】

実施例３０２８：（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化６４８】



５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（実施例３０２７、４０ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）および酢酸（０．１ｍＬ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中の懸濁液に、２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（８．９３ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）、次いでボラン２－ピコリン錯体（１７．１ｍｇ、０．１４４ｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で２時間攪拌した。さらなる量の、ボラン２－ピコリン（８．５５ｍｇ、０．０７２ｍｏｌ）錯体を加えた。混合物を室温で２日間攪拌した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、５－４０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は２２．８ｍｇであった。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (d, J＝8.9 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.47 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.29 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.20 (br. s., 1H), 4.01 (d, J＝6.4 Hz, 3H), 3.95 (br. s., 2H), 3.64－3.58(m, 1H), 3.53 (d, J＝11.3 Hz, 1H), 2.80－2.75 (m, 1H), 2.67 － 2.56 (m, 4H), 2.55－2.45 (m, 1H), 2.38 (d, J＝10.1 Hz, 1H), 2.03 － 1.92 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.79 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.55 (br. s., 1H), 1.23 (s, 3H).

【０７９４】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

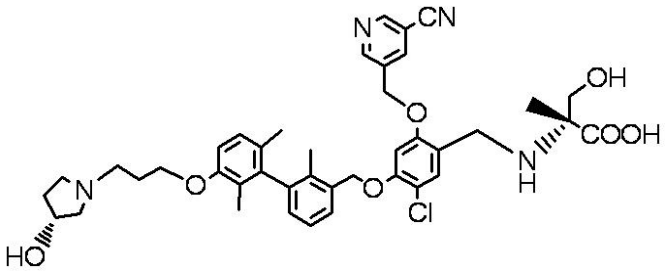
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝1.635分、ESI m/z 743 (M＋1), 741 (M－1).

LCMS（注入２ 条件）保持時間＝1.524分、ESI m/z 743 (M＋1), 741 (M－1).

【０７９５】

実施例３０２９：（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化６４９】



（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（２５．６ｍｇ、５５％）は、（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（実施例３０２８）について記載の方法を用いて、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（実施例３０２７）および（Ｒ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸から得た。

【０７９６】

粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (d, J＝6.6 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.47 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.30 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.97 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.86 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.01 (d, J＝7.0 Hz, 3H), 3.95 － 3.90 (m, 2H), 3.60 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 3.52 (d, J＝11.0 Hz, 1H), 2.76 － 2.69 (m, 1H), 2.66 － 2.54 (m, 4H), 2.47 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 2.36 (d, J＝6.2 Hz, 1H), 2.04 － 1.93 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.54 (br. s., 1H), 1.22 (s, 3H).

【０７９７】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

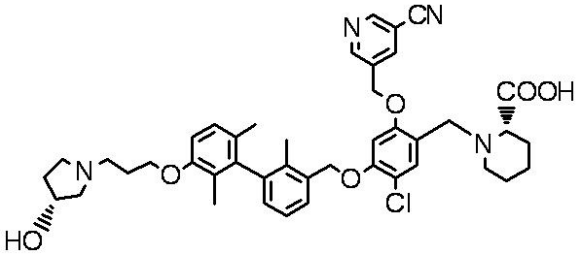
注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝1.617分、ESI m/z 743 (M＋1), 741 (M－1).

LCMS（注入２ 条件）保持時間＝1.512分、ESI m/z 743 (M＋1), 741 (M－1).

【０７９８】

実施例３０３０：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化６５０】



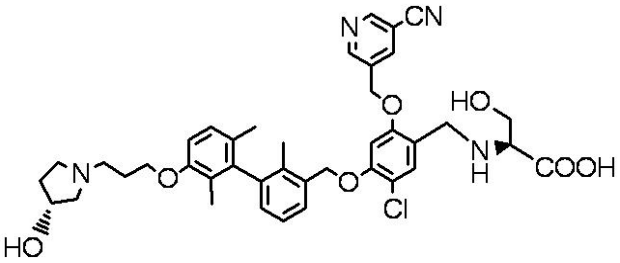
（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（１１．７ｍｇ、２３％）は、（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（実施例３０２８）について記載される方法を用いて、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（実施例３０２７）および（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸から得た。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 (t, J＝7.8 Hz, 1H), 7.16 － 7.05 (m, 2H), 6.97 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.86 － 6.83 (m, 1H), 5.30 (d, J＝17.4 Hz, 4H), 4.19 (br. s., 1H), 4.05 － 3.95 (m, 3H), 3.80 (d, J＝14.0 Hz, 2H), 3.12 (br. s., 1H), 2.90 (br, s, 1H), 2.76 － 2.69 (m, 1H), 2.65 － 2.53 (m, 4H), 2.47 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 2.41 － 2.32 (m, 1H), 2.03 － 1.92 (m, 1H),1.94 (s, 3H), 1.92－1.85 (m,1H), 1.85－1.76 (m, 1H), 1.79 (s, 3H), 1.76－1.66 (m, 1H), 1.72 (s, 3H), 1.60 － 1.42 (m, 4H), 1.35 (br. s., 1H).

【０７９９】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

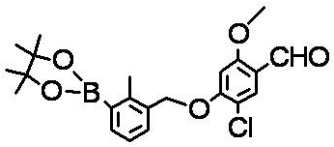
注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：

水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝1.737分、ESI m/z 753 (M＋1), 751 (M－1).
LCMS（注入２ 条件）保持時間＝1.560分、ESI m/z 753 (M＋1), 751 (M－1).
【０８００】
実施例３０３１：（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸
【化６５１】

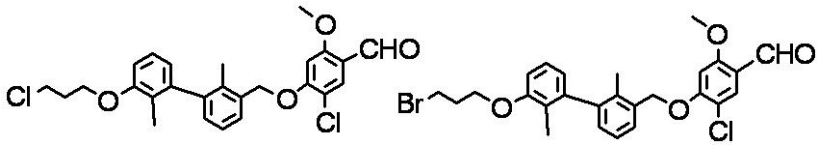


（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸（８．７ｍｇ，１９％）は、（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（実施例３０２８）について記述される方法を用いて、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（実施例３０２７）および（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシプロパン酸から得た。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、１５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (s, 2H), 8.53 (br. s., 1H), 7.52 － 7.44 (m, 2H), 7.30 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.17 － 7.11 (m, 1H), 7.08 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.88 － 6.83 (m, 1H), 5.38 － 5.30 (m, 4H), 4.19 (br. s., 1H), 4.00 (br. s., 2H), 3.90 (br. s., 2H), 3.59 (t, J＝5.9 Hz, 2H), 3.08 － 3.00 (m, 1H), 2.76 － 2.66 (m, 1H), 2.64 － 2.53 (m, 4H), 2.55－ 2.38 (m, 2H), 2.34 (m, 1H), 2.05－1.90 (m, 1H), 1.95 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 1.54 (br. s., 1H).
【０８０１】
２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；

移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝1.546分、ESI m/z 729 (M＋1), 727 (M－1).
LCMS（注入２ 条件）保持時間＝1.488分、ESI m/z 729 (M＋1), 727 (M－1).
【０８０２】
中間体：５－クロロ－２－メトキシ－４－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ベンズアルデヒド
【化６５２】



５－クロロ－２－ヒドロキシ－４－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ベンズアルデヒド（３００ｍｇ、０．７４５ｍｍｏｌ）、ヨードメタン（２１１ｍｇ、１．４９０ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（２３７ｍｇ、１．７１４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）中の懸濁液を、室温で一晩攪拌した。溶媒を留去し、残留物（３１５ｍｇ、粗製）をさらに精製を行うことなく、次の反応に直接用いた。
【０８０３】
中間体：５－クロロ－４－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メトキシベンズアルデヒドおよび４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－メトキシベンズアルデヒド
【化６５３】



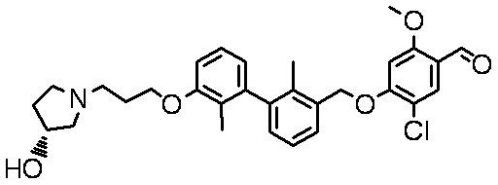
５－クロロ－２－メトキシ－４－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ベンズアルデヒド（３１０ｍｇ、０．７４４ｍｍｏｌ、粗製）、１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）－２－メチルベンゼン（２３５ｍｇ、０．８９３ｍｍｏｌ、前記で得られた、０．８９３ｍｍｏｌと推定される３：１混合物）、第二世代ＸＰｈｏｓ触媒前駆体（２９．３ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）、および０．５Ｍリン酸三カリウム（３．７２ｍＬ、１．８６０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１１ｍＬ）中の混合物を脱気し、次いで、密閉した。混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を次いで、６０℃で６時間攪拌した。溶媒を留去した。残留物をジクロロメタンおよび水に分配した。水層をジクロロメタンで１度抽出した。有機抽出物を合わせて、ブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ ２５ｓ、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン＝０から３５％）で精製し、１８０ｍｇの５－クロロ－４－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メトキシベンズアルデヒドおよび４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－メトキシベンズアルデヒドが７５：２５の比の混合物を得た。^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 10.31 － 10.29 (m, 1H), 7.91 － 7.89 (m, 1H), 7.50 (d, J＝7.4 Hz,

1H), 7.33 － 7.28 (m, 1H), 7.22 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.20 － 7.15 (m, 1H), 6.93 － 6.88 (m, 1H), 6.78 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 6.63 － 6.60 (m, 1H), 5.31 － 5.28 (m, 2H), 4.27 － 4.16 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (t, J＝6.4 Hz, 1.5H), 3.45 (t, J＝6.7 Hz, 0.5H), 2.40 － 2.29 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

【０８０４】

実施例３０３２：（Ｒ）－５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メトキシベンズアルデヒド

【化６５４】

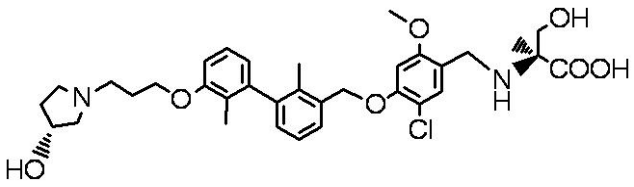


５－クロロ－４－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メトキシベンズアルデヒド（１８０ｍｇ、０．３８０ｍｍｏｌ、前記で得られた７５：２５混合物を用いた）、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌ（７０．５ｍｇ、０．５７０ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（７９ｍｇ、０．５７０ｍｍｏｌ）、ヨウ化ナトリウム（５７．０ｍｇ、０．３８０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）中の攪拌混合物を、８０℃で１６時間加熱した。溶媒を留去した。残留物をＥｔＯＡｃおよび水に分配した。水層を酢酸エチルで１度抽出した。有機抽出物を合わせて、ブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過によって除去し、溶媒を真空で留去した。得られた残留物をシリカゲルカラム（Ｂｉｏｔａｇｅ ２５ｓ、０－２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製し、１７９ｍｇ（９０％）の標的化合物を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 10.17 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.31 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.24 － 7.18 (m, 1H), 7.14 － 7.09 (m, 2H), 6.96 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 5.48 － 5.41 (m, 2H), 4.18 (br. s., 1H), 4.05 (m, 2H), 4.01 (s, 3H), 2.73 － 2.67 (m, 1H), 2.56－2.52 (m, 3H), 2.46－2.38 (m, 1H), 2.35－2.29 (d, J＝8.9 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (dd, J＝13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.95－1.87 (s, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.54 (br. s., 1H).

【０８０５】

実施例３０３３：（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メトキシベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化６５５】



（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メトキシベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（９．１ｍｇ、１８％）は、（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパ

ン酸（実施例３０２８）について記載される方法を用いて、（Ｒ）－５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メトキシベンズアルデヒド（実施例３０３２）および（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.52 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.28 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.24 － 7.17 (m, 1H), 7.08 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.01 － 6.92 (m, 2H), 6.67 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.05 (d, J＝9.2 Hz, 3H), 3.84 (br,s,1H) 3.87 (s, 3H), 3.59 (d, J＝11.0 Hz, 2H), 3.52 (d, J＝11.0 Hz, 2H), 2.75－2.67 (m, 1H), 2.63 － 2.50 (m, 3H), 2.50－2.40 (m, 1H), 2.37 － 2.30 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.98 (dd, J＝13.2, 7.0 Hz, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.54 (br. s., 1H), 1.24 (s, 3H).

【０８０６】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

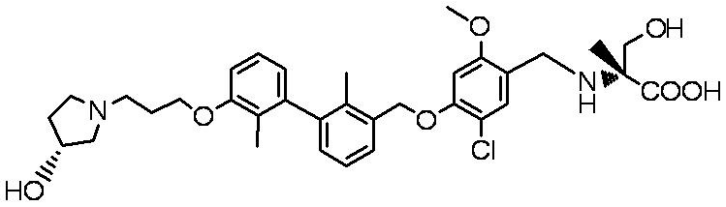
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝1.491分、ESI m/z 627 (M＋1), 625 (M－1).

LCMS（注入２ 条件）保持時間＝1.464分、ESI m/z 627 (M＋1).

【０８０７】

実施例３０３４：（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メトキシベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化６５６】



（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メトキシベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（２．２ｍｇ、４．６％）は、（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロ

パン酸（実施例３０２８）について記載される方法を用いて、（Ｒ）－５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メトキシベンズアルデヒド（実施例３０３２）および（Ｒ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件で分取ＬＣ／ＭＳによって精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.52 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.29 (t, J＝7.2 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.08 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.00 － 6.93 (m, 2H), 6.72 － 6.65 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.06 (br. s., 3H), 3.87 (s, 3H), 3.84 (d, J＝14.7 Hz, 1H), 3.65 － 3.58 (m, 2H), 3.56 － 3.50 (m, 2H), 2.76 － 2.68 (m, 1H), 2.65 － 2.53 (m, 3H), 2.49 － 2.41 (m, 1H), 2.35 (d, J＝12.1 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.01 － 1.95 (m, 1H), 1.82 (s, 3H) 1.55 (d, J＝4.8 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H).

【０８０８】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

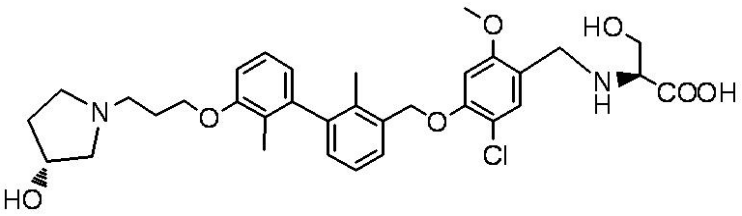
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝1.458分、ESI m/z 627 (M＋1), 625 (M－1).

LCMS（注入２ 条件）保持時間＝1.410分、ESI m/z 627 (M＋1).

【０８０９】

実施例３０３５：（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メトキシベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化６５７】



（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３

－イル）メトキシ）－２－メトキシベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸（２．４ｍｇ、５．０％）は、（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（実施例３０２８）について記載される方法を用いて、（Ｒ）－５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メトキシベンズアルデヒド（実施例３０３２）および（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシプロパン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.52 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.28 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J＝7.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.01 － 6.93 (m, 2H), 6.68 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 5.34 － 5.27 (m, 2H), 4.20 (br. s., 1H), 4.05 (d, J＝9.2 Hz, 2H), 3.92 － 3.84 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 2.68－2.56 (m, 2H), 3.09 (br. s., 1H), 2.74 (br. s., 1H), 2.59 (d, J＝6.4 Hz, 3H), 2.47 (d, J＝5.8 Hz, 1H), 2.37 (d, J＝7.9 Hz, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.98 (dd, J＝13.7, 7.3 Hz, 1H), 1.95 － 1.88 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.56 (br. s., 1H).

【０８１０】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

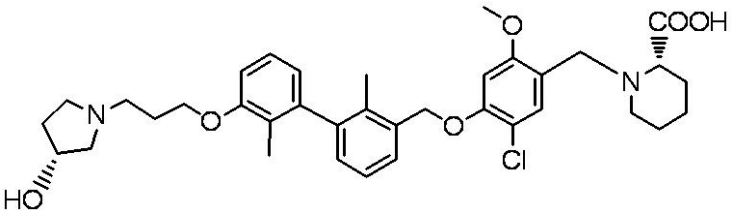
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝1.428分、ESI m/z 613 (M＋1), 611 (M－1).

LCMS（注入２ 条件）保持時間＝1.380分、ESI m/z 613 (M＋1).

【０８１１】

実施例３０３６：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メトキシベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化６５８】



（２Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メトキシベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（９．３ｍｇ、１９％）は、（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（実施例３０２８）について記載される方法を用いて、（Ｒ）－５－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メトキシベンズアルデヒド（実施例３０３２）および（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.52 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.29 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.08 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 6.99 － 6.90 (m, 2H), 6.68 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 4.05 (d, J＝9.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 (d, J＝14.6 Hz, 1H), 3.61 (d, J＝15.0 Hz, 1H), 3.07 (br. s., 1H), 2.95－2..86 (m, 1H), 2.75 － 2.69 (m, 1H), 2.63 － 2.54 (m, 3H), 2.45 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 2.37 － 2.31 (m, 1H), 2.26 (br. s., 1H), 2.04 (s, 3H), 2.01 － 1.94 (m, 1H), 1.94 － 1.86 (m, 2H), 1.85－1.78 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.70 (d, J＝9.2 Hz, 1H), 1.51 (br. s., 4H), 1.35 (br. s., 1H).

【０８１２】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

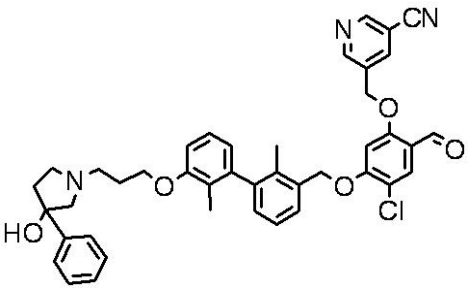
LCMS（注入１ 条件）Rt＝1.548分、ESI m/z 637 (M＋1), 635 (M－1).

LCMS（注入２ 条件）RT＝1.524分、ESI m/z 637 (M＋1).

【０８１３】

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

【化６５９】

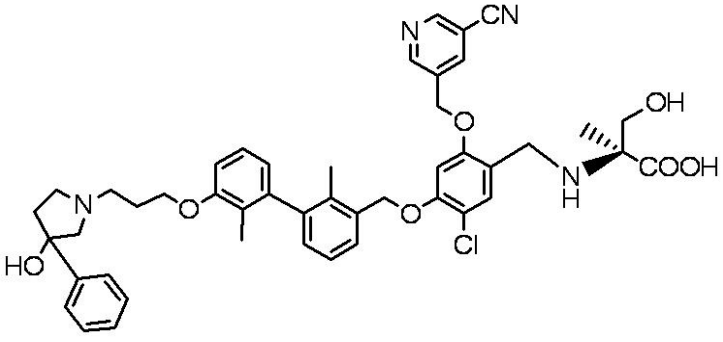


５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１５，１２５ｍｇ、０．２１７ｍｍｏｌ）、３－フェニルピロリジン－３－オール（３５．５ｍｇ、０．２１７ｍｇ）、K_2CO_3（４５．０ｍｇ、０．３２６ｍｍｏｌ）およびヨウ化ナトリウム（３２．６ｍｇ、０．２１７ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（２ｍＬ）中の攪拌混合物を、８０℃で１６時間加熱した。溶媒を留去した。残留物をＥｔＯＡｃおよび水に分配した。水層を酢酸エチルで１度抽出した。有機抽出物を合わせて、ブラインで洗浄し、次いで硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過によって除去し、溶媒を真空で留去した。得られた残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ ２５ｓ、０－２０％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）で精製し、６６．４ｍｇ（４３．５％）の標的化合物を得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 10.30 (s, 1H), 8.91 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.56 － 7.48 (m, 2H), 7.47 － 7.34 (m, 4H), 7.34 － 7.27 (m, 1H), 7.25 － 7.17 (m, 2H), 6.90 (d, J＝8.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 3.95 － 3.84 (m, 1H), 3.83 － 3.74 (m, 2H), 3.29 (br. s., 1H), 3.15 － 3.05 (m, 1H), 2.95－ 2.81 (m, 2H), 2.51 － 2.38 (m, 1H), 2.37 － 2.21 (m, 2H), 2.19 － 2.05 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).

【０８１４】

実施例３０３７：（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－３－フェニルピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化６６０】



（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－３－フェニルピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（５．３ｍｇ、６．３％）は、（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル

）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（実施例３０２８）について記載される方法を用いて、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－３－フェニルピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (d, J＝9.2 Hz, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.55 － 7.44 (m, 4H), 7.32 － 7.16 (m, 5H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.98 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.32 － 5.24 (m, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.61 － 3.54 (m, 1H), 3.50 (d, J＝11.0 Hz, 1H), 2.90 (d, J＝9.9 Hz, 1H), 2.82 (t, J＝6.4 Hz, 2H), 2.76 － 2.62 (m, 3H), 2.16 － 2.06 (m, 1H), 2.06－1.99 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.95 (t, J＝6.2 Hz, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).

【０８１５】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

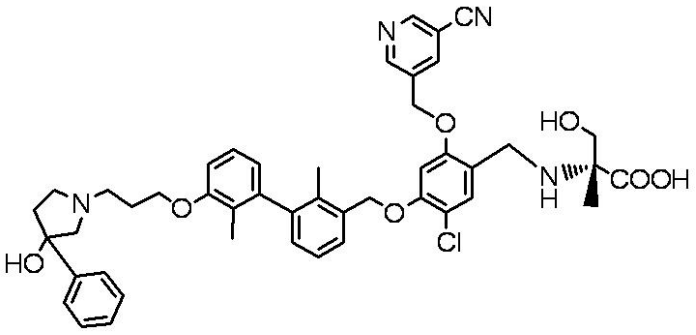
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝1.794分、ESI m/z 805 (M＋1), 803 (M－1).

LCMS（注入２ 条件）保持時間＝1.608分、ESI m/z 805 (M＋1).

【０８１６】

実施例３０３８：（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－３－フェニルピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化６６１】



（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－３－フェニルピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジ

ル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（５．２ｍｇ、２６％）は、（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（実施例３０２８）について記載される方法を用いて、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－３－フェニルピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｒ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸から得た。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (d, J＝8.4 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.51 － 7.45 (m, 3H), 7.32 － 7.24 (m, 3H), 7.20 (dt, J＝14.7, 7.3 Hz, 2H), 7.13 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.33 － 5.25 (m, 2H), 4.10 (d, J＝8.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.61 － 3.55 (m, 1H), 3.51 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 2.90 (d, J＝9.5 Hz, 1H), 2.82 (t, J＝6.8 Hz, 2H), 2.76 － 2.62 (m, 3H), 2.16 － 2.08 (m, 1H), 2.05－1.98 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.98 － 1.92 (m, 2H),、1.83 (s, 3H), 1.21 (s, 3H).

【０８１７】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ

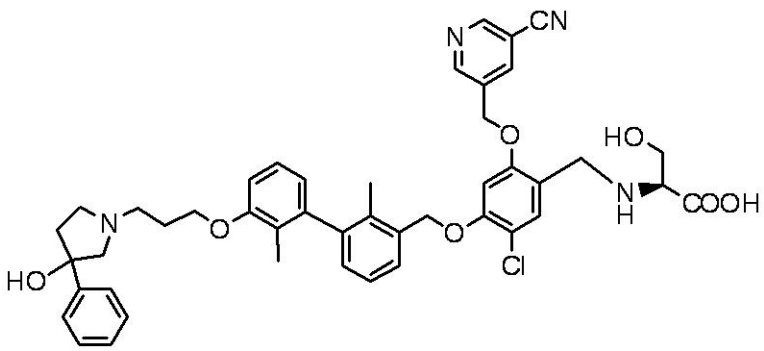
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝1.788分、ESI m/z 805 (M＋1), 803 (M－1).

LCMS（注入２ 条件）保持時間＝1.614分、ESI m/z 805 (M＋1).

【０８１８】

実施例３０３９：（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－３－フェニルピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化６６２】



（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－３－フェニルピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸（５ｍｇ、２４％）は、（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（実施例３０２８）について記載される方法を用いて、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－３－フェニルピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシプロパン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (br. s., 2H), 8.53 (s, 1H), 7.50 (d, J＝7.0 Hz, 4H), 7.33 － 7.25 (m, 3H), 7.24 － 7.17 (m, 2H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.69 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.39 － 5.24 (m, 4H), 4.10 (d, J＝9.2 Hz, 2H), 3.96 (br. s., 2H), 3.70 － 3.64 (m, 1H), 3.63 － 3.57 (m, 1H), 3.12 (br. s., 1H), 2.93 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 2.85 (t, J＝6.6 Hz, 2H), 2.80 － 2.66 (m, 3H), 2.18 － 2.10 (m, 1H), 2.06 － 2.00 (m, 1H), 2.03(s, 3H), 1.96 (t, J＝6.2 Hz, 2H), 1.83 (s, 3H).

【０８１９】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

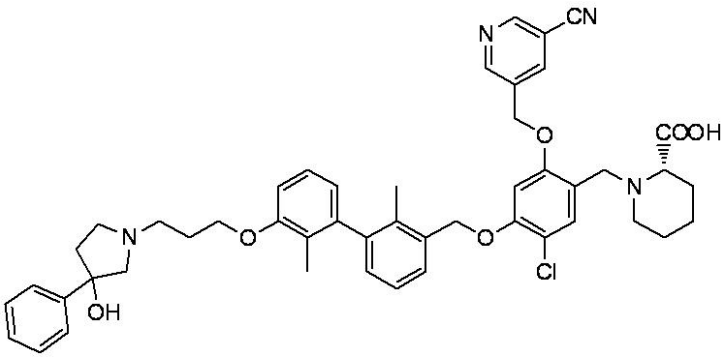
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝1.758分、ESI m/z 791 (M＋1).

LCMS（注入２ 条件）保持時間＝1.584分、ESI m/z 791 (M＋1).

【０８２０】

実施例３０４０：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－３－フェニルピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化６６３】



（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－３－フェニルピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（５．５ｍｇ、２８．％）は、（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（実施例３０２８）について記載される方法を用いて、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ－３－フェニルピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、４０－８０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 3H), 7.43 (s, 1H), 7.28 (q、J＝7.2 Hz, 3H), 7.24 － 7.14 (m, 2H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.69 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.29 (br. s., 2H), 4.10 (dd, J＝7.2, 0.9 Hz, 2H), 3.77 (d, J＝13.2 Hz, 1H), 3.58 (d, J＝13.6 Hz, 1H), 3.10 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 2.95 － 2.85 (m, 2H), 2.82 (t, J＝6.4 Hz, 2H), 2.77 － 2.62 (m, 3H), 2.24 (br. s., 1H), 2.16 － 2.09 (m, 1H), 2.06－1.99 (m,1H), 2.03 (s, 3H), 1.99 － 1.92 (m, 2H), 1.86 － 1.66 (m, 2H), 1.83 (s, 3H), 1.48 (d, J＝1.5 Hz, 3H), 1.35 (d, J＝1.1 Hz, 1H).

【０８２１】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

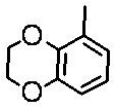
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝1.824分、ESI m/z 815 (M＋1), 813 (M－1).

LCMS（注入２ 条件）保持時間＝1.650分、ESI m/z 815 (M＋1).

【０８２２】

中間体：５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン

【化６６４】

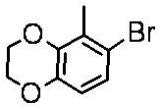


３－メチルベンゼン－１，２－ジオール（４ｇ、３２．２ｍｍｏｌ）、１，２－ジブロモエタン（２４．２１ｇ、１２９ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（８．９１ｇ、６４．４ｍｍｏｌ）のエチレングリコール（１６０ｍＬ）中の混合物を、$Ｎ_2$下、１３０℃で４８時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、ブライン（３２０ｍＬ）に注いだ。混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、$Ｍｇ_2ＳＯ_4$で乾燥させ、溶媒を留去した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ ４０ｍ、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン＝０から４０％）で精製し、１．０２ｇ（２１．８％）の標的化合物を得た。^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 6.79 － 6.71 (m, 3H), 4.34 － 4.30 (m, 2H), 4.29 － 4.25 (m, 2H), 2.23 (s, 3H).

【０８２３】

中間体：６－ブロモ－５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン

【化６６５】

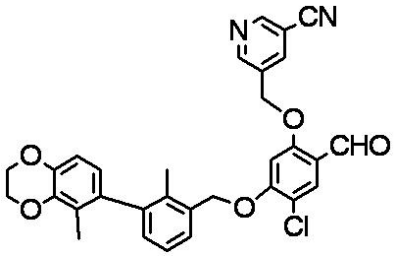


５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン（５００ｍｇ、３．３３ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（６．５ｍＬ）に溶解させ、Ｎ－ブロモスクシンイミド（７１１ｍｇ、４．００ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で４日間攪拌した。反応混合物を飽和$Ｎａ_2ＣＯ_3$中に注ぎ入れた。混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を留去して、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ ２５ｓ、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン＝０から３０％）で精製し、（５２５ｍｇ、６９％）の標的化合物を得た。^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 7.03 (d, J＝8.8 Hz, 1H), 6.64 (dd, J＝8.8, 0.5 Hz, 1H), 4.32 － 4.28 (m, 2H), 4.27 － 4.22 (m, 2H), 2.29 (s, 3H).

【０８２４】

中間体：５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化６６６】



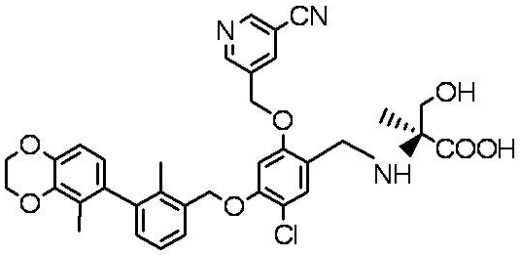
５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２００ｍｇ、０．３８６ｍｍｏｌ）、６－ブロモ－５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン（１０６ｍｇ、０．４６３ｍ

ｍｏｌ）、第二世代ＸＰｈｏｓ触媒前駆体（１５．１７ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）、および０．５Ｍリン酸三カリウム（１．９２８ｍＬ、０．９６４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６ｍＬ）中の混合物を脱気し、次いで密閉した。混合物を室温で２日間攪拌した。溶媒を留去した。残留物をジクロロメタンおよび水に分配した。水層をジクロロメタンで１度抽出した。有機抽出物を合わせて、ブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を除去し、残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ ２５ｓ、メタノール／CH_2Cl_2＝０から２０％）で精製し、標的化合物（２１０ｍｇ）を得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 10.24 (s, 1H), 9.04 (d, J＝2.9 Hz, 2H), 8.56 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.51 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.36 － 7.21 (m, 2H), 7.10 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.42 (d, J＝2.9 Hz, 2H), 4.41 － 4.22 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.81 (s, 3H).

【０８２５】

実施例３０４１：（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２－メチル－３－（５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ベンジル）オキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化６６７】



（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２－メチル－３－（５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ベンジル）オキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（６．３ｍｇ、１４％）は、（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（実施例３０２８）について記載される方法を用いて、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸から合成された。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (d, J＝7.7 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.32 － 5.25 (m, 2H), 4.37 － 4.24 (m, 4H), 3.94 (s, 2H), 3.62 － 3.57 (m, 1H), 3.52 (d, J＝11.0 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.81 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

【０８２６】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

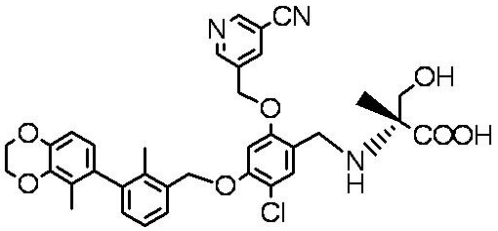
注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５

アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝1.983分、ESI m/z 644 (M＋1), 642 (M－1).
LCMS（注入２ 条件）保持時間＝1.650分、ESI m/z 642 (M＋1).

【０８２７】

実施例３０４２：（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２－メチル－３－（５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ベンジル）オキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化６６８】



（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２－メチル－３－（５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ベンジル）オキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（６．３ｍｇ、１４％）は、（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（実施例３０２８）について記載される方法を用いて、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｒ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (d, J＝8.1 Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.46 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.06 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.77 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 5.35 (s, 2H), 5.28 (br. s., 2H), 4.37 － 4.30 (m, 2H), 4.29 － 4.23 (m, 2H), 3.93 (s, 2H), 3.62 － 3.56 (m, 1H), 3.52 (d, J＝11.4 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H), 1.80 (s, 3H), 1.22 (s, 3H).

【０８２８】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

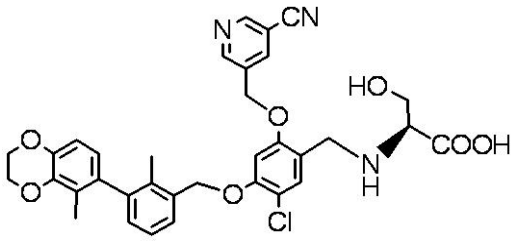
注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５

アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝1.977分、ESI m/z 644 (M＋1), 642 (M－1).
LCMS（注入２ 条件）保持時間＝1.896分、ESI m/z 644 (M＋1), 642 (M－1).

【０８２９】

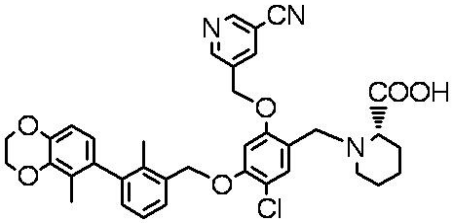
実施例３０４３：（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２－メチル－３－（５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ベンジル）オキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化６６９】



（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２－メチル－３－（５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ベンジル）オキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸（２ｍｇ、４．５％）は、（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（実施例３０２８）について記載される方法を用いて、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシプロパン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＣＳＨ ｃ－１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.04 (d, J＝5.9 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.56 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 5.40 － 5.26 (m, 4H), 4.38 － 4.23 (m, 4H), 4.19 － 4.09 (m, 2H), 3.86 － 3.74 (m, 2H), 3.67 (br. s., 1H), 2.05 (s, 3H), 1.81 (s, 3H).

【０８３０】
２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝1.851分、ESI m/z 630 (M＋1).
LCMS（注入２ 条件）保持時間＝1.872分、ESI m/z 630 (M＋1).
【０８３１】
実施例３０４４：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２－メチル－３－（５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ベンジル）オキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸
【化６７０】

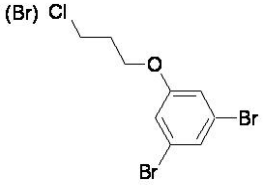


（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２－メチル－３－（５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ベンジル）オキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（１．４ｍｇ、２．９％）は、（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’，６’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（実施例３０２８）について記載される方法を用いて、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（５－メチル－２，３－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキシン－６－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、４５－８５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝8.8 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.47 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.25 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 6.77 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.57 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 5.37 － 5.29 (m, 2H), 5.29 － 5.22 (m, 2H), 4.37 － 4.23 (m, 4H), 3.79 (d, J＝13.9 Hz, 1H), 3.61 (d, J＝13.9 Hz, 1H), 3.11 (br. s., 1H), 2.88 (br. s., 1H), 2.28 (br. s., 1H), 2.05 (s, 3H), 1.83－1.76 (m, 1H), 1.81 (s, 3H), 1.72 (br. s., 1H), 1.49 (br. s., 3H), 1.36 (br. s., 1H).
【０８３２】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。
注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝2.031分、ESI m/z 654 (M＋1), 652 (M－1).
LCMS（注入２ 条件）保持時間＝1.962分、ESI m/z 654 (M＋1).

【０８３３】
実施例３０４５から実施例３０７２は、以下に記載されるように合成した。
中間体：１，３－ジブロモ－５－（３－クロロプロポキシ）ベンゼンおよび１，３－ジブロモ－５－（３－ブロモプロポキシ）ベンゼン

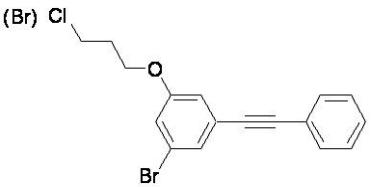
【化６７１】



ＤＭＦ（２７ｍｌ）中の３，５－ジブロモフェノール（２ｇ、７．９４ｍｍｏｌ）に、１－ブロモ－３－クロロプロパン（０．７８１ｍｌ、７．９４ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１．０９７ｇ、７．９４ｍｍｏｌ）を加えた。フラスコを密閉して、混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物をさらに、６０ｍＬのＤＣＭで希釈し、６ｍＬの水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過し、窒素気流の下で留去させ、油状物を得た。粗生成物をＢｉｏｔａｇｅ（０から１０％ＤＣＭ／ヘキサン、２０ＣＶ；８０ｇ Ｉｓｃｏ シリカゲルカートリッジ）で精製し、１．９８ｇ（収率６３％）の１，３－ジブロモ－５－（３－クロロプロポキシ）ベンゼンおよび１，３－ジブロモ－５－（３－ブロモプロポキシ）ベンゼンの５．６：１混合物を得た。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.27 (m, 1H), 7.02 (m, 2H), 4.13 － 4.08 (m, 2H), 3.73 (t, J ＝ 6.15Hz, 1.7H), 3.59 (t, J ＝ 6.15Hz, 0.3H), 2.34 － 2.29 (m, 0.3H), 2.26 － 2.21 (m, 1.7H).(ＣＶ＝カラム体積)

【０８３４】
中間体：１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）－５－（フェニルエチニル）ベンゼンおよび１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－５－（フェニルエチニル）ベンゼン

【化６７２】



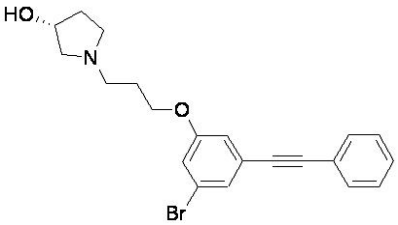
密閉したチューブにＴＨＦ（４．０ｍＬ）、前記の１，３－ジブロモ－５－（３－クロロプロポキシ）ベンゼンおよび１，３－ジブロモ－５－（３－ブロモプロポキシ）ベンゼンの混合物（３００ｍｇ，０．９１３ｍｍｏｌ）（モル数は主生成物の塩化物に基づく、

塩化物）、エチニルベンゼン（７０．２μｌ、０．６３９ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（３．４８ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）、パラジウムテトラキス（トリフェニルホスフィン）（２１．１ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）、およびトリエチルアミン（１．４ｍＬ、９．９６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を窒素で脱気／排気して、次いで８０℃で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、油状物に濃縮し、次いで、６ｍＬのアセトニトリル中に取り込み、アセトニトリル／水／トリフルオロ酢酸を用いたＳｈｉｍａｄｚｕ分取ＨＰＬＣで精製し、ここで溶媒Ａは１０％アセトニトリル／９０％水／０．１％トリフルオロ酢酸であり、溶媒Ｂは１０％水／９０％アセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸であり、ＸＴＥＲＲＡ ５μｍ Ｃ１８ ３０ｘ１００ｍｍカラム、１５分にわたり、３０－１００％Ｂの勾配、４０ｍＬ／分の流速、１０分保持を用いて、１４３ｍｇｓ（収率３４％）の１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）－５－（フェニルエチニル）ベンゼンおよび１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－５－（フェニルエチニル）ベンゼンの混合物を無色透明の油状物として得た。^{1}H NMR (500 MHz, $CDCl_3$) δ 7.53 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.30 (t, J＝1.5 Hz, 1H), 7.06 (t, J＝2.0 Hz, 1H), 7.01 (m, 1H), 4.14 (m, 2H), 3.75 (m, 1.7H), 3.61 (m, 0.3H), 2.33 (m, 0.3H), 2.25 (m, 1.7H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS 保持時間 ＝ 2.410 分., m/z 351.0 (M＋H), m/z 701.1 (2M ＋ H).

【０８３５】

中間体：（Ｒ）－１－（３－（３－ブロモ－５－（フェニルエチニル）フェノキシ）プロピル）ピロリジン－３－オール

【化６７３】



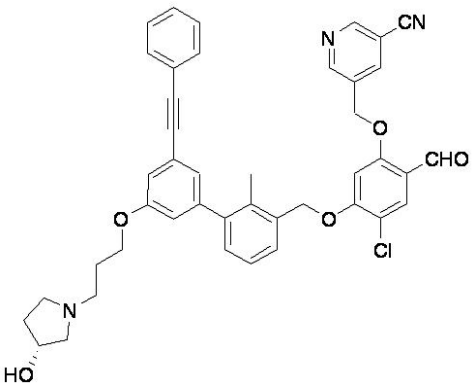
小さな密閉した容器に、前記生成物の混合物、１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）－５－（フェニルエチニル）ベンゼンおよび１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－５－（フェニルエチニル）ベンゼン（１４３ｍｇ、０．４０９ｍｍｏｌ、塩化物化合物に基づく）、ＤＭＦ（８ｍＬ）、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール 塩酸塩（１９７．１ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）、ヨウ化ナトリウム（９２ｍｇ、０．６１３ｍｍｏｌ）、および炭酸カリウム（１４１ｍｇ、１．０２２ｍｍｏｌ）を加えた。チューブを密閉して、混合物を５０℃で４日間加熱した。混合物を冷却し、黄色の油状残留物に濃縮し、５０ｍＬの１：１ ＥｔＯＡｃ／ＤＣＭに取り込み、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、留去して、１９６ｍｇｓ（収率９６％）の（Ｒ）－１－（３－（３－ブロモ－５－（フェニルエチニル）フェノキシ）プロピル）ピロリジン－３－オールを黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.52 (m, 2H), 7.36 (m, 3H), 7.28 － 7.24 (m, 1H), 7.06 (m, 1H), 7.03 (m, 1H), 4.37 (m, 1H), 4.04 (m, 2H), 2.92 (m, 1H), 2.72 (d, J＝9.8 Hz, 1H), 2.64 (t, J＝7.3 Hz, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.45 (t, J＝7.2 Hz, 1H), 2.37 － 2.29 (m, 1H), 2.26 － 2.16 (m, 1H), 2.08 － 1.92 (m, 2H), 1.82 － 1.72 (m, 1H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１

８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS 保持時間 ＝ 1.522 分., m/z 402.2 (M+H).

【０８３６】

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

【化６７４】



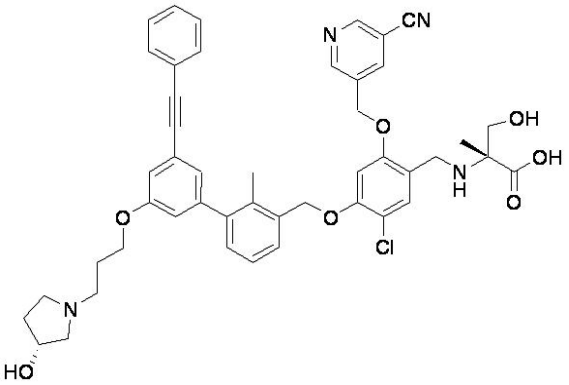
密閉したチューブに、（Ｒ）－１－（３－（３－ブロモ－５－（フェニルエチニル）フェノキシ）プロピル）ピロリジン－３－オール（１００ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１３０ｍｇ、０．２５０ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（９．０ｍＬ）、水（３．０ｍＬ）、リン酸三カリウム（１０６ｍｇ、０．５００ｍｍｏｌ）、および第二世代Ｘ－Ｐｈｏｓ触媒前駆体（９．８３ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を加えた。チューブを密閉して、反応混合物を窒素で脱気／通気して、次いで、８０℃で一晩加熱した。反応混合物を４０ｍＬのＤＣＭで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、黄色の油状物にまで留去した。粗生成物を６ｍＬのアセトニトリルに取り込み、アセトニトリル／水／トリフルオロ酢酸を用いて、Ｓｈｉｍａｄｚｕ分取ＨＰＬＣで精製し、ここで、溶媒Ａは１０％アセトニトリル／９０％水／０．１％トリフルオロ酢酸であり、溶媒Ｂは１０％水／９０％アセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸であり、ＸＴＥＲＲＡ ５ｕｍ Ｃ１８ ３０ｘ１００ｍｍカラム、１５分にわたり、４０－１００％Ｂの勾配、４０ｍＬ／分の流速、１０分間保持を用いて、１０３．１ｍｇｓ（４８％）の（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－５’－（フェニルエチニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル、ＴＦＡを白色の固形物として得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 10.25 (s, 1H), 9.05 (m, 2H), 8.56 (t, J＝2.0 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.57 (m, 3H), 7.45 (m, 3H), 7.40 － 7.27 (m, 3H), 7.17 (m, 1H), 7.09 (m, 1H), 6.94 (m, 1H), 5.51 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 4.51 － 4.38 (m, 1H), 4.16 (t, J＝5.9 Hz, 2H), 3.44 － 3.06 (m, 5H), 2.84 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.14 (m, 2H), 2.05 － 1.85 (m, 1H).ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢

酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS 保持時間 ＝ 1.803 分., m/z 712.3 (M+H).

【０８３７】

実施例３０４５：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－５’－（フェニルエチニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化６７５】



ネジキャップ式のバイアルに、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）、酢酸（５０μＬ）、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－５’－（フェニルエチニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル、ＴＦＡ（２５．０ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（９．０１ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）、およびボラン－２－ピコリン錯体（３．８８ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルに栓をして、混合物を室温で一晩振盪した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水であり、移動相Ｂは、１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水であり、１５分にわたり、３５－７５％Ｂの勾配、５分間保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は、４．６ｍｇ（収率１７％）であり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９２％であった。^{1}H NMR (500MHz, DMSO−d_6) δ 9.09 − 8.93 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 7.63 − 7.40 (m, 7H), 7.37 − 7.20 (m, 2H), 7.13 (d, J＝5.1 Hz, 2H), 7.03 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.18 (m, 1H), 4.11 (t, J＝6.2 Hz, 2H), 3.95 − 3.82 (m, 3H), 3.54 − 3.44 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.61 − 2.53 (m, 1H), 2.49 − 2.40 (m, 2H), 2.32 (d, J＝8.8 Hz, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.16 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.54 (m, 1H), 1.20 (s, 3H).

