

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7654075号
(P7654075)

(45)発行日 令和7年3月31日(2025.3.31)

(24)登録日 令和7年3月21日(2025.3.21)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 403/06 (2006.01)

C 0 7 D

403/06

C S P

A 6 1 P 43/00 (2006.01)

A 6 1 P

43/00

1 2 1

A 6 1 P 7/06 (2006.01)

A 6 1 P

43/00

1 0 5

A 6 1 P 13/12 (2006.01)

A 6 1 P

43/00

1 1 1

A 6 1 P 9/10 (2006.01)

A 6 1 P

7/06

請求項の数 60 (全238頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2023-528057(P2023-528057)

(86)(22)出願日 令和2年11月30日(2020.11.30)

(65)公表番号 特表2023-549187(P2023-549187
A)

(43)公表日 令和5年11月22日(2023.11.22)

(86)国際出願番号 PCT/US2020/062627

(87)国際公開番号 WO2022/103411

(87)国際公開日 令和4年5月19日(2022.5.19)

審査請求日 令和5年11月29日(2023.11.29)

(31)優先権主張番号 63/112,609

(32)優先日 令和2年11月11日(2020.11.11)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(73)特許権者 509012625

ジェネンテック, インコーポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウ
ス サンフランシスコ ディーエヌエー
ウェイ 1

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁理士 山本 健策

最終頁に続く

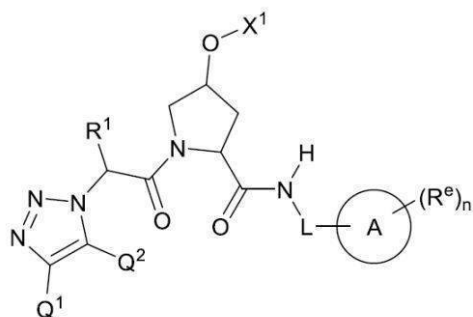
(54)【発明の名称】 貧血およびがんの処置のためのVHL阻害剤としての1-(2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)アセチル)-4-ヒドロキシ-N-(ベン

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I):

【化131】



(I)

の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩であって、式中、

X¹は、各存在において独立して、H、C₁-₁₂アルキル、または-C(O)-C₁-₁₂アルキルであり；

R¹は、各存在において独立して、C₁-₁₂アルキル、C₂-₁₂アルケニル、C₂-₁₂アルキニル、C₃-₁₅シクロアルキル、または3~15員ヘテロシクリルであり；

R^1 の前記 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または 3～15 員ヘテロシクリルは、独立して、1 個以上の C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよく；

L は、各存在において独立して、存在しないか、または C_{1-12} アルキレンであり、 L の前記 C_{1-12} アルキレンは、独立して、1 個以上の R^t で置換されていてもよく、 R^t は、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の前記 C_{1-12} アルキルは、1 個以上のハ口でさらに置換されていてもよく；

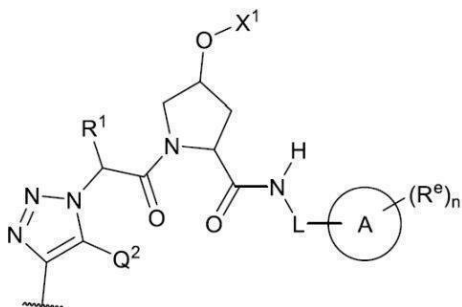
環 A は、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールまたは C_{7-15} シクロアルキルであり；

R^e は、各存在において独立して、ハ口、 C_{6-20} アリールまたは 5～20 員ヘテロアリールであり、ただし、少なくとも 1 個の R^e は、 C_{6-20} アリールまたは 1 個以上の環状硫黄原子を含む 5～20 員ヘテロアリールであり、 R^e の前記 C_{6-20} アリールまたは 5～20 員ヘテロアリールは、独立して、1 個以上の C_{1-12} アルキルまたはハ口で置換されていてもよく；

n は、各存在において独立して、1、2、3、4 または 5 であり；

Q^1 および Q^2 は、互いに独立に、かつ各存在において独立して、 H 、ハ口、シアノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15 員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、5～20 員ヘテロアリール、 $-C(O)-O(R^a)$ または $-C(O)-N(R^b)$ (R^c) であり、 R^a 、 R^b および R^c が、それぞれ独立に、 H または C_{1-12} アルキルであり、

Q^1 または Q^2 の前記 C_{1-12} アルキルまたは C_{3-15} シクロアルキルは、独立して、1 個以上の R^q で置換されていてもよく、 R^q は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-20} アリール、 C_{1-12} アルコキシ、または【化 132】



であり、 R^q の前記 C_{1-12} アルキルまたは C_{1-12} アルコキシは、独立して、1 個以上のハ口または $-NHC(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよく、

または、 Q^1 および Q^2 は、それらが結合している原子と一緒に、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15 員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または 5～20 員ヘテロアリールを形成し、

Q^1 および Q^2 によって形成された前記 C_{3-15} シクロアルキル、3～15 員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または 5～20 員ヘテロアリールは、独立して、1 個以上の R^s で置換されていてもよく、 R^s は、 OH 、シアノ、ハロゲン、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2C_{1-12}$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、または C_{1-12} アルキルであり、 R^s の前記 C_{1-12} アルキルは、1 個以上のハ口、シアノ、または OH でさらに置換されていてもよく、

ただし、式 (I) の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、(2S, 4R)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミドまたはその薬学的に許容され得る塩ではない、化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれ

かの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 2】

L が、各存在において独立して、C₁–6 アルキレンであり、L の前記 C₁–6 アルキレンが、独立して、1 個以上の R^t で置換されていてもよく、R^t が、C₁–6 アルキルまたは –C(O)NH₂ であり、R^t の前記 C₁–6 アルキルが、1 個以上のハロでさらに置換されていてもよい、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 3】

環 A が、各存在において独立して、C₆–20 アリールである、請求項 1 または 2 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

10

【請求項 4】

n が 1 であり；

R^e が、各存在において独立して、5～20 員ヘテロアリールであり、R^e の前記 5～20 員ヘテロアリールが、1 個以上の環状硫黄原子を含み、独立して、1 個以上の C₁–1₂ アルキルで置換されていてもよい、

請求項 1～3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 5】

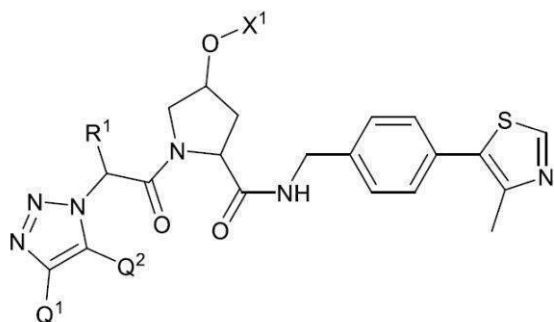
R^e が、各存在において独立して、5 員ヘテロアリールであり、R^e の前記 5 員ヘテロアリールが、1 個以上の環状硫黄原子を含み、独立して、1 個以上の C₁–1₂ アルキルで置換されていてもよい、請求項 4 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

20

【請求項 6】

前記式 (I) の化合物が、式 (IA)：

【化 1 3 3】



30

(I A)

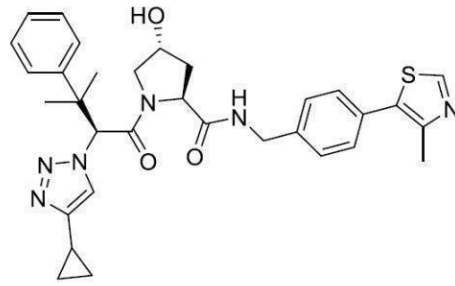
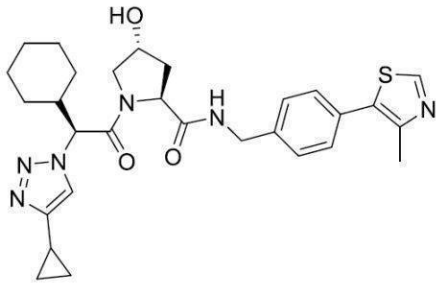
の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、請求項 1～5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 7】

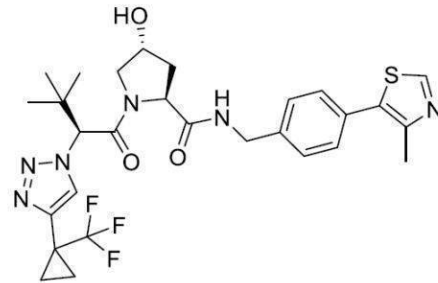
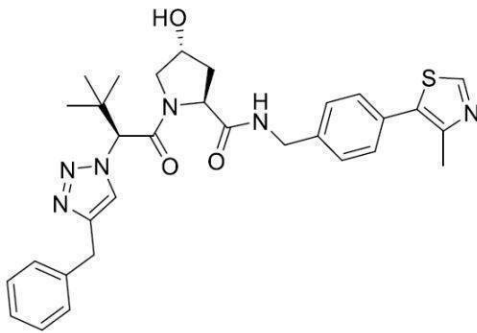
前記式 (I A) の化合物が、

40

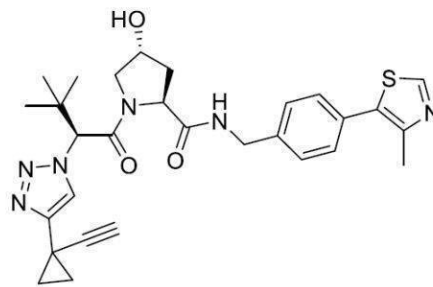
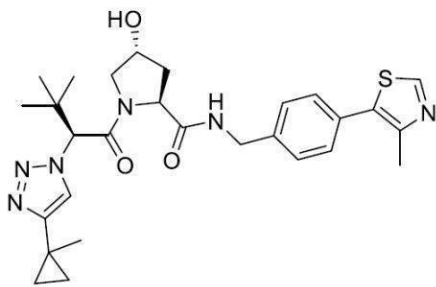
【化 1 3 4】



10

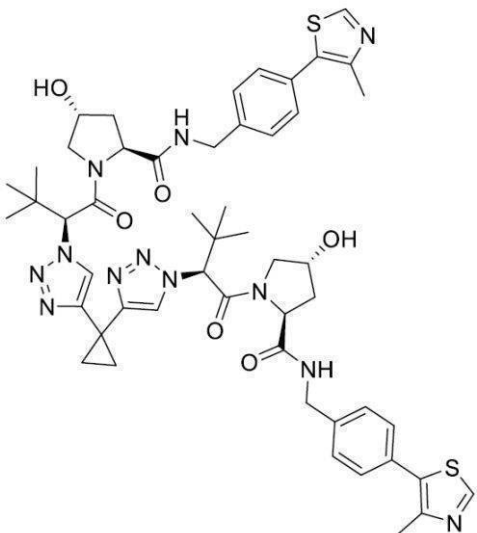


20



お よ び

【化 1 3 5】



30

40

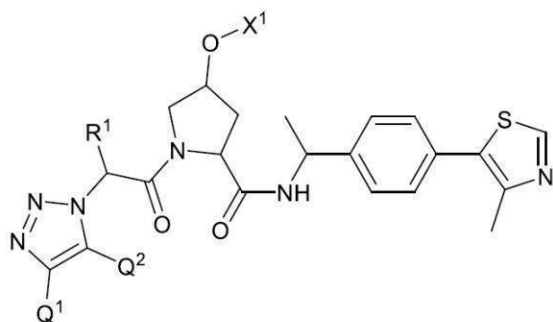
からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、請求項 6 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 8】

前記式 (I) の化合物が、式 (I B) :

50

【化 1 3 6】



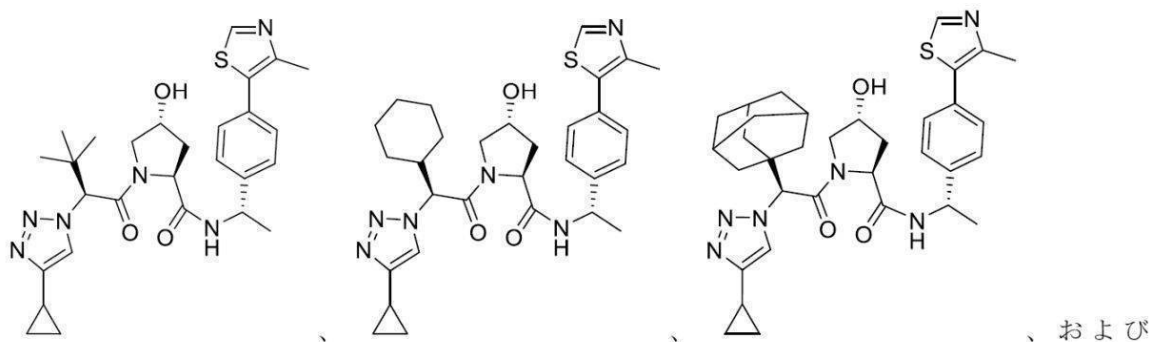
10

の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 9】

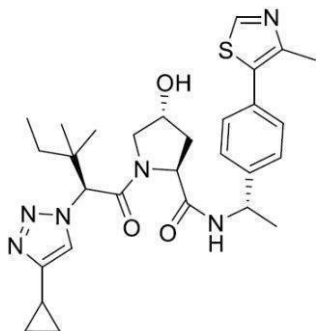
前記式 (I B) の化合物が、

【化 1 3 7】



20

【化 1 3 8】



30

からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、請求項 8 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

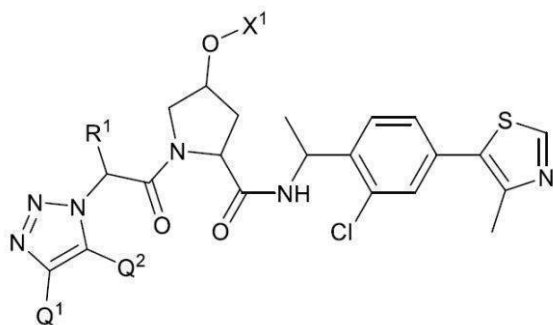
40

【請求項 10】

前記式 (I) の化合物が、式 (I C) :

50

【化 1 3 9】



(I C)

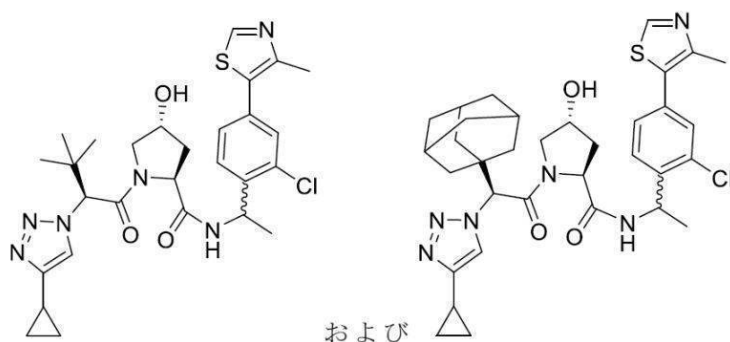
10

の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 1】

前記式 (I C) の化合物が、

【化 1 4 0】



20

からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 0 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

30

【請求項 1 2】

n が 1 であり；

R^e が、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールであり、 R^e の前記 C_{6-20} アリールが、独立して、1 個以上の C_{1-12} アルキルまたはハロで置換されていてもよい、

請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 3】

R^e が、各存在において独立して、フェニルであり、 R^e の前記フェニルが、独立して、1 個以上の C_{1-12} アルキルまたはハロで置換されていてもよい、請求項 9 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

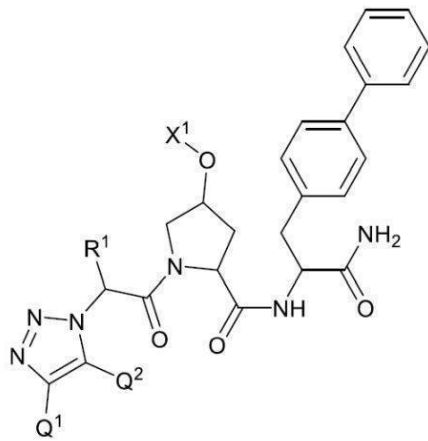
40

【請求項 1 4】

前記式 (I) の化合物が、式 (I D)：

50

【化 1 4 1】



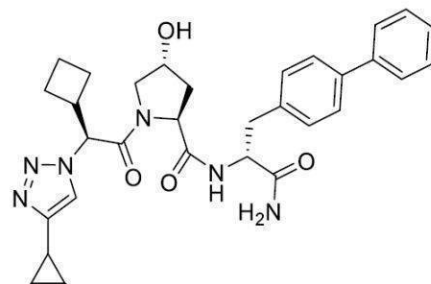
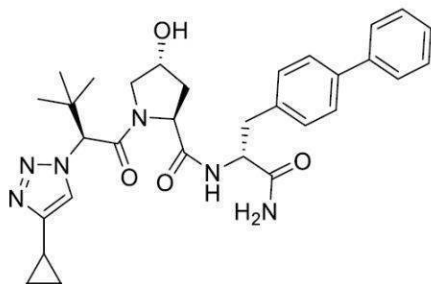
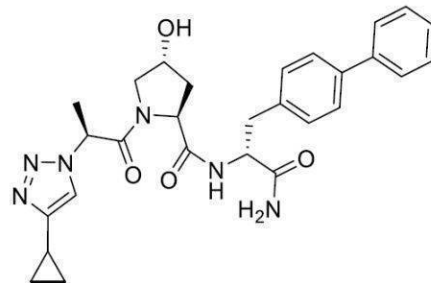
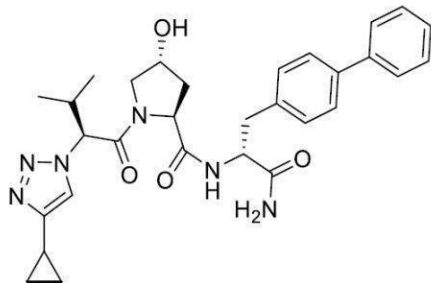
(I D)

の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 ～ 3、12、および 13 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 15】

前記式 (I D) の化合物が、

【化 1 4 2】



10

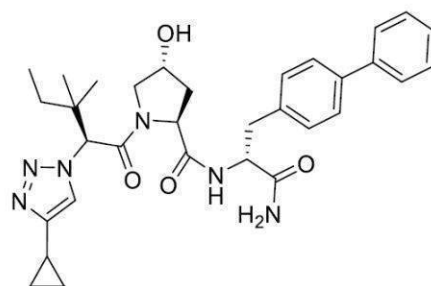
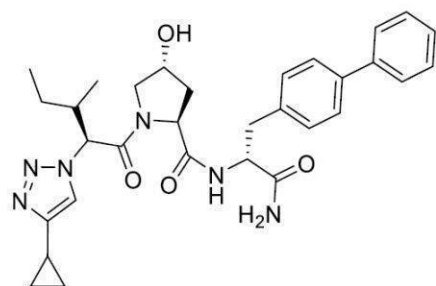
20

30

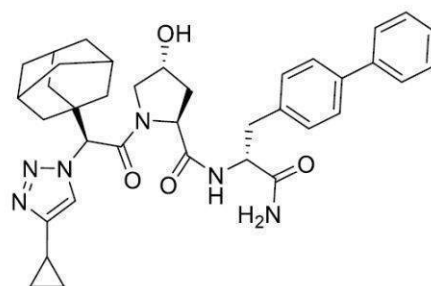
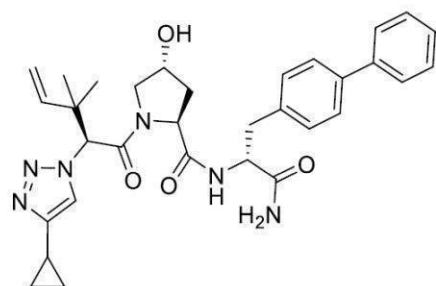
40

50

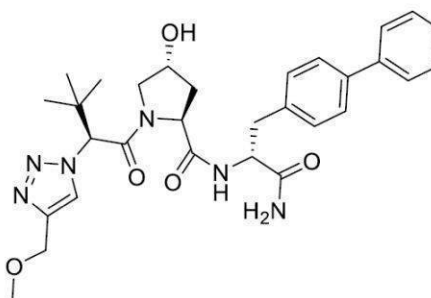
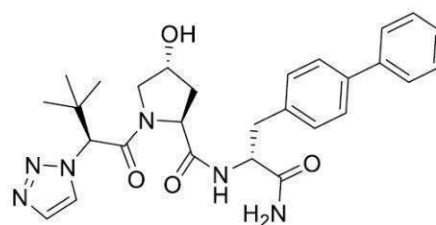
【化 1 4 3】



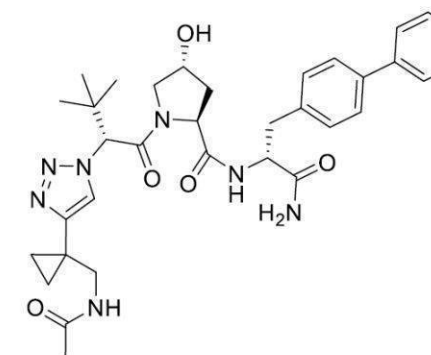
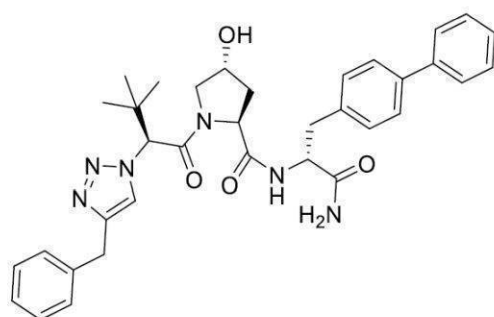
10



20



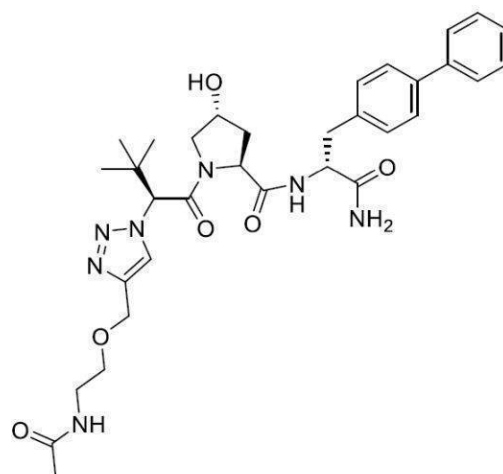
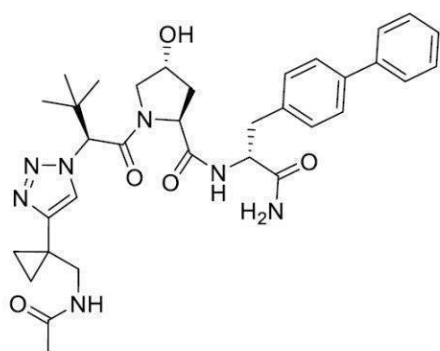
30



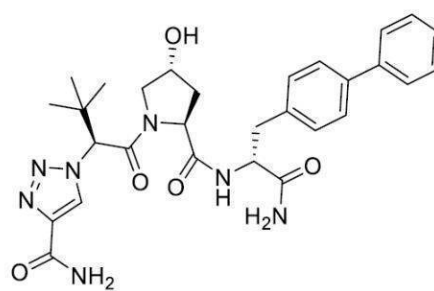
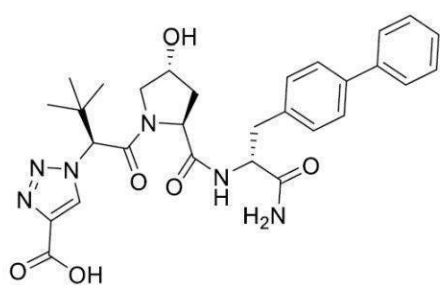
40

50

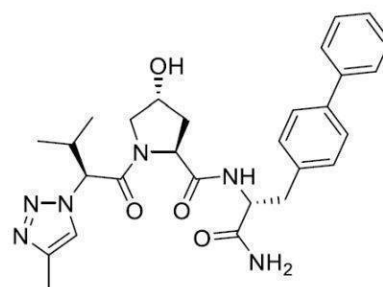
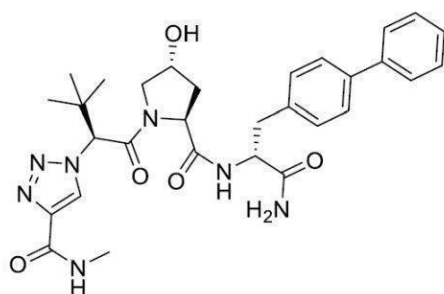
【化 1 4 4】



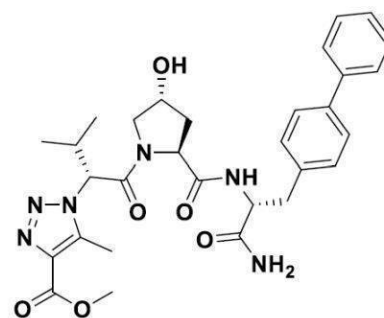
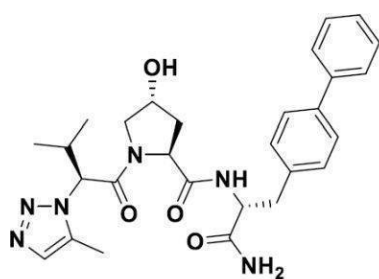
10



20



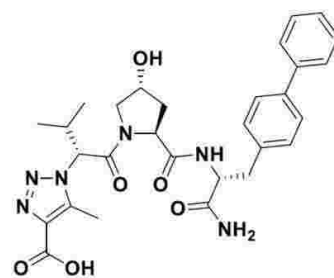
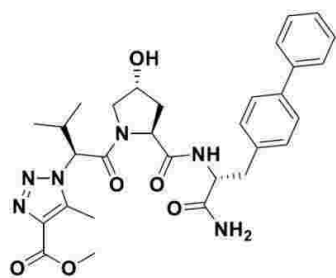
30



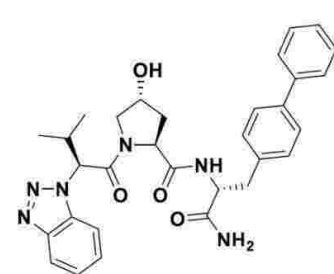
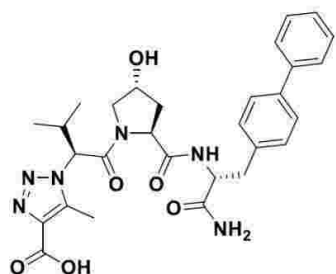
40

50

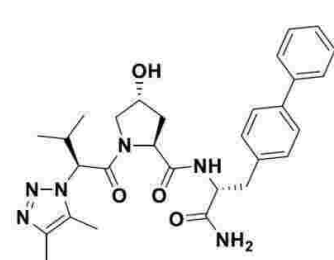
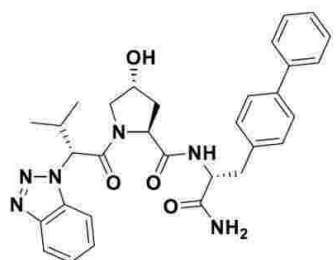
【化 1 4 5】



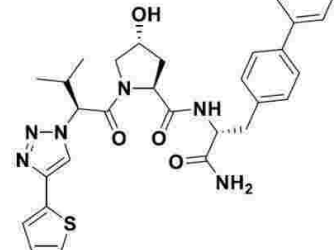
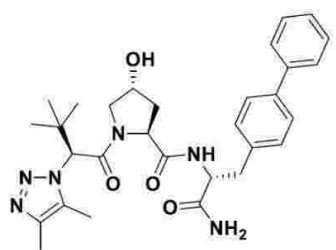
10



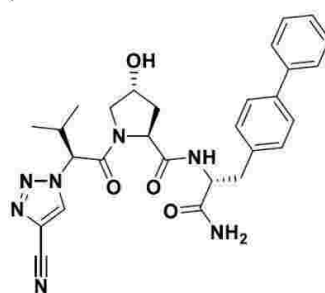
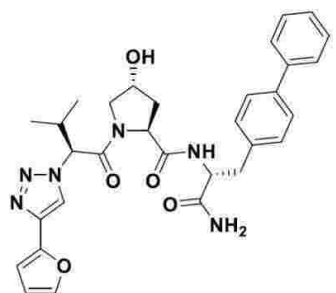
20



30



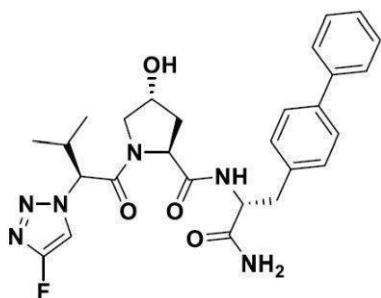
40



お よ び

50

【化 1 4 6】



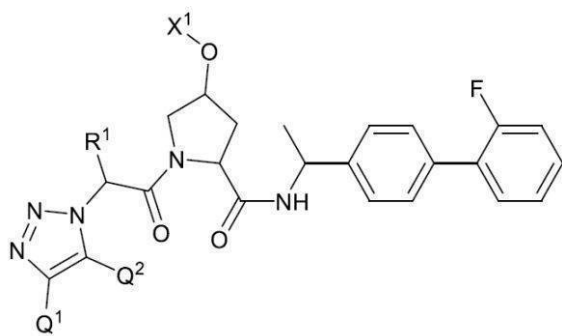
10

からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 4 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 1 6】

前記式 (I) の化合物が、式 (I E) :

【化 1 4 7】



20

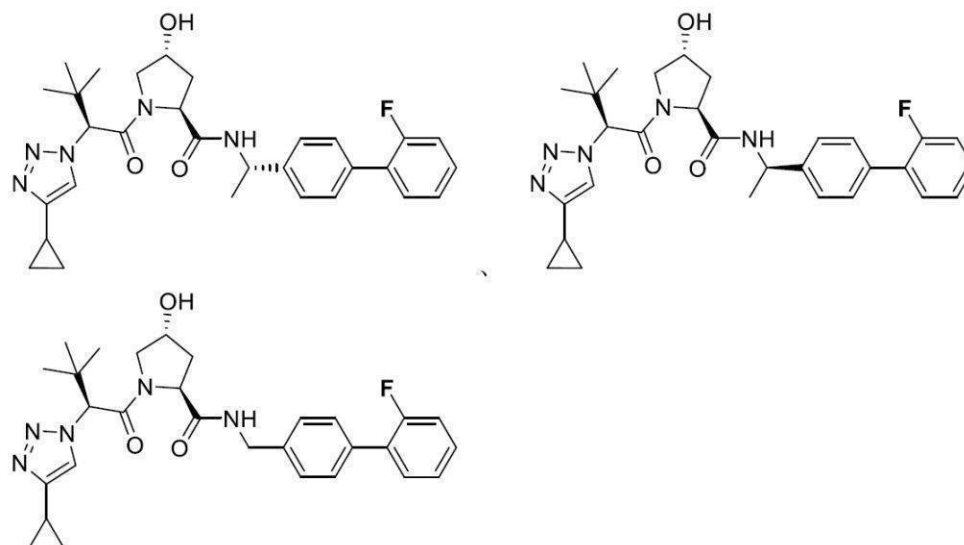
の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、請求項 1 ~ 3、1 2、および 1 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

30

【請求項 1 7】

前記式 (I E) の化合物が、

【化 1 4 8】



40

からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前

50

述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、請求項 16 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 18】

L が、各存在において独立して、存在せず、

環 A が、各存在において独立して、C₇₋₁₅シクロアルキルである、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 19】

n が、各存在において独立して、1 であり、

R^e が、各存在において独立して、5～20員ヘテロアリールであり、R^eの前記 5～20員ヘテロアリールが、1個以上の環状硫黄原子を含み、独立して、1個以上のC₁₋₁₂アルキルで置換されていてもよい、

請求項 1 または 18 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

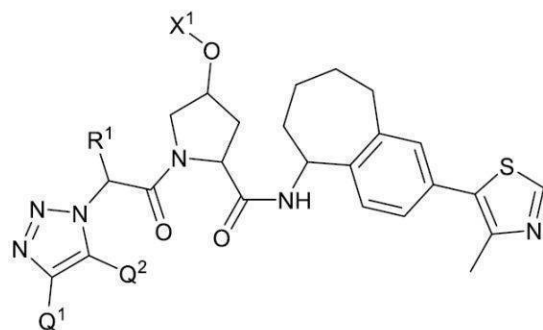
【請求項 20】

R^e が、各存在において独立して、5員ヘテロアリールであり、R^eの前記 5員ヘテロアリールが、1個以上の環状硫黄原子を含み、独立して、1個以上のC₁₋₁₂アルキルで置換されていてもよい、請求項 19 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 21】

前記式 (I) の化合物が、式 (IF) :

【化 149】

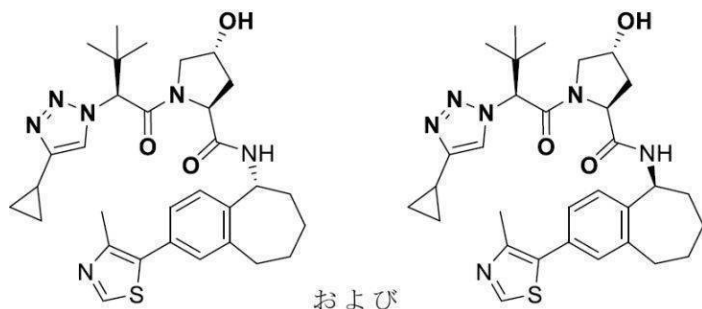


の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、請求項 1、および 18～20 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 22】

前記式 (IF) の化合物が、

【化 150】



からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前

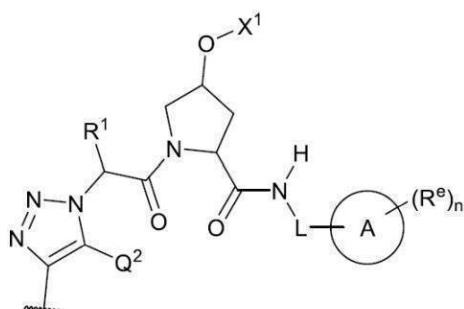
述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、請求項 21 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 23】

Q^1 および Q^2 が、互いに独立に、かつ各存在において独立して、H、ハロ、シアノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15 員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、5～20 員ヘテロアリール、 $-C(O)-O(R^a)$ または $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ であり、 R^a 、 R^b および R^c が、それぞれ独立に、H または C_{1-12} アルキルであり、

Q^1 または Q^2 の前記 C_{1-12} アルキルまたは C_{3-15} シクロアルキルが、独立して、1 個以上の R^q で置換されていてもよく、 R^q が、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-20} アリール、 C_{1-12} アルコキシ、または

【化 151】

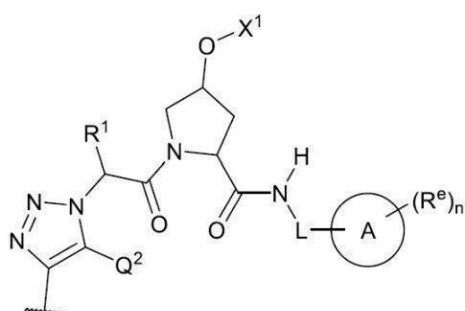


であり、 R^q の前記 C_{1-12} アルキルまたは C_{1-12} アルコキシが、独立して、1 個以上のハロまたは $-NH-C(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよい、請求項 1～22 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 24】

Q^1 が C_{3-15} シクロアルキルであり、 Q^1 の前記 C_{3-15} シクロアルキルが、1 個以上の R^q で置換されていてもよく、 R^q が、独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-20} アリール、 C_{1-12} アルコキシ、または

【化 152】



であり、 R^q の前記 C_{1-12} アルキルもしくは C_{1-12} アルコキシが、独立して、1 個以上のハロもしくは $-NH-C(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよい、請求項 1～23 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 25】

Q^1 が非置換 C_{3-15} シクロアルキルである、請求項 1～24 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項 26】

Q^1 が非置換シクロプロピルである、請求項1～25のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項27】

Q^2 がHである、請求項1～26のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項28】

Q^1 および Q^2 が、それらが結合している原子と一緒にあって、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5～20員ヘテロアリールを形成し、

10

Q^1 および Q^2 によって形成された前記 C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5～20員ヘテロアリールが、独立して、1個以上の R^s で置換されていてもよく、 R^s が、OH、シアノ、ハロゲン、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2C_{1-12}$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、または C_{1-12} アルキルであり、 R^s の前記 C_{1-12} アルキルが、1個以上のハロまたはOHでさらに置換されていてもよい、請求項1～27のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項29】

Q^1 および Q^2 が、それらが結合している原子と一緒にあって、 C_{6-20} アリールを形成する、請求項28に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

20

【請求項30】

R^1 が、各存在において独立して、 C_{1-12} アルキルであり、 R^1 の前記 C_{1-12} アルキルが、独立して、1個以上の C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよい、請求項1～29のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項31】

R^1 が、各存在において独立して、tert-ブチルまたはイソプロピルである、請求項30に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

30

【請求項32】

R^1 が、各存在において独立して、 C_{3-15} シクロアルキルであり、 R^1 の前記 C_{3-15} シクロアルキルが、1個以上の C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよい、請求項1～29のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項33】

R^1 が、各存在において独立して、 C_{3-6} シクロアルキルであり、 R^1 の前記 C_{3-6} シクロアルキルが、1個以上の C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよい、請求項32に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

40

【請求項34】

R^1 が結合しているキラル炭素原子がS立体配置にある、請求項1～33のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

【請求項35】

X^1 が、各存在において独立して、Hである、請求項1～33のいずれか一項に記載の

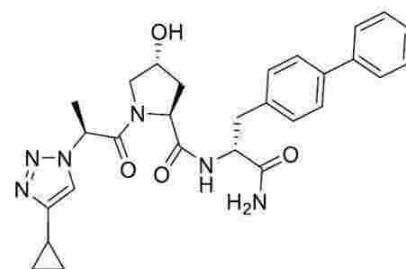
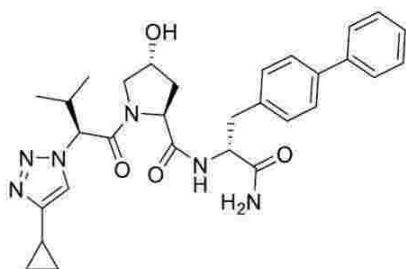
50

化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

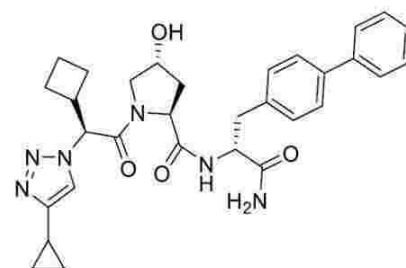
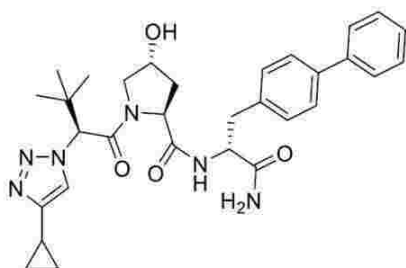
【請求項 3 6】

前記化合物が、

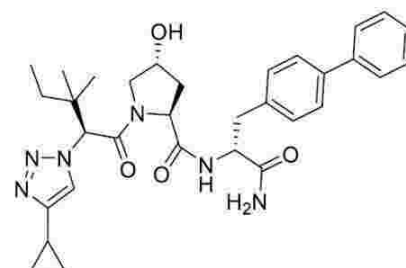
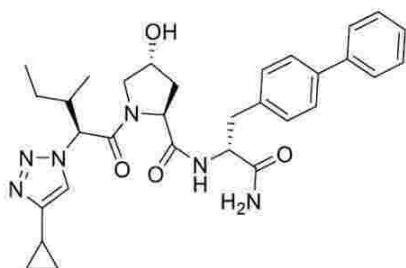
【化 1 5 3】



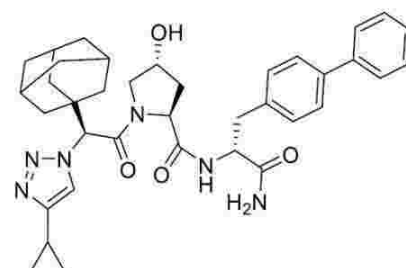
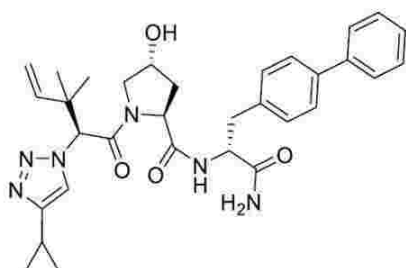
10



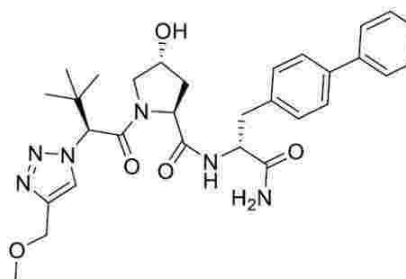
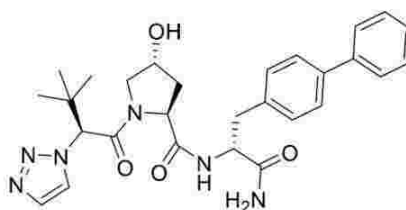
20



30

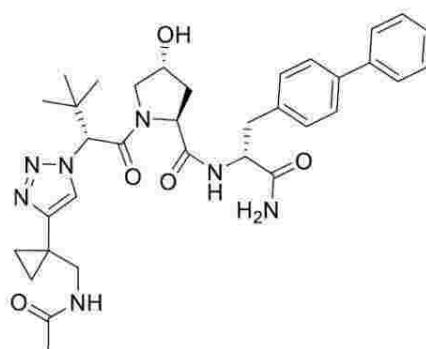
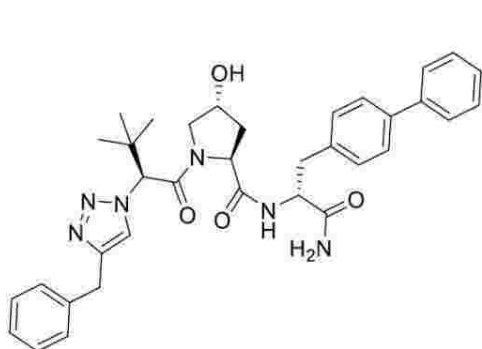


40

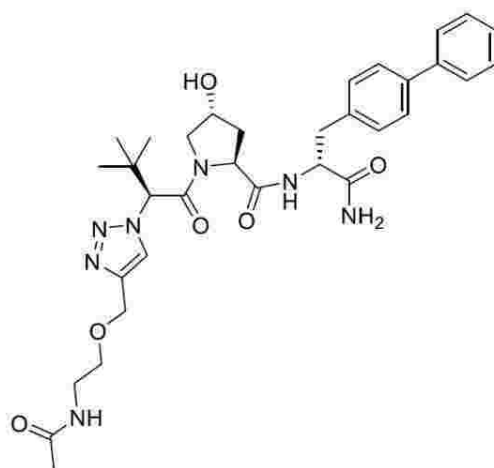
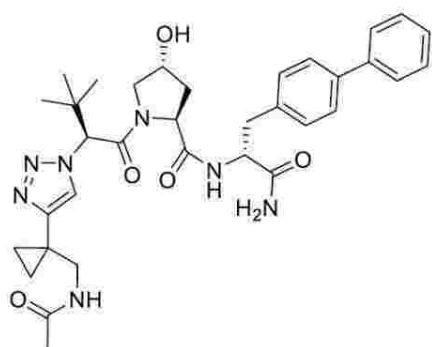


50

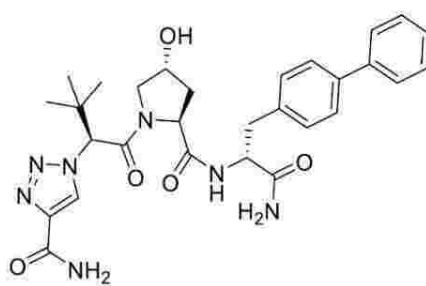
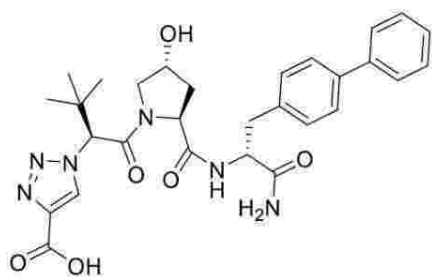
【化 1 5 4】



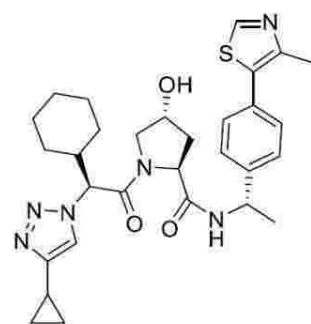
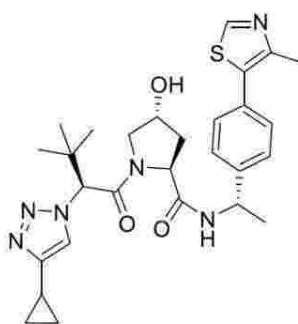
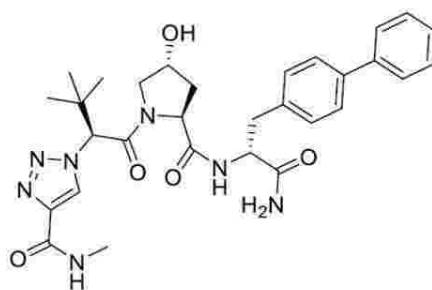
10



20



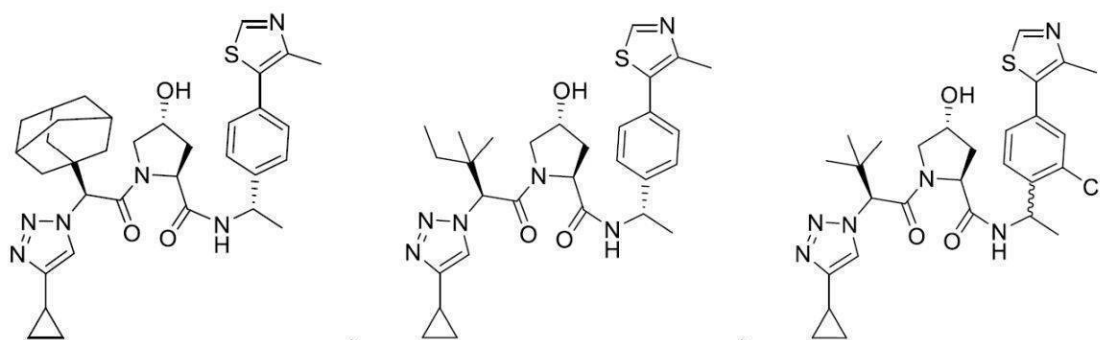
30



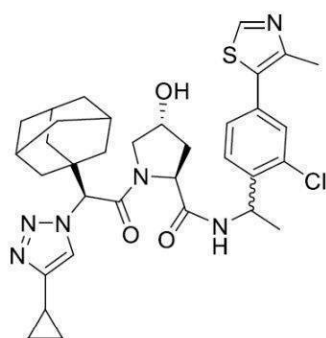
40

50

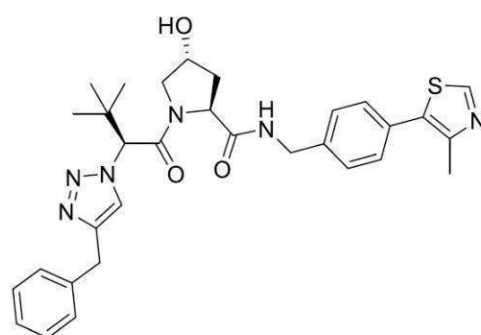
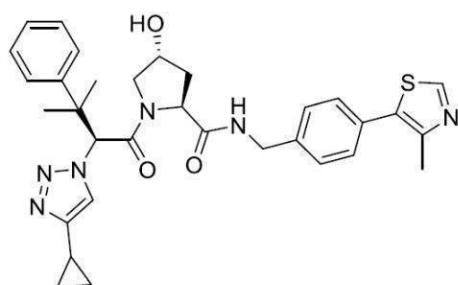
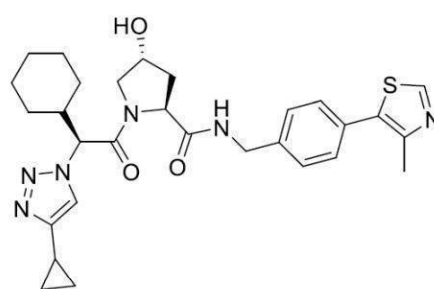
【化 1 5 5】



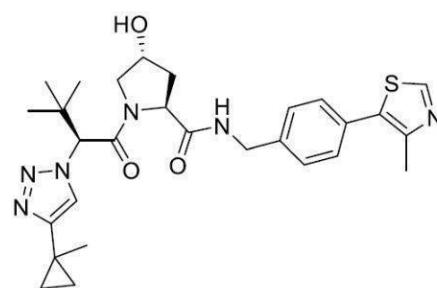
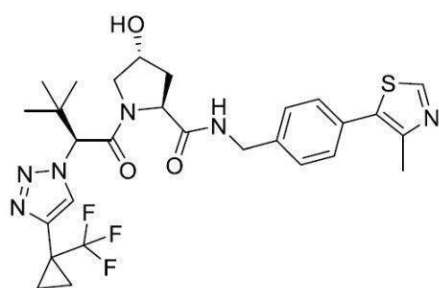
10



20



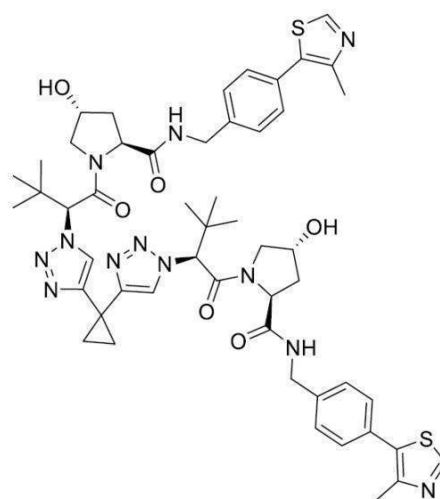
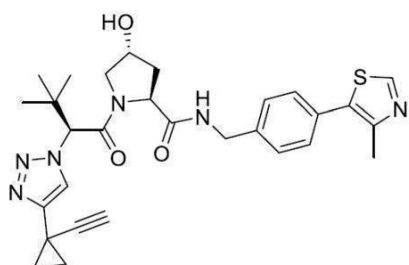
30



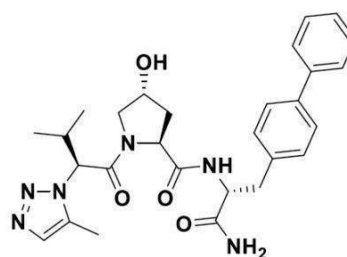
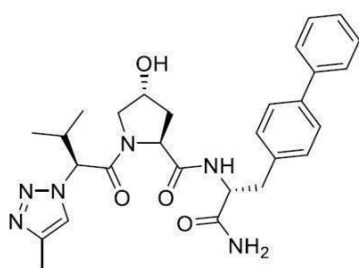
40

50

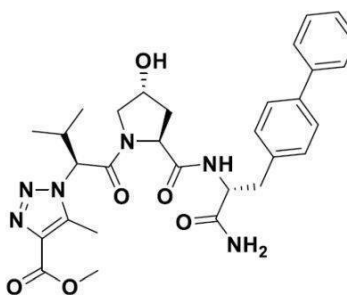
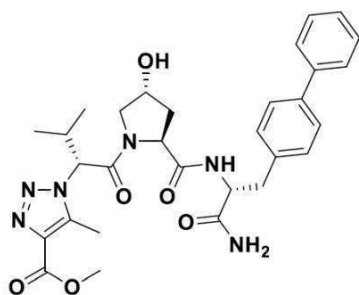
【化 1 5 6】



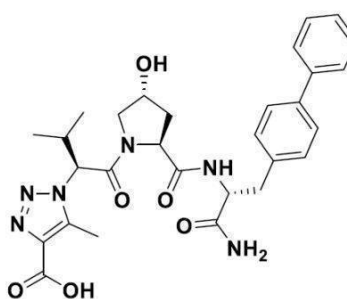
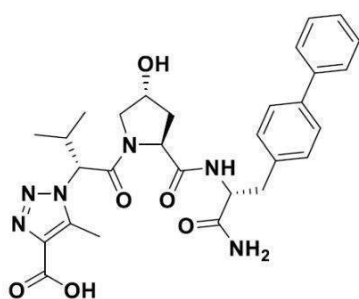
10