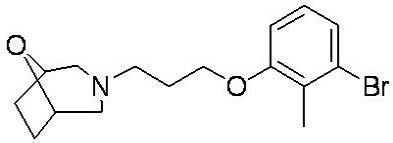
【０８３８】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

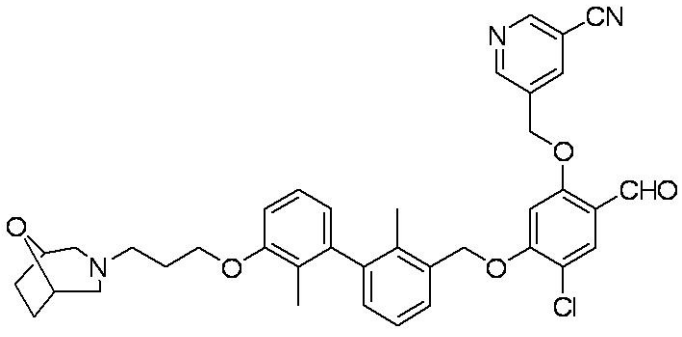
注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで

保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。
分析条件１: 保持時間 ＝ 1.850 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 815.1 (M＋H)
分析条件２: 保持時間 ＝ 1.784 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 815.1 (M＋H)
【０８３９】
中間体：（１Ｒ，５Ｓ）－３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン
【化６７６】



小さな密閉したチューブに、８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン塩酸塩（７７ｍｇ、０．５１２ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（５．０ｍＬ）、１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）－２－メチルベンゼンおよび１－ブロモ－３－（３－ブロモプロポキシ）－２－メチルベンゼン（９０ｍｇ、０．３４１ｍｍｏｌ、塩化物の分子量に基づく）、ヨウ化ナトリウム（７７ｍｇ、０．５１２ｍｍｏｌ）、および炭酸カリウム（１１８ｍｇ、０．８５４ｍｍｏｌ）を加えた。容器を密閉して、混合物を８０℃で一晩攪拌した。反応混合物をさらに１０ｍＬ水で希釈し、Ｗａｔｅｒｓ １ｇ ＨＬＢ 交換カートリッジを通した。カートリッジに３０ｍＬの水を通し、生成物を３０ｍＬのメタノールで溶出した。メタノール混合物を１ｇ Ｗａｔｅｒｓ ＭＣＸ カートリッジに通した。カートリッジに３０ｍＬのメタノールを通し、生成物を３０ｍＬの２Ｍアンモニアのメタノール溶液で溶出した。揮発性物質を窒素気流の下で留去し、８０ｍｇ（収率６２％）の（１Ｒ，５Ｓ）－３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタンを褐色の固形物として得た。^{1}H NMR (500MHz, CD_2Cl_2) δ 7.15 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 7.00 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 4.29 (m, 2H), 4.02 (t, J＝6.3 Hz, 2H), 2.59 (d, J＝10.9 Hz, 2H), 2.48 (t, J＝7.0 Hz, 2H), 2.36 － 2.29 (m, 5H), 2.00 － 1.79 (m, 6H).ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｗａｔｅｒｓ Ａｑｕｉｔｙ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍカラム、１．５分において２－９８％Ｂ（Ｂ＝１００％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．０５％トリフルオロ酢酸）、（Ａ＝１００％ＨＰＬＣグレードの水／０．０５％トリフルオロ酢酸）の勾配、１分間保持、０．８ｍＬ／分の流速。LCMS rt ＝ 1.154 分., m/z 340.00 & 341.85 (M＋H).
【０８４０】
中間体：５－（（５－（（３’－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル．ＴＦＡ
【化６７７】

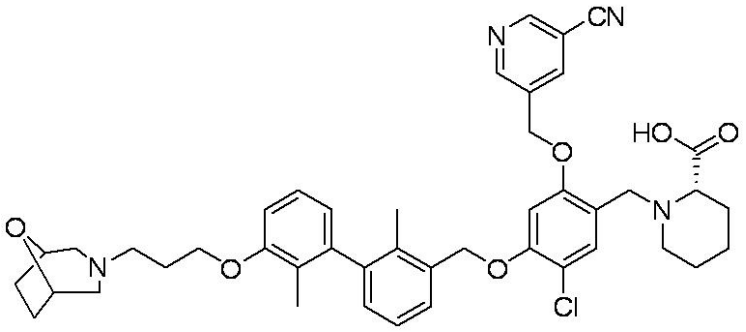


密閉したチューブに、（１Ｒ，５Ｓ）－３－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン（３６．１ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（６．０ｍＬ）、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（５０ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）、リン酸三カリウム（５１．１ｍｇ、０．２４１ｍｍｏｌ）、水（２．０ｍＬ）、および第二世代Ｘ－Ｐｈｏｓ触媒前駆体（３．７９ｍｇ、４．８２μｍｏｌ）を加えた。容器を密閉して、混合物を窒素で脱気／通気して、次いで、８０℃で一晩加熱した。粗製混合物を室温に冷却し、次いで、窒素気流の下で濃縮した。粗生成物を２５ｍＬの酢酸エチルで希釈し、抽出し、水、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、珪藻土（セライト（登録商標））で濾過し、黄色の油状物にまで留去した。粗製反応混合物を３．８ｍＬのアセトニトリルおよび２００μＬのＤＭＦに取り込み、アセトニトリル／水／トリフルオロ酢酸を用いてＳｈｉｍａｄｚｕ 分取 ＨＰＬＣで精製し、ここで、溶媒Ａは１０％アセトニトリル／９０％水／０．１％トリフルオロ酢酸であり、溶媒Ｂは１０％水／９０％アセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸であり、Ｗａｔｅｒｓ Ｓｕｎｆｉｒｅ 5um Ｃ１８ １９ｘ５０ｍｍカラム、１０分にわたり、３０－１００％Ｂの勾配、２５ｍＬ／分の流速、５分間保持して、３５．０ｍｇｓ（収率４０％）の５－（（５－（（３’－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル ＴＦＡ塩を褐色の固形物として得た。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 10.28 (s, 1H), 8.94 (br. s., 2H), 8.16 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.45 (d, J＝7.4 Hz, 1H), 7.32 － 7.28 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.79 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.55 (s, 2H), 4.08 (m, 2H), 3.69 (dd, J＝11.8、3.8 Hz, 2H), 3.34 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.37 － 2.20 (m, 4H), 2.20 － 2.10 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.87 (s, 3H).ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS rt ＝ 1.557 分., m/z 653.35 (M＋H).

【０８４１】

実施例３０４６：（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－８－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化６７８】



小さなＲＢＦに、５－（（５－（（３’－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－８－オキサ－３－

アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル ＴＦＡ塩（３５ｍｇｓ、０．０４６ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（９０ｕＬ）、酢酸（１００ｕＬ）、Ｌ－ピペコリン酸（８．８５ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）、およびボラン－２－ピコリン錯体（９．７７ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）を加えた。フラスコを密閉して、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物に再び、ｌ－ピペコリン酸（８．８５ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）、次いで、ボラン－２－ピコリン錯体（９．７７ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で４日間攪拌した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水であり、移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水であり、２０分にわたり、４５－８５％Ｂの勾配、３分間保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１０．８ｍｇ（２９％）であり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９５％であった。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.14 － 7.05 (m, 2H), 6.97 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 2H), 5.27 (s, 2H), 4.20 (br. s., 2H), 4.06 (q、J＝6.1 Hz, 2H), 3.79 (m, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.40 (m, 3H), 3.14 － 3.09 (m, 1H), 2.90 (m, 1H), 2.61 － 2.53 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.33 － 2.23 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.93 － 1.84 (m, 2H), 1.84 － 1.75 (m, 5H), 1.69 (m, 3H), 1.49 (m, 2H), 1.40 － 1.31 (m, 1H). ２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

【０８４２】

注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

分析条件１：保持時間 ＝ 1.996 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 766.1 (M＋H)

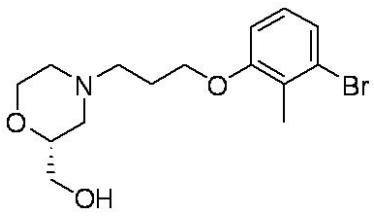
分析条件２：保持時間 ＝ 1.850 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 766.1 (M＋H)

【０８４３】

実施例３０４７から実施例３０５２は、実施例３０４６と同様の方法で合成した。

中間体：（Ｒ）－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）モルホリン－２－イル）メタノール

【化６７９】



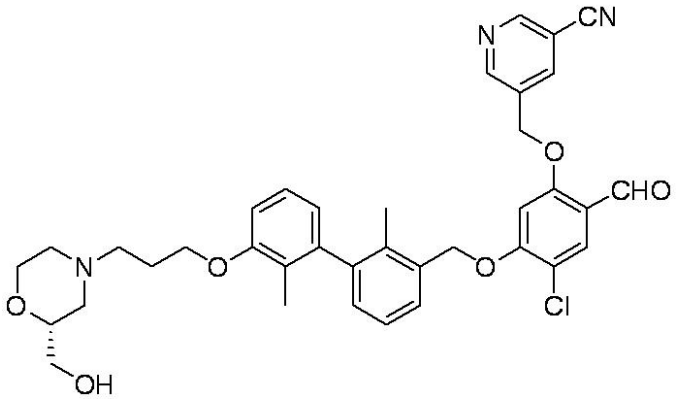
（Ｒ）－（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）モルホリン－２－イル）メタノールを白色の固形物として得た（９０．８ｍｇｓ、収率６３％）。^{1}H NMR (500MHz, CDCl3) δ 7.15 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.99 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 6.77 (d,

J＝8.1 Hz, 1H), 4.01 (t, J＝6.2 Hz, 2H), 3.96 － 3.90 (m, 1H), 3.75 － 3.63 (m, 3H), 3.62 － 3.56 (m, 1H), 2.81 － 2.70 (m, 2H), 2.60 － 2.51 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (td, J＝11.3, 3.3 Hz, 2H), 2.05 － 1.96 (m, 2H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS rt ＝ 1.195 分., m/z 343.95 & 346.00 (M＋H).

【０８４４】

中間体：（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（２－（ヒドロキシメチル）モルホリノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル ＴＦＡ

【化６８０】

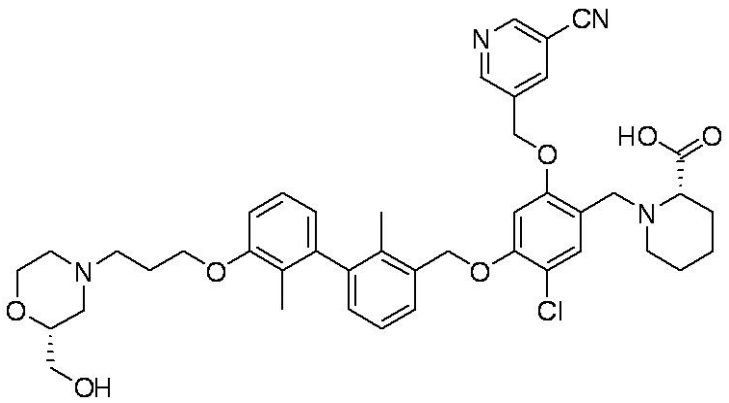


（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（２－（ヒドロキシメチル）モルホリノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル ＴＦＡ塩を、褐色の固形物として得た（３９．４ｍｇｓ、収率３２％）。^{1}H NMR (500MHz, CDCl3) δ 10.27 (s, 1H), 8.93 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (d, J＝7.4 Hz, 1H), 6.86 － 6.76 (m, 2H), 6.65 (br. s., 1H), 5.32 － 5.19 (m, 4H), 4.12 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.12 － 2.08 (m, 4H), 1.89 (m, 4H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｗａｔｅｒｓ Ａｑｕｉｔｙ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１ｘ５０ｍｍカラム、１．５分間で、２－９８％Ｂ（Ｂ＝１００％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．０５％トリフルオロ酢酸）、（Ａ＝１００％ＨＰＬＣグレードの水／０．０５％トリフルオロ酢酸）の勾配、１分間保持、０．８ｍＬ／分の流速。LCMS rt ＝ 1.489 分., m/z 657.35 (M＋H).

【０８４５】

実施例３０４７ （Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－２－（ヒドロキシメチル）モルホリノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化６８１】



粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水であり、移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水であり、１７分にわたり、２８－６８％Ｂ、３分間保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は８．７ｍｇ（２２％）であり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９８％であった。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.14 － 7.06 (m, 2H), 6.96 (d, J＝7.9 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.07 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.62 (m, 2H), 3.51 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 3.11 (m, 1H), 2.93 － 2.80 (m, 2H), 2.70 (m, 1H), 2.49 － 2.43 (m, 3H), 2.27 (m, 1H), 2.09 － 1.96 (m, 4H), 1.96 － 1.87 (m, 1H), 1.87 － 1.66 (m, 5H), 1.49 (m, 3H), 1.36 (m, 1H).

【０８４６】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

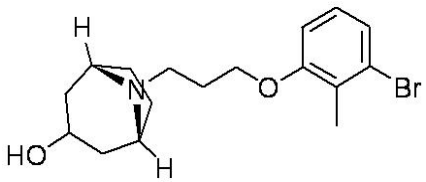
分析条件１：保持時間 ＝ 1.621 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 770.2 (M＋H)

分析条件２：保持時間 ＝ 1.425 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 770.4 (M＋H)

【０８４７】

中間体：（１Ｒ，５Ｓ）－８－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－オール

【化６８２】

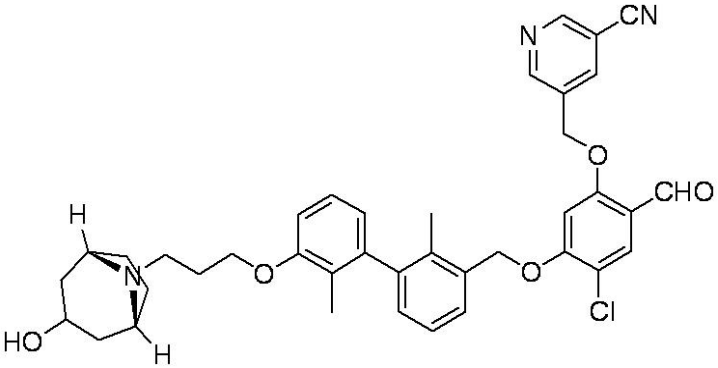


（１Ｒ，５Ｓ）－８－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－オールを、白色の固形物として得た（１０４．８ｍｇｓ、収率７８％）。^{1}H NMR (500MHz, CDCl3) δ 7.14 (dd, J＝8.2, 0.8 Hz, 1H), 7.02 － 6.96 (m, 1H), 6.78 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 4.07 － 4.00 (m, 3H), 3.23 － 3.15 (m, 2H), 2.56 － 2.50 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.13 － 2.05 (m, 4H), 2.00 － 1.91 (m, 4H), 1.70 － 1.63 (m, 2H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS rt ＝ 1.232 分., m/z 354.05 & 356.00 (M＋H).

【０８４８】

中間体：５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－ヒドロキシ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル ＴＦＡ

【化６８３】

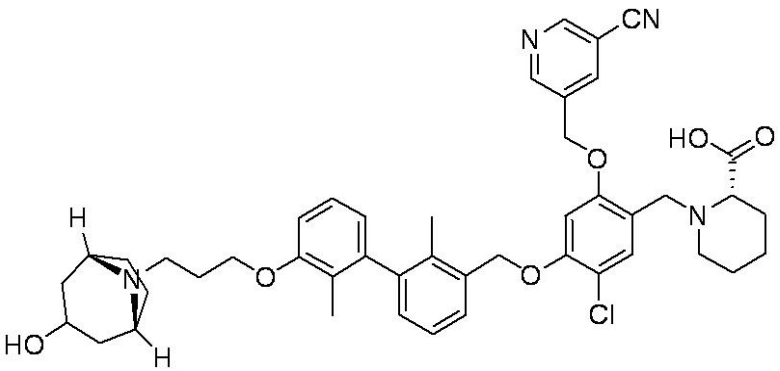


５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－ヒドロキシ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル ＴＦＡ塩を、褐色の固形物として得た。^{1}H NMR (500MHz, CDCl3) δ 10.27 (s, 1H), 8.94 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.45 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.29(m, 1H), 7.21 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.15 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 6.86 － 6.75 (m, 2H), 6.67 (s, 1H), 5.30 － 5.23 (m, 4H), 4.26 － 3.89 (m, 3H), 3.22 (m, 2H), 2.68 － 2.54 (m, 4H), 2.31 (m, 2H), 2.16 (m, 2H), 2.12 － 1.99 (m, 5H), 1.87 (s, 3H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS rt ＝ 1.550 分., m/z 667.35 (M＋H).

【０８４９】

実施例３０４８：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－ヒドロキシ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化６８４】



粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水であり、移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水であり、１７分にわたり、２０－６０％Ｂの勾配、３分間保持、２０ｍＬ／分の流速であった。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は９．８ｍｇ（２０％）であり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９９％であった。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.07 － 8.94 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 7.20 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.08 (m, 2H), 6.96 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.08 (m, 3H), 3.84 － 3.74 (m, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.18 － 3.06 (m, 2H), 2.93 － 2.85 (m, 1H), 2.30 － 2.21 (m, 1H), 2.08 － 1.99 (m, 4H), 1.96 － 1.84 (m, 6H), 1.84 － 1.75 (m, 6H), 1.75 － 1.67 (m, 1H), 1.64 － 1.29 (m, 5H), 1.35 (m, 1H).

【０８５０】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

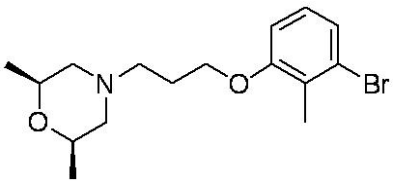
分析条件１: 保持時間 ＝ 1.455 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 780.2 (M＋H)

分析条件２: 保持時間 ＝ 2.783 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 780.2 (M＋H)

【０８５１】

中間体：（２Ｒ，６Ｓ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２，６－ジメチルモルホリンを、褐色の固形物として得た（９１．８ｍｇｓ、収率６６％）。

【化６８５】

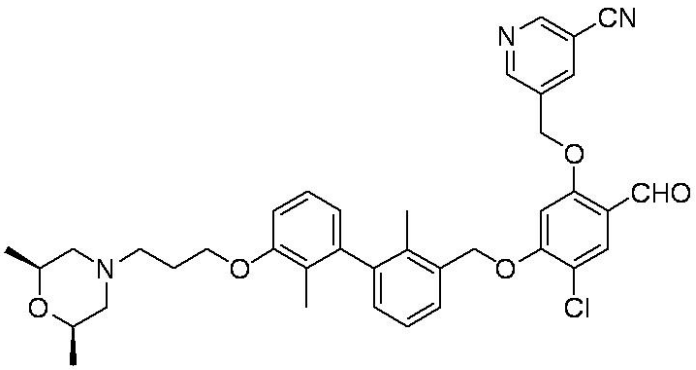


（２Ｒ，６Ｓ）－４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－２，６－ジメチルモルホリンを、褐色の固形物として得た（９１．８ｍｇｓ、収率６６％）。^{1}H NMR (500MHz, CDCl3) δ 7.15 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 4.01 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 2.77 (m, 2H), 2.52 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.00 (m, 2H), 1.87 － 1.50 (m, 2H), 1.18 (m, 6H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS rt = 1.915 分., m/z 342.00 & 344.00 (M+H).

【０８５２】

中間体：５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル ＴＦＡ

【化６８６】

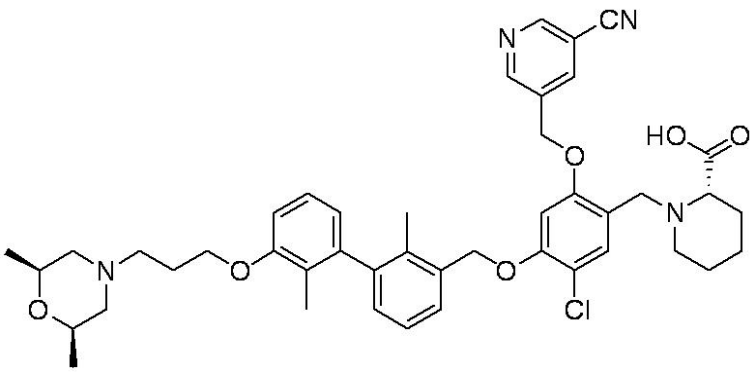


５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（（２Ｒ，６Ｓ）－２，６－ジメチルモルホリノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル ＴＦＡ塩を、褐色の固形物として得た（３８．２ｍｇｓ、収率４６％）。^{1}H NMR (CDCl3) δ 10.28 (s, 1H), 8.94 (br. s., 2H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.45 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.34 － 7.26 (m, 1H), 7.21 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.1 Hz, 1H), 6.80 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 5.24 (s, 2H), 4.12 (m, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.62 (d, J=11.3 Hz, 2H), 3.33 (m, 2H), 2.45 (t, J=10.4 Hz, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.27 (d, J=6.3 Hz, 6H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS rt = 1.512 分., m/z 654.35 & 655.35 (M+H).

【０８５３】

実施例３０４９：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（２Ｓ，６Ｒ）－２，６－ジメチルモルホリノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化６８７】



粗製の油状物をメタノール中に取り込み、以下の条件を用いて、分取ＨＰＬＣで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水であり、移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水であり、１８分にわたり、４０－８０％Ｂの勾配、３分間保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量はビス－ＴＥＡ塩として４．４ｍｇ（５％）であり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９７％であった。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.12 － 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.11 － 3.97 (m, 2H), 3.76 (d, J＝14.0 Hz, 2H), 3.54 (m, 2H), 2.99 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.76 (d, J＝10.7 Hz, 2H), 2.44 (t, J＝7.0 Hz, 2H), 2.16 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.96 － 1.89 (m, 2H), 1.87 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.72 (m, 1H), 1.63 － 1.55 (m, 2H), 1.45 (m, 2H), 1.36 － 1.26 (m, 2H), 1.04 (d, J＝6.4 Hz, 6H).

【０８５４】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

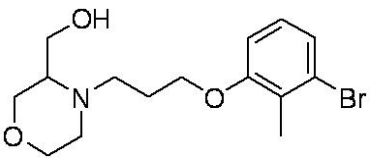
分析条件１：保持時間 ＝ 2.146 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 768.1 (M＋H)

分析条件２：保持時間 ＝ 1.642 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 768.1 (M＋H)

【０８５５】

中間体：（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）モルホリン－３－イル）メタノールを得た

【化６８８】

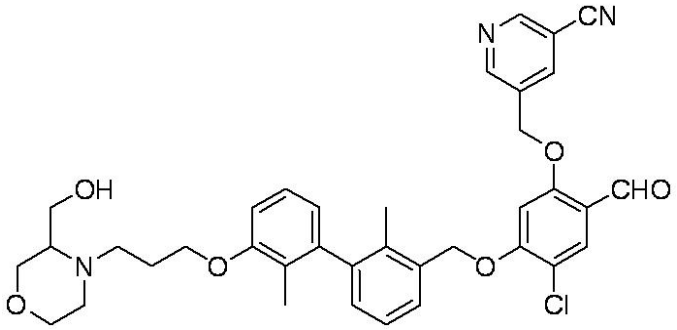


（４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）モルホリン－３－イル）メタノールを、褐色の固形物として得た（６０．０ｍｇｓ、収率４６％）。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.16 (d, J＝7.4 Hz, 1H), 7.03 － 6.97 (m, 1H), 6.80 － 6.76 (m, 1H), 4.08 － 3.98 (m, 2H), 3.90 － 3.79 (m, 3H), 3.67 － 3.57 (m, 2H), 3.45 (dd, J＝11.4, 2.3 Hz, 1H), 3.10 (m, 1H), 2.92 (dt, J＝11.8、2.8 Hz, 1H), 2.53 － 2.41 (m, 3H), 2.35 － 2.30 (s, 3H), 2.02 (m, 2H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS rt ＝ 1.112 分., m/z 343.95 & 345.90 (M＋H).

【０８５６】

中間体：５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）モルホリノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル ＴＦＡ塩

【化６８９】

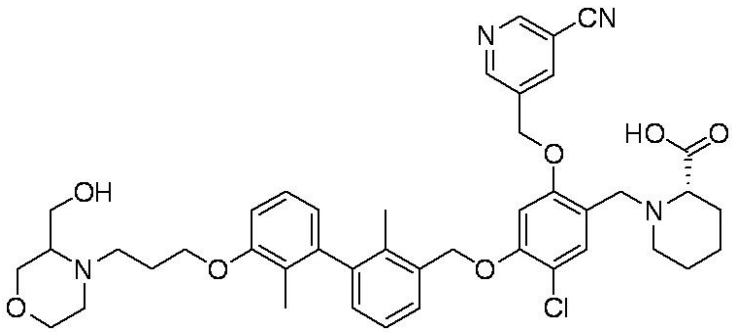


５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）モルホリノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル ＴＦＡ塩を、褐色の固形物として得た（３９．６ｍｇｓ、収率４８％）。^{1}H NMR (500MHz, CDCl3) δ 10.27 (s, 1H), 8.93 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (d, J＝7.4 Hz, 1H), 6.86 － 6.76 (m, 2H), 6.65 (br. s., 1H), 5.32 － 5.19 (m, 4H), 4.12 (m, 2H), 4.02 (m, 2H), 3.87 (m, 2H), 3.69 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.96 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 2.12 － 2.08 (m, 4H), 1.89 (m, 4H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS rt ＝ 1.526 分., m/z 656.35 & 657.35 (M＋H).

【０８５７】

実施例３０５０：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－（ヒドロキシメチル）モルホリノ）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化６９０】



粗製の油状物をメタノール中に取り込み、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水であり、移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水であり、２０分にわたり、１８－５８％Ｂの勾配、５分間保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は、ビス－ＴＦＡ塩として１２．９ｍｇ（２０％）であり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９４％であった。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.28 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.24 － 7.18 (m, 1H), 7.12 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.97 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.83 － 3.70 (m, 2H), 3.70 － 3.57 (m, 5H), 3.16 (m, 3H), 3.03 － 2.85 (m, 2H), 2.81 － 2.68 (m, 1H), 2.44 － 2.26 (m, 3H), 2.04 (s, 3H), 1.92 (m, 2H), 1.87 － 1.70 (m, 5H), 1.49 (m, 3H), 1.38 (m, 1H).

【０８５８】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

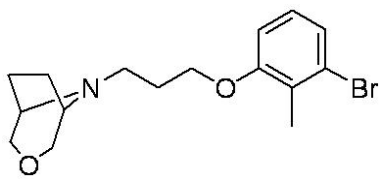
分析条件１：保持時間 ＝ 1.812 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 770.1 (M＋H)

分析条件２：保持時間 ＝ 1.554 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 770.0 (M＋H)

【０８５９】

中間体：（１Ｒ，５Ｓ）－８－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタンを、無色の油状物として得た（８０．７ｍｇｓ、収率６２％）。

【化６９１】



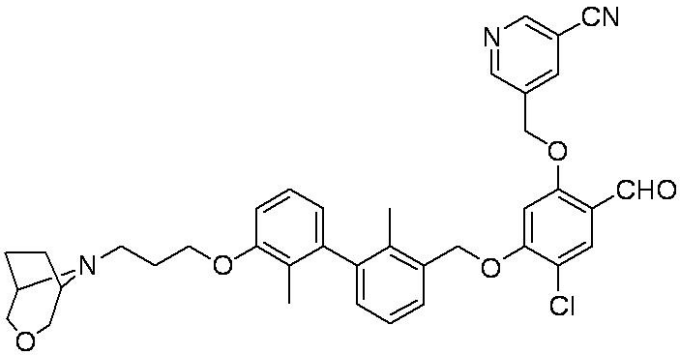
（１Ｒ，５Ｓ）－８－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３－

オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタンを、無色の油状物として得た（８０．７ｍｇｓ、収率６２％）。^{1}H NMR (500MHz, CDCl3) δ7.15 (dd, J＝8.0, 0.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 4.07 (t, J＝6.1 Hz, 2H), 3.71 (d, J＝10.2 Hz, 2H), 3.52 (dd, J＝10.2, 1.8 Hz, 2H), 3.06 (m, 2H), 2.47 (t, J＝7.2 Hz, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.01 － 1.84 (m, 6H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS rt ＝ 1.335分., m/z 340.00 & 341.95 (M＋H).

【０８６０】

中間体：５－（（５－（（３’－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル ＴＦＡ塩

【化６９２】

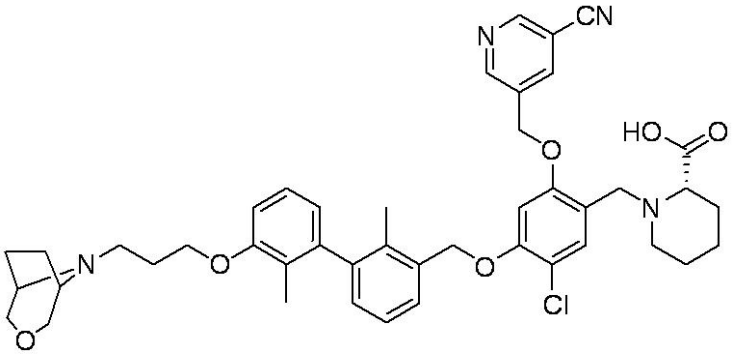


５－（（５－（（３’－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル ＴＦＡ塩を、黄色の固形物として得た（３８．２ｍｇｓ、収率４０％）。^{1}H NMR (500MHz, CDCl3) δ 10.27 (s, 1H), 9.00 － 8.87 (m, 2H), 8.19 (t, J＝1.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.49 － 7.39 (m, 1H), 7.32 － 7.28 (m, 1H), 7.21 (m, 1H), 7.15 (dd, J＝7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.87 － 6.75 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.26 (m, 4H), 4.17 (d, J＝12.8 Hz, 2H), 4.15 － 4.08 (m, 2H), 3.99 (m, 2H), 3.76 (d, J＝12.3 Hz, 2H), 3.26 (m, 2H), 2.37 － 2.28 (m, 4H), 2.24 － 2.17 (m, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.90 － 1.85 (m, 3H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS rt ＝ 1.672分., m/z 653.55 (M＋H).

【０８６１】

実施例３０５１：（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シ

アノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸
【化６９３】



粗製の油状物をメタノールに取り込み、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水であり、移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水であり、２０分にわたり、２８－６８％Ｂの勾配、３分間保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は、ビス－ＴＦＡ塩として１３．８ｍｇ（３３％）であり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９８％である。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.11 (m, 2H), 3.78 (d, J＝13.4 Hz, 1H), 3.61 (d, J＝13.7 Hz, 1H), 3.52 (m, 4H), 3.13 (m, 1H), 3.05 (m, 2H), 2.89 (m, 1H), 2.41 (t, J＝7.0 Hz, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.93 － 1.86 (m, 4H), 1.82 (s, 3H), 1.76 － 1.66 (m, 2H), 1.49 (m, 3H), 1.37 (m, 1H).

【０８６２】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水であり、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

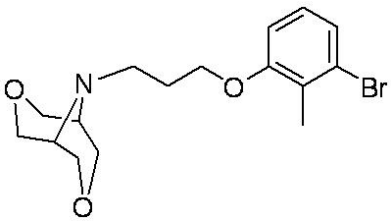
分析条件１：保持時間 ＝ 1.872 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 766.1 (M＋H)

分析条件２：保持時間 ＝ 1.583 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 766.1 (M＋H)

【０８６３】

中間体：（１ｓ，５ｓ）－９－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，７－ジオキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン

【化６９４】

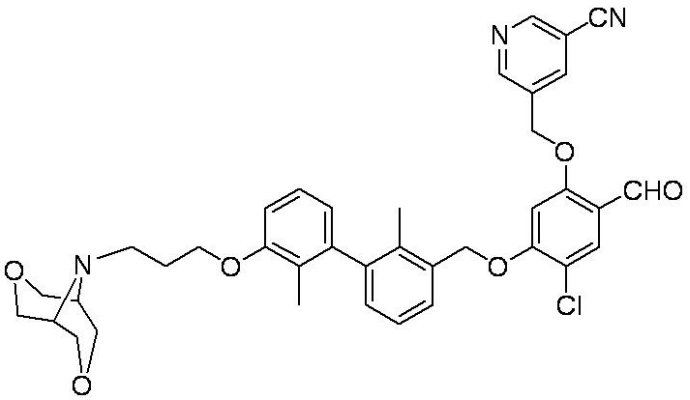


（１ｓ，５ｓ）－９－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３，７－ジオキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン（３３．０ｍｇｓ、収率２０％）を褐色の油状物として得た。^{1}H NMR (500MHz, CDCl3) δ 7.16 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.01 (t, J=8.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.1 Hz, 1H), 4.17 － 4.03 (m, 6H), 3.88 (d, J=11.0 Hz, 4H), 3.05 (t, J=6.8 Hz, 2H), 2.47 (br. s., 2H), 2.31 (s, 3H), 1.94 (quin, J=6.4 Hz, 2H).ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS rt = 1.210分., m/z 356.00 & 358.00 (M+H).

【０８６４】

中間体：５－（（５－（（３’－（３－（（１ｓ，５ｓ）－３，７－ジオキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル ＴＦＡ塩

【化６９５】



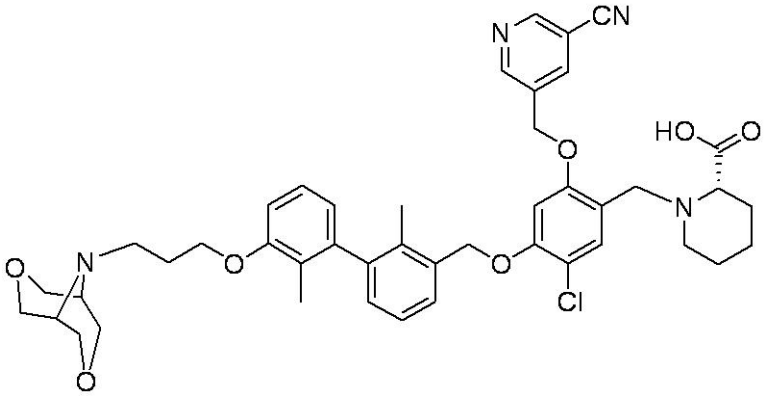
５－（（５－（（３’－（３－（（１ｓ，５ｓ）－３，７－ジオキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル ＴＦＡ塩を、黄色の固形物として得た（２７．１ｍｇｓ、３９％）。^{1}H NMR (500MHz, CDCl3) δ 10.27 (s, 1H), 8.94 (m, 2H), 8.19 (t, J=1.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.45 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.22 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.15 (dd, J=7.6, 1.0 Hz, 1H), 6.81 (m, 2H), 6.66 (s, 1H), 5.26 (m, 4H), 4.38 (m, 4H), 4.26 － 4.09 (m, 6H), 3.85 － 3.72 (m, 2H), 3.53 (br. s., 2H), 2.32 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.89 (s, 3H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３ｍｍ Ｃ

１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS rt = 1.574分., m/z 669.30 (M+H).

【０８６５】

実施例３０５２：（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（１ｓ，５ｓ）－３，７－ジオキサ－９－アザビシクロ［３．３．１］ノナン－９－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化６９６】



粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水であり、移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、２５分にわたり、４０－９０％Ｂの勾配、５分間保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１１．１ｍｇ（４１％）であり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は１００％であった。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.00 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.31 － 7.25 (m, 1H), 7.24 － 7.17 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.10 (m, 2H), 3.97 － 3.88 (m, 4H), 3.79 (d, J＝13.7 Hz, 1H), 3.69 (d, J＝10.7 Hz, 4H), 3.62 (d, J＝13.7 Hz, 1H), 3.12 (m, 1H), 2.98 (t, J＝6.6 Hz, 2H), 2.94 － 2.85 (m, 1H), 2.46 (br. s., 2H), 2.33 － 2.25 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.87 (t, J＝6.6 Hz, 2H), 1.82 (m, 5H), 1.49 (m, 3H), 1.41 － 1.31 (m, 1H).

【０８６６】

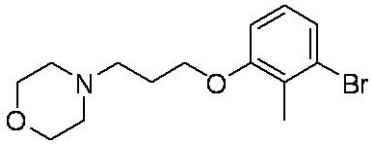
２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

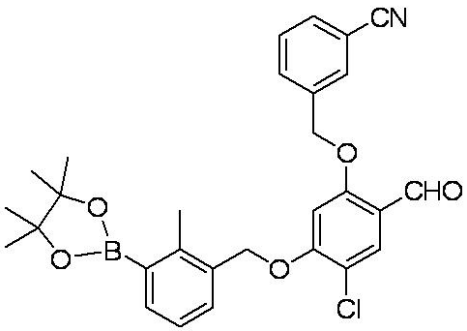
注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

分析条件１: 保持時間 = 1.835 分; ESI－MS(＋) m/z = 782.1 (M+H)

分析条件２：保持時間 ＝ 1.492 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 782.1 (M＋H)
【０８６７】
中間体：４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）モルホリン
【化６９７】



小さな密閉したチューブに、モルホリン（０．１２３ｍＬ、１．４２３ｍｍｏｌ）、１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）－２－メチルベンゼン（２５０ｍｇ、０．９４９ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（５．０ｍＬ）、ヨウ化ナトリウム（２１３ｍｇ、１．４２３ｍｍｏｌ）、および炭酸カリウム（３２８ｍｇ、２．３７１ｍｍｏｌ）を加えた。容器を密閉して、混合物を６５℃で一晩攪拌した。混合物を冷却し、さらに１０ｍＬの水で希釈し、Ｗａｔｅｒｓ １ｇ ＨＬＢ 交換カートリッジに通した。カートリッジに３０ｍＬの水を通し、粗生成物を３０ｍＬのメタノールで溶出した。メタノール混合物を５ｇ Ｂｉｏｔａｇｅ ＳＣＸ－２ カートリッジに通した。ＳＣＸ－２ カートリッジに３０ｍＬのメタノールを通し、生成物を３０ｍＬの２Ｍアンモニアのメタノール溶液で溶出し、２２８．２ｍｇｓの４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）モルホリンを無色透明の油状物として得た（収率７７％）。^{1}H NMR (500MHz, CDCl3) δ 7.15 (dd, J＝8.0, 0.6 Hz, 1H), 7.00 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 6.78 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 4.02 (t, J＝6.1 Hz, 2H), 3.79 － 3.69 (m, 4H), 2.58 － 2.52 (m, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.32 (s, 3H), 2.04 － 1.93 (m, 2H).ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS rt ＝ 1.235分., m/z 314.00 & 315.90 (M＋H).
【０８６８】
中間体：３－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ベンゾニトリル
【化６９８】



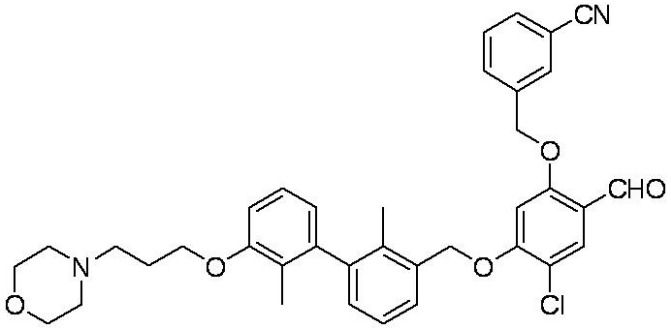
ＤＭＦ（５．０ｍｌ）中の５－クロロ－２－ヒドロキシ－４－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ベンズアルデヒド（５００ｍｇ、１．２４２ｍｍｏｌ）を含むＲＢＦに、炭酸セシウム（５８７ｍｇ、１．８００ｍｍｏｌ）、および３－シアノ臭化ベンジル（３１６ｍｇ、１．６１４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。反応混合物を１０ｍ

Ｌの水で希釈し、１ｇ Ｗａｔｅｒｓ ＨＬＢ 交換カートリッジを通した。カートリッジにさらに２０ｍＬの水、次いで３０ｍＬのメタノールを通し、生成物を５０ｍＬのＴＨＦで溶出し、６５０ｍｇｓ（収率９１％）の３－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ベンゾニトリルを得た。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 10.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.91 － 7.82 (m, 2H), 7.72 (s, 1H), 7.69 － 7.62 (m, 2H), 7.56 (dd, J＝7.5, 1.2 Hz, 1H), 7.25 － 7.20 (m, 2H), 5.44 (s, 2H), 5.36 (s, 2H), 2.53 (s, 3H), 1.35 － 1.30 (m, 12H).ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS rt ＝ 2.310分., m/z 518.30 (M＋H).

【０８６９】

中間体：３－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－モルホリノプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ベンゾニトリル

【化６９９】



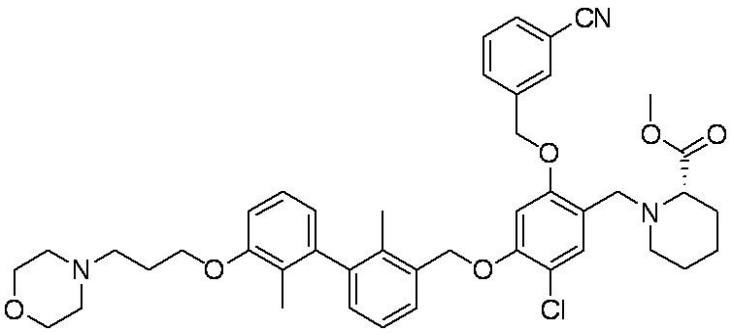
密閉したチューブに、３－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ベンゾニトリル（４０７ｍｇ、０．７８６ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（９．０ｍＬ）、４－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）モルホリン（２２４．４ｍｇ、０．７１４ｍｍｏｌ）、リン酸三カリウム（３７９ｍｇ、１．７８５ｍｍｏｌ）、水（３．０ｍＬ）、および第二世代Ｘ－Ｐｈｏｓ触媒前駆体（２８．１ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を窒素で脱気／排気し、次いで８０℃で一晩加熱した。揮発性物質を窒素気流の下で留去し、黒色の油状混合物を得て、これを２０ＣＶの０－１０％メタノール／ＤＣＭを用いたシリカゲルで精製し、２６０ｍｇｓ（収率５８％）の３－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－モルホリノプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ベンゾニトリルを黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (400MHz, $CDCl_3$) δ 10.33 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 － 7.62 (m, 3H), 7.61 － 7.48 (m, 2H), 7.43 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.24 － 7.10 (m, 2H), 6.87 (dd, J＝8.3, 2.7 Hz, 1H), 6.74 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.09 (m, 2H), 3.77 － 3.69 (m, 4H), 2.58 (m, 2H), 2.48 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 2.01 (m, 2H), 1.92 (s, 3H).ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１

％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS rt = 1.735分., m/z 626.30 (M+H).

【０８７０】

実施例３０５３：（Ｓ）－メチル １－（５－クロロ－２－（（３－シアノベンジル）オキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－モルホリノプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレート、２ＴＦＡ

【化７００】



バイアルに、３－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－モルホリノプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ベンゾニトリル（３０ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－メチル ピペリジン－２－カルボキシレート、ＨＣｌ（１２．９３ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）、ＡｃＯＨ（１１１μＬ）、およびボラン－２－ピコリン錯体（１０．２７ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルに栓をして、混合物を室温で一晩振盪した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％ＴＦＡを含む、５：９５ アセトニトリル：水であり、移動相Ｂは、０．１％ＴＦＡを含む、９５：５ アセトニトリル：水であり、２５分にわたり、１５－１００％Ｂの勾配、７分間保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は３．９ｍｇ（１０．５％）であり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９７．６％であった。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.90 － 7.75 (m, 2H), 7.69 － 7.59 (m, 1H), 7.46 (m, 1H), 7.25 (m, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.08 － 7.00 (m, 2H), 6.99 (m, 1H), 6.71 (m, 1H), 5.40 － 5.22 (m, 4H), 4.20 － 4.04 (m, 3H), 3.94 － 3.85 (m, 2H), 3.78 － 3.61 (m, 7H), 3.38 － 3.26 (m, 4H), 3.26 － 2.98 (m, 2H), 2.26 － 2.12 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 1.78 － 1.67 (m, 1H), 1.67 － 1.52 (m, 3H), 1.52 － 1.33 (m, 1H).

【０８７１】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

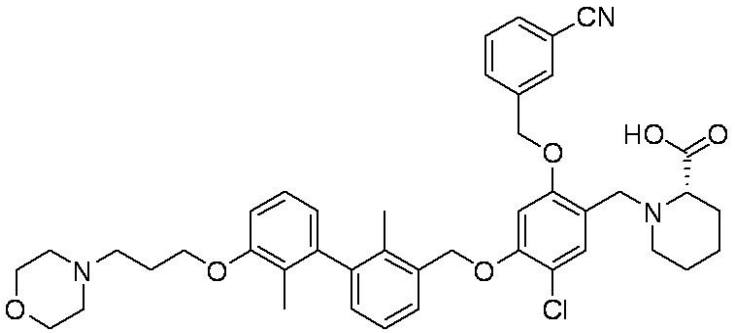
分析条件１：保持時間 = 2.952 分; ESI－MS(＋) m/z = 753.1 (M+H)

分析条件２：保持時間 ＝ 1.691 分；ESI－MS(＋) m/z ＝ 753.1 (M＋H)

【０８７２】

実施例３０５４：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（３－シアノベンジル）オキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－モルホリノプロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化７０１】



実施例３０５４を、実施例３０５３と同様の方法で合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水であり、移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水であり、２５分にわたり、３５－１００％Ｂの勾配、５分間保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は４．２ｍｇ（１２％）であり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９３．３％であった。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.82 (m 2H), 7.67 － 7.59 (m, 1H), 7.49 － 7.42 (m, 2H), 7.27 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.09 － 7.04 (m, 2H), 6.96 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.67 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.26 (m, 4H), 4.11 － 3.99 (m, 2H), 3.82 (d, J＝14.0 Hz, 1H), 3.64 (d, J＝14.0 Hz, 1H), 3.61 － 3.55 (m, 4H), 3.10 (m, 1H), 2.91 (m, 1H), 2.46 (t, J＝7.2 Hz, 2H), 2.37 (m, 4H), 2.29 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.98 － 1.89 (m, 2H), 1.82 (m, 4H), 1.71 (m, 1H), 1.49 (m, 3H), 1.35 (m, 1H).

【０８７３】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

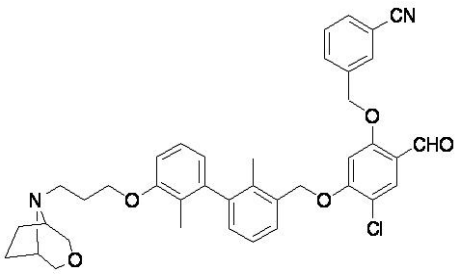
分析条件１：保持時間 ＝ 1.963 分；ESI－MS(＋) m/z ＝ 739.1 (M＋H)

分析条件２：保持時間 ＝ 1.602 分；ESI－MS(＋) m/z ＝ 739.2 (M＋H)

【０８７４】

中間体：３－（（５－（（３’－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ベンゾニトリル

【化７０２】

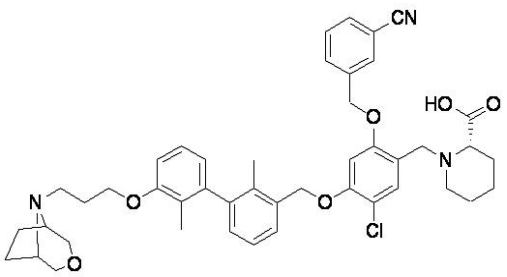


密閉したチューブに、３－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ベンゾニトリル（７６ｍｇ、０．１４７ｍｍｏｌ）、（１Ｒ，５Ｓ）－８－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）－３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン（５０ｍｇ、０．１４７ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（６．０ｍＬ）、水（２．０ｍＬ）、リン酸三カリウム（７８ｍｇ、０．３６７ｍｍｏｌ）、および第二世代Ｘ－Ｐｈｏｓ触媒前駆体（５．７８ｍｇ、７．３５μｍｏｌ）を加えた。容器を密閉し、混合物を窒素で脱気／排気し、次いで、８０℃で一晩加熱した。反応混合物を１０ｍＬの水で希釈し、１ｇ Ｗａｔｅｒｓ ＨＬＢ 交換カートリッジを通した。カートリッジにさらに、２０ｍＬの水、次いで、３０ｍＬのメタノールを通し；生成物を５０ｍＬのＴＨＦで溶出し、１１７ｍｇｓ（収率８５％）の３－（（５－（（３’－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ベンゾニトリルを黄色の固形物として得た。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 10.33 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.72 － 7.65 (m, 2H), 7.59 － 7.53 (m, 1H), 7.43 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.23 － 7.12 (m, 2H), 6.89 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.73 (d, J＝6.9 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.13 － 4.04 (m, 2H), 3.74 － 3.68 (m, 2H), 3.56 － 3.49 (m, 2H), 3.12 － 3.00 (m, 2H), 2.56 － 2.44 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 2.05 － 1.84 (m, 9H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ ＰｌａｔｆｏｒｍＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS rt ＝ 1.734分., m/z 652.30 (M＋H).

【０８７５】

実施例３０５５：（Ｓ）－１－（４－（（３’－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（３－シアノベンジル）オキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化７０３】



バイアルに、３－（（５－（（３’－（３－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ベンゾニトリル（３５ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸（１０．４１ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）、ＡｃＯＨ（１１１μＬ）、およびボラン－２－ピコリン錯体（１１．５０ｍｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルに栓をして、混合物を室温で一晩振盪した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水であり、移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水であり、２５分にわたり４５－８５％Ｂの勾配、５分間保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水であり、移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水であり、２５分にわたり、１０－７５％Ｂの勾配、５分間保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は３．２ｍｇ（７．４％）であり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９５．１％であった。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.95 (s, 1H), 7.82 (t, J＝7.9 Hz, 2H), 7.66 － 7.59 (m, 1H), 7.51 － 7.43 (m, 2H), 7.27 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.8 Hz, 1H), 7.12 － 7.03 (m, 2H), 6.97 (d, J＝8.5 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 5.25 (m, 4H), 4.10 (m, 2H), 3.75 (d, J＝14.0 Hz, 2H), 3.56 (m, 7H), 3.04 (m, 3H), 2.88 (m, 1H), 2.41 (t, J＝7.0 Hz, 2H), 2.27 － 2.12 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 1.95 － 1.80 (m, 6H), 1.75 (m, 1H), 1.70 (d, J＝7.0 Hz, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.33 (m, 1H).

【０８７６】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

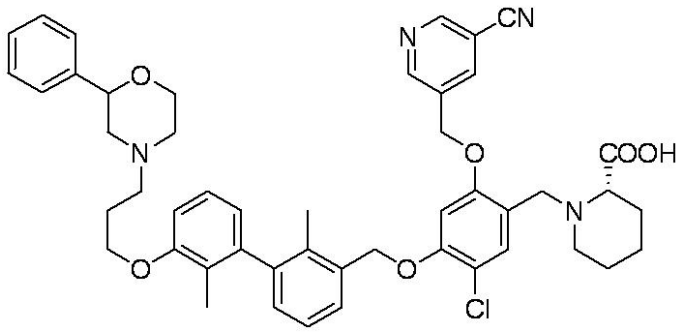
分析条件１：保持時間 ＝ 1.838 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 765.1 (M＋H)

分析条件２：保持時間 ＝ 1.656 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 765.1 (M＋H)

【０８７７】

実施例３０５６：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（２－フェニルモルホリノ）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化７０４】



小さな密閉したチューブに、ＤＭＦ（２．０ｍＬ）、ヨウ化ナトリウム（４．３５ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２０．１ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）、２－フェニルモルホリン（４７．４ｍｇ、０．２９０ｍｍｏｌ）並びに（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（３’－（３－ブロモプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸および（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（１０ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）の１：４混合物（前記で記載されるのと同様の方法で合成した）を加えた。バイアルを密閉して、混合物を８０℃で一晩撹拌した。反応混合物を冷却し、さらにメタノールで希釈し、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水であり、移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水であり、２０分にわたり、４２－８２％Ｂの勾配、５分間保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は８．９ｍｇ（７２％）であり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９６％であった。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (dd, J＝7.2, 2.0 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39 － 7.30 (m, 4H), 7.30 － 7.24 (m, 2H), 7.22 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 6.98 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 5.33 (br.s., 2H), 5.26 (br.s., 2H), 4.49 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 4.14 － 4.02 (m, 2H), 3.95 (d, J＝9.2 Hz, 1H), 3.77 (d, J＝14.6 Hz, 1H), 3.68 (dd, J＝11.4, 9.3 Hz, 1H), 3.60 (d, J＝13.7 Hz, 1H), 3.14 (dd, J＝7.2, 4.1 Hz, 2H), 2.97 － 2.79 (m, 4H), 2.32 － 2.23 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 2.03 (s, 3H), 2.01 － 1.92 (m, 3H), 1.87 － 1.67 (m, 5H), 1.49 (m, 4H).

【０８７８】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

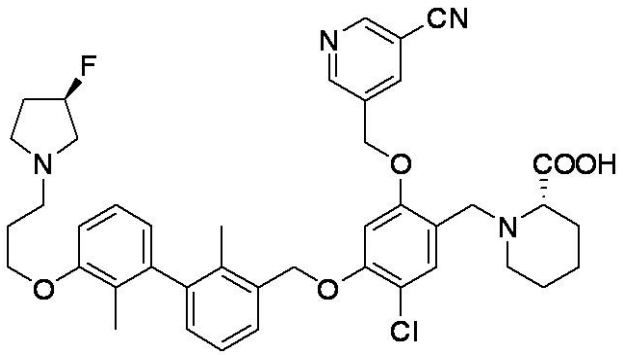
注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

分析条件１：保持時間 ＝ 2.342 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 816.1 (M＋H)

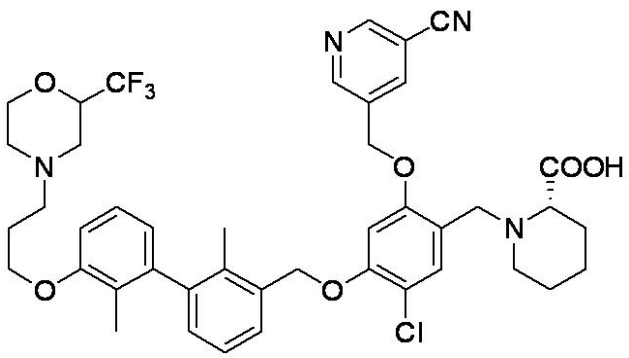
分析条件２：保持時間 ＝ 1.704 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 816.1 (M＋H)

【０８７９】
実施例３０５７：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－フルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸
【化７０５】



実施例３０５７は、実施例３０５６と同様の方法で合成した。粗製の油状物をメタノール中に取り込み、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水であり、移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、２０分にわたり、３５－７５％Ｂの勾配、５分間保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１２．４ｍｇ（５６％）であり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９７％であった。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (dd, J＝8.4, 2.0 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.08 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.5 Hz, 1H), 6.69 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.40 － 5.10 (m, 5H), 4.08 (m, 2H), 3.76 (m, 2H), 3.60 (m, 2H), 3.18 － 3.10 (m, 2H), 2.93 － 2.76 (m, 2H), 2.70 － 2.58 (m, 2H), 2.36 － 2.23 (m, 2H), 2.21 － 2.07 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.98 － 1.87 (m, 2H), 1.87 － 1.67 (m, 5H), 1.57 － 1.29 (m, 4H).
【０８８０】
２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。
注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。
注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。
分析条件１：保持時間 ＝ 1.934 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 742.1 (M＋H)
分析条件２：保持時間 ＝ 1.550 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 742.1 (M＋H)
【０８８１】
実施例３０５８：（２Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（３－（２－（トリフルオロメチル）モルホリノ）プロポキシ）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化７０６】



実施例３０５８は、実施例３０５６と同様の方法で合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水であり、移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水、２０分にわたり、４５－８５％Ｂの勾配、５分間保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は３．６ｍｇ（１５％）であり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は１００％であった。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (dd, J＝7.3, 1.8 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.11 (s, 1H), 7.07 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 6.97 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.69 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 2H), 5.26 (br. s., 2H), 4.19 － 4.00 (m, 4H), 3.98 － 3.89 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.68 － 3.57 (m, 4H), 3.16 － 3.09 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.77 (m, 1H), 2.62 － 2.54 (m, 2H), 2.27 (m, 1H), 2.18 － 2.05 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.00 － 1.90 (m, 1H), 1.83 (s, 3H), 1.80 － 1.69 (m, 1H), 1.49 (m, 3H), 1.37 (m, 1H).

【０８８２】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。

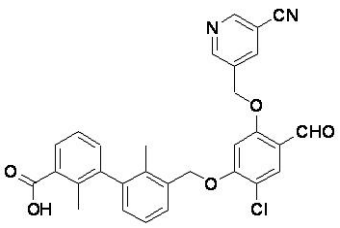
分析条件１：保持時間 ＝ 2.232 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 808.1 (M＋H)

分析条件２：保持時間 ＝ 1.662 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 808.1 (M＋H)

【０８８３】

中間体：３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボン酸

【化７０７】

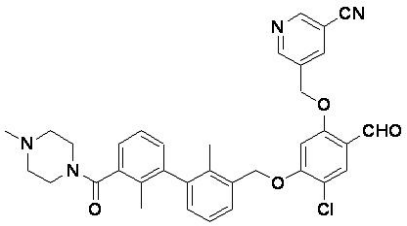


密閉したチューブに、３－ブロモ－２－メチル安息香酸（４５．６ｍｇ、０．２１２ｍｍｏｌ）、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１００ｍｇ、０．１９３ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１５．０ｍＬ）、リン酸三カリウム（８２ｍｇ、０．３８６ｍｍｏｌ）、水（３ｍＬ）、および第二世代ＸＰｈｏｓ触媒前駆体（７．５８ｍｇ、９．６４μｍｏｌ）を加えた。容器を密閉して、混合物を窒素で脱気／通気し、次いで、８０℃で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、５０ｍＬのＤＣＭで希釈し、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、珪藻土（セライト（登録商標））で濾過し、留去して、１４４ｍｇｓ（収率７１％）の３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボン酸を得た。ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で０－１００％Ｂ（Ｂ＝９５％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／１０Ｍｍ酢酸アンモニウム／５％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９５％ＨＰＬＣグレードの水／１０Ｍｍ酢酸アンモニウム／５％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS 保持時間 ＝ 1.395分., m/z 527.1 (M+H).

【０８８４】

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

【化７０８】



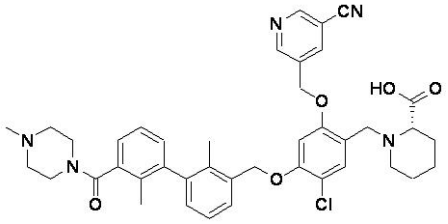
３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボン酸（１４４ｍｇ、０．２７３ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（５．０ｍＬ）中の粗製混合物に、１－メチルピペラジン（３６μＬ、０．３２８ｍｍｏｌ）、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（９５μＬ、０．５４７ｍｍｏｌ）、および２－（３Ｈ－［１，２，３］トリアゾロ［４，５－ｂ］ピリジン－３－イル）－１，１，３，３－テトラメチルイソウロニウム ヘキサフルオロホスフェート（Ｖ）（ＨＡＴＵ）（２０８ｍｇ、０．５４７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩振盪した。粗生成物をアセトニトリル／水／トリフルオロ酢酸を用いたＳｈｉｍａｄｚｕ 分取ＨＰＬＣで精製し、ここで、溶媒Ａは１０％アセトニトリル／９０％水／０．１％トリフルオロ酢酸であり、溶媒Ｂは１０％水／９０％アセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸であり、ＸＴＥＲＲＡ ５μｍ Ｃ１８ ３０ｘ１００ｍｍカラム、１５分にわたり、３０－１００％Ｂの勾配お

よび４０ｍＬ／分の流速、１０分間保持によって、１７ｍｇｓ（収率１０％）の５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル ＴＦＡ塩を白色の固形物として得た。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ10.27 (s, 1H), 8.96 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.52 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.40 － 7.29 (m, 2H), 7.25 (m, 1H), 7.21 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.16 (d, J＝7.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.37 － 5.20 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 3.07 － 2.87 (m, 4H), 2.19 － 1.87 (m, 6H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS 保持時間 ＝ 1.475分., m/z 610.30 (M＋H).

【０８８５】

実施例３０５９：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化７０９】



バイアルに、（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸（４．５５ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（４－メチルピペラジン－１－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル、ＴＦＡ（１７ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）、ＡｃＯＨ（１１１μＬ）、およびボラン－２－ピコリン錯体（５．０３ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルに栓をして、室温で一晩振盪した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水であり、移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水であり、２０分にわたり、１５－５５％Ｂの勾配、５分間保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は７．２ｍｇ（４２％）であり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９８％であった。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.05 － 8.96 (m, 2H), 8.45 (s, 1H), 7.52 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.32 (dd, J＝18.2, 6.0 Hz, 2H), 7.23 － 7.07 (m, 4H), 5.33 (br. s., 2H), 5.28 (br. s., 2H), 3.78 (d, J＝13.4 Hz, 1H), 3.74 － 3.58 (m, 3H), 3.22 － 3.10 (m, 4H), 2.94 － 2.84 (m, 1H), 2.44 － 2.23 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.04 (d, J＝5.8 Hz, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.83 － 1.67 (m, 2H), 1.49 (m, 3H), 1.42 － 1.32 (m, 1H).

【０８８６】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

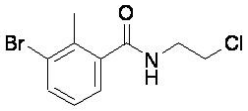
注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセ

トニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。
注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。
分析条件1: 保持時間 ＝ 1.596 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 723.1 (M＋H)
分析条件2: 保持時間 ＝ 1.390 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 723.1 (M＋H)

【０８８７】

中間体：３－ブロモ－Ｎ－（２－クロロエチル）－２－メチルベンズアミド

【化７１０】

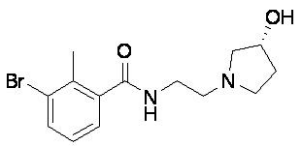


大きなバイアルに、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（１．６ｍＬ、９．３０ｍｍｏｌ）、３－ブロモ－２－メチル安息香酸（１．００ｇ、４．６５ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（４０ｍＬ）、および２－クロロエチルアミン塩酸塩（５３９ｍｇ、４．６５ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルに栓をして、内容物を室温で１０分間素早く振盪した。混合物に次いで、ＨＡＴＵ（５．３０ｇ、１４．０ｍｍｏｌ）を加え、バイアルに再び栓をして、混合物を３０分間室温で振盪した。反応混合物を３０ｍＬの水で希釈し、５ｇ Ｗａｔｅｒｓ ｅｘｔｒａｃｔｉｏｎ ＨＬＢ 樹脂カートリッジに通した。カートリッジに３０ｍＬの水を通し、生成物を３０ｍＬのメタノールで溶出した。揮発性物質を留去して、１．４２ｇ（収率４０％）の３－ブロモ－Ｎ－（２－クロロエチル）－２－メチルベンズアミドをピンク色の固形物として得た。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.62 (dd, J＝8.0, 0.9 Hz, 1H), 7.30 (dd, J＝7.6, 0.9 Hz, 1H), 7.12 － 7.05 (m, 1H), 6.20 (br. s., 1H), 3.83 － 3.72 (m, 4H), 2.48 (s, 3H). ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS 保持時間 ＝ 1.625分., m/z 275.85 & 277.85 (M＋H).

【０８８８】

中間体：（Ｒ）－３－ブロモ－Ｎ－（２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エチル）－２－メチルベンズアミド

【化７１１】



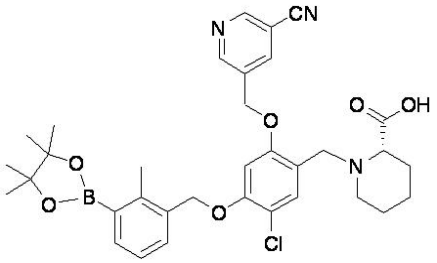
ＲＢＦに、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール 塩酸塩（２．２２ｇ、１７．９ｍｍｏｌ）、ＤＭＦ（２０ｍｌ）、３－ブロモ－Ｎ－（２－クロロエチル）－２－メチルベンズアミド（４９６ｍｇ、１．７９ｍｍｏｌ）、ヨウ化ナトリウム（６７２ｍｇ、４．４９ｍｍｏｌ）、および炭酸カリウム（９９２ｍｇ、７．１８ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を５０℃で一晩攪拌した。混合物を冷却し、揮発性物質を窒素気流の下で一晩留去した。粗生成

物をメタノール中に取り込み、濾過し、アセトニトリル／水／トリフルオロ酢酸を用いてＳｈｉｍａｄｚｕ 分取 ＨＰＬＣで精製し、ここで、溶媒Ａは１０％アセトニトリル／９０％水／０．１％トリフルオロ酢酸であり、溶媒Ｂは１０％水／９０％アセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸であり、ＸＴＥＲＲＡ ５μｍ Ｃ１８ ３０ｘ１００ｍｍカラム、１５分にわたり、０－７５％Ｂの勾配および４０ｍＬ／分の流速、１０分保持して、３０２．８ｍｇｓ（収率３２％）の（Ｒ）－３－ブロモ－Ｎ－（２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エチル）－２－メチルベンズアミド ＴＦＡ塩を淡黄色の油状固形物として得た。^{1}H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.64 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 7.33 － 7.28 (m, 1H), 7.11 － 7.01 (m, 1H), 4.76 － 4.61 (m, 1H), 4.09 － 3.78 (m, 3H), 3.66 － 3.50 (m, 1H), 3.50 － 3.27 (m, 2H), 3.20 (d, J＝12.5 Hz, 1H), 3.13 － 2.99 (m, 1H), 2.51 － 2.38 (m, 4H), 2.29 － 2.11 (m, 1H).ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水）、（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS 保持時間 ＝ 0.935分., m/z 326.90 & 328.95 (M＋H).

【０８８９】

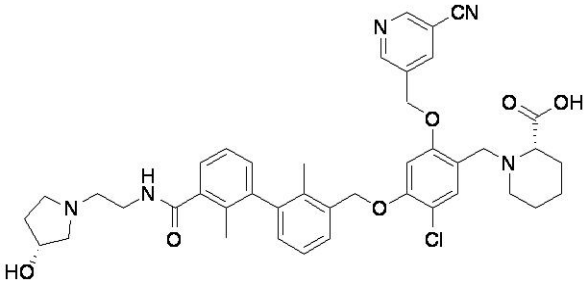
中間体：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化７１２】



バイアルに、酢酸（５５μＬ、０．９６４ｍｍｏｌ）、ＤＣＥ（２．０ｍＬ）、エタノール（６．０ｍＬ）、ＴＨＦ（２．０ｍＬ）、２０ｍｇｓのオーブン乾燥しトリチュレートした、４Åモレキュラー・シーブ、（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸（１２４ｍｇ、０．９６４ｍｍｏｌ）、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２５０ｍｇ、０．４８２ｍｍｏｌ）、およびナトリウムシアノボロハイドライド（６０．６ｍｇｓ、０．９６４ｍｍｏｌ）を加えた。バイアルに栓をして、混合物を室温で一晩振盪した。揮発性物質を留去して、得られた混合物を６０ｍＬのＤＣＭで希釈し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濾過し、留去して、３０１．０ｍｇｓの粗製（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（ＵＶ解析／純度に基づいて、収率３１％）を黄色の固形物として得た。ＬＣ／ＭＳデータは、以下の条件セットを用いて、２２０ｎｍにおける、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ａｎａｌｙｔｉｃａｌ ＬＣ／Ｍｉｃｒｏｍａｓｓ Ｐｌａｔｆｏｒｍ ＬＣ（ＥＳＩ＋）で得た：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ Ｌｕｎａ ３μｍ Ｃ１８、２ｘ３０ｍｍカラム、２分間で、０－１００％Ｂ（Ｂ＝９０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードの水），（Ａ＝９０％ＨＰＬＣグレードの水／０．１％トリフルオロ酢酸／１０％ＨＰＬＣグレードのアセトニトリル）の勾

配、１分間保持、１ｍＬ／分の流速。LCMS 保持時間 ＝ 1.632分., m/z 632.30 (M＋H).
【０８９０】
実施例３０６０：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エチル）カルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸
【化７１３】



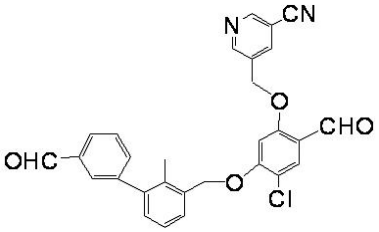
密閉したチューブに、ＴＨＦ（６．０ｍＬ）、水（２．０ｍＬ）、（Ｒ）－３－ブロモ－Ｎ－（２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エチル）－２－メチルベンズアミド、ＴＦＡ（３４．９ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（５０ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）、リン酸三カリウム（４２．０ｍｇ、０．１９８ｍｍｏｌ）、および第二世代Ｘ－Ｐｈｏｓ触媒前駆体（３．１１ｍｇ、３．９６μｍｏｌ）を加えた。混合物を窒素で脱気／排気し、７０℃で一晩加熱した。反応混合物を冷却し、ほとんど乾燥するまで留去し、２ｍＬのメタノール中に取り込み、濾過し、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ ５μｍ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水であり、移動相Ｂは、１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水であり、２７分にわたり、７－４７％Ｂの勾配、５分間保持、２０ｍＬ／分の流速。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は３．３ｍｇ（５％）であり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９０％であった。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 8.99 (dd, J＝8.7, 1.7 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.52 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.99 (m, 1H), 6.90 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.83 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.91 (br.s., 1H), 3.77 (d, J＝14.0 Hz, 2H), 3.18 (m, 3H), 2.98 (m, 3H), 2.86 (m, 2H), 2.15 (m, 4H), 2.05 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.86 (s, 3H), 1.80 － 1.63 (m, 2H), 1.56 － 1.42 (m, 3H), 1.37 － 1.23 (m, 1H).
【０８９１】
２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。
注入１ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。
注入２ 条件：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ １．７μｍ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、ここで、移動相Ａは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂは０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水、５０℃の温度、３分にわたり、０－１００％Ｂの勾配、０．７５分間１００％Ｂで保持、１．０ｍＬ／分の流速、２２０ｎｍのＵＶ波長。
分析条件１: 保持時間 ＝ 1.205 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 752.2 (M＋H)

分析条件２：保持時間 ＝ 1.252 分; ESI－MS(＋) m/z ＝ 752.2 (M＋H)

【０８９２】

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

【化７１４】

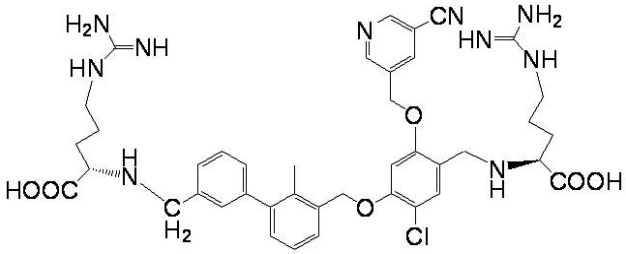


５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１５０ｍｇ、０．２８９ｍｍｏｌ）、３－ブロモベンズアルデヒド（６４．２ｍｇ、０．３４７ｍｍｏｌ）、第二世代ＸＰｈｏｓ触媒前駆体（１１．３７ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）、およびリン酸三カリウム（１．４４５ｍＬ、０．７２３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４．５ｍＬ）中の混合物を脱気し、次いで密閉した。混合物を室温で２２時間攪拌した。溶媒を留去した。粗製生成物をさらに精製を行うことなく次のステップに直接用いた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 10.24 (s, 1H), 10.09 (s, 1H), 9.03 (s, 2H), 8.54 (s, 1H), 7.94 (d, J＝6.2 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.76 － 7.66 (m, 3H), 7.57 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.40 － 7.33 (m, 1H), 7.33 － 7.24 (m, 2H), 5.50 (s, 2H), 5.44 (s, 2H), 2.25 (s, 3H).

【０８９３】

実施例３０６１：（Ｓ）－２－（（（３’－（（４－（（（（Ｓ）－１－カルボキシ－４－グアニジノブチル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メチル）アミノ）－５－グアニジノペンタン酸

【化７１５】



（Ｓ）－２－アミノ－５－グアニジノペンタン酸（２０．３１ｍｇ、０．１１７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１ｍＬ）および酢酸（０．１ｍＬ）中の懸濁液に、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－ホルミル－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２６．３ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ、粗製）、次いで、ボラン－２－ピコリン錯体（１２．４７ｍｇ、０．１１７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で一晩攪拌した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１２．６ｍｇ（２８％）であった。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 8.98 (d, J＝8.2 Hz, 2H)

, 8.44 (br. s., 1H), 7.45 (d, J＝7.9 Hz, 1H), 7.42 － 7.37 (m, 2H), 7.33 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.30 － 7.21 (m, 2H), 7.19 (br. s., 2H), 7.05 (s, 1H), 5.36 － 5.21 (m, 4H), 3.86(m,2H),3.05 － 2.91 (m, 8H), 2.21 (s, 3H), 1.64 － 1.39 (m, 8H).

【０８９４】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃；勾配：０％Ｂ、３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

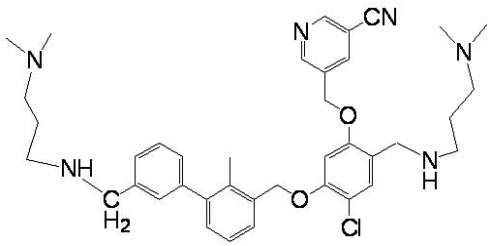
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝1.052分、ESI m/z 813 (M＋1), 811(M－1).

LCMS（注入２ 条件）保持時間＝2.443分、ESI m/z 813 (M＋1), 811 (M－1).

【０８９５】

実施例３０６２：５－（（４－クロロ－２－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化７１６】



５－（（４－クロロ－２－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（（（３－（ジメチルアミノ）プロピル）アミノ）メチル）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１８．９ｍｇ、５２％）は、（Ｓ）－２－（（（３’－（（４－（（（（Ｓ）－１－カルボキシ－４－グアニジノブチル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メチル）アミノ）－５－グアニジノペンタン酸、実施例３０６１について記載される方法を用いて、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－ホルミル－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよびＮ，Ｎ－ジメチル－１，３－プロパンジアミンから合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、３０－

７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.43 － 7.38 (m, 2H), 7.34 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.31 － 7.26 (m, 2H), 7.20 (dd, J＝13.0, 7.5 Hz, 2H), 7.12 (s, 1H), 5.34 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 3.79 (s, 2H), 3.70 － 3.50 (m, 2H), 2.57 (t, J＝7.0 Hz, 2H), 2.55－2.47(m,2H), 2.29 － 2.20 (m, 7H), 2.10 (d, J＝5.1 Hz, 12H), 1.62 － 1.51 (m, 4H).

【０８９６】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

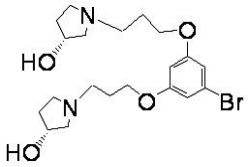
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝1.383分、ESI m/z 669 (M＋1).

LCMS（注入２ 条件）保持時間＝2.762分、ESI m/z 669 (M＋1).

【０８９７】

中間体：（３Ｒ，３’Ｒ）－１，１’－（（（５－ブロモ－１，３－フェニレン）ビス（オキシ））ビス（プロパン－３，１－ジイル））ビス（ピロリジン－３－オール）

【化７１７】



５－ブロモベンゼン－１，３－ジオール（１ｇ、５．２９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）中の溶液に、１－ブロモ－３－クロロプロパン（１．１４５ｍＬ、１１．６４ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（２．１９４ｇ、１５．８７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５０℃で１９時間攪拌した。溶媒を留去して、粗製化合物１－ブロモ－３，５－ビス（３－クロロプロポキシ）ベンゼンを油状物として得た（１．８３ｇ）。化合物をさらに精製を行うことなく次のステップに直接用いた。^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 6.71 (d, J＝2.2 Hz, 2H), 6.45 － 6.40 (m, 1H), 4.15 － 4.07 (m, 4H), 3.75 (t, J＝6.3 Hz, 4H), 2.24 (quin, J＝6.1 Hz, 4H).

【０８９８】

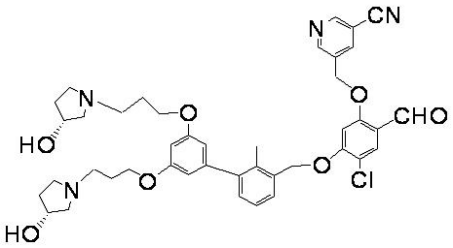
１－ブロモ－３，５－ビス（３－クロロプロポキシ）ベンゼン（３３０ｍｇ、０．９６５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌ（２９８ｍｇ、２．４１２ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（３３３ｍｇ、２．４１２ｍｍｏｌ）、ヨウ化ナトリウム（２８９ｍｇ、１．９３０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）中の攪拌混合物を、８０℃で１５時間加熱した。溶媒を留去した。残留物をＥｔＯＡｃおよび水に分配した。水層を一度酢酸エチルで抽出した。有機抽出物を合わせて、ブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過で除去し、溶媒を真空で留去した。得られた残留物を分取ＨＰＬＣで精製し、標的化合物（３５２ｍｇ）を得た。^{1}H NMR (400MHz, メタノール－d_4) δ 6.78 (d, J＝2.3 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 4.61 (br. s., 2H), 4.10 (t, J＝5.6 Hz, 4H), 3.92 － 3.75 (m, 3H), 3.64 (d, J＝11.8 Hz, 1H), 3.55 － 3.30 (m, 5H), 3.30

－ 3.12 (m, 3H), 2.48 － 2.34 (m, 1H), 2.29 － 2.01 (m, 7H).

【０８９９】

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

【化７１８】

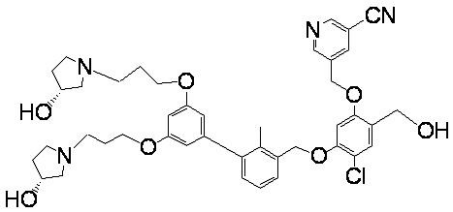


５－（（５－（（３’, ５’－ビス（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１, １’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２０１ｍｇ、９２％）は、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－ホルミル－２－メチル［１, １’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルを用いて、５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（２－メチル－３－（４, ４, ５, ５－テトラメチル－１, ３, ２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（３Ｒ, ３’Ｒ）－１, １’－（（（５－ブロモ－１, ３－フェニレン）ビス（オキシ））ビス（プロパン－３, １－ジイル））ビス（ピロリジン－３－オール）から合成した。^{1}H NMR (500MHz, メタノール－d_4) δ 10.25 (s, 1H), 8.98 (d, J＝1.9 Hz, 1H), 8.92 (d, J＝1.7 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.49 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 7.29 － 7.20 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 6.76 (d, J＝2.2 Hz, 1H), 6.61 － 6.57 (m, 1H), 6.55 － 6.48 (m, 1H), 5.44 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 4.58 (dq、J＝5.1, 2.6 Hz, 3H), 4.22 － 4.05 (m, 5H), 3.70 － 3.53 (m, 2H), 3.48 － 3.35 (m, 9H), 2.39 － 2.14 (m, 5H), 2.28(s, 3H), 2.11 － 1.98 (m, 2H),

【０９００】

実施例３０６３：５－（（５－（（３’, ５’－ビス（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１, １’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化７１９】



５－（（５－（（３’, ５’－ビス（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１, １’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（１０.１ｍｇ、１９％）は、ＭｅＯＨおよび酢酸中のボラン－２－ピコリン錯体を用いた、室温での条件下で、５－（（５－（（３’, ５’－ビス（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１, １’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルから合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉ

ｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。

【０９０１】

物質をさらに、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.47 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.26 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.22 － 7.17 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.52 (br. s., 1H), 6.44 (s, 2H), 5.37 － 5.31 (m, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.55 － 4.43 (m, 2H), 4.38 (br. s., 2H), 4.06 (t, J＝5.7 Hz, 4H), 3.32 － 2.96 (m, 13H), 2.24 (s, 3H), 2.17 － 1.98 (m, 6H), 1.80 (br. s., 2H).

【０９０２】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

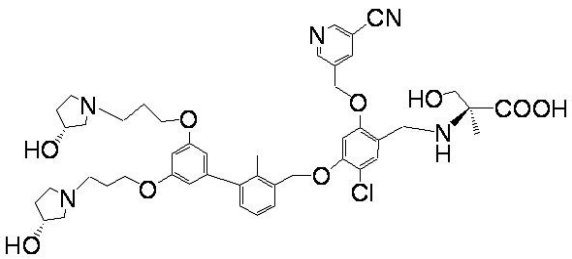
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝1.548分、ESI m/z 757 (M＋1).

LCMS（注入２ 条件）保持時間＝2.958分、ESI m/z 757 (M＋1).

【０９０３】

実施例３０６４：（Ｓ）－２－（（４－（（３’，５’－ビス（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化７２０】



（Ｓ）－２－（（４－（（３’，５’－ビス（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（３．６ｍｇ、１５％）は、室温で、ＤＭＦ中のナトリウムトリアセトキシボロハイドライドを用いた還元によって、５－（（５

－（（３’，５’－ビス（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸から合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ｘｂｒｉｄｇｅ ｃ－１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.04 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.30 － 7.23 (m, 1H), 7.20 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.52 (br. s., 1H), 6.43 (s, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.39 (d, J＝2.2 Hz, 2H), 4.10－3.95 (d, J＝0.7 Hz, 6H), 3.70 － 3.54 (m, 5H), 3.5－4.40 (m, 1H), 3.25－3.00 (m, 7H), 2.68 (br. s., 1H), 2.23 (s, 3H), 2.18－2.00 (m, 6H), 1.83 (d, J＝1.5 Hz, 2H), 1.24 (s, 3H).

【０９０４】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。

注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ

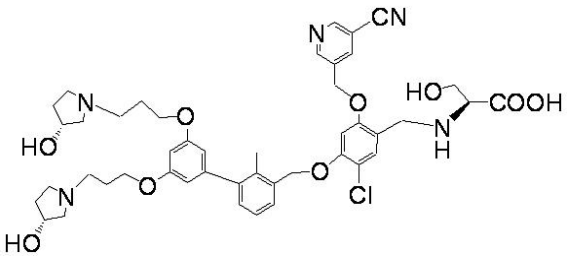
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝1.467分、ESI m/z 858 (M＋1).

LCMS（注入２ 条件）保持時間＝1.143分、ESI m/z 858 (M＋1), 856 (M－1)

【０９０５】

実施例３０６５：（Ｓ）－２－（（４－（（３’，５’－ビス（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸

【化７２１】



（Ｓ）－２－（（４－（（３’，５’－ビス（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパン酸（０．９ｍｇ、３．６％）は、実施例３０６４について記載の方法を用いて、５－（（５－（（３’，５’－ビス（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－４－クロロ－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

および（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシプロパン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｘｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；勾配：２０分にわたり、２０－１００％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 (s, 2H), 8.55 － 8.51 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.30 － 7.24 (m, 1H), 7.23 － 7.19 (m, 1H), 7.14 (s, 1H), 6.49 (t, J＝2.1 Hz, 1H), 6.40 (d, J＝2.2 Hz, 2H), 5.40 － 5.31 (m, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.23 － 4.16 (m, 2H), 4.03 (t, J＝6.3 Hz, 4H), 3.96 (d, J＝1.9 Hz, 2H), 3.72 － 3.66 (m, 1H), 3.64 － 3.58 (m, 1H), 3.16 － 3.12 (m, 1H), 2.73 (dd, J＝9.3, 6.3 Hz, 2H), 2.67 － 2.41 (m, 8H), 2.37 (d, J＝1.9 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.02 － 1.93 (m, 2H), 1.90 － 1.83 (m, 4H), 1.55 (dd, J＝8.0, 4.7 Hz, 2H).

【０９０６】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

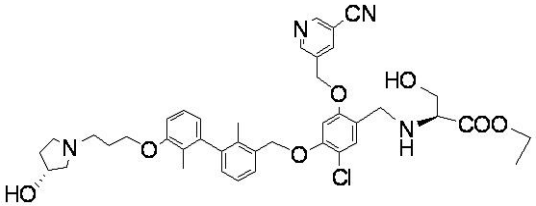
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝1.446分、ESI m/z 844 (M＋1), 842 (M－1).

LCMS（注入２ 条件）保持時間＝1.143分、ESI m/z 844 (M＋1).

【０９０７】

実施例３０６６：（Ｓ）－エチル ２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパノエート

【化７２２】



（Ｓ）－エチル ２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシプロパノエート（６．０ｍｇ、２０％）は、（Ｓ）－２－（（（３’－（（４－（（（（Ｓ）－１－カルボキシ－４－グアニジノブチル）アミノ）メチル）－２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）－２’－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メチル）アミノ）－５－グアニジノペンタン酸 実施例３０６１について記載の方法を用いて、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メ

トキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび（Ｓ）－エチル ２－アミノ－３－ヒドロキシプロパノエート、ＨＣｌから合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、４０－８０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, メタノール－d_4) δ 8.98 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.49 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.30 － 7.21 (m, 2H), 7.12 － 7.07 (m, 2H), 6.98 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.75 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.85 (br. s., 1H), 4.60 (br. s., 1H), 4.33 (d, J＝5.1 Hz, 2H), 4.27 (dd, J＝11.0, 7.3 Hz, 2H), 4.19 (br. s., 2H), 4.11 (br. s., 1H), 4.02 (d, J＝3.3 Hz, 2H), 3.87 (br, s, 1H), 3.68－3.42 (m, 2H), 3.20(m,1H), 3.07 (m, 1H), 2.40 (br, s, 1H), 2.32 (br. s., 2H), 2.22－2.01 (m, 1H), 2.11 (s, 3H), 1.94 (s, 3H), 1.30 (t, J＝7.3 Hz, 3H).

【０９０８】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

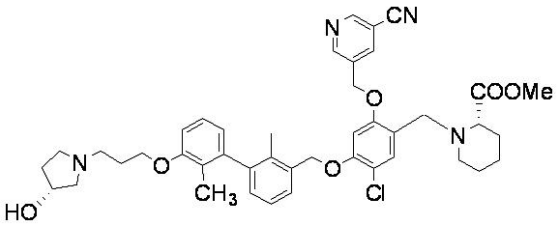
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝2.358分、ESI m/z 743 (M＋1).

LCMS（注入２ 条件）保持時間＝1.560分、ESI m/z 743 (M＋1).

【０９０９】

実施例３０６７：メチル （Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレート

【化７２３】



メチル （Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレートを、同様の方法で合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、４５－８５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR

(500MHz, DMSO－d_6) δ 9.02 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 8.46 － 8.43 (m, 1H), 7.49 (d, J＝7.4 Hz, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.27 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.12 － 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.18 (br. s., 1H), 4.12 － 3.99 (m, 2H), 3.62 － 3.55 (m, 4H), 3.47 (d, J＝13.7 Hz, 1H), 3.24 (t, J＝5.5 Hz, 1H), 2.86 － 2.79 (m, 1H), 2.70 (dd, J＝9.3, 6.3 Hz, 1H), 2.61 － 2.53 (m, 3H), 2.43 (dt, J＝5.4, 2.6 Hz, 1H), 2.32 (dd, J＝9.6, 3.8 Hz, 1H), 2.25 － 2.17 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.99 (dt, J＝13.2, 6.9 Hz, 1H), 1.94 － 1.87 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.77 － 1.69 (m, 2H), 1.58 － 1.50 (m, 1H), 1.50 － 1.35 (m, 4H).

【０９１０】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

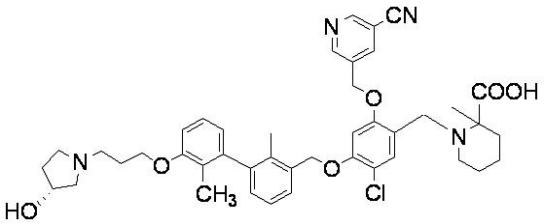
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝ 2.224分、ESI m/z 753 (M＋1), 775 (M＋Na).

LCMS（注入２ 条件）保持時間＝ 1.545分、ESI m/z 753 (M＋1), 775 (M＋Na).

【０９１１】

実施例３０６８：１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－２－メチルピペリジン－２－カルボン酸

【化７２４】



１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－２－メチルピペリジン－２－カルボン酸（２．１ｍｇ、３．４％）は、実施例３０６４について記載される方法を用いて、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよび２－メチルピペリジン－２－カルボン酸、ＨＣｌから合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.03 － 8.97 (m, 2H), 8.46 (s, 0.28H), 8.41 (s, 0.72H), 7.5

2 － 7.41 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.12 － 7.05 (m, 2H), 6.96 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.33 (br. s., 2H), 5.28 － 5.20 (m, 2H), 4.23 － 4.15 (m, 1H), 4.11 － 3.99 (m, 2H), 3.87 － 3.74 (m, 1H), 3.64 － 3.56 (m, 1H), 2.74 － 2.62 (m, 1H), 2.61 － 2.54 (m, 2H), 2.49－2.36 (m, 2H), 2.35 － 2.29 (m, 1H), 2.16 (s, 2H), 2.03 (s, 3H), 2.20－1.93 (m, 2H), 1.93 － 1.88 (m, 2H), 1.82 (s, 3H), 1.50 (d, J＝5.5 Hz, 6H), 1.27 (s, 3H).

【０９１２】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

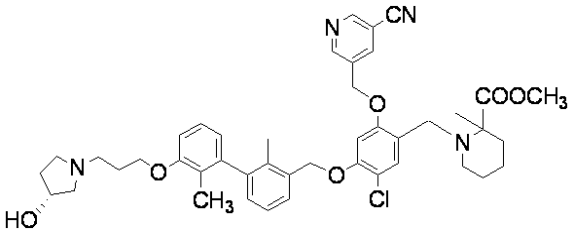
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝1.494分、ESI m/z 753 (M＋1), 751 (M－1).

LCMS（注入２ 条件）保持時間＝1.476分、ESI m/z 753 (M＋1).

【０９１３】

実施例３０６９：メチル １－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－２－メチルピペリジン－２－カルボキシレート

【化７２５】



メチル １－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－２－メチルピペリジン－２－カルボキシレート（２．２ｍｇ、３．３７％）は、実施例３０６４について記載される方法を用いて、（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－ホルミル－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルおよびメチル ２－メチルピペリジン－２－カルボキシレートから合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、５０－９０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.97 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.47 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.20 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.09 － 7.03 (m, 2H), 6.95 (d, J＝8.1 Hz, 1H),

6.67 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.38 － 5.28 (m, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.22 － 4.15 (m, 1H), 4.10 － 3.99 (m, 2H), 3.82 (d, J＝15.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.74－2.66 (m, 1H), 2.60－2.55(3H), 2.42 (d, J＝10.6 Hz, 2H), 2.34 － 2.28 (m, 1H), 2.06 － 1.93 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.93－ 1.86 (m, 2H), 1.85 － 1.74 (m, 2H), 1.81(s, 3H), 1.59 － 1.33 (m, 5H), 1.23 (br. s., 4H).

【０９１４】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

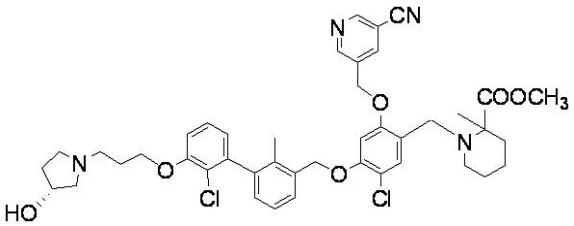
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝2.520分、ESI m/z 767 (M＋1).

LCMS（注入２ 条件）保持時間＝1.614分、ESI m/z 767 (M＋1).

【０９１５】

実施例３０７０：メチル １－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）－２－メチルピペリジン－２－カルボキシレート

【化７２６】



メチル １－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）－２－メチルピペリジン－２－カルボキシレート（７．６ｍｇ、１８．３％）は、実施例３０６４について記載の方法を用いて、メチル １－（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２－メチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）－２－メチルピペリジン－２－カルボキシレート、およびメチル ２－メチルピペリジン－２－カルボキシレートから合成した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、５０－９０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J＝1.5 Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.51 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.17 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 7.11 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.85 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.38－5.28 (m, 2H), 5.28－5.19 (m, 2H), 4.22－4.09 (m, 3H), 3.82

(d, J＝15.8 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.72 － 2.67 (m, 1H), 2.62 － 2.53 (m, 3H), 2.46 － 2.38 (m, 2H), 2.32 (br. s., 1H), 2.07 (s, 3H), 2.03 － 1.83 (m, 5H), 1.59 － 1.35 (m, 6H), 1.28 (s, 4H).

【０９１６】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

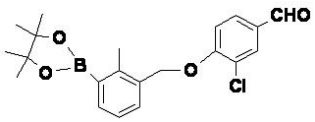
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝2.496分、ESI m/z 787 (M＋1).

LCMS（注入２ 条件）保持時間＝1.599分、ESI m/z 787 (M＋1).

【０９１７】

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

【化７２７】

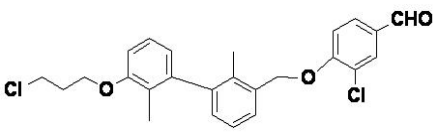


３－クロロ－４－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ベンズアルデヒド（１．９５ｇ、６２３％）は、テトラヒドロフラン中のジイソプロピルアゾジカルボキシレートおよびトリフェニルホスフィンを用いて、室温で、（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）メタノールおよび３－クロロ－４－ヒドロキシベンズアルデヒドから合成した。^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 9.87 (s, 1H), 7.95 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 7.85 － 7.73 (m, 2H), 7.55 (d, J＝7.1 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.13 (d, J＝8.5 Hz, 1H), 5.25 (s, 2H), 2.61 (s, 3H), 1.39 (s, 12H).

【０９１８】

中間体：３－クロロ－４－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒド

【化７２８】



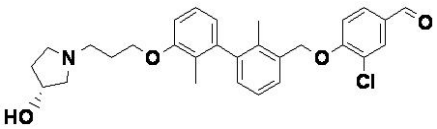
３－クロロ－４－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒド（３８２ｍｇ、５６％）は、ＴＨＦ中の第二世代ＸＰｈｏｓ触媒前駆体およびリン酸三カリウムを用いた室温における条件下で、３－クロロ－４－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ベンズアルデヒドおよび１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）－２－メチルベンゼンから合成した。^{1}H NMR

(500MHz, クロロホルム－d) δ 9.89 (s, 1H), 7.97 (d, J＝1.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, J＝8.4, 2.0 Hz, 1H), 7.55 － 7.47 (m, 1H), 7.35 － 7.27 (m, 1H), 7.26 － 7.16 (m, 3H), 6.91 (d, J＝7.9 Hz, 1H), 6.84 － 6.77 (m, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.27 － 4.14 (m, 2H), 3.83 (t, J＝6.4 Hz, 2H), 2.38 － 2.27 (m, 2H), 2.12 (s, 3H), 1.96 (s, 3H).

【０９１９】

中間体：（Ｒ）－３－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒド

【化７２９】

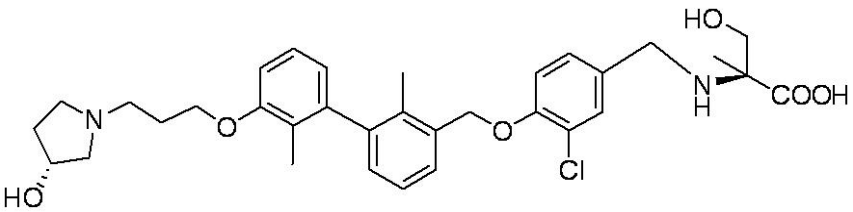


（Ｒ）－３－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒド（２７３ｍｇ、６４％）は、ＤＭＦ中のＫ$_2$ＣＯ$_3$、ヨウ化ナトリウムを用いて、６０℃に加熱した条件下で、３－クロロ－４－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒドおよび（Ｒ）－ピロリジン－３－オール、ＨＣｌから合成した。^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 9.89 (s, 1H), 7.96 (d, J＝1.9 Hz, 1H), 7.80 (dd, J＝8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 7.33 － 7.27 (m, 1H), 7.25 － 7.13 (m, 3H), 6.86 (d, J＝8.2 Hz, 1H), 6.81 (d, J＝7.6 Hz, 1H), 5.29 (d, J＝2.4 Hz, 2H), 4.74 (br. s., 1H), 4.23 － 4.11 (m, 2H), 3.69 － 3.31 (m, 6H), 2.55 － 2.47 (m, 2H), 2.46 － 2.36 (m, 1H), 2.29 － 2.20 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

【０９２０】

実施例３０７１：２－（（３－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化７３０】



２－（（３－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸（３０．５ｍｇ、４６％）は、実施例３０６１について記載される方法を用いて、（Ｒ）－３－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒドおよび２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H N

MR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.57 (d, J＝1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.40 － 7.35 (m, 1H), 7.34 － 7.30 (m, 1H), 7.28 (t, J＝7.7 Hz, 1H), 7.21 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 7.07 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.26 (s, 2H), 4.22 (br. s., 1H), 4.11 － 4.00 (m, 2H), 3.93 － 3.82 (m, 2H), 3.67 － 3.60 (m, 1H), 3.58 － 3.53 (m, 1H), 2.84 － 2.76 (m, 1H), 2.74 － 2.61 (m, 3H), 2.60－2.50 (m, 1H), 2.47 (br. s., 1H), 2.06 － 1.90 (m, 6H), 1.83 (s, 3H), 1.64 － 1.54 (m, 1H), 1.28 (s, 3H).

【０９２１】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

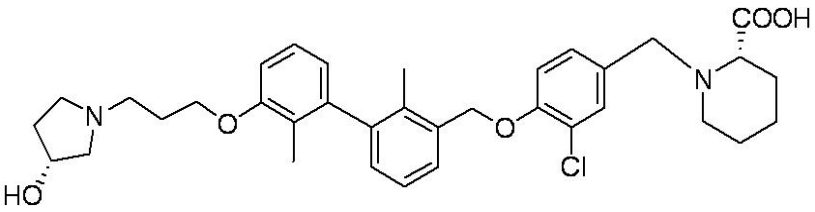
LCMS（注入１ 条件）保持時間＝1.305分、ESI m/z 597 (M＋1), 595 (M－1).

LCMS（注入２ 条件）保持時間＝1.296分、ESI m/z 597 (M＋1), 595 (M－1).