20



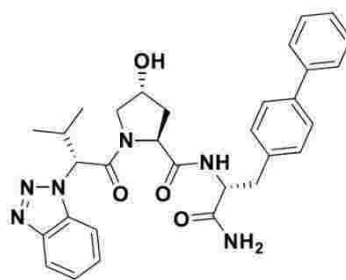
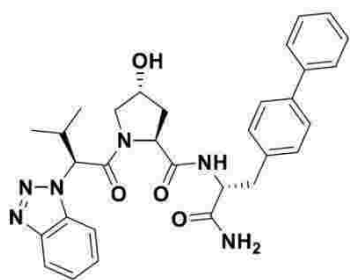
30



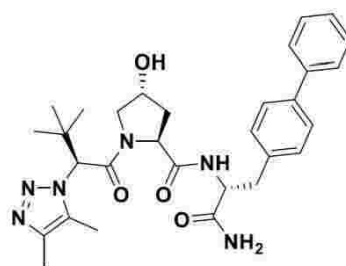
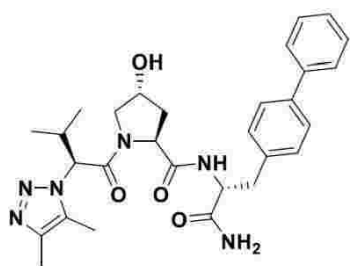
40

50

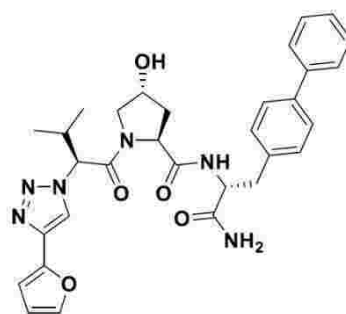
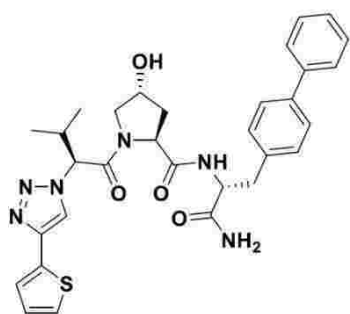
【化 1 5 7】



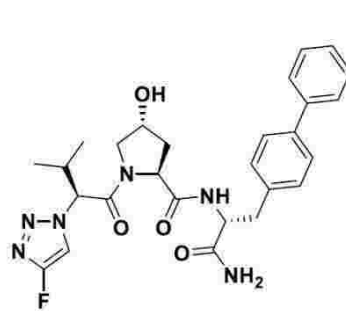
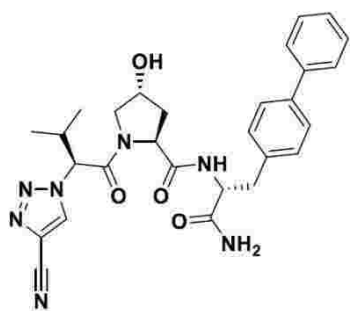
10



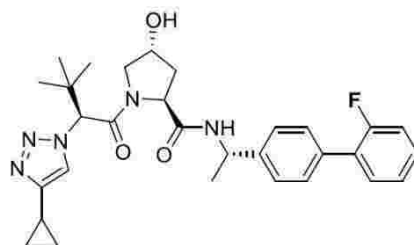
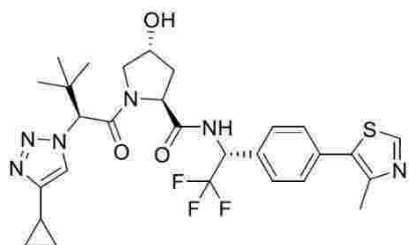
20



30

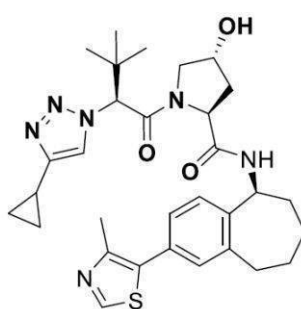
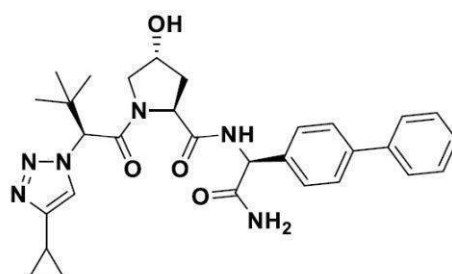
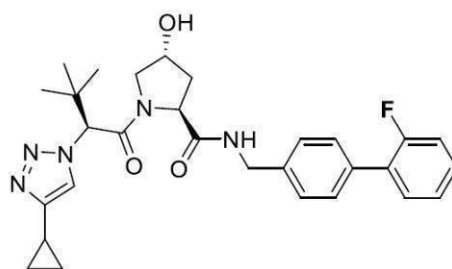


40



50

10

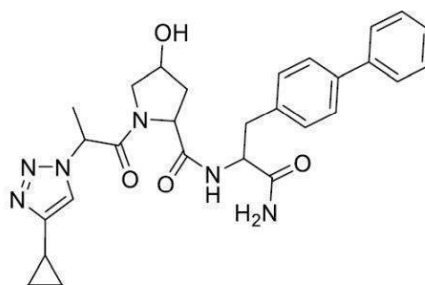


お　　よ　　び

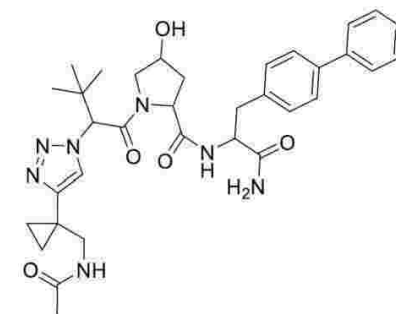
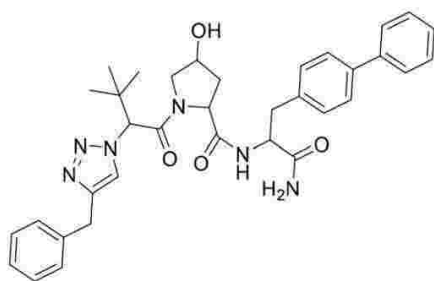
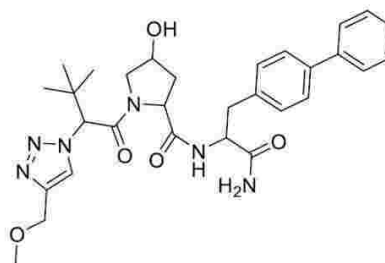
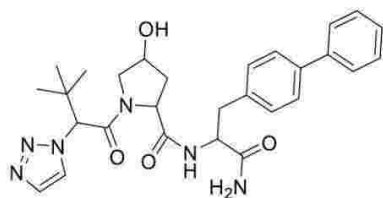
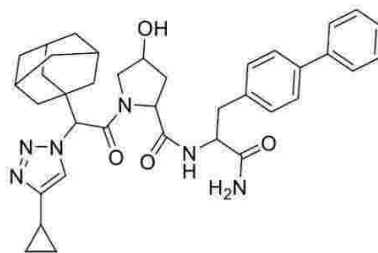
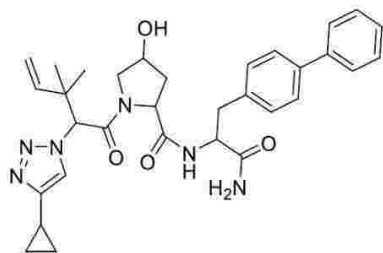
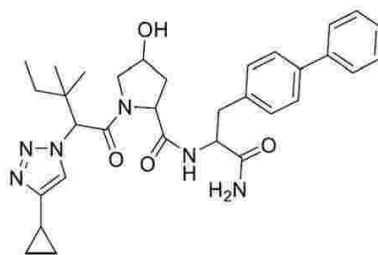
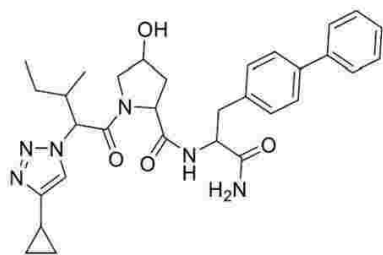
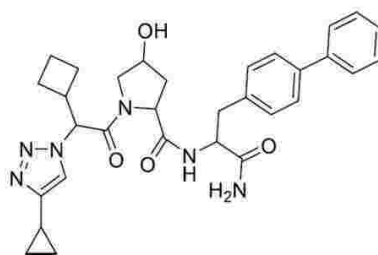
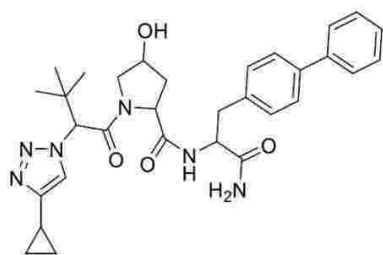


前記化合物が、

40



【化 1 6 0】



10

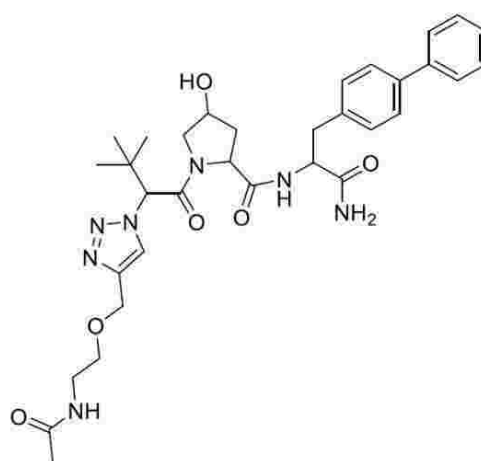
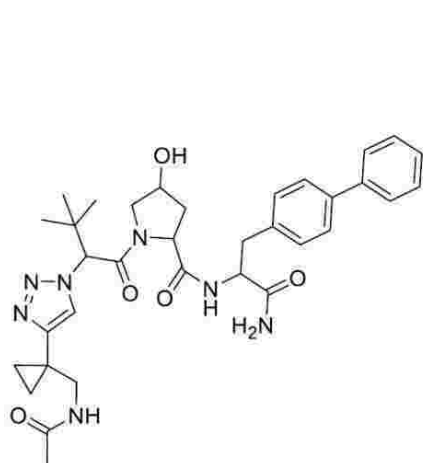
20

30

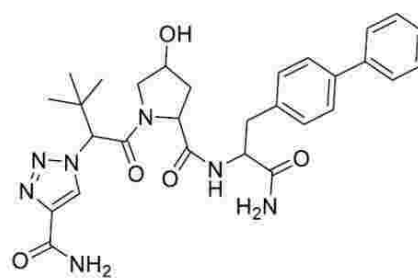
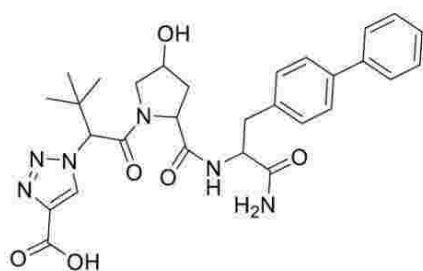
40

50

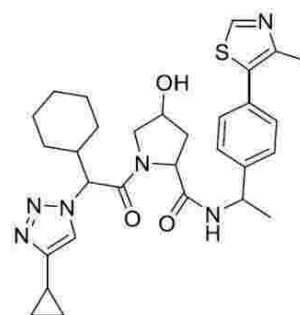
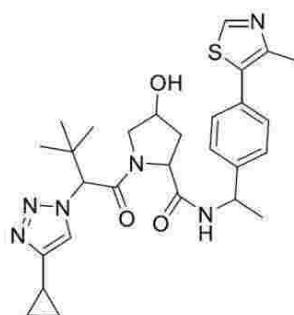
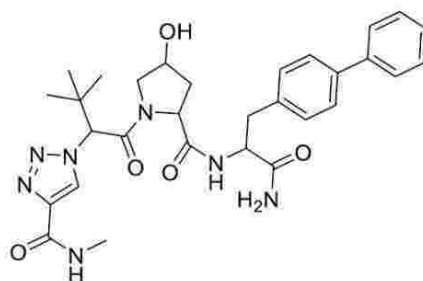
【化 1 6 1】



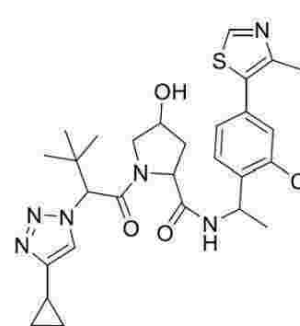
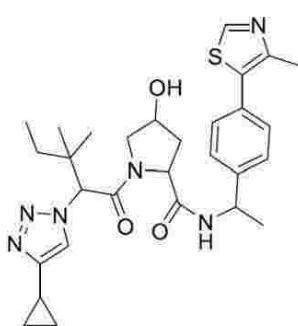
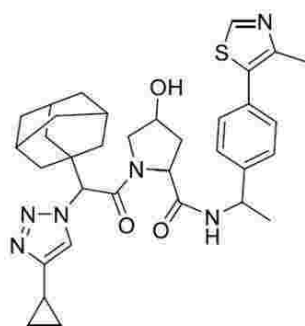
10



20



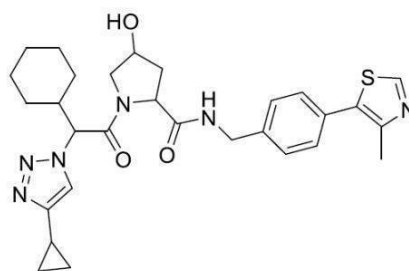
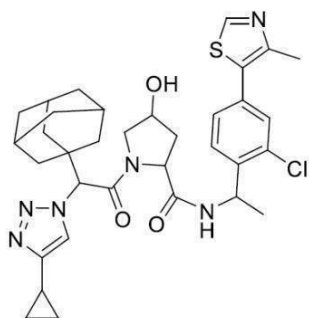
30



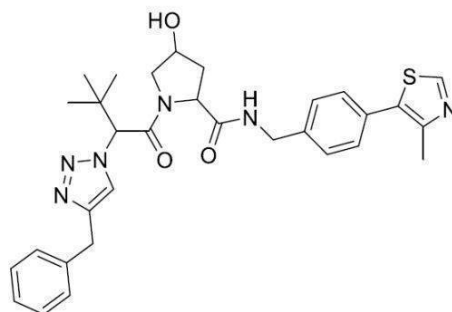
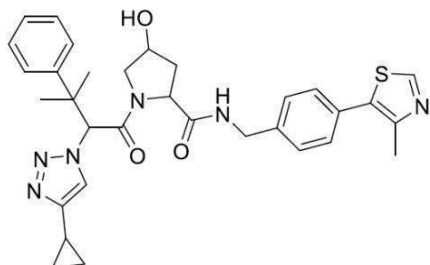
40

50

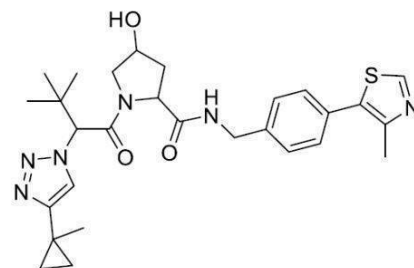
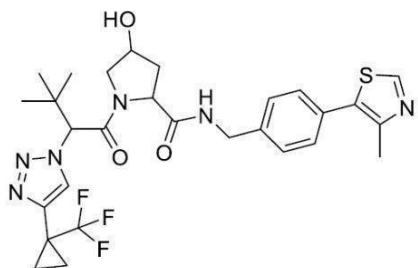
【化 1 6 2】



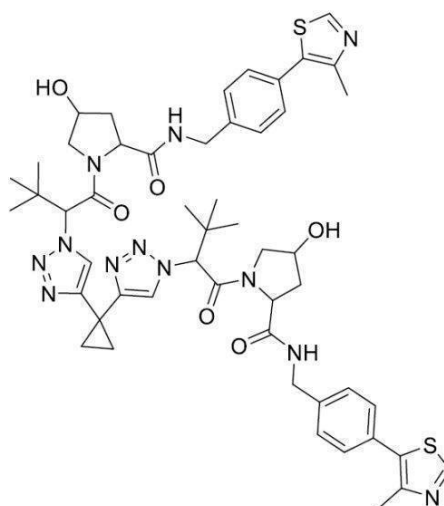
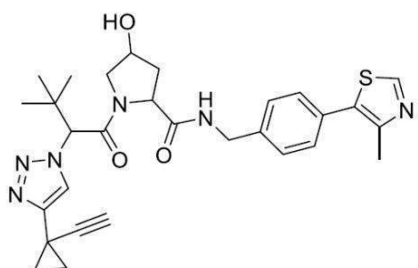
10



20

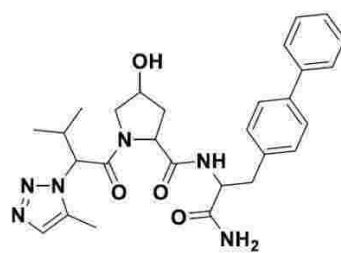


30

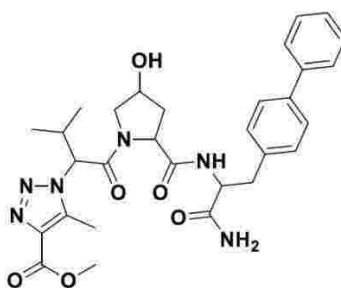
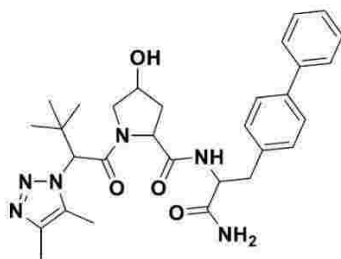
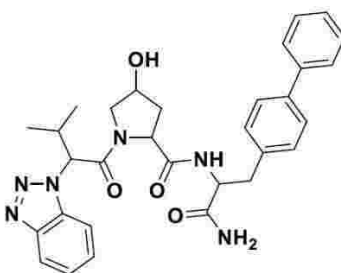
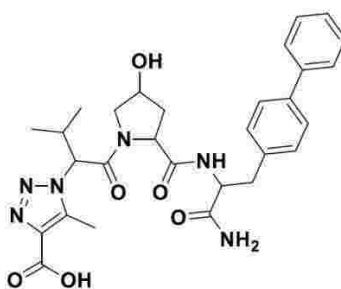


40

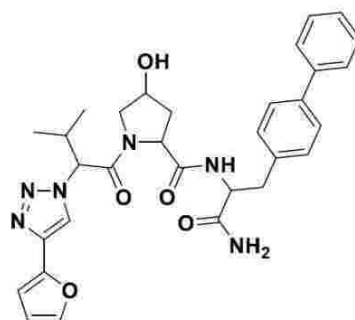
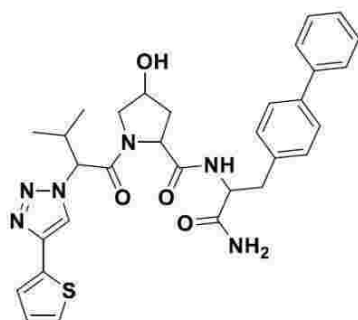
50



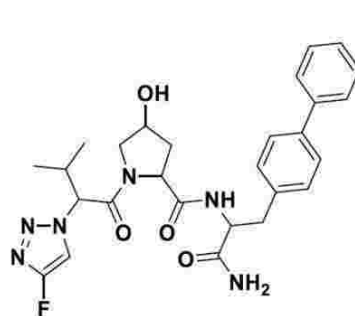
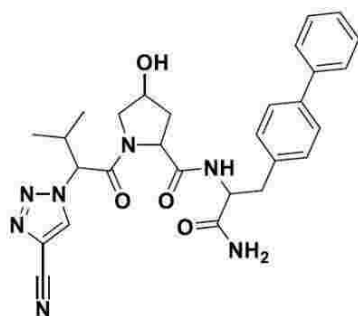
Chemical structure of compound 10, which is a complex molecule featuring a pyrazole ring, a hydroxyl group, and a biphenyl moiety.

CC(C)C(=O)N1C(=O)C(O)N1C(=O)NC(=O)C(N)CCc2ccc(cc2)-c3ccccc3C(=O)O

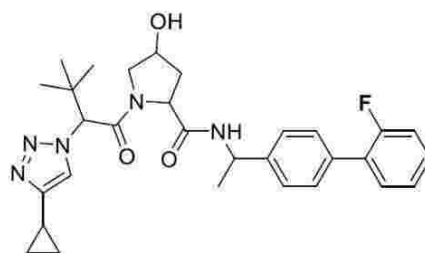
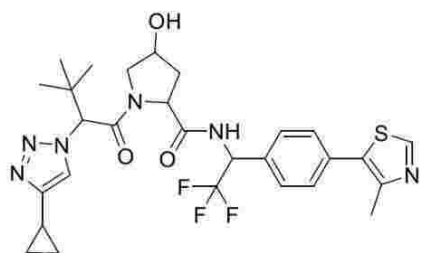
【化 1 6 4】



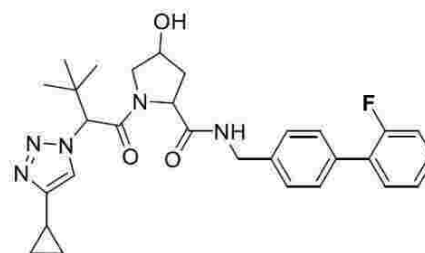
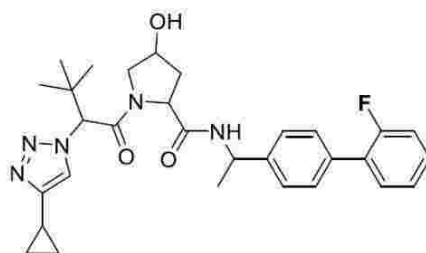
10



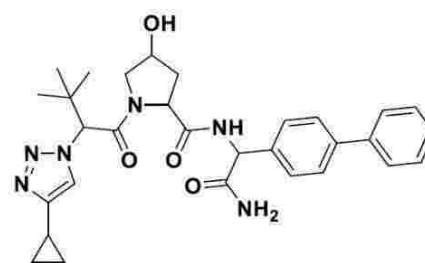
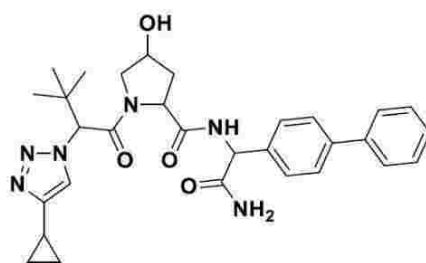
20



30

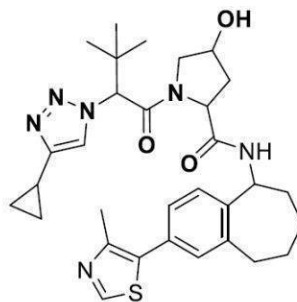
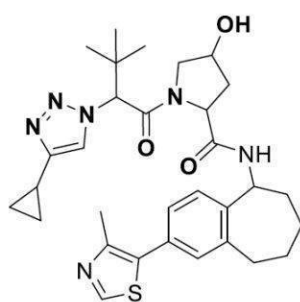


40



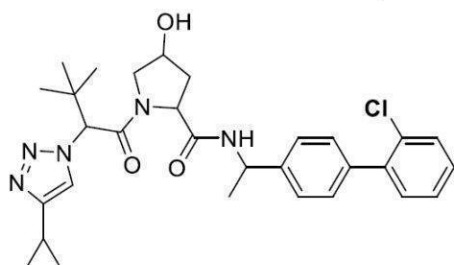
50

【化 1 6 5】



お よ び

10



、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

20

【請求項 3 8】

請求項 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、1 種以上の薬学的に許容され得る賦形剤とを含む、医薬組成物。

【請求項 3 9】

追加の生物活性剤をさらに含む、請求項 3 8 に記載の医薬組成物。

【請求項 4 0】

細胞における VHL を調節する方法において使用するための組成物であって、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩を含む組成物、あるいは請求項 3 8 または請求項 3 9 に記載の組成物であり、前記方法が、前記組成物に前記細胞を曝露することを含む、組成物。

30

【請求項 4 1】

細胞における VHL を阻害する方法において使用するための組成物であって、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩を含む組成物、あるいは請求項 3 8 または請求項 3 9 に記載の組成物であり、前記方法が、前記組成物に前記細胞を曝露することを含む、組成物。

【請求項 4 2】

疾患、障害または状態の処置を必要とするヒトの疾患、障害または状態を処置するための組成物であって、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩を含む組成物、あるいは請求項 3 8 または請求項 3 9 に記載の組成物。

40

【請求項 4 3】

前記疾患、障害または状態が、貧血である、請求項 4 2 に記載の組成物。

【請求項 4 4】

前記貧血が、慢性貧血、または慢性腎臓疾患、透析、もしくはがん化学療法に関連する貧血、またはそれらの任意の組み合わせである、請求項 4 3 に記載の組成物。

【請求項 4 5】

50

前記疾患、障害または状態が、虚血、脳卒中、または虚血中の心血管系への損傷、またはそれらの任意の組み合わせである、請求項 4 2 に記載の組成物。

【請求項 4 6】

創傷治癒の促進を必要とするヒトにおいて創傷治癒を促進するための組成物であって、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩を含む組成物、あるいは請求項 3 8 または請求項 3 9 に記載の組成物。

【請求項 4 7】

創傷治癒に続発する瘢痕化の軽減を必要とするヒトにおいて創傷治癒に続発する瘢痕化を軽減するための組成物であって、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩を含む組成物、あるいは請求項 3 8 または請求項 3 9 に記載の組成物。

【請求項 4 8】

ヒトにおいて血管新生もしくは動脈形成またはその両方を増強するための組成物であって、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩を含む組成物、あるいは請求項 3 8 または請求項 3 9 に記載の組成物。

【請求項 4 9】

前記血管新生もしくは動脈形成またはその両方の増強が、前記ヒトにおいて局所的に起こる、請求項 4 8 に記載の組成物。

【請求項 5 0】

ヒトにおけるステント閉塞の可能性を低下させるための組成物であって、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩を含む組成物、あるいは請求項 3 8 または請求項 3 9 に記載の組成物。

【請求項 5 1】

貧血の処置に使用するための医薬の製造における、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは請求項 3 8 または請求項 3 9 に記載の組成物の使用。

【請求項 5 2】

前記貧血が、慢性貧血、または慢性腎臓疾患、透析、もしくはがん化学療法に関連する貧血、またはそれらの任意の組み合わせである、請求項 5 1 に記載の使用。

【請求項 5 3】

虚血、脳卒中、または虚血中の心血管系への損傷、またはそれらの任意の組み合わせの処置に使用するための医薬の製造における、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは請求項 3 8 または請求項 3 9 に記載の組成物の使用。

【請求項 5 4】

創傷治癒の促進を必要とするヒトにおいて創傷治癒の促進に使用するための医薬の製造における、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは請求項 3 8 または請求項 3 9 に記載の組成物の使用。

【請求項 5 5】

創傷治癒に続発する瘢痕化の軽減を必要とするヒトにおいて創傷治癒に続発する瘢痕化の軽減に使用するための医薬の製造における、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは請求項 3 8 または請求項 3 9 に記載の組成物の使用。

【請求項 5 6】

血管新生もしくは動脈形成またはその両方の増強を必要とするヒトにおいて血管新生もしくは動脈形成またはその両方の増強に使用するための医薬の製造における、請求項 1 ～

10

20

30

40

50

37のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは請求項38または請求項39に記載の組成物の使用。

【請求項57】

前記血管新生もしくは動脈形成またはその両方の増強が、前記ヒトにおいて局所的に起こる、請求項56に記載の使用。

【請求項58】

ステント閉塞の可能性の低下を必要とするヒトにおいてステント閉塞の可能性を低下させるのに使用するための医薬の製造における、請求項1～37のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは請求項38または請求項39に記載の組成物の使用。

10

【請求項59】

過剰増殖性障害の処置に使用するための組成物であって、請求項1～37のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩を含む組成物、あるいは請求項38または請求項39に記載の組成物。

【請求項60】

前記過剰増殖性障害ががんである、請求項59に記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

20

【0001】

関連出願の相互参照

本出願は、2020年11月11日に出願された米国仮特許出願第63／112,609号の優先権および利益を主張し、その開示はその全体が参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

開示の分野

本開示は、VHLリガンド部分を含む化合物、およびそのような化合物をVHLのリガンドとして使用する方法に関する。本開示はさらに、様々な疾患、障害および状態を予防および／または処置するための、本明細書に記載の化合物またはその医薬組成物の使用に関する。

30

【背景技術】

【0003】

開示の背景

E3ユビキチンリガーゼ（そのうち600超がヒトで知られている）は、ユビキチン化の基質特異性を付与する。これらのリガーゼに結合する既知のリガンドが存在する。E3ユビキチンリガーゼ結合基（E3LB）は、E3ユビキチンリガーゼに結合し得るペプチドまたは小分子である。

【0004】

特定のE3ユビキチンリガーゼは、E3リガーゼ複合体VCB（がん、慢性貧血および虚血における重要な標的）の基質認識サブユニットであるフォンヒッペル・リンダウ（VHL）腫瘍抑制因子であり、これもまた、エロンギンBおよびC、Cul2、ならびにRbx1からなる。VHLの主要な基質は、低酸素誘導因子1 α （HIF-1 α ）であり、これは、低酸素レベルに応答して血管新生促進増殖因子VEGFおよび赤血球誘導サイトカインエリスロポエチンなどの遺伝子をアップレギュレートする転写因子である。HIF-1 α は恒常的に発現するが、その細胞内レベルは、プロリルヒドロキシラーゼドメイン（PHD）タンパク質によるヒドロキシル化とその後のVHLを介したユビキチン化により正常酸素圧条件下では非常に低く保たれる。

40

【0005】

リガンドを有するVHLの結晶構造が得られ、化合物がVHLの主要な基質である転写

50

因子HIF-1 α の結合様式を模倣することができることが確認された。これらの化合物は、HIF-1 α 基質と競合するVHLに結合し、それによってVHLタンパク質の活性を低下または遮断する。当技術分野では、広範囲の疾患適応症にわたって有効な小分子VHLリガンドに対する継続的な必要性が存在する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0006】

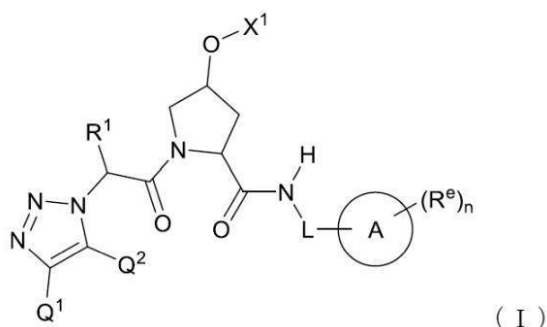
開示の簡単な説明

本開示は、VHLリガンドに関し、具体的には、VHL E3ユビキチンリガーゼに結合するVHLリガンドに関する。

【0007】

一態様では、本開示は、式(I)

【化1】



の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩であって、式中、

X¹は、各存在において独立して、H、C₁₋₁₂アルキル、または-C(O)-C₁₋₁₂アルキルであり；

R¹は、各存在において独立して、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₃₋₁₅シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルであり；

R¹のC₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₃₋₁₅シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルは、独立して、1個以上のC₁₋₁₂アルキル、C₆₋₂₀アリール、-S(O)₂-C₁₋₁₂アルキル、または-C(O)-C₁₋₁₂アルキルで置換されていてもよく；

Lは、各存在において独立して、存在しないか、またはC₁₋₁₂アルキレンであり、LのC₁₋₁₂アルキレンは、独立して、1個以上のR^tで置換されていてもよく、R^tは、C₁₋₁₂アルキルまたは-C(O)NH₂であり、R^tのC₁₋₁₂アルキルは、1個以上のハロでさらに置換されていてもよく；

環Aは、各存在において独立して、C₆₋₂₀アリールまたはC₇₋₁₅シクロアルキルであり；

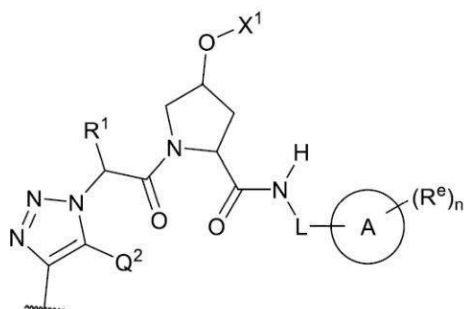
R^eは、各存在において独立して、ハロ、C₆₋₂₀アリールまたは5～20員ヘテロアリールであり、R^eのC₆₋₂₀アリールまたは5～20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上のC₁₋₁₂アルキルまたはハロで置換されていてもよく；

nは、各存在において独立して、0、1、2、3、4または5であり；

Q¹およびQ²は、互いに独立に、かつ各存在において独立して、H、ハロ、シアノ、C₁₋₁₂アルキル、C₃₋₁₅シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、C₆₋₂₀アリール、5～20員ヘテロアリール、-C(O)-O(R^a)または-C(O)-N(R^b)(R^c)であり、R^a、R^bおよびR^cが、それぞれ独立に、HまたはC₁₋₁₂アルキルであり、

Q¹またはQ²のC₁₋₁₂アルキルまたはC₃₋₁₅シクロアルキルは、独立して、1個以上のR^qで置換されていてもよく、R^qは、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケ

ニル、C₂–12アルキニル、C₆–20アリール、C₁–12アルコキシ、または
【化2】



10

であり、R^qのC₁–12アルキルまたはC₁–12アルコキシは、独立して、1個以上のハロまたは–NH C(O)–C₁–12アルキルでさらに置換されていてもよく、

または、Q¹およびQ²は、それらが結合している原子と一緒に、C₃–15シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、C₆–20アリール、または5～20員ヘテロアリールを形成し、

Q¹およびQ²によって形成されたC₃–15シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、C₆–20アリール、または5～20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上のR^sで置換されていてもよく、R^sは、OH、シアノ、ハロゲン、オキソ、–NH₂、–NO₂、–CHO、–C(O)OH、–C(O)NH₂、–SH、–SO₂C₁–12アルキル、–SO₂NH₂、またはC₁–12アルキルであり、R^sのC₁–12アルキルは、1個以上のハロ、シアノ、またはOHでさらに置換されていてもよい、化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩に関する。

20

【0008】

別の態様では、本開示は、1以上の本明細書に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、1以上の薬学的に許容され得る賦形剤を含む医薬組成物に関する。

【0009】

一態様では、本開示は、1以上の本明細書に記載される化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、または1以上の本明細書に記載される医薬組成物を使用してVHLを阻害する方法に関する。

30

【0010】

さらなる態様では、本開示は、予防または処置を必要とする対象に、1以上の本明細書に記載される化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、または1以上の本明細書に記載される医薬組成物を投与することにより、疾患、障害、または状態を予防または処置する方法に関する。

【発明を実施するための形態】

【0011】

開示の詳細な説明

本開示は、E3ユビキチンリガーゼタンパク質複合体に結合する化合物に関する。特に、E3リガーゼ複合体VCBの基質認識サブユニットであるフォンヒッペル・リンダウ（VHL）に結合する化合物が記載されている。

40

【0012】

ここで、本明細書に開示されている主題を以下により完全に記載する。しかし、本明細書で説明する、本明細書にて開示する主題の多くの修正および他の実施形態が、前述の記載にて提示される教示の利益を有する、本明細書にて開示する主題が関係する当業者に想到されるであろう。したがって、本明細書にて開示する主題は、開示した特定の実施形態に限定されるべきではなく、修正および他の実施形態が、添付の特許請求の範囲の範囲内に含まれると意図されるものと考えられるべきである。すなわち、本明細書で記載される主題は、代替物、修正物、および等価物をカバーしている。組み込まれる文献、特許、お

50

よび同様の資料のうちの1つ以上が、定義される用語、用語の用法、記載される技術等を非限定的に含む、本出願と異なるか、または矛盾する場合は、本出願が優先される。別段に定義しない限りは、本明細書で使用する技術用語および科学用語は、本開示の説明で使用する文脈においてその用語を適用して、本開示が属する当業者により一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で用いられる用語は、特定の実施形態を説明するためだけに用いられ、本開示を制限することを意図するものではない。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、および他の参考文献は、参照によりその全体が援用される。

【0013】

I. 定義

「残基」、「部分」または「基」という用語は、別の成分に共有結合または連結された成分を指す。

【0014】

「共有結合した (covalently bound)」または「共有結合した (covalently linked)」という用語は、1つまたは複数の電子対の共有によって形成される化学結合を指す。

【0015】

「患者」または「個体」または「対象」は、哺乳動物である。哺乳動物としては、家畜動物（例えば、ウシ、ヒツジ、ネコ、イヌおよびウマ）、霊長類（例えば、ヒトおよび非ヒト霊長類、例えば、サル）、ウサギおよびげっ歯類（例えば、マウスおよびラット）が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、患者、個体、または対象は、ヒトである。いくつかの実施形態では、患者は、「がん患者」、すなわち、がんの1つ以上の症状を患う、または患うリスクのある患者であり得る。

【0016】

用語「がん」および「がん性」は、制御されない細胞成長／増殖を典型的な特徴とする、哺乳動物における生理学的症状を指すまたは説明する。「腫瘍」は、1つ以上のがん細胞を含む。がんの例は、本明細書の他の箇所に提供される。

【0017】

「化学療法剤」または「抗がん剤」は、がんの処置に有用な化学化合物を指す。化学療法剤の例としては、チオテパおよびシクロホスファミド (CYTOXAN (登録商標)) などのアルキル化剤；ブスルファン、インプロスルファンおよびピボスルファンなどのアルキルスルホネート；ベンゾドパ、カルボコン、メトレドパ、およびウレドパなどのアジリジン；アルトレタミン、トリエチレンメラミン、トリエチレンホスホラミド、トリエチレンチオホスホラミド、トリメチロメラミンを含むエチレンイミンおよびメチルアメラミン；アセトゲニン（特にブラタシンおよびブラタシノン）；デルター9-テトラヒドロカンナビノール（ドロナビノール、マリノール (登録商標))；ベータラパコン；ラパコール；コルヒチン；ベツリン酸；カンプトテシン（合成類似体トポテカン (HYCAMTIN (登録商標))、CPT-11 (イリノテカン、CAMPTOSAR (登録商標))、アセチルカンプトテシン、スコボレクチン、9-アミノカンプトテシンを含む）；ブリオスタチン；カリストアチン；CC-1065（そのアドゼレシン、カルゼレシンおよびビゼレシン合成類似体を含む）；ポドフィロトキシン；ポドフィリン酸；テニポシド；クリプトフィシン（特にクリプトフィシン1およびクリプトフィシン8）；ドラスタチン；デュオカルマイシン（合成類似体、KW-2189およびCB1-TM1を含む）；エレウテロピン；パンクラチスタチン；サルコジクチン；スポンジスタチン；クロラムブシル、クロルナファジン、クロロホスファミド、エストラムスチン、イホスファミド、メクロレタミン、メクロレタミンオキシド塩酸塩、メルファラン、ノベンピチン、フェネステリン、プレドニムスチン、トロホスファミド、ウラシルマスタードなどのナイトロジェンマスタード；カルムスチン、クロロゾトシン、フォテムスチン、ロムスチン、ニムスチン、ラニムスチンなどのニトロソ尿素；エンジン系抗生物質（例えば、カリケアマイシン、特にカリケアマイシガンマ1 Iおよびカリケアマイシンオメガ I 1（例えば、Nico

10

20

30

40

50

Laouř, Angew. Chem Intl. Ed. Engl., 33:183-186 (1994)を参照されたい) ; 経口アルファ-4インテグリン阻害剤であるCDP323 ; ダイネマイシン (ダイネマイシンAを含む) ; エスペラマイシン ; ならびにネオカルジノスタチン発色団および関連する色素タンパク質エンジン抗生物質発色団)、アクラシノマイシン、アクチノマイシン、オースラマイシン、アザセリン、ブレオマイシン、カクチノマイシン、カラビシン、カルミノマイシン、カルジノフィリン、クロモマイシン、ダクチノマイシン、ダウノルビシン、デトルビシン、6-ジアゾ-5-オキソ-1-ノルロイシン、ドキシソルビシン (ADRIAMYCIN (登録商標)、モルホリノードキシソルビシン、シアノモルホリノードキシソルビシン、2-ピロリジン-ドキシソルビシン、ドキシソルビシンHCLリポソーム注射剤 (DOXIL (登録商標))、リポソームドキシソルビシンTLC D-99 (MYOCET (登録商標))、ペグ化リポソームドキシソルビシン (CAELYX (登録商標)) およびデオキシドキシソルビシンを含む)、エピルビシン、エソルビシン、イダルビシン、マルセロマイシン、マイトマイシン、例えばマイトマイシンC、ミコフェノール酸、ノガラマイシン、オリボマイシン、ペプロマイシン、ポルフィロマイシン、ピューロマイシン、クエラマイシン、ロドルビシン、ストレプトニグリン、ストレプトゾシン、ツベルシジン、ウベニメックス、ジノスタチン、ドキシソルビシンなどの抗生物質 ; メトトレキサート、ゲムシタビン (GEMZAR (登録商標))、テガフル (UFTORAL (登録商標))、カペシタビン (XELODA (登録商標))、エポチロン、および5-フルオロウラシル (5-FU) などの代謝拮抗剤 ; デノプテリン、メトトレキサート、プテロプテリン、トリメトレキサートなどの葉酸類似体 ; フルダラビン、6-メルカプトプリン、チアミプリン、チオグアニンなどのプリン類似体 ; アンシタビン、アザシチジン、6-アザウリジン、カルモフル、シタラビン、ジデオキシウリジン、ドキシフルリジン、エノシタビン、フロクスウリジンなどのピリミジン類似体 ; カルステロン、プロピオン酸ドロモスタノロン、エピチオスタノール、メピチオスタン、テストラクトンアンドロゲン ; アミノグルテチミド、ミトタン、トリロスタンなどの抗アドレナリン ; フロリン酸などの葉酸補充剤 ; アセグラトン ; アルドホスファミドグリコシド ; アミノレブリン酸 ; エニルラシル ; アムサクリン ; ベストラブシル ; ビサントレン ; エダトラキサート ; デフォファミン ; デメコルシン ; ジアジコン ; エルホルニチン ; 酢酸エリプチニウム ; エポチロン ; トグルシド ; 硝酸ガリウム ; ヒドロキシ尿素 ; レンチナン ; ロニダイニン ; メイタンシンおよびアンサミトシンなどのメイタンシノイド ; ミトグアゾン ; ミトキサントロン ; モビダンモル ; ニトレリン ; ペントスタチン ; フェナメット ; ピラルビシン ; ロソキサントロン ; 2-エチルヒドラジド ; プロカルバジン ; PSK (登録商標) 多糖複合体 (JHS天然物、Eugene、OR) ; ラゾキサン ; リゾキシン ; シゾフィラン ; スピロゲルマニウム ; テヌアゾン酸 ; トリアジコン ; 2, 2', 2'-トリクロロトリエチルアミン ; トリコテセン (特にT-2毒素、ベラクリンA、ロリジンAおよびアンギジン) ; ウレタン ; ビンデシン (ELDISINE (登録商標)、FILDESIN (登録商標)) ; ダカルバジン ; マンノムスチン ; ミトブロニトール ; ミトラクトール ; ピポブロマン ; ガシトシン ; アラビノシド ('Arac') ; チオテパ ; タキソイド、例えばパクリタキセル (TAXOL (登録商標))、パクリタキセルのアルブミン操作ナノ粒子製剤 (ABRAXANETM)、およびドセタキセル (TAXOTERE (登録商標)) ; クロランブシル ; 6-チオグアニン ; メルカプトプリン ; メトトレキサート ; シスプラチン、オキサリプラチン (例えば、エロキサチン (登録商標))、カルボプラチンなどの白金製剤 ; ビンブラスチン (VELBAN (登録商標))、ピンクリスチン (ONCOVIN (登録商標))、ビンデシン (ELDISINE (登録商標)、FILDESIN (登録商標))、およびビノレルビン (NAVELBINE (登録商標))を含む、チューブリン重合が微小管を形成するのを防ぐビンカ、エトポシド (VP-16) ; イホスファミド ; ミトキサントロン ; ロイコボリン ; ノバントロン ; エダトレキサート ; ダウノマイシン ; アミノプテリン ; イバンドロネート ; トポイソメラーゼ阻害剤RFS2000 ; ジフルオロメチルオルニチン (DMFO) ; レチノイン酸などのレチノイド、例えばベキサロテン (TARGRETIN (登録商標)) ; クロドロネート (例えば、BONEF

10

20

30

40

50

OS（登録商標）またはOSTAC（登録商標）、エチドロネート（DIDROCAL（登録商標）、NE-58095、ゾレドロネ酸／ゾレドロネート（ZOMETA（登録商標）、アレンドロネート（FOSAMAX（登録商標）、パミドロネート（AREDIA（登録商標）、チルドロネート（SKELID（登録商標）、またはリセドロネート（ACTONEL（登録商標））等のビスホスホネート；トロキサシタビン（a1, 3-ジオキサランヌクレオシドシトシン類似体）；アンチセンスオリゴヌクレオチド、特に、異常な細胞増殖に関わるシグナル伝達経路における遺伝子の発現を阻害するもの、例えば、PKC-α、Raf、H-Rasおよび上皮増殖因子受容体（EGFR）；THERATOP（登録商標）ワクチンおよび遺伝子治療ワクチンなどのワクチン、例えばALLOVECTIN（登録商標）ワクチン、LEUVECTIN（登録商標）ワクチンおよびVAXID（登録商標）ワクチン；トポイソメラーゼ1阻害剤（例えば、LURTOTECAN（登録商標））；rmRH（例えば、ABARELIX（登録商標））；BAY439006（ソラフェニブ；Bayer）；SU-11248（スニチニブ、SUTENT（登録商標）、Pfizer）；ペリホシン、COX-2阻害剤（例えば、セレコキシブまたはエトリコキシブ）、プロテオソーム阻害剤（例えば、PS341）；ボルテゾミブ（VELCADE（登録商標））；CCI-779；チピファルニブ（R11577）；オラフェニブ、ABT510；オブリメルセンナトリウム（GENASENSE（登録商標）、アンチセンスオリゴヌクレオチド）などのBcl-2阻害剤；ピキサントロン；EGFR阻害剤（以下の定義を参照）；チロシンキナーゼ阻害剤；セリントレオニンキナーゼ阻害剤、例えばラパマイシン（シロリムス、RAPAMUNE（登録商標））；ロンファルニブ（SCH6636, SARASARTM）などのファルネシルトランスフェラーゼ阻害剤；および上記のいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸または誘導体；ならびにシクロホスファミド、ドキシソルビシン、ビンクリスチンおよびプレドニゾロンの併用療法の略語であるCHOPなどの上記の2つ以上の組み合わせ；ならびに5-FUおよびロイコボリンと組み合わせたオキサリプラチン（DMFO）による治療レジメンの略語であるFOLFOXが挙げられる。

【0018】

本明細書で定義される化学治療剤は、がんの成長を促進し得るホルモンの効果を調節、軽減、遮断、または阻害するように作用する「抗ホルモン剤」または「内分泌治療薬」を含む。それらは、それら自体がホルモンであってもよく、タモキシフェン（NOLVADEX（登録商標））、4-ヒドロキシタモキシフェン、トレミフェン（FARESTON（登録商標））、イドキシフェン、ドロキシフェン、ラロキシフェン（EVIISTA（登録商標））、トリオキシフェン、ケオキシフェン、およびSERM3などの選択的エストロゲン受容体調節剤（SERM）を含む、混合アゴニスト／アンタゴニストプロファイルを有する抗エストロゲン；フルベストラント（FASLODEX（登録商標））、およびEM800（そのような薬剤は、エストロゲン受容体（ER）二量体化を遮断する、DNA結合を阻害する、ERターンオーバーを増加させる、および／またはERレベルを抑制する場合がある）などのアゴニスト特性を有しない純粋な抗エストロゲン；ホルメスタンおよびエキセメスタン（AROMASIN（登録商標））などのステロイド性アロマターゼ阻害剤、ならびにアナストラゾール（ARIMIDEX（登録商標））、レトロゾール（FEMARA（登録商標））、およびアミノグルテチミドなどの非ステロイド性アロマターゼ阻害剤を含むアロマターゼ阻害剤、ならびにボロゾール（RIVISOR（登録商標））、メゲストロールアセテート（MEGASE（登録商標））、ファドロゾール、および4（5）-イミダゾールを含む、他のアロマターゼ阻害剤；リュープロリド（LUPRON（登録商標））およびELIGARD（登録商標））、ゴセレリン、ブセレリン、およびトリプテレリン（tripterelin）を含む、黄体形成ホルモン放出ホルモンアゴニスト；メゲストロールアセテートおよびメドロキシプロゲステロンアセテートなどのプロゲステン、ジエチルスチルベストロールおよびプレマリンなどのエストロゲン、ならびにフルオキシメステロン、トランスレチオン酸（transretinoic acid）、およびフェンレチニドなどのアンドロゲン／レチノイドを含む、性ステロイド

10

20

30

40

50

；オナプリストン；抗プロゲステロン；エストロゲン受容体下方調節剤（ERD）；フルタミド、ニルタミド、およびビカルタミドなどの抗アンドロゲン；ならびに上記のうちのいずれかの薬学的に許容され得る塩、酸、または誘導体；ならびに上記のうちの2つ以上の組み合わせを含むが、これらに限定されない。

【0019】

本明細書で使用される場合、「処置」（およびその文法的な変形語、例えば、「処置する」または「処置すること」）は、処置される個体の本来の経過を変える試みにおける臨床的介入を指し、予防のために、または臨床病理の経過の間に行うことができる。処置の望ましい作用としては、疾患の発症または再発を予防すること、症状の軽減、疾患の直接的または間接的な病理学的帰結の縮小、転移を予防すること、疾患進行の速度を低下させること、病状の寛解または緩和、および緩解または予後の改善が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載する主題の化合物および組成物を使用して、疾患の進展を遅延させる、または、疾患の進行を遅延させる。一実施形態では、処置は予防のためだけに実施される。別の実施形態では、処置は、臨床病理の過程の間にのみ行われる（すなわち、予防のためではない）。別の実施形態では、処置は、臨床病理の経過中および予防のための両方で行われる。

10

【0020】

1つ以上の他の薬物と「同時に」投与される薬物は、同一治療サイクル中、1つ以上の他の薬物と同じ治療日に、および任意に、1つ以上の他の薬物と同じ時間に投与される。例えば、3週間毎に付与されるがん療法の場合、同時に投与される薬物はそれぞれ、3週間のサイクルの1日目に投与される。

20

【0021】

「有効」という用語は、意図した使用の文脈内で使用したときに、所望の治療または予防結果を達成する、化合物、組成物、または構成成分の量を説明するために使用される。有効という用語は、他の有効量または有効濃度の用語を包含し、治療有効量を含み、他の方法で本出願に記載または使用される。本明細書で使用される場合、「治療有効量」という用語は、そのような量を受けていない対応する対象と比較して、疾患、障害、もしくは副作用の治療、または疾患もしくは障害の進行速度の低下をもたらす任意の量を意味する。この用語はまた、その範囲内に、正常な生理学的機能を増強するのに有効な量を含む。治療に使用するために、治療有効量の本開示のVHLリガンド、ならびにその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩を生化学物質として投与し得る。加えて、有効成分は医薬組成物として提供され得る。

30

【0022】

本明細書で使用される場合、特許請求の範囲で他に定義されない限り、「必要に応じて」という用語は、続いて記載される事象（複数の場合がある）が発生してもしなくてもよいことを意味し、発生する事象（複数の場合がある）と発生しない事象（複数の場合がある）の両方を含む。

【0023】

本明細書で使用される場合、特に定義されない限り、「置換されていてもよい」、「置換されている」という語句またはそれらの変形は、1個以上の置換基、例えば、1、2、3、4または5個の置換基での複数の置換度を含む任意選択の置換を示す。この語句は、本明細書に記載および図示された置換と重複すると解釈されるべきではない。

40

【0024】

「医薬製剤」または「医薬組成物」という用語は、内部に含まれる活性成分の生物学的活性が有効になるような形態であり、かつ製剤が投与される対象が受け入れられない程度に毒性のいかなる成分も含まない調製物を指す。

【0025】

「薬学的に許容され得る賦形剤」とは、対象にとって無毒である活性成分以外の薬学的製剤中の成分を指す。薬学的に許容され得る賦形剤としては、緩衝剤、担体、安定剤または保存剤が挙げられるが、これらに限定されない。

50

【0026】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容され得る塩」という極は、分子の薬学的に許容され得る有機または無機塩を意味する。代表的な塩としては、硫酸塩、クエン酸塩、酢酸塩、シュウ酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、硝酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、イソニコチン酸塩、乳酸塩、サリチル酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、オレイン酸塩、タンニン酸塩、パントテン酸塩、酒石酸水素塩、アスコルビン酸塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、ゲンチジン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、グルクロン酸塩、糖酸塩、ギ酸塩、安息香酸塩、グルタミン酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびパモ酸塩（すなわち、1, 1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)）が挙げられるが、これらに限定されない。薬学的に許容され得る塩には、酢酸イオン、コハク酸イオンまたは他の対イオン等の、別の分子が含まれてもよい。対イオンは、親化合物の電荷を安定させる任意の有機または無機部位であってよい。さらに、薬学的に許容され得る塩は、その構造内に複数の荷電原子を有し得る。複数の荷電原子が薬学的に許容され得る塩の一部である場合、複数の対イオンを有し得る。したがって、薬学的に許容され得る塩は、1つまたは複数の荷電原子および／または1個以上の対イオンを有し得る。

10

【0027】

薬学的に許容されない他の塩は、本明細書に記載する化合物の調製において有用であり得、これらは、主題のさらなる態様を形成するものと考えられるべきである。シュウ酸塩またはトリフルオロ酢酸塩などのこれらの塩は、それ自体は薬学的に許容され得ないが、本明細書に記載の化合物およびそれらの薬学的に許容され得る塩を得る際の間体として有用な塩の調製に有用であり得る。

20

【0028】

「小分子」または「小分子化合物」は、一般に、サイズが約5キロダルトン(Kd)未満の有機分子を指す。いくつかの実施形態において、小分子は、約4Kd、3Kd、約2Kd、または約1Kd未満である。いくつかの実施形態では、小分子は、約800ダルトン(D)、約600D、約500D、約400D、約300D、約200D、または約100D未満である。いくつかの実施形態では、小分子は、約2000g/mol未満、約1500g/mol未満、約1000g/mol未満、約800g/mol未満、または約500g/mol未満である。いくつかの実施形態では、小分子は非ポリマーである。小分子は、タンパク質、ポリペプチド、オリゴペプチド、ペプチド、ポリヌクレオチド、オリゴヌクレオチド、多糖類、糖タンパク質、プロテオグリカンなどではない。小分子の誘導体とは、元の小分子と同じ構造コアを共有するが、元の小分子からの一連の化学反応によって調製できる分子を指す。

30

【0029】

用語「アルキル」とは、本明細書で使用する場合、1~12個の炭素原子(C₁-C₁₂)の任意の長さを有する、飽和直鎖または分枝鎖一価炭化水素ラジカルであって、アルキルラジカルが独立して、本明細書に記載する1つ以上の置換基で任意に置換され得る、炭化水素ラジカルである。他の実施形態では、アルキルラジカルは、1~8個の炭素原子(C₁-C₈)、または1~6個の炭素原子(C₁-C₆)、または1~4個の炭素原子(C₁-C₄)、または1~3個の炭素原子(C₁-C₃)である。アルキル基の例としては、メチル(Me、-CH₃)、エチル(Et、-CH₂CH₃)、1-プロピル(n-Pr、n-プロピル、-CH₂CH₂CH₃)、2-プロピル(i-Pr、i-プロピル、イソプロピル、-CH(CH₃)₂)、1-ブチル(n-Bu、n-ブチル、-CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-メチル-1-プロピル(i-Bu、i-ブチル、-CH₂CH(CH₃)₂)、2-ブチル(s-Bu、s-ブチル、-CH(CH₃)CH₂CH₃)、2-メチル-2-プロピル(t-Bu、t-ブチル、tert-ブチル、-C(CH₃)₃)、1-ペンチル(n-ペンチル、-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₃)、2-ペンチル(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、3-ペンチル(-CH(CH₂CH₃)₂)、2-メチル-2-ブチル(-C(CH₃)₂CH₂CH₃)、3-メチル-2-ブチル(-CH(CH₃)CH₂CH₂CH₃)、

40

50

3) $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ 、3-メチル-1-ブチル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-1-ブチル ($-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、1-ヘキシル ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、2-ヘキシル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-ヘキシル ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3)$)、2-メチル-2-ペンチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$)、3-メチル-2-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}_3$)、4-メチル-2-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3-メチル-3-ペンチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_2\text{CH}_3)_2$)、2-メチル-3-ペンチル ($-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、2,3-ジメチル-2-ブチル ($-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$)、3,3-ジメチル-2-ブチル ($-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{C}(\text{CH}_3)_3$)、1-ヘブチル、1-オクチルなど等が挙げられる。

10

【0030】

用語「アルキレン」とは、本明細書で使用する場合、1～12個の炭素原子 ($\text{C}_1 \sim \text{C}_{12}$) の任意の長さを有する、飽和直鎖または分枝鎖二価炭化水素ラジカルであって、アルキレンラジカルが独立して、本明細書に記載する1つ以上の置換基で任意に置換され得る、炭化水素ラジカルである。別の実施形態では、アルキレン基は、1～8個の炭素原子 ($\text{C}_1 - \text{C}_8$)、1～6個の炭素原子 ($\text{C}_1 - \text{C}_6$) または1～4個の炭素原子 ($\text{C}_1 - \text{C}_4$) である。アルキレン基の例としては、メチレン ($-\text{CH}_2-$)、エチレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$)、プロピレン ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$) などが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0031】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つの不飽和部位、即ち、炭素-炭素の sp^2 二重結合を有する、2～12個の炭素原子 ($\text{C}_2 \sim \text{C}_{12}$) の任意の長さの直鎖または分枝鎖一価炭化水素ラジカルであって、アルケニルラジカルが独立して、本明細書に記載する1つ以上の置換基で任意に置換され得、「cis」および「trans」配置、またはあるいは、「E」および「Z」配置を有するラジカルを含む、炭化水素ラジカルを意味する。例としては、エチレニルまたはビニル ($-\text{CH}=\text{CH}_2$)、アリル ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}_2$) などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0032】

「アルケニレン」という用語は、少なくとも1つの不飽和部位、即ち、炭素-炭素の sp^2 二重結合を有する、2～12個の炭素原子 ($\text{C}_2 \sim \text{C}_{12}$) の任意の長さの直鎖または分枝鎖二価炭化水素ラジカルであって、アルケニレンラジカルが独立して、本明細書に記載する1つ以上の置換基で任意に置換され得、「cis」および「trans」配置、またはあるいは、「E」および「Z」配置を有するラジカルを含む、炭化水素ラジカルを意味する。例としては、エチレンまたはビニレン ($-\text{CH}=\text{CH}-$)、アリル ($-\text{CH}_2\text{CH}=\text{CH}-$) などが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0033】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1つの不飽和部位、即ち、炭素-炭素の sp 三重結合を有する、2～12個の炭素原子 ($\text{C}_2 \sim \text{C}_{12}$) の任意の長さの直鎖または分枝一価炭化水素ラジカルであって、アルキニルラジカルが独立して、本明細書に記載する1つ以上の置換基で任意に置換されていることができる、炭化水素ラジカルを意味する。例としては、エチニル ($-\text{C}\equiv\text{CH}$)、プロピニル (プロパルギル、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CH}$) などが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0034】

「アルキニレン」という用語は、少なくとも1つの不飽和部位、即ち、炭素-炭素の sp 三重結合を有する、2～12個の炭素原子 ($\text{C}_2 \sim \text{C}_{12}$) の任意の長さの直鎖または分枝二価炭化水素ラジカルであって、アルキニレンラジカルが独立して、本明細書に記載する1つ以上の置換基で任意に置換され得る、炭化水素ラジカルを意味する。例としては、エチニレン ($-\text{C}\equiv\text{C}-$)、プロピニレン (プロパルギレン、 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$) などが挙げられるが、これらに限定されない。

50

【0035】

「炭素環」、「カルボシクリル」、「炭素環」および「シクロアルキル」という用語は、3～15個の炭素原子を有する一価の非芳香族の飽和または部分的に不飽和の環（ $C_3 - C_{15}$ ）を指す。そのような環は、単環式または多環式であり得、3～15個の炭素が単環式環に存在するか、または7～15個の炭素原子が多環式（例えば、二環式）環に存在する。7～12個の原子を有する二環式炭素環は、例えば、ビスクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]、もしくは[6, 6]系として配置することができ、9または10個の原子を有する二環式炭素環は、ビスクロ[5, 6]または[6, 6]系として、またはビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.2]オクタン、およびビスクロ[3.2.2]ノナン等の架橋系として配置し得る。全体的に完全に飽和または部分的に不飽和である多環式（例えば、二環式）環は、多環式環内の縮合環の1個以上が完全に不飽和である場合（すなわち、芳香族）を含む、用語「炭素環」、「カルボシクリル」、「炭素環」および「シクロアルキル」の定義に包含される。スピロ部分も本定義の範囲に含まれる。単環式炭素環の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、1-シクロペンター-1-エニル、1-シクロペンター-2-エニル、1-シクロペンター-3-エニル、シクロヘキシル、1-シクロヘキサ-1-エニル、1-シクロヘキサ-2-エニル、1-シクロヘキサ-3-エニル、シクロヘキサジエニル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、シクロドデシル、インデニル、インダニル、1, 2-ジヒドロナフタレン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。カルボシクリル基は、本明細書に記載される1つ以上の置換基で、独立して置換されていてもよい。

10

20

【0036】

「シクロアルキレン」という用語は、単環として3～12個の炭素原子（ $C_3 - C_{12}$ ）、または二環として7～12個の炭素原子を有する二価の非芳香族飽和または部分不飽和環を指す。7～12個の原子を有する二環式シクロアルキレンは、例えば、ビスクロ[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]または[6, 6]系として配置し得、9または10個の環原子を有する二環式シクロアルキレンは、ビスクロ[5, 6]または[6, 6]系として、またはビスクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスクロ[2.2.2]オクタンおよびビスクロ[3.2.2]ノナンなどの架橋系として配置し得る。スピロ部分も本定義の範囲に含まれる。単環式シクロアルキレンの例としては、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、1-シクロペンター-1-エニレン、1-シクロペンター-2-エニレン、1-シクロペンター-3-エニレン、シクロヘキシレン、1-シクロヘキサ-1-エニレン、1-シクロヘキサ-2-エニレン、1-シクロヘキサ-3-エニレン、シクロヘキサジエニレン、シクロヘプチレン、シクロオクチレン、シクロノニレン、シクロデシレン、シクロウンデシレン、シクロドデシレンなどが挙げられるが、これらに限定されない。シクロアルキレン基は、本明細書に記載される1個以上の置換基で独立して置換されていてもよい。

30

【0037】

「アリール」とは、親芳香環系の1個の炭素原子から1個の水素原子を取り除くことにより誘導される、6～20個の炭素原子（ $C_6 - C_{20}$ ）の一価の芳香族炭化水素ラジカルを意味する。いくつかのアリール基は、例示的な構造において「Ar」として表される。典型的なアリール基としては、ベンゼン（フェニル）、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピフェニルなどに由来する基が挙げられるが、これらに限定されない。アリール基は、任意に、本明細書に記載される1つ以上の置換基で、独立して置換されていてもよい。

40

【0038】

「アリーレン」は、親芳香環系の2個の炭素原子から2個の水素原子を除去することによって誘導される6～20個の炭素原子の二価の芳香族炭化水素ラジカル（ $C_6 - C_{20}$ ）を意味する。いくつかのアリーレン基は、例示的な構造において「Ar」として表される。アリーレンは、飽和、部分不飽和環、または芳香族炭素環式環に縮合した芳香環を含む

50

二環式ラジカルを含む。典型的なアリーレン基としては、ベンゼン（フェニレン）、置換ベンゼン、ナフタレン、アントラセン、ピフェニレン、インデニレン、インダニレン、1，2-ジヒドロナフタレン、1，2，3，4-テトラヒドロナフチル等に由来するラジカルが挙げられるが、これらに限定されない。アリーレン基は、任意に、本明細書に記載される1つ以上の置換基で置換されていてもよい。

【0039】

「複素環」、「ヘテロシクリル」、および「複素環」という用語は、本明細書では同じ意味で用いられ、少なくとも1個の環原子が、窒素、酸素、リンおよび硫黄から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子がCである、3～約20個の環原子の飽和または部分的な不飽和（すなわち、環内に1つ以上の二重および／または三重結合を有する）炭素環式ラジカルを意味し、1個以上の環原子が独立して、本明細書に記載する1種以上の置換基で置換されていてもよい。複素環は、3～7員環（2～6個の炭素原子ならびにN、O、P、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子）の単環または7～10員環（4～9個の炭素原子ならびにN、O、P、およびSから選択される1～6個のヘテロ原子）の二環、例えば、ピシクロ[4，5]、[5，5]、[5，6]、または[6，6]系であってよい。複素環は、Paquette, Leo A.; “Principles of Modern Heterocyclic Chemistry” (W. A. Benjamin, New York, 1968)、特に第1、3、4、6、7、および9章; “The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs” (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present)、特に第13、14、16、19、および28巻; ならびにJ. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566に記載されている。

「ヘテロシクリル」は、複素環ラジカルが、飽和、部分的に不飽和の環、または芳香族炭素環式もしくは複素環式環と縮合したラジカルも含む。複素環式環としては、例えば、モルホリン-4-イル、ピペリジン-1-イル、ピペラジニル、ピペラジン-4-イル-2-オン、ピペラジン-4-イル-3-オン、ピロリジン-1-イル、チオモルホリン-4-イル、S-ジオキソチオモルホリン-4-イル、アゾカン-1-イル、アゼチジン-1-イル、オクタヒドロピリド[1，2-a]ピラジン-2-イル、[1，4]ジアゼパン-1-イル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、ホモピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1，3-ジオキサラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリニルイミダゾリニル、イミダゾリニル、3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザピシクロ[4.1.0]ヘプタニル、アザピシクロ[2.2.2]ヘキサニル、3H-インドリルキノリジニル、およびN-ピリジルウレアが挙げられるが、これらに限定されない。スピロ部分も本定義の範囲に含まれる。2つの環原子がオキソ(=O)部分で置換された複素環式基の例は、ピリミジノニルおよび1，1-ジオキソチオモルホリニルである。本明細書における複素環基は、本明細書に記載される1個以上の置換基で、独立して置換されていてもよい。

【0040】

「ヘテロシクリレン」という用語は、少なくとも1個の環原子が窒素、酸素、リンおよび硫黄から選択されるヘテロ原子であり、残りの環原子がCであり、1個以上の環原子が、独立して本明細書に記載の1個以上の置換基で置換されていてもよい、3～約20個の環原子の二価の飽和または部分不飽和（すなわち、環内に1個以上の二重結合および／または三重結合を有する）炭素環式ラジカルを指す。ヘテロシクリレンは、3～7個の環員を有する単環（2～6個の炭素原子、ならびにN、O、PおよびSから選択される1～4個のヘテロ原子）または7～10個の環員を有する二環（4～9個の炭素原子、ならびに

N、O、PおよびSから選択される1～6個のヘテロ原子)であり得、例えば、ビシクロ [4, 5]、[5, 5]、[5, 6]または[6, 6]系であり得る。複素環は、Paquette, Leo A.; "Principles of Modern Heterocyclic Chemistry" (W. A. Benjamin, New York, 1968)、特に第1、3、4、6、7、および9章; "The Chemistry of Heterocyclic Compounds, A series of Monographs" (John Wiley & Sons, New York, 1950 to present)、特に第13、14、16、19、および28巻; ならびにJ. Am. Chem. Soc. (1960) 82: 5566に記載されている。また、「ヘテロシクリレン」としては、複素環ラジカルが飽和、部分不飽和環、または芳香族炭素環式もしくは複素環式環と縮合している二価ラジカルが挙げられる。ヘテロシクリレンの例としては、モルホリン-4-イレン、ピペリジン-1-イレン、ピペラジニレン、ピペラジン-4-イレン-2-オン、ピペラジン-4-イレン-3-オン、ピロリジン-1-イレン、チオモルホリン-4-イレン、S-ジオキソチオモルホリン-4-イレン、アゾカン-1-イレン、アゼチジン-1-イレン、オクタヒドロピリド [1, 2-a] ピラジン-2-イレン、[1, 4] ジアゼパン-1-イレン、ピロリジニレン、テトラヒドロフラニレン、ジヒドロフラニレン、テトラヒドロチエニレン、テトラヒドロピラニレン、ジヒドロピラニレン、テトラヒドロチオピラニレン、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニレン、ピペラジニレン、ホモピペラジニレン、アゼチジニレン、オキセタニレン、チエタニレン、ホモピペリジニレン、オキセパニレン、チエパニレン、オキサゼピニレン、ジアゼピニレン、チアゼピニレン、2-ピロリニレン、3-ピロリニレン、インドリニレン、2H-ピラニレン、4H-ピラニレン、ジオキサニレン、1, 3-ジオキソラニレン、ピラゾリニレン、ジチアニレン、ジチオラニレン、ジヒドロピラニレン、ジヒドロチエニレン、ジヒドロフラニレン、ピラゾリジニルイミダゾリニレン、イミダゾリジニレン、3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサニレン、3-アザビシクロ [4. 1. 0] ヘプタニレン、アザビシクロ [2. 2. 2] ヘキサニレン、3H-インドリルキノリジニルおよびN-ピリジニル尿素が挙げられるが、これらに限定されない。スピロ部分も本定義の範囲に含まれる。2個の環原子がオキソ(=O)部分で置換されているヘテロシクリレン基の例は、ピリミジニレンおよび1, 1-ジオキソチオモルホリニレンである。本明細書のヘテロシクリレン基は、独立して、本明細書に記載の1個以上の置換基で置換されていてもよい。

【0041】

「ヘテロアリール」という用語は、5、6、または7員環の一価の芳香族ラジカルを指し、窒素、酸素、および硫黄から独立して選択される1つ以上のヘテロ原子を含む5～20個の原子の縮合環系(その少なくとも1つは芳香族である)を含む。ヘテロアリール基の例は、ピリジニル(例えば2-ヒドロキシピリジニルを含む)、イミダゾリル、イミダゾピリジニル、1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン、ピリミジニル(例えば4-ヒドロキシピリミジニルを含む)、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソキサゾリル、チアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、インドリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、およびフロピリジニルである。ヘテロアリール基は、本明細書に記載される1つ以上の置換基で、独立して置換されていてもよい。

【0042】

「ヘテロアリーレン」という用語は、5、6または7員環の二価の芳香族ラジカルを指し、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1個以上のヘテロ原子を含む、5～2

10

20

30

40

50

0 原子の縮合環系（少なくとも 1 個は芳香族である）が挙げられる。ヘテロアリーレン基の例は、ピリジニレン（例えば、2-ヒドロキシピリジニレンを含む）、イミダゾリレン、イミダゾピリジニレン、1-メチル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール、[1, 2, 4]トリアゾロ[1, 5-a]ピリジン、ピリミジニレン（例えば、4-ヒドロキシピリミジニレンを含む）、ピラゾリレン、トリアゾリレン、ピラジニレン、テトラゾリレン、フリレン、チエニレン、イソオキサゾリレン、チアゾリレン、オキサジアゾリレン、オキサゾリレン、イソチアゾリレン、ピロリレン、キノリニレン、イソキノリニレン、テトラヒドロイソキノリニレン、インドリレン、ベンズイミダゾリレン、ベンゾフラニレン、シンノリニレン、インダゾリレン、インドリジニレン、フタラジニレン、ピリダジニレン、トリアジニレン、イソインドリレン、プテリジニレン、プリニレン、オキサジアゾリレン、チアジアゾリレン、チアジアゾリレン、フラザニレン、ベンゾフラザニレン、ベンゾチオフエニレン、ベンゾチアゾリレン、ベンゾオキサゾリレン、キナゾリニレン、キノキサリニレン、ナフチリジニレン、およびフロピリジニレンである。ヘテロアリーレン基は、独立して、本明細書に記載の 1 個以上の置換基で置換されていてもよい。

【0043】

複素環またはヘテロアリール基は、可能であれば、炭素（炭素結合した）または窒素（窒素結合した）結合してもよい。例として、限定されないが、炭素結合した複素環またはヘテロアリールは、ピリジンの 2、3、4、5、もしくは 6 位、ピリダジンの 3、4、5、もしくは 6 位、ピリミジンの 2、4、5、もしくは 6 位、ピラジンの 2、3、5、もしくは 6 位、フラン、テトラヒドロフラン、チオフラン、チオフエン、ピロール、もしくはテトラヒドロピロールの 2、3、4、もしくは 5 位、オキサゾール、イミダゾール、もしくはチアゾールの 2、4、もしくは 5 位、イソキサゾール、ピラゾール、もしくはイソチアゾールの 3、4、もしくは 5 位、アジリジンの 2 もしくは 3 位、アゼチジンの 2、3、もしくは 4 位、キノリンの 2、3、4、5、6、7、もしくは 8 位、またはイソキノリンの 1、3、4、5、6、7、もしくは 8 位で結合される。

【0044】

例として、限定されないが、窒素結合した複素環またはヘテロアリールは、アジリジン、アゼチジン、ピロール、ピロリジン、2-ピロリン、3-ピロリン、イミダゾール、イミダゾリジン、2-イミダゾリン、3-イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、2-ピラゾリン、3-ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドール、インドリン、1H-インダゾールの 1 位、イソインドールまたはイソインドリンの 2 位、モルホリンの 4 位、およびカルバゾールまたはβ-カルボリンの 9 位で結合される。

【0045】

「アシル」という用語は、置換および非置換アシルの両方を指す。特定の実施形態では、「アシル」は $-C(O)-R^{16}$ であり得、式中、 R^{16} は、置換または非置換アルキル、置換または非置換アルケニル、置換または非置換アルキニル、置換または非置換シクロアルキル、置換または非置換アリール、置換または非置換ヘテロアリール、および置換または非置換ヘテロシクリルからなる群から選択される。特定の実施形態では、それは置換 C_1-C_3 アルキルである。

【0046】

「オキソ」という用語は、 $=O$ を意味する。

【0047】

本明細書で提供される場合、実線で描かれ、中心に標識（例えば

【化 3】



）を有する閉じた円を含む記号は、環部分を表し、特に指示しない限り、環部分は、任意の適切な数および種類の環状原子を含み得る。例えば、環部分は、任意の適切な数および種類の環状原子を含む、本明細書で定義されるシクロアルキル部分、アリール部分、ヘテ

ロシクリル部分、またはヘテロアリール部分を含み得るが、これらに限定されない。そのような記号は、「環」という用語と交換可能に使用され得る。例示として、記号「

【化4】



」および用語「環X」は交換可能であり、両者とも環部分Xを指し、特に指示しない限り、環部分Xは任意の適切な数および種類の環状原子を含んでいてもよい。

【0048】

「キラル」という用語は、鏡像パートナーの重ね合わせできない特性を有する分子を指し、一方で「アキラル」という用語は、それらの鏡像パートナーと重ね合わせできる分子を指す。

10

【0049】

「立体異性体」という用語は、同一の化学構成を有するが、空間内の原子または基の配置に関して異なる、化合物を指す。

【0050】

「ジアステレオマー」は、2つ以上のキラル性の中心を有し、それらの分子が互いの鏡像でない、立体異性体を指す。ジアステレオマーは、例えば、融点、沸点、スペクトル特性、および反応性等の異なる物理特性を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動法およびクロマトグラフィーなどの高分解能分析手順の下で分離されてもよい。

20

【0051】

「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせできない鏡像である、化合物の2つの立体異性体を指す。

【0052】

本明細書で使用される立体化学的な定義および慣例は、一般的にS. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; および Eliel, E. and Wilen, S., Stereochemistry of Organic Compounds (1994) John Wiley & Sons, Inc., New Yorkに従う。多くの有機化合物が光学的に活性な形態で存在し、すなわち、それらは面偏光の面を回転させる能力を有する。光学的に活性な化合物の記載において、その1つまたは複数のキラル中心の周りでの分子の絶対配置を表すために、接頭語DおよびL、またはRおよびSが使用される。接頭語dとしまたは(+)と(-)は、化合物による平面偏光の回転の符号を表すために使用され、(-)またはlはその化合物が左旋性であることを意味する。接頭語(+)またはdを有する化合物は、右旋性である。所与の化学構造において、これらの立体異性体は、互いの鏡像であることを除いて同一である。また、特定の立体異性体はエナンチオマーと呼ばれることもあり、そのような異性体の混合物をしばしばエナンチオマー混合物と呼ぶこともある。エナンチオマーの50:50混合物は、ラセミ混合物またはラセミ体と称され、これは、化学反応または方法において立体選択または立体特異性がなかった場合に生じ得る。用語「ラセミ混合物」および「ラセミ体」は、2つのエナンチオマー種の等モル混合物を指し、光学活性がないものをいう。

30

40

【0053】

「同時投与」および「同時投与すること」または「併用療法」という擁護は、治療薬が、好ましくは有効量で、同時にある程度患者内に存在する限り、同時投与(2つ以上の治療薬の同時での投与)、および、時間差投与(ある追加の治療薬または剤の投与時間とは異なる時間での、1つ以上の治療薬の投与)の両方を意味する。ある種の好ましい態様において、本明細書に記載する本化合物の1つ以上は、特に抗がん剤を含む、少なくとも1つの追加の生物活性剤と組み合わせて、同時投与される。特に好ましい態様において、化合物を同時投与することにより、抗がん活性を含む、相乗活性および／または治療法がも

50

たらされる。

【0054】

本明細書で使用する場合、用語「化合物」は、特に断りのない限り、本明細書で開示するあらゆる具体的な化学化合物を意味し、互変異性体、位置異性体、幾何異性体、ならびに、適用できる場合、その光学異性体（エナンチオマー）および他の立体異性体（ジアステレオマー）を含む、立体異性体、ならびに、文脈において適用できる場合、その薬学的に許容され得る塩および誘導体（プロドラッグ形態を含む）を含む。文脈での使用において、用語「化合物」は一般に、単一の化合物を意味するが、立体異性体、位置異性体、および／または光学異性体（ラセミ混合物を含む）などの他の化合物、ならびに、開示した化合物の特定のエナンチオマーまたはエナンチオ濃縮混合物もまた含むことができる。この用語はまた、文脈内で、化合物を投与し、活性部位に送達するのを容易にするために修飾された、化合物のプロドラッグ形態も意味する。本化合物の説明において、とりわけ、本化合物と関連する多数の置換基および変数が記載されることに留意されたい。本明細書に記載する分子は、概して以下で説明されるように、安定した化合物であることが、当業者により理解される。結合

10

【化5】



が示されるとき、二重結合と単結合の両方が、示される化合物の文脈内で提示される。交差二重結合（

20

【化6】



）が示されている場合、EおよびZ配置は、いずれも示されている化合物の文脈内で表され；E異性体もしくはZ異性体、またはE異性体およびZ異性体の両方の混合物を含んでいてもよい。

【0055】

文脈がそうでないことを示さない限り、一般に交換可能に使用される「VCB E3 ユビキチンリガーゼ」、「フォンヒッペル・リンダウ（またはVHL）E3 ユビキチンリガーゼ」、「VHL」または「ユビキチンリガーゼ」という用語は、本明細書に記載のユビキチンリガーゼ部分の標的酵素結合部位を記載するために使用される。VCB E3は、E2 ユビキチン結合酵素と組み合わせて、標的タンパク質上のリジンへのユビキチンの結合を引き起こすタンパク質であり；E3 ユビキチンリガーゼは、プロテアソームによる分解のために特定のタンパク質基質を標的とする。したがって、E3 ユビキチンリガーゼは単独で、またはE2 ユビキチン結合酵素と複合体を形成して、ユビキチンの標的タンパク質への転移に関与する。一般に、ユビキチンリガーゼは、2番目のユビキチンが最初のユビキチンに結合し、3番目は2番目に接続され、以下同様に続く、ポリユビキチン化に関与している。ポリユビキチン化は、タンパク質にプロテアソームによる分解のための標識を付する。しかしながら、モノユビキチン化に限定されるいくつかのユビキチン化イベントがあり、単一のユビキチンのみがユビキチンリガーゼによって基質分子に付加される。モノユビキチン化タンパク質は、分解のためにプロテアソームに標的化されないが、代わりに、例えばユビキチンに結合し得るドメインを有する他のタンパク質に結合することによって、それらの細胞の位置または機能に変化し得る。さらに複雑なことには、ユビキチンの種々のリジンをE3によって標的化して鎖を作成し得る。最も一般的なリジンは、ユビキチン鎖上のLys 48である。これは、プロテアソームによって認識されるポリユビキチンを作製するために使用される。

30

40

【0056】

本明細書で 사용되는場合、E3 VHL ユビキチンリガーゼまたはその成分に結合する部分は、VHL リガンドと呼ばれる。

50

【0057】

本明細書に開示される特定の実施形態では、特定の基（例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル）は「置換されている」と記載される。いくつかのそのような実施形態では、「置換」基は、本明細書で示されるように、1、2、3、4、5個、またはそれ以上の置換基で置換されてよい。特定の実施形態では、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、ハロ（すなわち、ハロゲン）、ハロアルキル、オキソ、OH、CN、 $-O-$ アルキル、 $S-$ アルキル、 $NH-$ アルキル、 N （アルキル）₂、 $O-$ シクロアルキル、 $S-$ シクロアルキル、 $NH-$ シクロアルキル、 N （シクロアルキル）₂、 N （シクロアルキル）（アルキル）、 NH_2 、SH、 SO_2- アルキル、 $P(O)(O-アルキル)(アルキル)$ 、 $P(O)(O-アルキル)_2$ 、 $Si(OH)_3$ 、 $Si(アルキル)_3$ 、 $Si(OH)(アルキル)_2$ 、 $CO-$ アルキル、 CO_2H 、 NO_2 、 SF_5 、 SO_2NH- アルキル、 $SO_2N(アルキル)_2$ 、 $SONH-$ アルキル、 $SON(アルキル)_2$ 、 $CONH-$ アルキル、 $CON(アルキル)_2$ 、 $N(アルキル)CONH(アルキル)$ 、 $N(アルキル)CON(アルキル)_2$ 、 $NHCONH(アルキル)$ 、 $NHCON(アルキル)_2$ 、 $NHCONH_2$ 、 $N(アルキル)SO_2NH(アルキル)$ 、 $N(アルキル)SO_2N(アルキル)_2$ 、 $NHSO_2NH(アルキル)$ 、 $NHSO_2N(アルキル)_2$ 、および $NHSO_2NH_2$ から選択されるが、これらに限定されない1個以上の置換基で置換されていてもよい。

【0058】

さらに追加の定義および略語を、本明細書の他の場所で提供する。

【0059】

ある範囲の値を提供する場合、文脈が別様に明確に示す場合（例えば、多数の炭素原子を含有する基の場合であって、その範囲内に収まる各炭素数が提供される場合）を除いて、下限値の単位の10分の1までの、その範囲の上限と下限の間の各中間値、および、その述べられた範囲における、任意の他の記載値または中間値が、本開示の中に包含されることが理解される。これらのより小さい範囲の上限および下限が、より小さい範囲に独立して含まれ得ることも、記載された範囲内のいずれかの特に除外された限界に従うことを条件として、本開示に包含される。記載された範囲が限界の一方または両方を含む場合、それら包含される限界のいずれかまたは両方を除いた範囲もまた、本開示に含まれる。

【0060】

本明細書、および添付の特許請求の範囲で使用される冠詞「a」および「an」は、本明細書において、文脈が別様に明確に示さない限り、冠詞の文法上の目的語の1つまたは2つ以上（即ち、少なくとも1つ）を意味するように使用される。例として、「要素（「element」）」は、1つの要素または2つ以上の要素を意味する。

【0061】

特許請求の範囲では、上述の明細書と同様に、「含む（comprising／including）」、「有する（carrying／having）」、「含有する」、「伴う」、「保持する」、「で構成される」などの移行句はオープンエンドであるとして、即ち、それらを含むがそれらに限定されないことを意味するものとして理解されなければならない。移行句「からなる」および「から本質的になる」のみが、United States Patent Office Manual of Patent Examining Procedures, Section 2111.03に説明されているように、それぞれ、クローズド、またはセミクローズドの移行句でなければならない。

【0062】

本明細書の明細書および特許請求の範囲で使用される場合、1つ以上の要素の列挙に関連する「少なくとも1つ」という句は、要素の列挙の中の、いずれかまたはより多くの要素から選択される少なくとも1つの要素を意味すると理解されるべきであるが、必ずしも要素の列挙内に具体的に列挙されているありとあらゆる要素の少なくとも1つを含むわけ

ではなく、要素の列挙内の、要素のいずれかの組み合わせを除外するものではない。この定義はまた、「少なくとも1つ」という句が参照する要素のリスト内で具体的に特定される要素以外の要素が、具体的に特定されるそれらの要素に関連するかどうかにかかわらず、任意に存在し得ることを可能にする。したがって、非限定的な例として、「AおよびBの少なくとも1つ」（または、同等に、「AまたはBの少なくとも1つ」、または同等に「Aおよび／またはBの少なくとも1つ」）は、一実施形態では、Bが存在せず（かつ必要に応じてB以外の要素を含んで）、必要に応じて2つ以上を含む少なくとも1つのAを指すことができ；別の実施形態では、Aが存在せず（かつ必要に応じてA以外の要素を含んで）、必要に応じて2つ以上を含む少なくとも1つのBを指すことができ；さらに別の実施形態では、必要に応じて2つ以上を含む少なくとも1つのA、および必要に応じて2つ以上を含む少なくとも1つのB（かつ必要に応じて他の要素を含んでいる）を指すことができる；などである。

10

【0063】

2つ以上の工程または行為を含む、本明細書に記載する特定の方法において、その方法の工程または行為の順序は、文脈が別様に示さない限り、当該方法の工程または行為が記載される順序に必ずしも限定されないこともまた理解されるべきである。

【0064】

II. 化合物

E3ユビキチンリガーゼ（そのうち600以上がヒトで知られている）は、ユビキチン化の基質特異性を付与する。これらのリガーゼに結合する既知のリガンドが存在する。E3ユビキチンリガーゼ結合基（E3LB）は、E3ユビキチンリガーゼに結合し得るペプチドまたは小分子である。

20

【0065】

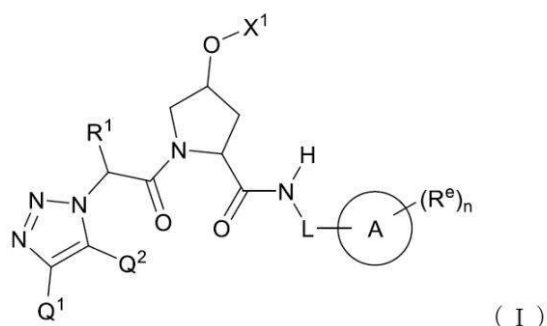
特定のE3ユビキチンリガーゼはフォンヒッペル・リンドウ（VHL）腫瘍抑制因子であり、E3リガーゼ複合体VCBの基質認識サブユニットであり、エロンギンBおよびCと、Cu12とRbx1とから構成されている。VHLの主要な基質は、低酸素誘導因子I α （HIF-I α ）であり、これは、低酸素レベルに応答して血管新生促進増殖因子VEGFおよび赤血球誘導サイトカインエリスロポエチンなどの遺伝子をアップレギュレートする転写因子である。

【0066】

一実施形態では、式（I）

30

【化7】



40

の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩であって、式中、

X¹は、各存在において独立して、H、C₁₋₁₂アルキル、または-C(O)-C₁₋₁₂アルキルであり；

R¹は、各存在において独立して、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₃₋₁₅シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルであり；

R¹のC₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₃₋₁₅シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルは、独立して、1個以上のC₁₋₁₂ア

50

ルキル、 C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよく；

Lは、各存在において独立して、存在しないか、または C_{1-12} アルキレンであり、Lの C_{1-12} アルキレンは、独立して、1個以上の R^t で置換されていてもよく、 R^t は、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-12} アルキルは、1個以上のハロでさらに置換されていてもよく；

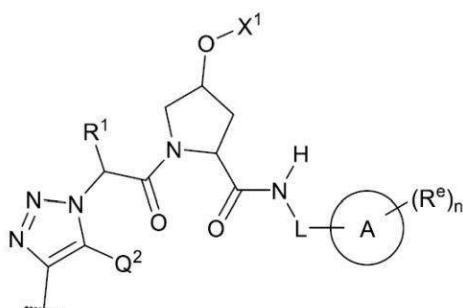
環Aは、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールまたは C_{7-15} シクロアルキルであり；

R^e は、各存在において独立して、ハロ、 C_{6-20} アリールまたは5～20員ヘテロアリールであり、 R^e の C_{6-20} アリールまたは5～20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキルまたはハロで置換されていてもよく；

nは、各存在において独立して、0、1、2、3、4または5であり；

Q^1 および Q^2 は、互いに独立に、かつ各存在において独立して、H、ハロ、シアノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-O(R^a)$ または $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ であり、 R^a 、 R^b および R^c が、それぞれ独立に、Hまたは C_{1-12} アルキルであり、

Q^1 または Q^2 の C_{1-12} アルキルまたは C_{3-15} シクロアルキルは、独立して、1個以上の R^q で置換されていてもよく、 R^q は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-20} アリール、 C_{1-12} アルコキシ、または



であり、 R^q の C_{1-12} アルキルまたは C_{1-12} アルコキシは、独立して、1個以上のハロまたは $-NHC(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよく、

または、 Q^1 および Q^2 は、それらが結合している原子と一緒に、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5～20員ヘテロアリールを形成し、

Q^1 および Q^2 によって形成された C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5～20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上の R^s で置換されていてもよく、 R^s は、OH、シアノ、ハロゲン、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2C_{1-12}$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、または C_{1-12} アルキルであり、 R^s の C_{1-12} アルキルは、1個以上のハロ、シアノ、またはOHでさらに置換されていてもよい、化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、本明細書で提供される。

【0067】

いくつかの実施形態では、Lが、各存在において独立して、存在しない、式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、本明細書で提供される。

【0068】

他の実施形態では、Lが、各存在において独立して、 C_{1-12} アルキレンであり、Lの C_{1-12} アルキレンは、独立して、1個以上の R^t で置換されていてもよく、 R^t が、独

立して、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-12} アルキルは、独立して、1個以上のハロでさらに置換されていてもよい式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、本明細書で提供される。特定の実施形態では、Lは、各存在において独立して、 C_{1-6} アルキレンであり、Lの C_{1-6} アルキレンは、独立して、1個以上の R^t で置換されていてもよく、 R^t は、独立して、 C_{1-6} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-6} アルキルは、独立して、1個以上のハロでさらに置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Lは、各存在において独立して、 C_{1-3} アルキレンであり、Lの C_{1-3} アルキレンは、独立して、1個以上の R^t で置換されていてもよく、 R^t は、独立して、 C_{1-6} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-6} アルキルは、独立して、1個以上のハロでさらに置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Lは、各存在において独立して、エチレンであり、Lのエチレンは、独立して、1個以上の R^t で置換されていてもよく、 R^t は、独立して、 C_{1-6} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-6} アルキルは、独立して、1個以上のハロでさらに置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Lは、各存在において独立して、メチレンであり、Lのメチレンは、独立して、1個以上の R^t で置換されていてもよく、 R^t は、独立して、 C_{1-6} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-6} アルキルは、独立して、1個以上のハロでさらに置換されていてもよい。

【0069】

他の実施形態では、Lが、各存在において独立して、非置換エチレンである、式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。特定の実施形態では、Lは、各存在において独立して、エチレンであり、Lのエチレンは、独立して、1個の R^t で置換されており、 R^t は、独立して、 C_{1-6} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-6} アルキルは、独立して、1個以上のハロでさらに置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Lは、各存在において独立して、エチレンであり、Lのエチレンは、1個の $-C(O)NH_2$ で置換されている。

【0070】

特定の実施形態では、Lが、各存在において独立して、非置換メチレンである、式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。特定の実施形態では、Lは、各存在において独立して、メチレンであり、Lのメチレンは、1個の R^t で置換されており、 R^t は、独立して、 C_{1-6} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-6} アルキルは、独立して、1個以上のハロでさらに置換されていてもよい。特定の実施形態では、Lは、各存在において独立して、メチレンであり、Lのメチレンは、1個の C_{1-6} アルキルで置換されている。いくつかの実施形態では、Lは、各存在において独立して、メチレンであり、Lのメチレンはメチルで置換されている。他の実施形態では、Lは、各存在において独立して、メチレンであり、Lのメチレンは、 $-CF_3$ で置換されている。

【0071】

いくつかの実施形態では、環Aが、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールである、式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。特定の実施形態では、環Aは、各存在において独立して、 C_{6-16} アリールである。さらに他の実施形態では、環Aは、各存在において独立して、 C_{6-12} アリールである。いくつかの実施形態では、環Aは、各存在において独立して、 C_{6-10} アリールである。他の実施形態では、環Aは、各存在において独立して、 C_{6-8} アリールである。特定の実施形態では、環Aは、各存在において独立して、フェニルである。

【0072】

他の実施形態では、環Aが、各存在において独立して、 C_{7-15} シクロアルキルである、式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれか

10

20

30

40

50

の薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、環 A は、各存在において独立して、 C_{7-12} シクロアルキルである。他の実施形態では、環 A は、各存在において独立して、 C_{7-10} シクロアルキルである。特定の実施形態では、環 A は、各存在において独立して、 C_{7-8} シクロアルキルである。いくつかの実施形態では、環 A は、各存在において独立して、 C_{10-15} シクロアルキルである。特定の実施形態では、環 A は、各存在において独立して、 C_{12-15} シクロアルキルである。

【0073】

いくつかの実施形態では、n は、各存在において独立して、0、1、2、3、4 または 5 である。他の実施形態では、n は、各存在において独立して、0、1、2、3 または 4 である。他の実施形態では、n は、各存在において独立して、0、1、2 または 3 である。他の実施形態では、n は、各存在において独立して、0、1 または 2 である。他の実施形態では、n は、各存在において独立して、0 または 1 である。いくつかの実施形態では、n は、各存在において独立して、2 である。他の実施形態では、n は、各存在において独立して、1 である。特定の実施形態では、n は、各存在において独立して、0 である。

【0074】

いくつかの実施形態では、 R^e が、各存在において独立して、ハロ、 C_{6-20} アリール、または 5～20 員ヘテロアリールであり、 R^e の C_{6-20} アリールまたは 5～20 員ヘテロアリールが、独立して、1 個以上の C_{1-12} アルキルまたはハロで置換されていてもよい、式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。

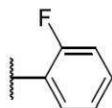
【0075】

いくつかの実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、ハロである。特定の実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、ハロであり、ハロは独立して、フルオロまたはクロロである。いくつかの実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、ハロであり、ハロはクロロである。

【0076】

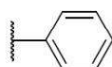
他の実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールであり、 R^e の C_{6-20} アリールは、独立して、1 個以上の C_{1-12} アルキルまたはハロで置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、非置換 C_{6-20} アリールである。他の実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールであり、 R^e の C_{6-20} アリールは、独立して、1 個以上のハロで置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールであり、 R^e の C_{6-20} アリールは、独立して、1 個以上のハロで置換されていてもよく、ハロはフルオロである。いくつかの実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、

【化9】



である。他の実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、

【化10】



である。

【0077】

特定の実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、5～20 員ヘテロアリールであり、 R^e の 5～20 員ヘテロアリールは、独立して、1 個以上の C_{1-12} アルキルまたはハロで置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、5～20 員ヘテロアリールであり、 R^e の 5～20 員ヘテロアリールは、独立して

、1個以上の C_{1-12} アルキルで置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、5～20員ヘテロアリールであり、 R^e の5～20員ヘテロアリールは、独立して、1、2、3または4個の環状ヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、 R^e の5～20員ヘテロアリールは、独立して、1個または2個の環状ヘテロ原子を含む。他の実施形態では、 R^e の5～20員ヘテロアリールは、独立して、2個の環状ヘテロ原子を含む。さらに他の実施形態では、 R^e の5～20員ヘテロアリールは、独立して、1個の環状ヘテロ原子を含む。

【0078】

いくつかの実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、5～20員ヘテロアリールであり、 R^e の5～20員ヘテロアリールは、独立して、N、SおよびOからなる群から独立して選択される1、2、3または4個の環状ヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、1、2、3または4個のヘテロ原子は全て同じヘテロ原子である。他の実施形態では、1、2、3または4個のヘテロ原子は、異なるヘテロ原子の組み合わせを含む。いくつかの実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、5～20員ヘテロアリールであり、 R^e の5～20員ヘテロアリールは独立して、5～16員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、5～12員ヘテロアリールである。他の実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、5～10員ヘテロアリールである。さらに他の実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、5～7員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、5～6員ヘテロアリールである。他の実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、6員ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、5員ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、チアゾリルであり、 R^e のチアゾリルは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキルまたはハロで置換されていてもよい。特定の実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、チアゾリルであり、 R^e のチアゾリルは、独立して、1個以上の C_{1-6} アルキルで置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、チアゾリルであり、 R^e のチアゾリルは、独立して、1個以上のメチルで置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 R^e は、各存在において独立して、

【化11】



である。

【0079】

いくつかの実施形態では、Lが、各存在において独立して、 C_{1-12} アルキレンであり、Lの C_{1-12} アルキレンが、独立して、1個以上の R^t で置換されていてもよく、 R^t が、独立して、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-12} アルキルが、独立して、1個以上のハロでさらに置換されていてもよく、環Aは、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールである、式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。他の実施形態では、Lは、各存在において独立して、 C_{1-6} アルキレンであり、Lの C_{1-6} アルキレンは、独立して、1個以上の R^t で置換されていてもよく、 R^t は、独立して、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-12} アルキルは、独立して、1個以上のハロでさらに置換されていてもよく、環Aは、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールである。いくつかの実施形態では、Lは、各存在において独立して、 C_{1-6} アルキレンであり、Lの C_{1-6} アルキレンは、独立して、1個以上の R^t で置換されていてもよく、 R^t は、独立して、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-12} アルキルは、独立して、1個以上のハロでさらに置換されていてもよく、環Aは、各存在において独立して、フェニルである。

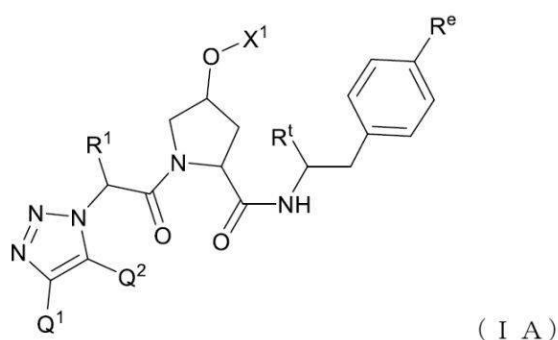
【0080】

他の実施形態では、Lは、各存在において独立して、エチレンであり、Lのエチレンは、独立して、1個以上の R^t で置換されていてもよく、 R^t は、独立して、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-12} アルキルは、独立して、1個以上のハ口でさらに置換されていてもよく、環Aは、各存在において独立して、フェニルである。いくつかの実施形態では、Lが、各存在において独立して、 C_{1-12} アルキレンであり、Lの C_{1-12} アルキレンが、独立して、1個以上の R^t で置換されていてもよく、 R^t が、独立して、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-12} アルキルが、独立して、1個以上のハ口でさらに置換されていてもよく、環Aが、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールであり、nが、各存在において独立して、1であり、 R^e が、各存在において独立して、5～20員ヘテロアリールであり、 R^e の5～20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキルまたはハ口で置換されていてもよい、式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。特定の実施形態では、Lは、各存在において独立して、 C_{1-6} アルキレンであり、Lの C_{1-6} アルキレンは、独立して、1個以上の R^t で置換されていてもよく、 R^t は、独立して、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-12} アルキルは、独立して、1個以上のハ口でさらに置換されていてもよく、環Aは、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールであり、nは、各存在において独立して、1であり、 R^e は、各存在において独立して、5～20員ヘテロアリールであり、 R^e の5～20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキルまたはハ口で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、Lは、各存在において独立して、 C_{1-6} アルキレンであり、Lの C_{1-6} アルキレンは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキルで置換されていてもよく、環Aは、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールであり、nは、各存在において独立して、1であり、 R^e は、各存在において独立して、5～20員ヘテロアリールであり、 R^e の5～20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキルで置換されていてもよい。

【0081】

特定の実施形態では、式(I)の化合物が、式(IA)

【化12】



の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩であって、式中、

X^1 は、各存在において独立して、H、 C_{1-12} アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルであり；

R^1 は、各存在において独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルであり；

R^1 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよく；

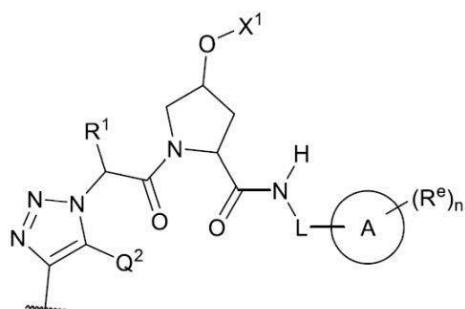
R^t は、H、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-12} アルキル

ルは、1個以上のハ口でさらに置換されていてもよく；

R^e は、各存在において独立して、ハ口、 C_{6-20} アリールまたは5～20員ヘテロアリールであり、 R^e の C_{6-20} アリールまたは5～20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキルまたはハ口で置換されていてもよく；

Q^1 および Q^2 は、互いに独立に、かつ各存在において独立して、H、ハ口、シアノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-O(R^a)$ または $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ であり、 R^a 、 R^b および R^c が、それぞれ独立に、Hまたは C_{1-12} アルキルであり、

Q^1 または Q^2 の C_{1-12} アルキルまたは C_{3-15} シクロアルキルは、独立して、1個以上の R^q で置換されていてもよく、 R^q は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-20} アリール、 C_{1-12} アルコキシ、または
【化13】



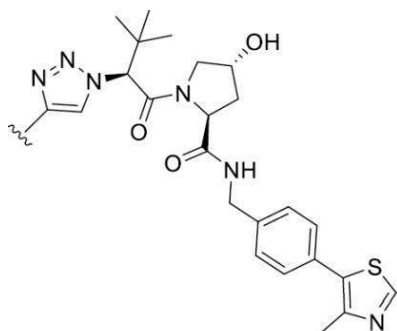
であり、または、 R^q の C_{1-12} アルキルまたは C_{1-12} アルコキシは、独立して、1個以上のハ口または $-NH-C(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよく、あるいは Q^1 および Q^2 は、それらが結合している原子と一緒に、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5～20員ヘテロアリールを形成し、

Q^1 および Q^2 によって形成された C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5～20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上の R^s で置換されていてもよく、 R^s は、OH、シアノ、ハロゲン、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2C_{1-12}$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、または C_{1-12} アルキルであり、 R^s の C_{1-12} アルキルは、1個以上のハ口、シアノ、またはOHでさらに置換されていてもよい、化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、本明細書で提供される。

【0082】

複数の実施形態では、 X^1 はHであり； R^1 は C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニルまたは C_{3-15} シクロアルキルであり、 C_{1-12} アルキルは、独立して、1個以上の C_{6-20} アリールで置換されていてもよく； R^t は、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-12} アルキルは、1個以上のハ口でさらに置換されていてもよく； R^e は、 C_{6-20} アリールまたは5～20員ヘテロアリールであり、 R^e の C_{6-20} アリールまたは5～20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキルまたはハ口で置換されていてもよく； Q^1 および Q^2 は、お互いに独立して、各存在において独立して、H、ハ口、シアノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-O(R^a)$ 、または $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ であり、 R^a 、 R^b 、および R^c が、それぞれ独立に、Hまたは C_{1-12} アルキルであり、 Q^1 または Q^2 の C_{1-12} アルキルまたは C_{3-15} シクロアルキルは、独立して、1個以上の R^q で置換されていてもよく； R^q は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{6-20} アリール、 C_{1-12} アルコキシ、または

【化 1 4】



10

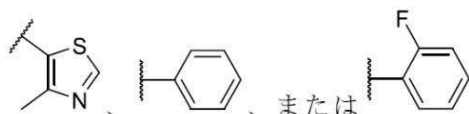
であり、 R^q の C_{1-12} アルキルまたは C_{1-12} は、独立して、1個以上のハロまたは $-NHC(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよく、または Q^1 および Q^2 は、それらが結合している原子と一緒に、 C_{3-15} シクロプロピル、3-15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5-20員ヘテロアリールを形成し、 Q^1 および Q^2 によって形成された C_{3-15} シクロアルキル、3-15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5-20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上の R^s で置換されていてもよく、 R^s は、OH、シアノ、ハロゲン、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2C_{1-12}$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、または C_{1-12} アルキルであり、 R^s の C_{1-12} アルキルは、1個以上のハロ、シアノまたはOHでさらに置換されていてもよい。

20

【0083】

複数の実施形態では、 X^1 はHであり； R^1 は C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、または C_{3-15} シクロアルキルであり； C_{1-12} アルキルは、独立して、1個以上の C_{6-20} アリールであり； R^t は、H、メチル、 $-CF_3$ 、または $-C(O)NH_2$ であり、 R^t のメチルは、1個以上のハロでさらに置換されていてもよく； R^e は、各存在において独立して、