【０９２２】

実施例３０７２：（Ｓ）－１－（３－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化７３１】



（Ｓ）－１－（３－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸（２８．９ｍｇ、４３％）は、実施例３０６１について記載される方法を用いて、（Ｒ）－３－クロロ－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒドおよび（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸から合成した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.50 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.32 － 7.25 (m, 3H), 7.23 － 7.17 (m, 1H), 7.07 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 6.95 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.67 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 4.24 － 4.16 (m, 1H), 4.10 － 4.00 (m, 2H), 3.85 (d, J＝13.6 Hz, 1H), 3.06 (dd, J＝8.3, 3.9 Hz, 1H), 2.88 (br. s., 1H), 2.74 (dd, J＝9.7, 6.4 Hz, 1H), 2.66 － 2.57 (m, 3H), 2.54－2.44 (m, 1H), 2.37 (dd, J＝9.7, 3.5 Hz, 1H), 2.25

(br. s., 1H), 2.04 － 1.96 (m, 1 H), 2.02 (s, 3H), 1.95 － 1.88 (m, 3H), 1.82 (m, 1H), 1.82 (s, 3H), 1.69 (m, 1H), 1.61 － 1.41 (m, 4H), 1.31 － 1.30 (m, 1H).

【０９２３】

２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

LCMS（注入１ 条件）保持時間＝1.371分、ESI m/z 607 (M＋1), 605 (M－1).

LCMS（注入２ 条件）保持時間＝1.296分、ESI m/z 607 (M＋1), 605 (M－1).

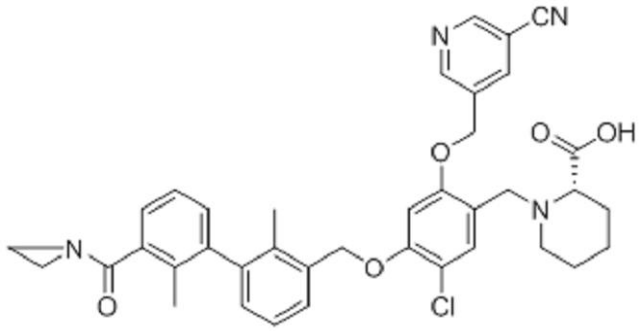
【０９２４】

実施例４００１から実施例４１５７、および実施例４５０１から実施例４５１６は、前記のものと同様の方法で合成した。

実施例４００１の合成

（Ｓ）－１－（４－（（３’－（アジリジン－１－カルボニル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

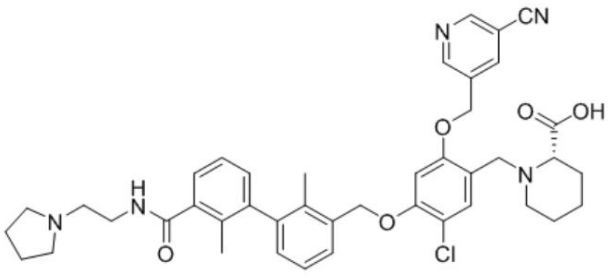
【化７３２】



実施例4001

粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；

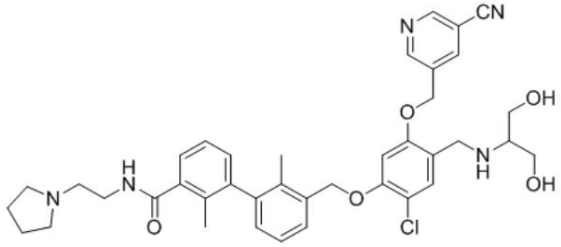
温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。
LC/MS（注入１　条件）保持時間　＝　1.84　分、ESI　m/z　665.0　(M＋H).
LC/MS（注入２　条件）保持時間　＝　1.55　分、ESI　m/z　665.0　(M＋H).
【０９２５】
実施例４００２の合成
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）カルバモイル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸
【化７３３】



実施例４００２

粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５　アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５　アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、１５－６５％Ｂ、次いで、０分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。
【０９２６】
２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１　条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５　アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５　アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２　条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ａｃｑｕｉｔｙ　ＵＰＬＣ　ＢＥＨ　Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５　アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５　アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。
LCMS（注入１　条件）保持時間　＝　1.37　分、ESI　m/z　736.1　(M＋H).
【０９２７】
実施例４００３の合成
３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－Ｎ－（２－（ピロリジン－１－イル）エチル）－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド

【化７３４】



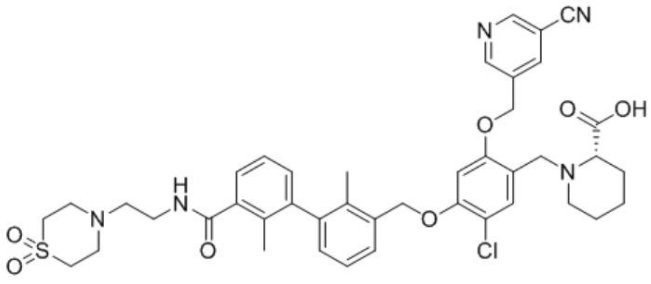
実施例４００３

粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.42 分、ESI m/z 698.1 (M+H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.38 分、ESI m/z 698.0 (M+H).

【０９２８】

実施例４００４の合成
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（２－（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）エチル）カルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化７３５】



実施例４００４

粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５

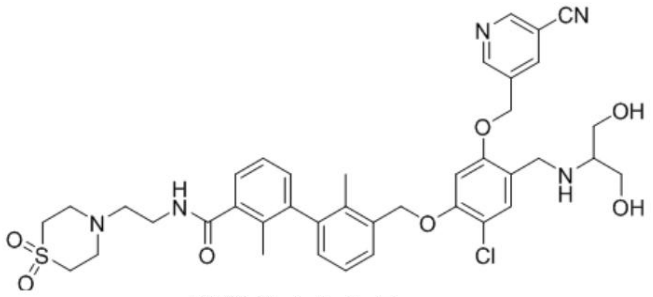
：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.51 分、ESI m/z 800.0 (M+H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.47 分、ESI m/z 800.0 (M+H).

【０９２９】

実施例４００５の合成

３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ－（２－（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）エチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド

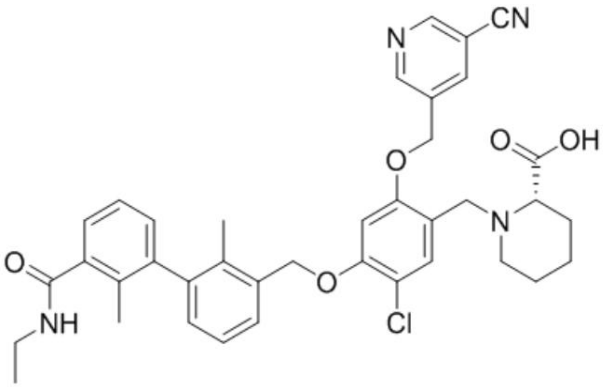
【化７３６】



実施例４００５

粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２３分にわたり、１２－５２％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.50 分、ESI m/z 762.1 (M+H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.40 分、ESI m/z 762.0 (M+H).

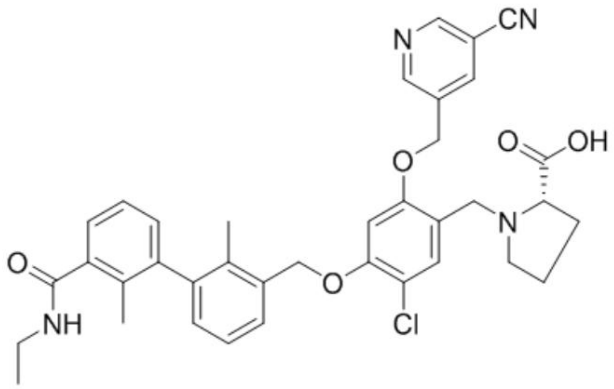
【０９３０】
実施例４００６の合成
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（エチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸
【化７３７】



実施例４００６

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.58 分、ESI m/z 667.0 (M+H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.72 分、ESI m/z 667.0 (M+H).
【０９３１】
実施例４００７の合成
（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（エチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－プロリン

【化７３８】



実施例４００７

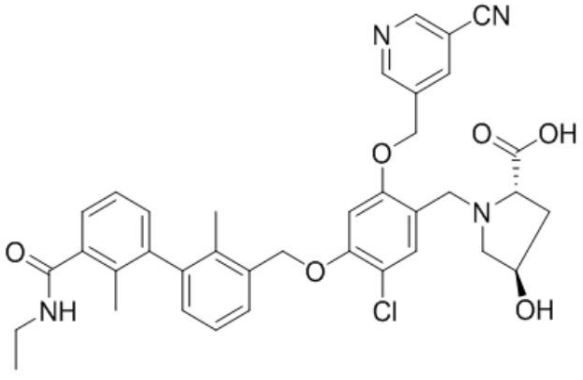
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。
LC/MS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.59 分、ESI m/z 653.1 (M＋H).
LC/MS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.63 分、ESI m/z 653.0 (M＋H).

【０９３２】

実施例４００８の合成

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（エチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸

【化７３９】



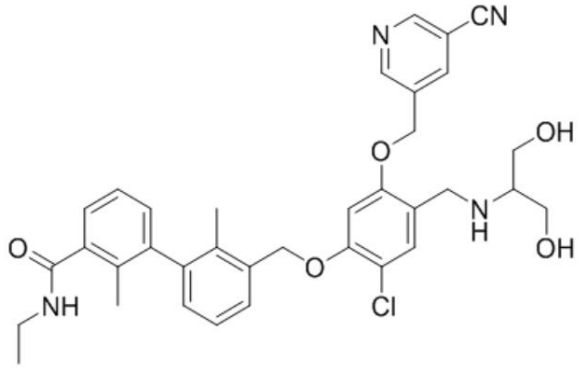
実施例４００８

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.45 分、ESI m/z 669.0 (M＋H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.55 分、ESI m/z 669.0 (M＋H).

【０９３３】

実施例４００９の合成
３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ－エチル－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド

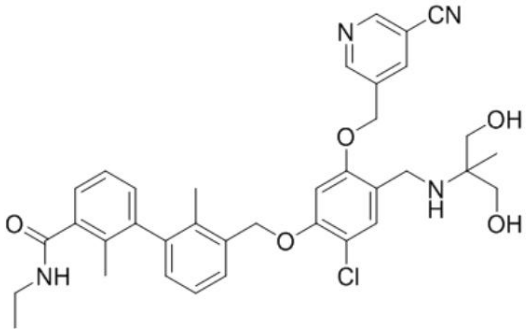
【化７４０】



実施例４００９

粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.54 分、ESI m/z 629.1 (M＋H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.52 分、ESI m/z 629.1 (M＋H).

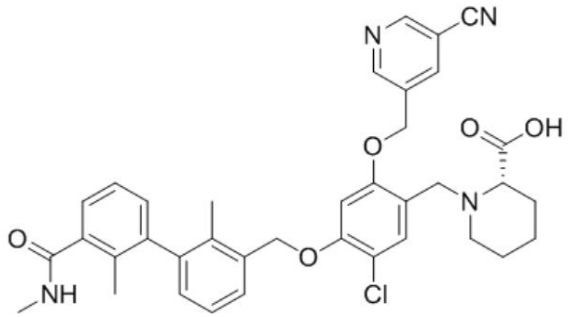
【０９３４】
実施例４０１０の合成
３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ－エチル－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド
【化７４１】



実施例４０１０

粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.53 分、ESI m/z 643.1 (M＋H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.54 分、ESI m/z 643.1 (M＋H).
【０９３５】
実施例４０１１の合成
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（メチルカルバモイル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化７４２】



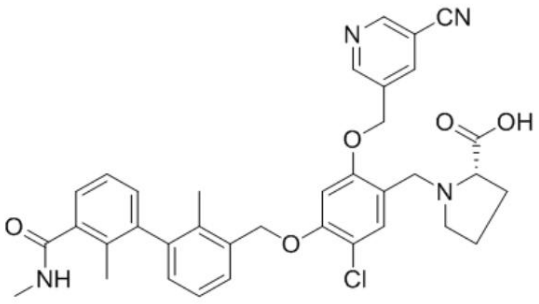
実施例４０１１

粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ｘｂｒｉｄｇｅ ｃ－１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで３分間保持、１００％Ｂ；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.44 分、ESI m/z 652.1 (M＋H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.48 分、ESI m/z 652.3 (M＋H).

【０９３６】

実施例４０１２の合成
（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（メチルカルバモイル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－プロリン

【化７４３】



実施例４０１２

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む

、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１mm×５０mm、１．７μm粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１mm×５０mm、１．７μm粒子；移動相Ａ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．

LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.42 分、ESI m/z 639.1 (M+H).

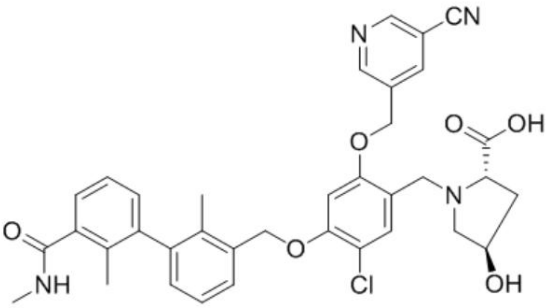
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.45 分、ESI m/z 639.1 (M+H).

【０９３７】

実施例４０１３の合成

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（メチルカルバモイル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸

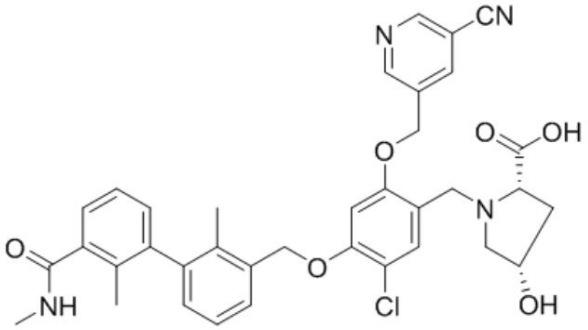
【化７４４】



実施例４０１３

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１．２ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９５％であった。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１mm×５０mm、１．７μm粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１mm×５０mm、１．７μm粒子；移動相Ａ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．

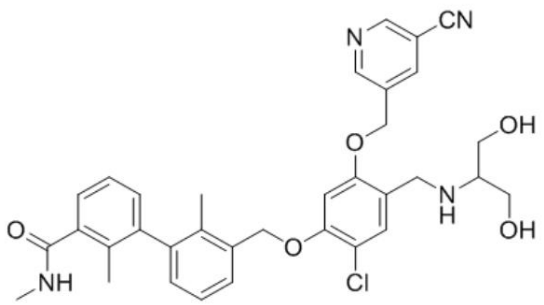
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.42 分、ESI m/z 655.1 (M＋H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.59 分、ESI m/z 655.0 (M＋H).
【０９３８】
実施例４０１４の合成
（２Ｓ，４Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（メチルカルバモイル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸
【化７４５】



実施例４０１４

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、３５－７５％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.81 分、ESI m/z 542.1 (M＋H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.93 分、ESI m/z 542.0 (M＋H).
【０９３９】
実施例４０１５の合成
３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ，２，２’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド

【化７４６】



実施例４０１５

粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．

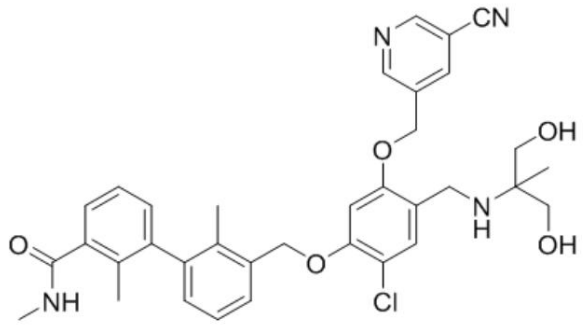
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.48 分、ESI m/z 615.1 (M+H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.57 分、ESI m/z 615.0 (M+H).

【０９４０】

実施例４０１６の合成

３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ，２，２’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド

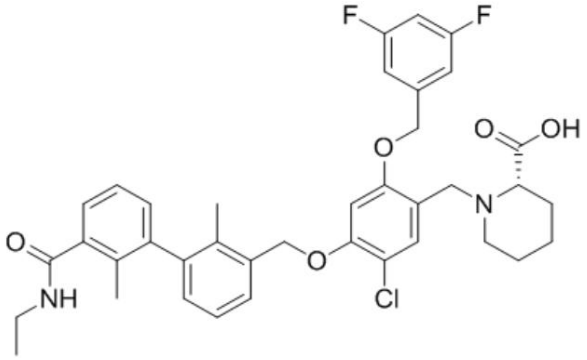
【化７４７】



実施例４０１６

LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.49 分、ESI m/z 629.1 (M+H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.60 分、ESI m/z 629.0 (M+H).

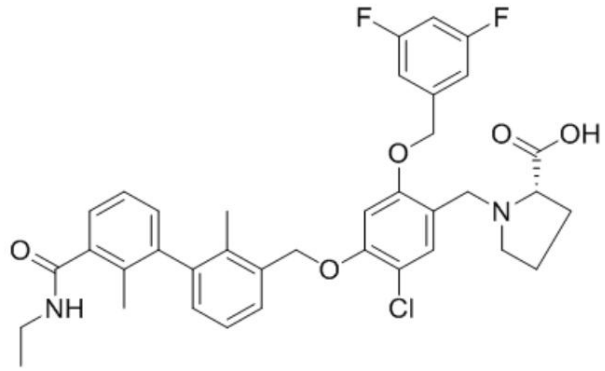
【０９４１】
実施例４０１７の合成
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（エチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸
【化７４８】



実施例４０１７

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、３５－７５％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.80 分、ESI m/z 677.1 (M＋H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.97 分、ESI m/z 677.1 (M＋H).
【０９４２】
実施例４０１８の合成
（５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（エチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－プロリン

【化７４９】



実施例４０１８

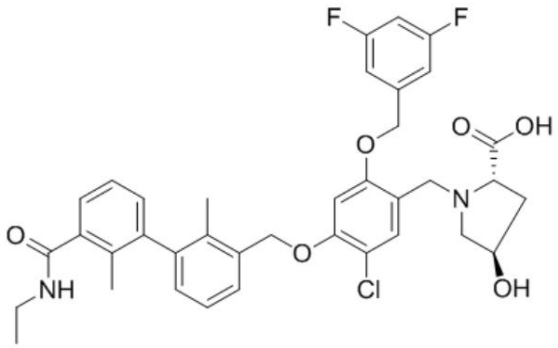
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.80 分、ESI m/z 663.0 (M+H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.93 分、ESI m/z 663.0 (M+H).

【０９４３】

実施例４０１９の合成

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（エチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸

【化７５０】



実施例４０１９

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．

LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.72 分、ESI m/z 679.0 (M+H).

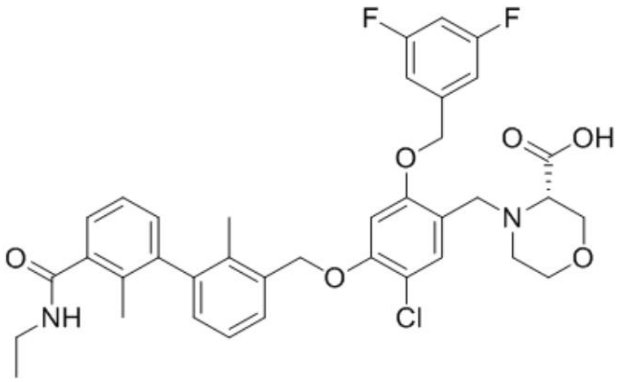
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.88 分、ESI m/z 679.0 (M＋H).

【０９４４】

実施例４０２０の合成

（Ｓ）－４－（５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（エチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）モルホリン－３－カルボン酸

【化７５１】



実施例４０２０

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６７９．０１；保持時間：１．９２分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．

LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.77 分、ESI m/z 679.0 (M＋H).

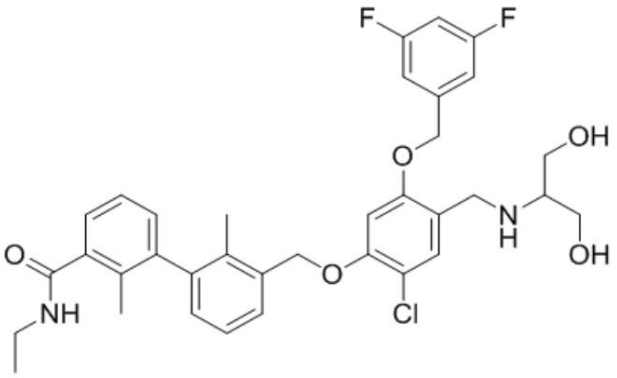
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.90 分、ESI m/z 679.0 (M＋H).

【０９４５】

実施例４０２１の合成

３’－（（２－クロロ－５－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ－エチル－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド

【化７５２】



実施例４０２１

粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６３９．０７；保持時間：１．８７分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．

LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.83 分、ESI m/z 639.1 (M+H).

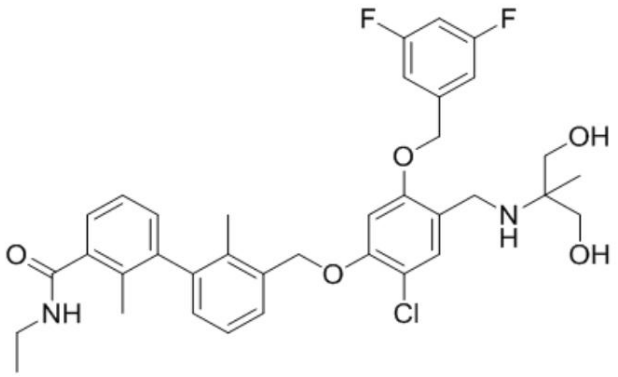
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.86 分、ESI m/z 639.1 (M+H).

【０９４６】

実施例４０２２の合成

３’－（（２－クロロ－５－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ－エチル－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド

【化７５３】



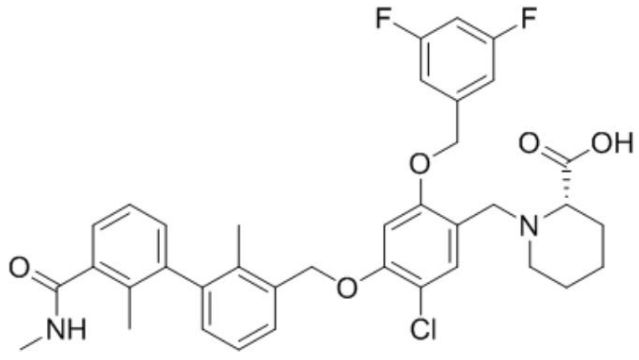
実施例４０２２

粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.83 分、ESI m/z 653.1 (M+H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.90 分、ESI m/z 653.1 (M+H).

【０９４７】

実施例４０２３の合成
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（メチルカルバモイル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化７５４】



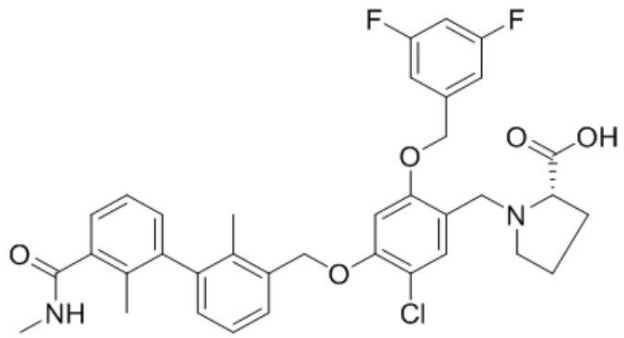
実施例４０２３

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.72 分、ESI m/z 663.1 (M＋H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.89 分、ESI m/z 663.1 (M＋H).

【０９４８】

実施例４０２４の合成
（５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（メチルカルバモイル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－プロリン

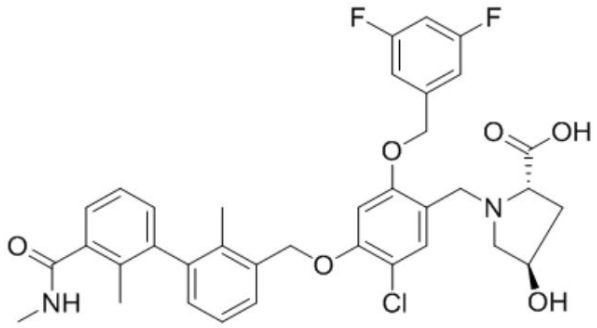
【化７５５】



実施例４０２４

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸

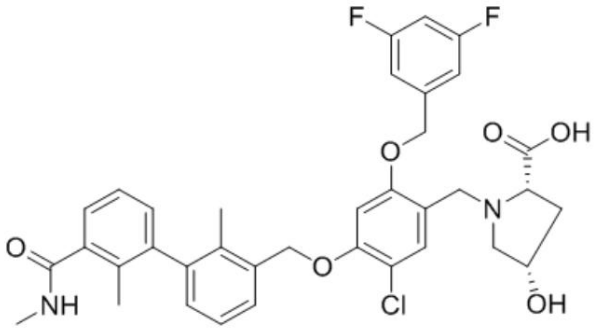
アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.71 分、ESI m/z 649.0 (M＋H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.65 分、ESI m/z 649.0 (M＋H).
【０９４９】
実施例４０２５の合成
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（メチルカルバモイル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸
【化７５６】



実施例４０２５

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６６４．９４；保持時間：１．６分。
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.64 分、ESI m/z 665.1 (M＋H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.60 分、ESI m/z 664.9 (M＋H).
【０９５０】
実施例４０２６の合成
（２Ｓ，４Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（メチルカルバモイル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸

【化７５７】



実施例４０２６

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．

LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.63 分、ESI m/z 665.0 (M＋H).

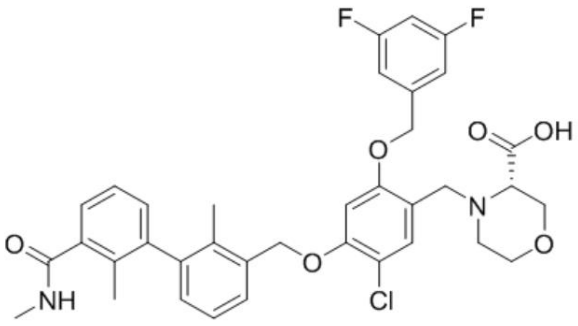
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.81 分、ESI m/z 665.0 (M＋H).

【０９５１】

実施例４０２７の合成

（Ｓ）－４－（５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（メチルカルバモイル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）モルホリン－３－カルボン酸

【化７５８】



実施例４０２７

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む

、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１mm×５０mm、１．７μm粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１mm×５０mm、１．７μm粒子；移動相Ａ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．

LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.81 分、ESI m/z 665.0 (M+H).

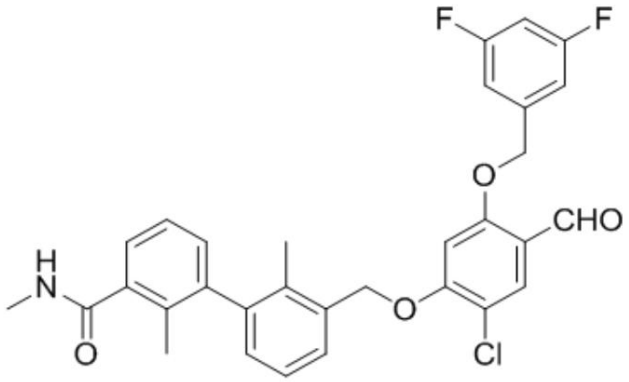
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.69 分、ESI m/z 665.0 (M+H).

【０９５２】

実施例４０２８の合成

３’－（（２－クロロ－５－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－ホルミルフェノキシ）メチル）－Ｎ，２，２’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド

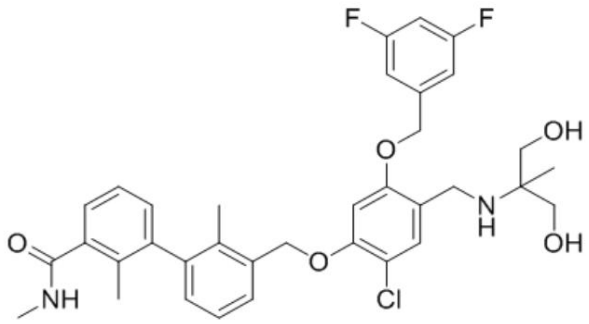
【化７５９】



実施例４０２８

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１８分にわたり、２８－６８％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１mm×５０mm、１．７μm粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１mm×５０mm、１．７μm粒子；移動相Ａ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／

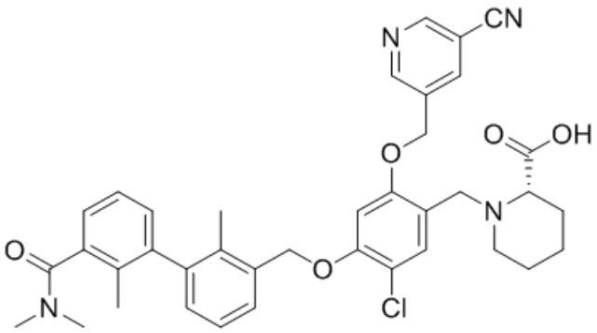
分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.66 分、ESI m/z 625.0 (M+H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.75 分、ESI m/z 625.1 (M+H).
【０９５３】
実施例４０２９の合成
３’－（（２－クロロ－５－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ，２，２’－トリメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド
【化７６０】



実施例４０２９

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.62 分、ESI m/z 639.1 (M+H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.68 分、ESI m/z 639.1 (M+H).
【０９５４】
実施例４０３０の合成
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（ジメチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化７６１】



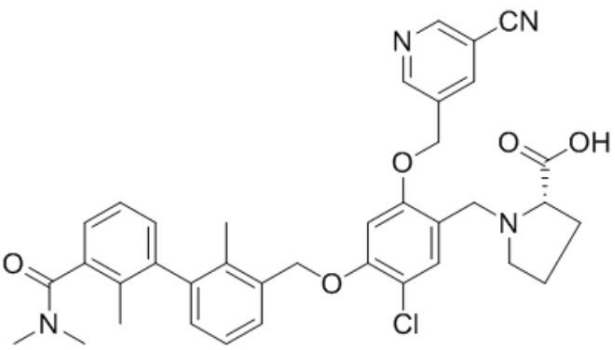
実施例４０３０

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.86 分、ESI m/z 667.0 (M+H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.64 分、ESI m/z 667.1 (M+H).

【０９５５】

実施例４０３１の合成
（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（ジメチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－プロリン

【化７６２】



実施例４０３１

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ

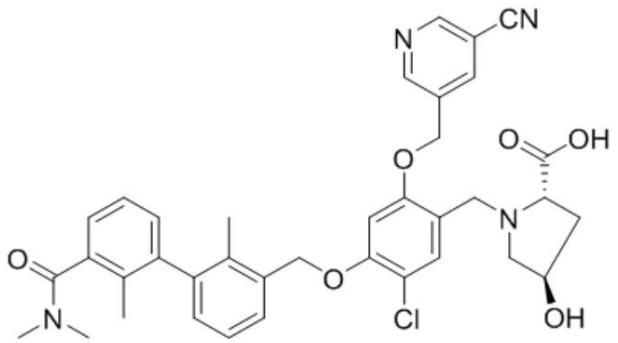
Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０mＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１mm×５０mm、１．７μm粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１mＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０nm）．注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１mm×５０mm、１．７μm粒子；移動相Ａ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１mＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０nm）．
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.73 分、ESI m/z 635.0 (M+H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.61 分、ESI m/z 635.1 (M+H).

【０９５６】

実施例４０３２の合成

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（ジメチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸

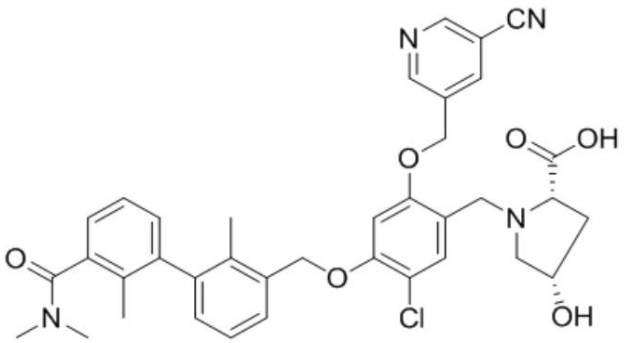
【化７６３】



実施例４０３２

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０mＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１mm×５０mm、１．７μm粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１mＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０nm）．注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１mm×５０mm、１．７μm粒子；移動相Ａ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわた

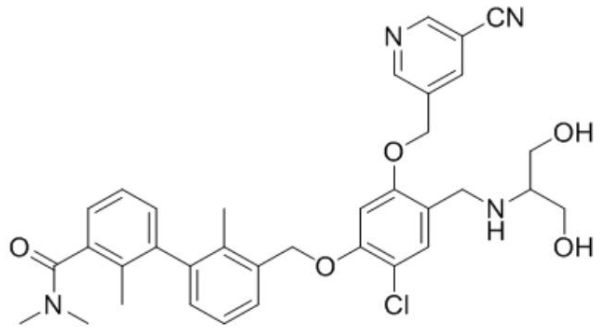
り、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.65 分、ESI m/z 669.0 (M+H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.56 分、ESI m/z 669.0 (M+H).
【０９５７】
実施例４０３３の合成
（２Ｓ，４Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（ジメチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸
【化７６４】



実施例４０３３

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、１８－５８％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.55 分、ESI m/z 669.0 (M+H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.67 分、ESI m/z 669.0 (M+H).
【０９５８】
実施例４０３４の合成
３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ，Ｎ，２，２’－テトラメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド

【化７６５】



実施例４０３４

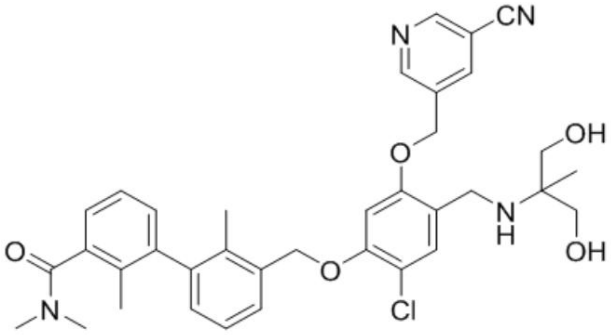
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１８分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．
LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.60 分、ESI m/z 629.0 (M+H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.63 分、ESI m/z 629.0 (M+H).

【０９５９】

実施例４０３５の合成

３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ，Ｎ，２，２’－テトラメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド

【化７６６】



実施例４０３５

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ

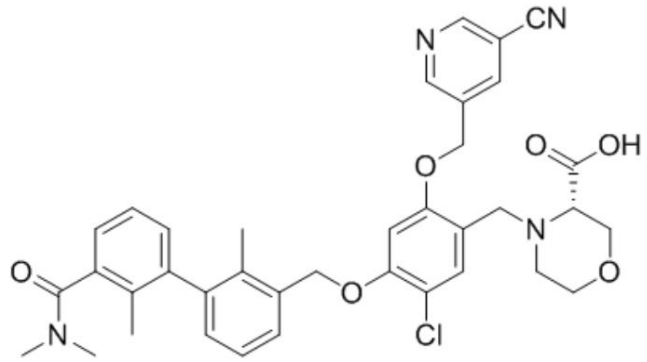
Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２３分にわたり、２２－６２％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６４３．０５；保持時間：１．６７分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６４３．０７；保持時間：１．６６分。

【０９６０】

実施例４０３６の合成

（Ｓ）－４－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（ジメチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）モルホリン－３－カルボン酸

【化７６７】



実施例４０３６

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９７．０％；観測質量：６６９．０５；保持時間：１．５９分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフ

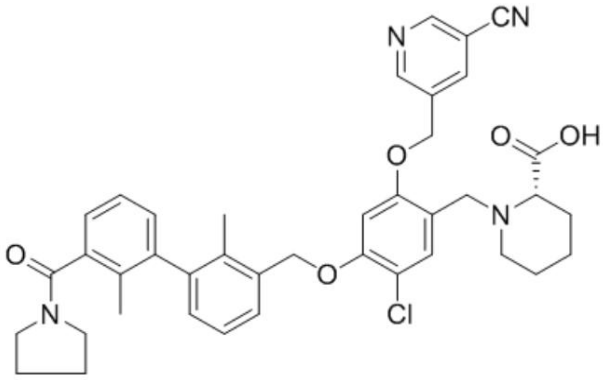
ルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 結果：純度：９５．７％；観測質量：６６９．０２；保持時間：１．７分。

【０９６１】

実施例４０３７の合成

（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（ピロリジン－１－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化７６８】



実施例４０３７

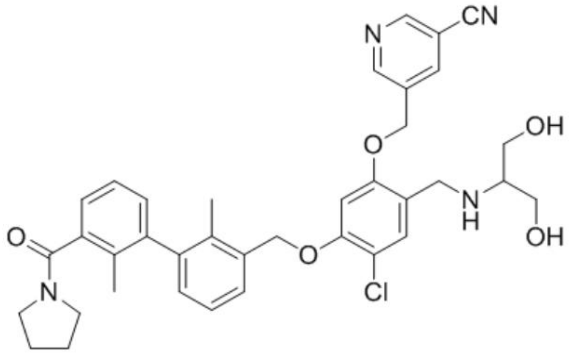
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６９３．０７；保持時間：１．７分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６９３．０６；保持時間：１．８８分。

【０９６２】

実施例４０３８の合成

５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（ピロリジン－１－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化７６９】



実施例４０３８

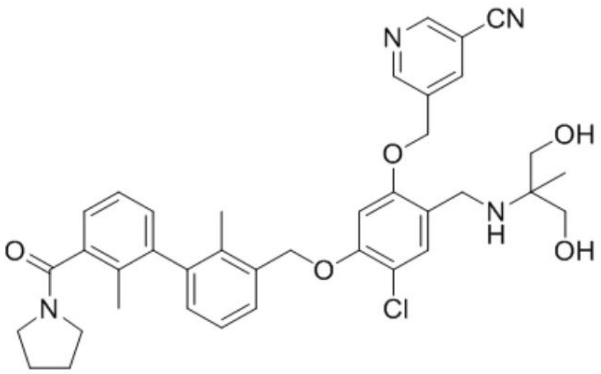
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６５５．０７；保持時間：１．６８分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６５５．３２；保持時間：１．５９分。

【０９６３】

実施例４０３９の合成

５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（ピロリジン－１－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化７７０】



実施例４０３９

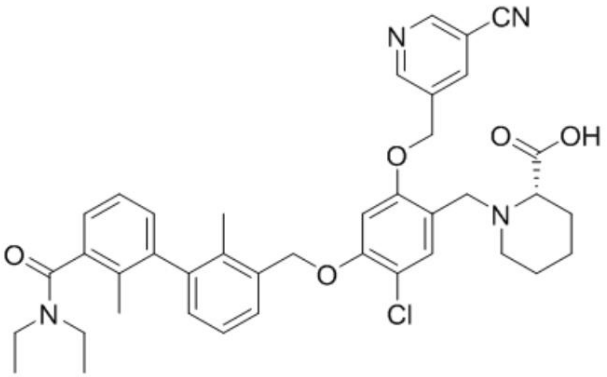
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９８．３％；観測質量：６６９．０７，６６９．０７；保持時間：１．７４，１．７８分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９７．０％；観測質量：６６９．１１；保持時間：１．７５分。

【０９６４】

実施例４０４０の合成

（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（ジエチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化７７１】



実施例４０４０

移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６９５．１；保持時間：１．７９分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセ

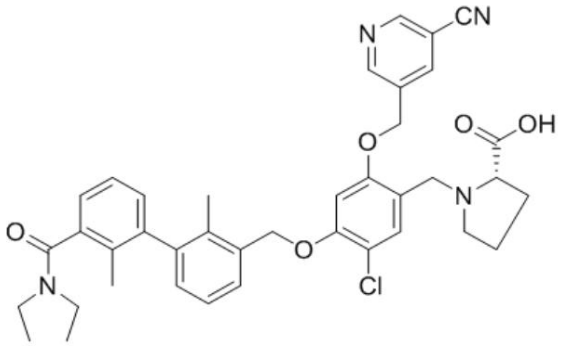
トニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６９５．１４；保持時間：１．８９分。

【０９６５】

実施例４０４１の合成

（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（ジエチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－プロリン

【化７７２】



実施例４０４１

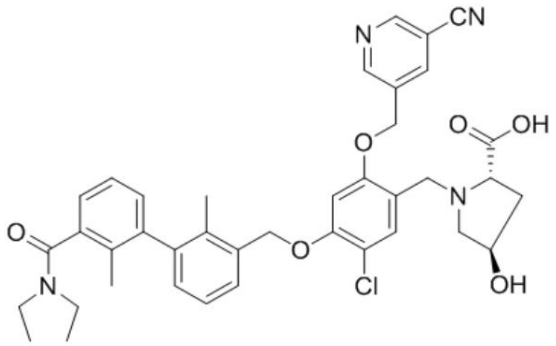
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６８１．０８；保持時間：１．７９分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 結果：純度：９８．８％；観測質量：６８１．１；保持時間：１．８８分。

【０９６６】

実施例４０４２の合成

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（ジエチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸

【化７７３】



実施例４０４２

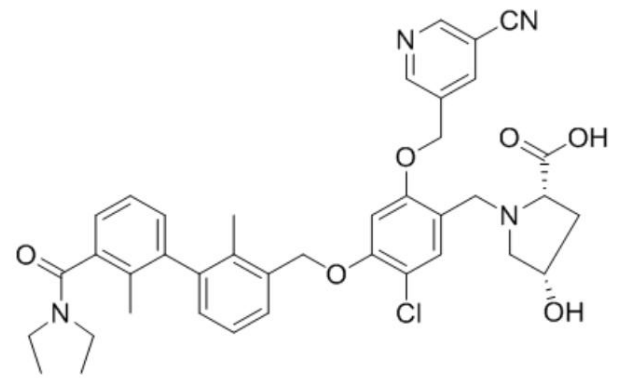
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて決定した。移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６９７．０４；保持時間：１．６８分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６９７．０６；保持時間：１．６７分。

【０９６７】

実施例４０４３の合成

（２Ｓ，４Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（ジエチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸

【化７７４】



実施例４０４３

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む

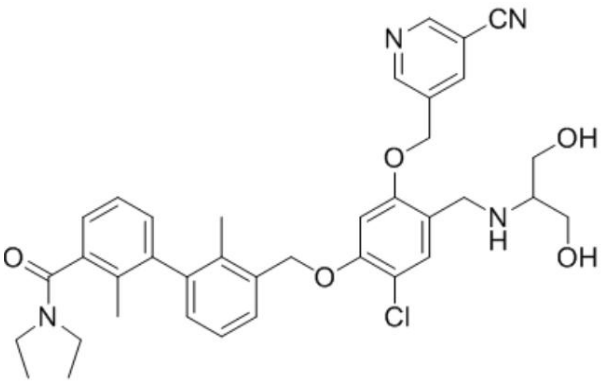
、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１８分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６９７．０５；保持時間：１．８５分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６９７．０６；保持時間：１．７３分。

【０９６８】

実施例４０４４の合成

３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジエチル－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド

【化７７５】



実施例４０４４

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２２分にわたり、３５－７５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６５７．０９；保持時間：１．８５分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわ

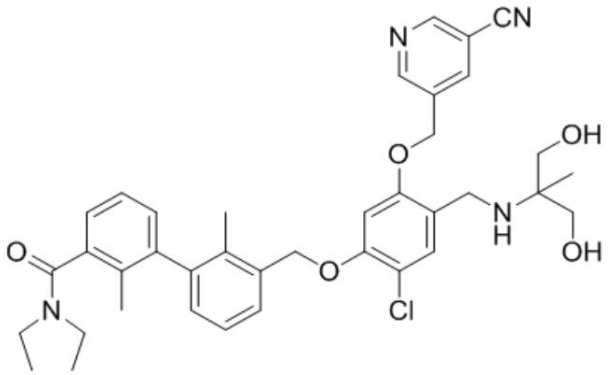
たり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６５７．０６；保持時間：１．８５分。

【０９６９】

実施例４０４５の合成

３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－Ｎ，Ｎ－ジエチル－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－カルボキサミド

【化７７６】



実施例４０４５

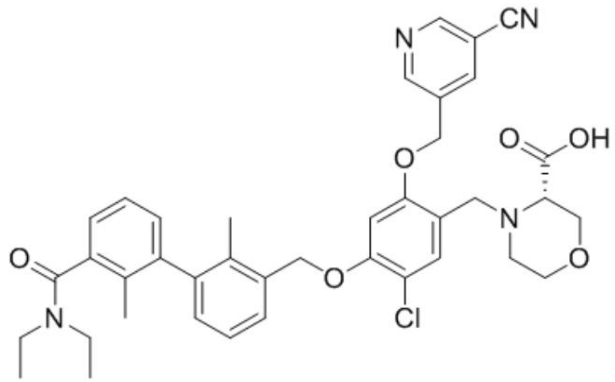
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１８分にわたり、４０－８０％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６７１．０９；保持時間：１．８７分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６７１．０９；保持時間：１．８６分。

【０９７０】

実施例４０４６の合成

（Ｓ）－４－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（ジエチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）モルホリン－３－カルボン酸

【化７７７】



実施例４０４６

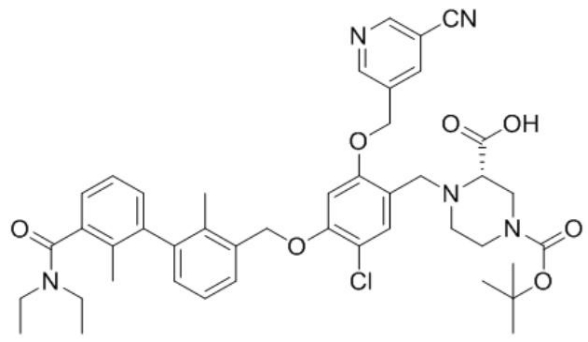
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６９７．０４；保持時間：１．８６分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６９７．０３；保持時間：１．７５分。

【０９７１】

実施例４０４７の合成

（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（ジエチルカルバモイル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペラジン－２－カルボン酸

【化７７８】



実施例４０４７

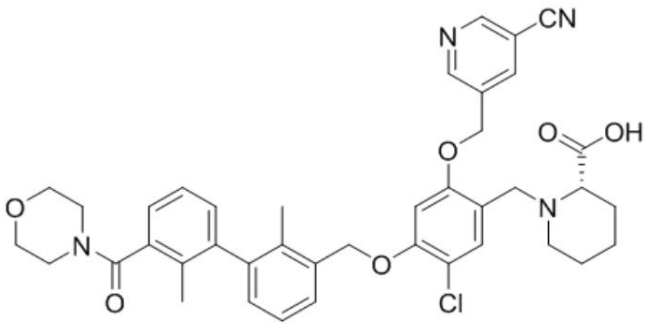
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、３５－７５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、３５－７５％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９４．８％；観測質量：７９６．１５；保持時間：１．９分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９１．５％；観測質量：７９６．１３；保持時間：１．９６分。

【０９７２】

実施例４０４８の合成

（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化７７９】



実施例４０４８

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１８分にわたり、１２－５２％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量

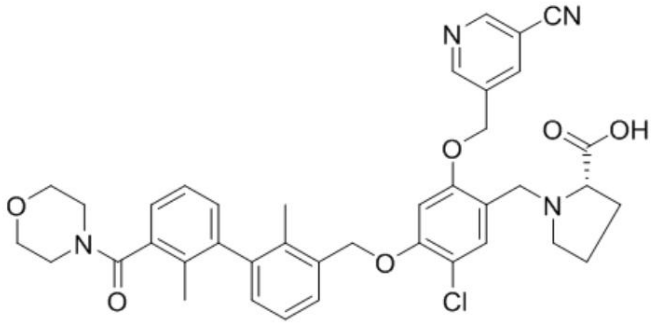
：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７０９．０４；保持時間：１．５８分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７０９．０５；保持時間：１．８３分。