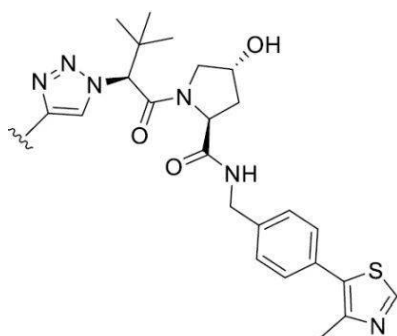
【化 1 5】



30

であり、 Q^1 および Q^2 は、お互いに独立して、各存在において独立して、H、ハロ、シアノ、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、5-20員ヘテロアリール、 $-C(O)-O(R^a)$ 、または $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ であり、 R^a 、 R^b 、および R^c が、それぞれ独立に、Hまたは C_{1-12} アルキルであり、 Q^1 または Q^2 の C_{1-12} アルキルまたは C_{3-15} シクロアルキルは、独立して、1個以上の R^q で置換されていてもよく、 R^q は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-20} アリール、 C_{1-12} アルコキシ、または

【化 1 6】



40

50

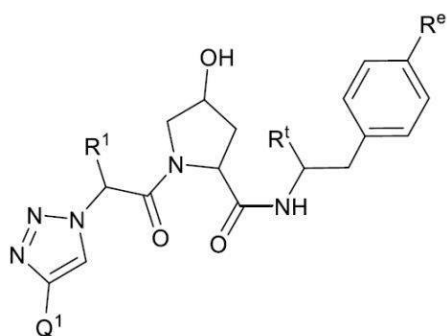
であり、 R^q の C_{1-12} アルキルまたは C_{1-12} アルコキシは、独立して、1個以上のハロまたは $-NHC(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよく、または Q^1 および Q^2 は、それらが結合している原子と一緒にあって、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5～20員ヘテロアリールを形成し、 Q^1 および Q^2 によって形成された C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5～20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上の R^s で置換されていてもよく、 R^s は、OH、シアノ、ハロゲン、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2C_{1-12}$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、または C_{1-12} アルキルであり、 R^s の C_{1-12} アルキルは、1個以上のハロ、シアノ、またはOHでさらに置換されていてもよい。

10

【0084】

特定の実施形態では、式(I)の化合物が、式(IA-1)

【化17】



20

(IA-1)、

(IA-1)、

の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩であって、式中、

R^1 は、各存在において独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルであり；

R^1 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよく；

30

R^4 は、H、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^4 の C_{1-12} アルキルは、1個以上のハロでさらに置換されていてもよく；

R^5 は、各存在において独立して、ハロ、 C_{6-20} アリールまたは5～20員ヘテロアリールであり、 R^5 の C_{6-20} アリールまたは5～20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキルまたはハロで置換されていてもよく；

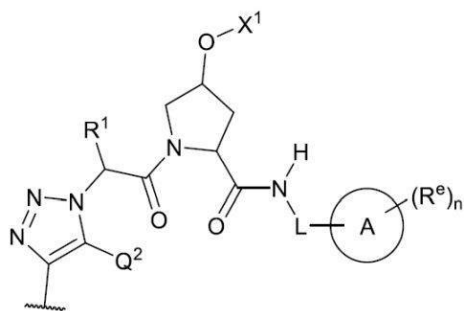
Q^1 は、H、ハロ、シアノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-O(R^a)$ または $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ からなる群から選択され、 R^a 、 R^b および R^c が、それぞれ独立に、Hまたは C_{1-12} アルキルであり、

40

Q^1 の C_{1-12} アルキルまたは C_{3-15} シクロアルキルは、独立して、1個以上の R^q で置換されていてもよく、 R^q は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-20} アリール、 C_{1-12} アルコキシ、または

50

【化 18】

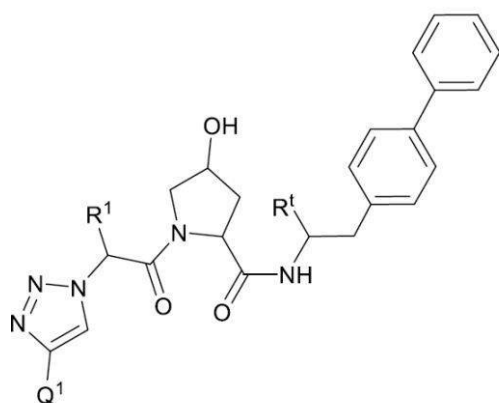


であり、 R^q の C_{1-12} アルキルまたは C_{1-12} アルコキシは、独立して、1個以上のハロまたは $-NHC(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよい、化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、本明細書で提供される。

【0085】

特定の実施形態では、(I)の化合物が式(IA-2)

【化 19】



(IA-2)、

の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩であって、式中、

R^1 は、各存在において独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルであり；

R^1 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよく；

R^t は、H、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-12} アルキルは、1個以上のハロでさらに置換されていてもよく；

Q^1 は、H、ハロ、シアノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-O(R^a)$ または $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ からなる群から選択され、 R^a 、 R^b および R^c が、それぞれ独立に、Hまたは C_{1-12} アルキルであり、

Q^1 の C_{1-12} アルキルまたは C_{3-15} シクロアルキルは、独立して、1個以上の R^q で置換されていてもよく、 R^q は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-20} アリール、 C_{1-12} アルコキシ、または

10

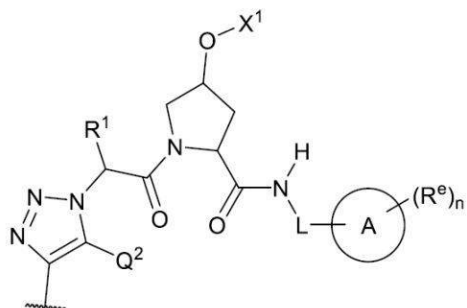
20

30

40

50

【化 20】



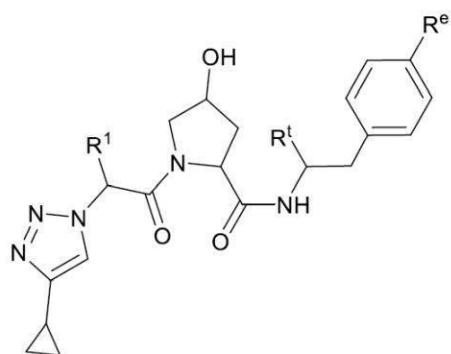
10

であり、 R^q の C_{1-12} アルキルまたは C_{1-12} アルコキシは、独立して、1個以上のハロまたは $-NH-C(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよい、化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、本明細書で提供される。

【0086】

特定の実施形態では、式(I)の化合物が式(IA-3)

【化 21】



(IA-3)

20

の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩であって、式中、

R^1 は、各存在において独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3~15員ヘテロシクリルであり；

R^1 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3~15員ヘテロシクリルは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよく；

R^t は、H、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-12} アルキルは、1個以上のハロでさらに置換されていてもよく；

R^e は、各存在において独立して、ハロ、 C_{6-20} アリールまたは5~20員ヘテロアリールであり、 R^e の C_{6-20} アリールまたは5~20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキルまたはハロで置換されていてもよい、化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、本明細書で提供される。

30

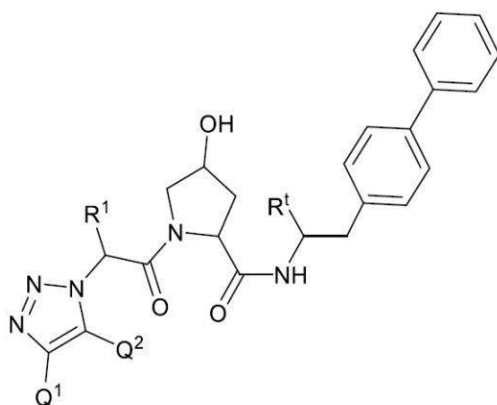
40

【0087】

特定の実施形態では、式(I)の化合物が式(IA-4)

50

【化 2 2】



(I A - 4)

の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩であって、式中、

R^1 は、各存在において独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または 3～15 員ヘテロシクリルであり；

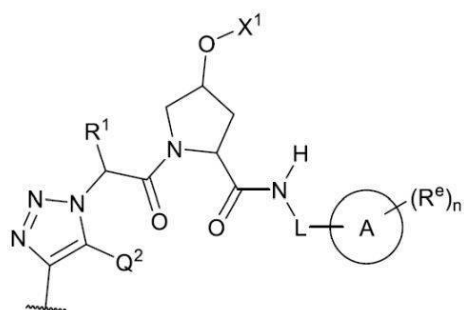
R^1 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または 3～15 員ヘテロシクリルは、独立して、1 個以上の C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよく；

R^t は、H、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-12} アルキルは、1 個以上のハロでさらに置換されていてもよく；

Q^1 および Q^2 は、互いに独立に、かつ各存在において独立して、H、ハロ、シアノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15 員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、5～20 員ヘテロアリール、 $-C(O)-O(R^a)$ または $-C(O)-N(R^b)$ (R^c) であり、 R^a 、 R^b および R^c が、それぞれ独立に、H または C_{1-12} アルキルであり、

Q^1 または Q^2 の C_{1-12} アルキルまたは C_{3-15} シクロアルキルは、独立して、1 個以上の R^q で置換されていてもよく、 R^q は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-20} アリール、 C_{1-12} アルコキシ、または

【化 2 3】



であり、または、 R^q の C_{1-12} アルキルまたは C_{1-12} アルコキシは、独立して、1 個以上のハロまたは $-NH-C(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよく、あるいは Q^1 および Q^2 は、それらが結合している原子と一緒に、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15 員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または 5～20 員ヘテロアリールを形成し、

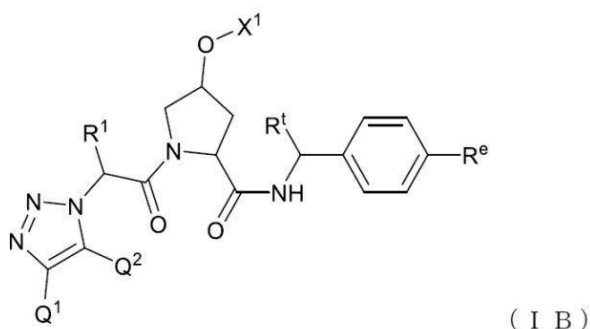
Q^1 および Q^2 によって形成された C_{3-15} シクロアルキル、3～15 員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または 5～20 員ヘテロアリールは、独立して、1 個以上の R^s で置換されていてもよく、 R^s は、OH、シアノ、ハロゲン、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2C_{1-12}$ アルキル

、 $-SO_2NH_2$ 、または C_{1-12} アルキルであり、 R^s の C_{1-12} アルキルは、1個以上のハロ、シアノ、またはOHでさらに置換されていてもよい)である、化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、本明細書で提供される。

【0088】

特定の実施形態において、式(I)の化合物が式(ⅠB)

【化24】



の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩であって、式中、

X^1 は、各存在において独立して、H、 C_{1-12} アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルであり；

R^1 は、各存在において独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルであり；

R^1 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよく；

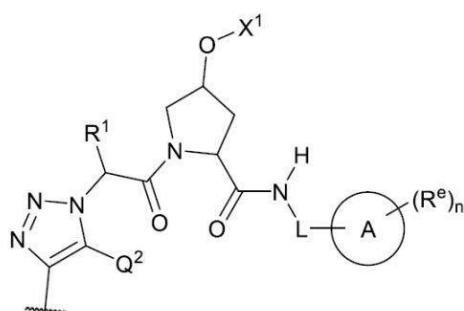
R^t は、H、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-12} アルキルは、1個以上のハロでさらに置換されていてもよく；

R^e は、各存在において独立して、ハロ、 C_{6-20} アリールまたは5～20員ヘテロアリールであり、 R^e の C_{6-20} アリールまたは5～20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキルまたはハロで置換されていてもよく；

Q^1 および Q^2 は、互いに独立に、かつ各存在において独立して、H、ハロ、シアノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-O(R^a)$ または $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ であり、 R^a 、 R^b および R^c が、それぞれ独立に、Hまたは C_{1-12} アルキルであり、

Q^1 または Q^2 の C_{1-12} アルキルまたは C_{3-15} シクロアルキルが、独立して、1個以上の R^q で置換されていてもよく、 R^q が、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-20} アリール、 C_{1-12} アルコキシ、または

【化25】



10

20

30

40

50

であり、 R^q の C_{1-12} アルキルまたは C_{1-12} アルコキシが、独立して、1個以上のハロまたは $-NHC(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよく、または

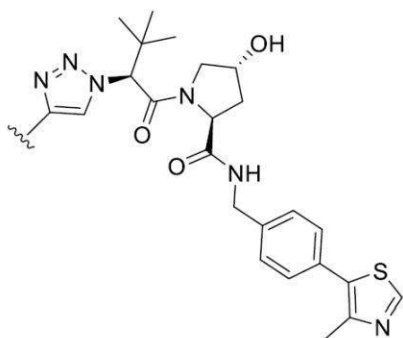
Q^1 および Q^2 は、それらが結合している原子と一緒に、 C_{3-15} シクロアルキル、3~15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5~20員ヘテロアリールを形成し、

Q^1 および Q^2 によって形成された C_{3-15} シクロアルキル、3~15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5~20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上の R^s で置換されていてもよく、 R^s は、OH、シアノ、ハロゲン、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2C_{1-12}$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、または C_{1-12} アルキルであり、 R^s の C_{1-12} アルキルは、1個以上のハロ、シアノ、またはOHでさらに置換されていてもよい、化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、本明細書で提供される。

【0089】

複数の実施形態では、 X^1 はHであり； R^1 は C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニルまたは C_{3-15} シクロアルキルであり、 C_{1-12} アルキルは、独立して、1個以上の C_{6-20} アリールで置換されていてもよく； R^t は、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-12} アルキルは、1個以上のハロでさらに置換されていてもよく； R^e は、 C_{6-20} アリールまたは5~20員ヘテロアリールであり、 R^e の C_{6-20} アリールまたは5~20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキルまたはハロで置換されていてもよく； Q^1 および Q^2 は、お互いに独立して、各存在において独立して、H、ハロ、シアノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、5~20員ヘテロアリール、 $-C(O)-O(R^a)$ 、または $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ であり、 R^a 、 R^b 、および R^c が、それぞれ独立に、Hまたは C_{1-12} アルキルであり、 Q^1 または Q^2 の C_{1-12} アルキルまたは C_{3-15} シクロアルキルは、独立して、1個以上の R^q で置換されていてもよく； R^q は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{6-20} アリール、 C_{1-12} アルコキシ、または

【化26】



であり、 R^q の C_{1-12} アルキルまたは C_{1-12} は、独立して、1個以上のハロまたは $-NHC(O)-C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよく、または Q^1 および Q^2 は、それらが結合している原子と一緒に、 C_{3-15} シクロプロピル、3~15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5~20員ヘテロアリールを形成し、 Q^1 および Q^2 によって形成された C_{3-15} シクロアルキル、3~15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5~20員ヘテロアリールは、独立して、1以上の R^s で置換されていてもよく、 R^s は、OH、シアノ、ハロゲン、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2C_{1-12}$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、または C_{1-12} アルキルであり、 R^s の C_{1-12} アルキルは、1個以上のハロ、シアノまたはOHでさらに置換されていてもよい。

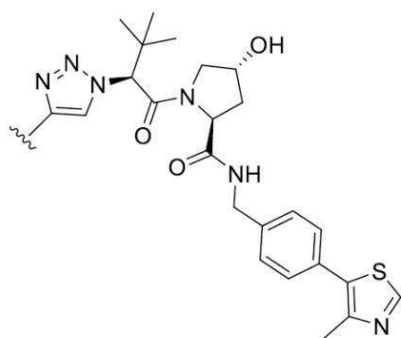
【0090】

複数の実施形態では、 X^1 はHであり； R^1 は C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニ

ル、または C_{3-15} シクロアルキルであり； C_{1-12} アルキルは、独立して、1個以上の C_{6-20} アリールで置換されていてもよく； R^t は、H、メチル、 $-CF_3$ 、または $-C(O)NH_2$ であり、； R^t のメチルは、1個以上のハロでさらに置換されていてもよく； R^e は、各存在において独立して、
【化27】



であり、 Q^1 および Q^2 は、お互いに独立して、各存在において独立して、H、ハロ、シアノ、 C_{1-5} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-O(R^a)$ 、または $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ であり、 R^a 、 R^b 、および R^c が、それぞれ独立に、Hまたは C_{1-12} アルキルであり、 Q^1 または Q^2 の C_{1-12} アルキルまたは C_{3-15} シクロアルキルは、独立して、1個以上の R^q で置換されていてもよく、 R^q は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-20} アリール、 C_{1-12} アルコキシ、または
【化28】

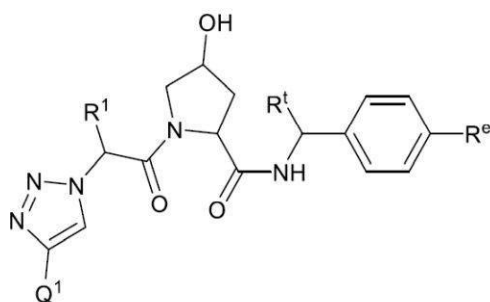


であり、 R^q の C_{1-12} アルキルまたは C_{1-12} アルコキシは、独立して、1個以上のハロまたは $-NHC(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよく、または Q^1 および Q^2 は、それらが結合している原子と一緒に、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5～20員ヘテロアリールを形成し、 Q^1 および Q^2 によって形成された C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5～20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上の R^s で置換されていてもよく、 R^s は、OH、シアノ、ハロゲン、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2C_{1-12}$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、または C_{1-12} アルキルであり、 R^s の C_{1-12} アルキルは、1個以上のハロ、シアノ、またはOHでさらに置換されていてもよい。

【0091】

特定の実施形態では、式(I)の化合物が式(ⅠB-1)

【化29】



(ⅠB-1)

の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的

に許容され得る塩であって、式中、

R^1 は、各存在において独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または 3～15 員ヘテロシクリルであり；

R^1 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または 3～15 員ヘテロシクリルは、独立して、1 個以上の C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよく；

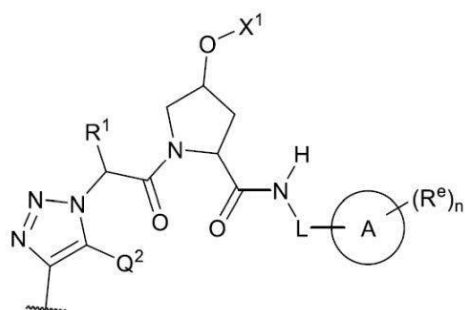
R^t は、H、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-12} アルキルは、1 個以上のハ口でさらに置換されていてもよく；

R^e は、各存在において独立して、ハ口、 C_{6-20} アリールまたは 5～20 員ヘテロアリールであり、 R^e の C_{6-20} アリールまたは 5～20 員ヘテロアリールは、独立して、1 個以上の C_{1-12} アルキルまたはハ口で置換されていてもよく；

Q^1 は、H、ハ口、シアノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15 員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、5～20 員ヘテロアリール、 $-C(O)-O(R^a)$ または $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ からなる群から選択され、 R^a 、 R^b および R^c が、それぞれ独立に、H または C_{1-12} アルキルであり、

Q^1 の C_{1-12} アルキルまたは C_{3-15} シクロアルキルは、独立して、1 個以上の R^q で置換されていてもよく、 R^q は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-20} アリール、 C_{1-12} アルコキシ、または

【化 30】

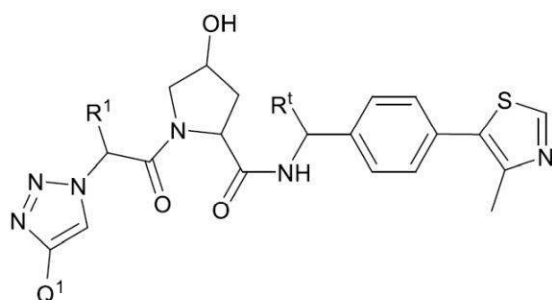


であり、 R^q の C_{1-12} アルキルまたは C_{1-12} アルコキシは、独立して、1 個以上のハ口または $-NHC(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよい、化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、本明細書で提供される。

【0092】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物が式 (IB-2)

【化 31】



(IB-2)

の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩であって、式中、

R^1 は、各存在において独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または 3～15 員ヘテロシクリルであり；

R^1 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15}

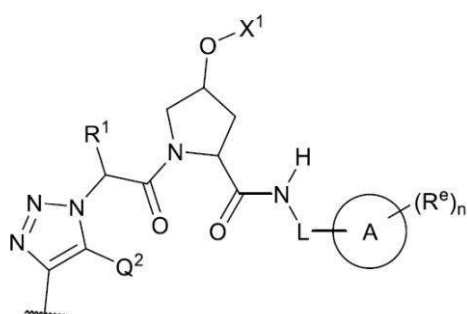
シクロアルキル、または 3～15 員ヘテロシクリルは、独立して、1 個以上の C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよく；

R^t は、H、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-12} アルキルは、1 個以上のハ口でさらに置換されていてもよく；

Q^1 は、H、ハ口、シアノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15 員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、5～20 員ヘテロアリール、 $-C(O)-O(R^a)$ または $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ からなる群から選択され、 R^a 、 R^b および R^c が、それぞれ独立に、H または C_{1-12} アルキルであり、

Q^1 の C_{1-12} アルキルまたは C_{3-15} シクロアルキルは、独立して、1 個以上の R^q で置換されていてもよく、 R^q は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-20} アリール、 C_{1-12} アルコキシ、または

【化 3 2】

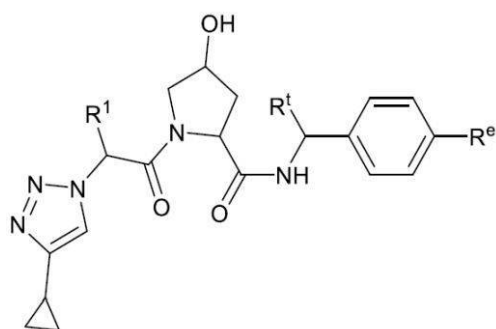


であり、 R^q の C_{1-12} アルキルまたは C_{1-12} アルコキシは、独立して、1 個以上のハ口または $-NHC(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよい、化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、本明細書で提供される。

【0093】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物が式 (I B - 3)

【化 3 3】



(I B - 3)

の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩であって、式中、

R^1 は、各存在において独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または 3～15 員ヘテロシクリルであり；

R^1 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または 3～15 員ヘテロシクリルは、独立して、1 個以上の C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよく；

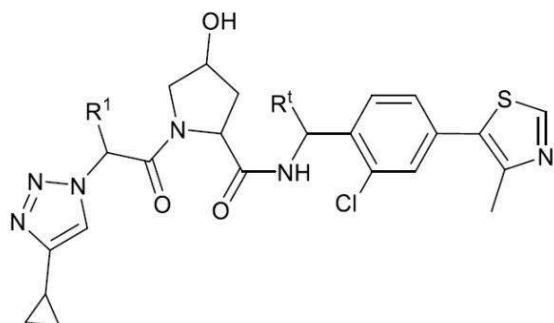
R^t は、H、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-12} アルキルは、1 個以上のハ口でさらに置換されていてもよく；

R^e は、各存在において独立して、ハロ、 C_{6-20} アリールまたは5～20員ヘテロアリールであり、 R^e の C_{6-20} アリールまたは5～20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキルまたはハロで置換されていてもよい、化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、本明細書で提供される。

【0094】

特定の実施形態では、式(I)の化合物が式(ⅠB-4)

【化34】



(ⅠB-4)

の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩であって、式中、

R^1 は、各存在において独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルであり；

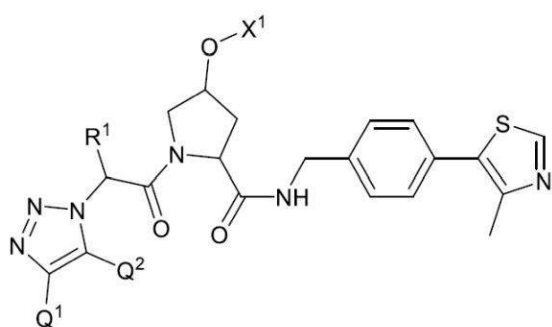
R^1 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよく；

R^t は、H、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-12} アルキルは、1個以上のハロでさらに置換されていてもよい、化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、本明細書で提供される。

【0095】

いくつかの実施形態では、Lは、各存在において独立して、非置換メチレンであり、環Aは、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールであり、nは、各存在において独立して、1であり、 R^e は、各存在において独立して、5～20員ヘテロアリールであり、 R^e の5～20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキルで置換されていてもよい。他の実施形態では、Lは、各存在において独立して、非置換メチレンであり、環Aは、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールであり、nは、各存在において独立して、1であり、 R^e は、各存在において独立して、チアゾリルであり、 R^e のチアゾリルは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキルで置換されていてもよい。特定の実施形態では、式(I)の化合物が式(ⅠC)：

【化35】



(ⅠC)

の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、式（I）の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、本明細書で提供される。

【0096】

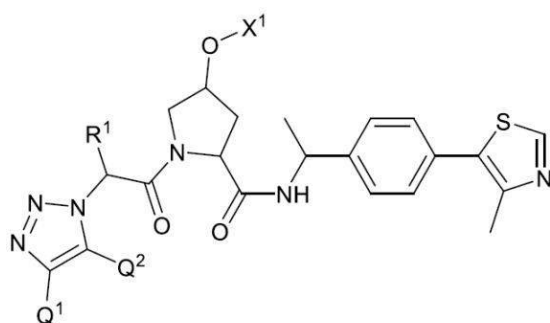
他の実施形態では、Lは、各存在において独立して、メチレンであり、Lのメチレンは、独立して、1個以上のC₁₋₁₂アルキルで置換されており、環Aは、各存在において独立して、C₆₋₂₀アリールであり、nは、各存在において独立して、1であり、R^eは、各存在において独立して、5～20員ヘテロアリールであり、R^eの5～20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上のC₁₋₁₂アルキルで置換されていてもよい。他の実施形態では、Lは、各存在において独立して、メチレンであり、Lのメチレンは、1個以上のC₁₋₁₂アルキルで置換されており、環Aは、各存在において独立して、C₆₋₂₀アリールであり、nは、各存在において独立して、1であり、R^eは、各存在において独立して、チアゾリルであり、R^eのチアゾリルは、独立して、1個以上のC₁₋₁₂アルキルで置換されていてもよい。

10

【0097】

特定の実施形態では、式（I）の化合物が式（ID）：

【化36】



（ID）

20

の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、式（I）の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、本明細書で提供される。

30

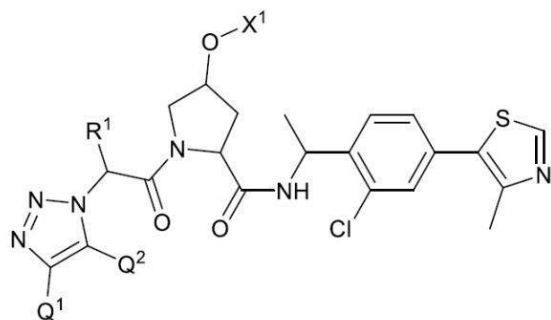
【0098】

他の実施形態では、Lは、各存在において独立して、メチレンであり、Lのメチレンは、1個以上のC₁₋₁₂アルキルで置換されており、環Aは、各存在において独立して、C₆₋₂₀アリールであり、nは、各存在において独立して、2であり、R^eの1つは、各存在において独立して、5～20員ヘテロアリールであり、R^eの5～20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上のC₁₋₁₂アルキルで置換されていてもよく、他のR^eは、各存在において独立して、ハ口である。他の実施形態では、Lは、各存在において独立して、メチレンであり、ここで、Lのメチレンは、1個以上のC₁₋₁₂アルキルで置換されており、環Aは、各存在において独立して、C₆₋₂₀アリールであり、nは、各存在において独立して、2であり、R^eの1つは、各存在において独立して、チアゾリルであり、R^eのチアゾリルは、独立して、1個以上のC₁₋₁₂アルキルで置換されていてもよく、他のR^eは、各存在において独立して、ハ口である。いくつかの実施形態では、R^eのハ口は、各存在において独立して、クロ口である。特定の実施形態では、式（I）の化合物が式（IE）：

40

50

【化 3 7】



(I E)

10

の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、本明細書で提供される。

【0099】

特定の実施形態では、L が、各存在において独立して、C₁₋₁₂ アルキレンであり、L の C₁₋₁₂ アルキレンが、独立して、1 個または複数の R^t で置換されていてもよく、R^t が、独立して、C₁₋₁₂ アルキルまたは -C(O)NH₂ であり、R^t の C₁₋₁₂ アルキルが、独立して、1 個以上のハ口でさらに置換されていてもよく、環 A が、各存在において独立して、C₆₋₂₀ アリールであり、n が、各存在において独立して、1 であり、R^e が、各存在において独立して、C₆₋₂₀ アリールであり、R^e の C₆₋₂₀ アリールが、独立して、1 個以上の C₁₋₁₂ アルキルまたはハ口で置換されていてもよい、式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、L は、各存在において独立して、C₁₋₆ アルキレンであり、L の C₁₋₆ アルキレンは、独立して、1 個以上の R^t で置換されていてもよく、R^t は、各存在において独立して、C₁₋₁₂ アルキルまたは -C(O)NH₂ であり、R^t の C₁₋₁₂ アルキルは、独立して、1 個以上のハ口でさらに置換されていてもよく、環 A は、各存在において独立して、C₆₋₂₀ アリールであり、n は、各存在において独立して、1 であり、R^e は、各存在において独立して、C₆₋₂₀ アリールであり、R^e の C₆₋₂₀ アリールは、独立して、1 個以上の C₁₋₁₂ アルキルまたはハ口で置換されていてもよい。特定の実施形態では、L は、各存在において独立して、C₁₋₆ アルキレンであり、L の C₁₋₆ アルキレンは、独立して、1 個以上の -C(O)NH₂ で置換されていてもよく、環 A は、各存在において独立して、C₆₋₂₀ アリールであり、n は、各存在において独立して、1 であり、R^e は、各存在において独立して、C₆₋₂₀ アリールであり、R^e の C₆₋₂₀ アリールは、独立して、1 個以上の C₁₋₁₂ アルキルまたはハ口で置換されていてもよい。

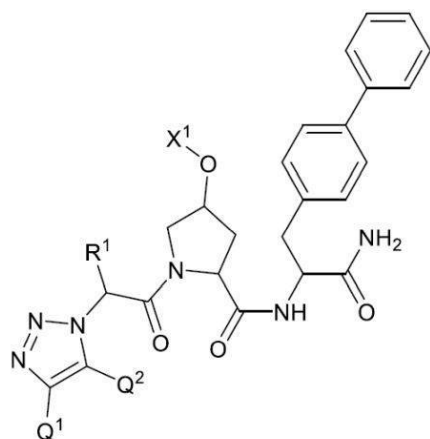
【0100】

特定の実施形態では、L は、各存在において独立して、エチレンであり、L のエチレンは、独立して、1 個以上の -C(O)NH₂ で置換されており、環 A は、各存在において独立して、フェニルであり、n は、各存在において独立して、1 であり、R^e は、各存在において独立して、非置換フェニルである。特定の実施形態では、式 (I) の化合物が式 (IF) :

40

50

【化 3 8】



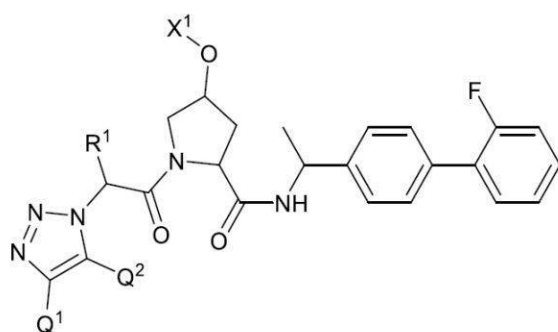
(I F)

の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、本明細書で提供される。

【 0 1 0 1】

いくつかの実施形態では、L は、各存在において独立して、メチレンであり、L のメチレンは、独立して、1 個以上の C_{1-12} アルキルで置換されており、環 A は、各存在において独立して、フェニルであり、n は、各存在において独立して、1 であり、 R^e は、各存在において独立して、フェニルであり、 R^e のフェニルは、独立して、1 個以上のハロで置換されている。特定の実施形態では、L は、各存在において独立して、メチレンであり、L のメチレンは、独立して、1 個以上の C_{1-6} アルキルで置換されており、環 A は、各存在において独立して、フェニルであり、n は、各存在において独立して、1 であり、 R^e は、各存在において独立して、フェニルであり、 R^e のフェニルは、独立して、1 個以上のハロで置換されており、ハロは、フルオロである。特定の実施形態では、式 (I) の化合物が式 (I G) :

【化 3 9】



(I G)

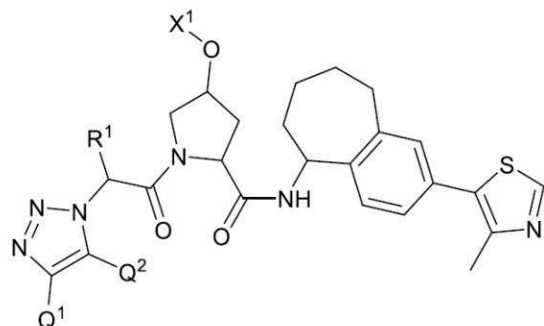
の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、本明細書で提供される。

【 0 1 0 2】

いくつかの実施形態では、L が、各存在において独立して、存在せず、環 A が、各存在において独立して、 C_{7-15} シクロアルキルである、式 (I) の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、本明細書で提供される。他の実施形態では、L は、各存在において独立して、存在せず、環 A は、各存在において独立して、 C_{7-15} シクロアルキルであり、n は、各存在において独立して、1 であり、 R^e は、各存在において独立して、5 ~ 20 員ヘテロアリールであり、 R^e の 5 ~ 20 員ヘテロアリールは、独立して、1 個以上の C_{1-12} アルキルで置換され

ていてもよい。いくつかの実施形態では、Lは、各存在において独立して、存在せず、環Aは、各存在において独立して、C₇₋₁₅シクロアルキルであり、nは、各存在において独立して、1であり、R^eは、各存在において独立して、チアゾリルであり、R^eのチアゾリルは、独立して、1個以上のC₁₋₁₂アルキルで置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物が式(IH)：

【化40】



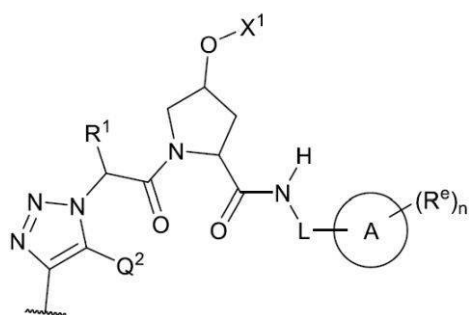
(IH)

の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、本明細書で提供される。

【0103】

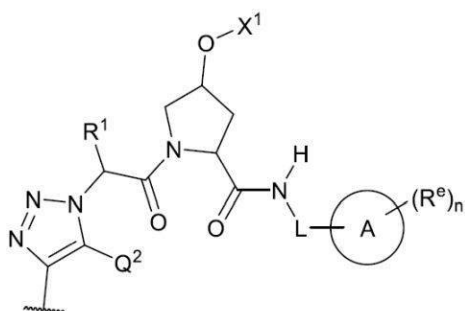
いくつかの実施形態では、Q¹およびQ²が、互いに独立に、かつ各存在において独立して、H、ハロ、シアノ、C₁₋₁₂アルキル、C₃₋₁₅シクロアルキル、3~15員ヘテロシクリル、C₆₋₂₀アリール、5~20員ヘテロアリール、-C(O)-O(R^a)、または-C(O)-N(R^b)(R^c)であり、R^a、R^bおよびR^cが、それぞれ独立に、HまたはC₁₋₁₂アルキルであり、Q¹またはQ²のC₁₋₁₂アルキルまたはC₃₋₁₅シクロアルキルが、独立して、1個以上のR^qで置換されていてもよく、R^qが、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₆₋₂₀アリール、C₁₋₁₂アルコキシ、または

【化41】



であり、R^qのC₁₋₁₂アルキルまたはC₁₋₁₂アルコキシが、独立して、1個以上のハロまたは-NHC(O)-C₁₋₁₂アルキルでさらに置換されていてもよい、式(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(IA-3)、(IA-4)、(IB)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、(IB-4)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)もしくは(IH)の化合物などの式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、Q¹は、H、ハロ、シアノ、C₁₋₁₂アルキル、C₃₋₁₅シクロアルキル、3~15員ヘテロシクリル、C₆₋₂₀アリール、5~20員ヘテロアリール、-C(O)-O(R^a)または-C(O)-N(R^b)(R^c)であり、R^a、R^bおよびR^cが、それぞれ独立に、HまたはC₁₋₁₂アルキルであり、Q¹のC₁₋₁₂アルキルまたはC₃₋₁₅シクロアルキルは、独立して、1個以上のR^qで置換されていてもよく、R^qは、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、

C₆₋₂₀アリール、C₁₋₁₂アルコキシ、または
【化42】

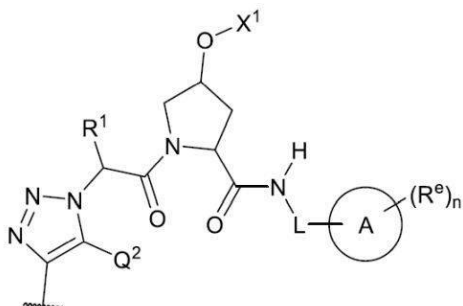


10

であり、あるいは、R^qのC₁₋₁₂アルキルまたはC₁₋₁₂アルコキシは、独立して、1個以上のハロ、-NH C(O)-C₁₋₁₂アルキルでさらに置換されていてもよく、²はHである。いくつかの実施形態では、Q²は、各存在において独立して、H、ハロ、シアノ、C₁₋₁₂アルキル、C₃₋₁₅シクロアルキル、3~15員ヘテロシクリル、C₆₋₂₀アリール、5~20員ヘテロアリール、-C(O)-O(R^a)または-C(O)-N(R^b)(R^c)であり、R^a、R^bおよびR^cが、それぞれ独立に、HまたはC₁₋₁₂アルキルであり、Q²のC₁₋₁₂アルキルまたはC₃₋₁₅シクロアルキルは、独立して、1個以上のR^qで置換されていてもよく、R^qは、各存在において独立して、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₆₋₂₀アリール、C₁₋₁₂アルコキシ、または

20

【化43】



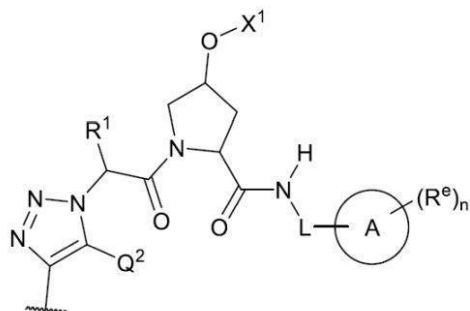
30

であり、R^qのC₁₋₁₂アルキルまたはC₁₋₁₂アルコキシは、独立して、1個以上のハロまたは-NH C(O)-C₁₋₁₂アルキルで、さらに置換されていてもよく、Q¹はHである。他の実施形態では、Q¹およびQ²は、互いに独立に、かつ各存在において独立して、ハロ、シアノ、C₁₋₁₂アルキル、C₃₋₁₅シクロアルキル、3~15員ヘテロシクリル、C₆₋₂₀アリール、5~20員ヘテロアリール、-C(O)-O(R^a)または-C(O)-N(R^b)(R^c)であり、R^a、R^bおよびR^cが、それぞれ独立に、HまたはC₁₋₁₂アルキルであり、Q¹またはQ²のC₁₋₁₂アルキルまたはC₃₋₁₅シクロアルキルは、独立して、1個以上のR^qで置換されていてもよく、R^qは、各存在において独立して、C₁₋₁₂アルキル、C₂₋₁₂アルケニル、C₂₋₁₂アルキニル、C₆₋₂₀アリール、C₁₋₁₂アルコキシ、または

40

50

【化 4 4】



10

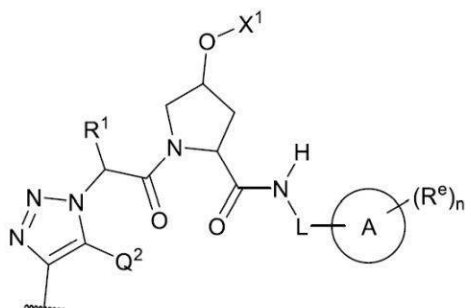
であり、 R^9 の C_{1-12} アルキルまたは C_{1-12} アルコキシは、独立して、1個以上のハロまたは $-NH-C(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよい。さらに他の実施形態では、 Q^1 および Q^2 は、互いに独立して、かつ各存在において独立して、Hである。

【0104】

いくつかの実施形態では、 Q^1 は C_{3-15} シクロアルキルであり、 Q^1 の C_{3-15} シクロアルキルは1個以上の R^9 で置換されていてもよく、 R^9 は C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-20} アリール、 C_{1-12} アルコキシ、または

20

【化 4 5】



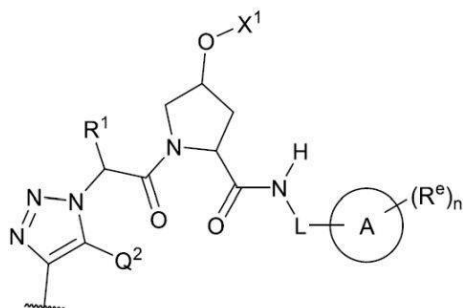
30

であり、 R^9 の C_{1-12} アルキルもしくは C_{1-12} アルコキシは独立して、1個以上のハロもしくは $-NH-C(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよい。他の実施形態では、 Q^1 は C_{3-12} シクロアルキルであり、 Q^1 の C_{3-12} シクロアルキルは、1個以上の R^9 で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 Q^1 は、 C_{3-10} シクロアルキルであり、 Q^1 の C_{3-10} シクロアルキルは、1個以上の R^9 で置換されていてもよい。特定の实施形態では、 Q^1 は、 C_{3-8} シクロアルキルであり、 Q^1 の C_{3-8} シクロアルキルは、1個以上の R^9 で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 Q^1 は C_{3-6} シクロアルキルであり、 Q^1 の C_{3-6} シクロアルキルは1個以上の R^9 で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 Q^1 は C_{3-5} シクロアルキルであり、 Q^1 の C_{3-5} シクロアルキルは1個以上の R^9 で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 Q^1 はシクロプロピルであり、 Q^1 のシクロプロピルは1個以上の R^9 で置換されていてもよく、 R^9 は C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルキニル、または

40

50

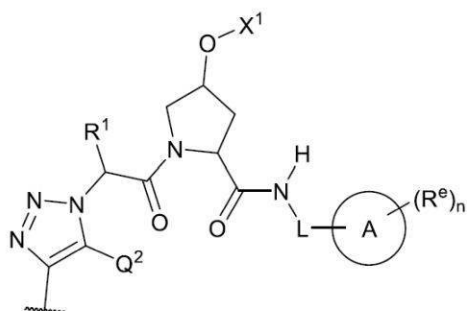
【化 4 6】



10

であり、 R^9 の C_{1-12} アルキルは、独立して、1個以上のハロまたは $-NH C(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 Q^1 はシクロプロピルであり、 Q^1 のシクロプロピルは、1個以上の R^9 で置換されていてもよく、 R^9 は C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルキニル、または

【化 4 7】



20

であり、 R^9 の C_{1-12} アルキルは独立して、1個以上のハロまたは $-NH C(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよく、 Q^2 はHである。いくつかの実施形態では、 Q^1 は、非置換シクロプロピルである。特定の実施形態では、 Q^1 は、非置換シクロプロピルであり、 Q^2 は、Hである。

30

【0105】

いくつかの実施形態では、 Q^1 は、 C_{1-12} アルキルであり、 Q^1 の C_{1-12} アルキルは、1個以上の R^9 で置換されていてもよく、 R^9 は、独立して、 C_{6-20} アリールまたは C_{1-12} アルコキシであり、 R^9 の C_{1-12} アルコキシは、独立して、1個以上のハロまたは $-NH C(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよく、 Q^2 は、各存在において独立して、Hである。いくつかの実施形態では、 Q^1 はメチルであり、 Q^2 は、各存在において独立して、Hである。他の実施形態では、 Q^1 はHであり、 Q^2 は、各存在において独立して、 C_{1-12} アルキルであり、 Q^2 の C_{1-12} アルキルは、独立して、1個以上の R^9 で置換されていてもよく、 R^9 は、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールまたは C_{1-12} アルコキシであり、 R^9 の C_{1-12} アルコキシは、独立して、1個以上のハロまたは $-NH C(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 Q^1 はHであり、 Q^2 は、各存在において独立して、メチルである。他の実施形態では、 Q^1 および Q^2 は、互いに独立して、かつ各存在において独立して、 C_{1-12} アルキルであり、 Q^1 または Q^2 の C_{1-12} アルキルは、独立して、1個以上の R^9 で置換されていてもよく、 R^9 は、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールまたは C_{1-12} アルコキシであり、 R^9 の C_{1-12} アルコキシは、独立して、1個以上のハロまたは $-NH C(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 Q^1 および Q^2 は、互いに独立して、かつ各存在において独立して、メチルである。

40

【0106】

50

いくつかの実施形態では、 Q^1 は、 $-C(O)-O(R^a)$ または $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ であり、 R^a 、 R^b および R^c が、それぞれ独立に、Hまたは C_{1-12} アルキルであり、 Q^2 は、各存在において独立して、Hである。他の実施形態では、 Q^1 は、 $-C(O)-O(R^a)$ または $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ であり、 R^a 、 R^b および R^c が、それぞれ独立に、Hまたは C_{1-12} アルキルであり、 Q^2 は、各存在において独立して、 C_{1-12} アルキルである。いくつかの実施形態では、 Q^1 は、 $-C(O)-O(R^a)$ または $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ であり、 R^a 、 R^b および R^c が、それぞれ独立に、Hまたは C_{1-12} アルキルであり、 Q^2 は、各存在において独立して、メチルである。

【0107】

いくつかの実施形態では、 Q^1 は5～20員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 Q^1 は5～16員ヘテロアリールである。他の実施形態では、 Q^1 は5～12員ヘテロアリールである。さらに他の実施形態では、 Q^1 は5～10員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 Q^1 は5～8員ヘテロアリールである。他の実施形態では、 Q^1 は5～6員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、 Q^1 は5員ヘテロアリールである。特定の実施形態では、 Q^1 はフランイルである。他の実施形態では、 Q^1 はチオフェニルである。いくつかの実施形態では、 Q^1 は5～20員ヘテロアリールであり、 Q^2 は、各存在において独立して、Hである。

【0108】

いくつかの実施形態では、 Q^1 はシアノである。特定の実施形態では、 Q^1 はシアノであり、 Q^2 は、各存在において独立して、Hである。いくつかの実施形態では、 Q^1 はハロゲンである。いくつかの実施形態では、 Q^1 はハロゲンであり、 Q^2 は、各存在において独立して、Hである。特定の実施形態では、 Q^1 はフルオロであり、 Q^2 は、各存在において独立して、Hである。

【0109】

いくつかの実施形態では、 Q^1 および Q^2 が、それらが結合している原子と一緒にあって、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5～20員ヘテロアリールを形成し、 Q^1 および Q^2 によって形成された C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5～20員ヘテロアリールが、独立して、1個以上の R^s で置換されていてもよく、 R^s が、OH、シアノ、ハロゲン、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2C_{1-12}$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、または C_{1-12} アルキルであり、 R^s の C_{1-12} アルキルが、1個以上のハロゲンまたはOHでさらに置換されていてもよい、式(I A)、(I A-1)、(I A-2)、(I A-3)、(I A-4)、(I B)、(I B-1)、(I B-2)、(I B-3)、(I B-4)、(I C)、(I D)、(I E)、(I F)、(I G)もしくは(I H)の化合物などの式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。特定の実施形態では、 Q^1 および Q^2 は、それらが結合している原子と一緒にあって、 C_{6-20} アリールを形成し、 Q^1 および Q^2 によって形成される C_{6-20} アリールは、独立して、1個以上の R^s で置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、 Q^1 および Q^2 は、それらが結合している原子と一緒にあって、非置換 C_{6-20} アリールを形成する。特定の実施形態では、 Q^1 および Q^2 は、それらが結合している原子と一緒にあって、非置換 C_{6-10} アリールを形成する。特定の実施形態では、 Q^1 および Q^2 は、それらが結合している原子と一緒にあって、非置換 C_6 アリールを形成する。

【0110】

いくつかの実施形態では、 R^1 が、各存在において独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルであり、 R^1 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルが、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または

—C(O)—C₁₋₁₂アルキルで置換されていてもよい、式(I A)、(I A-1)、(I A-2)、(I A-3)、(I A-4)、(I B)、(I B-1)、(I B-2)、(I B-3)、(I B-4)、(I C)、(I D)、(I E)、(I F)、(I G)もしくは(I H)の化合物などの式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。特定の実施形態では、R¹は、各存在において独立して、C₁₋₁₂アルキルであり、R¹のC₁₋₁₂アルキルは、独立して、1個以上のC₆₋₂₀アリール、—S(O)₂—C₁₋₁₂アルキル、または—C(O)—C₁₋₁₂アルキルで置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、R¹は、各存在において独立して、非置換C₁₋₁₂アルキルである。他の実施形態では、R¹は、各存在において独立して、C₁₋₆アルキルであり、R¹のC₁₋₆アルキルは、独立して、1個以上のC₆₋₂₀アリール、—S(O)₂—C₁₋₁₂アルキル、または—C(O)—C₁₋₁₂アルキルで置換されていてもよい。他の実施形態では、R¹は、各存在において独立して、C₁₋₆アルキルであり、R¹のC₁₋₆アルキルは、独立して、1個以上のC₆₋₂₀アリールで置換されていてもよい。いくつかの実施形態では、R¹は、各存在において独立して、非置換C₁₋₆アルキルである。いくつかの実施形態では、R¹は、各存在において独立して、メチル、tert-ブチル、sec-ブチル、イソプロピルまたはtert-ペンチルである。特定の実施形態では、R¹は、各存在において独立して、メチル、tert-ブチルまたはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、R¹は、各存在において独立して、tert-ブチルまたはイソプロピルである。いくつかの実施形態では、R¹は、各存在において独立して、tert-ブチルである。他の実施形態では、R¹は、各存在において独立して、イソプロピルである。

【0111】

いくつかの実施形態では、R¹は、各存在において独立して、C₃₋₁₅シクロアルキルであり、R¹のC₃₋₁₅シクロアルキルは、独立して、1個以上のC₁₋₁₂アルキル、C₆₋₂₀アリール、—S(O)₂—C₁₋₁₂アルキル、または—C(O)—C₁₋₁₂アルキルで置換されていてもよい、式(I A)、(I A-1)、(I A-2)、(I A-3)、(I A-4)、(I B)、(I B-1)、(I B-2)、(I B-3)、(I B-4)、(I C)、(I D)、(I E)、(I F)、(I G)もしくは(I H)の化合物などの式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、R¹は、各存在において独立して、C₃₋₁₂シクロアルキルであり、R¹のC₃₋₁₂シクロアルキルは、独立して、1個以上のC₁₋₁₂アルキル、C₆₋₂₀アリール、—S(O)₂—C₁₋₁₂アルキル、または—C(O)—C₁₋₁₂アルキルで置換されていてもよい。他の実施形態では、R¹は、各存在において独立して、C₃₋₁₀シクロアルキルであり、R¹のC₃₋₁₀シクロアルキルは、独立して、1個以上のC₁₋₁₂アルキル、C₆₋₂₀アリール、—S(O)₂—C₁₋₁₂アルキル、または—C(O)—C₁₋₁₂アルキルで置換されていてもよい。さらに他の実施形態では、R¹は、各存在において独立して、C₃₋₈シクロアルキルであり、R¹のC₃₋₈シクロアルキルは、独立して、1個以上のC₁₋₁₂アルキル、C₆₋₂₀アリール、—S(O)₂—C₁₋₁₂アルキル、または—C(O)—C₁₋₁₂アルキルで置換されていてもよい。特定の実施形態では、R¹は、各存在において独立して、C₃₋₆シクロアルキルであり、R¹のC₃₋₆シクロアルキルは、独立して、1個以上のC₁₋₁₂アルキル、C₆₋₂₀アリール、—S(O)₂—C₁₋₁₂アルキル、または—C(O)—C₁₋₁₂アルキルで置換されていてもよい。特定の実施形態では、R¹は、各存在において独立して、C₃₋₅シクロアルキルであり、R¹のC₃₋₅シクロアルキルは、独立して、1個以上のC₁₋₁₂アルキル、C₆₋₂₀アリール、—S(O)₂—C₁₋₁₂アルキル、または—C(O)—C₁₋₁₂アルキルで置換されていてもよい。特定の実施形態では、R¹は、各存在において独立して、シクロブチルであり、R¹のシクロブチルは、独立して、1個以上のC₁₋₁₂アルキル、C₆₋₂₀アリール、—S(O)₂—C₁₋₁₂アルキル、または—C(O)—C₁₋₁₂アルキルで置換されていてもよい。特定の実施形態では、R¹は、各存在において独立して、非置換シクロヘキシルである。

いくつかの実施形態では、 R^1 は、各存在において独立して、シクロヘキシルであり、 R^1 のシクロヘキシルは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよい。特定の実施形態では、 R^1 は、各存在において独立して、非置換シクロヘキシルである。いくつかの実施形態では、 R^1 は、各存在において独立して、非置換アダマンチルである。

【0112】

いくつかの実施形態では、 R^1 が、各存在において独立して、3～15員ヘテロシクリルであり、 R^1 の3～15員ヘテロシクリルは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルで場合により置換されていてもよい、式(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(IA-3)、(IA-4)、(IB)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、(IB-4)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)もしくは(IH)の化合物などの式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。

【0113】

いくつかの実施形態では、 R^1 が結合しているキラル炭素原子がS立体配置にある、式(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(IA-3)、(IA-4)、(IB)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、(IB-4)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)もしくは(IH)の化合物などの式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、 R^1 が結合しているキラル炭素原子がR立体配置にある、式(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(IA-3)、(IA-4)、(IB)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、(IB-4)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)もしくは(IH)の化合物などの式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。

【0114】

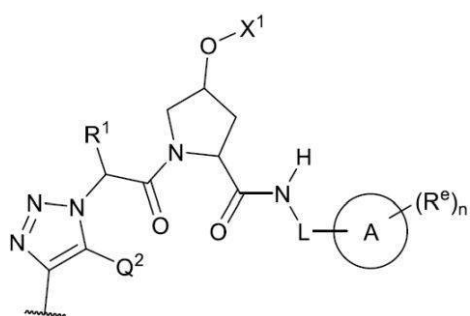
いくつかの実施形態では、 X^1 が、各存在において独立して、H、 C_{1-12} アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルである、式(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(IA-3)、(IA-4)、(IB)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、(IB-4)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)もしくは(IH)の化合物などの式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、 X^1 は、各存在において独立して、Hである。他の実施形態では、 X^1 は、各存在において独立して、 $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルである。他の実施形態では、 X^1 は、各存在において独立して、 $-C(O)-CH_3$ である。いくつかの実施形態では、 X^1 は、各存在において独立して、 C_{1-12} アルキルである。特定の実施形態では、 X^1 の C_{1-12} アルキルは置換されていない。

【0115】

いくつかの実施形態では、 X^1 が、各存在において独立して、H、 C_{1-12} アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルであり； R^1 が、各存在において独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルであり、 R^1 の C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルが、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよく；Lが、各存在において独立して、存在しないか、または C_{1-12} アルキレンであり、Lの C_{1-12} アルキレンが、独立して、1個以上の R^t で置換されていてもよく、 R^t が、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の C_{1-12} アルキルが、1個以上のハロで

さらに置換されていてもよく；環Aが、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールまたは C_{7-15} シクロアルキルであり；nが、各存在において独立して、1、2、3、4、または5であり； R^e が、各存在において独立して、ハロ、 C_{6-20} アリール、または5～20員ヘテロアリールであり、ただし、少なくとも1個の R^e は、 C_{6-20} アリールまたは1個以上の環状硫黄原子を含む5～20員ヘテロアリールであり、 R^e の C_{6-20} アリールまたは5～20員ヘテロアリールが、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキルまたはハロで置換されていてもよく； Q^1 および Q^2 が、互いに独立に、かつ、各存在において独立して、H、ハロ、シアノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-O(R^a)$ 、または $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ であり、 R^a 、 R^b 、および R^c が、それぞれ独立に、Hまたは C_{1-12} アルキルであり、 Q^1 または Q^2 の C_{1-12} アルキルまたは C_{3-15} シクロアルキルが、独立して、1個以上の R^q シクロアルキルで置換されていてもよく； R^q が、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-20} アリール、 C_{1-12} アルコキシ、または

【化48】



であり、 R^q の C_{1-12} アルキルまたは C_{1-12} アルコキシが、独立して、1個以上のハロまたは $NHC(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよく、または Q^1 および Q^2 が、それらが結合している原子と一緒にあって、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5～20員ヘテロアリールを形成し、 Q^1 および Q^2 によって形成された C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5～20員ヘテロアリールが、独立して、1個以上の R^s で置換されていてもよく、 R^s は、OH、シアノ、ハロゲン、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2C_{1-12}$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、または C_{1-12} アルキルであり、 R^s の C_{1-12} アルキルが、1個以上のハロ、シアノ、またはOHでさらに置換されていてもよい、式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。

【0116】

前述のいくつかの実施形態では、 C_{6-20} アリールまたは1個以上の環状硫黄原子を含む5～20員ヘテロアリールである少なくとも1個の R^e は、環Aのオルト位で環Aに結合している。他の実施形態では、 C_{6-20} アリールまたは1個以上の環状硫黄原子を含む5～20員ヘテロアリールである少なくとも1個の R^e は、環Aのメタ位で環Aに結合している。他の実施形態では、 C_{6-20} アリールまたは1個以上の環状硫黄原子を含む5～20員ヘテロアリールである少なくとも1個の R^e は、環Aのパラ位で環Aに結合している。

【0117】

前述のいくつかの実施形態では、Lが、各存在において独立して、非置換メチレンである場合、環Aが、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールであり；nが、各存在において独立して、1であり； R^e が、各存在において独立して、5～20員ヘテロアリールであり、 R^e の5～20員ヘテロアリールが、1個以上の環状硫黄原子を含み、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキルで置換されていてもよく； Q^1 が、非置換シクロプロピル

であり、 R^1 が、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルであり、 R^1 の C_{1-3} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルが、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよい、式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。

【0118】

前述のいくつかの実施形態では、 L が、各存在において独立して、非置換メチレンである場合、環Aが、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールであり； n が、各存在において独立して、1であり； R^e が、各存在において独立して、チアゾリルであり、 R^e のチアゾリルが、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキルで置換されていてもよく； Q^1 が非置換シクロプロピルであり、 R^1 が、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルであり、 R^1 の C_{1-3} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルが、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよい、式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。

【0119】

前述のいくつかの実施形態では、 L が、各存在において独立して、非置換メチレンである場合、環Aが、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールであり； n が、各存在において独立して、1であり； R^e が、各存在において独立して、チアゾリルであり、 R^e のチアゾリルが、独立して、1個以上のメチルで置換されていてもよく； Q^1 が非置換シクロプロピルであり、 R^1 が、 C_{1-3} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルであり、 R^1 の C_{1-3} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルが、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよい、式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。

【0120】

前述のいくつかの実施形態では、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(IA-3)、(IA-4)、(IB)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、(IB-4)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)もしくは(IH)の化合物などの式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩は、(2S, 4R)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド、またはその薬学的に許容され得る塩を含む。前述のいくつかの実施形態では、(IA)、(IA-1)、(IA-2)、(IA-3)、(IA-4)、(IB)、(IB-1)、(IB-2)、(IB-3)、(IB-4)、(IC)、(ID)、(IE)、(IF)、(IG)もしくは(IH)の化合物などの式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩は、(2S, 4R)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド、またはその薬学的に許容され得る塩を含まない。

【0121】

本明細書で提供される X^1 、 R^1 、 Q^1 、 Q^2 、環A、 n 、 L 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e

、 R^q 、 R^s 、および R^t の任意の変形または実施形態は、 X^1 、 R^1 、 Q^1 、 Q^2 、環 A 、 n 、 L 、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R^q 、 R^s 、および R^t の他の全ての変形または実施形態と組み合わせることができ、あたかもそれぞれの全ての組み合わせが個別にかつ具体的に記載されているかのように同じであることを理解されたい。

【0122】

一実施形態では、化合物が表1の化合物から選択される、式(I A)、(I A-1)、(I A-2)、(I A-3)、(I A-4)、(I B)、(I B-1)、(I B-2)、(I B-3)、(I B-4)、(I C)、(I D)、(I E)、(I F)、(I G)もしくは(I H)の化合物などの式(I)の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が本明細書で提供される。

10

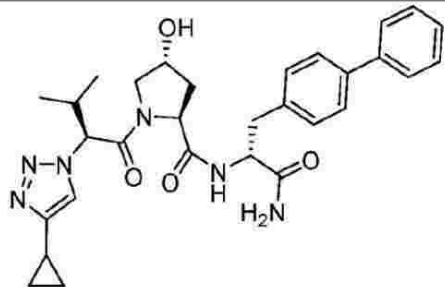
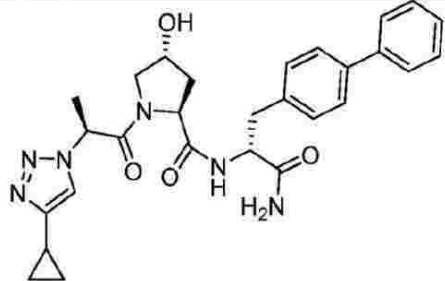
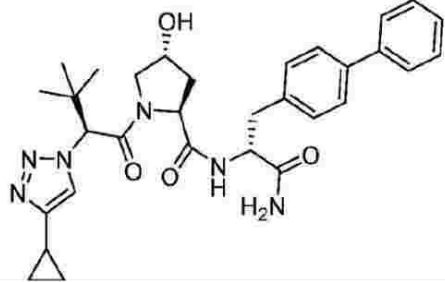
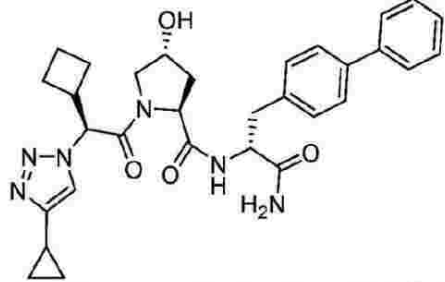
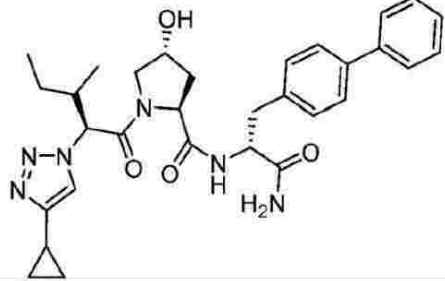
20

30

40

50

【表 1 - 1】

#	化合物構造	化合物名
1		(2S, 4R) -N- ((R) -3- ([1, 1'-ビフェニル] -4-イル) -1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル) -1- ((S) -2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3-メチルブタノイル) -4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
2		(2S, 4R) -N- ((R) -3- ([1, 1'-ビフェニル] -4-イル) -1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル) -1- ((S) -2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) プロパノイル) -4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
3		(2S, 4R) -N- ((R) -3- ([1, 1'-ビフェニル] -4-イル) -1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル) -1- ((S) -2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3, 3-ジメチルブタノイル) -4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
4		(2S, 4R) -N- ((R) -3- ([1, 1'-ビフェニル] -4-イル) -1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル) -1- ((S) -2-シクロブチル-2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) アセチル) -4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
5		(2S, 4R) -N- ((R) -3- ([1, 1'-ビフェニル] -4-イル) -1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル) -1- ((2S, 3S) -2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3-メチルペンタノイル) -4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド

10

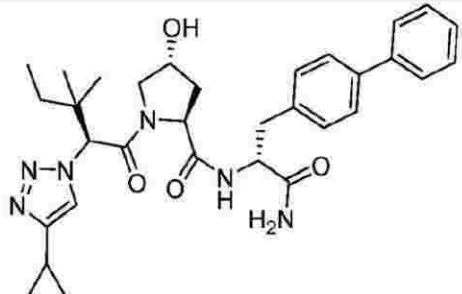
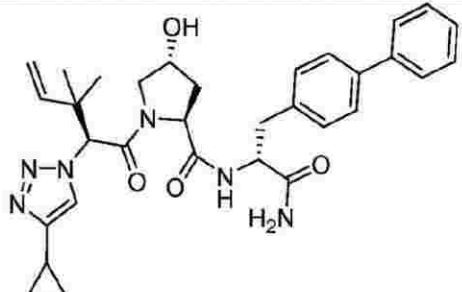
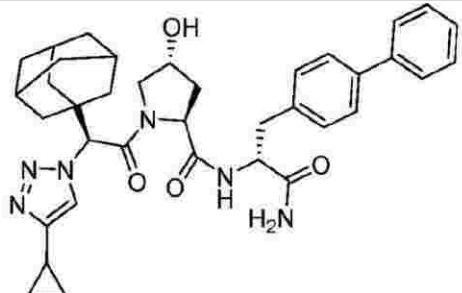
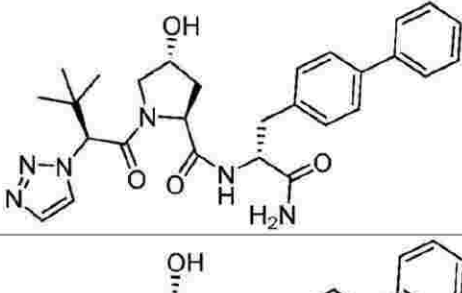
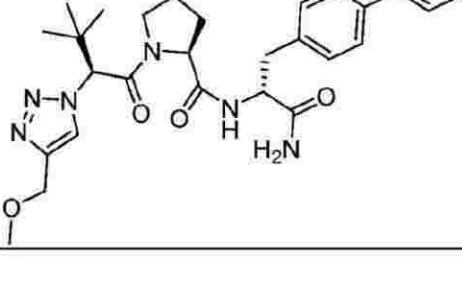
20

30

40

50

【表 1 - 2】

6		(2S, 4R) -N- ((R) -3- ([1, 1'-ビフェニル] -4-イル) -1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル) -1- ((S) -2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3, 3-ジメチルペンタノイル) -4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
7		(2S, 4R) -N- ((R) -3- ([1, 1'-ビフェニル] -4-イル) -1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル) -1- ((S) -2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3, 3-ジメチルペンタ-4-エノイル) -4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
8		(2S, 4R) -N- ((R) -3- ([1, 1'-ビフェニル] -4-イル) -1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル) -1- ((2S) -2-(アダマンタン-1-イル) -2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) アセチル) -4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
9		(2S, 4R) -N- ((R) -3- ([1, 1'-ビフェニル] -4-イル) -1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル) -1- ((S) -3, 3-ジメチル-2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ブタノイル) -4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
10		(2S, 4R) -N- ((R) -3- ([1, 1'-ビフェニル] -4-イル) -1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル) -4-ヒドロキシ-1- ((S) -2-(4-(メトキシメチル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3, 3-ジメチルブタノイル) ピロリジン-2-カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1-3】

11		(2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((S)-2-(4-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
12		(2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((R)-2-(4-(1-(アセトアミドメチル)シクロプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
13		(2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((S)-2-(4-(1-(アセトアミドメチル)シクロプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
14		(2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((S)-2-(4-((2-アセトアミドエトキシ)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド

40

【表 1 - 4】

15		1-((S)-1-((2S,4R)-2-(((R)-3-((1,1'-biphenyl)-4-yl)-1-aminopropan-2-yl) carbamoyl)-4-hydroxy-1-pyrrolidinyl)butan-1-yl)-3,3-dimethyl-1-oxo-2-pyridinyl-4-carboxylic acid
16		1-((S)-1-((2S,4R)-2-(((R)-3-((1,1'-biphenyl)-4-yl)-1-aminopropan-2-yl) carbamoyl)-4-hydroxy-1-pyrrolidinyl)butan-1-yl)-3,3-dimethyl-1-oxo-2-pyridinyl-4-carboxamide
17		1-((S)-1-((2S,4R)-2-(((R)-3-((1,1'-biphenyl)-4-yl)-1-aminopropan-2-yl) carbamoyl)-4-hydroxy-1-pyrrolidinyl)butan-1-yl)-3,3-dimethyl-1-oxo-2-pyridinyl-4-N-methylcarboxamide
18		(2S,4R)-1-((S)-2-(4-cyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,3-dimethylbutan-1-yl)-4-hydroxy-N-((S)-1-(4-(4-methylthiazol-5-yl)phenyl)ethyl)pyrrolidin-2-yl)-4-carboxamide
19		(2S,4R)-1-((S)-2-(4-cyclohexyl-1H-1,2,3-triazol-1-yl)-3,3-dimethylbutan-1-yl)-4-hydroxy-N-((S)-1-(4-(4-methylthiazol-5-yl)phenyl)ethyl)pyrrolidin-2-yl)-4-carboxamide

10

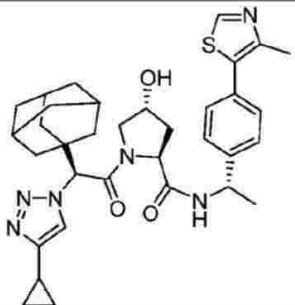
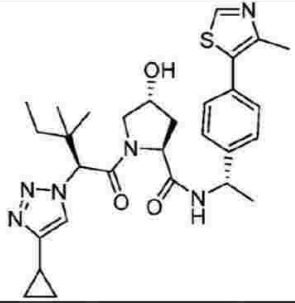
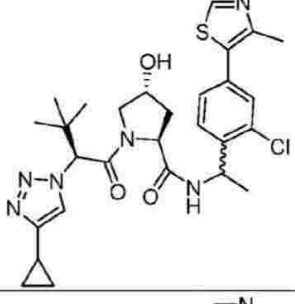
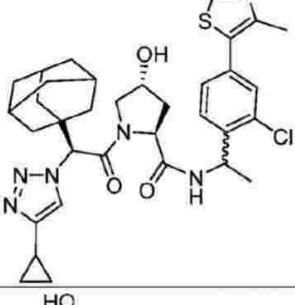
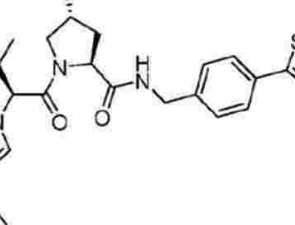
20

30

40

50

【表 1 - 5】

20		(2S, 4R) - 1 - ((2S) - 2 - (アダマンタン-1-イル) - 2 - (4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) アセチル) - 4-ヒドロキシ-N - ((S) - 1 - (4 - (4-メチルチアゾール-5-イル) フェニル) エチル) ピロリジン-2-カルボキサミド
21		(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 3-ジメチルベンタノイル) - 4-ヒドロキシ-N - ((S) - 1 - (4 - (4-メチルチアゾール-5-イル) フェニル) エチル) ピロリジン-2-カルボキサミド
22		(2S, 4R) - N - (1 - (2-クロロ-4 - (4-メチルチアゾール-5-イル) フェニル) エチル) - 1 - ((S) - 2 - (4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 3-ジメチルブタノイル) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
23		(2S, 4R) - 1 - ((2S) - 2 - (アダマンタン-1-イル) - 2 - (4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) アセチル) - N - (1 - (2-クロロ-4 - (4-メチルチアゾール-5-イル) フェニル) エチル) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
24		(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 3-ジメチルブタノイル) - 4-ヒドロキシ-N - (4 - (4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド

10

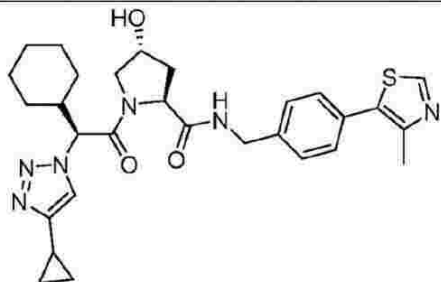
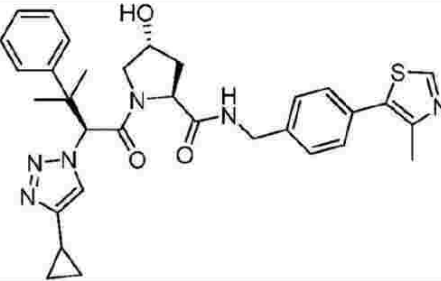
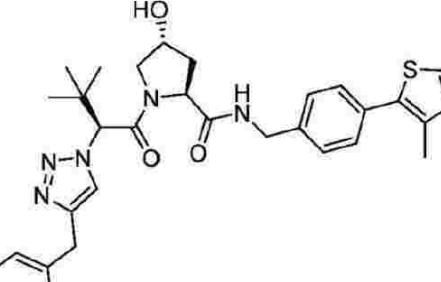
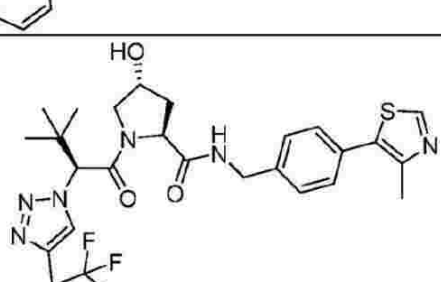
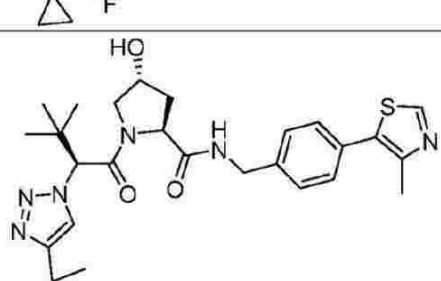
20

30

40

50

【表 1 - 6】

25		(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - シクロヘキシル - 2 - (4 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) アセチル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド
26		(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (4 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - メチル - 3 - フェニルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド
27		(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (4 - ベンジル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド
28		(2S, 4R) - 1 - ((S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - (4 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド
29		(2S, 4R) - 1 - ((S) - 3, 3 - ジメチル - 2 - (4 - (1 - メチルシクロプロピル) - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

30		(2S, 4R) -1- ((S) -2- (4- (1-エチルシクロプロピル) -1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) -3, 3-ジメチルブタノイル) -4-ヒドロキシ-N- (4- (4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド
31		(2S, 2' S, 4R, 4' R) -1, 1' - ((2S, 2' S) -2, 2' - (シクロプロパン-1, 1-ジイルビス (1H-1, 2, 3-トリアゾール-4, 1-ジイル)) ビス (3, 3-ジメチルブタノイル)) ビス (4-ヒドロキシ-N- (4- (4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド)
32		(2S, 4R) -N- ((R) -3- ([1, 1'-ビフェニル] -4-イル) -1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル) -4-ヒドロキシ-1- ((S) -3-メチル-2- (4-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ブタノイル) ピロリジン-2-カルボキサミド
33		(2S, 4R) -N- ((R) -3- ([1, 1'-ビフェニル] -4-イル) -1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル) -4-ヒドロキシ-1- ((S) -3-メチル-2- (5-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ブタノイル) ピロリジン-2-カルボキサミド

【表 1 - 8】

34		メチル 1-((R)-1-((2S,4R)-2-((R)-3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート
35		メチル 1-((S)-1-((2S,4R)-2-((R)-3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート
36		1-((R)-1-((2S,4R)-2-((R)-3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸
37		1-((S)-1-((2S,4R)-2-((R)-3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸
38		(2S,4R)-1-((S)-2-(1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル)-N-((R)-3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド

10

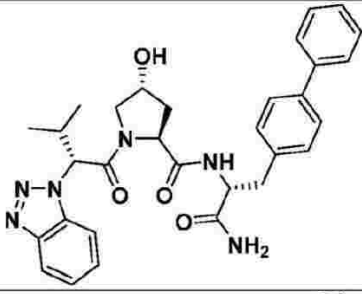
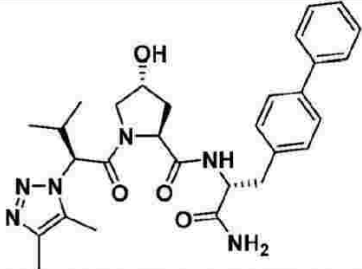
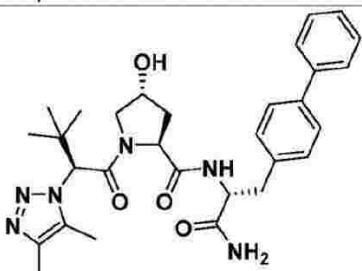
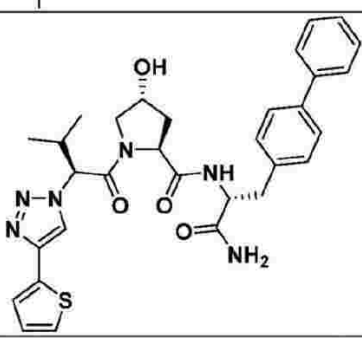
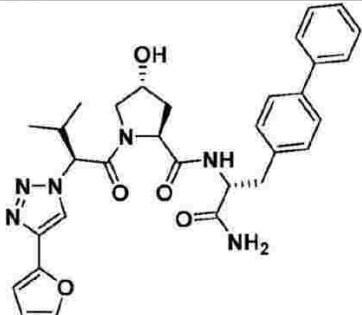
20

30

40

50

【表 1 - 9】

39		(2S, 4R)-1-((R)-2-(1H-ベンゾ [d] [1, 2, 3] トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
40		(2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((S)-2-(4, 5-ジメチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
41		(2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((S)-2-(4, 5-ジメチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
42		(2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(4-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド
43		(2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((S)-2-(4-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド

10

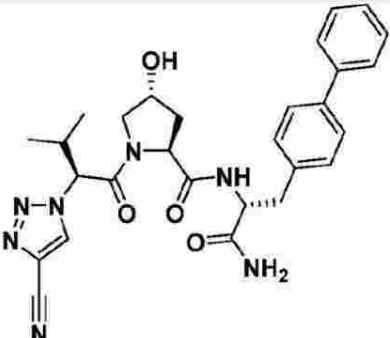
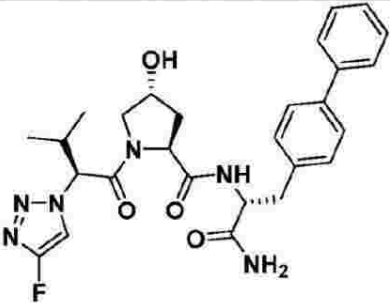
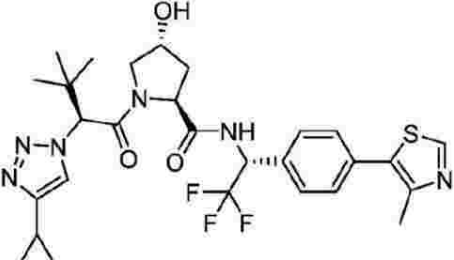
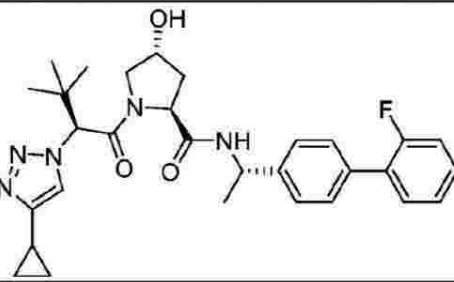
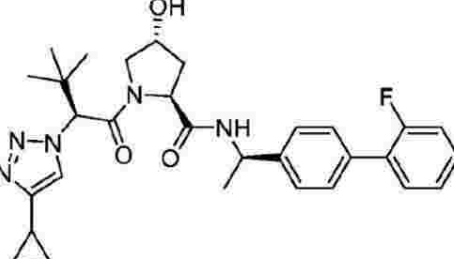
20

30

40

50

【表 1 - 10】

44		(2S, 4R) - N - ((R) - 3 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - ((S) - 2 - (4 - シアノ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド
45		(2S, 4R) - N - ((R) - 3 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - ((S) - 2 - (4 - フルオロ - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - メチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド
46		(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (4 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド
47		(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (4 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - N - ((S) - 1 - (2' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) エチル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド
48		(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (4 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - N - ((R) - 1 - (2' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) エチル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

49		(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 3-ジメチルプタノイル) - N - ((2'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
50		(2S, 4R) - N - ((R) - 1 - ([1, 1'-ビフェニル]-4-イル) - 2-アミノ-2-オキシエチル) - 1 - ((S) - 2 - (4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 3-ジメチルプタノイル) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
51		(2S, 4R) - N - ((S) - 1 - ([1, 1'-ビフェニル]-4-イル) - 2-アミノ-2-オキシエチル) - 1 - ((S) - 2 - (4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 3-ジメチルプタノイル) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
52		(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 3-ジメチルプタノイル) - 4-ヒドロキシ-N - ((R) - 2 - (4-メチルチアゾール-5-イル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン-5-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド
53		(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 3-ジメチルプタノイル) - 4-ヒドロキシ-N - ((S) - 2 - (4-メチルチアゾール-5-イル) - 6, 7, 8, 9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン-5-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド

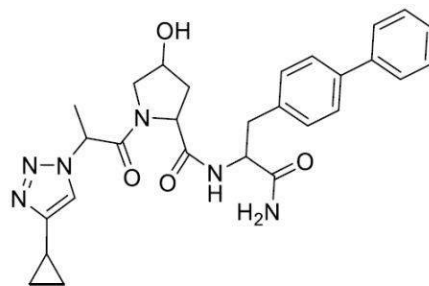
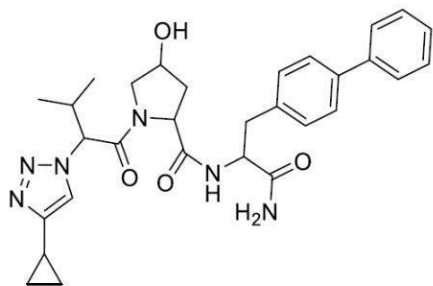
【表 1 - 1 2】

54		(2S, 4R) - N - ((S) - 1 - (2'-クロロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)エチル) - 1 - ((S) - 2 - (4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 3-ジメチルプタノイル) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
----	--	--

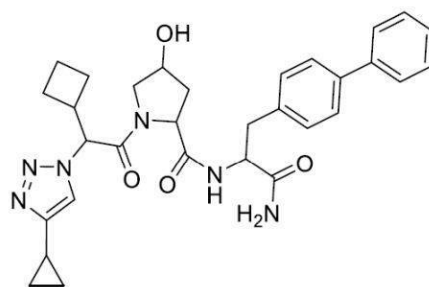
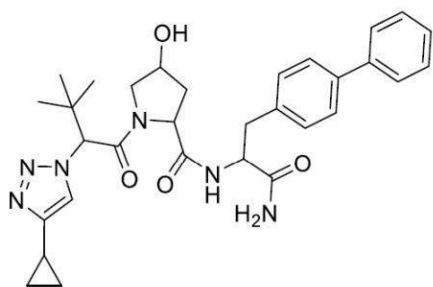
【 0 1 2 3 】

一実施形態では、式（I）の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩であって、

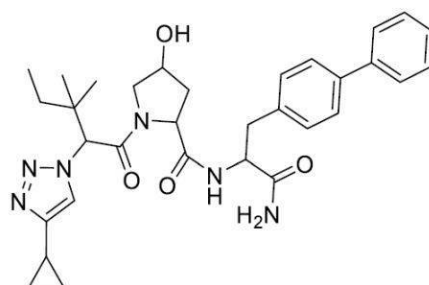
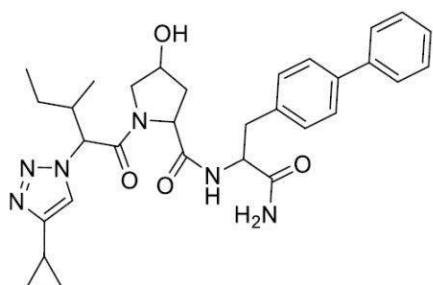
【化 4 9】



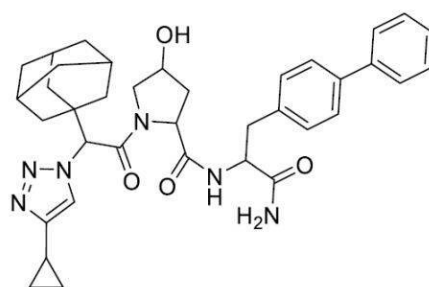
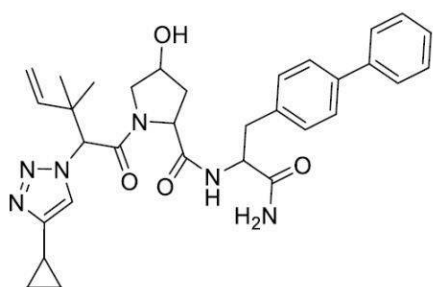
10



20

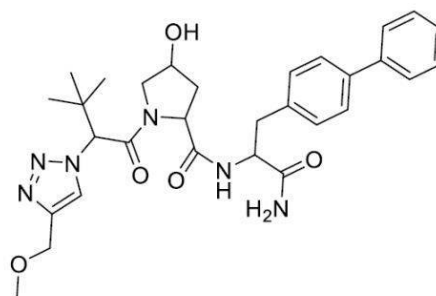


30

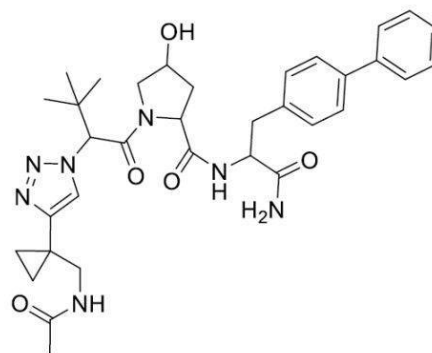
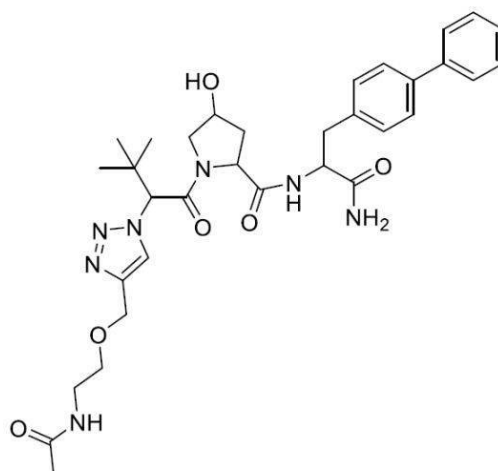


40

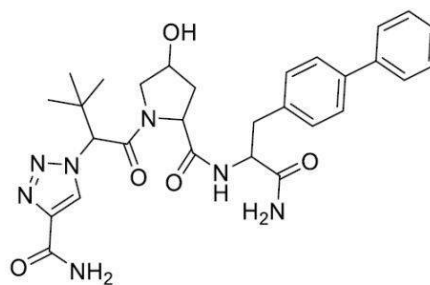
50

[illegible]

Chemical structure of compound 10: CC(C)(C)C(C1=CN=CN=C1Cc2ccccc2)C(=O)N2CC(O)CC2C(=O)NC(C(=O)N)Cc3ccc(cc3)-c4ccccc4

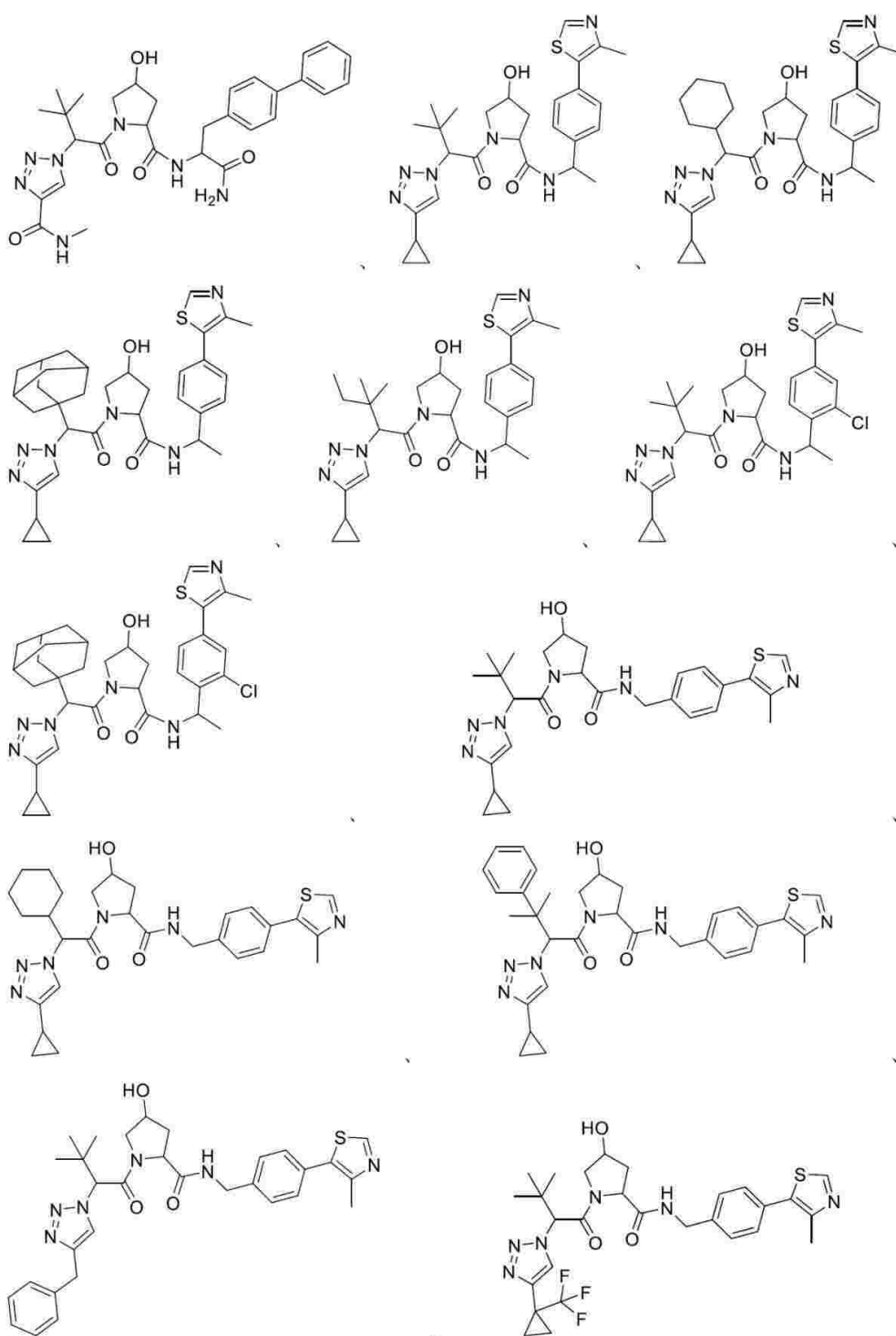
CC(=O)NC1CC2(C1)C(C2)C3=CN=CN3C(C(C(C)C)C(=O)N4C(=O)C(O)C4)C(=O)NC(C(=O)N)Cc5ccc(cc5)-c6ccccc6

Chemical structure of compound 10: CC(C)(C)C1=C(C(=O)O)N=[N+]N1C(=O)N2CC(C(=O)NCC(N)C(=O)Cc3ccc(cc3)-c4ccccc4)CC2O



40

【化 5 1】



10

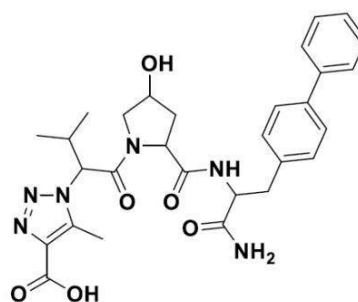
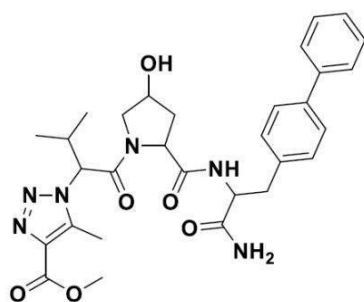
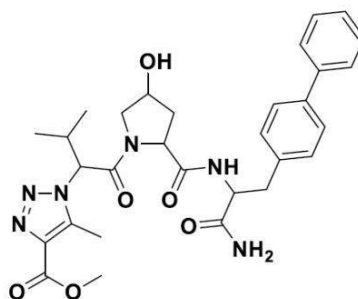
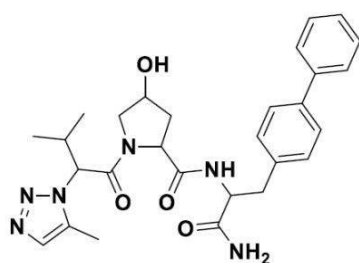
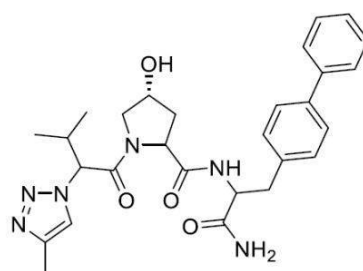
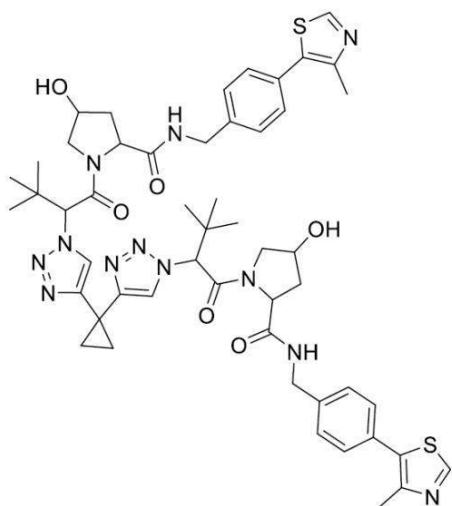
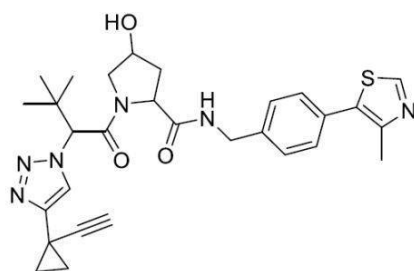
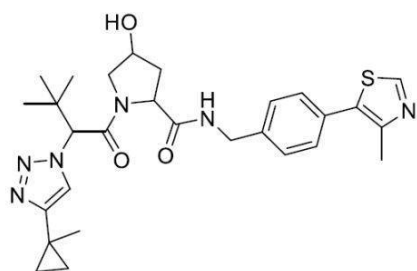
20

30

40

50

【化 5 2】



10

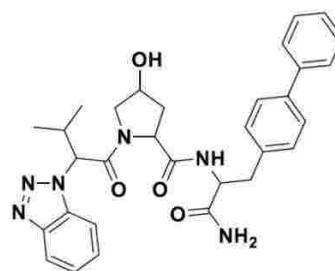
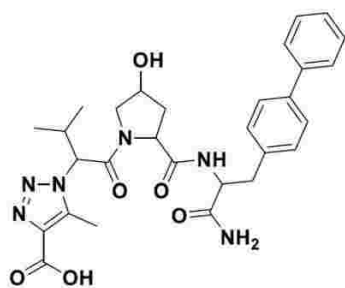
20

30

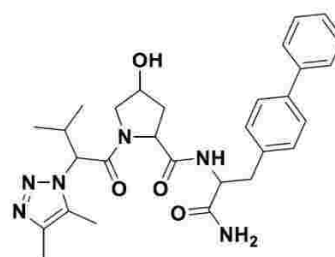
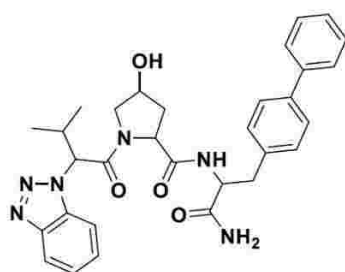
40

50

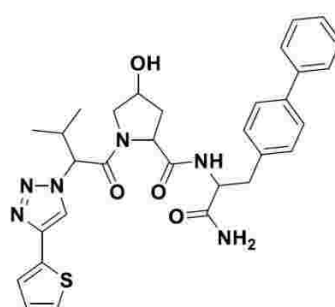
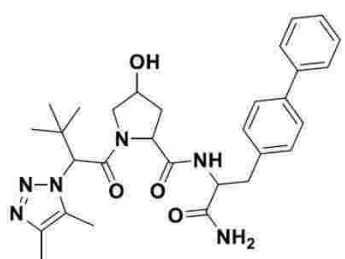
【化 5 3】



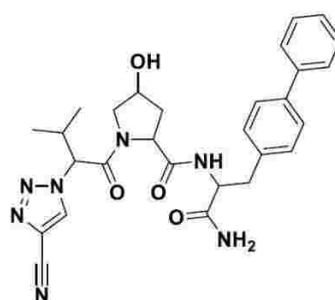
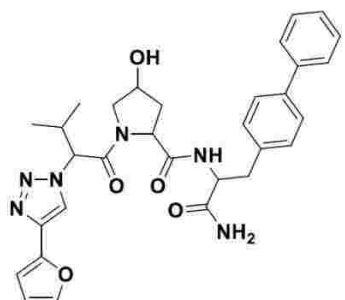
10



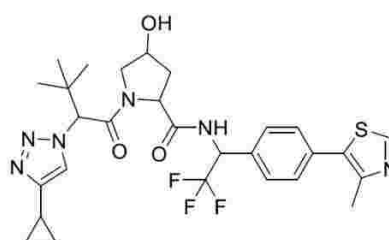
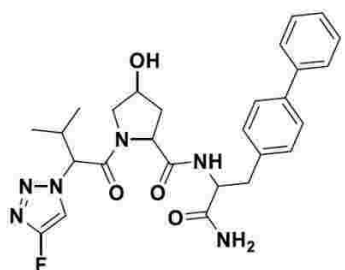
20



30

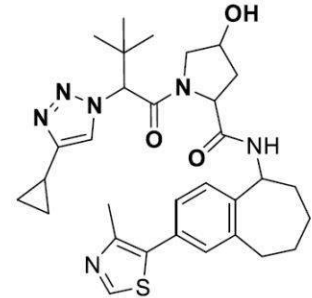
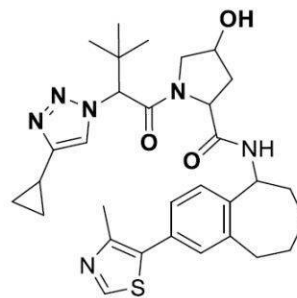
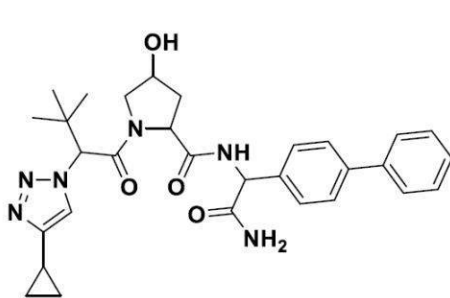
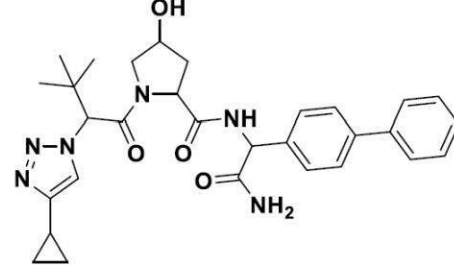
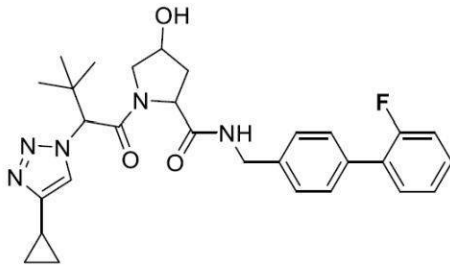
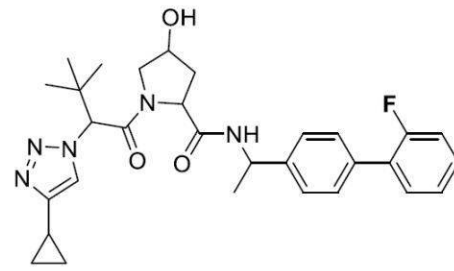
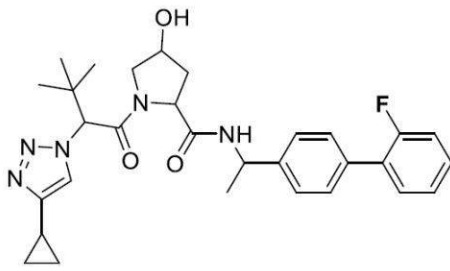


40

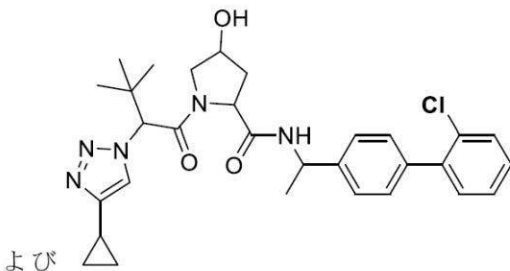


50

【化 5 4】



お



よび

、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される、式（I）の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、本明細書で提供される。

【0124】

一実施形態では、式（I）の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩であって、

N-（3-（[1, 1'-ビフェニル]-4-イル）-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル）-1-（2-（4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）-3-メチルブタノイル）-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド；

N-（3-（[1, 1'-ビフェニル]-4-イル）-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル）-1-（2-（4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）プロパノイル）-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド；

N-（3-（[1, 1'-ビフェニル]-4-イル）-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル）-1-（2-（4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）-3, 3-ジメチルブタノイル）-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド；

10

20

30

40

50

N - (3 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - (2 - シクロプロピル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) アセチル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド;

N - (3 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - (2 - (4 - シクロプロピル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - メチルペンタノイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド;

N - (3 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - (2 - (4 - シクロプロピル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチルペンタノイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド;

10

N - (3 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - (2 - (4 - シクロプロピル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチルペンタノイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド;

N - (3 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - (2 - (アダマンタン - 1 - イル) - 2 - (4 - シクロプロピル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) アセチル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド;

N - (3 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - (3, 3 - ジメチル - 2 - (1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) ブタノイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド;

20

N - (3 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 4 - ヒドロキシ - 1 - (2 - (4 - (メトキシメチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド;

N - (3 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - (2 - (4 - ベンジル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド;

N - (3 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - (2 - (4 - (1 - (アセトアミドメチル) シクロプロピル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド;

30

N - (3 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - (2 - (4 - ((2 - アセトアミドエトキシ) メチル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド;

1 - (1 - (2 - ((3 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボン酸;

40

1 - (1 - (2 - ((3 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド;

1 - (1 - (2 - ((3 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - N - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキサミド;

1 - (2 - (4 - シクロプロピル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3

50

， 3-ジメチルブタノイル) - 4-ヒドロキシ-N - (1 - (4 - (4-メチルチアゾール-5-イル) フェニル) エチル) ピロリジン-2-カルボキサミド；

1 - (2 - シクロヘキシル-2 - (4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) アセチル) - 4-ヒドロキシ-N - (1 - (4 - (4-メチルチアゾール-5-イル) フェニル) エチル) ピロリジン-2-カルボキサミド；

1 - (2 - (アダマンタン-1-イル) - 2 - (4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) アセチル) - 4-ヒドロキシ-N - (1 - (4 - (4-メチルチアゾール-5-イル) フェニル) エチル) ピロリジン-2-カルボキサミド；

1 - (2 - (4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 3-ジメチルペンタノイル) - 4-ヒドロキシ-N - (1 - (4 - (4-メチルチアゾール-5-イル) フェニル) エチル) ピロリジン-2-カルボキサミド；

N - (1 - (2-クロロ-4 - (4-メチルチアゾール-5-イル) フェニル) エチル) - 1 - (2 - (4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 3-ジメチルブタノイル) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド；

1 - (2 - (アダマンタン-1-イル) - 2 - (4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) アセチル) - N - (1 - (2-クロロ-4 - (4-メチルチアゾール-5-イル) フェニル) エチル) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド；

1 - (2 - (4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 3-ジメチルブタノイル) - 4-ヒドロキシ-N - (4 - (4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド；

1 - (2 - シクロヘキシル-2 - (4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) アセチル) - 4-ヒドロキシ-N - (4 - (4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド；

1 - (2 - (4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3-メチル-3-フェニルブタノイル) - 4-ヒドロキシ-N - (4 - (4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド；

1 - (2 - (4-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 3-ジメチルブタノイル) - 4-ヒドロキシ-N - (4 - (4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド；

1 - (3, 3-ジメチル-2 - (4 - (1 - (トリフルオロメチル) シクロプロピル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ブタノイル) - 4-ヒドロキシ-N - (4 - (4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド；

1 - (3, 3-ジメチル-2 - (4 - (1-メチルシクロプロピル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ブタノイル) - 4-ヒドロキシ-N - (4 - (4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド；

1 - (2 - (4 - (1-エチルシクロプロピル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 3-ジメチルブタノイル) - 4-ヒドロキシ-N - (4 - (4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド；