【０９７３】

実施例４０４９の合成

（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－プロリン

【化７８０】



実施例４０４９

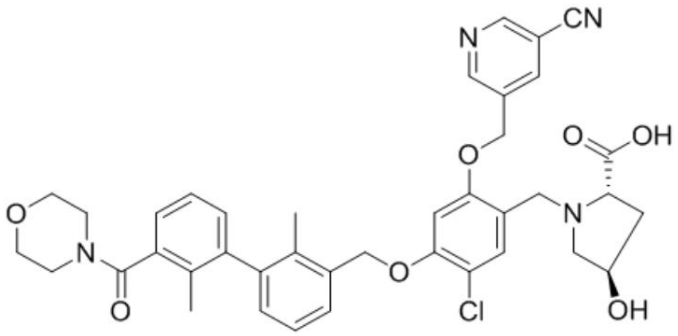
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６９５．０４；保持時間：１．６９分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６９５．０７；保持時間：１．５３分。

【０９７４】

実施例４０５０の合成

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸

【化７８１】



実施例４０５０

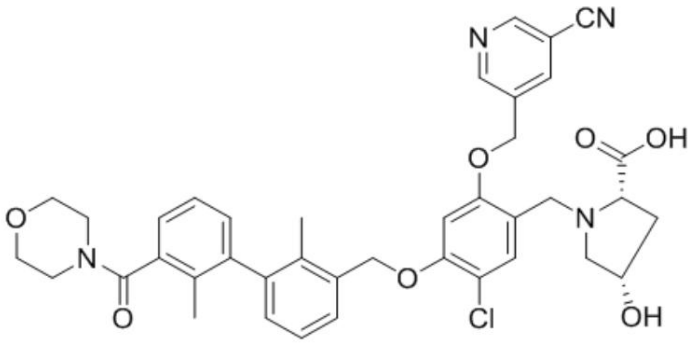
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、１２－５２％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７１１．０５；保持時間：１．７１分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭを含む、９５：５ アセトニトリル：水 ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７１１．０３；保持時間：１．５１分。

【０９７５】

実施例４０５１の合成

（２Ｓ，４Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸

【化７８２】



実施例４０５１

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：

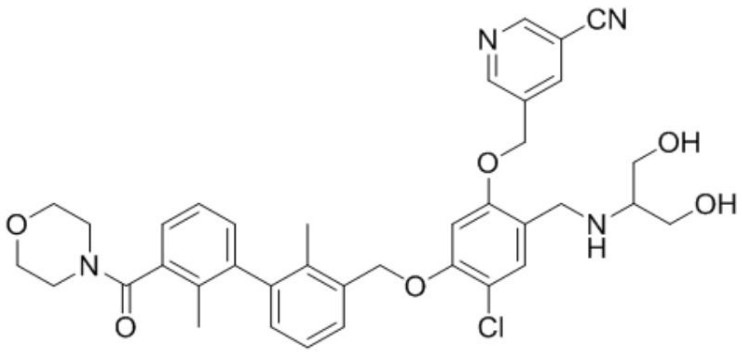
５ アセトニトリル：水；勾配：１８分にわたり、１２－５２％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７１１．０３；保持時間：１．４８分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７１１．０４；保持時間：１．６４分。

【０９７６】

実施例４０５２の合成

５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化７８３】



実施例４０５２

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１８分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６７１．０４；保持時間：１．５２分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質

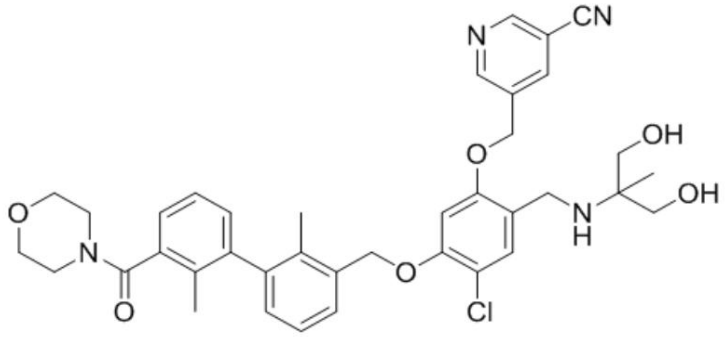
量：６７１．０９；保持時間：１．６２分。

【０９７７】

実施例４０５３の合成

５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化７８４】



実施例４０５３

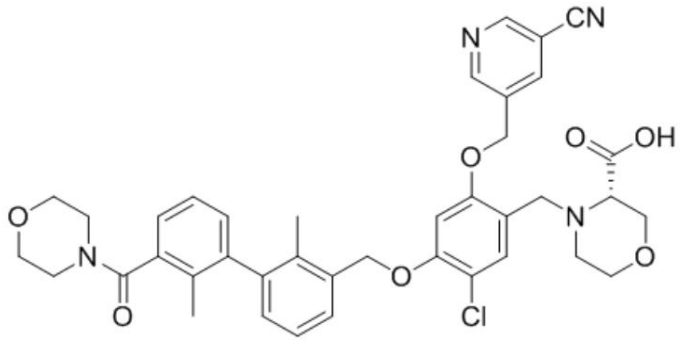
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６８５．０６；保持時間：１．６３分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６８５．０５；保持時間：１．７９分。

【０９７８】

実施例４０５４の合成

（Ｓ）－４－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）モルホリン－３－カルボン酸

【化７８５】



実施例４０５４

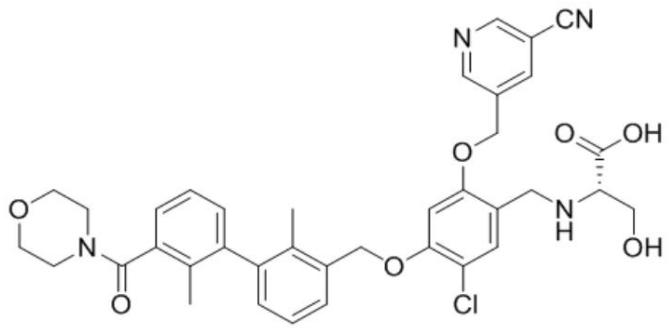
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１８分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９６．３％；観測質量：７１１．０５；保持時間：１．５５分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９８．０％；観測質量：７１１．０２；保持時間：１．８１分。

【０９７９】

実施例４０５５の合成

（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－セリン

【化７８６】



実施例４０５５

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む

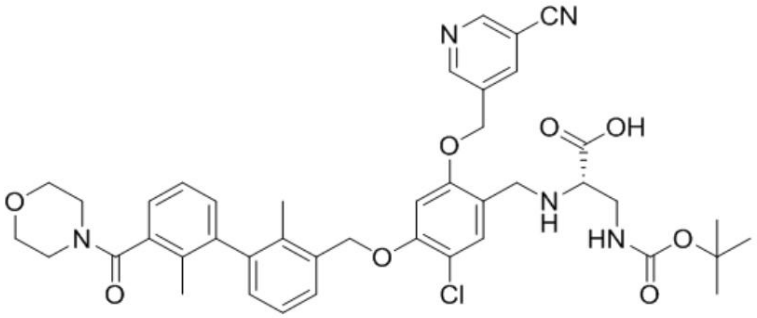
、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１８分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９７．６％；観測質量：６８４．９８；保持時間：１．５１分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６８５．０４；保持時間：１．７６分。

【０９８０】

実施例４０５６の合成

（Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン酸

【化７８７】



実施例４０５６

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２２分にわたり、３２－７２％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入１ 結果：純度：９９．１％；観測質量：７８４；保持時間：１．７８分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出

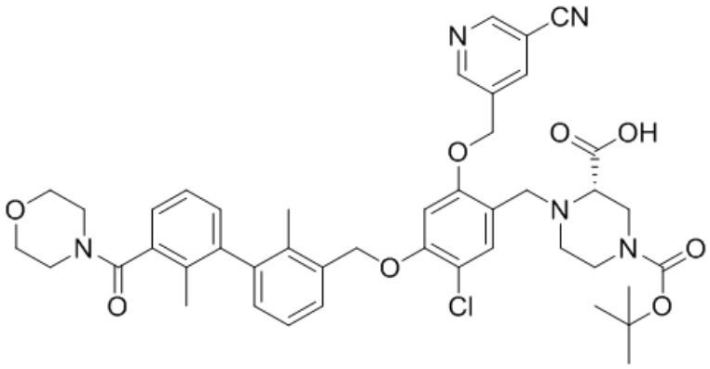
：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７８４．０３；保持時間：１．９９分。

【０９８１】

実施例４０５７の合成

（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペラジン－２－カルボン酸

【化７８８】



実施例４０５７

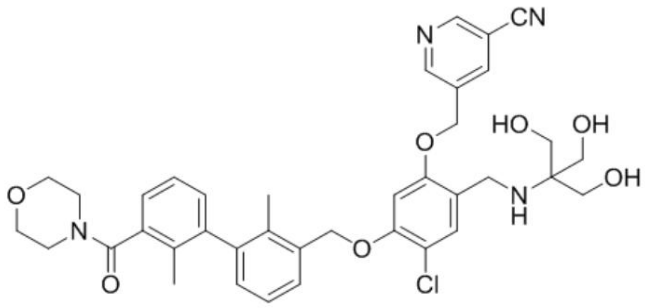
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３５－７５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：８１０．０５；保持時間：１．８分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：８１０．０３；保持時間：２分。

【０９８２】

実施例４０５８の合成

５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化７８９】



実施例４０５８

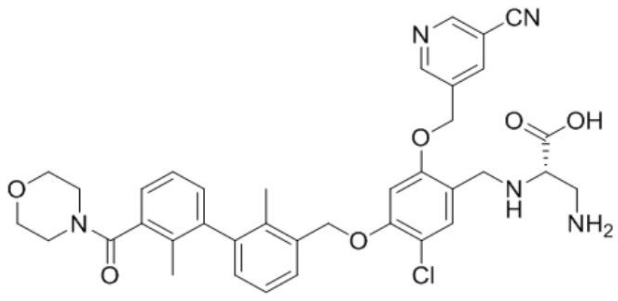
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７０１．０３；保持時間：１．６２分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７０１．０４；保持時間：１．７４分。

【０９８３】

実施例４０５９の合成

（Ｓ）－３－アミノ－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン酸

【化７９０】



実施例４０５９

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：

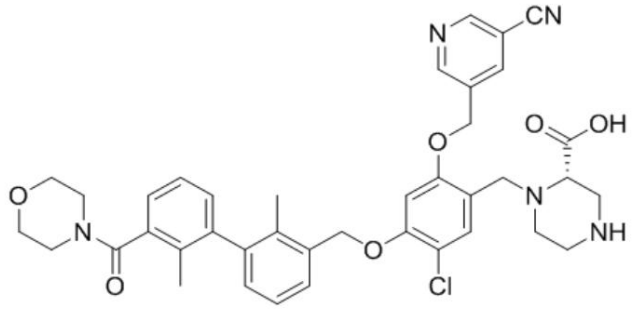
５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６８４．０４；保持時間：１．４５分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６８４．０１；保持時間：１．４２分。

【０９８４】

実施例４０６０の合成

（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－３’－（モルホリン－４－カルボニル）－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペラジン－２－カルボン酸

【化７９１】

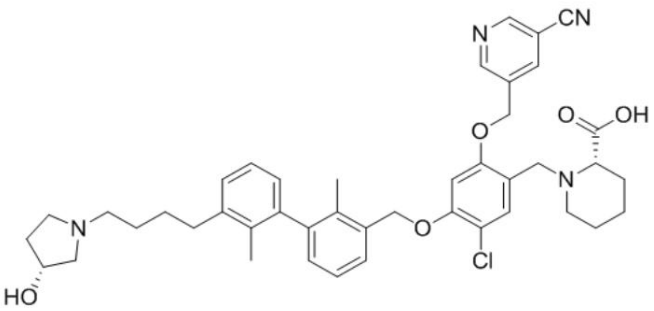


実施例４０６０

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。 LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.50 分、ESI m/z 710.1 (M＋H).

【０９８５】

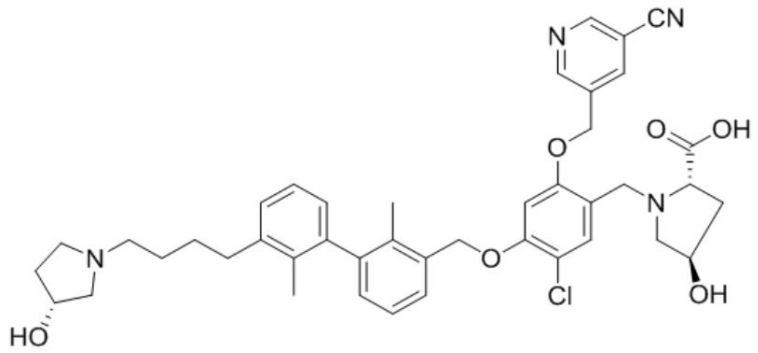
実施例４０６１の合成
（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸
【化７９２】



実施例４０６１

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１８分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９９．１％；観測質量：７３７．１；保持時間：１．５５分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９７．２％；観測質量：７３７．０７；保持時間：１．７分。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 8.99 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.11 － 7.03 (m, 2H), 6.91 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.32 (br. s., 2H), 5.26 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 3.75 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.58 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.14 (br. s., 1H), 2.89 (d, J＝11.7 Hz, 1H), 2.77 － 2.22 (m, 7H), 2.06 － 1.88 (m, 10H), 1.77 (br. s., 2H), 1.66 － 1.31 (m, 10H).
【０９８６】
実施例４０６２の合成
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸

【化７９３】



実施例４０６２

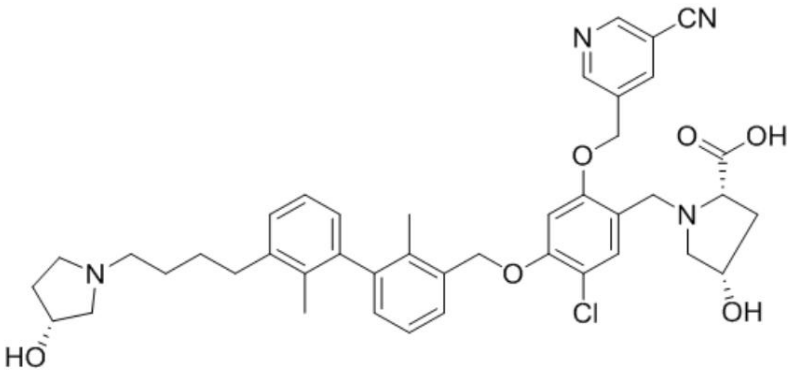
移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９６．４％；観測質量：７３９．０７；保持時間：１．６４分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９８．０％；観測質量：７３９．０９；保持時間：１．４８分。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 8.99 (br. s., 2H), 8.46 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.28 (t, J=7.7 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 7.13 － 7.03 (m, 2H), 6.91 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.41 － 5.22 (m, 4H), 4.29 － 4.11 (m, 2H), 3.95 (d, J=13.2 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.51 (t, J=7.7 Hz, 1H), 2.73 － 2.26 (m, 11H), 2.07 － 1.87 (m, 12H), 1.66 － 1.48 (m, 4H).

【０９８７】

実施例４０６３の合成

（２Ｓ，４Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸

【化７９４】



実施例４０６３

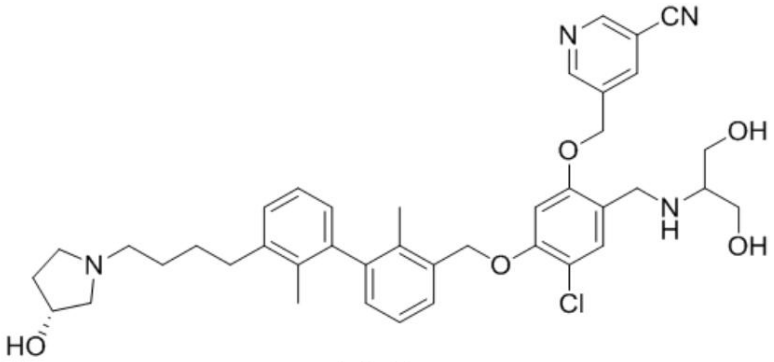
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１８分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９４．９％；観測質量：７３９．０６；保持時間：１．６７分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９９．０％；観測質量：７３９．０６；保持時間：１．４８分。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 8.99 (s, 2H), 8.43 (s, 1H), 7.52 － 7.40 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 － 7.13 (m, 2H), 7.13 － 7.05 (m, 2H), 6.91 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.19 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 3.99 － 3.87 (m, 1H), 3.77 (d, J＝13.2 Hz, 1H), 2.90 (d, J＝10.6 Hz, 1H), 2.76 － 2.26 (m, 10H), 2.06 － 1.79 (m, 11H), 1.66 － 1.44 (m, 6H).

【０９８８】

実施例４０６４の合成

（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（４－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化７９５】



実施例４０６４

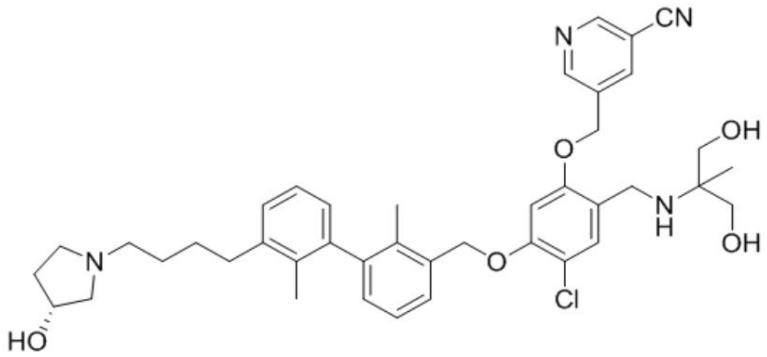
移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６９９．０７；保持時間：１．６４分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６９９．０８；保持時間：１．５６分。

【０９８９】

実施例４０６５の合成

（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（４－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化７９６】



実施例４０６５

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：

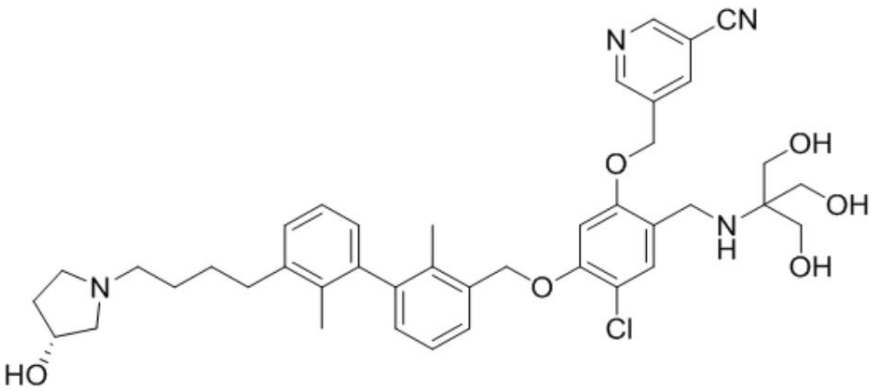
５ アセトニトリル：水；勾配：１２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９７．９％；観測質量：７１３．１；保持時間：１．６７分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９７．７％；観測質量：７１３．１；保持時間：１．５６分。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 8.98 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.07 (t, J = 3.3 Hz, 2H), 6.90 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.18 (br. s., 1H), 3.65 (s, 2H), 2.76 － 2.26 (m, 10H), 2.06 － 1.84 (m, 13H), 1.65 － 1.43 (m, 5H), 0.93 (s, 3H).

【０９９０】

実施例４０６６の合成

（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（４－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化７９７】



実施例４０６６

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９８．４％

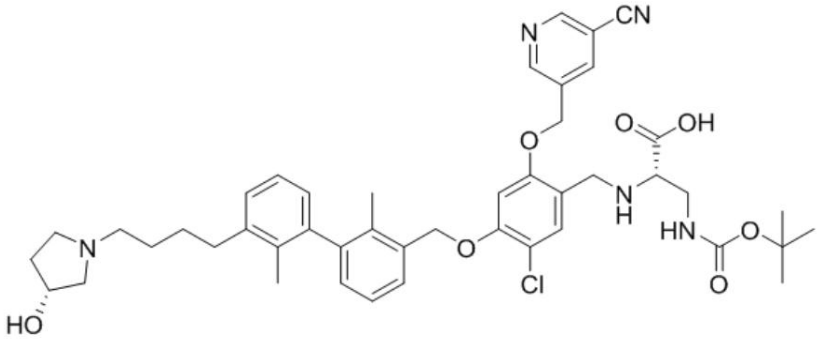
；観測質量：７２９．１２；保持時間：１．４７分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９８．２％；観測質量：７２９．１２；保持時間：１．５５分。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 8.98 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.26 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.11 － 7.03 (m, 2H), 6.91 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 3.74 (s, 2H), 3.42 (s, 2H), 2.75 － 2.33 (m, 12H), 2.06 － 1.88 (m, 12H), 1.65 － 1.49 (m, 5H).

【０９９１】

実施例４０６７の合成

（Ｓ）－３－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン酸

【化７９８】



実施例４０６７

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：８１２．１２；保持時間：１．７２分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：８１２．１；保持時間：１．７２分。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 8.99 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.50 － 7.40 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 － 7.13 (m, 2H), 7.10 － 7.01 (m, 2H), 6.91 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 4.21 (br. s., 1H), 3.86 － 3.70 (m, 2H), 3.18 (d, J= 13.6 Hz, 1H), 2.82 －

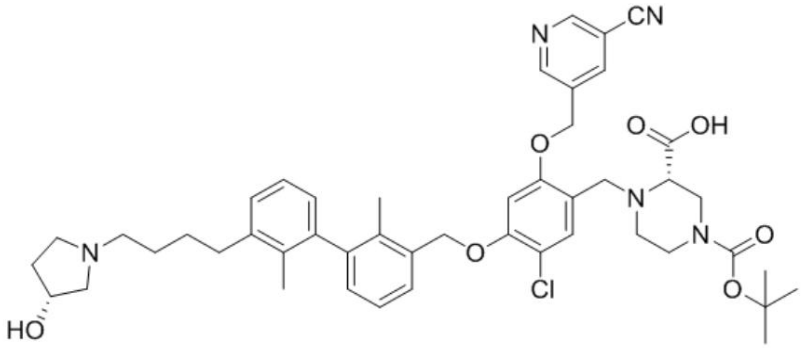
2.76 (m, 1H), 2.72 － 2.41 (m, 11H), 2.06 － 1.88 (m, 9H), 1.65 － 1.51 (m, 5H), 1.36 (s, 9H).

【０９９２】

実施例４０６８の合成

（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペラジン－２－カルボン酸

【化７９９】



実施例４０６８

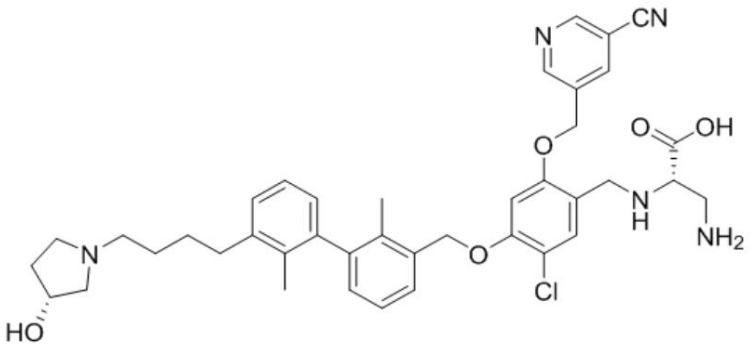
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２３分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９３．５％；観測質量：８３８．２；保持時間：１．６４分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９４．１％；観測質量：８３８．１９；保持時間：１．７分。

【０９９３】

実施例４０６９の合成

（Ｓ）－３－アミノ－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン酸

【化８００】



実施例４０６９

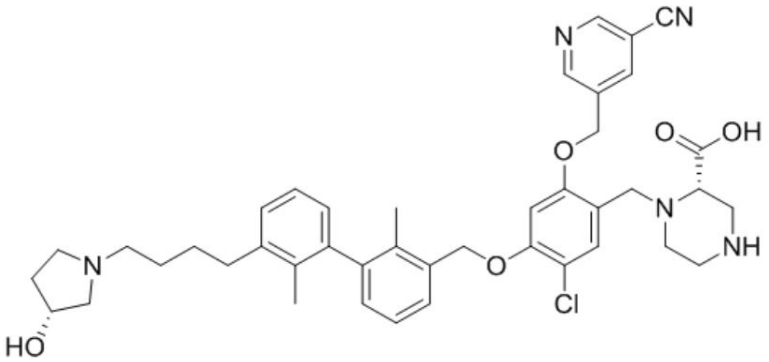
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７１２．１５；保持時間：１．４５分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７１２．１５；保持時間：１．２４分。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.01 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.10 － 7.01 (m, 2H), 6.91 (t, J = 4.6 Hz, 1H), 5.32 (br. s., 2H), 5.26 (s, 2H), 4.18 (br. s., 1H), 3.79 － 3.61 (m, 2H), 2.98 － 2.79 (m, 2H), 2.73 － 2.27 (m, 8H), 2.06 － 1.87 (m, 13H), 1.64 － 1.46 (m, 5H)

【０９９４】

実施例４０７０の合成

（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（４－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）ブチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペラジン－２－カルボン酸

【化８０１】



実施例４０７０

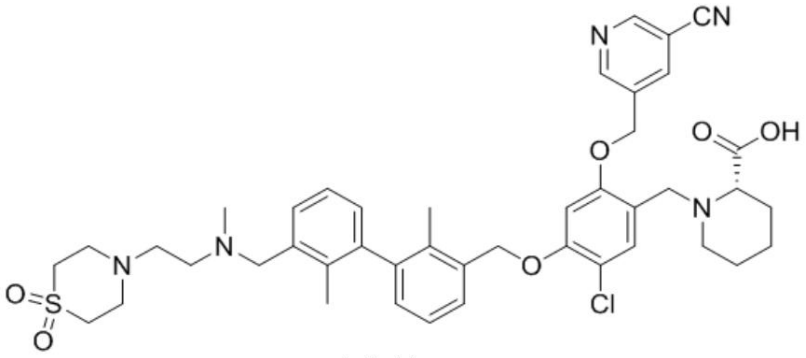
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９６．７％；観測質量：７３８．２１；保持時間：１．３２分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７３８．１４；保持時間：１．４５分。^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 9.07 － 8.92 (m, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.52 － 7.41 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 4.4 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 6.91 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 4.19 (br. s., 1H), 3.67 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.07 (d, J=4.8 Hz, 2H), 2.96 － 2.28 (m, 11H), 2.05 － 1.88 (m, 12H), 1.67 － 1.47 (m, 5H).

【０９９５】

実施例４０７９の合成

（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（（２－（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）エチル）（メチル）アミノ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化８０２】



実施例４０７９

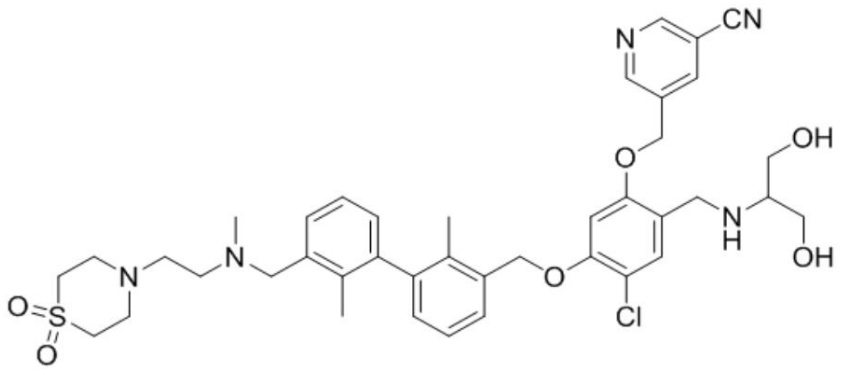
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９６．１％；観測質量：８００．０７；保持時間：１．６分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９７．９％；観測質量：８００．０９；保持時間：１．４３分。

【０９９６】

実施例４０８０の合成

５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（（（２－（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）エチル）（メチル）アミノ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化８０３】



実施例４０８０

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ

Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、５－４５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

LC/MS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.55 分、ESI m/z 762.1 (M+H).

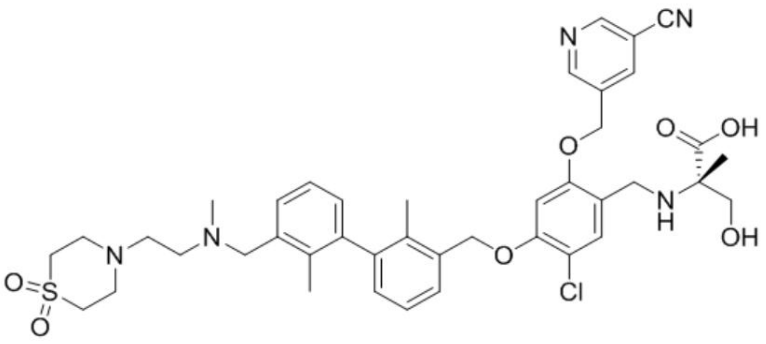
LC/MS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.34 分、ESI m/z 762.1 (M+H).

【０９９７】

実施例４０８１の合成

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（（２－（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）エチル）（メチル）アミノ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化８０４】



実施例４０８１

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量

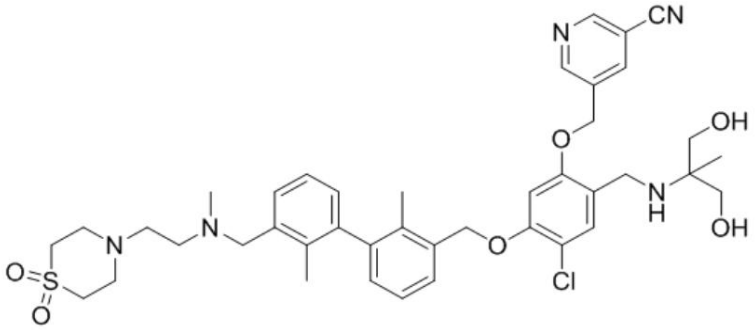
：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７９０．０５；保持時間：１．５６分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９８．４％；観測質量：７９０．０１；保持時間：１．３７分。

【０９９８】

実施例４０８２の合成

５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（（（２－（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）エチル）（メチル）アミノ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化８０５】



実施例４０８２

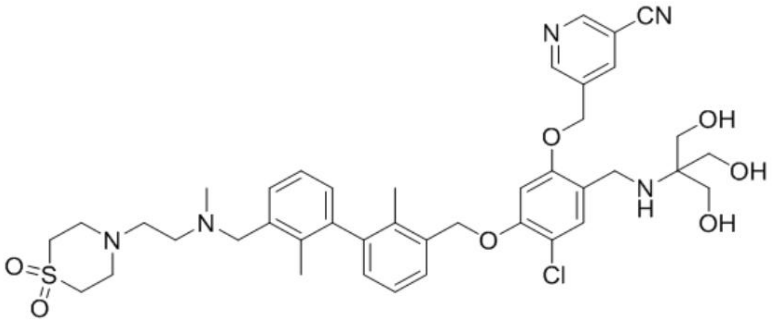
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９８．８％；観測質量：７７６．１４；保持時間：１．３５分。

【０９９９】

実施例４０８３の合成

５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（（（２－（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）エチル）（メチル）アミノ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化８０６】



実施例４０８３

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、５－４５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分。

LC/MS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.56 分、ESI m/z 792.1 (M+H).

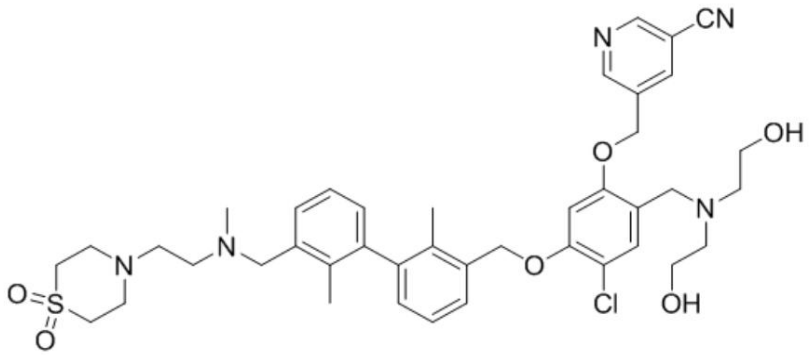
LC/MS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.31 分、ESI m/z 792.1 (M+H).

【１０００】

実施例４０８４の合成

５－（（２－（（ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－４－クロロ－５－（（３’－（（（２－（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）エチル）（メチル）アミノ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化８０７】



実施例４０８４

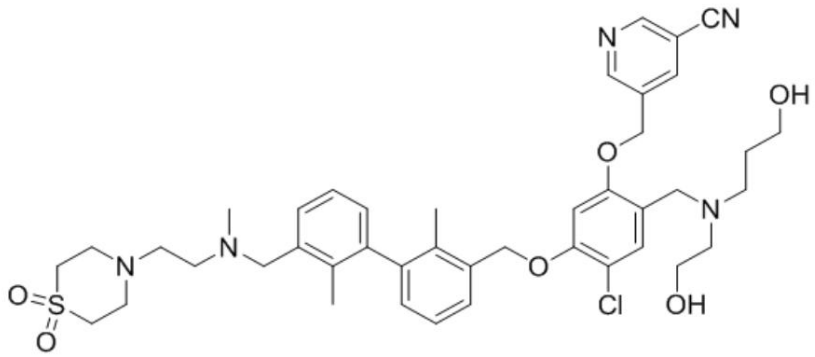
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、５－４５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。
LC/MS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.64 分、ESI m/z 776.2 (M＋H).
LC/MS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.33 分、ESI m/z 776.2 (M＋H).

【１００１】

実施例４０８５の合成

５－（（４－クロロ－５－（（３’－（（（２－（１，１－ジオキシドチオモルホリノ）エチル）（メチル）アミノ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（２－ヒドロキシエチル）（３－ヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化８０８】



実施例４０８５

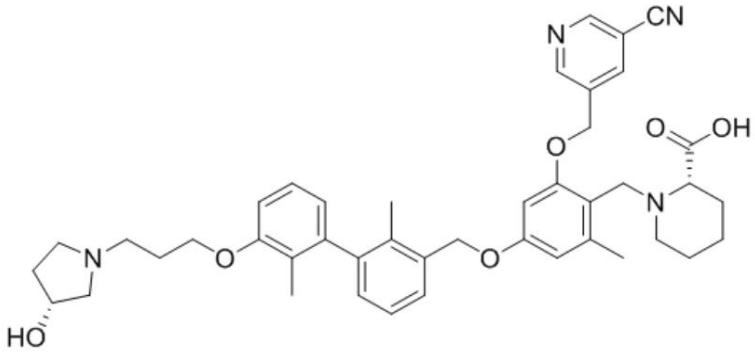
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、３７－５３％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９６．７％；観測質量：７９０．１３；保持時間：１．５６分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９６．４％；観測質量：７９０．１３；保持時間：１．４分。

【１００２】

実施例４０８６の合成

（Ｓ）－１－（２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－６－メチルベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化８０９】



実施例４０８６

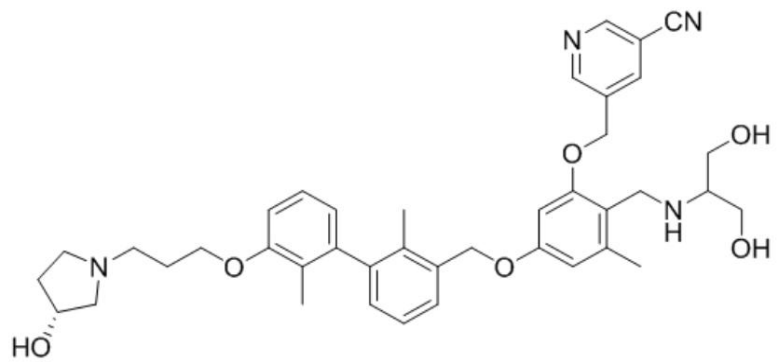
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９７．２％；観測質量：７１９．１９；保持時間：１．３６分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９５．０％；観測質量：７１９．１６；保持時間：１．５５分。

【１００３】

実施例４０８７の合成

（Ｒ）－５－（（２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化８１０】



実施例４０８７

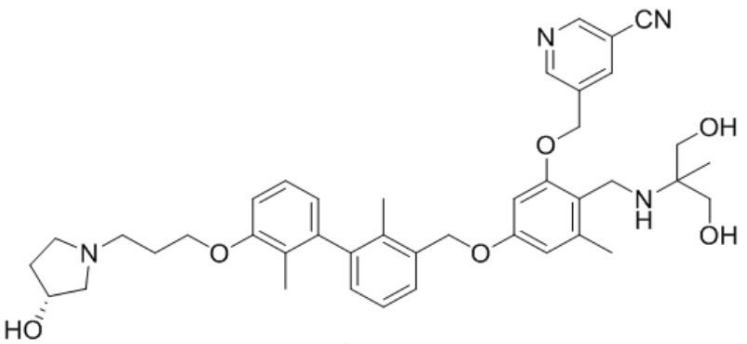
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入１ 結果：純度：９８．５％；観測質量：６８１．２， ３４１．２１；保持時間：１．２６， １．３３分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９６．５％；観測質量：６８１．２３；保持時間：１．４８分。

【１００４】

実施例４０８８の合成

（Ｒ）－５－（（２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化８１１】



実施例４０８８

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入１ 結果：純度：９９．０％；観測質量：６９５．１７；保持時間：１．５２分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍ

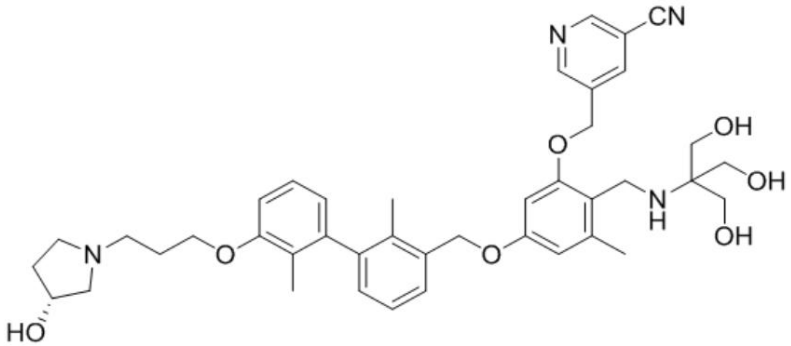
M酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９８．５％；観測質量：６９５．１９；保持時間：１．２７分。

【１００５】

実施例４０８９の合成

（Ｒ）－５－（（２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化８１２】



実施例４０８９

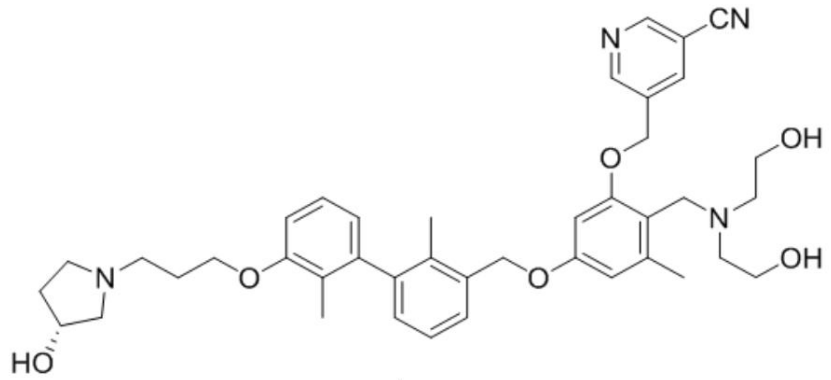
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９７．９％；観測質量：７１１．１４；保持時間：１．４１分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７１１．１３；保持時間：１．３７分。

【１００６】

実施例４０９０の合成

（Ｒ）－５－（（２－（（ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化８１３】



実施例４０９０

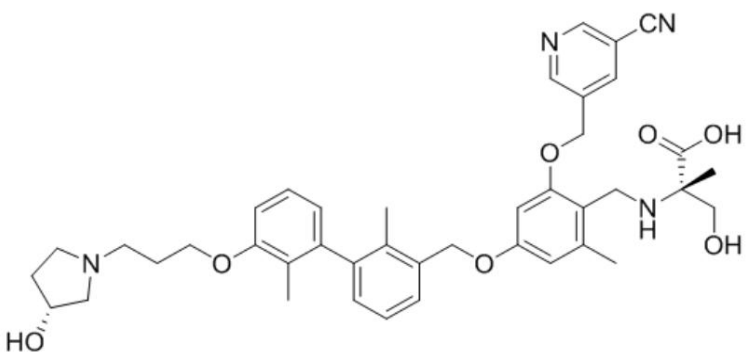
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２２分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９７．２％；観測質量：６９５．１７；保持時間：１．４２分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９７．６％；観測質量：６９５．１１；保持時間：１．３２分。

【１００７】

実施例４０９１の合成

（Ｓ）－２－（（２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－６－メチルベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化８１４】



実施例４０９１

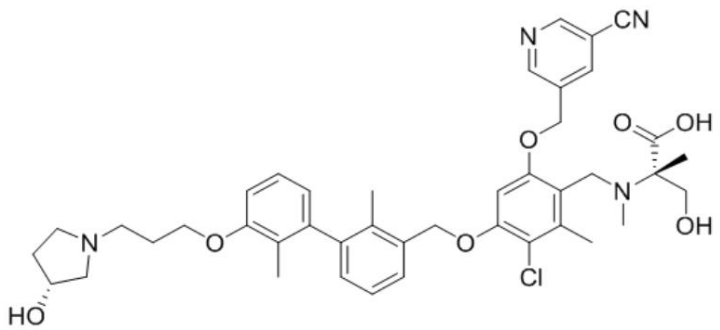
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９９．０％；観測質量：７０９．１５；保持時間：１．３４分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７０９．１３；保持時間：１．３７分。

【１００８】

実施例４１００の合成

（Ｓ）－２－（（３－クロロ－６－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メチルベンジル）（メチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化８１５】



実施例４１００

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１８－５８％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９７．２％；観測質量：７５７．１２；保持時間：１．５分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％

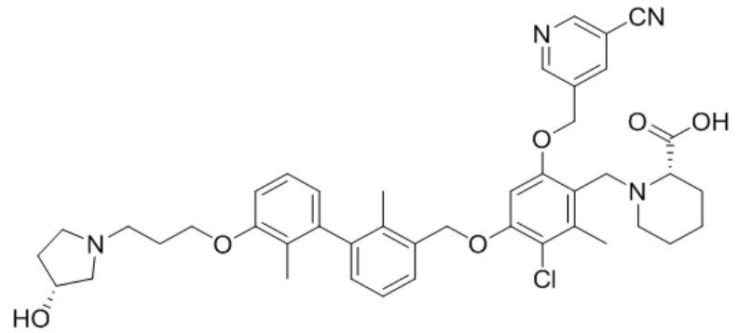
トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９７．６％；観測質量：７５７．１；保持時間：１．４３分。

【１００９】

実施例４１０１の合成

（Ｓ）－１－（３－クロロ－６－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メチルベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化８１６】



実施例４１０１

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２２－６２％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

LC/MS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.42 分、ESI m/z 753.1 (M＋H).

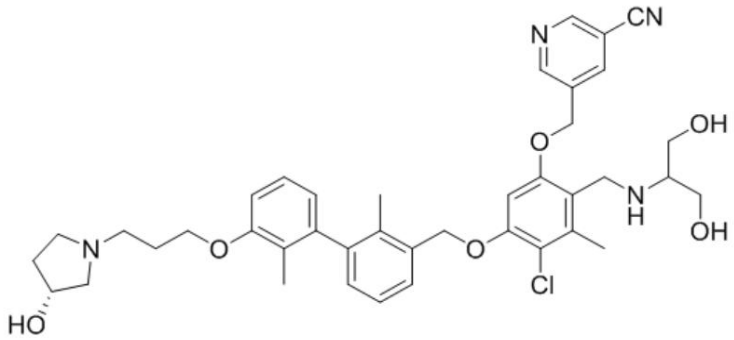
LC/MS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.45 分、ESI m/z 753.2 (M＋H).

【１０１０】

実施例４１０２の合成

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

【化８１７】



実施例４１０２

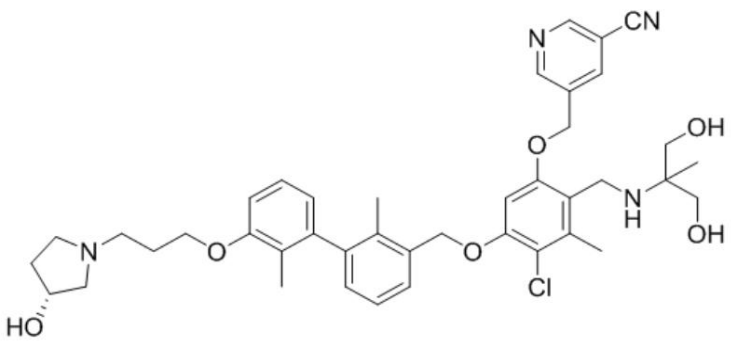
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

【１０１１】

実施例４１０３の合成

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

【化８１８】



実施例４１０３

移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分に

わたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。７２９．１

LC/MS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.51 分、ESI m/z 729.1 (M＋H).

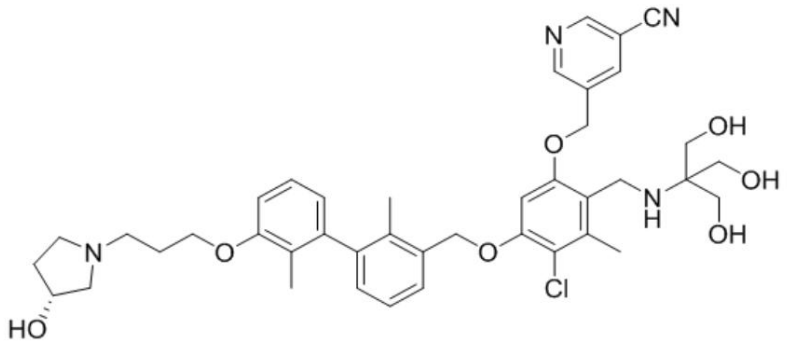
LC/MS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.38 分、ESI m/z 729.1 (M＋H).