1, 1' - (2, 2' - (シクロプロパン-1, 1-ジイルビス(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4, 1-ジイル)) ビス(3, 3-ジメチルブタノイル)) ビス(4-ヒドロキシ-N - (4 - (4-メチルチアゾール-5-イル) ベンジル) ピロリジン-2-カルボキサミド)；

N - (3 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4-イル) - 1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - (3-メチル-2 - (4-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ブタノイル) ピロリジン-2-カルボキサミド；

N - (3 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4-イル) - 1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル) - 4-ヒドロキシ-1 - (3-メチル-2 - (5-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) ブタノイル) ピロリジン-2-カルボキサミド；

メチル 1 - (1 - (2 - ((3 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4-イル) - 1-アミノ

10

20

30

40

50

－１－オキソプロパン－２－イル）カルバモイル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－５－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボキシレート；

１－（１－（２－（（３－（〔１，１’－ビフェニル〕－４－イル）－１－アミノ－１－オキソプロパン－２－イル）カルバモイル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－３－メチル－１－オキソブタン－２－イル）－５－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボン酸；

１－（２－（１Ｈ－ベンゾ〔ｄ〕〔１，２，３〕トリアゾール－１－イル）－３－メチルブタノイル）－Ｎ－（３－（〔１，１’－ビフェニル〕－４－イル）－１－アミノ－１－オキソプロパン－２－イル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド；

Ｎ－（３－（〔１，１’－ビフェニル〕－４－イル）－１－アミノ－１－オキソプロパン－２－イル）－１－（２－（４，５－ジメチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド；

Ｎ－（３－（〔１，１’－ビフェニル〕－４－イル）－１－アミノ－１－オキソプロパン－２－イル）－１－（２－（４，５－ジメチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド；

Ｎ－（３－（〔１，１’－ビフェニル〕－４－イル）－１－アミノ－１－オキソプロパン－２－イル）－４－ヒドロキシ－１－（３－メチル－２－（４－（チオフェン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド；

Ｎ－（３－（〔１，１’－ビフェニル〕－４－イル）－１－アミノ－１－オキソプロパン－２－イル）－１－（２－（４－（フラン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド；

Ｎ－（３－（〔１，１’－ビフェニル〕－４－イル）－１－アミノ－１－オキソプロパン－２－イル）－１－（２－（４－シアノ－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド；

Ｎ－（３－（〔１，１’－ビフェニル〕－４－イル）－１－アミノ－１－オキソプロパン－２－イル）－１－（２－（４－フルオロ－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３－メチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド；

１－（２－（４－シクロプロピル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（２，２，２トリフルオロ－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド；

１－（２－（４－シクロプロピル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，３－ジメチルブタノイル）－Ｎ－（１－（２’－フルオロ－〔１，１’－ビフェニル〕－４－イル）エチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド；

１－（２－（４－シクロプロピル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，３－ジメチルブタノイル）－Ｎ－（（２’－フルオロ－〔１，１’－ビフェニル〕－４－イル）メチル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド；

Ｎ－（１－（〔１，１’－ビフェニル〕－４－イル）－２－アミノ－２－オキソエチル）－１－（２－（４－シクロプロピル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド；

１－（２－（４－シクロプロピル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（２－（４－メチルチアゾール－５－イル）－６，７，８，９－テトラヒドロ－５Ｈ－ベンゾ〔７〕アヌレン－５－イル）ピロリジン－２－カルボキサミド；および

Ｎ－（１－（２’－クロロ－〔１，１’－ビフェニル〕－４－イル）エチル）－１－（２－（４－シクロプロピル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）－３，３－ジメ

10

20

30

40

50

チルブタノイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド、

またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩が、本明細書で提供される。

【0125】

表1および上記の段落のリストに含まれる化合物名は、ChemDraw（登録商標）ソフトウェアバージョン18.2.0.48を使用して自動生成された。

【0126】

本明細書に記載のVHLリガンドは、固体または液体の形態で存在し得る。固体状態では、リガンドは、結晶形態もしくは非結晶形態で、またはそれらの混合物として存在し得る。当業者は、薬学的に許容され得る溶媒和物が結晶性または非結晶性化合物のために形成され得ることを理解するであろう。結晶性溶媒和物では、結晶化中に溶媒分子が結晶格子に組み込まれる。溶媒和物は、エタノール、イソプロパノール、DMSO、酢酸、エタノールアミン、または酢酸エチルなどであるがこれらに限定されない非水性溶媒を含んでもよく、または結晶格子に組み込まれる溶媒として水を含んでもよい。水が結晶格子に組み込まれる溶媒である溶媒和物は、一般的に「水和物」と呼ばれる。水和物には、化学量論的な水和物、ならびに様々な量の水を含有する組成物が含まれる。本明細書に記載する主題は、そのような溶媒和物を含む。

【0127】

当業者は、その様々な溶媒和物を含む結晶形態で存在する本明細書に記載される特定のVHLリガンドが多型（すなわち、異なる結晶構造で生じる能力）を示し得ることをさらに理解するであろう。これらの異なる結晶形態は、典型的には「多形」として知られている。本明細書にて開示する主題は、そのような多形体を含む。多形は、同じ化学組成を有するが、充填、幾何学的配置、および結晶性固体状態の他の記述特性が異なる。したがって、多形は、形状、密度、硬度、変形能、安定性、および溶解特性などの異なる物理的特性を有し得る。多形は、典型的には、異なる融点、IRスペクトル、およびX線粉末回折パターンを示し、これを同定に使用することができる。当業者は、例えば、化合物の製造に使用される反応条件または試薬を変更または調整することによって、異なる多形が製造され得ることを理解するであろう。例えば、温度、圧力または溶媒の変化は、多形をもたらし得る。さらに、ある多形は、特定の条件下で別の多形に自発的に変換し得る。

【0128】

本明細書に記載のVHLリガンド、またはその薬学的に許容され得る塩は、立体異性体形態（例えば、1個以上の不斉炭素原子を含有する）で存在し得る。各立体異性体（鏡像異性体およびジアステレオマー）およびこれらの混合物は、本明細書に開示されている主題の範囲に含まれる。同様に、式(I)の化合物または塩は、その式で示すもの以外の互変異性形態で存在することができ、これらもまた、本明細書にて開示する主題の範囲に含まれると理解されている。本明細書に開示されている主題は本明細書に記載されている特定の基の組み合わせおよび部分集合を含むことが理解されるべきである。本明細書に開示されている主題の範囲には、立体異性体の混合物の他に、精製された鏡像異性体または鏡像異性体的に／ジアステレオマー的に濃縮された混合物が含まれる。本明細書にて開示する主題は、本明細書上記で定義する具体的な基の組み合わせおよび部分集合を含むものと理解されるべきである。

【0129】

本明細書に開示されている主題には、1つまたは複数の原子が、通常自然に見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子により置き換えられているという事実を除いて本明細書に記載されている化合物の同位体標識された形態も含まれる。本明細書に記載されている化合物およびその薬学的に許容され得る塩の中に取り込まれることができる同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、ヨウ素および塩素の同位体、例えば、 ^2H 、 ^3H 、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{17}O 、 ^{18}O 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{18}F 、 ^{36}Cl 、 ^{123}I および ^{125}I が挙げられる。

【0130】

上述の同位体および／または他の原子の他の同位体を含有する、本明細書に開示されるVHLリガンドおよびその薬学的に許容され得る塩は、本明細書に開示される主題の範囲内である。同位体標識化合物、例えば ^3H 、 ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれたものが本明細書に開示されており、薬物および／または基質組織分布アッセイに有用である。トリチウム標識（即ち、 ^3H ）および炭素14（即ち ^{14}C ）同位体は、調製および検出可能性の容易さから、一般に、使用される。 ^{11}C および ^{18}F 同位体はPET（陽電子放出断層撮影）において有用であり、 ^{125}I 同位体はSPECT（単一光子放出コンピュータ断層撮影）において有用であり、これらは全て脳撮像において有用である。さらに、重水素、すなわち ^2H などのより重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性から生じる特定の治療上の利点、例えばインビボ半減期の増加または必要投与量の減少をもたらすことができ、したがって、いくつかの状況では好ましい場合がある。式Iの同位体標識化合物を、一般に、容易に入手可能な同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりに用いることによって、以下のスキームおよび／または実施例に開示される手順を行うことによって調製することができる。

10

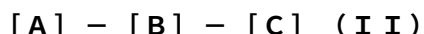
【0131】

いくつかの実施形態では、本明細書に提供されるVHLリガンドは、ヘテロ二官能性分子に組み込まれる。いくつかの実施形態では、ヘテロ二官能性分子は、(i) 本明細書で提供されるVHLリガンド、および(ii) 分解の標的である目的のタンパク質に結合し得る部分を有する化学分解誘導物質(CIDE)であり、(i) および(ii) は共有結合している。いくつかの実施形態では、(i) および(ii) は、ポリエチレングリコール(PEG)鎖またはアルキル鎖などのリンカー部分を介して共有結合している。いくつかの実施形態では、CIDEは、標的タンパク質、本明細書に記載のヘテロ二官能性分子、およびユビキチンリガーゼの間に三元複合体を形成することによって、標的タンパク質を選択的に分解し得る。いくつかの態様では、ユビキチンリガーゼはVHLE3ユビキチンリガーゼである。限定ではなく例示として、標的タンパク質は、例えば、構造タンパク質、酵素、受容体、または細胞表面タンパク質であり得る。

20

【0132】

いくつかの実施形態では、ヘテロ二官能性分子は、式(II)



30

の化合物であって、式中、[A]は、本明細書で提供されるVHLリガンドの部分であり、[B]は、リンカー部分であり、[C]は、タンパク質結合部分である、化合物である。

【0133】

III. 製剤

さらなる態様では、本明細書は、例えば、少なくとも1つのVHLリガンドを含む、有効量の少なくとも1つの本明細書に記載の化合物を含む治療用または医薬組成物を提供する。有効量の開示の少なくとも1つのVHLリガンド、および任意で本明細書に別途記載される化合物の1つ以上を、薬学的に有効量の担体、添加剤、または賦形剤、および任意で追加の生物活性剤と組み合わせて含む医薬組成物は、本開示のさらなる態様を表す。

40

【0134】

特定の実施形態において、組成物は、薬学的に許容され得る塩、特に、本明細書に記載する化合物の酸または塩基添加塩を含む。上述の塩基化合物の薬学的に許容され得る酸付加塩を調製するために使用される酸としては、無毒性酸付加塩を形成するもの、即ち、薬理的に許容されるアニオンを含有する塩、例えば、多数の他のものの中でもとりわけ、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、重硫酸塩、リン酸塩、酸性リン酸塩、酢酸塩、乳酸塩、クエン酸塩、酸性クエン酸塩、酒石酸塩、酒石酸水素塩、コハク酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、グルコン酸塩、糖酸塩、安息香酸塩、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩、およびパモ酸塩〔即ち、1, 1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシー-3ナフトン酸塩)〕が

50

挙げられる。

【0135】

薬学的に許容され得る塩基付加塩もまた使用して、化合物または誘導体の、薬学的に許容され得る塩形態を作製することができる。本質的に酸性である本発明の化合物の、薬学的に許容され得る塩基塩を調製するための試薬として使用され得る、化学的塩は、そのような化合物の無毒性塩基塩を形成するものである。そのような無毒性塩基塩としては、とりわけ、アルカリ金属カチオン（例えばカリウムおよびナトリウム）、ならびにアルカリ土類金属カチオン（例えばカルシウム、亜鉛、およびマグネシウム）などの、薬理学的に許容されるカチオン、N-メチルグルカミン（メグルミン）などのアンモニウムまたは水溶性アミン付加塩、ならびに、薬学的に許容され得る有機アミンの低級アルカノールアンモニウムおよび他の塩基塩に由来するものが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0136】

本明細書に記載する組成物は、特定の実施形態において、経口、非経口、または局所経路により、単回または分割単位用量で投与されることができる。化合物の投与は、連続（静脈内点滴）から1日当たり複数回の経口投与（例えばQ. I. D.）の範囲で変動し得、投与の他の経路の中でもとりわけ、経口、局所、非経口、筋肉内、静脈内、皮下、経皮（浸透強化剤を含み得る）、頬側、舌下および座薬投与、吸入スプレーによる、直腸、膈内、または埋め込み型リザーバーによるものを含むことができる。腸溶性コーティングした経口錠剤もまた使用して、経口投与経路からの化合物の生物学的利用能を向上させることができる。最も効果的な用量剤形は、選択される特定の剤の薬学動態、および、患者における疾患の重症度により変化する。鼻腔内、気管内、または経肺投与用のスプレー、ミスト、または、エアゾールとしての、本開示に従った化合物の投与もまた、使用することができる。それ故、本開示は、任意に、薬学的に許容され得る担体、添加剤、または賦形剤と組み合わせた、有効量の、本開示に従った化合物を含む、医薬組成物にも関する。本開示に従った化合物は、即座放出、中間放出、または徐放性もしくは制御放出形態で投与することができる。徐放性または制御放出形態は、経口投与されるのが好ましいが、座薬、および経皮または他の局所形態で投与されてもよい。リポソーム形態での筋肉注射もまた使用して、注射部位における化合物の放出を制御、または維持することができる。

20

【0137】

したがって、一態様では、本明細書に記載のVHLリガンドの医薬製剤は、薬学的に許容され得る非経口ビヒクルを用いて、単位投与量の注射可能な形態で非経口投与するために調製し得る。本明細書で使用される用語「非経口」には、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内および頭蓋内注射または点滴技術が含まれる。好ましくは、組成物は、経口投与、腹腔内投与または静脈内投与される。所望の純度を有するVHLリガンドは、再構成のための凍結乾燥製剤または水溶液の形態で、1つ以上の薬学的に許容され得る賦形剤（Remington's Pharmaceutical Sciences（1980）第16版，Osol，A．編）と混合してもよい。

30

【0138】

本開示の組成物は、1つ以上の薬学的に許容され得る担体を用いて、従来方式で製剤化することができ、制御放出製剤で投与されることもできる。本開示の化合物は、医薬組成物として標準的な薬務に従い製剤化することができる。この態様によれば、1つ以上の薬学的に許容され得る賦形剤と組み合わせて、本明細書中に記載されるようなVHLリガンドを含む医薬組成物が提供される。

40

【0139】

典型的な製剤は、本開示の化合物を賦形剤、例えば担体、および／または希釈剤と混合することにより調製される。好適な担体、希釈剤、および他の賦形剤は当業者に周知であり、炭水化物、ワックス、水溶性および／または水膨潤性ポリマー、親水性または疎水性材料、ゼラチン、油、溶媒、ならびに水などの材料を含む。使用する特定の担体、希釈剤、または他の賦形剤は、化合物が利用されている手段および目的によって左右される。これらの医薬組成物で使用され得る他の薬学的に許容され得る担体としては、イオン交換体

50

、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、ヒト血清アルブミン等の血清タンパク質、リン酸塩等の緩衝物質、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、および、飽和植物性脂肪酸、水、塩類または電解質（例えば硫酸プロタミン、リン酸水素ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩類、コロイダルシリカ、三ケイ酸マグネシウム、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、ポリアクリレート、蠟、ポリエチレンーポリオキシプロピレンーブロックコポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂）の部分的なグリセリド混合物が挙げられるが、これらに限定されない。

【0140】

溶媒は、一般的に、哺乳動物に投与することが安全（GRAS）であると当業者によって認識されている溶媒に基づいて選択される。一般的に、安全な溶媒は、水および水に可溶性または混和性である他の非毒性溶媒等の非毒性水性溶媒である。好適な水性溶媒としては、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（例えば、PEG400、PEG300）等、およびそれらの混合物を含む。許容される希釈剤、担体、添加物および安定剤は、使用される用量および濃度でレシピエントに対して非毒性であり、リン酸、クエン酸およびメチオニンなどのバッファーおよび他の有機酸；アスコルビン酸およびメチオニンを含む抗酸化剤；防腐剤（オクタデシルジメチルベンジルアンモニウムクロリド；ヘキサメトニウムクロライド；ベンザルコニウムクロライド、ベンゼトニウムクロライド；フェノール、ブチルまたはベンジルアルコール；メチルまたはプロピルパラベンなどのアルキルパラベン；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペントノール；およびm-クレゾール等）；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；血清アルブミン、ゼラチンもしくは免疫グロブリンなどのタンパク質；ポリビニルピロリドンなどの親水性ポリマー；グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニンもしくはリジン等のアミノ酸；単糖類、二糖類、およびグルコース、マンノースもしくはデキストリンを含むその他の炭水化物；EDTAなどのキレート剤；スクロース、マンニトール、トレハロースもしくはソルビトール等の糖類；ナトリウムなどの塩形成対イオン；金属錯体（例えばZn-タンパク質複合体）；および／またはTWEEN（登録商標）、PLURONICS（登録商標）もしくはポリエチレングリコール（PEG）などの非イオン性界面活性剤を含む。

【0141】

製剤はまた、1つ以上の緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁化剤、防腐剤、酸化防止剤、不透明化剤、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味料、芳香剤、香味剤、およびVHLリガンドの洗練された提示を提供するための、または医薬品の製造を助けるための他の既知の添加剤を含み得る。製剤は、従来の溶解および混合手順を使用して調製されてもよい。

【0142】

製剤は、周囲温度で、適切なpHで、および所望の度合いの純度で、生理学的に許容され得る担体、すなわち、用いられる用量および濃度においてレシピエントに対して非毒性である担体と混合することによって行われてもよい。製剤のpHは、具体的な用途および化合物の濃度に主に依存するが、約3～約8の範囲であってもよい。pH5の酢酸塩緩衝液中の製剤は、適切な実施形態である。

【0143】

医薬組成物は、水性または油性の滅菌注射用懸濁液などの滅菌注射用調製物の形態であってもよい。特に、インビボ投与用に使用される製剤は、滅菌性でなければならない。かかる滅菌化は、滅菌濾過膜を通じた濾過によって容易に達成される。この懸濁液は、上記したような適切な分散または湿潤剤および懸濁剤を使用して、既知の技術に従って製剤化し得る。滅菌注射可能調製物は、1，3-ブタンジオールなどの非毒性の非経口的に許容され得る希釈剤または溶媒中の滅菌注射可能溶液または懸濁液でもあり得る。滅菌注射可能調製物は、凍結乾燥された粉末としても調製され得る。利用され得る許容され得る賦形剤および溶媒には、水、リンゲル液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅

10

20

30

40

50

菌の不揮発性油が、溶媒または懸濁媒として慣習的に用いられ得る。この目的のために、合成モノグリセリドまたは合成ジグリセリドを含むいかなる無刺激の不揮発性油も採用され得る。さらに、オレイン酸などの脂肪酸も同様に、注射液、および、自然の薬学的に許容され得る油類、例えばオリーブ油またはヒマシ油、特に、これらのポリオキシエチル化版の調製で使用する事ができる。そのような油溶液または懸濁液もまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤、例えば P h . H e l v または同様のアルコールを含有することができる。

【0144】

非経口投与に適した製剤には、抗酸化剤、緩衝剤、静菌剤、および製剤を対象とするレシipientの血液と等張にする溶質を含有し得る水性および非水性の滅菌注射溶液、ならびに懸濁化剤および増粘剤を含み得る水性および非水性の滅菌懸濁液が含まれる。

10

【0145】

本明細書に記載する医薬組成物は、カプセル、錠剤、水性懸濁液、または溶液を含むがこれらに限定されない、任意の経口で許容される剤形で経口投与することができる。経口使用のための錠剤の場合、一般に使用される担体としてはラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤もまた、通常は添加される。カプセル形態での経口投与のために有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。経口使用のために水性懸濁液が必要な場合、有効成分を乳化剤および懸濁化剤と組み合わせる。所望により、一定の甘味料、香味料または着色剤もまた添加してよい。

20

【0146】

あるいは、本明細書に記載する医薬組成物は、直腸投与用の座薬形態で投与することができる。これらは、剤を、室温では固体であるが、直腸温では液体であるが故に、直腸で溶解して薬剤を放出する、好適な非刺激性賦形剤と混合することにより調製することができる。そのような材料としては、カカオバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0147】

本明細書に記載する医薬組成物は、局所投与もまた可能である。好適な局所製剤は、これらの領域または臓器のそれぞれに対して速やかに調製される。下部消化管への局所投与は肛門座薬製剤（上記参照）または好適な浣腸製剤により達成することができる。局所的に許容され得る経皮パッチも使用され得る。

30

【0148】

局所投与に関して、医薬組成物は、1つ以上の担体中に懸濁または溶解した活性成分を含有する好適な軟膏中に配合されてよい。本開示の化合物の局所投与のための担体としては、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化蠟および水が挙げられるが、これらに限定されない。本開示の特定の好ましい態様において、化合物は、ステントであって、患者内で当該ステントで生じる閉塞の可能性を阻害または低下させるために、当該患者に外科的に埋め込まれるステント上にコーティングし得る。

【0149】

あるいは、医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容され得る担体中に懸濁または溶解した有効成分を含む好適なローションまたはクリームで製剤化し得る。好適な担体としては鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0150】

眼科領域での使用のためには、医薬組成物は、塩化ベンジルアルコニウムなどの防腐剤と共にまたはそれ無しで、等張性 pH 調整滅菌生理食塩水の微粉化懸濁液として、または好ましくは、等張性 pH 調整滅菌生理食塩水の溶液として製剤化し得る。あるいは、眼科領域での使用のために、医薬組成物はワセリンなどの軟膏中に配合されてよい。

50

【0151】

本開示の医薬組成物は、鼻エアゾールまたは吸入により投与もし得る。そのような組成物は製剤処方 of 当該技術分野において既知技術に従って調製され、ベンジルアルコールもしくは他の好適な防腐剤、生物学的利用能を高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、および／または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を使用した、生理食塩水溶液として調製し得る。

【0152】

VHLリガンド組成物は、通常、固体組成物、凍結乾燥製剤または水溶液として保存し得る。

【0153】

本開示のVHLリガンドを含む医薬組成物は、優れた医療慣行と一致する様式で、すなわち、量、濃度、スケジュール、経過、ピヒクルおよび投与経路で製剤化、投薬および投与し得る。これに関連して考慮すべき要因としては、処置される特定の疾患、処置される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、疾患の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、および医療従事者に既知である他の要因が挙げられる。投与される化合物の「治療に有効な量」は、このような考慮によって管理され、障害を予防、改善、または治療するために必要な最小の量である。このような量は、宿主に毒性である量、または、宿主が、不必要な副作用をより一層受けやすくなる量を下回るのが好ましい。

【0154】

VHLリガンドを医薬剤形に製剤化して、薬物の容易に制御可能な投与量を提供し、患者が処方されたレジメンを遵守することが可能になる。適用のための医薬組成物（または製剤）は、薬物を投与するために使用される方法に応じて、多様な様式で包装されてもよい。一般的に、分配用物品は、薬学的製剤をその中に適した形態で配置した容器を含む。好適な容器は、当業者に周知であり、瓶（プラスチックおよびガラス）、小袋（sachets）、アンプル、プラスチック製バッグ、金属シリンダーなどの材料が挙げられる。容器は、パッケージの内容物への不用意なアクセスを防止するための不正開封防止アセンブリを含んでもよい。それに加えて、容器は、容器の内容物を説明するラベルをその上に配置している。ラベルは、適切な注意書きも含み得る。

【0155】

製剤は、単位用量または複数回の用量容器、例えば、密封アンプルおよびバイアルに包装されてもよく、使用直前に注射するために、例えば、水等の滅菌液体担体を添加するだけでよいフリーズドライ（凍結乾燥）条件で保管されてもよい。即時型の注射溶液および懸濁液を、前述の種類の滅菌粉末、顆粒および錠剤から調製する。好ましい単位投与量製剤は、活性成分の本明細書に上記した一日用量または一日単位副用量、またはその適切な画分を含有するものである。

【0156】

いかなる特定の患者に対する特定用量および治療レジメンも、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、総体的な健康、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬剤の組み合わせ、ならびに治療医師の判断、および治療されている特定の疾患または状態の重症度を含む種々の要因に依存することもまた理解されなければならない。

【0157】

本開示に従った化合物を用いる治療が必要な患者または対象は、患者（対象）に、単独で、または、他の既知の、本明細書で別様に同定される赤血球生成刺激剤と組み合わせてのいずれかで、任意に、薬学的に許容され得る担体または希釈剤中での、薬学的に許容され得る塩、その溶媒和物または多形体を含む、有効量の、本開示に従った化合物を投与することにより治療し得る。

【0158】

活性化合物は、処置される患者に深刻な毒性作用を引き起こすことなく、所望の適応症に対して治療有効量を患者に送達するのに十分な量で薬学的に許容され得る担体または希釈剤に含まれる。本明細書で言及する状態に対する、活性化合物の好ましい用量は、約1

10

20

30

40

50

0 n g / k g ~ 3 0 0 m g / k g、好ましくは1日当たり0.1~100 m g / k g、より一般的には、1日当たり、レシipient / 患者の体重1 k g 当たり、0.5~約25 m g の範囲内である。典型的な1日投薬量は、上述の因子に依存して、約1 μ g / k g ~ 100 m g / k g の範囲であつてもよい。典型的な局所用量は、好適な担体内で0.01~5 % w t / w t の範囲である。

【0159】

化合物は便利に、単位用量剤形当たり、1 m g 未満、1 m g ~ 3 0 0 0 m g、好ましくは5~500 m g の活性成分を含有するものを含むがこれらに限定されない、任意の好適な単位用量剤形で投与される。約25~250 m g の経口用量が、多くの場合便利である。

【0160】

活性成分は、好ましくは、約0.00001~30 m M、好ましくは約0.1~30 m M の活性化合物のピーク血漿中濃度を達成するように投与される。これは例えば、任意に、生理食塩水、もしくは水性媒体中の、または、活性成分のボラスとして投与される、活性成分の溶液または製剤の静脈内注射によって達成することができる。経口投与はまた、活性剤の有効な血漿濃度を生成するためにも好適である。

【0161】

薬剤組成物中での活性化合物の濃度は、薬剤の吸収、分布、失活、および排泄速度、ならびに、当業者に既知の他の因子により左右される。用量値は、軽減される状態の重症度によってもまた変化することに留意されたい。いかなる特定の対象に対しても、個々のニーズ、および、組成物を投与する、または組成物の投与を監視する人の専門的判断に従って、特定の投薬レジメンが経時的に調節されるべきであり、本明細書で説明される濃度範囲は単に例示的なものであり、特許請求される組成物の範囲または実践を制限することを意図するものではないことがさらに理解されるべきである。活性成分は1回で投与されてもよく、様々な時間間隔で投与される、多数の小用量に分割してもよい。

【0162】

一実施形態において、活性化合物は、インプラントおよびマイクロカプセル化送達システムなどの制御放出製剤などの、化合物が体から急速に取り除かれることを防ぐ担体とともに調製される。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸等の生分解性、生体適合性ポリマーを使用し得る。このような製剤の調製方法は、当業者には明白であろう。

【0163】

リポソーム懸濁液はまた、薬学的に許容され得る担体であり得る。これらは、例えば、米国特許第4,522,811号（その全体が本明細書に参照により組み込まれる）に記載されているような、当業者に既知の方法に従い調製することができる。例えば、リポソーム製剤は、適切な脂質（例えば、ステアロイルホスファチジルエタノールアミン、ステアロイルホスファチジルコリン、アラカドイルホスファチジルコリン、およびコレステロール）を無機溶媒に溶解させた後蒸発させ、容器表面の乾燥脂質の薄膜に残すことにより調製することができる。次いで、活性化合物の水溶液を容器に導入する。次に、容器を手で回転させて、容器の側面から脂質材料を遊離させ、脂質アグリゲートを分散させることで、リポソーム懸濁液を形成する。

【0164】

「薬学的に許容され得る塩」という用語は、本明細書を通して、適用可能な場合に、化合物の溶解および生物学的利用能を促進するために、患者の胃腸管の胃液中での、化合物の可溶性を増加させるために提示される、本明細書に記載する1つ以上の化合物の塩形態を説明するために使用される。薬学的に許容され得る塩としては、適用可能な場合に、薬学的に許容され得る無機または有機塩基および酸に由来するものが挙げられる。好適な塩としては、薬学技術分野で周知の多数の他の酸および塩基の中でもとりわけ、カリウムおよびナトリウムなどのアルカリ金属、カルシウムなどのアルカリ土類金属、マグネシウムおよびアンモニウム塩に由来するものが挙げられる。ナトリウムおよびカリウム塩が特に、本開示に従ったホスフェートの中和塩として好ましい。

10

20

30

40

50

【0165】

「薬学的に許容され得る誘導体」という用語は、本明細書を通して、患者に投与した際に、本発明の化合物、または本発明の化合物の活性化代謝物を直接、または間接的に提供する、任意の薬学的に許容され得るプロドラッグ形態（例えばエステル、アミド、他のプロドラッグ基）を説明するために使用される。

【0166】

主題はさらに、上で定義した少なくとも1つの活性成分と、活性成分用の獣医用の担体を共に含む、獣医用組成物を提供する。獣医用担体は、本組成物の投与の目的に有用な材料であり、またさもければ不活性であるか、または獣医学の技術分野において許容され得、活性成分と両立可能な固体、液体、または気体材料であってもよい。これらの獣医用組成物は、非経口で、または任意の他の所望の経路によって投与されてもよい。

【0167】

I V . 適応症および治療方法

本明細書に開示されるVHLリガンドは、様々な疾患、障害、または状態を処置するために使用され得ることが企図される。したがって、本明細書で提供されるあらゆる化合物の1種は、本明細書に列挙される疾患および状態のいずれかなどのVHLによって調節される疾患または状態の処置に使用され得ることが理解される。本明細書中に提供されるあらゆる化合物は、本明細書中に列挙される疾患および状態のいずれかなどのVHLによって調節される状態の処置のための医薬の調製において用途を見出し得ることも理解される。

【0168】

本明細書に開示される化合物は、治療に使用され得ることが企図される。本明細書に開示される化合物は、VHL活性に関連する疾患または適応症、例えば、その全体が参照により本明細書に組み込まれる、Zhangら、J. Med. Chem. 219, 62, 5725-5749の疾患または適応症、特に、そこに開示される適応症および疾患（貧血、虚血および腫瘍に関連する状態を含む）に関しても参照される。したがって、本明細書中に提供される、任意の1種の化合物が、VHLによって調節される症状の処置において使用され得ることが理解される。いくつかの実施形態では、本明細書に開示されるVHLリガンドは、VHL調節によって関与するがんを処置するために使用され得る。いくつかの実施形態では、本明細書中に開示されるVHLリガンドは、固形腫瘍を処置するために使用され得る。いくつかの実施形態では、固形腫瘍は、乳がん（トリプルネガティブ乳がんなど）、肺がん、多発性骨髄腫または腎細胞がん（RCC）である。

【0169】

別の態様では、本発明は、必要に応じて追加の赤血球生成促進化合物と組み合わせて、有効量の上記の少なくとも1種の化合物を前記患者または対象に投与することを含む、患者または対象の赤血球生成を増強する方法に関する。本発明による方法は、有効量の本明細書に記載の少なくとも1種の化合物の投与によって患者の赤血球（赤血球）および／またはヘマトクリットを増加させるために使用され得る。本発明のさらなる方法の態様は、有効量の本発明による少なくとも1種の化合物を必要とする患者に投与することを含む、慢性貧血または虚血を含む貧血の処置を必要とする患者または対象において、慢性貧血または虚血を含む貧血を処置することに関する。本発明による方法は、慢性腎疾患、透析および化学療法に関連する貧血などの慢性貧血、ならびに局所虚血、脳卒中および心血管虚血を含む虚血を処置し、それらの疾患状態および／または状態の結果として生じる損傷を制限するために使用され得る。

【0170】

本発明のさらなる方法の態様は、本発明による1種以上の化合物を、必要とする患者に投与することによって、創傷治癒を促進し、創傷治癒中の瘢痕組織形成を軽減させることに関する。さらなる方法は、必要な患者または対象において、場合によりさらなる赤血球生成促進化合物と組み合わせて、有効量の少なくとも1種の本発明の化合物を投与することによって、局所血管形成を誘導することを含む。対象または患者の赤血球数および／またはヘマトクリットを増加させることを含む赤血球造血を促進する方法、慢性貧血および

慢性腎臓病、透析、およびがん化学療法に関連する貧血を含む貧血、虚血、脳卒中および心血管虚血中の心血管組織の損傷、ならびに創傷治癒過程を増強し治癒過程に伴うまたは二次的に生じる瘢痕を予防／軽減することは本発明の追加の側面を表す。

【0171】

本発明の他の方法は、本発明による少なくとも1種の化合物を、本明細書に別途記載される赤血球生成促進化合物と組み合わせて使用する、患者または対象におけるVEGFの誘導による血管新生の局所増強に関する。本発明のさらなる方法は、患者または対象中に外科的に植え込まれたステントの閉塞の軽および／または阻害に関する。

【0172】

本明細書に記載される化合物は、いくつかの疾患、障害、または状態を処置するために患者に投与され得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載される化合物の投与により、患者または対象におけるEPO産生の誘導を含む、患者または対象における赤血球生成を促進する。他の実施形態では、本明細書に記載される化合物の投与により、慢性貧血および虚血（これにより、局所性貧血、虚血および／または脳卒中の発症中の脳損傷、ならびに心血管虚血中の心血管組織の損傷が制限される）の処置、ならびに創傷治癒過程が促進される。患者の赤血球および／またはヘマトクリットの数を増加させること、慢性貧血および慢性腎疾患、透析、およびがん化学療法、虚血、脳卒中、および心血管虚血中の心血管組織の損傷に関連する貧血を含む貧血を治療すること、ならびに創傷治癒過程を増強すること、ならびに治癒に続発する瘢痕化を予防／軽減することを含む、対象または患者の赤血球生成を処置する方法は、本発明のさらなる処置態様を表す。創傷治癒およびステント閉塞の軽減を含むVEGFの誘導による血管新生の局所増強は、依然として、本発明のさらなる態様である。

【0173】

いくつかの疾患、障害、および状態の処置に使用するための医薬の製造における本明細書に記載の化合物の使用も本明細書で提供される。一実施形態では、貧血の処置に使用するための医薬の製造における本明細書に記載の化合物の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、貧血は、慢性貧血、または慢性腎臓疾患、透析、もしくはがん化学療法、またはそれらの任意の組み合わせに関連する貧血である。他の実施形態では、虚血、脳卒中、または虚血中の心血管系への損傷、またはそれらの任意の組み合わせの処置に使用するための医薬の製造における本明細書に記載の化合物の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、創傷治癒の促進を必要とするヒトにおいて創傷治癒の促進に使用するための医薬の製造における本明細書に記載の化合物の使用が本明細書で提供される。他の実施形態では、創傷治癒に続発する瘢痕化を必要とするヒトにおける創傷治癒に続発する瘢痕化の軽減に使用するための医薬の製造における本明細書に記載の化合物の使用が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、血管新生もしくは動脈形成またはその両方の増強を必要とするヒトにおいて血管新生もしくは動脈形成またはその両方の増強に使用するための医薬の製造における本明細書に記載の化合物の使用が本明細書で提供される。特定の実施形態では、血管新生もしくは動脈形成またはその両方の増強は、ヒトにおいて局所的に起こる。いくつかの実施形態では、ステント閉塞の可能性の軽減を必要とするヒトにおいてステント閉塞の可能性を軽減するのに使用するための医薬品の製造における本明細書に記載の化合物の使用が本明細書で提供される。

【0174】

貧血の処置に使用するための、本明細書の他の箇所に記載される化合物も本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、貧血は、慢性貧血、または慢性腎臓疾患、透析、もしくはがん化学療法、またはそれらの任意の組み合わせに関連する貧血である。他の実施形態では、本明細書の他の箇所に記載されるように、虚血、脳卒中、または虚血中の心血管系への損傷、またはそれらの任意の組み合わせの処置に使用するための化合物が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、本明細書の他の箇所に記載されるように、創傷治癒を必要とするヒトにおいて創傷治癒の促進に使用するための化合物が本明細書で提供される。他の実施形態では、本明細書の他の箇所に記載されるように、創傷治癒に続発

する瘢痕化の軽減を必要とするヒトにおける創傷治癒に続発する瘢痕化の軽減に使用するための化合物が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、本明細書の他の箇所に記載されているように、血管新生もしくは動脈形成またはその両方の増強を必要とするヒトにおいて血管新生もしくは動脈形成またはその両方の増強に使用するための化合物が本明細書で提供される。いくつかの実施形態では、血管新生もしくは動脈形成またはその両方の増強は、ヒトにおいて局所的に起こる。いくつかの実施形態では、本明細書中の他の箇所に記載されるように、ステント閉塞の可能性をその必要性のあるヒトにおいて低下させることに使用するための化合物が本明細書中に提供される。

【0175】

「同時投与」または「併用療法」という用語は、少なくとも2つの化合物または組成物が、その2つ以上の化合物のそれぞれの有効量または濃度が、患者内で所与の時点において見いだされ得るように、患者に同時に投与されることを意味するものでなければならない。本発明による化合物は、患者に同時に投与され得るが、この用語は、同時投与された全ての化合物または組成物の有効濃度が所与の時点で対象に見られるという条件で、同時にまたは異なる時点での2種以上の薬剤を投与することの両方を包含する。本発明の特定の好ましい態様では、上記の1種以上の本化合物は、エリスロポエチンを増強し、慢性貧血および虚血（局所貧血、虚血および／または脳卒中の発症中の脳損傷ならびに心血管虚血中の心血管組織への損傷を制限する）を処置し、ならびに創傷治癒過程を増強し、血管新生を促進し、外科的に植え込まれたステントにおける閉塞を阻害または予防するために、本明細書で他の様式で記載される赤血球生成刺激活性を有する少なくとも1種の追加の生物活性剤と組み合わせて同時投与される。本発明の特に好ましい態様では、化合物の同時投与は、相乗的な赤血球造血活性および／または治療をもたらす。

【0176】

「追加のエリスロポエチン促進剤」という用語は、EPO（プロクリートまたはエポゲン）またはダルバポエチンアルファ（エリスロポエチンの合形成態）などの従来のポリペプチドを意味するものとする。

【0177】

本発明の組成物は、1種以上の薬学的に許容され得る担体を使用して従来の方法で製剤化されてもよく、制御放出製剤で投与されてもよい。これらの医薬組成物に使用され得る薬学的に許容され得る担体としては、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、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、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、ポリアクリレート、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が、これらに限定されない。

【0178】

本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、直腸的に、経鼻的に、口腔的に、腔的に、または埋め込まれたリザーバーを介して投与され得る。本明細書で使用される「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、髄腔内、肝内、病巣内および頭蓋内注射または注入技術を含む。好ましくは、組成物は、経口投与、腹腔内投与または静脈内投与される。

【0179】

本発明の組成物の滅菌注射可能形態は、水性または油性懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、当技術分野で公知の技術に従って製剤化し得る。滅菌注射用製剤はまた、例えば、1, 3-ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈剤または溶媒中の滅菌注射用溶液または懸濁液であってもよい。

【0180】

利用され得る許容され得る賦形剤および溶媒には、水、リンゲル液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌不揮発性油は、溶媒または懸濁媒として慣習的に用いられる。この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の無刺激性固定油を使用し得る。オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、オリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容され得る油、特にそれらのポリオキシエチル化バージョンと同様に、注射剤の調製に有用である。そのような油溶液または懸濁液もまた、長鎖アルコール希釈剤または分散剤、例えば P h . H e l v または同様のアルコールを含有することができる。

【0181】

本発明の医薬組成物は、カプセル、錠剤、水性懸濁液または溶液が挙げられるが、これらに限定されない任意の経口的に許容される剤形で経口投与され得る。経口用の錠剤の場合、一般的に使用される担体としては、ラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤もまた、通常は添加される。カプセル形態での経口投与のために、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。経口使用のために水性懸濁液が必要な場合、有効成分を乳化剤および懸濁化剤と組み合わせる。所望により、一定の甘味料、香味料または着色剤もまた添加してよい。

【0182】

あるいは、本発明の医薬組成物は、直腸投与用の坐剤の形態で投与され得る。これらは、剤を、室温では固体であるが、直腸温では液体であるが故に、直腸で溶解して薬剤を放出する、好適な非刺激性賦形剤と混合することにより調製し得る。そのような材料としては、カカオバター、蜜蝋およびポリエチレングリコールが挙げられる。

【0183】

本発明の医薬組成物はまた、局所投与され得る。好適な局所製剤は、これらの領域または臓器のそれぞれに対して速やかに調製される。下部消化管への局所投与は肛門座薬製剤（上記参照）または好適な浣腸製剤により達成することができる。局所的に許容され得る経皮パッチも使用され得る。局所投与に関して、医薬組成物は、1つ以上の担体中に懸濁または溶解した活性成分を含有する好適な軟膏中に配合されてよい。本発明の化合物の局所投与のための担体としては、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ワックスおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。本発明の特定の好ましい態様では、化合物は、患者のステントに生じる閉塞の可能性を阻害または軽減させるために、患者に外科的に植え込まれるステント上にコーティングされてもよい。

【0184】

あるいは、医薬組成物は、1つ以上の薬学的に許容され得る担体中に懸濁または溶解した有効成分を含む好適なローションまたはクリームで製剤化し得る。好適な担体としては鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート60、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、2-オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられるが、これらに限定されない。眼科領域での使用のためには、医薬組成物は、塩化ベンジルアルコニウムなどの防腐剤と共にまたはそれ無しで、等張性pH調整滅菌生理食塩水の微粉化懸濁液として、または好ましくは、等張性pH調整滅菌生理食塩水の溶液として製剤化し得る。あるいは、眼科領域での使用のために、医薬組成物はワセリンなどの軟膏中に配合されてよい。

【0185】

本発明の医薬組成物はまた、経鼻エアロゾルまたは吸入によって投与され得る。そのような組成物は製剤処方 of 当該技術分野において既知技術に従って調製され、ベンジルアルコールもしくは他の好適な防腐剤、生物学的利用能を高めるための吸収促進剤、フルオロカーボン、および／または他の従来の可溶化剤もしくは分散剤を使用した、生理食塩水溶液として調製し得る。

【0186】

単一剤形を製造するために担体材料と組み合わせ得る本発明の医薬組成物中の化合物の量は、処置される宿主および疾患、特定の投与様式に応じて変化する。好ましくは、組成物は、特に、赤血球精製を増強し、慢性貧血および虚血（局所貧血、虚血および／または脳卒中の発症中の脳損傷ならびに心血管虚血中の心血管組織の損傷を制限する）を処置し、ならびに創傷治療過程を増強し、血管新生を促進し、外科的に植え込まれたステントにおける閉塞を阻害または防止するために、約0.05ミリグラム～約750ミリグラム以上、より好ましくは約1ミリグラム～約600ミリグラム、さらにより好ましくは約10ミリグラム～約500ミリグラムの活性成分を単独で、または少なくとも1種の本発明による他の化合物もしくは赤血球生成促進剤（EPO、ダルバポエチンアルファ）と組み合わせる含有するように製剤化されるべきである。

10

【0187】

いかなる特定の患者に対する特定用量および治療レジメンも、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、総体的な健康、性別、食事、投与時間、排泄速度、薬剤の組み合わせ、ならびに治療医師の判断、および処置されている特定の疾患または状態の重症度を含む種々の要因に依存することもまた理解されなければならない。

【0188】

本発明による化合物を使用する、処置を必要とする患者または対象は、有効量の本発明による化合物（その薬学的に許容され得る塩、溶媒和物または多形を含む）を、場合により薬学的に許容され得る担体または希釈剤中で、単独で、または本明細書で別途特定される他の公知の赤血球生成促進剤と組み合わせ、患者（対象）に投与することによって処置し得る。これらの化合物は、任意の適切な経路、例えば経口、非経口、静脈内、皮内、皮下、または経皮を含む局所的に、液体、クリーム、ゲル、もしくは固体形態で、またはエアロゾル形態で投与し得る。活性化合物は、処置される患者に深刻な毒性作用を引き起こすことなく、所望の適応症に対して治療有効量を患者に送達するのに十分な量で薬学的に許容され得る担体または希釈剤に含まれる。本明細書で言及される全ての状態に対する活性化合物の好ましい用量は、レシピエント／患者の体重1キログラムあたり1日当たり約10ng/kg～300mg/kg、好ましくは1日当たり0.1～100mg/kg、より一般的には1日当たり0.5～約25mgの範囲である。典型的な局所用量は、好適な担体内で0.01～5wt/wtの範囲である。化合物は、単位剤形あたり1mg未満、1mg～3000mg、好ましくは5～500mgの活性成分を含有するものを含むがこれらに限定されない任意の適切な単位剤形で好都合に投与される。約25～250mgの経口用量が、多くの場合便利である。

20

30

【0189】

活性成分は、好ましくは、約0.00001～30mM、好ましくは約0.1～30μMの活性化合物のピーク血漿中濃度を達成するように投与される。これは例えば、任意に、生理食塩水、もしくは水性媒体中の、または、活性成分のボラスとして投与される、活性成分の溶液または製剤の静脈内注射によって達成し得る。経口投与はまた、活性剤の有効な血漿濃度を生成するためにも好適である。

【0190】

薬剤組成物中での活性化合物の濃度は、薬剤の吸収、分布、失活、および排泄速度、ならびに、当業者に既知の他の因子により左右される。用量値は、軽減される状態の重症度によってもまた変化することに留意されたい。いかなる特定の対象に対しても、個々のニーズ、および、組成物を投与する、または組成物の投与を監視する人の専門的判断に従って、特定の投薬レジメンが経時的に調節されるべきであり、本明細書で説明される濃度範囲は単に例示的なものであり、特許請求される組成物の範囲または実践を制限することを意図するものではないことがさらに理解されるべきである。

40

【0191】

活性成分は1回で投与されてもよく、様々な時間間隔で投与される、多数の小用量に分割してもよい。経口組成物は、一般に、不活性希釈剤または食用担体を含む。経口組成物は、ゼラチンカプセルに封入されてもよく、または錠剤に圧縮されてもよい。経口治療投

50

与の目的のために、活性化合物またはそのプロドラッグ誘導体を賦形剤と共に組み込み、錠剤、トローチまたはカプセルの形態で使用し得る。薬学的に適合性の結合剤および／またはアジュバント材料を組成物の一部として含め得る。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤などには、以下の成分、または類似の性質の化合物のいずれかを含有させ得る：微結晶セルロース、トラガカントゴムまたはゼラチンなどの結合剤；デンプン、乳糖等の賦形剤、アルギン酸、プリモゲル、コーンスターチ等の分散剤；ステアリン酸マグネシウム、ステロテス等の潤滑剤；コロイド状二酸化ケイ素等の滑剤；ショ糖、サッカリン等の甘味剤；または香料、例えばペパーミント、サリチル酸メチル、またはオレンジ香料。単位剤形がカプセルである場合、その単位剤形は、上記の種類の材料に加えて、脂肪油などの液体担体を含有し得る。さらに、単位剤形は、単位剤形の物理的形態を改変する様々な他の材料、例えば糖、シェラックまたは腸溶性薬剤のコーティングを含み得る。

10

【0192】

活性化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、エリキシル、懸濁液、シロップ、ウエハー、チューインガムなどの成分として投与され得る。シロップは、活性化合物に加えて、甘味剤としてのスクロースならびに特定の保存剤、染料および着色料ならびに香料を含有し得る。活性化合物またはその薬学的に許容され得る塩はまた、所望の作用を損なわない他の活性物質、または所望の作用を補う物質、例えば、特にEPOおよびダルバポエチンアルファを含むエリスロポエチン刺激剤と混合してもよい。本発明の特定の好ましい態様では、本発明による1種以上の化合物は、本明細書に他の様式で記載されるように、別の生物活性剤、例えば赤血球精製促進剤または抗生物質を含む創傷治癒剤と同時投与される。

20

【0193】

非経口、皮内、皮下、または局所適用に使用される溶液または懸濁液は、以下の成分を含み得る：滅菌希釈剤、例えば注射用水、生理食塩水、固定油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコール、または他の合成溶媒；ベンジルアルコール、メチルパラベン等の抗菌剤；アスコルビン酸、重亜硫酸ナトリウム等の酸化防止剤；エチレンジアミン四酢酸等のキレート剤；緩衝剤、例えば、酢酸塩、クエン酸塩またはリン酸塩、および等張性を調整するための薬剤、例えば、塩化ナトリウムまたはデキストロース。非経口製剤は、ガラスまたはプラスチック製のアンプル、使い捨てシリンジまたは複数回投与バイアルに封入し得る。静脈内投与する場合、好ましい担体は生理食塩水またはリン酸緩衝生理食塩水（PBS）である。一実施形態では、活性化合物は、インプラントおよびマイクロカプセル化送達システムなどの制御放出製剤などの、化合物が体から急速に取り除かれることを防ぐ担体とともに調製される。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル、およびポリ乳酸等の生分解性、生体適合性ポリマーを使用し得る。このような製剤の調製方法は、当業者には明白であろう。

30

【0194】

リポソーム懸濁液はまた、薬学的に許容され得る担体であり得る。これらは、例えば、米国特許第4,522,811号（その全体が本明細書に参照により組み込まれる）に記載されているような、当業者に既知の方法に従い調製することができる。例えば、リポソーム製剤は、適切な脂質（例えば、ステアロイルホスファチジルエタノールアミン、ステアロイルホスファチジルコリン、アラカドイルホスファチジルコリン、およびコレステロール）を無機溶媒に溶解させた後蒸発させ、容器表面の乾燥脂質の薄膜に残すことにより調製することができる。次いで、活性化合物の水溶液を容器に導入する。次に、容器を手で回転させて、容器の側面から脂質材料を遊離させ、脂質アグリゲートを分散させることで、リポソーム懸濁液を形成する。

40

【0195】

V. 製造品

別の態様では、製造物品を本明細書で記載し、例えば、上記の疾患および障害の治療に有用な材料を含有する「キット」が提供される。キットは、VHLリガンドを含む容器を含む。本キットは、容器上の、または容器に関連したラベルまたは添付文書をさらに含ん

50

でもよい。「添付文書」という用語は、かかる治療薬の適応症、使用法、投薬量、投与、禁忌症についての情報、および／またはその使用に関する警告を含む、治療薬の商用のパッケージに通例含まれる説明書を指すように使用される。

【0196】

適切な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、プリスターパックなどが挙げられる。「バイアル」は、液体または凍結乾燥調製物を保持するのに適した容器である。一実施形態では、バイアルは、単回使用バイアル、例えば、栓を有する20ccの単回使用バイアルである。容器は、ガラスまたはプラスチック等の様々な材料から形成され得る。容器は、状態を処置するのに有効なVHLリガンドまたはその製剤を保持し得、滅菌アクセスポート（例えば、容器は、静脈内溶液バッグであってもよいし、皮下注射針で穿刺可能な栓を有するバイアルであってもよい）を有し得る。

10

【0197】

組成物中の少なくとも1種の活性剤は、本開示のVHLリガンドである。ラベルまたは添付文書は、本組成物ががん等の選択された状態を治療するために使用されることを示す。さらに、ラベルまたは添付文書は、治療される患者が、過剰増殖性障害、神経変性、心肥大、疼痛、片頭痛、または神経外傷性疾患もしくは事象などの障害を有する患者であることを示すことができる。一実施形態では、ラベルまたは添付文書には、VHLリガンドを含む組成物が、異常な細胞成長に起因する障害を処置するために使用され得ることが示されている。ラベルまたは添付文書はまた、該組成物が他の障害を治療するために使用され得ることも示してもよい。これに代えて、またはこれに加えて、製造物品は、薬学的に許容され得る緩衝液、例えば、注射用静菌水（BWFI）、リン酸緩衝化生理食塩水、リンゲル液およびデキストロース溶液を含む第2の容器をさらに備えていてもよい。本製造品は、他のバッファー、希釈剤、フィルタ、針およびシリンジを含む、商業的およびユーザーの観点から望ましい他の材料をさらに備えてもよい。

20

【0198】

キットには、VHLリガンド、および存在する場合には第2の医薬製剤の投与のための指示書がさらに含まれ得る。例えば、キットがVHLリガンドを含む第1の組成物および第2の医薬製剤を含む場合、キットは、投与を必要とする患者への第1および第2の医薬組成物の同時、逐次または別々の投与のための指示をさらに含み得る。

【0199】

別の実施形態では、キットは、錠剤またはカプセルなどのVHLリガンドの固体経口形態の送達に適している。そのようなキットは、好ましくは、いくつかの単位投薬量を含む。そのようなキットは、それらの意図される使用の順序で配置された投薬量を有するカードを含み得る。そのようなキットの例は「プリスターパック」である。プリスターパックは包装業界において周知であり、医薬品の単位投与形態の包装に幅広く使用されている。所望される場合、処置スケジュール中の投薬量が投与され得る日を指定する、例えば数字、文字、もしくは他の印の形態での、またはカレンダーインサートを用いた記憶補助機構が提供され得る。

30

【0200】

一実施形態によれば、キットは、（a）VHLリガンドが含有された第1の容器を含んでもよく、必要に応じて（b）抗過剰増殖活性を有する第2の化合物を含む第2の医薬製剤が収容された第2の容器を含む。代替的または追加的に、本キットは、注射用静菌水（BWFI）、リン酸緩衝食塩水、リンゲル溶液、およびデキストロース溶液等の薬学的に許容され得る緩衝液を含む第3の容器をさらに備えてもよい。本製造品は、他のバッファー、希釈剤、フィルタ、針およびシリンジを含む、商業的およびユーザーの観点から望ましい他の材料をさらに備えてもよい。

40

【0201】

キットがVHLリガンドおよび第2の治療薬を含む特定の他の実施形態では、キットは、分割されたボトルまたは分割されたフォイルパッケージなどの別個の組成物を収容するための容器を含んでもよいが、別個の組成物は、単一の分割されていない容器内に収容され

50

てもよい。典型的には、キットは、別個の成分の投与のための指示書を備える。キット形態は、別個の構成要素が好ましくは異なる剤形（例えば、経口および非経口）で投与される場合、異なる投薬間隔で投与される場合、または組み合わせの個々の構成成分の滴定が処方医師によって望まれる場合に、特に有利である。

【実施例】

【0202】

VI. 実施例

以下の実施例は、限定するものではなく、例証として提供されている。以下の実施例で使用される化合物のいくつかは互変異性体である。以下に提供されるこれらの化合物の例示は単一の互変異性体のみを示すが、これらの例示は限定的な意味で見るべきではなく、むしろ、対応する互変異性体もまた、化合物の互変異性体のそれぞれおよび全てが個別に示されているかのように、以下の実施例によって意図され、包含される。

【0203】

略語

以下の略語を、実施例では使用する：

【0204】

ABPR－自動背圧調整器

【0205】

Ac₂O－無水酢酸

【0206】

ACN－アセトニトリル

【0207】

Boc-tert-ブチルオキシカルボニル

【0208】

CDCl₃－重水素化クロロホルム

【0209】

Cy₃PHBF₄－トリシクロヘキシルホスフィンテトラフルオロボレート

【0210】

DBU－1，8－ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ－7－エン

【0211】

DCE－1，2－ジクロロエタン

【0212】

DCM－ジクロロメタン

【0213】

DEA－ジエタノールアミン

【0214】

DIPEAまたはDIEA-N，N－ジイソプロピルエチルアミン

【0215】

DME－ジメトキシエタン

【0216】

DMF－ジメチルホルムアミド

【0217】

DMEM－ダルベッコ改変イーグル培地

【0218】

DMSO－ジメチルスルホキシド

【0219】

DTT－ジチオスレイトール

【0220】

EDCI-N－（3－ジメチルアミノプロピル）－N'－エチルカルボジイミド塩酸塩

【0221】

10

20

30

40

50

EDTA－エチレンジアミン四酢酸	
【0222】	
E SI－電気スプレーイオン化	
【0223】	
Et ₃ N－トリメチルアミン	
【0224】	
EtOAc－酢酸エチル	
【0225】	
EtOH－エタノール	
【0226】	10
FA－ギ酸	
【0227】	
Fmoc－フルオレニルメチルオキシカルボニル	
【0228】	
HATU－1－[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]－1H－1,2,3－トリアゾロ	
[4,5－b]ピリジニウム3－オキシドヘキサフルオロホスフェート	
【0229】	
HEPES－4－(2－ヒドロキシエチル)ピペラジン－1－エタンスルホン酸	
【0230】	
Hex－ヘキサン	20
【0231】	
HOAc－酢酸	
【0232】	
HOBtまたはHOBT－ヒドロキシベンゾトリアゾール	
【0233】	
HPLC－高速液体クロマトグラフィー	
【0234】	
KOAc－酢酸カリウム	
【0235】	
LC／MSまたはLCMS－液体クロマトグラフィ質量分析	30
【0236】	
LDA－リチウムジイソプロピルアミド	
【0237】	
LiHMDS－リチウムビス(トリメチルシリル)アミド	
【0238】	
MeI－ヨウ化メチル	
【0239】	
MeOH－メタノールまたはメチルアルコール	
【0240】	
MeONaまたはNaOMe－ナトリウムメトキシド	40
【0241】	
MSD－質量選択検出器	
【0242】	
MeSO ₂ Na－メタンスルフィン酸ナトリウム	
【0243】	
MTBE：メチルtert－ブチルエーテル	
【0244】	
NBS－N－ブロモスクシンイミド	
【0245】	
n－BuLi－ブチルリチウム	50

【0246】

(n-Bu)₃SnCl-塩化トリブチリン

【0247】

NIS-N-ヨードスクシンイミド

【0248】

NMP-N-メチル-2-ピロリドン

【0249】

NMR-核磁気共鳴

【0250】

PBS-リン酸緩衝生理食塩水

10

【0251】

Pd/C-パラジウム炭素

【0252】

Pd(dppf)Cl₂・CH₂Cl₂-[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)ジクロロメタン

【0253】

Pd(PPh₃)₄-テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム

【0254】

PEG-ポリエチレングリコール

【0255】

Ph₃P-トリフェニルホスフィン

20

【0256】

PPTS-ピリジニウムp-トルエンスルホネート

【0257】

SFC-超臨界流体クロマトグラフィー

【0258】

TAMRA-カルボキシテトラメチルローダミン

【0259】

TBAF-テトラブチルアンモニウムフルオリド

【0260】

TBS-tert-ブチルジメチルシリル

30

【0261】

TBSCl-tert-ブチルジメチルシリルクロリド

【0262】

tBuOK-カリウムtert-ブトキシド

【0263】

TCEP-トリス(2-カルボキシエチル)ホスフィン

【0264】

TEA-トリエチルアミン

【0265】

TFA-トリフルオロ酢酸

40

【0266】

THF-テトラヒドロフラン

【0267】

TMSCN-トリメチルシリルシアニド

【0268】

TMSI-ヨウ化トリメチルシリル

【0269】

TMSOTf-トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル

【0270】

50

T s C l - 4 - トルエンスルホニクロリド

【0271】

T s O H - トルエンスルホン酸

【0272】

U V - 紫外線

【0273】

L C / M S 法

方法A: Shim-Pack XR-ODS C18 50×3.0mm 2.2μmカラムおよび1.2ml/分の流速を使用して、イオン化源としてESIを使用するSHIMADZU MSD質量分析計を用いてSHIMADZU 2020 HPLCで行った実験。溶媒Aは0.05% TFAを含む水であり、溶媒Bは0.05% TFAを含むアセトニトリルであり、勾配は3.6分間にわたる20~80%溶媒B、0.4分間にわたる80~100%溶媒Bからなり、100% Bを0.5分間保持した。LCカラム温度は40℃である。UV吸光度を190nm~400nmで収集した。

【0274】

方法B: Shim-Pack XR-ODS C18 50×3.0mmカラムおよび1.2ml/分の流速を使用して、イオン化源としてESIを使用するSHIMADZU MSD質量分析計を用いてSHIMADZU 2020 HPLCで行った実験。溶媒系は、0.05% TFAを含む95%水（溶媒A）および、0.05% TFAを含む5%アセトニトリル（溶媒B）から開始する勾配であり、1.1分間で100%溶媒Bまで増加した。最終の溶媒系を、さらに0.6分間維持した。LCカラム温度は40℃である。UV吸光度を190nm~400nmで収集した。

【0275】

方法C: Ascendis Express C18 50×2.1mmカラムおよび1.0ml/分の流速を使用して、イオン化源としてESIを使用するSHIMADZU MSD質量分析計を用いてSHIMADZU 2020 HPLCで行った実験。溶媒系は、0.05% TFAを含む95%水（溶媒A）および、0.05% TFAを含む5%アセトニトリル（溶媒B）から開始する勾配であり、1.1分間で100%溶媒Bまで増加した。最終の溶媒系を、さらに0.5分間維持した。LCカラム温度は40℃である。UV吸光度を190nm~400nmで収集した。

【0276】

方法D: Shim-Pack XR-ODS 50×3.0mmカラムおよび1.2ml/分の流速を使用して、イオン化源としてESIを使用するSHIMADZU MSD質量分析計を用いてSHIMADZU 2020 HPLCで行った実験。溶媒系は、0.05% TFAを含む95%水（溶媒A）および、0.05% TFAを含む5%アセトニトリル（溶媒B）から開始する勾配であり、2.0分間で95%溶媒Bまで増加した。最終の溶媒系を、さらに0.7分間維持した。LCカラム温度は40℃である。UV吸光度を190nm~400nmで収集した。

【0277】

方法E: CORTECS C18 50×3.1mmカラムおよび1.0ml/分の流速を使用して、イオン化源としてESIを使用するSHIMADZU MSD質量分析計を用いてSHIMADZU 2020 HPLCで行った実験。溶媒系は、0.05% TFAを含む95%水（溶媒A）および、0.05% TFAを含む5%アセトニトリル（溶媒B）から開始する勾配であり、1.1分間で100%溶媒Bまで増加した。最終の溶媒系を、さらに0.5分間維持した。LCカラム温度は45℃である。UV吸光度を190nm~400nmで収集した。

【0278】

方法F: Poroshell HPH-C18 50×3.0mmカラムおよび1.2ml/分の流速を使用して、イオン化源としてESIを使用するSHIMADZU MSD質量分析計を用いてSHIMADZU 2020 HPLCで行った実験。溶媒Aは0.0

10

20

30

40

50

5% NH_4HCO_3 を含む水であり、溶媒Bはアセトニトリルである。勾配は、3.5分間にわたる10~50%溶媒B、次いで0.5分間にわたる50~95%溶媒Bからなり、95% Bを0.7分間保持した。LCカラム温度は40℃である。UV吸光度を190nm~400nmで収集した。

【0279】

方法G：XSELECT CSH C18 50x3.0mmカラムおよび1.5mL/分の流速を使用して、イオン化源としてESIを使用するSHIMADZU MSD質量分析計を用いてSHIMADZU 2020 HPLCで行った実験。溶媒系は、0.1% FAを含む90%水（溶媒A）および0.1% FAを含む10%アセトニトリル（溶媒B）から出発して、1.1分かけて100%溶媒Bまで上昇する勾配であった。最終の溶媒系を、さらに0.6分間維持した。LCカラム温度は40℃である。UV吸光度を190nm~400nmで収集した。

【0280】

方法H：Accucore C18 50x2.1mmカラムおよび1.0mL/分の流速を使用して、イオン化源としてESIを使用するSHIMADZU MSD質量分析計を用いてSHIMADZU 2020 HPLCで行った実験。溶媒系は、0.1% FAを含む90%水（溶媒A）および0.1% FAを含む10%アセトニトリル（溶媒B）から出発して、2分かけて95%溶媒Bまで上昇する勾配であった。最終の溶媒系を、さらに0.7分間維持した。LCカラム温度は40℃である。UV吸光度を190nm~400nmで収集した。

【0281】

方法I：イオン化源としてESIを使用してSHIMADZU MSD質量分析計と連結されたShimadzu LCMS-2020で行った実験。LC分離は、CAPCELL CORE C18、50x2.1mmカラムを使用し、流速は1mL/分であった。溶媒Aは0.05% TFAを有する水であり、溶媒Bは0.05% TFAを有するアセトニトリルである。勾配は、5~95%溶媒Bを2.0分間にわたって含み、95% Bを0.7分間保持した。LCカラム温度は40℃である。UV吸光度を190nm~400nmで収集した。

【0282】

方法J：イオン化源としてESIを使用してSHIMADZU MSD質量分析計と連結されたShimadzu LCMS-2020で行った実験。LC分離はShim-pack XR-ODS、50x3.0mmカラムを使用し、流速は1.2mL/分であった。溶媒Aは0.05% TFAを有する水であり、溶媒Bは0.05% TFAを有するアセトニトリルである。勾配は、5~70%溶媒Bを3.7分間にわたって含み、70~95%溶媒を0.2分間にわたって含み、95% Bを0.7分間保持した。LCカラム温度は40℃である。UV吸光度を190nm~400nmで収集した。

【0283】

方法K：実験はShimadzu LCMS-2020で行った。LC分離は、Ascenis Express C18、100x4.6mmカラムを使用し、流速は1.2mL/分であった。溶媒Aは0.05% TFAを含む水であり、溶媒Bはメタノールである。勾配は、30~95%溶媒Bを10分間にわたって含み、95% Bを2分間保持した。LCカラム温度は40℃である。UV吸光度を190nm~400nmで収集した。

【0284】

方法L：イオン化源としてESIを使用してSHIMADZU MSD質量分析計と連結されたShimadzu LCMS-2020で行った実験。LC分離は、Kinetex EVO C18、50x2.1mmカラムを使用し、流速は1.0mL/分であった。溶媒Aは0.05% NH_4HCO_3 を含む水であり、溶媒Bはアセトニトリルである。勾配は、10~95%溶媒Bを1.1分間にわたって含み、95% Bを0.5分間保持した。LCカラム温度は35℃である。UV吸光度を190nm~400nmで収集した。

【0285】

方法M：実験は、イオン化源としてESIを使用する質量分析計と連結されたHPLCカラムで行った。LC分離は、MK RP18e、25×2mmカラムを使用し、流速は1.5mL／分の流速であった。溶媒Aは、4Lの水中の1.5mLのTFAであり、溶媒Bは、4Lアセトニトリル中の0.75mLのTFAであった。勾配は、5～95%の溶媒Bを0.7分間にわたって含み、95%を0.4分間保持した。LCカラム温度は50℃であった。UV吸光度を220nm～254nmで収集した。

【0286】

方法N：実験は、イオン化源としてESIを使用する質量分析計と連結されたHPLCカラムで行った。LC分離は、MK RP18e、25×2mmカラムを使用し、流速は1.5mL／分の流速であった。溶媒Aは、4Lの水中の1.5mLのTFAであり、溶媒Bは、4Lアセトニトリル中の0.75mLのTFAであった。勾配は、10～80%の溶媒Bを7分間にわたって含み、95%を0.4分間保持した。LCカラム温度は50℃であった。UV吸光度を220nm～254nmで収集した。

【0287】

方法O：実験は、イオン化源としてESIを使用する質量分析計と連結されたHPLCカラムで行った。LC分離は、MK RP18e、25×2mmカラムを使用し、流速は1.5mL／分の流速であった。溶媒Aは、4Lの水中の1.5mLのTFAであり、溶媒Bは、4Lアセトニトリル中の0.75mLのTFAであった。勾配は、0～60%の溶媒Bを7分間にわたって含み、95%を0.4分間保持した。LCカラム温度は50℃であった。UV吸光度を220nm～254nmで収集した。

【0288】

方法P：Shim-Pack XR-ODS C18 50×3.0mm 2.2μmカラムおよび1.2mL／分の流速を使用して、イオン化源としてESIを使用するSHIMADZU MSD質量分析計を用いてSHIMADZU 2020 HPLCで行った実験。溶媒Aは0.05% TFAを含む水であり、溶媒Bは0.05% TFAを含むアセトニトリルである。勾配は、5～95%溶媒Bを2.0分間にわたって含み、95%Bを0.7分間保持した。LCカラム温度は40℃である。UV吸光度を190nm～400nmで収集した。

【0289】

方法Q：Shim-Pack XR-ODS C18 50×3.0mm 2.2μmカラムおよび1.2mL／分の流速を使用して、イオン化源としてESIを使用するSHIMADZU MSD質量分析計を用いてSHIMADZU 2020 HPLCで行った実験。溶媒Aは0.05% TFAを含む水であり、溶媒Bは0.05% TFAを含むアセトニトリルである。勾配は、5～60%溶媒Bを3.2分間にわたって含み、60～100%溶媒Bを0.5分間にわたって含み、100% Bを0.8分間保持した。LCカラム温度は40℃である。UV吸光度を190nm～400nmで収集した。

【0290】

方法R：Shim-Pack XR-ODS C18 50×3.0mm 2.2μmカラムおよび1.2mL／分の流速を使用して、イオン化源としてESIを使用するSHIMADZU MSD質量分析計を用いてSHIMADZU 2020 HPLCで行った実験。溶媒Aは0.05% TFAを含む水であり、溶媒Bは0.05% TFAを含むアセトニトリルである。勾配は、20～60%溶媒Bを3.6分間にわたって含み、60～100%溶媒Bを0.4分間にわたって含み、100% Bを0.5分間保持した。LCカラム温度は40℃である。UV吸光度を190nm～400nmで収集した。

【0291】

方法S：Shimadzu LCMS-2020で行った実験。LC分離は、Ascentis Express C18、100×4.6mmカラムを使用し、流速は1.5mL／分であった。溶媒Aは0.05% TFAを含む水であり、溶媒BはACN／0.05% TFAである。勾配は、5%溶媒Bを0.8分間にわたって含み、5～40%溶媒Bを7.2分間にわたって含み、40～95%溶媒Bを2.0分間にわたって含み、95

10

20

30

40

50

%Bを2.0分間保持した。LCカラム温度は60℃である。UV吸光度を190nm～400nmで収集した。

【0292】

方法T: Shimadzu LCMS-2020で行った実験。LC分離は、Ascentis Express C18、100×4.6mmカラムを使用し、流速は1.5ml/分であった。溶媒Aは0.05% TFAを含む水であり、溶媒BはACN/0.05% TFAである。勾配は、10～60%溶媒Bを10分間にわたって含み、60～95%溶媒Bを1.0分間にわたって含み、95% Bを2.0分間保持した。LCカラム温度は60℃である。UV吸光度を190nm～400nmで収集した。

【0293】

方法U: Shimadzu LCMS-2020で行った実験。LC分離は、Ascentis Express C18、100×4.6mmカラムを使用し、流速は1.0ml/分であった。溶媒Aは0.05% TFAを含む水であり、溶媒BはACN/0.05% TFAである。勾配は、10～60%溶媒Bを10分間にわたって含み、60～95%溶媒Bを2.0分間にわたって含み、95% Bを2.0分間保持した。LCカラム温度は60℃である。UV吸光度を190nm～400nmで収集した。

【0294】

方法V: Shimadzu LCMS-2020で行った実験。LC分離は、Ascentis Express C18、100×4.6mmカラムを使用し、流速は1.0ml/分であった。溶媒Aは0.05% TFAを含む水であり、溶媒BはACN/0.05% TFAである。勾配は、5～95%溶媒Bを8分間にわたって含み、95% Bを2.0分間保持した。LCカラム温度は60℃である。UV吸光度を190nm～400nmで収集した。

【0295】

方法W: Poroshell HPH-C18 50×3.0mmカラムおよび1.2ml/分の流速を使用して、イオン化源としてESIを使用するSHIMADZU MSD質量分析計を用いてSHIMADZU 2020 HPLCで行った実験。溶媒Aは0.05% NH₄HCO₃を含む水であり、溶媒Bはアセトニトリルである。勾配は、10～95%溶媒Bを2.0分間にわたって含み、95% Bを0.7分間保持した。LCカラム温度は40℃である。UV吸光度を190nm～400nmで収集した。

【0296】

方法X: Poroshell HPH-C18 50×3.0mmカラムおよび1.2ml/分の流速を使用して、イオン化源としてESIを使用するSHIMADZU MSD質量分析計を用いてSHIMADZU 2020 HPLCで行った実験。溶媒Aは0.05% NH₄HCO₃を含む水であり、溶媒Bはアセトニトリルである。勾配は、10～70%溶媒Bを3.5分間にわたって含み、70～95%溶媒Bを0.5分間にわたって含み、95% Bを0.7分間保持した。LCカラム温度は40℃である。UV吸光度を190nm～400nmで収集した。

【0297】

方法Y: Poroshell HPH-C18 50×3.0mmカラムおよび1.2ml/分の流速を使用して、イオン化源としてESIを使用するSHIMADZU MSD質量分析計を用いてSHIMADZU 2020 HPLCで行った実験。溶媒Aは0.05% NH₄HCO₃を含む水であり、溶媒Bはアセトニトリルである。勾配は、30～70%溶媒Bを4.0分間にわたって含み、70～95%溶媒Bを0.5分間にわたって含み、95% Bを0.3分間保持した。LCカラム温度は40℃である。UV吸光度を190nm～400nmで収集した。

【0298】

方法Z: Poroshell HPH-C18 50×3.0mmカラムおよび1.2ml/分の流速を使用して、イオン化源としてESIを使用するSHIMADZU MSD質量分析計を用いてSHIMADZU 2020 HPLCで行った実験。溶媒Aは0.0

10

20

30

40

50

5% NH_4HCO_3 を含む水であり、溶媒Bはアセトニトリルである。勾配は、30～95%溶媒Bを4.0分間にわたって含み、95%Bを0.7分間保持した。LCカラム温度は40℃である。UV吸光度を190nm～400nmで収集した。

【0299】

方法AA: Accucore C18 50x2.1mmカラムおよび1.0mL/分の流速を使用して、イオン化源としてESIを使用するSHIMADZU MSD質量分析計を用いてSHIMADZU 2020 HPLCで行った実験。溶媒Aは0.1% FAを含む水であり、溶媒Bは0.1% FAを含むアセトニトリルである。勾配は、10～95%溶媒Bを3.0分間にわたって含み、95%Bを0.7分間保持した。LCカラム温度は40℃である。UV吸光度を190nm～400nmで収集した。

10

【0300】

方法BB; Accucore C18 50x2.1mmカラムおよび1.0mL/分の流速を使用して、イオン化源としてESIを使用するSHIMADZU MSD質量分析計を用いてSHIMADZU 2020 HPLCで行った実験。溶媒Aは0.1% FAを含む水であり、溶媒Bは0.1% FAを含むアセトニトリルである。勾配は、10～50%溶媒Bを3.5分間にわたって含み、50～95%溶媒Bを0.5分間にわたって含み、95%Bを0.7分間保持した。LCカラム温度は40℃である。UV吸光度を190nm～400nmで収集した。

【0301】

方法CC: イオン化源としてESIを使用してSHIMADZU MSD質量分析計と連結されたShimadzu LCMS-2020で行った実験。LC分離はShim-Pack XR-ODS、50x3.0mmカラムを使用し、流速は1.2mL/分であった。溶媒Aは0.05% TFAを有する水であり、溶媒Bは0.05% TFAを有するアセトニトリルである。勾配は、5～50%溶媒Bを3.5分間にわたって含み、50～100%溶媒を0.2分間にわたって含み、100%Bを1.0分間保持した。LCカラム温度は40℃である。UV吸光度を190nm～400nmで収集した。

20

【0302】

方法DD: イオン化源としてESIを使用してSHIMADZU MSD質量分析計と連結されたShimadzu LCMS-2020で行った実験。LC分離はShim-Pack XR-ODS、50x3.0mmカラムを使用し、流速は1.2mL/分であった。溶媒Aは0.05% TFAを有する水であり、溶媒Bは0.05% TFAを有するアセトニトリルである。勾配は、5～95%溶媒Bを2.0分間にわたって含み、95%Bを0.7分間保持した。LCカラム温度は40℃である。UV吸光度を190nm～400nmで収集した。

30

【0303】

方法EE: Ascentis Express C18 50x2.1mmカラムおよび1.2mL/分の流速を使用して、イオン化源としてESIを使用するSHIMADZU MSD質量分析計を用いてSHIMADZU 2020 HPLCで行った実験。溶媒Aは0.05% TFAを含む水であり、溶媒BはMeOHである。勾配は、30～85%溶媒Bを10分間にわたって含み、80%Bを3.2分間保持した。LCカラム温度は40℃である。UV吸光度を190nm～400nmで収集した。

40

【0304】

方法FF: イオン化源としてESIを使用して質量分析計を用いるMK RP18e 25-2mmカラムで行った実験。溶媒Aは水中1.5mL/4LのTFAであり、溶媒Bはアセトニトリル中0.75mL/4LのTFAであった。勾配は、5～95%溶媒Bを0.7分間にわたって含み、1.5mL/分の流速で、95%を0.4分間保持した。LCカラム温度は50℃であった。UV吸光度を220nm～254nmで収集した。

【0305】

方法GG: イオン化源としてESIを使用して質量分析計を用いるXtimate C18 2.1x30mm、3μmカラムで行った実験。溶媒Aは水中1.5mL/4Lの

50

TFAであり、溶媒Bはアセトニトリル中0.75mL/4LのTFAであった。勾配は、10～80%溶媒Bを6分間にわたって含み、0.8mL/分の流速で、80%を0.5分間保持した。LCカラム温度は50℃であった。UV吸光度を220nm～254nmで収集した。

【0306】

SFC法

方法1：カラム：Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D.、3μm；移動相：A：CO₂；B：エタノール（0.05% DEA）；勾配：5分で5%～40%のB、0.5分で40%～5%のB、5%のBを1.5分間保持；流速：2.5mL/分；カラム温度：35℃；ABPR：1500psi。

10

【0307】

方法2：カラム：Chiralcel OD-3 100×4.6mm I.D.、3μm；移動相：A：CO₂；B：エタノール（0.05% DEA）；勾配：4.5分で5%～40% B、40%Bを2.5分間保持し、次いで1分間、5%のBを保持；流速：2.8mL/分；カラム温度：40℃。

【0308】

方法3：カラム：Chiralcel OJ-3 100×4.6mm I.D.、3μm；移動相：A：CO₂；B：メタノール（0.05% DEA）；勾配：4.5分で5%～40% B、40%を0.5分間保持し、次いで1分間、5%のBを保持；流速：2.8mL/分；カラム温度：40℃。

20

【0309】

方法4：カラム：Chiralcel OJ-H 150×4.6mm I.D.、5μm；移動相：A：CO₂；B：エタノール（0.05% DEA）；勾配：5.5分で5%～40%のB、次いで1.5分で5%のB；流速：2.5mL/分；カラム温度：40℃。

【0310】

方法5：カラム：Chiralcel OJ-H 150×4.6mm I.D.、5μm；移動相：A：CO₂；B：エタノール（0.05% DEA）；勾配：5%で0.5分、次いで3.5分で5%～40%、40%で2.5分、次いで5%のBで1.5分；流速：3mL/分；カラム温度：40℃。

30

【0311】

方法6：カラム：Chiralpak AD-3 150×4.6mm I.D.、3μm；移動相：A：CO₂；B：イソプロパノール（0.05% DEA）；勾配：5分で5%～40%のB、40%を2.5分間、次いで、5%のBを2.5分間保持；流速：2.5mL/分；カラム温度：35℃；ABPR：1500psi。

【0312】

方法7：カラム：Chiralcel OJ-3 100×4.6mm I.D.、3μm；移動相：A：CO₂；B：エタノール（0.05% DEA）；勾配：4.5分で5%から40%のB、40%を2.5分間、次いで5%のBを1分間保持；流速：2.8mL/分；カラム温度：40℃。

40

【0313】

以下の一般化スキームは、開示される化合物、中間体、およびその薬学的に許容され得る塩を調製するために使用される。開示される化合物および中間体は、標準的な有機合成技術を使用して、市販されている出発物質および試薬から調製され得る。開示される化合物および中間体の調製に用いられる合成手順が、化合物または中間体中に存在する特定の置換基に依存するであろうこと、ならびに有機合成において標準的な様々な保護、脱保護、および変換工程が必要となる場合があるが、それらが一般スキームに従って示されていない場合もあることを理解されたい。以下の一般スキームのいずれかに示される工程のいずれもが、所望の中間体または開示される化合物を得るために化学的に実行可能な任意の組み合わせおよび任意の順序で使うことができることも理解されたい。以下の一般化

50

スキームにおいて、様々な部分は、本明細書の他の箇所で定義されるとおりであることに留意されたい。以下の一般化されたスキームおよび実施例において、

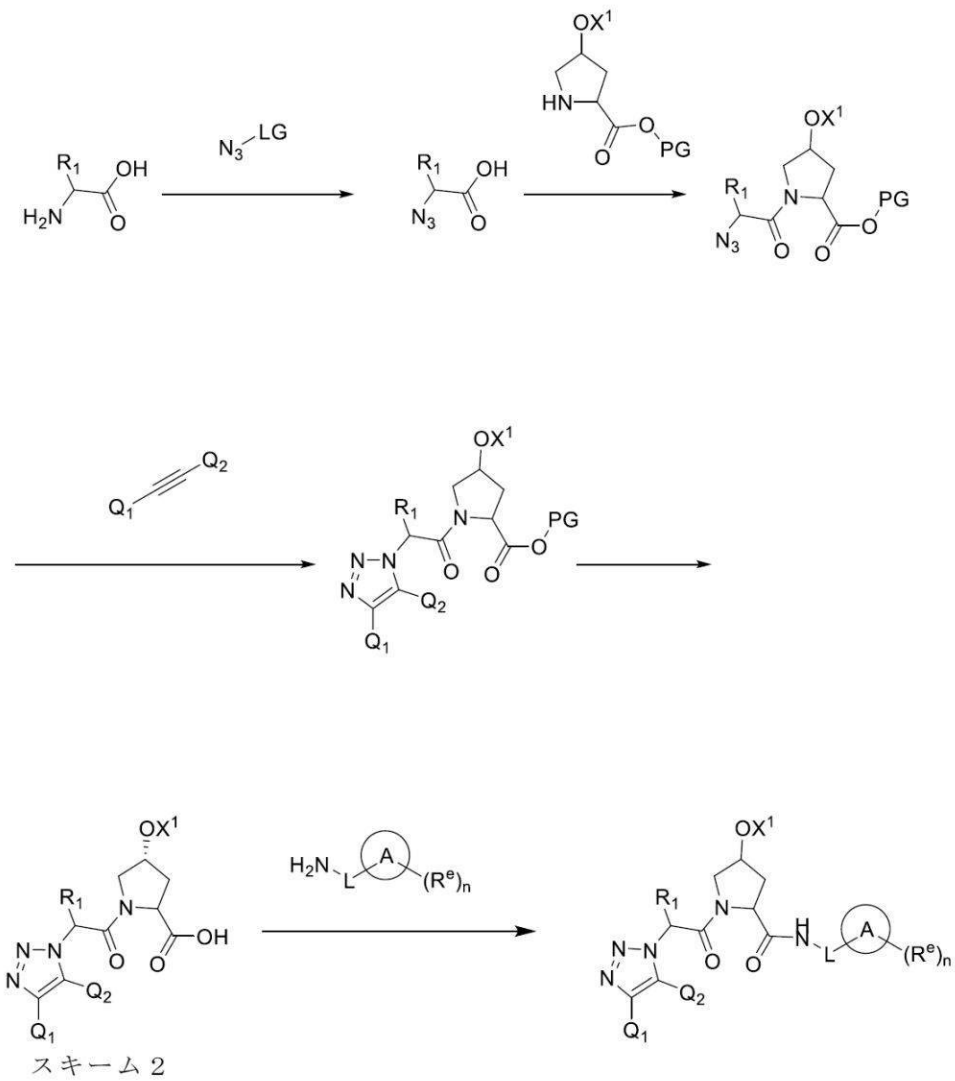
【化 5 5】



は固体支持体、例えばリンク・アミド樹脂を示す。

スキーム 1

【化 5 6】



10

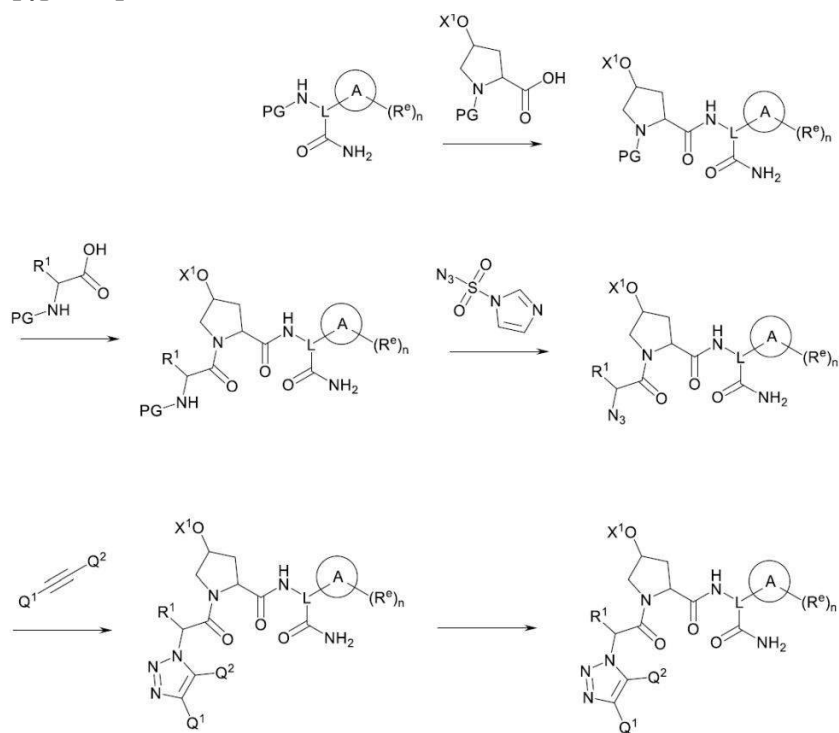
20

30

40

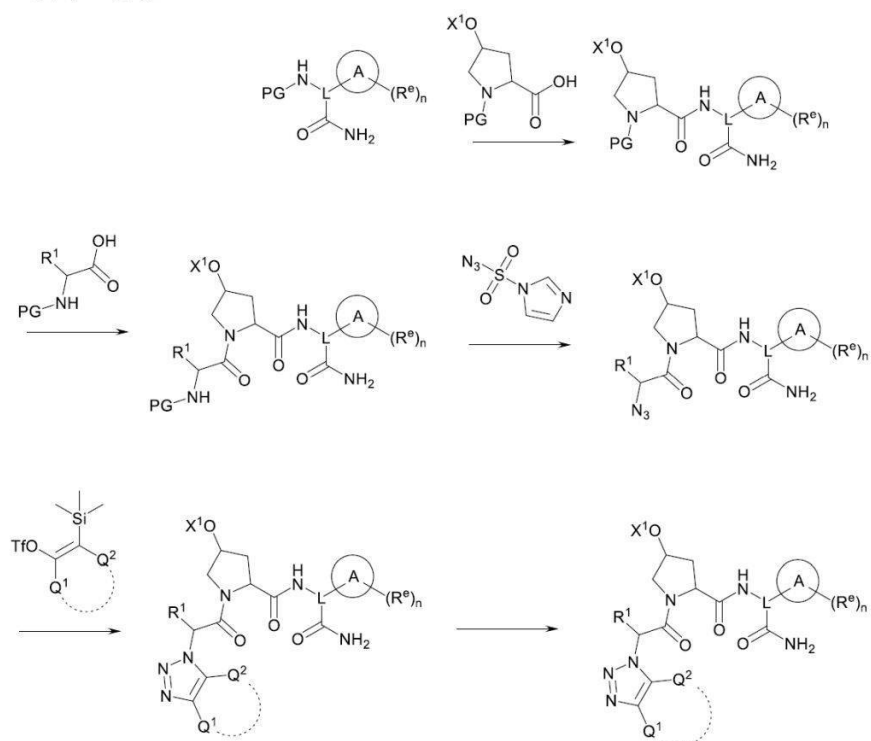
50

【化 5 7】



10

20



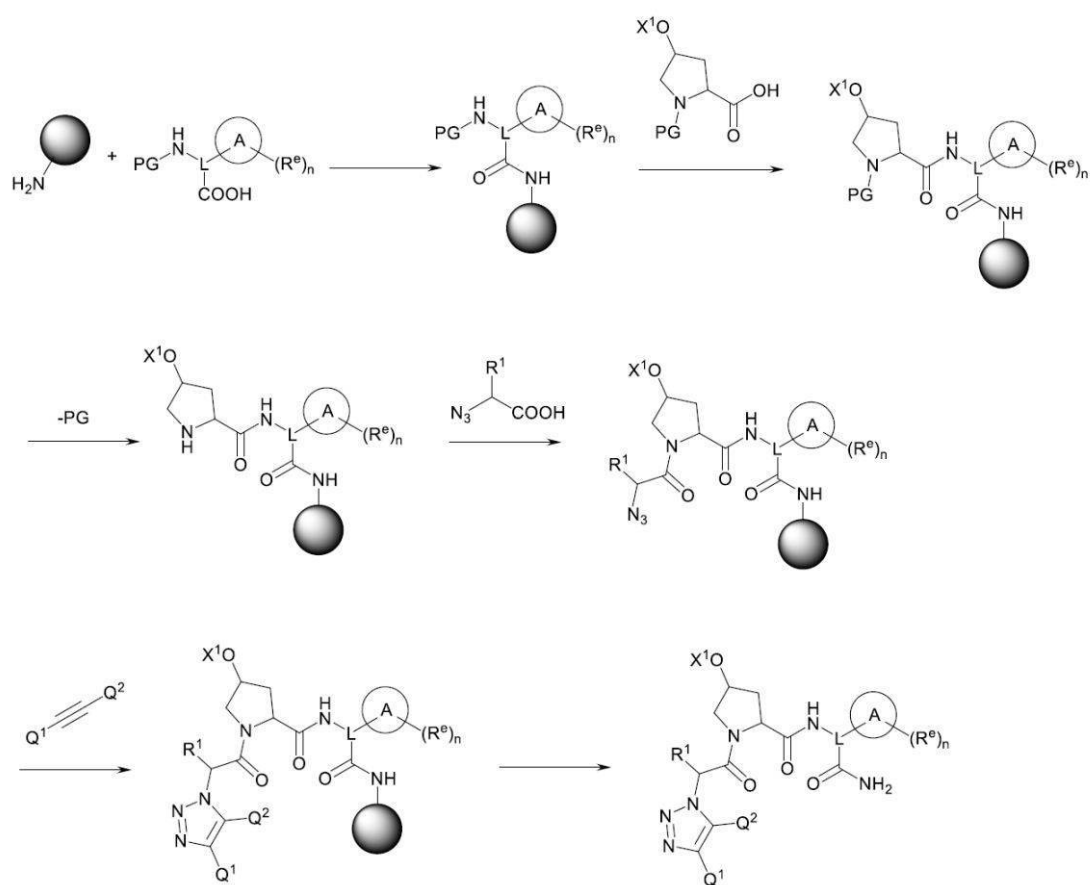
30

40

50

【化 5 8】

スキーム 4



10

20

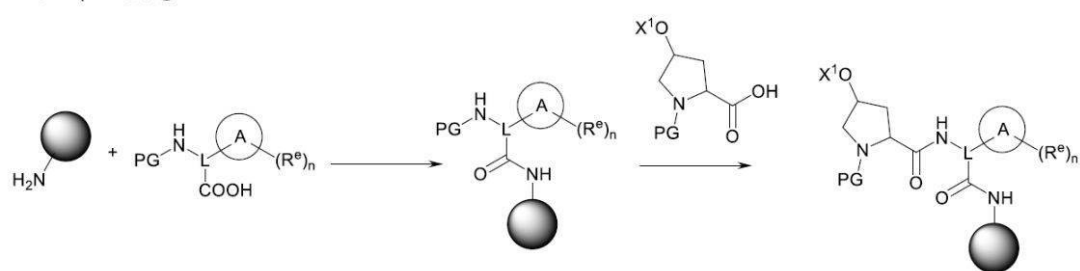
30

40

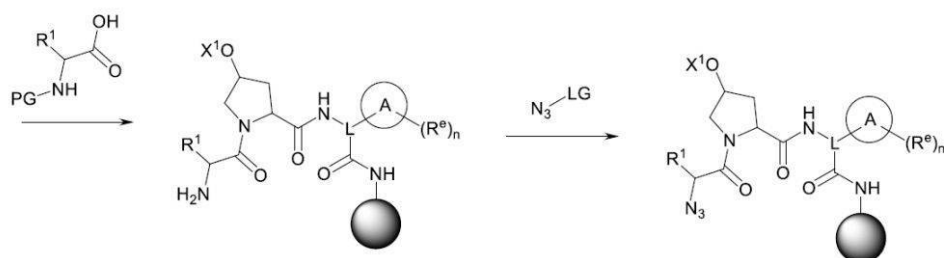
50

【化 5 9】

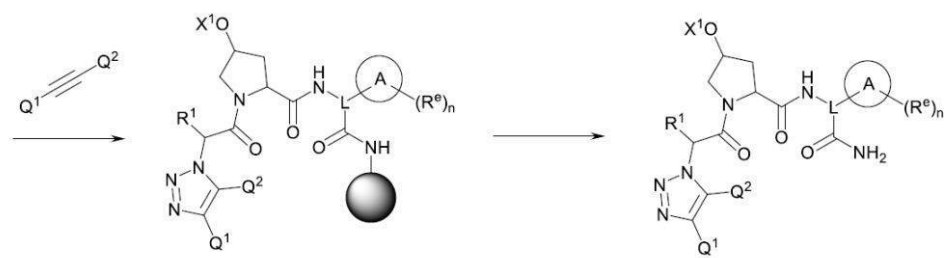
スキーム 5



10



20



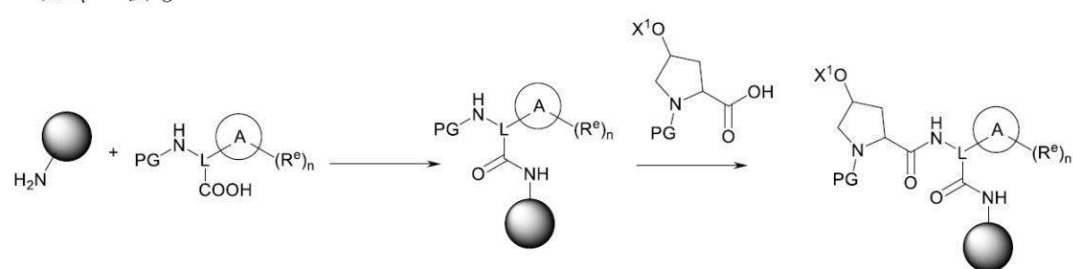
30

40

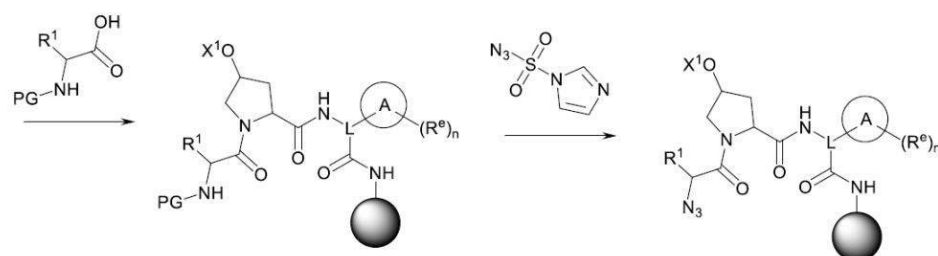
50

【化 60】

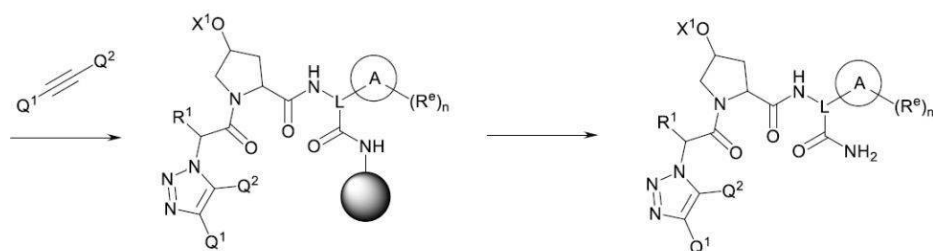
スキーム 6



10



20



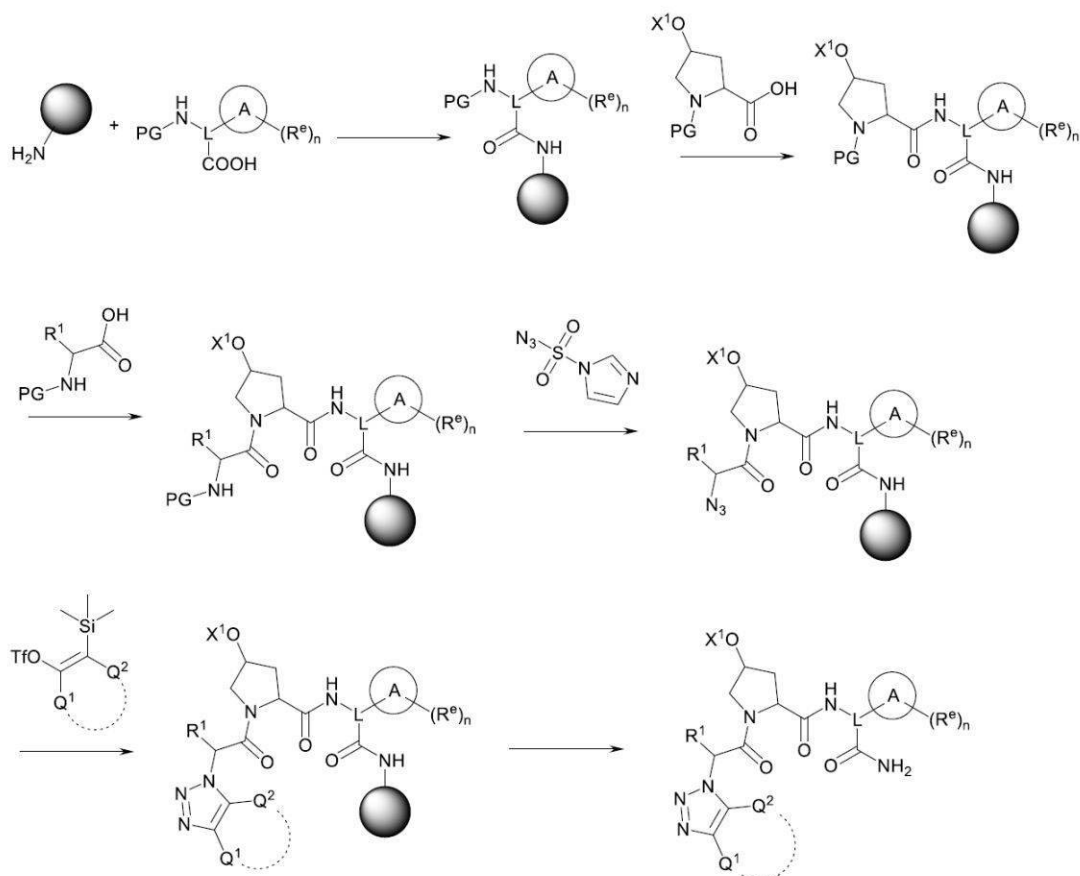
30

40

50

【化 6 1】

スキーム 7



10

20

【 0 3 1 4】

以下の実施例は、限定するものではなく、例証として提供されている。以下の実施例で使用される化合物のいくつかは、互変異性体として存在し得る。以下に提供されるこれらの化合物の例示は単一の互変異性体のみを示すが、これらの例示は限定的な意味で見べきではなく、むしろ、対応する互変異性体もまた、化合物の互変異性体のそれぞれおよび全てが個別に示されているかのように、以下の実施例によって意図され、包含される。

30

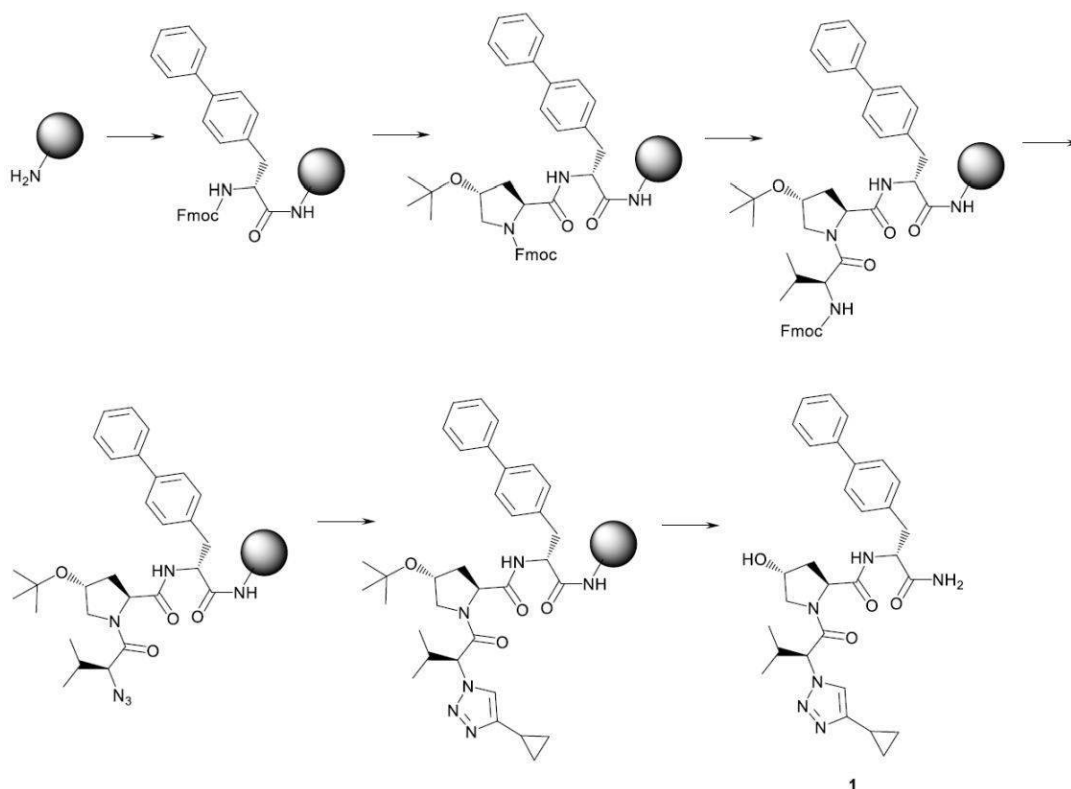
【 0 3 1 5】

実施例 S 1：(2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド (化合物 1) の合成

以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った：

40

50



リンク・アミド樹脂（0.100mmol）をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミドを添加し、樹脂を窒素下で30分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。N，N-ジメチルホルムアミド中、10mLの20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（R）-2-（（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）-3-（[1，1'-ビフェニル]-4-イル）プロパン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中10mLの20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（2S，4R）-1-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）-4-（tert-ブトキシ）ピロリジン-2-カルボン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中10mLの20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄

し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド中の(S)-2-アジド-3-メチルブタン酸(3.0当量)、シアノ(ヒドロキシミノ)酢酸エチル(3.0当量)およびN, N'-ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を添加し、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(0.2当量)をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド(窒素パージ)中のエチニルシクロプロパン(5.0当量)、N, N'-ジイソプロピルエチルアミン(10.0当量)の混合物を反応容器に添加し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50 mLの冷エーテル(-20℃)と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相HPLC(30%~60%アセトニトリル)によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS: m/z [M+H]⁺計算値: 545.3、実測値: 545.3。

【0317】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.47 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70-7.59 (m, 2H), 7.56 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 2H), 7.50-7.40 (m, 2H), 7.39-7.30 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 3H), 7.25-7.19 (m, 1H), 5.15 (dd, J=10.3, 7.7 Hz, 1H), 4.45 (ddd, J=10.6, 8.8, 4.0 Hz, 1H), 4.39-4.27 (m, 1H), 4.23 (dp, J=4.3, 2.0 Hz, 1H), 3.70 (td, J=9.9, 8.9, 4.2 Hz, 1H), 3.23-3.07 (m, 1H), 2.75 (dd, J=13.9, 10.5 Hz, 1H), 2.42-2.28 (m, 1H), 1.94 (tt, J=8.4, 5.0 Hz, 1H), 1.87-1.76 (m, 1H), 1.54 (ddd, J=13.1, 8.8, 4.5 Hz, 1H), 0.98 (dd, J=14.1, 6.6 Hz, 3H), 0.93-0.75 (m, 2H), 0.77-0.64 (m, 2H), 0.62 (dd, J=6.6, 3.2 Hz, 3H)。

【0318】

実施例S2: (2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)プロパノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド(化合物2)の合成

以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った:

10

20

30

40

50

リンク・アミド樹脂（0.100mmol）をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミドを添加し、樹脂を窒素下で30分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。N，N-ジメチルホルムアミド中10mLの20% 4-メチルピペリジン反応容器を導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の(R)-2-(9H-フルオレン-9-イル)メトキシカルボニルアミノ-3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸(3.0当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(3.0当量)およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を添加し、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中10mLの20% 4-メチルピペリジン反応容器を導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中の(2S,4R)-1-(9H-フルオレン-9-イル)メトキシカルボニル-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-2-カルボン酸(3.0当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(3.0当量)およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を添加し、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中10mLの20% 4-メチルピペリジン反応容器を導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。