【１０１２】

実施例４１０４の合成

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

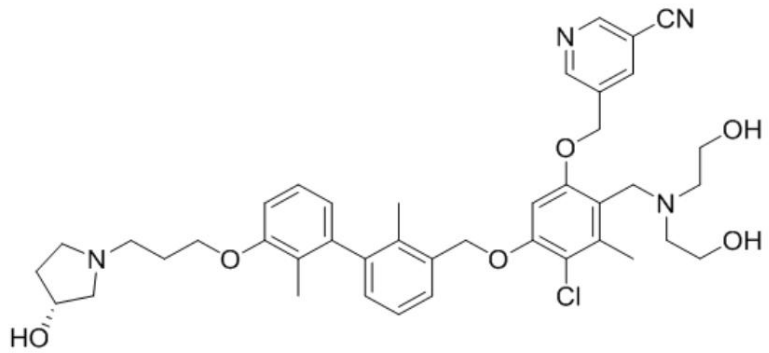
【化８１９】



実施例４１０４

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。

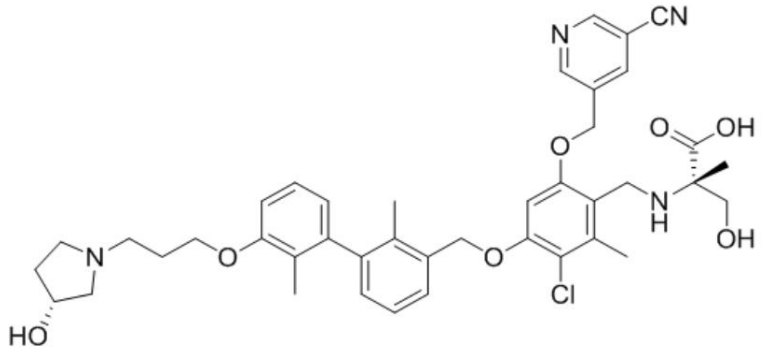
LC/MS（注入１　条件）保持時間　＝　1.51　分、ESI m/z 745.1 (M＋H).
LC/MS（注入２　条件）保持時間　＝　1.35　分、ESI m/z 745.1 (M＋H).
【１０１３】
実施例４１０５の合成
（Ｒ）－５－（（２－（（ビス（２－ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）－４－クロロ－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－３－メチルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル
【化８２０】



実施例４１０５

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５　アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５　アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１　条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５　アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５　アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１　結果：純度：９４．３％；観測質量：７２９．１１；保持時間：１．５９分。注入２　条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５　アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５　アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２　結果：純度：９７．６％；観測質量：７２９．１３；保持時間：１．３８分。
【１０１４】
実施例４１０６の合成
（Ｓ）－２－（（３－クロロ－６－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メチルベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化８２１】



実施例４１０６

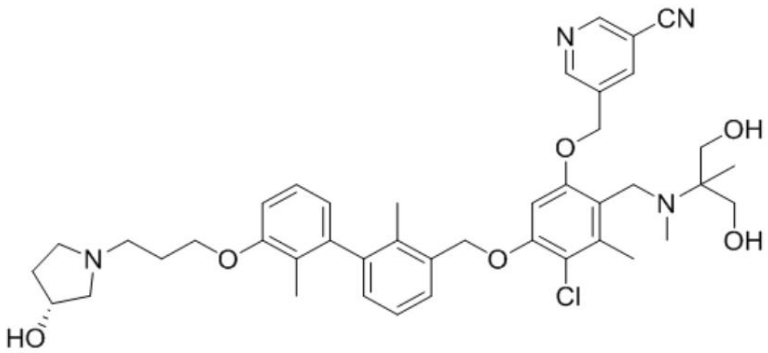
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９５．４％；観測質量：７４３．０７；保持時間：１．４６分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９６．１％；観測質量：７４３．１３；保持時間：１．３９分。

【１０１５】

実施例４１０７の合成

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

【化８２２】



実施例４１０７

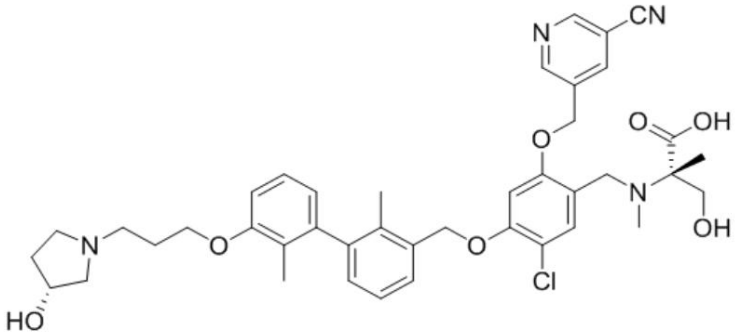
移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９３．７％；観測質量：７４３．１２；保持時間：１．５３分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９２．２％；観測質量：７４３．１２；保持時間：１．４２分。

【１０１６】

実施例４１０８の合成

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）（メチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化８２３】



実施例４１０８

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９５．５％；観測質量：７４３．１４；保持時間：１．４７分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分

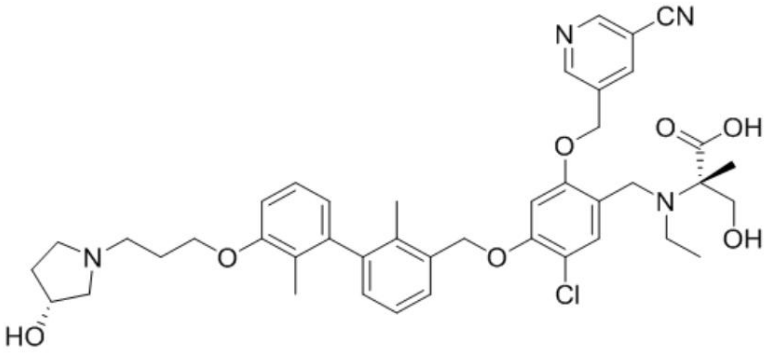
；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９５．９％；観測質量：７４３．１；保持時間：１．３８分。

【１０１７】

実施例４１０９の合成

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）（エチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化８２４】



実施例４１０９

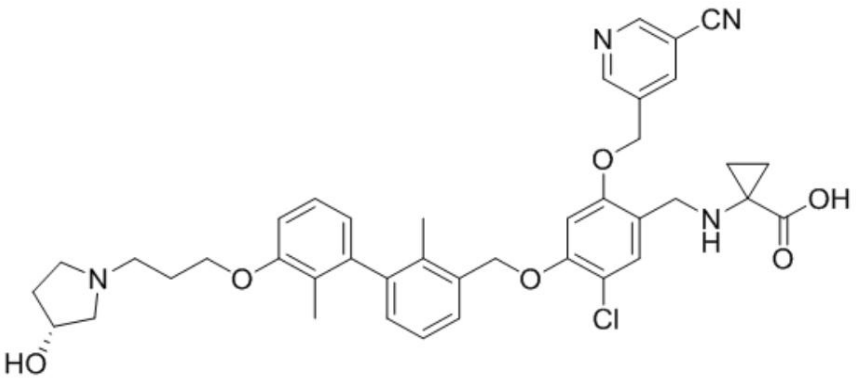
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９９．２％；観測質量：７５７．１２，７５７．１２；保持時間：１．４，１．４３分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９５．６％；観測質量：７５７．１４；保持時間：１．５分。

【１０１８】

実施例４１１０の合成

（Ｒ）－１－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）シクロプロパン－１－カルボン酸

【化８２５】



実施例４１１０

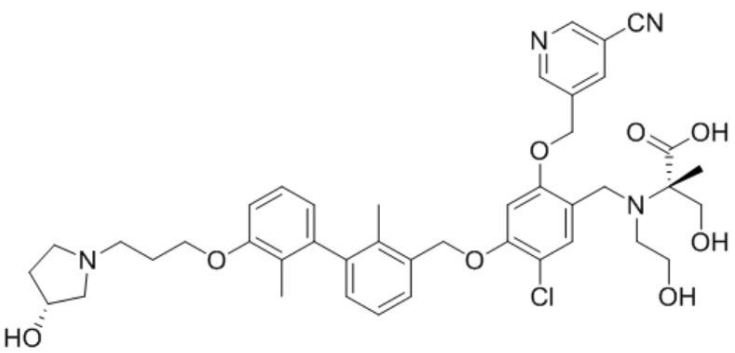
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１０－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９８．２％；観測質量：７１１．０９；保持時間：１．３７分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７１１．０９，７１１．０９，７１１．０９；保持時間：１．４１分。

【１０１９】

実施例４１１１の合成

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）（２－ヒドロキシエチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化８２６】



実施例４１１１

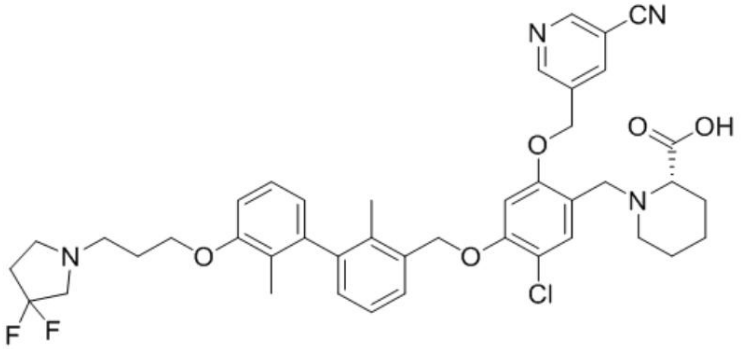
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、５－４５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９９．１％；観測質量：７７３．１１；保持時間：１．３８分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９８．４％；観測質量：７７３．１３；保持時間：１．３４分。

【１０２０】

実施例４１１２の合成

（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化８２７】



実施例４１１２

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１

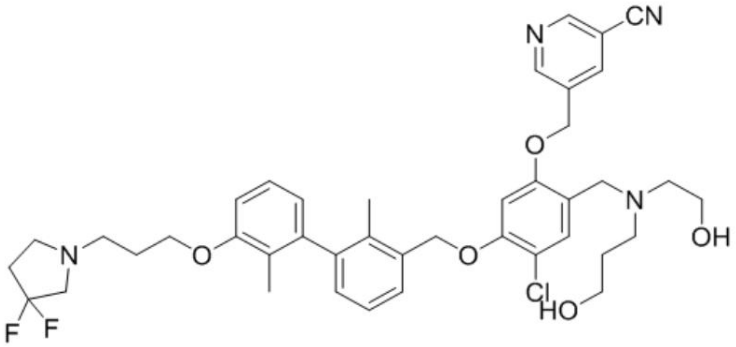
０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９０．５％；観測質量：７５９．０９；保持時間：２．１６分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９２．０％；観測質量：７５９．０９；保持時間：１．５４分。

【１０２１】

実施例４１１３の合成

５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（２－ヒドロキシエチル）（３－ヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化８２８】



実施例４１１３

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、５０－９０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。

【１０２２】

分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９６．９％；観測質量：７４９．０５；保持時間：２．３３分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含

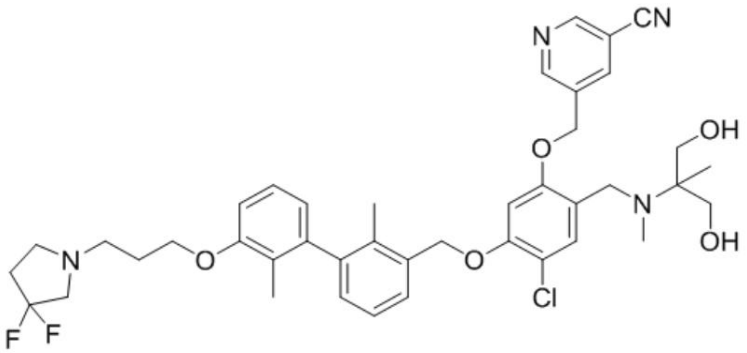
む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９７．６％；観測質量：７４９．０６；保持時間：１．４６分。

【１０２３】

実施例４１１４の合成

５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化８２９】



実施例４１１４

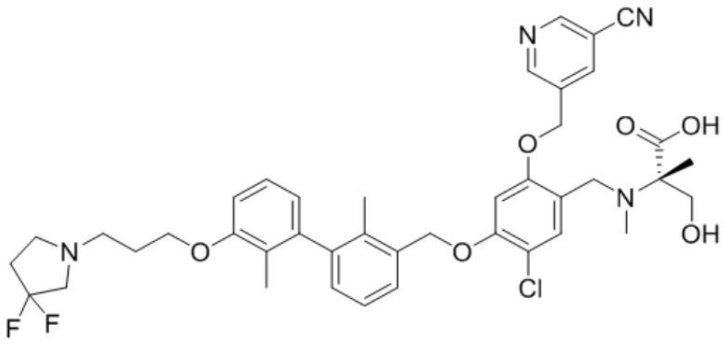
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９１．０％；観測質量：７４９．０６；保持時間：２．３１分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 結果：純度：９４．９％；観測質量：７４９．０６；保持時間：１．４９分。

【１０２４】

実施例４１１５の合成

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）（メチル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化８３０】



実施例４１１５

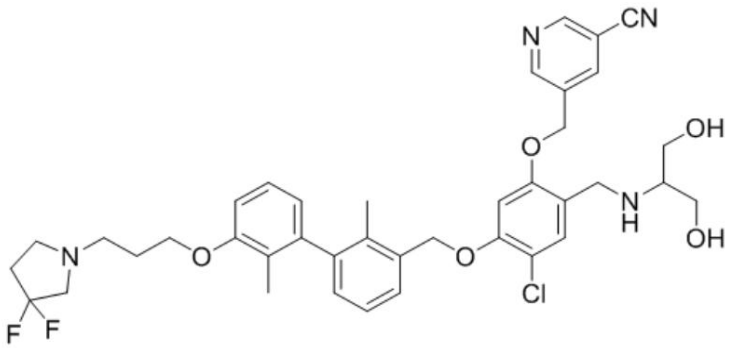
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９０．３％；観測質量：７６３．０４；保持時間：２．１４分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９１．３％；観測質量：７６３．０４；保持時間：１．４９分。

【１０２５】

実施例４１１６の合成

５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化８３１】



実施例４１１６

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む

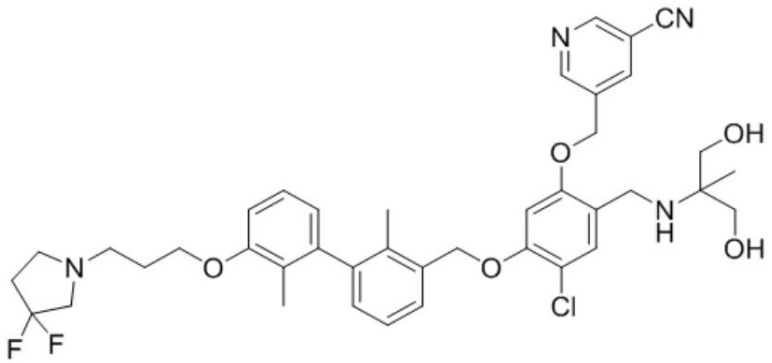
、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９６．８％；観測質量：７２１．０７；保持時間：１．４５分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９６．４％；観測質量：７２１．０９；保持時間：２．１９分。

【１０２６】

実施例４１１７の合成

５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化８３２】



実施例４１１７

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入１ 結果：純度：９５．５％；観測質量：７３５．０７；保持時間：１．４７分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり

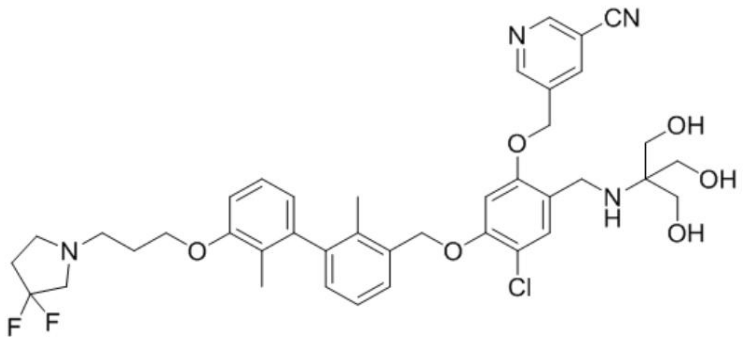
、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 結果：純度：９１．０％；観測質量：７３５．０６；保持時間：２．２分。

【１０２７】

実施例４１１８の合成

５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化８３３】



実施例４１１８

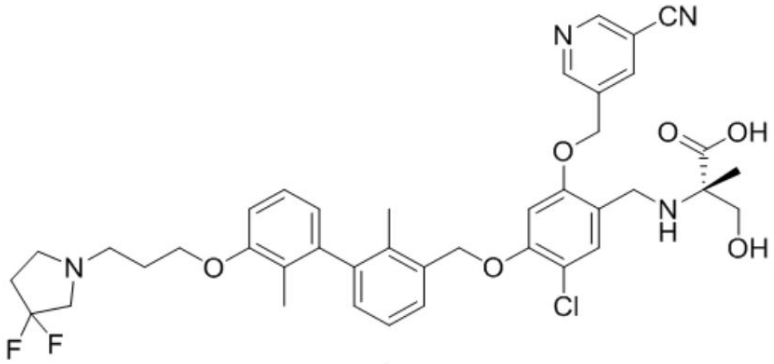
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は２０．８ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９４％であった。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９９．０％；観測質量：７５１．０４；保持時間：１．４４分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９３．６％；観測質量：７５１．１；保持時間：２．１９分。

【１０２８】

実施例４１１９の合成

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸

【化８３４】



実施例４１１９

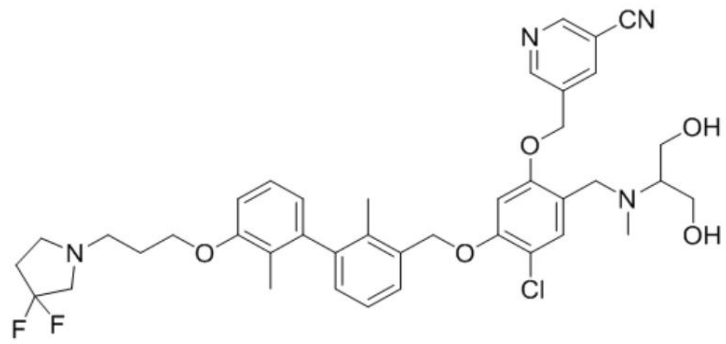
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ。．注入１ 結果：純度：９４．３％；観測質量：７４９；保持時間：１．４８分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 結果：純度：９４．６％；観測質量：７４９．０４；保持時間：２．０７分。

【１０２９】

実施例４１２０の合成

５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化８３５】



実施例４１２０

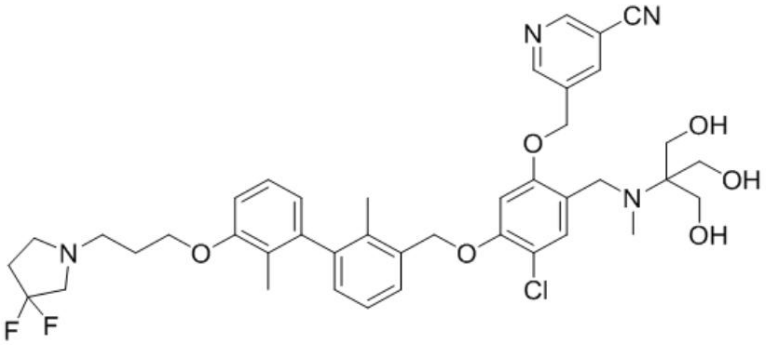
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２４分にわたり、４７－８７％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：８６．１％；観測質量：７３５．０８；保持時間：１．４７分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７３５．０４；保持時間：２．３１分。

【１０３０】

実施例４１２１の合成

５－（（４－クロロ－５－（（３’－（３－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化８３６】



実施例４１２１

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２３分にわたり、４５－８５％Ｂ、次

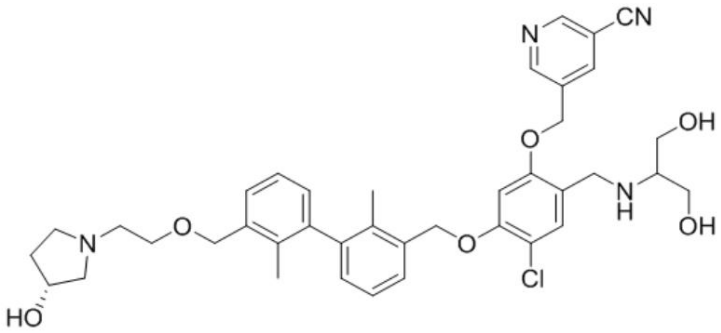
いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９６．７％；観測質量：７６５．０４；保持時間：１．４６分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９７．１％；観測質量：７６５．０６；保持時間：２．２５分。

【１０３１】

実施例４１２２の合成

（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（（２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エトキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

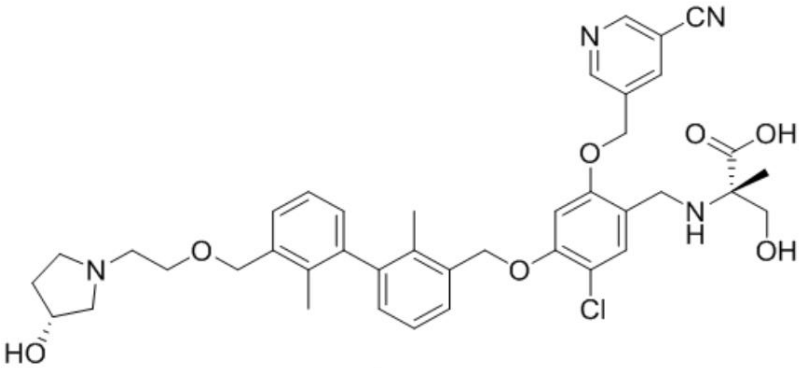
【化８３７】



実施例４１２２

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９６．０％；観測質量：７０１．１２；保持時間：１．３６分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９４．６％；観測質量：７０１．１３；保持時間：１．３分。

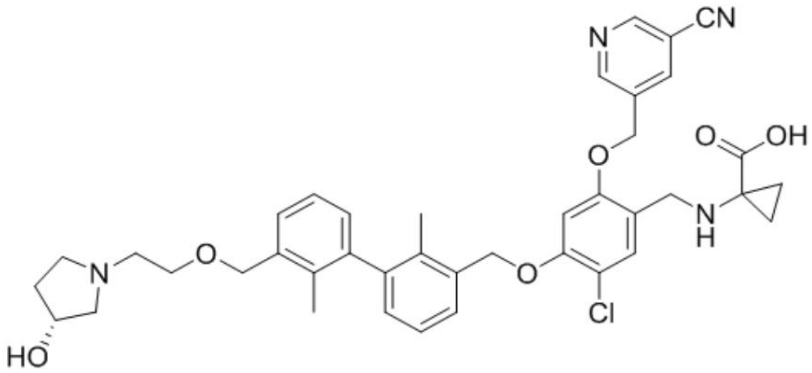
【１０３２】
実施例４１２３の合成
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エトキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸
【化８３８】



実施例４１２３

粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９７．０％；観測質量：７２９．０８；保持時間：１．３６分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９５．１％；観測質量：７２９．０９；保持時間：１．３３分。
【１０３３】
実施例４１２４の合成
（Ｒ）－１－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エトキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）シクロプロパン－１－カルボン酸

【化８３９】



実施例４１２４

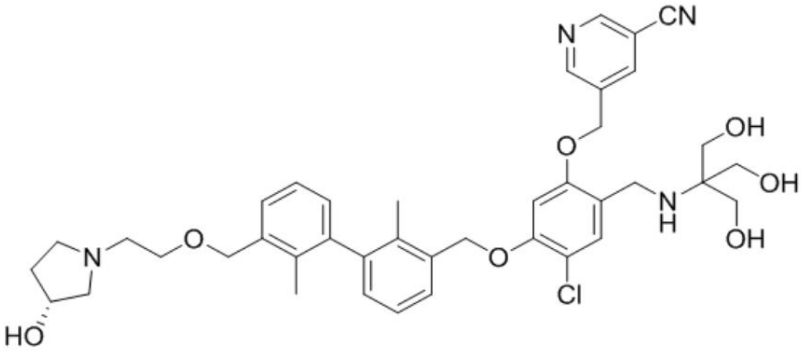
移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、１０－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９４．４％；観測質量：７１１．０７；保持時間：１．３６分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９２．７％；観測質量：７１１．０７；保持時間：１．３７分。

【１０３４】

実施例４１２５の合成

（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（（２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エトキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化８４０】



実施例４１２５

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：

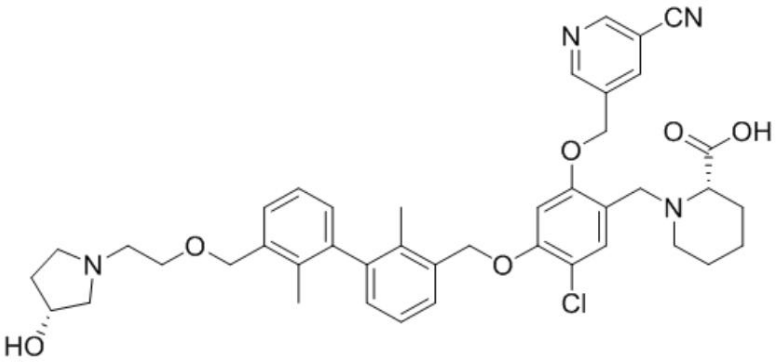
５ アセトニトリル：水；勾配：２２分にわたり、１８－５８％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９６．７％；観測質量：７３１．１４；保持時間：１．４２分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９５．８％；観測質量：７３１．１３；保持時間：１．４４分。

【１０３５】

実施例４１２６の合成

（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エトキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化８４１】



実施例４１２６

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９０．８％；観測質量：７３９．０９；保持時間：１．４分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、

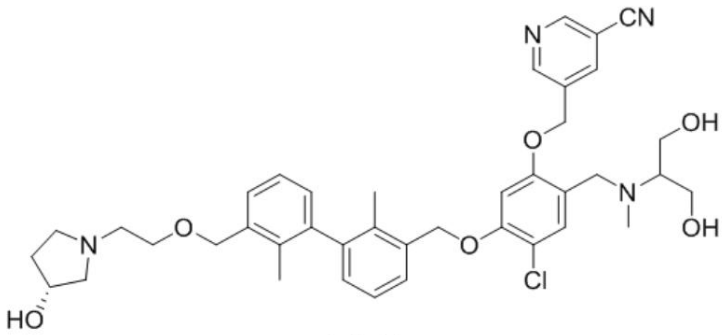
０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：８９．０％；観測質量：７３９．０９；保持時間：１．３８分。

【１０３６】

実施例４１２７の合成

（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシプロパン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（（２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エトキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化８４２】



実施例４１２７

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：８８．５％；観測質量：７１５．０８；保持時間：１．４６分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９９．２％；観測質量：７１５．１４；保持時間：１．３分。注入３ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ メタノール：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ メタノール：水；温度：５０℃；勾配：３．５分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで０．５分間、１００％Ｂの保持；流量：０．５ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入３ 条件：純度：９１．７％；観測質量：７１５．１１；保持時間：２．９８分。

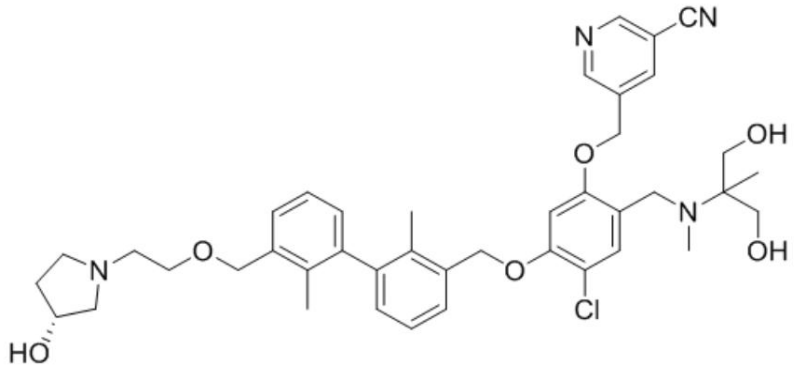
【１０３７】

実施例４１２８の合成

（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）（メチル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（（２－（３－ヒドロキシピロ

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

【化８４３】



実施例４１２８

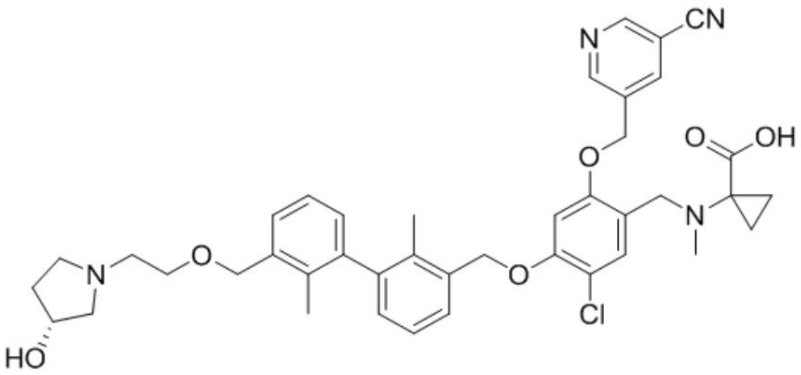
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９８．７％；観測質量：７２９．０９， ７２９．０９， ７２９．０９；保持時間：１．３４， １．４， １．４３分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９６．０％；観測質量：７２９．１３；保持時間：１．３３分。

【１０３８】

実施例４１２９の合成

（Ｒ）－１－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エトキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）（メチル）アミノ）シクロプロパン－１－カルボン酸

【化８４４】



実施例４１２９

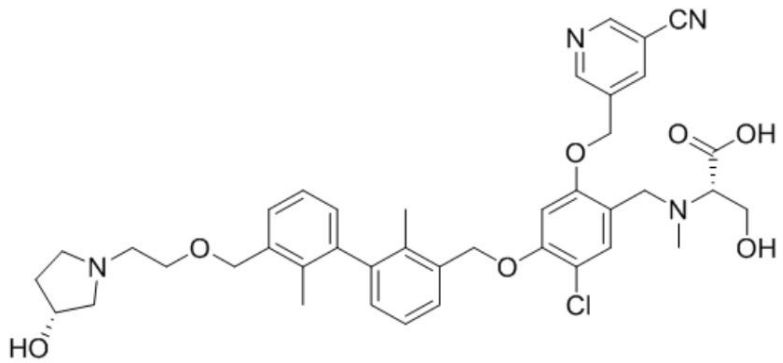
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９０．４％；観測質量：７２５．０９；保持時間：１．５４分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９０．８％；観測質量：７２５．１２；保持時間：１．３７分。

【１０３９】

実施例４１３０の合成

Ｎ－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（（２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エトキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｎ－メチル－Ｌ－セリン

【化８４５】



実施例４１３０

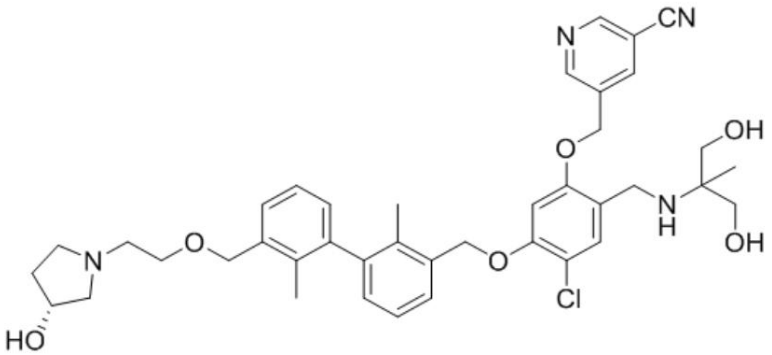
移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９７．２％；観測質量：７２９．０８、７２９．０８；保持時間：１．３６， １．３９分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９７．２％；観測質量：７２９．０９；保持時間：１．３１分。

【１０４０】

実施例４１３１の合成

（Ｒ）－５－（（４－クロロ－２－（（（１，３－ジヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イル）アミノ）メチル）－５－（（３’－（（２－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）エトキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル

【化８４６】



実施例４１３１

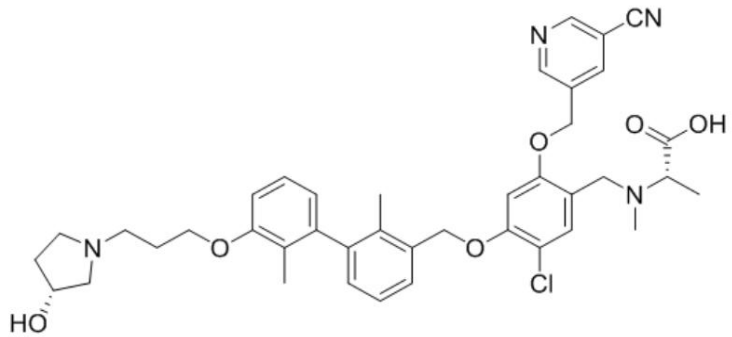
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。２回のＬＣＭＳを用いて純度を決定した。注入１：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ；移動相Ａ：１０ｍＭのNH_4OAcを含む、５：９５ ＡＣＮ：H_2O；移動相Ｂ：１０ｍＭのNH_4OAcを含む、９５：５ ＡＣＮ：H_2O；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分。注入２：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＢＥＨ Ｃ１８、２．０×５０ｍｍ、１．７μｍ；移動相Ａ：１０ｍＭのNH_4OAcを含む、５：９５ ＭｅＯＨ：H_2O；移動相Ｂ：１０ｍＭのNH_4OAcを含む、９５：５ ＭｅＯＨ：H_2O；温度：５０℃；勾配：３．５分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．５分間１００％Ｂで保持；流量：０．５ｍＬ／分。

LCMS（注入１ 条件）保持時間 ＝ 1.46 分、ESI m/z 715.1 (M＋H).
LCMS（注入２ 条件）保持時間 ＝ 1.39 分、ESI m/z 715.1 (M＋H).

【１０４１】

実施例４１３２の合成
Ｎ－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｎ－メチル－Ｌ－アラニン

【化８４７】



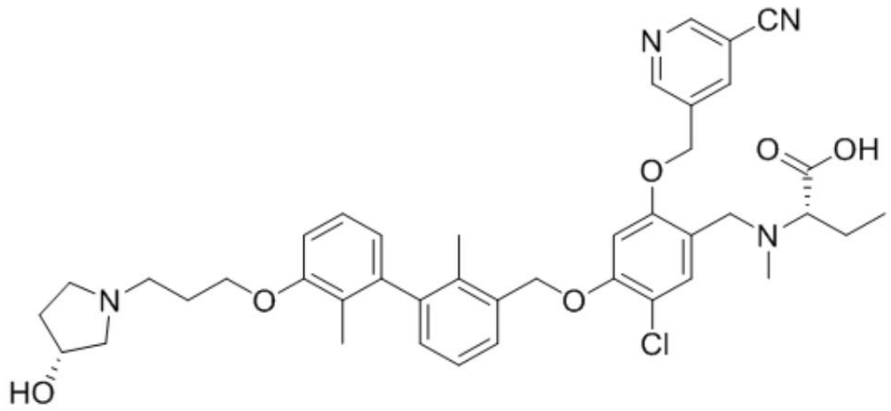
実施例４１３２

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１２－５２％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は３．５ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は１００％であった。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７１３．１；保持時間：１．４５分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７１３．０７；保持時間：１．４３分。

【１０４２】

実施例４１３３の合成
（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）（メチル）アミノ）ブタン酸

【化８４８】



実施例４１３３

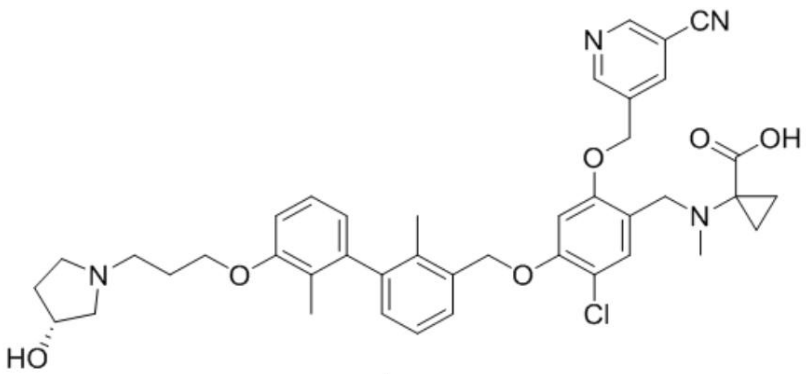
移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２８分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９４．８％；観測質量：７２７．１；保持時間：１．５３分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９８．２％；観測質量：７２７．１１；保持時間：１．４４分。

【１０４３】

実施例４１３４の合成

（Ｒ）－１－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）（メチル）アミノ）シクロプロパン－１－カルボン酸

【化８４９】



実施例４１３４

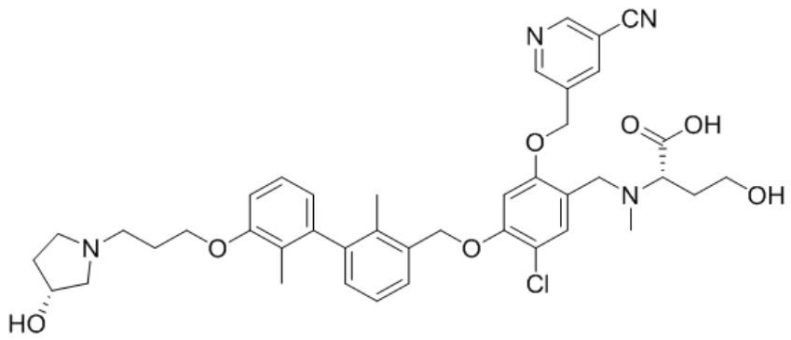
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２２分にわたり、１８－５８％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９３．０％；観測質量：７２５．１１；保持時間：１．６１分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：８９．８％；観測質量：７２５．０８；保持時間：１．４７分。

【１０４４】

実施例４１３５の合成

Ｎ－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｎ－メチル－Ｌ－ホモセリン

【化８５０】



実施例４１３５

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９６．２％；観測質量：７４３．１１；保持時間：１．４分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ

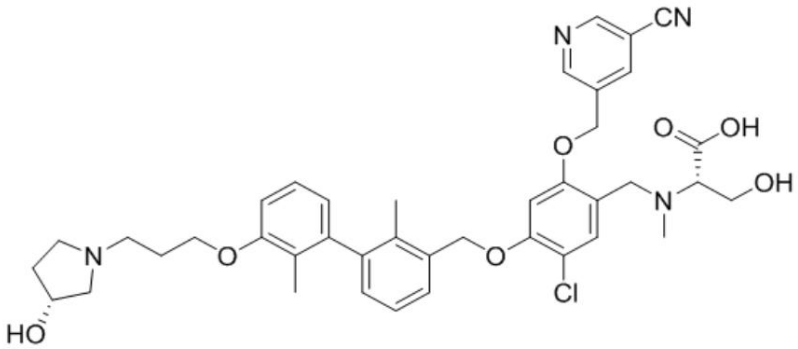
酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９７．４％；観測質量：７４３．０９；保持時間：１．４２分。

【１０４５】

実施例４１３６の合成

Ｎ－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｎ－メチル－Ｌ－セリン

【化８５１】



実施例４１３６

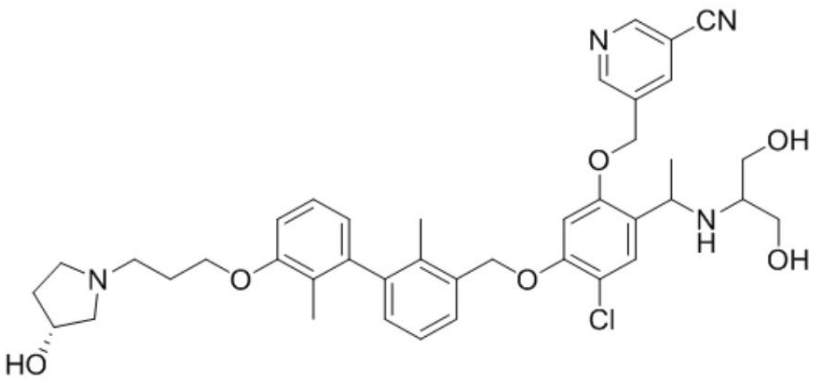
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２２分にわたり、１２－５２％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９８．１％；観測質量：７２９．０５；保持時間：１．４４分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９８．９％；観測質量：７２９．０４；保持時間：１．４１分。

【１０４６】

実施例４１３７の合成

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

【化８５２】



実施例４１３７

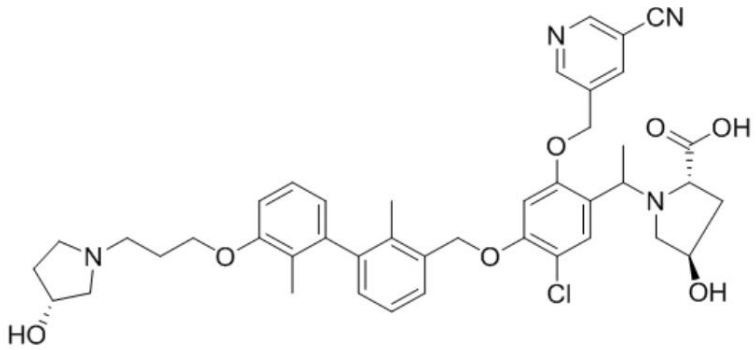
（Ｒ）－５－（（２－アセチル－４－クロロ－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２５．６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、２－アミノプロパン－１，３－ジオール（１４．５８ｍｇ、０．１６０ｍｍｏｌ）、酢酸（０．０１６ｍＬ、０．２８０ｍｍｏｌ）の、ＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の混合物、およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（ＴＨＦ中に１Ｍ）（０．１６０ｍＬ、０．１６０ｍｍｏｌ）を、６０℃で３日間攪拌した。溶媒を留去した後、粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２２分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１８．５ｍｇであった。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７１５．０９；保持時間：１．６分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９９．１％；観測質量：７１５．０７；保持時間：１．４２分。

【１０４７】

実施例４１３８の合成

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェニル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボン酸

【化８５３】



実施例４１３８

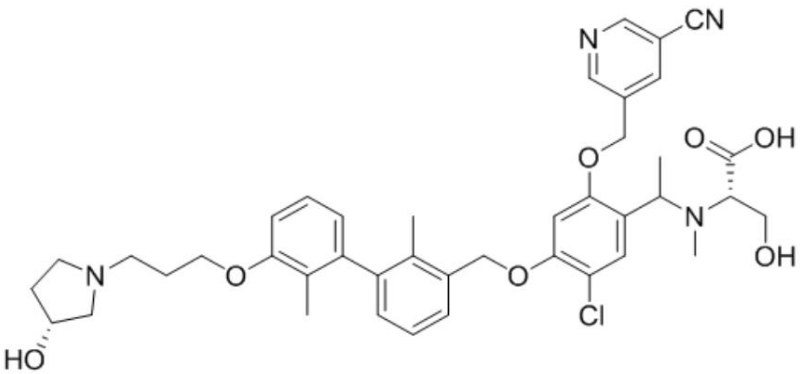
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２３分にわたり、１２－５２％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７５５．１１；保持時間：１．４７分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）．注入２ 結果：純度：９５．８％；観測質量：７５５．０８；保持時間：１．４３分。

【１０４８】

実施例４１３９の合成

Ｎ－（１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェニル）エチル）－Ｎ－メチル－Ｌ－セリン

【化８５４】



実施例４１３９

（Ｒ）－５－（（２－アセチル－４－クロロ－５－（（３’－（３－（３－ヒドロキシ

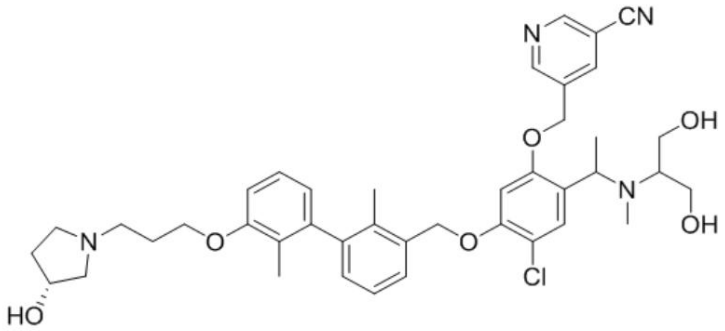
ピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（２５．６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－２－アミノ－３－ヒドロキシプロパン酸（１６．８１ｍｇ、０．１６０ｍｍｏｌ）、酢酸（０．０１６ｍＬ、０．２８０ｍｍｏｌ）およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（ＴＨＦ中に１Ｍ）（０．１６０ｍＬ、０．１６０ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（４ｍＬ）中の混合物を、６０℃で３日間攪拌した。室温に冷却した後、反応混合物に、０．０２ｍＬのホルムアルデヒド水溶液を加え、次いで１６時間攪拌した。濃縮の後、粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１５．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９８％であった。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９８．１％；観測質量：７４３．０９；保持時間：１．５１分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７４３．０９；保持時間：１．４６分。

【１０４９】

実施例４１４０の合成

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

【化８５５】



実施例４１４０

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２３分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム

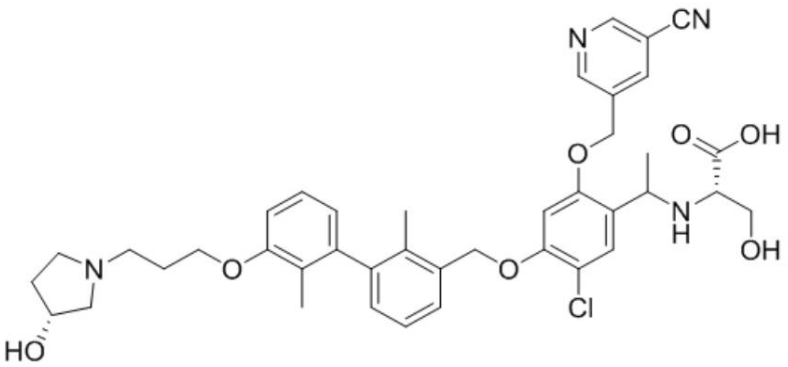
：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１４－５４％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１mm×５０mm、１．７μm粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７２９．１３；保持時間：１．４５分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１mm×５０mm、１．７μm粒子；移動相Ａ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７２９．１３；保持時間：１．６６分。

【１０５０】

実施例４１４１の合成

（１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）フェニル）エチル）－Ｌ－セリン

【化８５６】



実施例４１４１

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１２－５２％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１mm×５０mm、１．７μm粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９６．５％；観測質量：７２９．０８；保持時間：１．４５分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１mm×５０mm、１．７μm粒子；移動相Ａ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸ア

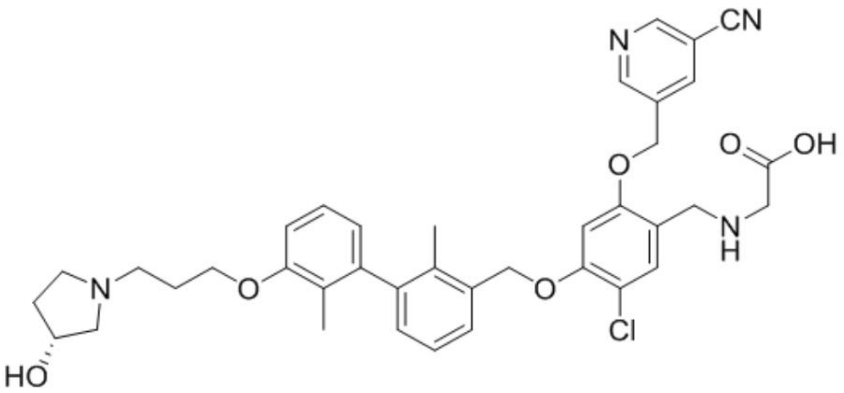
ンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９９．０％；観測質量：７２９．０８、７２９．０８；保持時間：１．４２分。

【１０５１】

実施例４１４７の合成

（Ｒ）－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）グリシン

【化８５７】



実施例４１４７

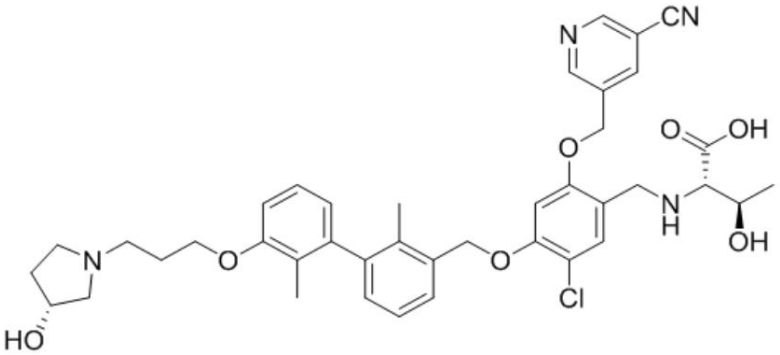
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、１３－５３％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９４．３％；観測質量：６８５．０７；保持時間：１．４５分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９４．１％；観測質量：６８５．０８；保持時間：１．４３分。

【１０５２】

実施例４１４８の合成

（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－スレオニン

【化８５８】



実施例４１４８

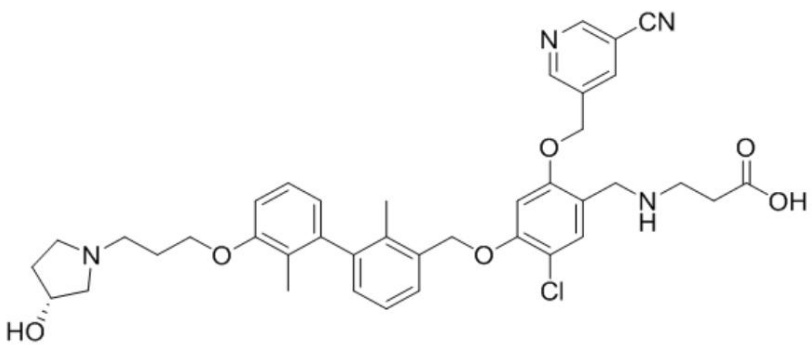
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、１３－５３％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９６．０％；観測質量：７２９．０６；保持時間：１．４５分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９５．７％；観測質量：７２９．０８；保持時間：１．４３分。

【１０５３】

実施例４１４９の合成

（Ｒ）－３－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン酸

【化８５９】



実施例４１４９

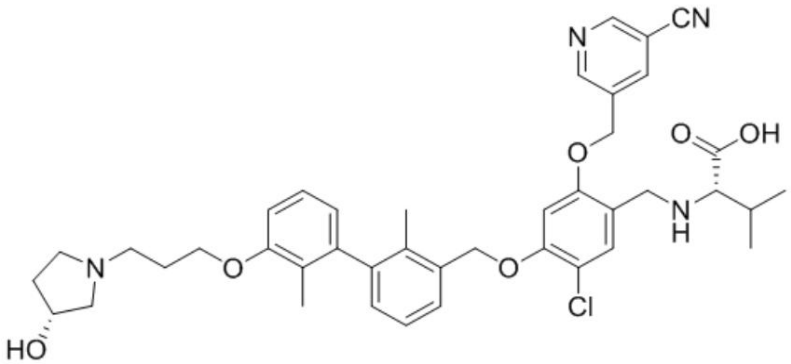
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、１４－５４％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６９９．０７；保持時間：１．４６分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６９９．０８；保持時間：１．４４分。

【１０５４】

実施例４１５０の合成

（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－バリン

【化８６０】



実施例４１５０

移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２２分にわたり、１４－５４％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９４．６％；観測質量：７２７．１１；保持時間：１．４９分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５

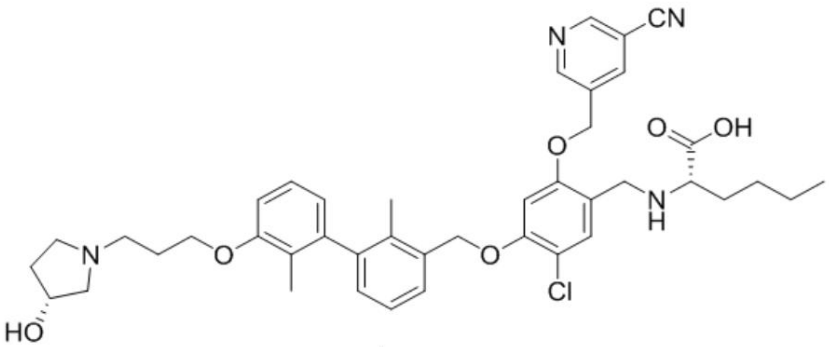
分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９５．０％；観測質量：７２７．１；保持時間：１．５分。

【１０５５】

実施例４１５１の合成

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）ヘキサン酸

【化８６１】



実施例４１５１

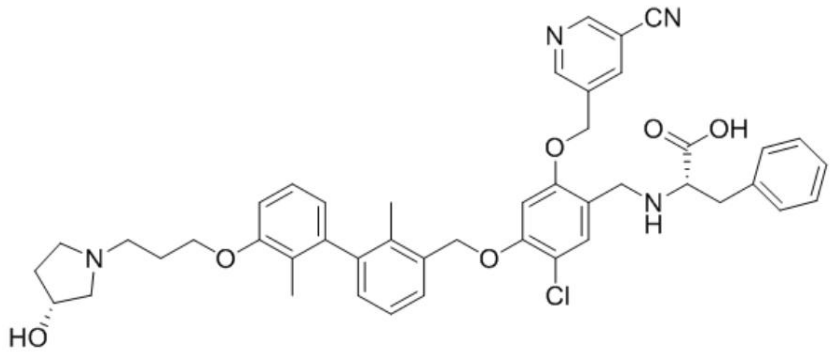
移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２２分にわたり、１４－５４％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７４１．１５；保持時間：１．５６分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７４１．１２；保持時間：１．５８分。

【１０５６】

実施例４１５２の合成

（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－フェニルアラニン

【化８６２】



実施例４１５２

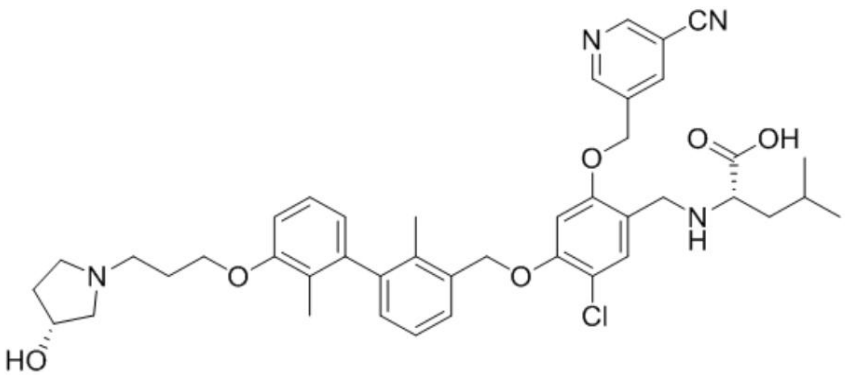
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９４．１％；観測質量：７７５．０６；保持時間：１．５８分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９８．８％；観測質量：７７５．０６；保持時間：１．６分。

【１０５７】

実施例４１５３の合成

（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－ロイシン

【化８６３】



実施例４１５３

粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ

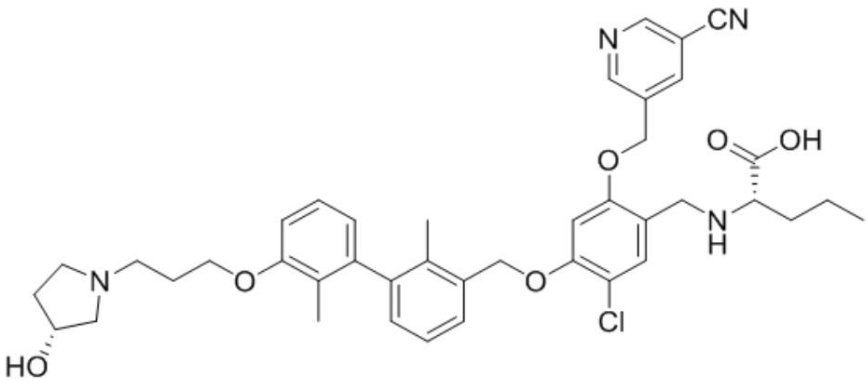
Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９６．０％；観測質量：７４１．１１；保持時間：１．５５分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９６．７％；観測質量：７４１．１２；保持時間：１．５６分。

【１０５８】

実施例４１５４の合成

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）ペンタン酸

【化８６４】



実施例４１５４

移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７２７．１６；保持時間：１．５２分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニト

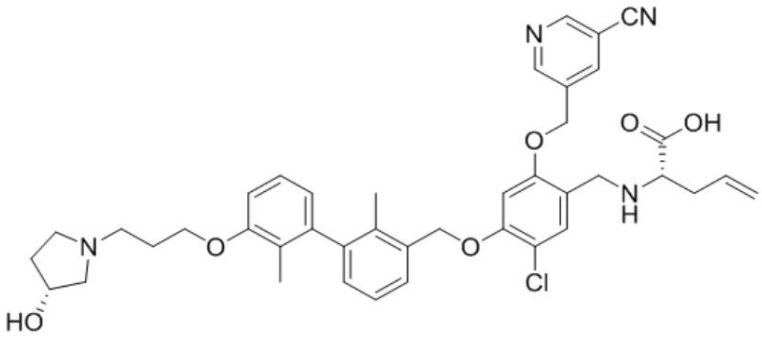
リル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７２７．１１；保持時間：１．５２分。

【１０５９】

実施例４１５５の合成

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）ペント－４－エン酸

【化８６５】



実施例４１５５

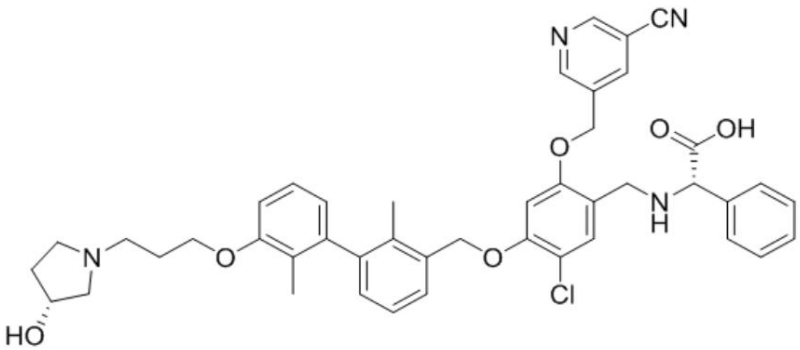
移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７２５．０９，７２５．０９；保持時間：１．４５，１．４９分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７２５．１２；保持時間：１．４７分。

【１０６０】

実施例４１５６の合成

（Ｓ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－フェニル酢酸

【化８６６】



実施例４１５６

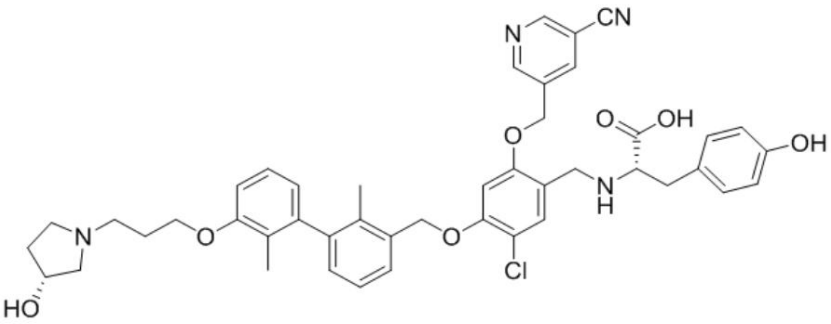
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７６１．１２；保持時間：１．５６分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９９．３％；観測質量：７６１．１１；保持時間：１．５９分。

【１０６１】

実施例４１５７の合成

（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）－Ｌ－チロシン

【化８６７】



実施例４１５７

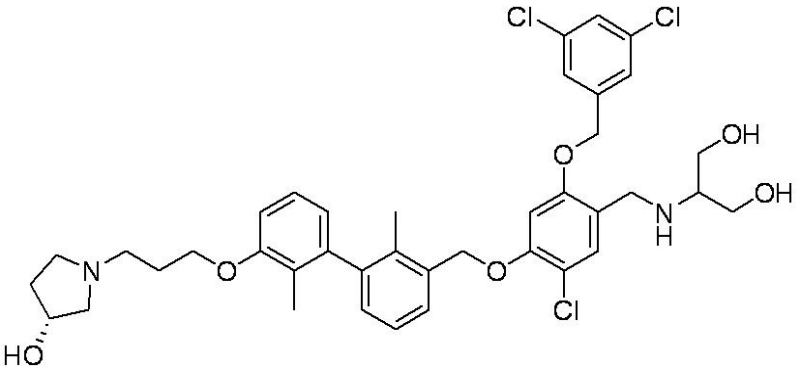
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：

５　アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１２－５２％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１　条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５　アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５　アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１　結果：純度：９２．３％；観測質量：７９１．２５；保持時間：１．４９分。注入２　条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５　アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５　アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２　結果：純度：９１．２％；観測質量：７９１．１４；保持時間：１．４８分。

【１０６２】

実施例４５０１：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（３，５－ジクロロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン－１，３－ジオール

【化８６８】



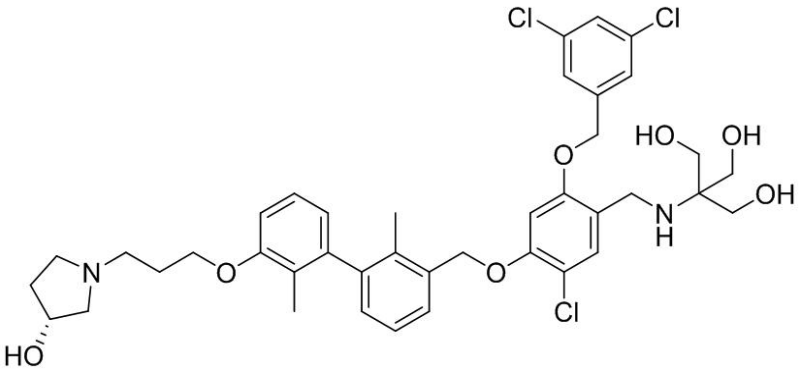
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５　アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５　アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１４．２ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９９％であった。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１　条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５　アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５　アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１　結果：純度：９９．１％；観測質量：７４２．９９；保持時間：１．７９分。注入２　条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＸＢｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５　アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５　アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２　結果：純度：９９．１％；観測質量

：７４２．９９；保持時間：１．９４分。

【１０６３】

実施例４５０２：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（３，５－ジクロロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－１，３－ジオール

【化８６９】

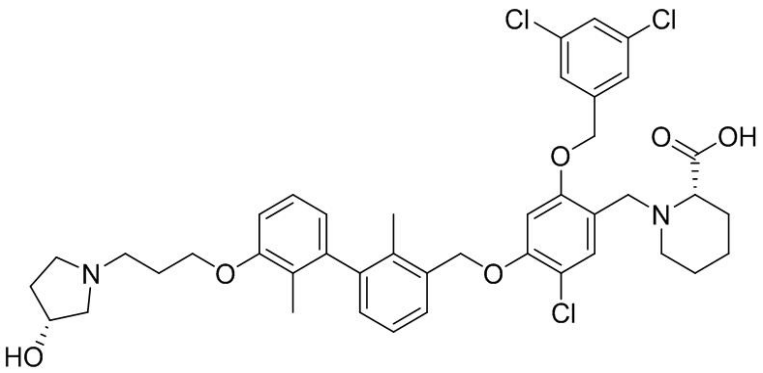


粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１９．２ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９９％であった。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７７３；保持時間：１．９３分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９９．３％；観測質量：７７２．９８；保持時間：１．７５分。

【１０６４】

実施例４５０３：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（３，５－ジクロロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化８７０】

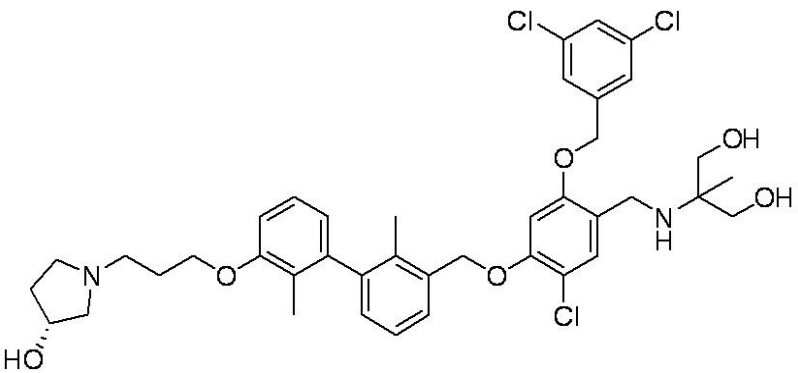


粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１５．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９８％であった。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７８０．９８；保持時間：１．８７分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９８．４％；観測質量：７８０．９５；保持時間：１．８７分。

【１０６５】

実施例４５０４：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（３，５－ジクロロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール

【化８７１】



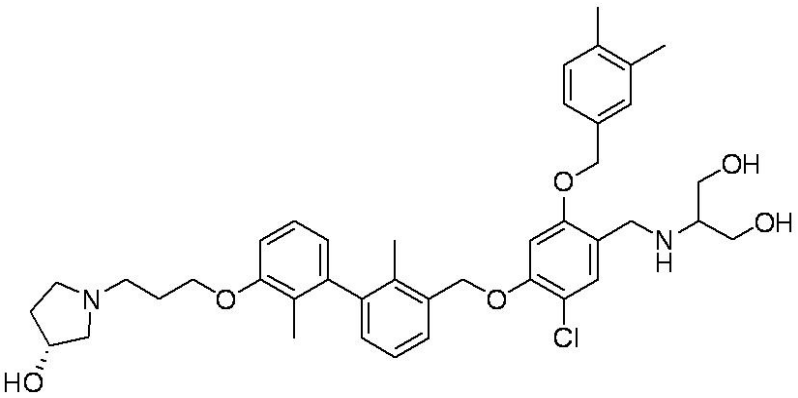
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む

、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１２．５ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９９％であった。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１mm×５０mm、１．７μm粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９９．０％；観測質量：７５６．９９；保持時間：１．８分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１mm×５０mm、１．７μm粒子；移動相Ａ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９９．０％；観測質量：７５６．９９；保持時間：１．９６分。

【１０６６】

実施例４５０５：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（３，４－ジメチルベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン－１，３－ジオール

【化８７２】



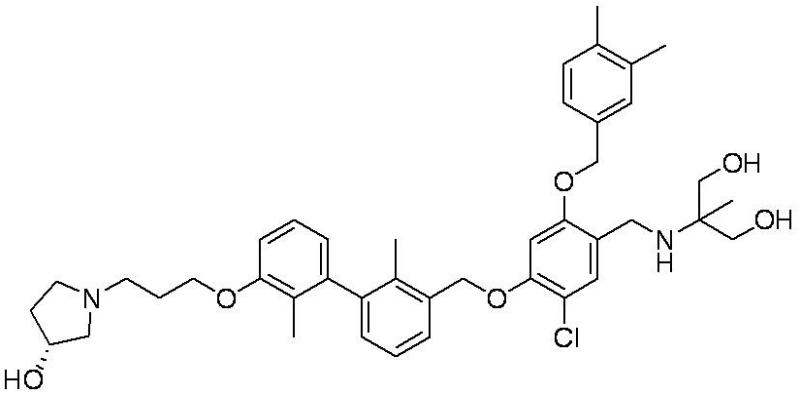
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００mm、５μm粒子；移動相Ａ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１８分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１６．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９８％であった。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１mm×５０mm、１．７μm粒子；移動相Ａ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０mM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７０３．１２；保持時間：１．８８分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１mm×５０mm、１．７μm粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％ト

リフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９８．２％；観測質量：７０３．１３；保持時間：１．７３分。

【１０６７】

実施例４５０６：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（３，４－ジメチルベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール

【化８７３】

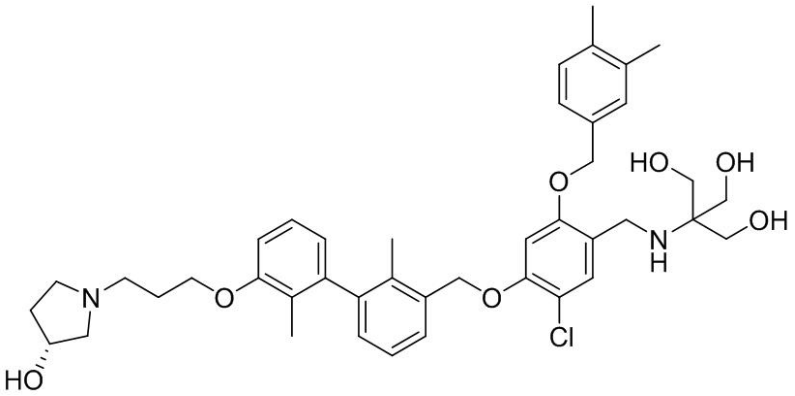


粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、２８－６８％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１７．３ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は１００％であった。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７１７．１６；保持時間：１．７２分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７１７．２４；保持時間：１．６２分。

【１０６８】

実施例４５０７：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（３，４－ジメチルベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－１，３－ジオール

【化８７４】

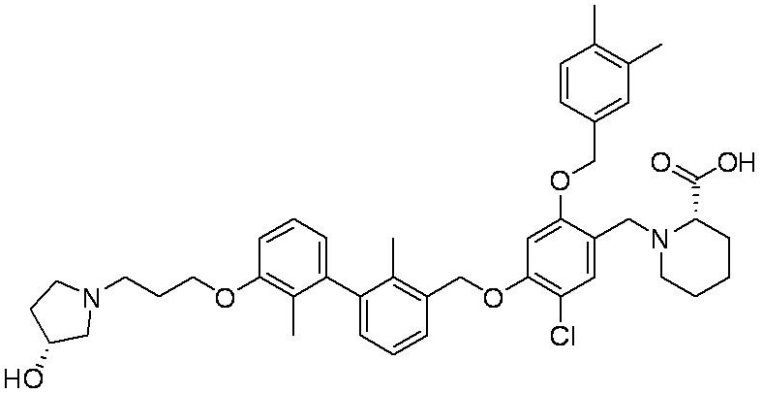


粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、２２－６２％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１６．４ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は１００％であった。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７３３．１；保持時間：１．７２分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７３３．１２；保持時間：１．８５分。

【１０６９】

実施例４５０８：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（３，４－ジメチルベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化８７５】

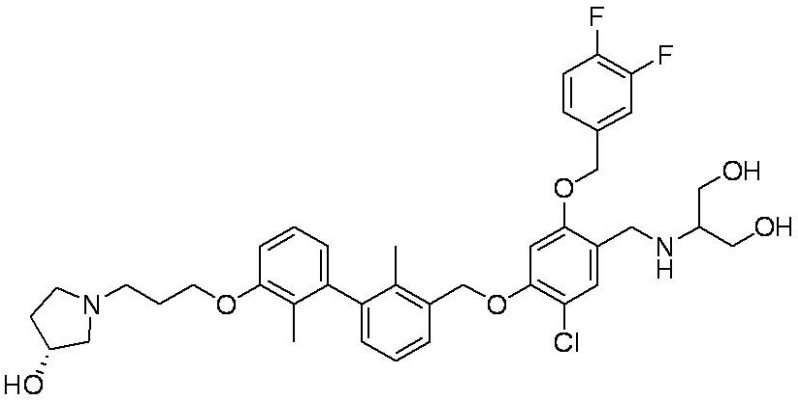


粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、２８－６８％Ｂ、次いで３分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１５．９ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は１００％であった。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７４１．１２；保持時間：１．６８分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９９．５％；観測質量：７４１．１６；保持時間：１．７４分。

【１０７０】

実施例４５０９：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（３，４－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン－１，３－ジオール

【化８７６】



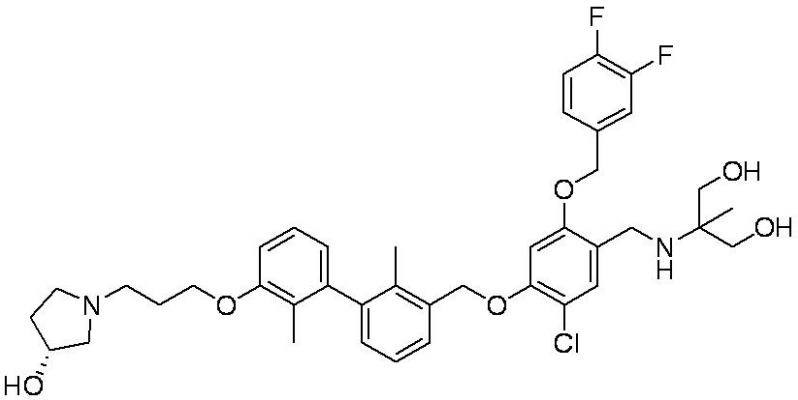
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１８分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１２．４ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は１００％であった。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７１１．１２；保持時間：１．５３分。注入２ 条件：カラム：Ｗａ

ｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７１１．０８；保持時間：１．６２分。

【１０７１】

実施例４５１０：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（３，４－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール

【化８７７】

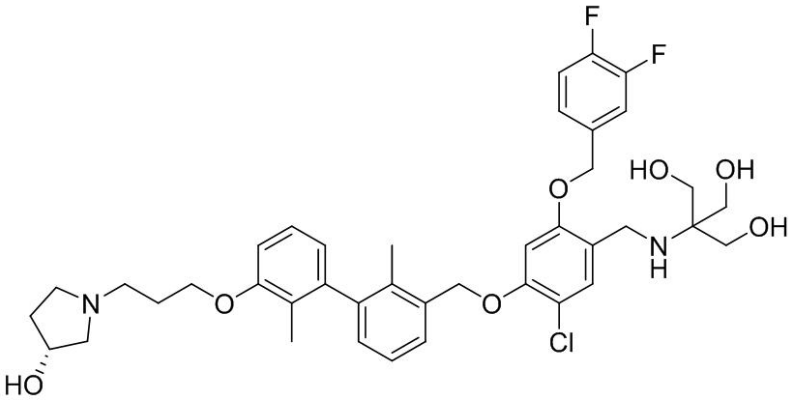


粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１８分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は２０．８ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は１００％であった。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７２５．１１；保持時間：１．６３分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７２５．３；保持時間：１．５６分。

【１０７２】

実施例４５１１：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（３，４－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－１，３－ジオール

【化８７８】

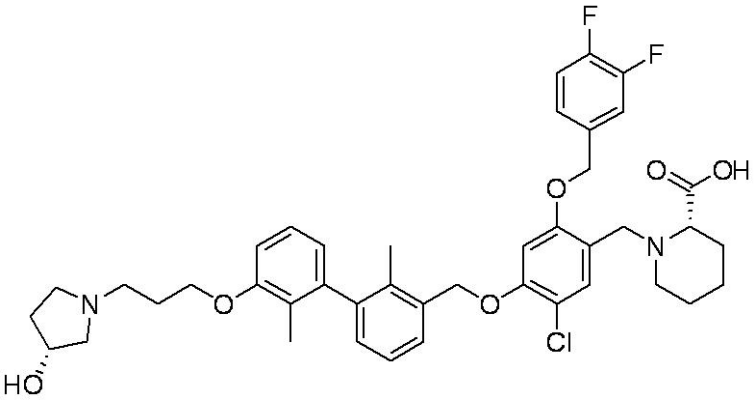


粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１８分にわたり、２２－６２％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１０．８ｍｇであり、およびＬＣＭＳ分析から推定される純度は９８％であった。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７４１．０７；保持時間：１．７６分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９７．７％；観測質量：７４１．０９；保持時間：１．６４分。

【１０７３】

実施例４５１２：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（３，４－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化８７９】

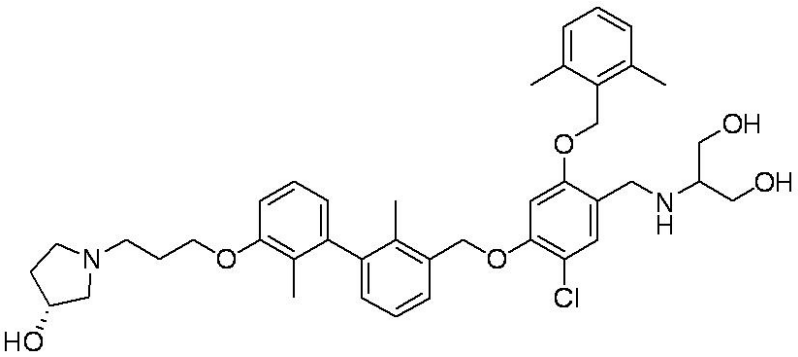


粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１９分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで４分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１３．２ｍｇであり、およびＬＣＭＳ分析から推定される純度は９２％であった。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９７．０％；観測質量：７４９．１；保持時間：１．６３分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９１．５％；観測質量：７４９．３４；保持時間：１．６２分。

【１０７４】

実施例４５１３：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（２，６－ジメチルベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）プロパン－１，３－ジオール

【化８８０】



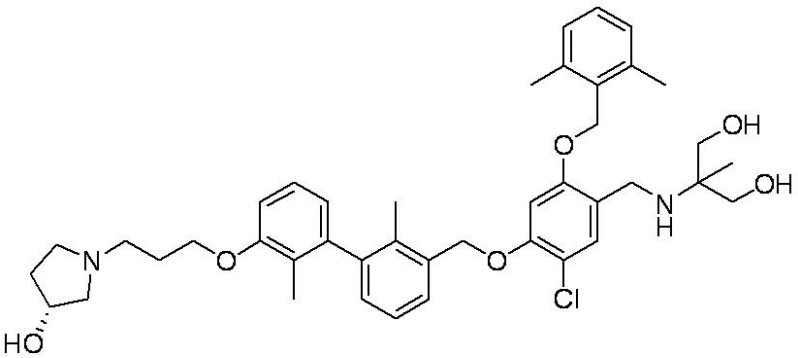
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１９．４ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９９％であった。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９８．７％；観測質量：７０３．１４；保持時間：１．８６分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．

１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７０３．１；保持時間：１．７３分。

【１０７５】

実施例４５１４：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（２，６－ジメチルベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール

【化８８１】

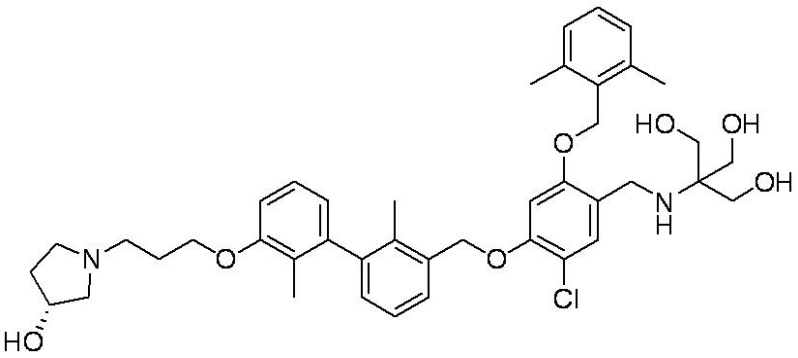


粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は２２．２ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は１００％であった。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７１７．１３；保持時間：１．８７分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７１７．１３；保持時間：１．７７分。

【１０７６】

実施例４５１５：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（２，６－ジメチルベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－（ヒドロキシメチル）プロパン－１，３－ジオール

【化８８２】

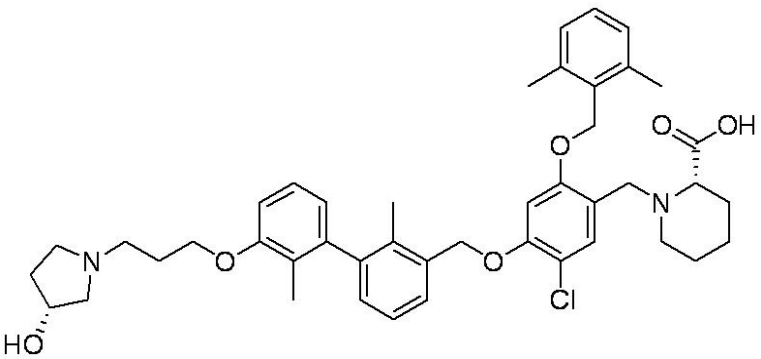


粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２０－６０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１９．１ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９９％であった。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９９．３％；観測質量：７３３．１１；保持時間：１．８３分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７３３．１；保持時間：１．７１分。

【１０７７】

実施例４５１６：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（２，６－ジメチルベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化８８３】



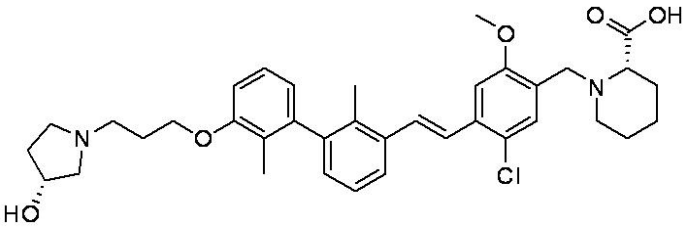
粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む

、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：１５分にわたり、２５－６５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は１７．７ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は１００％であった。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７４１．１２；保持時間：１．８２分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：７４１．０９；保持時間：１．８５分。

【１０７８】

実施例４５１７：（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（Ｅ）－２－（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）ビニル）－２－メトキシベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化８８４】

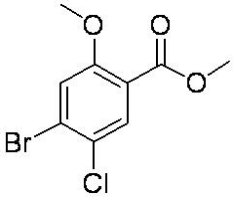


ステップ１からステップ６において合成した以下の中間体について、ＬＣデータは、２２０ｎｍの検出波長においてＳＰＤ－２０ＡＶ ｐｒｏｍｉｎｅｎｃｅ ＵＶ－Ｖｉｓ検出器を用いて、Ｗａｔｅｒｓ Ａｑｕｉｔｙ ＢＥＨ Ｃ１８ ２．１×５０ｍｍ １．７ｕｍ カラムを備えたＮｅｘｅｒａ Ｘ２ ＬＣ－３０ＡＤ 液体クロマトグラフィーで記録した。溶出条件は、０．８ｍＬ／分の流速、１００％溶媒Ａ／０％溶媒Ｂから０％溶媒Ａ／１００％溶媒Ｂの勾配、１．５分の勾配時間、０．５分間の保持、および２分間の分析時間を用い、ここで、溶媒ＡはH_2O／０．０５％トリフルオロ酢酸であり、溶媒Ｂはアセトニトリル／０．０５％トリフルオロ酢酸であった。ＭＳデータは、Ｓｈｉｍａｄｚｕ ＬＣＭＳ ２０２０ ＥＳＩイオン化法を用いて測定した。

【１０７９】

ステップ１：メチル ４－ブロモ－５－クロロ－２－メトキシベンゾエートの合成

【化８８５】



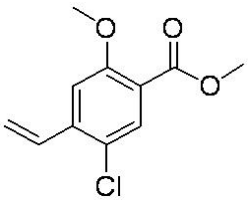
亜硝酸ｔｅｒｔ－ブチル（５５５μｌ、４．２０ｍｍｏｌ）および臭化銅（１．１２ｇ

、５．０４ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２８ｍＬ）中の混合物に、室温で、メチル ４－アミノ－５－クロロ－２－メトキシベンゾエート（９２３ｍｇ、４．２８ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２８ｍＬ）中の溶液を滴下して加えた。反応液を次いで、６５℃で１時間攪拌した。反応液を次いで、濃縮し、珪藻土（セライト（登録商標））に吸着させ、シリカゲル（Ｂｉｏｔａｇｅ、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配）で精製し、以下のデータと一致するメチル ４－ブロモ－５－クロロ－２－メトキシベンゾエート（１．００ｇ、３．５８ｍｍｏｌ、収率８５％）を単離した：LCMS (M+H) = 278.80, 280.80, 保持時間 = 1.229 分、および NMR: ^{1}H NMR (400 MHz, クロロホルム－d) δ 7.90 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)

【１０８０】

ステップ２：メチル ５－クロロ－２－メトキシ－４－ビニルベンゾエートの合成

【化８８６】

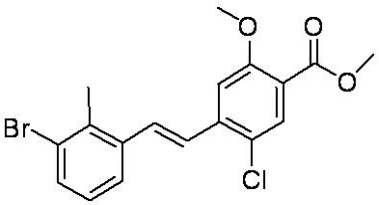


メチル ４－ブロモ－５－クロロ－２－メトキシベンゾエート（９５０ｍｇ、３．４０ｍｍｏｌ）、カリウム トリフルオロ（ビニル）ボラート（６８３ｍｇ、５．１０ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（１２４ｍｇ、０．１７０ｍｍｏｌ）、およびヒューニッヒ塩基（５９４μｌ、３．４０ｍｍｏｌ）を、N_2下で、ジオキサン（３４ｍＬ）中で合わせて、９０℃で一晩攪拌した。反応混合物を濃縮し、珪藻土（セライト（登録商標）に吸着させ、シリカゲル（Ｂｉｏｔａｇｅ、１０ＣＶにわたり、０－３０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配）で精製して、以下のデータと一致するメチル ５－クロロ－２－メトキシ－４－ビニルベンゾエート（４８０ｍｇ、２．１１８ｍｍｏｌ、収率６２．３％）を白色の固形物として得た：LCMS: M+H = 226.95, 保持時間 = 1.225 分、および NMR: ^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム－d) δ 7.83 (s, 1H), 7.13 (s, 1H), 5.83 (dd, J=17.5, 0.8 Hz, 1H), 5.51 (dd, J=11.0, 0.8 Hz, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.90 (s, 3H)

【１０８１】

ステップ３：（Ｅ）－メチル ４－（３－ブロモ－２－メチルスチリル）－５－クロロ－２－メトキシベンゾエートの合成

【化８８７】



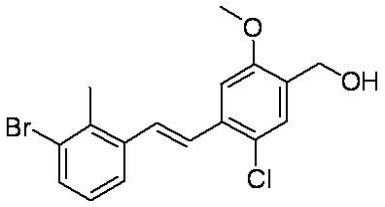
１－ブロモ－３－ヨード－２－メチルベンゼン（６１６ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）、メチル ５－クロロ－２－メトキシ－４－ビニルベンゾエート（４７０ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）、$Pd(Oac)_2$（４７ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、トリ－ｏ－トリルホスフィン（１２６ｍｇ、０．４１５ｍｍｏｌ）、ヒューニッヒ塩基（７２４μｌ、４．１５ｍｍｏｌ）、テトラブチルアンモニウムクロライド（５７６ｍｇ、２．０７ｍｍｏｌ）を、N_2下、室温で、アセトニトリル（２１ｍｌ）中で混合して、７０℃に昇温させた。反応液を６時間攪拌し、次いで濃縮し、珪藻土（セライト（登録商標））に吸着させ、シリカゲル（Ｂｉｏｔａｇｅ、１０ＣＶにわたり、０－５０％ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配）で精製し、以下のデータと一致する（Ｅ）－メチル ４－（３－ブロモ－２－メチルスチリル

）－５－クロロ－２－メトキシベンゾエート（５５０ｍｇ、収率６７％）を黄色の固形物として得た：LCMS: M＋H ＝ 396.80, 保持時間 ＝ 1.625 分、および NMR: ^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム－d) δ 7.88 (s, 1H), 7.55 (t, J＝8.1 Hz, 2H), 7.37 － 7.35 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.11 (t, J＝7.9 Hz, 1H), 3.99 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 2.54 (s, 3H)

【１０８２】

ステップ４：（Ｅ）－（４－（３－ブロモ－２－メチルスチリル）－５－クロロ－２－メトキシフェニル）メタノールの合成

【化８８８】

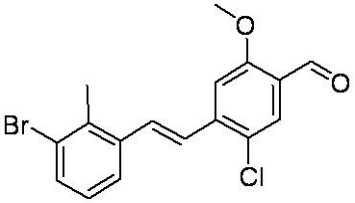


ＬＡＨ、ＴＨＦ中に１Ｍ（１．２６ｍｌ、１．２６ｍｍｏｌ）を、（Ｅ）－メチル ４－（３－ブロモ－２－メチルスチリル）－５－クロロ－２－メトキシベンゾエート（５００ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１２ｍＬ）中の攪拌溶液に、－７８℃で加えた。反応液を室温に昇温させ、３０分間攪拌した。混合物を次いで、ＥｔＯＡｃで希釈し、ロッシェル塩の飽和溶液で洗浄した。有機層を濃縮し、珪藻土（セライト（登録商標））に吸着し、シリカゲル（Ｂｉｏｔａｇｅ、ＥｔＯＡｃ／ヘキサン勾配）で精製して、以下のデータと一致する（Ｅ）－（４－（３－ブロモ－２－メチルスチリル）－５－クロロ－２－メトキシフェニル）メタノール（３９８ｍｇ、１．０８３ｍｍｏｌ、収率８６％）を得た：NMR: ^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム－d) δ 7.53 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 7.35 (d, J＝5.0 Hz, 1H), 7.30 － 7.28 (m, 2H), 7.25－7.20 (m, 1H), 7.16 － 7.06 (m, 2H), 4.71 － 4.65 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.53 (s, 2H), 2.46 (s, 1H). LCMS 保持時間 ＝ 1.489 分。

【１０８３】

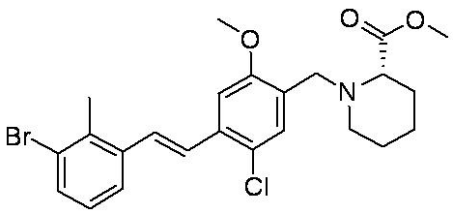
ステップ５：（Ｅ）－４－（３－ブロモ－２－メチルスチリル）－５－クロロ－２－メトキシベンズアルデヒドの合成

【化８８９】

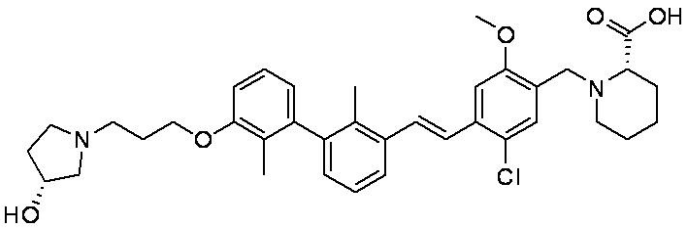


デス・マーチン・ペルヨージナン（５０５ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）を、（Ｅ）－（４－（３－ブロモ－２－メチルスチリル）－５－クロロ－２－メトキシフェニル）メタノール（３９８ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１１ｍＬ）中の攪拌溶液に、室温で加えた。反応液を１時間攪拌した。反応液を次いで濃縮し、珪藻土（セライト（登録商標））に吸着させ、シリカゲル（Ｂｉｏｔａｇｅ、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配）で精製して、以下のデータと一致する（Ｅ）－４－（３－ブロモ－２－メチルスチリル）－５－クロロ－２－メトキシベンズアルデヒド（２９８ｍｇ、０．８１５ｍｍｏｌ、収率７５％）を得た：LCMS: M＋H ＝ 364.85, 366.80, 保持時間 ＝ 1.145 分、および NMR: ^{1}H NMR (500 MHz, クロロホルム－d) δ 10.40 (d, J＝3.0 Hz, 1H), 7.86 (d, J＝2.0 Hz, 1H), 7.67 － 7.63 (m, 0.5H), 7.56 (dd, J＝10.3, 7.8 Hz, 1.5H), 7.44 － 7.38 (m, 1H), 7.26 － 7.22 (m, 2H), 7.12 (t, J＝7.8 Hz, 1H), 4.02 (d, J＝1.6 Hz, 3H), 2.55 (s, 2H)

, 2.48 (s, 1H)
【１０８４】
ステップ６：（Ｓ，Ｅ）－メチル １－（４－（３－ブロモ－２－メチルスチリル）－５－クロロ－２－メトキシベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレートの合成
【化８９０】



（Ｓ）－メチル ピペリジン－２－カルボキシレート塩酸塩（１６１ｍｇ、０．８９６ｍｍｏｌ）を、（Ｅ）－４－（３－ブロモ－２－メチルスチリル）－５－クロロ－２－メトキシベンズアルデヒド（２９８ｍｇ、０．８１５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１６ｍｌ）および酢酸（４９μｌ、０．８６ｍｍｏｌ）中の攪拌溶液に、室温で加えた。反応液を一晩攪拌した。次いで、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド（４３２ｍｇ、２．０３７ｍｍｏｌ）を加えた。反応液を３時間攪拌した。混合物を次いで、ＥｔＯＡｃで希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$および飽和ＮａＣｌ水溶液で洗浄した。有機層を濃縮し、珪藻土（セライト（登録商標））に吸着させ、シリカゲル（Ｂｉｏｔａｇｅ、ＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配）で精製し、以下のデータと一致する（Ｓ，Ｅ）－メチル １－（４－（３－ブロモ－２－メチルスチリル）－５－クロロ－２－メトキシベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレート（１９０ｍｇ、０．３８６ｍｍｏｌ、収率４７．３％）を得た：LCMS: M＋H ＝ 492.00, 494.00, 保持時間 ＝ 1.260 分。
【１０８５】
ステップ７：実施例４５１７の合成：（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（Ｅ）－２－（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）ビニル）－２－メトキシベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸
【化８９１】



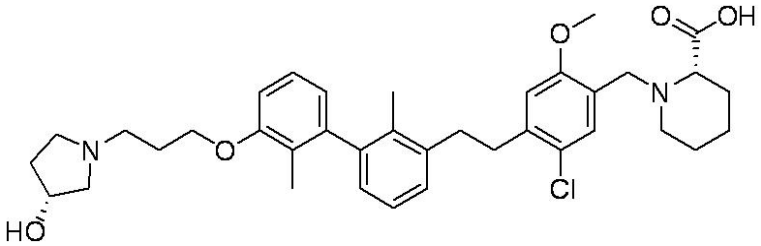
（Ｒ）－１－（３－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェノキシ）プロピル）ピロリジン－３－オール（３３ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）、（Ｓ，Ｅ）－メチル １－（４－（３－ブロモ－２－メチルスチリル）－５－クロロ－２－メトキシベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレート（４５ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）、ｔＢｕＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３ 触媒前駆体（７．３ｍｇ、０．００９１ｍｍｏｌ）、リン酸三カリウム（３９ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（１ｍｌ）および水（．２ｍＬ）中で合わせて、６０℃で攪拌した。反応液を一晩攪拌した。反応液を濃縮し、ＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）中に取り込み、ＮａＯＨ １Ｍ水溶液（．５ｍＬ）を加えて、ＬＣＭＳで追跡して加水分解が完了するまで、６０℃で攪拌した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、

１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は３．７ｍｇ（収率６．４％）であり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９３％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。保持時間: 1.594 分、M+H ＝ 633.1。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。保持時間 1.591 分、M+H ＝ 633.2。プロトンＮＭＲは、重水素化ＤＭＳＯ中で得た。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d_6) δ 7.62 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.58 － 7.53 (m, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.31 － 7.24 (m, 2H), 7.20 (t, J＝8.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 6.96 (d, J＝8.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 4.19 (br s, 1H), 4.07 (q、J＝6.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3 H) 3.72 (br d、J＝16.1 Hz, 1H), 3.58 (d, J＝14.7 Hz, 1H), 2.71 (dd, J＝9.5, 6.2 Hz, 1H), 2.60 － 2.56 (m, 3H), 2.48 － 2.40 (m, 1H), 2.34 (dd, J＝9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.23 (br s, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.0 － 1.91 (m, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.76 (br s, 2H), 1.58 － 1.47 (m, 4H).

【１０８６】

実施例４５１８：（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（２－（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）エチル）－２－メトキシベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化８９２】



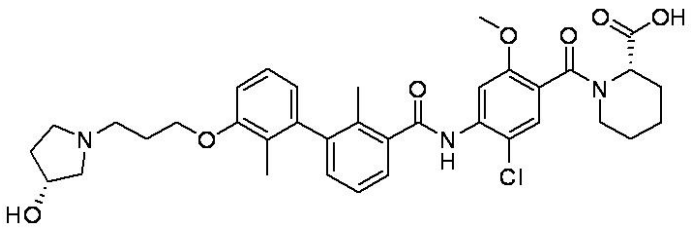
（Ｓ）－メチル １－（５－クロロ－４－（（Ｅ）－２－（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）ビニル）－２－メトキシベンジル）ピペリジン－２－カルボキシレート（４０ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）を、N_2生成装置の下、酢酸エチル（２ｍＬ）およびＭｅＯＨ（２ｍＬ）に溶解させた。Ｐｄ－Ｃ（６．５８ｍｇ、６．１８μｍｏｌ）を加え、フラスコをN_2で通気し、次いで、風船を介したH_2精製装置の下に設置した。反応液を２時間攪拌した。ＬＣＭＳによって反応の完了が示された。混合物を介してＮ２をバブリングし、次いで、珪藻土（セライト（登録商標））で濾過し、真空で濃縮した。粗製物質をさらに精製を行うことなく次のステップに用いた。ＬｉＯＨ（２．４３４ｍｇ、０．１０２ｍｍｏｌ）の水（０．５ｍＬ）溶液を、前記の粗製物質のＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）溶液に加えた。反応液を５０℃で６時間攪拌した。濃縮後、粗製物質を以下の条件で分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配

：２０分にわたり、３０－７０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９８．３％；観測質量：６３５．１３；保持時間：１．５４分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍｘ５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６３５．１５，６３５．１５；保持時間：１．５，１．５６分。

【１０８７】

実施例４５１９：（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イルカルボキサミド）－２－メトキシベンゾイル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化８９３】



中間体の製造：メチル ４－アミノ－２－メトキシベンゾエートと３－ブロモ－２－メチル安息香酸との標準的なＨＡＴＵアミドカップリングから始めて、メチル ４－（３－ブロモ－２－メチルベンズアミド）－２－メトキシベンゾエートを得た。次いで、ＮＣＳによる塩素化によって、メチル ４－（３－ブロモ－２－メチルベンズアミド）－５－クロロ－２－メトキシベンゾエートを得た。次いで、標準的な宮浦ホウ素化反応によって、メチル ５－クロロ－２－メトキシ－４－（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンズアミド）ベンゾエートを得て、これを、鈴木クロスカップリングによって（Ｒ）－１－（３－（３－ブロモ－２－メチルフェノキシ）プロピル）ピロリジン－３－オールとカップリングさせて、（Ｒ）－メチル ５－クロロ－４－（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イルカルボキサミド）－２－メトキシベンゾエートを得た。これを次いで加水分解して、（Ｒ）－５－クロロ－４－（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イルカルボキサミド）－２－メトキシ安息香酸を得た。

【１０８８】

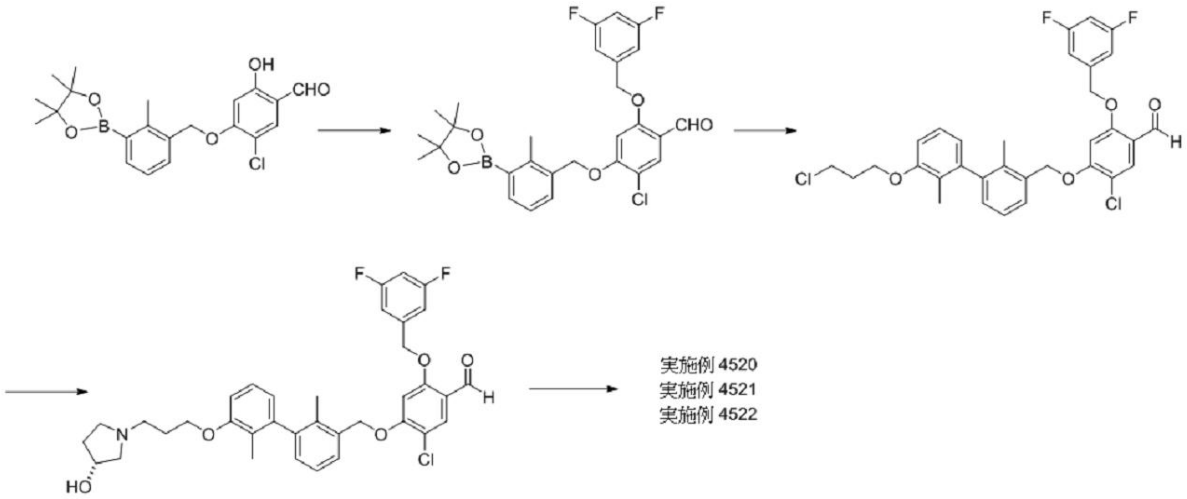
最終ステップ：ジイソプロピルエチルアミン（２４μｌ、０．１４ｍｍｏｌ）を、（Ｒ

）－５－クロロ－４－（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イルカルボキサミド）－２－メトキシ安息香酸（２５ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－メチル ピペリジン－２－カルボキシレート塩酸塩（１６ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（２６ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．５ｍｌ）中の攪拌溶液に、室温で加えた。反応液を２時間攪拌し、次いで濃縮した。残留物を２ｍＬのＭｅＯＨに取り込み、０．５ｍＬの１Ｎ ＮａＯＨを加えた。混合物を７０℃で１時間攪拌した。粗製物質を、以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２５分にわたり、７－４７％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は３．７ｍｇ（収率１２％）であり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９８％であった。２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。保持時間＝１．２７８、Ｍ＋Ｈ＝６６４．０。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。保持時間＝１．５２７，Ｍ＋Ｈ＝６６４．０。^{1}H NMR (500 MHz, DMSO－d_6) δ 9.92 (br d, J＝10.6 Hz, 0.5H), 7.56 (br d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.37 (br t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.30 － 7.13 (m, 3H), 6.99 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.73 － 6.68 (m, 1H), 5.19 (br s, 0.5H), 4.44 (br s, 1H), 4.16 － 4.06 (m, 2H), 3.82 (br s, 2H), 3.32 (br s, 1H), 2.54 (s, 10H), 2.22－2.14 (m, 3H), 2.11 (br s, 3H), 1.90 (s, 4H), 1.71－1.56 (m, 3H), 1.38 (br s, 1H), 1.35 － 1.21 (m, 2H).

【１０８９】

実施例４５２０から実施例４５２２は、以下のスキームに従って合成した。

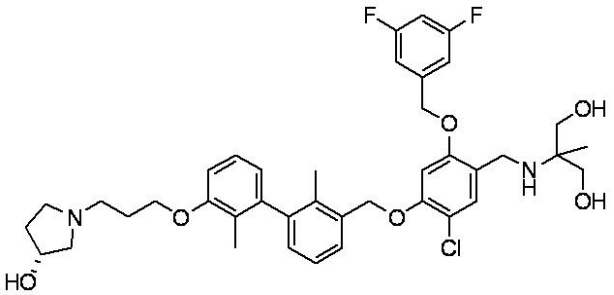
【化８９４】



【１０９０】

実施例４５２０：（Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－２－メチルプロパン－１，３－ジオール

【化８９５】



ステップ１．５－クロロ－２－ヒドロキシ－４－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ベンズアルデヒド（２．５００ｇ、６．２１ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２．４２７ｇ、７．４５ｍｍｏｌ）、および１－（ブロモメチル）－３，５－ジフルオロベンゼン（１．４１４ｇ、６．８３ｍｍｏｌ）の、ＤＭＦ（４０ｍＬ）中の混合物を含む容器を密閉し、室温で一晩攪拌した。分割量をＬＣＭＳ解析のために採取し、目的のＭ＋１が観測されて、反応が完了したことが示唆された。混合物を水（４５０ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で抽出した。有機層を分離して、水およびブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させて濾過し、真空で留去した。生じた固体をヘキサンでトリチュレートし、濾過し、真空で乾燥させて、目的の生成物、５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ベンズアルデヒド（２．７６ｇ、５．２２ｍｍｏｌ、収率８４％）を白色の固形物として得て、これをさらに精製を行うことなく次のカップリング反応に用いた。ＬＣ／ＭＳ：５２９．１０（Ｍ＋Ｈ），保持時間：１．７０分（ＬＣ／ＭＳ条件Ａ－１：注入量：＝３μＬ、開始％Ｂ＝２、終了％Ｂ＝９８、勾配時間＝１．５分、流速０．８ｍＬ／分、波長＝２２０、溶媒ペア＝水／アセトニトリル／ＴＦＡ、溶媒Ａ＝１００％水／０．０５％ＴＦＡ、溶媒Ｂ＝１００％アセトニトリル／０．０５％ＴＦＡ、カラム＝Ｗａｔｅｒｓ Ａｑｕｉｔｙ ＢＥＨ Ｃ１８ ２．１×５０ｍｍ １．７Ｕ、ＭＷ１＝２００＋、オーブン温度＝４０）；^{1}H NMR (500MHz, クロロホルム－d) δ 10.35 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (d, J＝7.4 Hz, 1H), 7.44 (d, J＝7.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J＝7.6 Hz, 1H), 7.00 － 6.90 (m, 2H), 6.86 － 6.77 (m, 1H), 6.50

(s, 1H), 5.18 (s, 2H), 5.11 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.39 (s, 12H).

【１０９１】

ステップ２．５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ベンズアルデヒド（２１２ｍｇ、０．４０１ｍｍｏｌ）、１－ブロモ－３－（３－クロロプロポキシ）－２－メチルベンゼン（１２７ｍｇ、０．４８１ｍｍｏｌ）、第二世代ＸＰｈｏｓ触媒前駆体（３１．５ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）、およびリン酸三カリウム（１７０ｍｇ、０．８０２ｍｍｏｌ）の、ＴＨＦ（３ｍＬ）および水（０．７５０ｍＬ）中の混合物を密閉し、８０℃の油浴中で、６時間加熱した。混合物を室温に冷却し、珪藻土（セライト（登録商標））ベッドで濾過した。濾液を水（１０ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）に分配した。分離した有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空で留去した。残留物（３００ｍｇ）をＤＣＭ中に取り込み、フラッシュカラムクロマトグラフィー（４０ｇシリカゲルカートリッジ）で精製し、１０％～４０％ＥｔＯＡｃ－ヘキサンの勾配で溶出させて、目的の生成物、５－クロロ－４－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）ベンズアルデヒド（１８１ｍｇ、０．３０９ｍｍｏｌ、収率７７％）を無色のガラス状物質として得た。LC/MS: 585.10 (M+H), 保持時間: 1.73 分 (LC/MS条件 A－1); ^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 10.37 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.44 (d, J＝6.8 Hz, 1H), 7.33 － 7.14 (m, 3H), 6.98 (dd, J＝7.8、2.3 Hz, 2H), 6.90 (d, J＝8.0 Hz, 1H), 6.87 － 6.80 (m, 1H), 6.80 － 6.74 (m, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.25 － 4.12 (m, 2H), 3.82 (t, J＝6.4 Hz, 2H), 2.38 － 2.26 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

【１０９２】

ステップ３．５－クロロ－４－（（３’－（３－クロロプロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）ベンズアルデヒド（１７５ｍｇ、０．２９９ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ピロリジン－３－オール ＨＣｌ（４８．０ｍｇ、０．３８９ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（６２．０ｍｇ、０．４４８ｍｍｏｌ）およびヨウ化ナトリウム（４４．８ｍｇ、０．２９９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）中の混合物を８０℃で８時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、１．５Ｍ K_3PO_4に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。分離した有機層をブラインで洗浄し、$MgSO_4$で乾燥させ、濾過し、真空で留去した。残留物を分取ＨＰＬＣで精製し、目的の生成物（１０３ｍｇ、収率５４％）を灰白色のガラス状物質として得た。LC/MS: 636.10 (M+H), 保持時間: 1.30 分 (LC/MS条件 A－1); ^{1}H NMR (400MHz, クロロホルム－d) δ 10.37 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.43 (d, J＝7.0 Hz, 1H), 7.34 － 7.25 (m, 1H), 7.24 － 7.13 (m, 2H), 6.98 (dd, J＝7.7, 2.1 Hz, 2H), 6.91 － 6.80 (m, 2H), 6.76 (d, J＝7.5 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 5.22 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.44 (br. s., 1H), 4.19 － 4.06 (m, 3H), 3.17 － 3.08 (m, 1H), 2.95 － 2.92 (m, 1H), 2.85 － 2.82 (m, 2H), 2.75 － 2.45 (b、2H), 2.33 － 2.21 (m, 2H), 2.18 － 2.11 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

【１０９３】

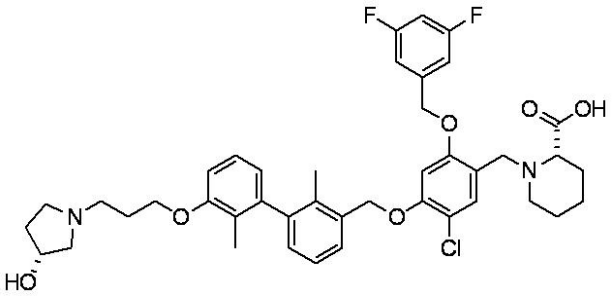
ステップ４．２－アミノ－２－メチルプロパン－１，３－ジオール（１６．５３ｍｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒド（５０ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）の、ＤＣＥ（０．５ｍＬ）およびエタノール（０．５００ｍＬ）中の溶液に、酢酸（９．００μｌ、０．１５７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で３０分間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（７．４１ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を一晩攪拌した。ＬＣ／ＭＳによって目的の生成物が生じたことが示唆された。反応液を真空で留去し、残留物をＤＭＦ中に取り込み、粗

製物質を以下の条件で分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させて、目的の生成物を白色の固形物として得た。生成物の収量は４０．１ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９８％であった。ＬＣ／ＭＳ：７２５．０（Ｍ＋Ｈ），保持時間：酢酸アンモニウムの場合、１．７９５分、ＴＦＡの場合、１．５３６分（２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した）。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍM酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：ＷａｔｅｒｓＡｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ）；^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.45 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.29 － 7.12 (m, 5H), 7.07 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 6.96 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 5.24 (s, 4H), 4.20 (br. s., 1H), 4.13 － 4.02 (m, 2H), 3.68 (s, 2H), 2.75 －2.71 (m, 1H), 2.62 －2.57 (m, 3H), 2.47 － 2.45 (m, 1H), 2.36 (dd, J＝9.5, 3.7 Hz, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.02 － 1.94 (m, 1H), 1.94 － 1.88 (m, 5H), 1.87 － 1.86 (m, 1H), 1.84 (s, 3H), 1.60 － 1.50 (m, 1H), 0.95 (s, 3H).^{19}F NMR (471MHz, DMSO－d_6) δ －109.58 (s, 2F).

【１０９４】

実施例４５２１：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化８９６】



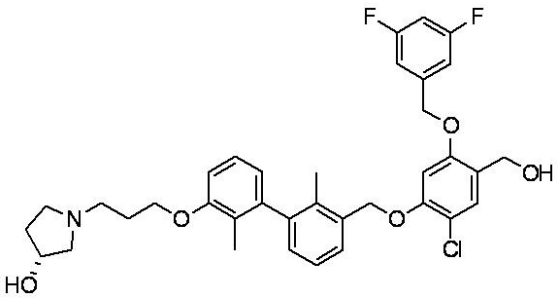
（Ｓ）－ピペリジン－２－カルボン酸（１０．１５ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－５－クロロ－２－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（（３’－（３－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）ベンズアルデヒド（５０ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）の、ＤＣＥ（０．５ｍＬ）およびエタノール（０．５００ｍＬ）中の乳白色の混合物に、酢酸（９．００μｌ、０．１５７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で３０分間攪拌した後、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（７．４１ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を一晩攪拌した。ＬＣ／ＭＳによって、目的の生成物が生じたことが示唆された。反応混合物を真空で留去して、残留物をＤＭＦ中に取り込み、粗製物質を以下の条件で分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２０

０ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させ、目的の生成物を白色の固形物として得た。生成物の収量は２０．３ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９９％であった。LC/MS: 749.0 (M＋H), 保持時間:ＴＦＡの場合、１．６３９分（２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ）；^{1}H NMR (500MHz, DMSO－d_6) δ 7.47 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.26 (t, J＝7.5 Hz, 1H), 7.23 － 7.12 (m, 4H), 7.07 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.96 (d, J＝8.1 Hz, 1H), 6.68 (d, J＝7.7 Hz, 1H), 5.24 (s 2H), 5.23 (s, 2H), 4.20 (br. s., 1H), 4.13 － 3.99 (m, 3H), 3.75 (d, J＝13.6 Hz, 1H), 3.61 (d, J＝13.9 Hz, 1H), 2.96 － 2.86 (m, 1H), 2.77 － 2.70 (m, 1H), 2.66 － 2.57 (m, 3H), 2.47 (d, J＝7.3 Hz, 1H), 2.37 (dd, J＝9.7, 3.5 Hz, 1H), 2.33 － 2.24 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 2.02 － 1.88 (m, 4H), 1.83 (s, 3H), 1.78 (br. s., 2H), 1.61 － 1.35 (m, 4H).^{19}F NMR (471MHz, DMSO－d_6) δ －109.54 (s, 2F).

【１０９５】

実施例４５２２：（Ｒ）－１－（３－（（３’－（（２－クロロ－５－（（３，５－ジフルオロベンジル）オキシ）－４－（ヒドロキシメチル）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）オキシ）プロピル）ピロリジン－３－オール

【化８９７】



実施例４５２２は、実施例４５２１の反応混合物から単離した。粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：３０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は７．６ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９４％であった。ＬＣ／ＭＳ：６３８．０（Ｍ＋Ｈ），保持時間：酢酸アンモニウムの場合、２．１１１分およびＴＦＡの場合、１．９５０分（２回の分析ＬＣ／ＭＳ注入を用いて、最終的な純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、

２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ａｃｑｕｉｔｙ ＵＰＬＣ ＢＥＨ Ｃ１８、２．１×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０－１００％Ｂ、次いで０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１．０ｍＬ／分；検出：２２０ｎｍにおけるＵＶ）。

【１０９６】

中間体：５－クロロ－４－ヒドロキシ－２－メチルベンズアルデヒド（Ａ）および３－クロロ－４－ヒドロキシ－２－メチルベンズアルデヒド（Ｂ）

【化８９８】



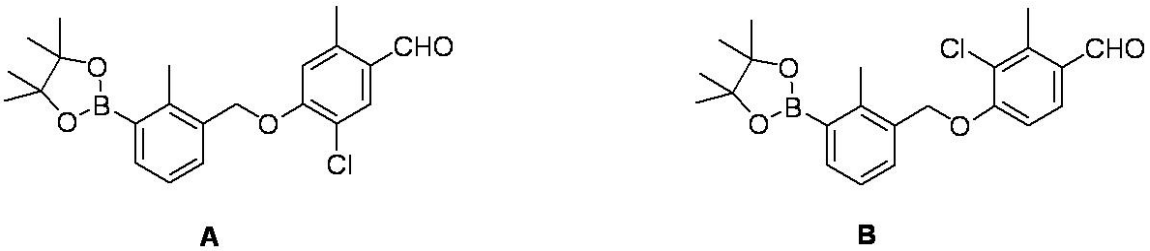
A　　B

ＮＣＳ（１．１７７ｇ、８．８１ｍｍｏｌ）を、４－ヒドロキシ－２－メチルベンズアルデヒド（１ｇ、７．３４ｍｍｏｌ）の、ＤＣＭ（２４．４８ｍｌ）およびアセトニトリル（１２．２４ｍｌ）中の攪拌溶液に、室温で１６時間かけて加えた。溶媒を真空で留去して、粗製残留物をＤＣＭを用いたフラッシュシリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物の画分を回収し、溶媒を真空で留去して、位置異性体の混合物、５－クロロ－４－ヒドロキシ－２－メチルベンズアルデヒド（Ａ）および３－クロロ－４－ヒドロキシ－２－メチルベンズアルデヒド（Ｂ）（９２３ｍｇ、収率７４％）を得て、これらは分離されていなかった。LCMS (M＋H) ＝ 171.03, 172.94。

【１０９７】

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

【化８９９】



A　　B

ジイソプロピルアゾジカルボキシレート（３３４μｌ、１．６１２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０５３μｌ）中の溶液を、（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）フェニル）メタノール（３６４ｍｇ、１．４６５ｍｍｏｌ）、位置異性体の混合物、５－クロロ－４－ヒドロキシ－２－メチルベンズアルデヒドおよび３－クロロ－４－ヒドロキシ－２－メチルベンズアルデヒド（２５０ｍｇ、１．４６５ｍｍｏｌ）、およびトリフェニルホスフィン（４２３ｍｇ、１．６１２ｍｍ

ｏｌ）の、ＴＨＦ（６１０６μｌ）中の溶液に、０℃で滴下して加えた。得られた黄色の溶液を室温に昇温させ、１６時間撹拌した。溶媒を真空で留去した。粗製物質を、５－５０％ＥｔＯＡｃ／Ｈｅｘを用いて、シリカゲルクロマトグラフィーで精製した。生成物の画分を合わせて、溶媒を真空で留去して、以下を得た：５－クロロ－２－メチル－４－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ベンズアルデヒド（Ａ）および３－クロロ－２－メチル－４－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ベンズアルデヒド（Ｂ）。位置異性体を次いで、ＳＦＣクロマトグラフィーで精製した。

【１０９８】

ＳＦＣクロマトグラフィーの実験的詳細：

カラム：	Chiralcel OD－H、30×250mm、5μm
移動相：	15% MeOH / 85% CO_2
圧力：	150 bar
温度：	35℃
流速：	80 ｍＬ／分
UV：	220 nm
注入：	0.5 mL (MeOH：$CHCl_3$ 1：1中に、～30 mg/mL)
画分の回収：	スロープおよびレベル－
	ピーク１ ウィンドウ： 6.00’ － 8.00’
	ピーク２ ウィンドウ： 7.50’ － 9.50’

【１０９９】

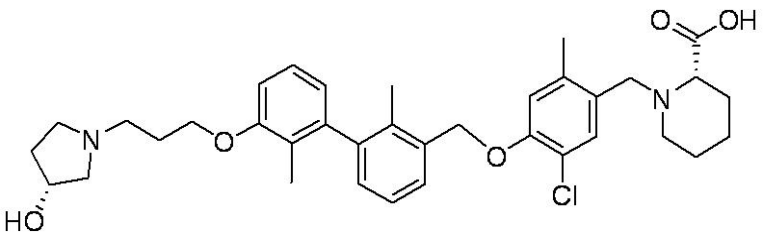
ピーク１およびピーク２を真空で濃縮した。ピーク１は、ＮＭＲでは、ＳＦＣ条件下で生じた５－クロロ－２－メチル－４－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ベンズアルデヒド（Ａ）のアセタールに一致した。アルデヒドは、ピーク１を２ｍＬのＤＣＭに溶解させ、１ｍＬの水および１ｍＬのＴＦＡを加えることで再生成した。混合物を３０分間撹拌した。有機層を回収し、炭酸水素およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、濃縮し、５－クロロ－２－メチル－４－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ベンズアルデヒド（７０ｍｇ、収率１２％）を得た。LCMS (M＋H) ＝ 400.97。 ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO－d_6) δ 10.07 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 (dd, J＝7.5, 1.5 Hz, 1H), 7.60 － 7.55 (m, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.23 (t, J＝7.4 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.31 (s, 11H). 同じ手順をピーク２について行い、３－クロロ－２－メチル－４－（（２－メチル－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）ベンズアルデヒド（Ｂ）（１００ｍｇ、収率１７％）を得た。LCMS (M＋H) ＝ 400.97。

【１１００】

実施例４５２３および実施例４５２４は前記に記載されるものと類似の方法で合成した。

実施例４５２３：（Ｓ）－１－（５－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メチルベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化９００】

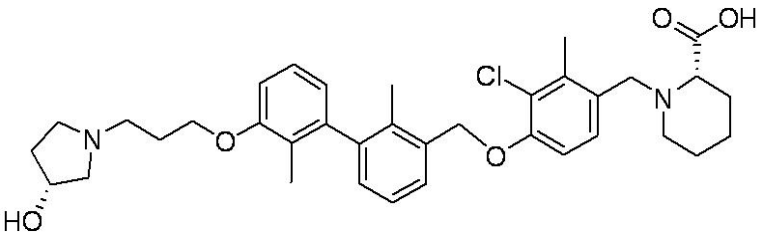


粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１０－５０％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。物質をさらに、以下の条件を用いて分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１００％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は４０．８ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は９９％であった。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：９８．７％；観測質量：６２１．１；保持時間：１．４９分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：９８．８％；観測質量：６２１．０９；保持時間：１．３９分。

【１１０１】

実施例４５２４：（Ｓ）－１－（３－クロロ－４－（（３’－（３－（（Ｒ）－３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）プロポキシ）－２，２’－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－３－イル）メトキシ）－２－メチルベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸

【化９０１】



粗製物質を以下の条件を用いて、分取ＬＣ／ＭＳで精製した：カラム：ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９×２００ｍｍ、５μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；勾配：２０分にわたり、１５－５５％Ｂ、次いで５分間、１０

０％Ｂで保持；流量：２０ｍＬ／分。目的の生成物を含む画分を合わせて、遠心蒸発によって乾燥させた。生成物の収量は２４．６ｍｇであり、ＬＣＭＳ分析から推定される純度は１００％であった。分析ＬＣ／ＭＳを用いて、最終純度を決定した。注入１ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：１０ｍＭ酢酸アンモニウムを含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間、１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入１ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６２１．１６；保持時間：１．４８分。注入２ 条件：カラム：Ｗａｔｅｒｓ ＸＢｒｉｄｇｅ Ｃ１８、２．１ｍｍ×５０ｍｍ、１．７μｍ粒子；移動相Ａ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、５：９５ アセトニトリル：水；移動相Ｂ：０．１％トリフルオロ酢酸を含む、９５：５ アセトニトリル：水；温度：５０℃；勾配：３分にわたり、０％Ｂから１００％Ｂ、次いで、０．７５分間１００％Ｂで保持；流量：１ｍＬ／分；検出：ＭＳおよびＵＶ（２２０ｎｍ）。注入２ 結果：純度：１００．０％；観測質量：６２１．１６；保持時間：１．５５分。

【１１０２】

生物学的アッセイ

式（Ｉ）の化合物がＰＤ－Ｌ１に結合する能力は、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１単一時間分解蛍光法（ＨＴＲＦ）結合アッセイを用いて調べた。

【１１０３】

単一時間分解蛍光法（ＨＴＲＦ）結合アッセイ

ＰＤ－１およびＰＤ－Ｌ１の相互作用は、可溶性で精製された、２つのタンパク質の細胞外ドメインの調製によって評価することができる。ＰＤ－１およびＰＤ－Ｌ１タンパク質細胞外ドメインは、検出タグを有する融合タンパク質として発現され、ＰＤ－１では、タグは免疫グロブリン（ＰＤ－１－Ｉｇ）のＦｃ部位であり、ＰＤ－Ｌ１では、それは６ヒスチジンモチーフ（ＰＤ－Ｌ１－Ｈｉｓ）であった。全ての結合実験は、０．１％（含む）ウシ血清アルブミンおよび０．０５％（ｖ／ｖ）Ｔｗｅｅｎ－２０を補充したｄＰＢＳから成るＨＴＲＦアッセイ緩衝液中で行われた。ｈ／ＰＤ－Ｌ１－Ｈｉｓ結合アッセイについて、阻害剤は４μＬのアッセイ緩衝液中で、ＰＤ－Ｌ１－Ｈｉｓ（１０ｎＭ 最終）と共に、１５分間あらかじめインキュベートし、次いで、１μＬのアッセイ緩衝液中のＰＤ－１－Ｉｇ（２０ｎＭ 最終）を加え、さらに１５分間インキュベートした。ＨＴＲＦ検出は、ユーロピウムクリプテート標識抗Ｉｇ（１ｎＭ 最終)およびアロフィコシアニン（ＡＰＣ）標識抗Ｈｉｓ（２０ｎＭ 最終）を用いて行った。抗体をＨＴＲＦ検出緩衝液で希釈し、５μＬを結合反応の上に分注した。反応混合物を３０分間平衡化させ、生じたシグナル（６６５ｎｍ／６２０ｎｍ比）は、ＥｎＶｉｓｉｏｎ蛍光光度計を用いて得た。ヒトタンパク質ＰＤ－１－Ｉｇ／ＰＤ－Ｌ２－Ｈｉｓ（それぞれ、２０＆５ｎＭ）およびＣＤ８０－Ｈｉｓ／ＰＤ－Ｌ１－Ｉｇ（それぞれ、１００＆１０ｎＭ）間で、さらなる結合アッセイを確立した。

【１１０４】

組み換えタンパク質：免疫グロブリンＧ（Ｉｇ）エピトープタグ［ｈＰＤ－１（２５－１６７）－３Ｓ－ＩＧ］のＣ末端ヒトＦｃドメインを有するヒトＰＤ－１（２５－１６７）、およびＣ末端Ｈｉｓエピトープタグ［ｈＰＤ－Ｌ１（１８－２３９）－ＴＶＭＶ－Ｈｉｓ］を有するヒトＰＤ－Ｌ１（１８－２３９）を、ＨＥＫ２９３Ｔ細胞中に発現させて、タンパク質Ａ親和性クロマトグラフィーおよびサイズ排除クロマトグラフィーで順次精製した。ヒトＰＤ－Ｌ２－ＨｉｓおよびＣＤ８０－Ｈｉｓは、市販の供給源から得た。

【１１０５】

【化９０２】

組み換えヒトＰＤ－１－Ｉｇの配列

hPD1(25-167)-3S-IG

```
  1        LDSPDRPWNP PTFSPALLVV TEGDNATFTC SFSNTSESFV LNWYRMSPSN
 51        QTDKLAAFPE DRSQPGQDCR FRVTQLPNGR DFHMSVVRAR RNDSGTYLCG
101        AISLAPKAQI KESLRAELRV TERRAEVPTA HPSPSPRPAG QFQGSPGGGG
151        GREPKSSDKT HTSPPSPAPE LLGGSSVFLF PPKPKDTLMI SRTPEVTCVV
201        VDVSHEDPEV KFNWYVDGVE VHNAKTKPRE EQYNSTYRVV SVLTVLHQDW
251        LNGKEYKCKV SNKALPAPIE KTISKAKGQP REPQVYTLPP SRDELTKNQV
301        SLTCLVKGFY PSDIAVEWES NGQPENNYKT TPPVLDSDGS FFLYSKLTVD
351        KSRWQQGNVF SCSVMHEALH NHYTQKSLSL SPGK
```

（配列番号１）

【化９０３】

組み換えヒトＰＤ－Ｌ１－Ｈｉｓの配列

hPDL1(18-239)-TVMV-His

```
  1        AFTVTVPKDL YVVEYGSNMT IECKFPVEKQ LDLAALIVYW EMEDKNIIQF
 51        VHGEEDLKVQ HSSYRQRARL LKDQLSLGNA ALQITDVKLQ DAGVYRCMIS
101        YGGADYKRIT VKVNAPYNKI NQRILVVDPV TSEHELTCQA EGYPKAEVIW
151        TSSDHQVLSG KTTTTNSKRE EKLFNVTSTL RINTTTNEIF YCTFRRLDPE
201        ENHTAELVIP ELPLAHPPNE RTGSSETVRF QGHHHHHH
```

（配列番号２）

【１１０６】

ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１単一時間分解蛍光法（ＨＴＲＦ）結合アッセイで測定した、本開示の代表的な実施例についてのＩＣ$_{50}$値を、以下の表に示す。範囲は以下の通りである：Ａ＝０．２１ｎＭ－１０ｎＭ；Ｂ＝１０．０１ｎＭ－１００ｎＭ；Ｃ＝１００．０１ｎＭ－２．０μＭ；およびＤ＝２．０１μＭ－１０μＭ。

【１１０７】

【表１】

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 1001	B
実施例 1002	B
実施例 1003	B
実施例 1004	B
実施例 1005	37 nM
実施例 1006	B
実施例 1007	26 nM
実施例 1008	B
実施例 1009	A
実施例 1010	A
実施例 1011	C
実施例 1012	A
実施例 1013	A
実施例 1014	A
実施例 1015	A
実施例 1016	A
実施例 1017	A
実施例 1018	A
実施例 1019	A
実施例 1020	B
実施例 1021	A
実施例 1022	A
実施例 1023	A
実施例 1024	A
実施例 1025	A
実施例 1026	A
実施例 1027	A

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 1028	A
実施例 1029	A
実施例 1030	A
実施例 1031	B
実施例 1032	A
実施例 1033	A
実施例 1034	B
実施例 1035	A
実施例 1036	A
実施例 1037	A
実施例 1038	A
実施例 1039	A
実施例 1040	A
実施例 1041	A
実施例 1042	A
実施例 1043	A
実施例 1044	A
実施例 1045	A
実施例 1046	A
実施例 1047	A
実施例 1048	A
実施例 1049	A
実施例 1050	A
実施例 1051	A
実施例 1052	A
実施例 1053	A
実施例 1054	A

【表２】

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 1055	A
実施例 1056	A
実施例 1057	A
実施例 1058	0.48 nM
実施例 1059	A
実施例 1060	A
実施例 1061	A
実施例 1062	A
実施例 1063	A
実施例 1064	A
実施例 1065	A
実施例 1066	A
実施例 1067	A
実施例 1068	A
実施例 1069	A
実施例 1070	A
実施例 1071	A
実施例 1072	A
実施例 1073	A
実施例 1074	A
実施例 1075	A
実施例 1076	A
実施例 1077	A
実施例 1078	A
実施例 1079	A
実施例 1080	A
実施例 1081	A

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 1082	A
実施例 1083	A
実施例 1084	A
実施例 1085	A
実施例 1086	A
実施例 1087	B
実施例 1501	A
実施例 1502	B
実施例 1503	B
実施例 1504	A
実施例 1505	A
実施例 1506	A
実施例 1507	A
実施例 1508	A
実施例 1509	12 nM
実施例 1510	A
実施例 1511	A
実施例 1512	A
実施例 1513	B
実施例 1514	A
実施例 1515	B
実施例 1516	A
実施例 1517	A
実施例 1518	B
実施例 1519	A
実施例 1520	A
実施例 1521	A

【１１０８】

【表３】

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 1522	A
実施例 1523	A
実施例 1524	A
実施例 1525	A
実施例 1526	A
実施例 1527	B
実施例 1528	A
実施例 2001	A
実施例 2002	A
実施例 2003	A
実施例 2004	A
実施例 2005	A
実施例 2006	A
実施例 2007	0.88 nM
実施例 2008	A
実施例 2009	B
実施例 2010	A
実施例 2011	A
実施例 2013	A
実施例 2014	B
実施例 2015	A
実施例 2016	A
実施例 2017	B
実施例 2018	A
実施例 2019	A
実施例 2020	63 nM
実施例 2021	A

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 2022	A
実施例 2023	A
実施例 2024	A
実施例 2025	A
実施例 2027	A
実施例 2028	A
実施例 2029	A
実施例 2030	A
実施例 2031	A
実施例 2032	A
実施例 2033	A
実施例 2034	A
実施例 2201	A
実施例 2202	A
実施例 2203	A
実施例 2204	A
実施例 2205	A
実施例 2206	A
実施例 2207	A
実施例 2208	A
実施例 2209	B
実施例 2210	A
実施例 2211	A
実施例 2212	A
実施例 2213	A
実施例 2214	A
実施例 2215	A

【表４】

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 2216	30 nM
実施例 2217	A
実施例 2218	A
実施例 2219	A
実施例 2220	A
実施例 2221	A
実施例 2222	A
実施例 2223	A
実施例 2224	A
実施例 2225	A
実施例 2226	A
実施例 2227	A
実施例 2228	B
実施例 2229	A
実施例 2230	A
実施例 2231	12 nM
実施例 2232	A
実施例 2233	A
実施例 2234	A
実施例 2235	A
実施例 2236	A
実施例 2237	A
実施例 2238	A
実施例 2239	A
実施例 2240	A
実施例 2241	A
実施例 2242	A

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 2243	A
実施例 2244	A
実施例 2245	A
実施例 2246	A
実施例 2247	A
実施例 2248	A
実施例 2249	A
実施例 2250	A
実施例 2251	A
実施例 2252	A
実施例 2253	5.3 nM
実施例 2254	A
実施例 2255	A
実施例 2256	A
実施例 2257	A
実施例 2258	A
実施例 2259	A
実施例 2260	A
実施例 2261	A
実施例 2262	A
実施例 2263	A
実施例 2264	A
実施例 2265	A
実施例 2266	A
実施例 2267	A
実施例 2268	A
実施例 2269	A

【１１０９】

【表５】

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 2270	A
実施例 2271	A
実施例 2272	A
実施例 2273	A
実施例 2274	A
実施例 2275	A
実施例 2276	A
実施例 2277	A
実施例 3001	A
実施例 3002	A
実施例 3003	A
実施例 3004	A
実施例 3005	A
実施例 3006	A
実施例 3007	A
実施例 3008	A
実施例 3009	A
実施例 3010	A
実施例 3011	9 nM
実施例 3012	A
実施例 3013	A
実施例 3014	B
実施例 3015	A
実施例 3016	A
実施例 3017	A
実施例 3018	A
実施例 3019	A

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 3020	A
実施例 3021	A
実施例 3022	A
実施例 3023	A
実施例 3024	1.91
実施例 3025	A
実施例 3026	A
実施例 3027	B
実施例 3028	A
実施例 3029	A
実施例 3030	A
実施例 3031	A
実施例 3032	C
実施例 3033	A
実施例 3034	A
実施例 3035	A
実施例 3036	A
実施例 3037	A
実施例 3038	A
実施例 3039	A
実施例 3040	A
実施例 3041	A
実施例 3042	A
実施例 3043	3 nM
実施例 3044	A
実施例 1121	A
実施例 3061	>10

【表６】

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 3062	C
実施例 3063	D
実施例 3065	B
実施例 3064	D
実施例 3066	A
実施例 3045	D
実施例 1120	>10
実施例 1088	A
実施例 1089	A
実施例 2123	2.00 uM
実施例 1090	A
実施例 1091	A
実施例 1092	A
実施例 1093	A
実施例 2035	A
実施例 2036	A
実施例 2037	A
実施例 1529	2 nM
実施例 1530	A
実施例 2097	A
実施例 2098	A
実施例 2099	A
実施例 2038	A
実施例 2039	A
実施例 2040	A
実施例 2041	B
実施例 2042	A

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 2100	A
実施例 2101	A
実施例 2102	A
実施例 1531	A
実施例 2278	A
実施例 2279	A
実施例 2280	A
実施例 2281	3 nM
実施例 2282	A
実施例 2103	A
実施例 2104	A
実施例 2283	A
実施例 2105	A
実施例 2284	A
実施例 2285	A
実施例 2044	A
実施例 2043	A
実施例 2286	A
実施例 2045	A
実施例 2046	A
実施例 2047	A
実施例 2048	A
実施例 2049	A
実施例 2106	A
実施例 2050	A
実施例 2051	A
実施例 2052	A

【１１１０】

【表７】

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 2287	A
実施例 2288	A
実施例 2289	A
実施例 2290	A
実施例 2291	1.9 nM
実施例 2292	A
実施例 2293	A
実施例 2294	A
実施例 2295	A
実施例 2296	A
実施例 2053	A
実施例 2054	A
実施例 2107	A
実施例 2055	A
実施例 2297	A
実施例 2056	A
実施例 2057	A
実施例 2058	A
実施例 2059	A
実施例 2060	A
実施例 2108	A
実施例 2061	A
実施例 2062	A
実施例 2063	C
実施例 2064	A
実施例 2065	A
実施例 2109	A

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 1094	A
実施例 2298	A
実施例 2110	A
実施例 1532	A
実施例 2066	A
実施例 2067	A
実施例 2299	A
実施例 2111	A
実施例 2300	1.7 nM
実施例 1533	A
実施例 2301	A
実施例 2112	A
実施例 2068	A
実施例 2302	A
実施例 2069	A
実施例 2303	A
実施例 2304	A
実施例 2070	A
実施例 2305	A
実施例 2306	A
実施例 2071	A
実施例 2307	A
実施例 2113	A
実施例 2308	A
実施例 2309	3 nM
実施例 2310	A
実施例 2072	A

【表８】

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 2313	A
実施例 2314	A
実施例 2073	A
実施例 2311	A
実施例 2312	A
実施例 2315	A
実施例 1095	A
実施例 2074	A
実施例 2114	A
実施例 1097	A
実施例 2316	A
実施例 2317	A
実施例 2075	5 nM
実施例 1098	A
実施例 1534	A
実施例 1099	A
実施例 2318	A
実施例 2319	A
実施例 2320	A
実施例 2321	A
実施例 1100	A
実施例 3046	A
実施例 3047	A
実施例 3048	A
実施例 2322	B
実施例 2323	A
実施例 2115	A

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 2324	A
実施例 2325	A
実施例 3067	A
実施例 2076	A
実施例 2077	A
実施例 1101	A
実施例 1102	2.8 nM
実施例 1104	B
実施例 1103	A
実施例 2326	A
実施例 3049	A
実施例 3050	A
実施例 3051	A
実施例 1105	A
実施例 1119	A
実施例 1106	1 nM
実施例 1107	A
実施例 1108	A
実施例 1109	–
実施例 2116	A
実施例 2117	A
実施例 3052	A
実施例 3054	A
実施例 3053	C
実施例 1110	B
実施例 1111	A
実施例 1112	A

【１１１１】

【表９】

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 1113	A
実施例 1114	A
実施例 1115	A
実施例 1116	A
実施例 3068	A
実施例 3055	A
実施例 1535	A
実施例 3069	A
実施例 3070	A
実施例 2078	A
実施例 2079	A
実施例 2327	A
実施例 2080	A
実施例 2328	A
実施例 2329	A
実施例 2330	A
実施例 2081	A
実施例 2331	A
実施例 2082	A
実施例 2083	4 nM
実施例 3056	A
実施例 3057	A
実施例 2118	A
実施例 2084	C
実施例 1117	A
実施例 2085	A
実施例 3058	A

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 3059	C
実施例 2086	A
実施例 1118	B
実施例 2332	A
実施例 2119	A
実施例 2120	A
実施例 2333	0.9 nM
実施例 2334	A
実施例 2088	A
実施例 3060	B
実施例 2089	A
実施例 2335	–
実施例 2336	–
実施例 3071	–
実施例 3072	A
実施例 2340	B
実施例 2341	A
実施例 2342	A
実施例 2343	>10
実施例 4519	C
実施例 2346	A
実施例 2347	A
実施例 2348	A
実施例 2349	B
実施例 2092	A
実施例 2350	A
実施例 4520	A

【表１０】

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 4521	A
実施例 4522	B
実施例 2093	A
実施例 2094	6 nM
実施例 4001	A
実施例 2351	>10
実施例 2352	>10
実施例 2122	A
実施例 4002	B
実施例 4003	A
実施例 2354	B
実施例 4004	B
実施例 4005	A
実施例 4517	A
実施例 4006	B
実施例 4007	C
実施例 4008	B
実施例 4009	B
実施例 4010	11 nM
実施例 4011	B
実施例 4012	B
実施例 4013	B
実施例 4014	D
実施例 4015	A
実施例 4016	A
実施例 4017	C
実施例 4018	C

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 4019	C
実施例 4020	D
実施例 4021	C
実施例 4022	C
実施例 4024	87 nM
実施例 4025	C
実施例 4026	C
実施例 4023	C
実施例 4027	D
実施例 4028	C
実施例 4029	B
実施例 4033	C
実施例 4034	B
実施例 4035	B
実施例 4030	C
実施例 4031	D
実施例 4036	D
実施例 4032	C
実施例 2364	A
実施例 4040	92 nM
実施例 4041	C
実施例 4042	C
実施例 4043	B
実施例 4037	C
実施例 4038	B
実施例 4039	B
実施例 4044	C

【１１１２】

【表１１】

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 4045	C
実施例 4046	C
実施例 4047	>10
実施例 2370	B
実施例 4501	A
実施例 4502	A
実施例 4503	A
実施例 4504	A
実施例 4505	A
実施例 4506	3 nM
実施例 4507	A
実施例 4508	A
実施例 4509	A
実施例 4510	B
実施例 4511	A
実施例 4512	A
実施例 4513	>10
実施例 4514	C
実施例 4515	>10
実施例 4516	D
実施例 4048	C
実施例 4049	C
実施例 4050	C
実施例 4052	B
実施例 4051	B
実施例 4053	B
実施例 4054	C

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 4055	B
実施例 4057	>10
実施例 4061	A
実施例 4062	A
実施例 4056	C
実施例 4058	B
実施例 4065	A
実施例 4066	A
実施例 4068	A
実施例 4063	A
実施例 4064	A
実施例 4067	A
実施例 2378	A
実施例 2379	A
実施例 2380	B
実施例 2385	A
実施例 4059	C
実施例 4060	C
実施例 4069	A
実施例 4070	A
実施例 4079	73 nM
実施例 4080	A
実施例 4081	B
実施例 4082	A
実施例 4083	A
実施例 4084	B
実施例 4085	B

【表１２】

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 4518	A
実施例 4086	A
実施例 4087	A
実施例 4088	A
実施例 4089	A
実施例 4090	A
実施例 4091	A
実施例 4100	A
実施例 4101	A
実施例 4102	A
実施例 4103	A
実施例 4104	A
実施例 4105	A
実施例 4106	A
実施例 4107	A
実施例 4108	A
実施例 4109	A
実施例 4110	A
実施例 4111	A
実施例 4112	A
実施例 4113	A
実施例 4114	A
実施例 4115	A
実施例 4116	A
実施例 4117	A
実施例 4118	A
実施例 4119	A

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 4120	A
実施例 4121	0.5 nM
実施例 4122	A
実施例 4123	A
実施例 4124	A
実施例 4125	A
実施例 4126	A
実施例 4127	A
実施例 4128	A
実施例 4129	A
実施例 4130	A
実施例 4131	A
実施例 4132	A
実施例 4133	A
実施例 4134	A
実施例 4135	A
実施例 4136	A
実施例 4137	3 nM
実施例 4138	A
実施例 4139	A
実施例 4140	A
実施例 4141	A
実施例 4147	A
実施例 4148	A
実施例 4149	A
実施例 4150	A
実施例 4151	A

【１１１３】

【表１３】

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 4152	A
実施例 4153	A
実施例 4154	A
実施例 4155	A
実施例 4156	A
実施例 4157	3 nM
実施例 1121	A
実施例 3061	>10
実施例 3062	C
実施例 3063	D
実施例 3065	B
実施例 3064	D
実施例 3066	A
実施例 3045	D
実施例 1120	>10
実施例 1088	A
実施例 1089	A
実施例 2123	2.00 uM
実施例 1090	A
実施例 1091	A
実施例 1092	A
実施例 1093	A
実施例 2035	A
実施例 2036	A
実施例 2037	A
実施例 1529	2 nM
実施例 1530	A

実施例番号	範囲 または IC50 (nM)
実施例 2097	A
実施例 2098	A
実施例 2099	A
実施例 2038	A
実施例 2039	A
実施例 2040	A
実施例 2041	B
実施例 2042	A
実施例 2100	A
実施例 2101	A
実施例 2102	A
実施例 1531	A
実施例 2278	A
実施例 2386	A
実施例 4523	A
実施例 4524	B

【１１１４】

式（Ｉ）の化合物はＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１相互作用の阻害剤としての活性を有し、そのため、ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１相互作用に関連する疾患または欠乏症の治療に用いられうる。ＰＤ－１／ＰＤ－Ｌ１相互作用の阻害を介して、本開示の化合物は、ＨＩＶ、敗血症ショック、肝炎Ａ、Ｂ、Ｃ、またはＤなどの感染症および癌の治療に用いられうる。

【配列表】

0006916783000001.app

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI	
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D	401/14
A61K 31/4545	*(2006.01)*	A61K	31/4545
C07D 405/14	*(2006.01)*	C07D	405/14
A61K 31/541	*(2006.01)*	A61K	31/541
A61K 31/40	*(2006.01)*	A61K	31/40
A61P 37/04	*(2006.01)*	A61P	37/04
A61P 37/02	*(2006.01)*	A61P	37/02
A61K 45/00	*(2006.01)*	A61K	45/00
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00
A61P 31/12	*(2006.01)*	A61P	31/12
A61P 31/18	*(2006.01)*	A61P	31/18
A61P 31/22	*(2006.01)*	A61P	31/22
A61P 31/20	*(2006.01)*	A61P	31/20
A61P 31/14	*(2006.01)*	A61P	31/14
A61P 31/16	*(2006.01)*	A61P	31/16
A61P 31/04	*(2006.01)*	A61P	31/04

(74)代理人 100162695
弁理士 釜平 双美
(74)代理人 100156155
弁理士 水原 正弘
(72)発明者 カプースン・イェウン
アメリカ合衆国０６４９２コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ５番、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者 ティモシー・ピー・コノリー
アメリカ合衆国５３１４２ウィスコンシン州ケノーシャ、サーティシックスス・アベニュー７３２８番
(72)発明者 デイビッド・ビー・フレンネソン
アメリカ合衆国０６４９２コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ５番、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者 キャサリン・エイ・グラントーヤング
アメリカ合衆国０６４４３コネチカット州マディソン、ボストン・ポスト・ロード１３４３番、ユニット２０８
(72)発明者 ピヤセナ・ヘワワサム
アメリカ合衆国０６４５７コネチカット州ミドルタウン、ブルックビュー・レイン３１番
(72)発明者 デイビッド・アール・ラングレー
アメリカ合衆国０６４９２コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ５番、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者 チャオシン・メン
アメリカ合衆国０６４９２コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ５番、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者 エリック・マル
アメリカ合衆国０６４９２コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ５番、ブリストルーマイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者 カイル・イー・パーセラ
アメリカ合衆国０６４９２コネチカット州ウォーリングフォード、アナ・ドライブ２０番
(72)発明者 マーク・ジョージ・ソールニアー

アメリカ合衆国０６４９２コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ５番、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　リーチアン・スン
アメリカ合衆国０６４９２コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ５番、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　アラン・シャンドン・ワン
アメリカ合衆国０６４９２コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ５番、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内
(72)発明者　スー・ニンニン
アメリカ合衆国０６４９２コネチカット州ウォリングフォード、ツイン・パインズ・ドライブ１８番
(72)発明者　ジュリアン・ジュー
アメリカ合衆国０６４７３コネチカット州ノース・ヘイブン、ウィンザー・ロード・イースト２２番
(72)発明者　ポール・マイケル・スコラ
アメリカ合衆国０６４９２コネチカット州ウォリングフォード、リサーチ・パークウェイ５番、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

審査官　小森　潔

(56)参考文献　特表２００６－５２３１９６（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１５／０９４９１２（WO，Ａ１）
特開２００６－０８３１５４（ＪＰ，Ａ）
国際公開第２０１５／０３４８２０（WO，Ａ１）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）