した。洗浄手順を3回繰り返した。10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド中の((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-L-アラニン(3.0当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(3.0当量)およびN, N'-ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N, N-ジメチルホルムアミド中10 mLの20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。1H-イミダゾール-1-スルホニルアジド塩酸塩(3.0当量)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(6.0当量)をジクロロメタン中で混合した。混合物を反応容器に導入し、窒素下で1時間反応させてアミンをアジドに変換した。溶媒を減圧下で吸引し、脱保護を繰り返した。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(0.2当量)をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド(窒素パージ)中のエチニルシクロプロパン(5.0当量)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(10.0当量)の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を、10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排出した。95%トリフルオロ酢酸中の5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で排出した。残りの残渣を、50 mLの冷エーテル(-20℃)と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相HPLC(30%~60%アセトニトリル)によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS:m/z [M+H]⁺計算値:517.3、実測値:517.3。

【0320】

¹H NMR(400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.69 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.66-7.51 (m, 4H), 7.46-7.37 (m, 2H), 7.37-7.27 (m, 3H), 5.67 (q, J=7.1 Hz, 1H), 4.74-4.61 (m, 1H), 4.46-4.40 (m, 1H), 4.39 (dd, J=6.1, 3.9 Hz, 1H), 3.76 (dd, J=10.9, 4.1 Hz, 1H), 3.68-3.60 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 2H), 2.83 (dd, J=14.2, 11.0 Hz, 1H), 1.94 (tt, J=8.6, 5.2 Hz, 2H), 1.78-1.69 (m, 1H), 1.67 (d, J=7.1 Hz, 3H), 0.99-0.88 (m, 2H), 0.82-0.71 (m, 2H)。

【0321】

実施例S3:(2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド(化合物3)の合成

以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った:

10

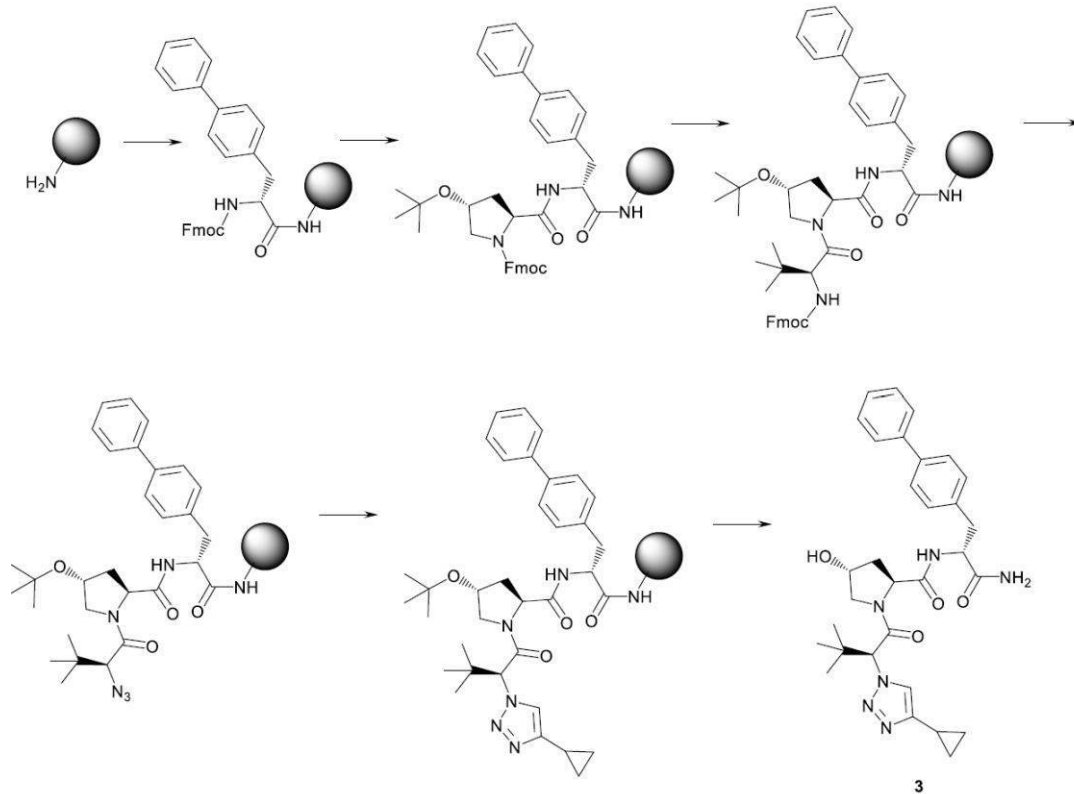
20

30

40

50

【化 6 4】



10

20

3

【0322】

リンク・アミド樹脂 (0.100 mmol) をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10 mL の N, N-ジメチルホルムアミドを添加し、樹脂を窒素下で 30 分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。N, N-ジメチルホルムアミド中 10 mL の 20 % 4-メチルピペリジン を反応容器に導入し、窒素下で 15 分間反応させて Fmoc 基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド中の (R)-2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸 (3.0 当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル (3.0 当量) および N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (3.0 当量) の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で 2 時間反応させた。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。N, N-ジメチルホルムアミド中 10 mL の 20 % 4-メチルピペリジン を反応容器に導入し、窒素下で 15 分間反応させて Fmoc 基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド中の (2S, 4R)-1-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-2-カルボン酸 (3.0 当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル (3.0 当量) および N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (3.0 当量) の混合物を合成容器に導入し、窒素下で 2 時間反応させた。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。N, N-ジメチルホルムアミド中 10 mL の 20 % 4-メチルピペリジン を反応容器に導入し、窒素下で 15 分間反応させて Fmoc 基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄

30

40

50

手順を3回繰り返した。10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド中の(S)-2-アジド-3, 3-ジメチルブタン酸(3.0当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(3.0当量)およびN, N'-ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(0.2当量)をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド(窒素パージ)中のエチニルシクロプロパン(5.0当量)、N, N'-ジイソプロピルエチルアミン(10.0当量)の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50 mLの冷エーテル(-20℃)と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相HPLC(30%~60%アセトニトリル)によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS: m/z [M+H]⁺ 計算値: 559.3、実測値: 559.3。

【0323】

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.97-7.88 (m, 1H), 7.63-7.47 (m, 4H), 7.45-7.38 (m, 2H), 7.38-7.22 (m, 3H), 5.40 (s, 1H), 4.72-4.61 (m, 1H), 4.52-4.34 (m, 2H), 3.81 (dd, J=11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.51-3.38 (m, 1H), 2.84 (dd, J=14.3, 11.2 Hz, 1H), 2.01-1.86 (m, 2H), 1.80-1.68 (m, 1H), 1.02 (s, 9H), 0.99-0.92 (m, 2H), 0.81-0.71 (m, 2H)。

【0324】

実施例S4: (2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((S)-2-シクロブチル-2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)アセチル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド(化合物4)の合成

以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った:

10

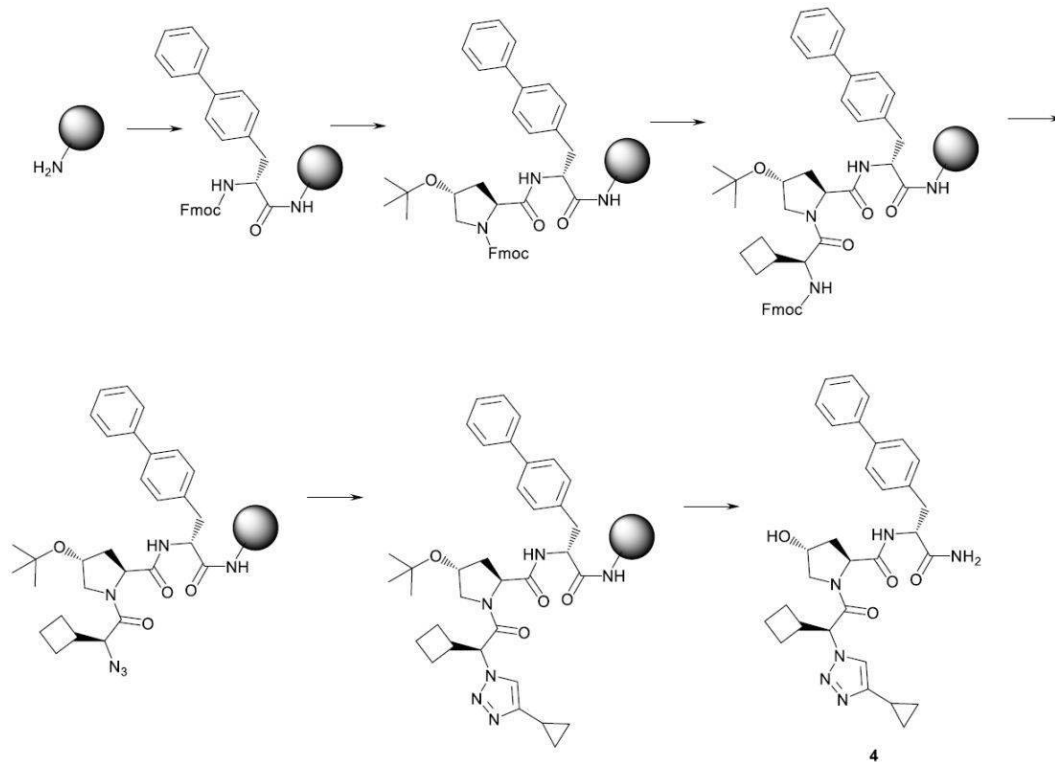
20

30

40

50

【化 6 5】



10

20

【 0 3 2 5】

リンク・アミド樹脂 (0.100 mmol) をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10 mL の N, N-ジメチルホルムアミドを添加し、樹脂を窒素下で 30 分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。N, N-ジメチルホルムアミド中の 10 mL の 20 % 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で 15 分間反応させて Fmoc 基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド中の (R)-2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸 (3.0 当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル (3.0 当量) および N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (3.0 当量) の混合物を合成容器に導入し、窒素下で 2 時間反応させた。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。N, N-ジメチルホルムアミド中の 10 mL の 20 % 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で 15 分間反応させて Fmoc 基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド中の (2S, 4R)-1-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-2-カルボン酸 (3.0 当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル (3.0 当量) および N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (3.0 当量) の混合物を合成容器に導入し、窒素下で 2 時間反応させた。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。N, N-ジメチルホルムアミド中の 10 mL の 20 % 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で 15 分間反応させて Fmoc 基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド中の (S)-2-(((9H-フルオレン

30

40

50

-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-シクロブチル酢酸(3.0当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(3.0当量)およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N,N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20%4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。1H-イミダゾール-1-スルホンリアジド塩酸塩(3.0当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.0当量)をジクロロメタン中で混合した。混合物を反応容器に導入し、窒素下で1時間反応させてアミンをアジドに変換した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(0.2当量)をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。10mLのN,N-ジメチルホルムアミド(窒素パージ)中のエチニルシクロプロパン(5.0当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(10.0当量)の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50mLの冷エーテル(-20℃)と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相HPLC(30%~60%アセトニトリル)によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS:m/z [M+H]⁺計算値:557.3、実測値:557.3。

【0326】

¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 8.68(d, J=8.7Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.61-7.51(m, 4H), 7.45-7.37(m, 2H), 7.35-7.26(m, 3H), 5.52(d, J=10.0Hz, 1H), 4.70-4.59(m, 1H), 4.44-4.33(m, 2H), 3.83(dd, J=11.0, 4.0Hz, 1H), 3.66(dt, J=11.1, 1.7Hz, 1H), 3.43(dd, J=14.3, 4.0Hz, 2H), 3.10(s, 1H), 2.97-2.79(m, 1H), 2.10(s, 1H), 1.98-1.84(m, 6H), 1.83-1.76(m, 1H), 1.72(ddd, J=13.4, 9.1, 4.4Hz, 1H), 1.01-0.88(m, 2H), 0.81-0.70(m, 2H)。

【0327】

実施例S5:(2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((2S,3S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルペンタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド(化合物5)の合成

以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った:

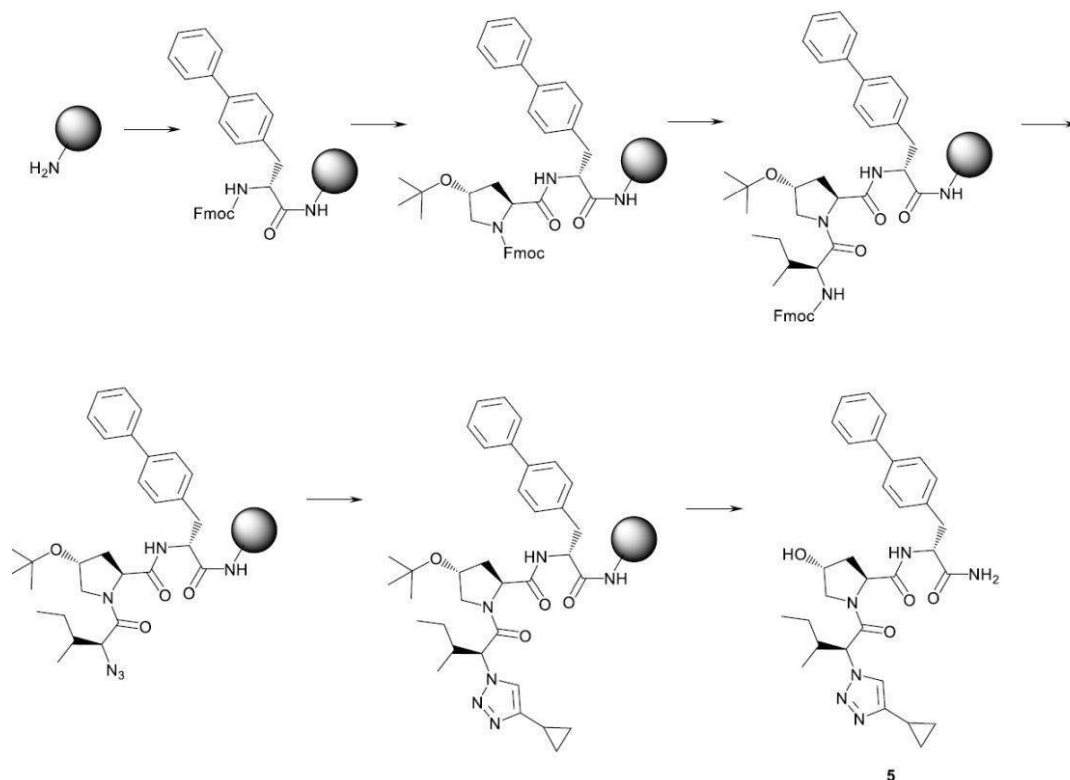
10

20

30

40

50



リンク・アミド樹脂（0.100mmol）をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミドを添加し、樹脂を窒素下で30分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジン反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の(R)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ-3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸(3.0当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(3.0当量)およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジン反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の(2S,4R)-1-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-2-カルボン酸(3.0当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(3.0当量)およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジン反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。

10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド中の((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-L-イソロイシン(3.0当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(3.0当量)およびN, N'-ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N, N-ジメチルホルムアミド中の10 mLの20%4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。1H-イミダゾール-1-スルホニルアジド塩酸塩(3.0当量)およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン(6.0当量)をジクロロメタン中で混合した。混合物を反応容器に導入し、窒素下で1時間反応させてアミンをアジドに変換した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(0.2当量)をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド(窒素パージ)中のエチニルシクロプロパン(5.0当量)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(10.0当量)の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50 mLの冷エーテル(-20℃)と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相HPLC(30%~60%アセトニトリル)によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS:m/z [M+H]⁺計算値:559.3、実測値:559.3。

【0329】

¹H NMR(400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.80-8.60 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.62-7.49 (m, 4H), 7.45-7.36 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 3H), 5.23 (d, J=10.6 Hz, 1H), 4.70-4.61 (m, 1H), 4.42-4.34 (m, 2H), 3.83 (dd, J=11.0, 3.9 Hz, 1H), 3.79-3.71 (m, 1H), 3.44 (dd, J=14.3, 4.0 Hz, 1H), 2.84 (dd, J=14.3, 11.1 Hz, 1H), 2.36-2.20 (m, 1H), 2.00-1.86 (m, 2H), 1.73 (ddd, J=13.4, 9.5, 4.3 Hz, 1H), 1.02 (dd, J=6.7, 3.5 Hz, 4H), 0.98-0.92 (m, 3H), 0.81 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.78-0.71 (m, 2H)。

【0330】

実施例S6:(2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-yl)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルペンタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド(化合物6)の合成

以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った:

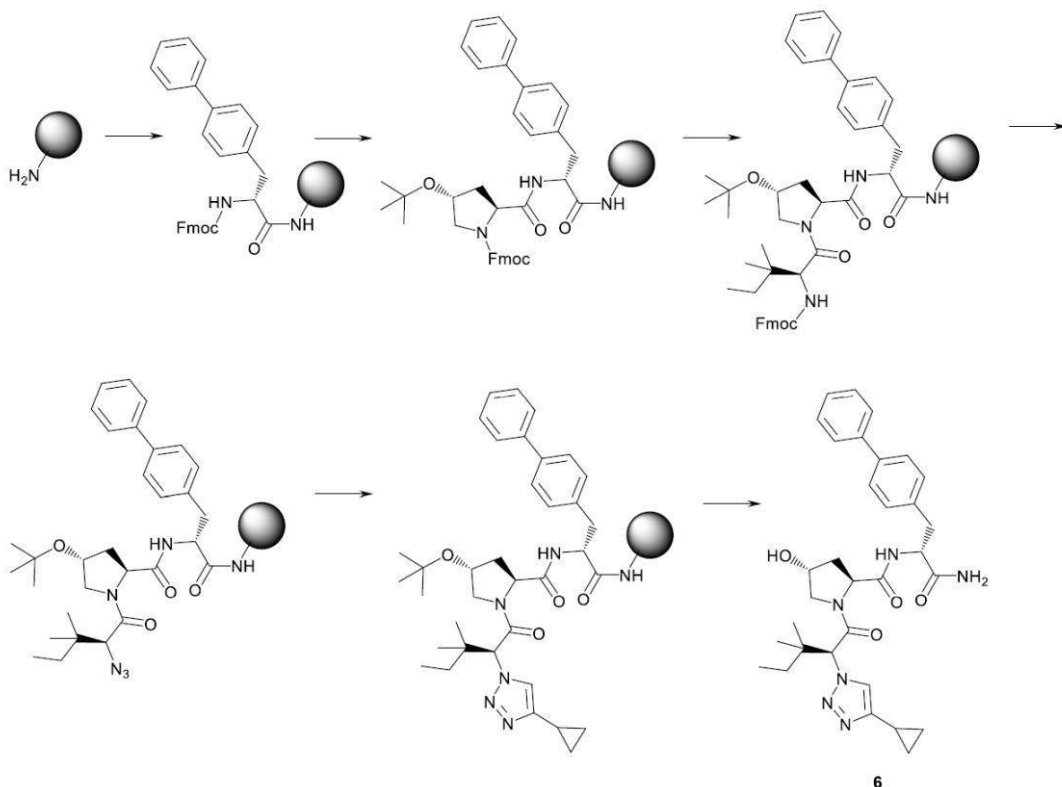
10

20

30

40

50



リンク・アミド樹脂（0.100mmol）をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミドを添加し、樹脂を窒素下で30分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。N，N-ジメチルホルムアミド中10mLの20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（R）-2-（（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）-3-（[1，1'-ビフェニル]-4-イル）プロパン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（2S，4R）-1-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）-4-（tert-ブトキシ）ピロリジン-2-カルボン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。

10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド中の(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3, 3-ジメチルペンタン酸(3.0当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(3.0当量)およびN, N'-ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N, N-ジメチルホルムアミド中の10 mLの20%4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。1H-イミダゾール-1-スルホンリアジド塩酸塩(3.0当量)およびN, N'-ジイソプロピルエチルアミン(6.0当量)をジクロロメタン中で混合した。混合物を反応容器に導入し、窒素下で1時間反応させてアミンをアジドに変換した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(0.2当量)をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド(窒素パージ)中のエチニルシクロプロパン(5.0当量)、N, N'-ジイソプロピルエチルアミン(10.0当量)の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50 mLの冷エーテル(-20℃)と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相HPLC(30%~60%アセトニトリル)によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS: m/z [M+H]⁺計算値: 573.3、実測値: 573.3。

[0332]

¹H NMR(400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.77 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.61-7.47 (m, 4H), 7.41 (dd, J=8.5, 6.8 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.33-7.24 (m, 2H), 5.44 (s, 1H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.44-4.35 (m, 2H), 3.80 (dd, J=10.9, 3.7 Hz, 1H), 3.67 (d, J=11.1 Hz, 1H), 3.47 (dd, J=14.2, 3.9 Hz, 1H), 2.84 (dd, J=14.3, 11.2 Hz, 1H), 2.01-1.85 (m, 2H), 1.74 (ddd, J=13.6, 9.8, 4.2 Hz, 1H), 1.27 (q, J=7.4 Hz, 2H), 1.05 (s, 3H), 0.99-0.93 (m, 5H), 0.87 (t, J=7.3 Hz, 3H), 0.76 (ddt, J=7.1, 4.5, 1.3 Hz, 2H)。

[0333]

実施例S7: (2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルペンタ-4-エノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド(化合物7)の合成

以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った:

10

20

30

40

50

リンク・アミド樹脂（0.100mmol）をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミドを添加し、樹脂を窒素下で30分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（R）-2-（（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）-3-（[1，1'-ビフェニル]-4-イル）プロパン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中10mLの20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（2S，4R）-1-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）-4-（tert-ブトキシ）ピロリジン-2-カルボン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。

10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド中の(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3, 3-ジメチルペンター-4-エン酸(3.0当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(3.0当量)およびN, N'-ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N, N-ジメチルホルムアミド中の10 mLの20%4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。1H-イミダゾール-1-スルホニルアジド塩酸塩(3.0当量)およびN, N'-ジイソプロピルエチルアミン(6.0当量)をジクロロメタン中で混合した。混合物を反応容器に導入し、窒素下で1時間反応させてアミンをアジドに変換した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。テトラキス(アセトニトリル)銅(Ⅰ)ヘキサフルオロホスフェート(0.2当量)をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド(窒素パージ)中のエチニルシクロプロパン(5.0当量)、N, N'-ジイソプロピルエチルアミン(10.0当量)の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50 mLの冷エーテル(-20℃)と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相HPLC(30%~60%アセトニトリル)によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS: m/z [M+H]⁺計算値: 571.3、実測値: 571.3。

【0335】

¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 8.78 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.56 (ddt, J=16.2, 8.7, 1.8 Hz, 4H), 7.45-7.37 (m, 2H), 7.36-7.25 (m, 3H), 6.14-6.01 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 5.07 (dd, J=10.8, 1.1 Hz, 1H), 4.94 (dd, J=17.5, 1.1 Hz, 2H), 4.72-4.62 (m, 1H), 4.44-4.32 (m, 2H), 3.81 (dd, J=11.1, 3.8 Hz, 1H), 3.69 (d, J=11.1 Hz, 1H), 3.52-3.43 (m, 1H), 2.84 (dd, J=14.3, 11.2 Hz, 1H), 1.98-1.86 (m, 2H), 1.74 (ddd, J=13.4, 9.7, 4.2 Hz, 1H), 1.17 (s, 3H), 1.04 (s, 3H), 0.99-0.88 (m, 2H), 0.79-0.67 (m, 2H)。

【0336】

実施例S8: (2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((2S)-2-(アダマンタン-1-イル)-2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)アセチル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド(化合物8)の合成

以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った:

10

20

30

40

50

ン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-(アダマンタン-1-イル)酢酸
(3.0当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(3.0当量)およびN,N'-
ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を合成容器に導入し、窒素下で2
時間反応させた。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジ
クロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N,N-ジメチ
ルホルムアミド中の10mLの20%4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下
で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返
した。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタ
ンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。1H-イミダゾール-1-
スルホンリアジド塩酸塩(3.0当量)およびN,N'-ジイソプロピルエチルアミン(6
10 .0当量)をジクロロメタン中で混合した。混合物を反応容器に導入し、窒素下で1時間
反応させてアミンをアジドに変換した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹
脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄
し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。テトラキス(アセトニトリル)銅(I)
ヘキサフルオロホスフェート(0.2当量)をペプチド合成容器に直接添加して、樹
脂上で「クリック」反応を行った。10mLのN,N-ジメチルホルムアミド(窒素パー
ジ)中のエチニルシクロプロパン(5.0当量)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン
(10.0当量)の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を10m
LのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下
20 で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の5%トリイソプロピルシランを混合すること
によって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1時間反応させた。トリフル
オロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50mLの冷エーテル(-20℃)と混合して化
合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相HPLC(30%~60%アセトニトリル)に
よって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MSによって特徴付けた。ESI-
MS:m/z [M+H]⁺計算値:637.3、実測値:637.3。

【0338】

¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.97-7.87(m, 1H), 7.
62-7.48(m, 4H), 7.45-7.37(m, 2H), 7.34(s, 1H)
30 , 7.33-7.23(m, 2H), 5.25(s, 1H), 4.75-4.63(m,
1H), 4.45-4.31(m, 2H), 3.81(dd, J=11.1, 3.6 Hz
, 1H), 3.74-3.60(m, 1H), 3.47(dd, J=14.2, 4.0 Hz
, 1H), 2.85(dd, J=14.2, 11.1 Hz, 1H), 2.01-1.8
7(m, 5H), 1.80-1.65(m, 7H), 1.59(t, J=14.7 Hz,
6H), 1.01-0.90(m, 2H), 0.82-0.67(m, 2H)。

【0339】

実施例S9:(2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル
)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((S)-3, 3-ジメチル-
2-(1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ブタノイル)-4-ヒドロキシピロ
リジン-2-カルボキサミド(化合物9)の合成

以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った:

10

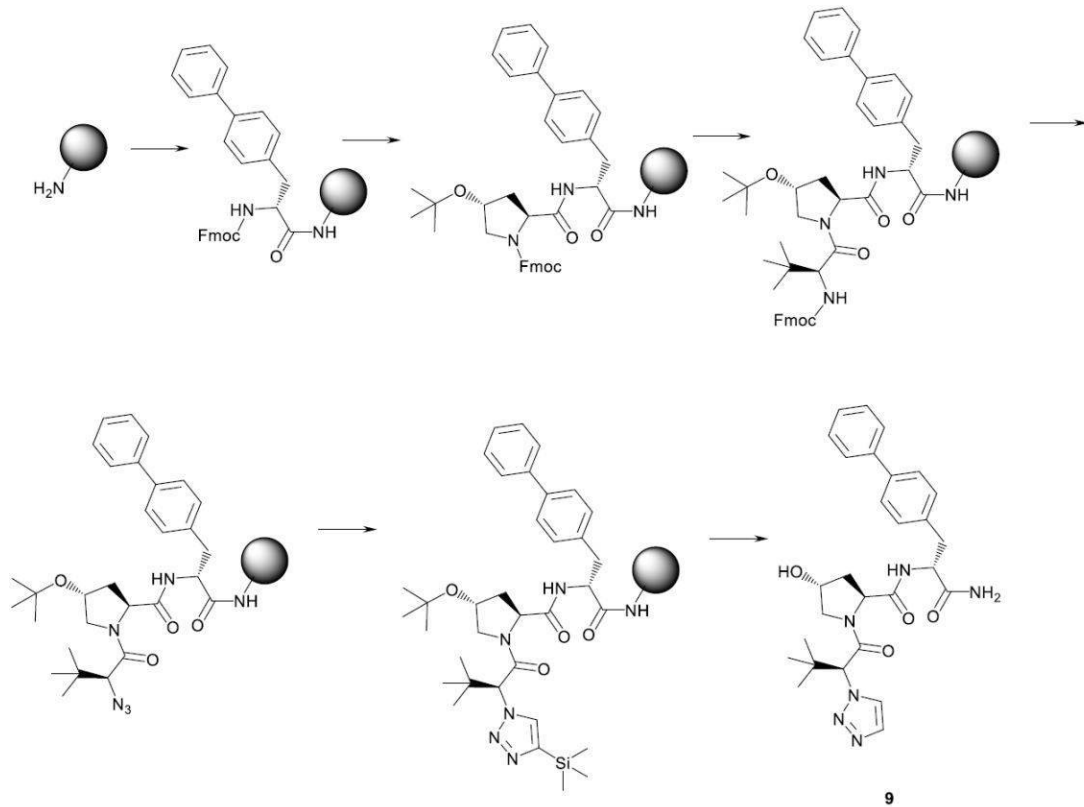
20

30

40

50

【化 7 0】



10

20

9

【0340】

リンク・アミド樹脂 (0.100 mmol) をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10 mL の N, N-ジメチルホルムアミドを添加し、樹脂を窒素下で 30 分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。N, N-ジメチルホルムアミド中の 10 mL の 20 % 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で 15 分間反応させて Fmoc 基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド中の (R)-2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)プロパン酸 (3.0 当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル (3.0 当量) および N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (3.0 当量) の混合物を混合物に導入し、合成容器に導入し、窒素下で 2 時間反応させた。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。N, N-ジメチルホルムアミド中 10 mL の 20 % 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で 15 分間反応させて Fmoc 基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド中の (2S, 4R)-1-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-2-カルボン酸 (3.0 当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル (3.0 当量) および N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (3.0 当量) の混合物を混合物に導入し、合成容器中に導入し、窒素下で 2 時間反応させた。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。N, N-ジメチルホルムアミド中の 10 mL の 20 % 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で 15 分間反応させて Fmoc 基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を 10 mL の

30

40

50

N, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド中の(S)-2-アジド-3, 3-ジメチルブタン酸(3.0当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(3.0当量)およびN, N'-ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(0.2当量)をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド(窒素パージ)中のエチニルトリメチルシラン(5.0当量)、N, N'-ジイソプロピルエチルアミン(10.0当量)の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50 mLの冷エーテル(-20℃)と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相HPLC(30%~60%アセトニトリル)によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS:m/z [M+H]⁺計算値: 519.3、実測値: 519.3。

【0341】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57(d, J=8.8 Hz, 1H), 8.22(d, J=1.1 Hz, 1H), 7.77-7.69(m, 1H), 7.68-7.60(m, 2H), 7.60-7.51(m, 2H), 7.50-7.40(m, 2H), 7.34(tt, J=6.6, 1.3 Hz, 2H), 7.30(dd, J=8.5, 2.0 Hz, 3H), 5.51(s, 1H), 4.49-4.31(m, 2H), 4.24(dq, J=3.9, 2.0 Hz, 1H), 3.68(dd, J=11.1, 3.8 Hz, 1H), 3.58(d, J=11.1 Hz, 1H), 3.22(dd, J=14.0, 3.9 Hz, 1H), 2.76(dd, J=14.0, 10.7 Hz, 1H), 1.83(ddt, J=12.9, 7.4, 1.8 Hz, 1H), 1.56(ddd, J=13.2, 9.3, 4.3 Hz, 1H), 0.94(s, 10H)。

【0342】

実施例S10: (2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-2-(4-(メトキシメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド(化合物10)の合成

以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った:

10

20

30

40

50

リンク・アミド樹脂（0.100mmol）をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミドを添加し、樹脂を窒素下で30分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（R）-2-（（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）-3-（[1，1'-ビフェニル]-4-イル）プロパン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中10mLの20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（2S，4R）-1-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）-4-（tert-ブトキシ）ピロリジン-2-カルボン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中10mLの20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。

10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド中の(S)-2-アジド-3, 3-ジメチルブタン酸(3.0当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(3.0当量)およびN, N'-ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(0.2当量)をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド(窒素パージ)中の3-メトキシプロパー-1-イン(5.0当量)、N, N'-ジイソプロピルエチルアミン(10.0当量)の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50 mLの冷エーテル(-20℃)と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相HPLC(30%~60%アセトニトリル)によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS:m/z [M+H]⁺計算値: 563.3、実測値: 563.3。

【0344】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58(d, J=8.8 Hz, 1H), 8.18(s, 1H), 7.68-7.59(m, 2H), 7.59-7.50(m, 2H), 7.50-7.40(m, 2H), 7.39-7.18(m, 5H), 5.46(s, 1H), 4.52-4.38(m, 3H), 4.43-4.31(m, 1H), 4.25(dt, J=4.4, 2.3 Hz, 1H), 3.67(dd, J=11.1, 3.7 Hz, 1H), 3.59(d, J=11.2 Hz, 1H), 3.25(d, J=2.7 Hz, 4H), 2.76(dd, J=14.0, 10.8 Hz, 1H), 1.88-1.78(m, 1H), 1.57(ddd, J=13.3, 9.4, 4.3 Hz, 1H), 0.95(s, 10H)。

【0345】

実施例S11: (2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((S)-2-(4-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド(化合物11)の合成

以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った:

10

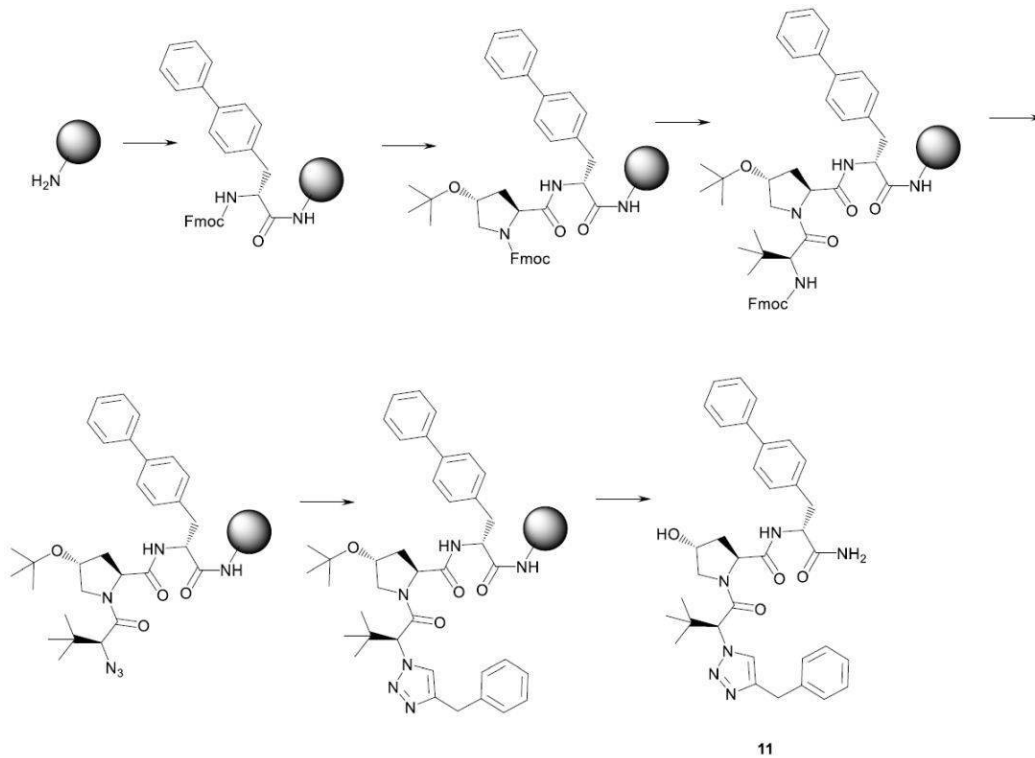
20

30

40

50

【化 7 2】



10

20

11

【 0 3 4 6 】

リンク・アミド樹脂（0.100mmol）をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミドを添加し、樹脂を窒素下で30分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。N，N-ジメチルホルムアミド中10mLの20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（R）-2-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）-3-（[1，1'-ビフェニル]-4-イル）プロパン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中10mLの20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（2S，4R）-1-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）-4-（tert-ブトキシ）ピロリジン-2-カルボン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（S）-2-アジド-3，3-ジメチルブ

30

40

50

タン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。テトラキス（アセトニトリル）銅（I）ヘキサフルオロホスフェート（0.2当量）をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド（窒素パージ）中のプロパ-2-イン-1-イルベンゼン（5.0当量）、N，N'-ジイソプロピルエチルアミン（10.0当量）の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50mLの冷エーテル（-20℃）と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相HPLC（30%～60%アセトニトリル）によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS： m/z [M+H]⁺ 計算値：609.3、実測値：609.3。

【0347】

¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ 8.55（d，J=8.8Hz，1H），7.95（s，1H），7.67-7.59（m，2H），7.59-7.40（m，5H），7.39-7.14（m，10H），5.42（s，1H），4.46-4.29（m，2H），4.23（dt，J=5.5，2.6Hz，1H），4.00（s，2H），3.98（d，J=7.2Hz，0H），3.66（dd，J=11.0，3.8Hz，1H），3.57（d，J=11.1Hz，1H），3.21（dd，J=13.9，3.9Hz，1H），2.75（dd，J=14.0，10.6Hz，1H），1.92-1.76（m，1H），1.55（ddd，J=13.1，9.2，4.3Hz，1H），0.92（s，8H），0.92（d，J=7.9Hz，1H）。

【0348】

実施例S12：（2S，4R）-N-（（R）-3-（[1，1'-ビフェニル]-4-イル）-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル）-1-（（R）-2-（4-（1-（アセトアミドメチル）シクロプロピル）-1H-1，2，3-トリアゾール-1-イル）-3，3-ジメチルブタノイル）-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド（化合物12）の合成

以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った：

10

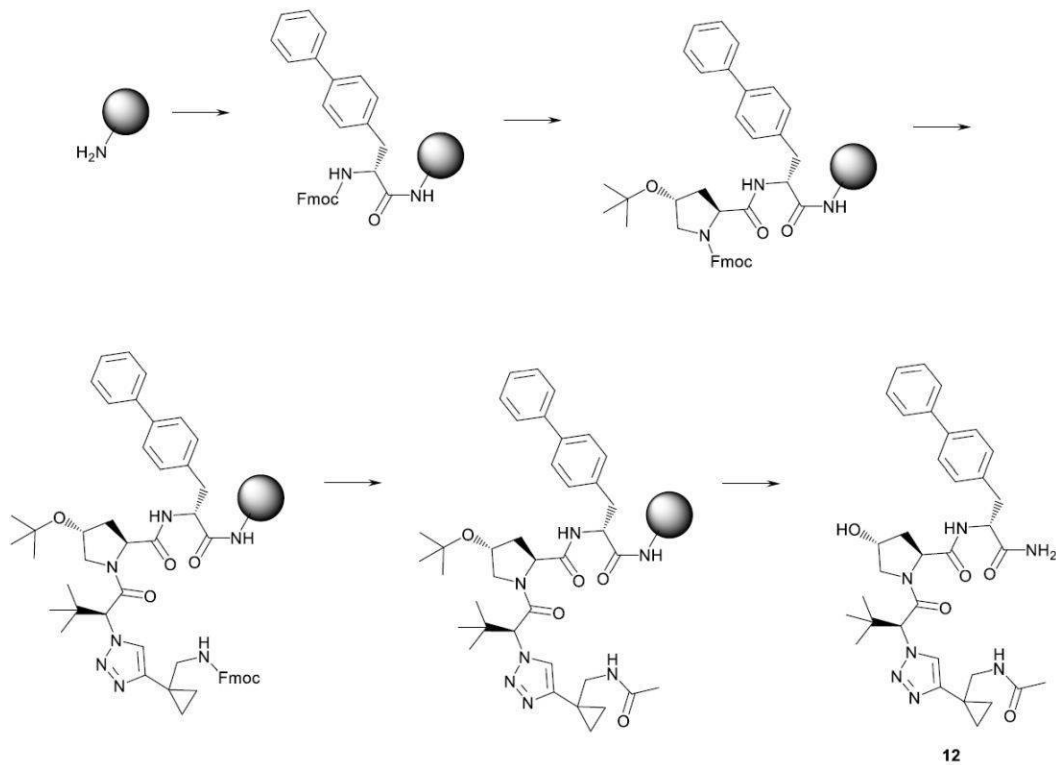
20

30

40

50

【化 7 3】



【0349】

リンク・アミド樹脂（0.100mmol）をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミドを添加し、樹脂を窒素下で30分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジンを経反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（R）-2-（（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）-3-（[1，1'-ビフェニル]-4-イル）プロパン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジンを経反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（2S，4R）-1-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）-4-（tert-ブトキシ）ピロリジン-2-カルボン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジンを経反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄

し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド中の(S)-2-(4-(1-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)シクロプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルブタン酸(3.0当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(3.0当量)およびN, N'-ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N, N-ジメチルホルムアミド中の10 mLの20%4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10 mLのジクロロメタン中の無水酢酸(5.0当量)およびN, N'-ジイソプロピルエチルアミン(10.0当量)の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で30分間反応させた。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50 mLの冷エーテル(-20℃)と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相HPLC(30%~60%アセトニトリル)によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS: m/z [M+H]⁺ 計算値: 630.3、実測値: 630.3。

【0350】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.63 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.00-7.88 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.67-7.58 (m, 2H), 7.61-7.51 (m, 2H), 7.49-7.16 (m, 8H), 5.37 (s, 1H), 5.09 (s, 1H), 4.42 (t, J=7.9 Hz, 1H), 4.36-4.23 (m, 1H), 4.22 (dq, J=6.5, 3.8 Hz, 1H), 3.72-3.59 (m, 2H), 3.27-3.17 (m, 2H), 3.12 (dd, J=14.0, 4.8 Hz, 1H), 2.85-2.71 (m, 1H), 1.89-1.67 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.54 (ddd, J=12.9, 8.4, 4.7 Hz, 1H), 1.05-0.97 (m, 1H), 0.95 (s, 9H), 0.94-0.84 (m, 4H)。

【0351】

実施例S13: (2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((S)-2-(4-(1-(アセトアミドメチル)シクロプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド(化合物13)の合成

以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った:

10

20

30

40

50

Chemical reaction scheme showing the synthesis of a complex molecule. The scheme starts with an amine (H_2N) reacting with a resin bead (black sphere). The resulting intermediate is then reacted with a benzyl-protected amino acid (Fmoc-protected). This is followed by a reaction with a complex molecule containing a triisopropylsilyl (TIPS) group and a benzyl-protected amino acid. The final product is a complex molecule with multiple functional groups, including a triisopropylsilyl (TIPS) group, a benzyl-protected amino acid, and a complex heterocyclic system.

リンク・アミド樹脂（0.100mmol）をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミドを添加し、樹脂を窒素下で30分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20%4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（R）-2-（（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）-3-（[1，1'-ビフェニル]-4-イル）プロパン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20%4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（2S，4R）-1-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）-4-（tert-ブトキシ）ピロリジン-2-カルボン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20%4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルム

アミド中の(R)-2-(4-(1-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)シクロプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,3-ジメチルブタン酸(3.0当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(3.0当量)およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N,N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20%4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのジクロロメタン中の無水酢酸(5.0当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(10.0当量)の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で30分間反応させた。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50mLの冷エーテル(-20℃)と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相HPLC(30%~60%アセトニトリル)によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS:m/z [M+H]⁺計算値:630.3、実測値:630.3。

【0353】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.54(d, J=8.8Hz, 1H), 8.00(s, 1H), 7.93(t, J=5.8Hz, 1H), 7.68-7.51(m, 5H), 7.45(dd, J=8.4, 7.0Hz, 2H), 7.40-7.23(m, 4H), 7.27-7.18(m, 1H), 5.38(s, 1H), 4.52-4.30(m, 2H), 4.23(dq, J=4.0, 2.1Hz, 1H), 3.66(dd, J=11.0, 3.8Hz, 1H), 3.62-3.51(m, 2H), 3.20(ddd, J=13.8, 7.3, 4.6Hz, 2H), 2.77(dd, J=14.0, 10.6Hz, 1H), 1.94-1.72(m, 1H), 1.77(s, 3H), 1.55(ddd, J=13.3, 9.3, 4.4Hz, 1H), 1.02(ddd, J=7.3, 5.3, 2.7Hz, 1H), 0.93(s, 8H), 0.98-0.79(m, 4H)。

【0354】

実施例S14:(2S,4R)-N-((R)-3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((S)-2-(4-((2-アセトアミドエトキシ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド(化合物14)の合成

以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った:

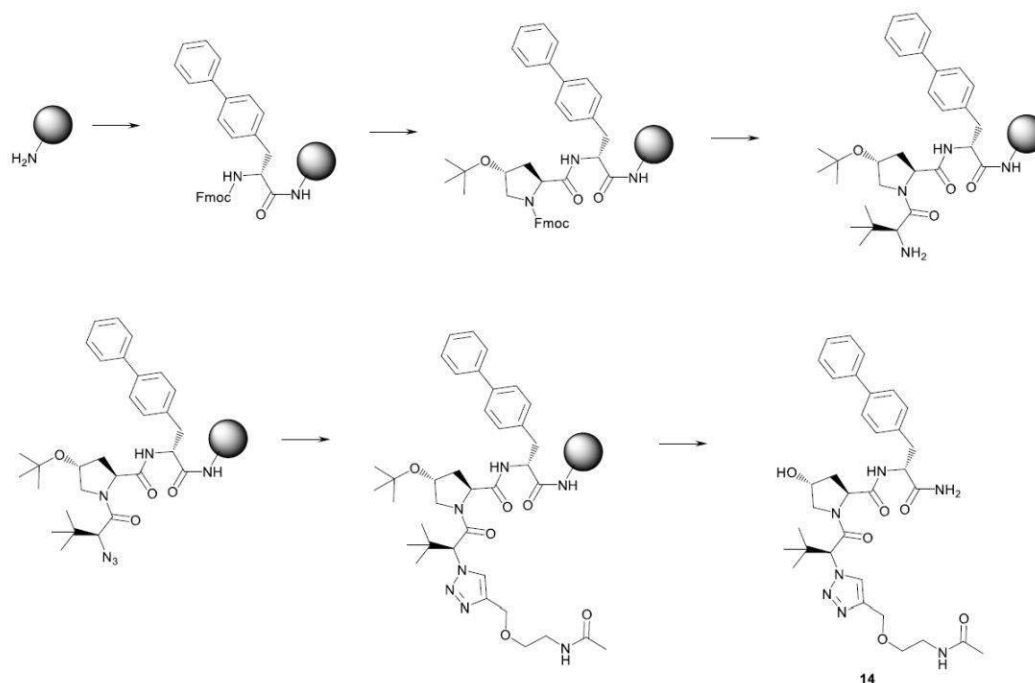
10

20

30

40

50



リンク・アミド樹脂（0.100mmol）をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミドを添加し、樹脂を窒素下で30分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジン反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（R）-2-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ-3-（[1，1'-ビフェニル]-4-イル）プロパン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジン反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（2S，4R）-1-（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル-4-（tert-ブトキシ）ピロリジン-2-カルボン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジン反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（S）-2-アジド-3，3-ジメチルブタン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド

ド（３．０当量）の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で２時間反応させた。樹脂を１０ｍＬのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、次いで１０ｍＬのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を３回繰り返した。テトラキス（アセトニトリル）銅（Ⅰ）ヘキサフルオロホスフェート（０．２当量）をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。１０ｍＬのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（窒素パージ）中のＮ－（２－（プロパー２－イン－１－イルオキシ）エチル）アセトアミド（５．０当量）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１０．０当量）の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を１０ｍＬのＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、次いで１０ｍＬのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。９５％トリフルオロ酢酸中の５％トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、１時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、５０ｍＬの冷エーテル（－２０℃）と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相ＨＰＬＣ（３０％～６０％アセトニトリル）によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、ＬＣ－ＭＳによって特徴付けた。ＥＳＩ－ＭＳ：ｍ／ｚ〔Ｍ＋Ｈ〕⁺計算値：６３４．３、実測値：６３４．３。

【０３５６】

¹H NMR（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ₆）δ ８．５６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５９－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．４０（ｍ，２Ｈ），７．３９－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．３０（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．２Ｈｚ，３Ｈ），６．５１（ｓ，０Ｈ），５．４６（ｓ，１Ｈ），５．１０（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｓ，２Ｈ），４．４４（ｄｄｄ，Ｊ＝１０．８，８．８，３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｄｄ，Ｊ＝９．３，７．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｓ，１Ｈ），３．６７（ｄｄ，Ｊ＝１１．１，３．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６０（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５２－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．１９（ｓ，１Ｈ），３．２７－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．７６（ｄｄ，Ｊ＝１４．０，１０．７Ｈｚ，１Ｈ），１．８９－１．７６（ｍ，１Ｈ），１．７９（ｓ，３Ｈ），１．５６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．２，９．４，４．３Ｈｚ，１Ｈ），０．９５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），０．９５（ｓ，８Ｈ）。

【０３５７】

実施例Ｓ１５：１－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－２－（（Ｒ）－３－（〔１，１’－ビフェニル〕－４－イル）－１－アミノ－１－オキソプロパン－２－イル）カルバモイル）－４－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－カルボン酸（化合物１５）の合成
以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った：

10

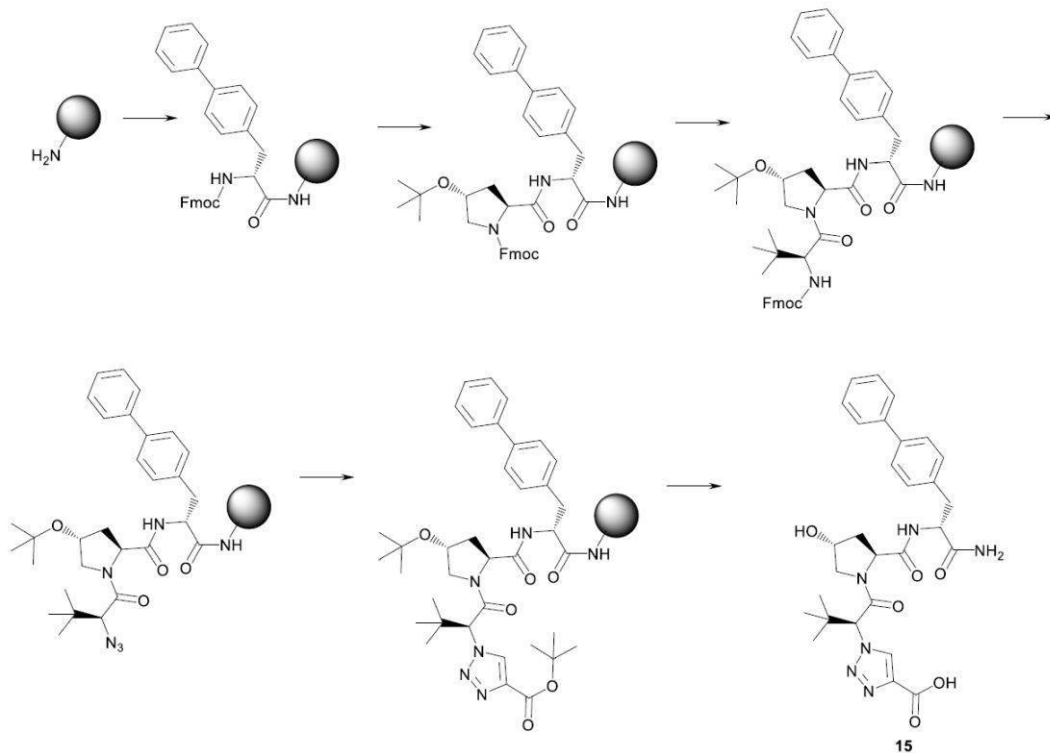
20

30

40

50

【化 7 6】



10

20

【0358】

リンク・アミド樹脂（0.100mmol）をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミドを添加し、樹脂を窒素下で30分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジンを経反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（R）-2-（（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）-3-（[1，1'-ビフェニル]-4-イル）プロパン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジンを経反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（2S，4R）-1-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）-4-（tert-ブトキシ）ピロリジン-2-カルボン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジンを経反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄

30

40

50

し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド中の(S)-2-アジド-3, 3-ジメチルブタン酸(3.0当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(3.0当量。)およびN, N'-ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(0.2当量)をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド(窒素パージ)中のtert-ブチルプロピオレート(5.0当量)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(10.0当量)の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50 mLの冷エーテル(-20℃)と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相HPLC(30%~60%アセトニトリル)によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS: m/z [M+H]⁺ 計算値: 563.3、実測値: 563.2。

【0359】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 13.19 (s, 1H), 8.66–8.58 (m, 2H), 7.68–7.49 (m, 4H), 7.45 (dd, J=8.5, 6.9 Hz, 2H), 7.39–7.30 (m, 1H), 7.35–7.24 (m, 4H), 5.59 (s, 1H), 5.10 (d, J=6.7 Hz, 1H), 4.48–4.33 (m, 2H), 4.25 (s, 1H), 3.66 (d, J=3.2 Hz, 2H), 3.23 (dd, J=14.0, 3.9 Hz, 1H), 2.76 (dd, J=14.0, 10.8 Hz, 1H), 1.90–1.79 (m, 1H), 1.57 (ddd, J=13.3, 9.4, 4.3 Hz, 1H), 0.96 (s, 9H)。

【0360】

実施例 S16: 1-((S)-1-((2S, 4R)-2-(((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキサミド(化合物16)の合成
以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った:

10

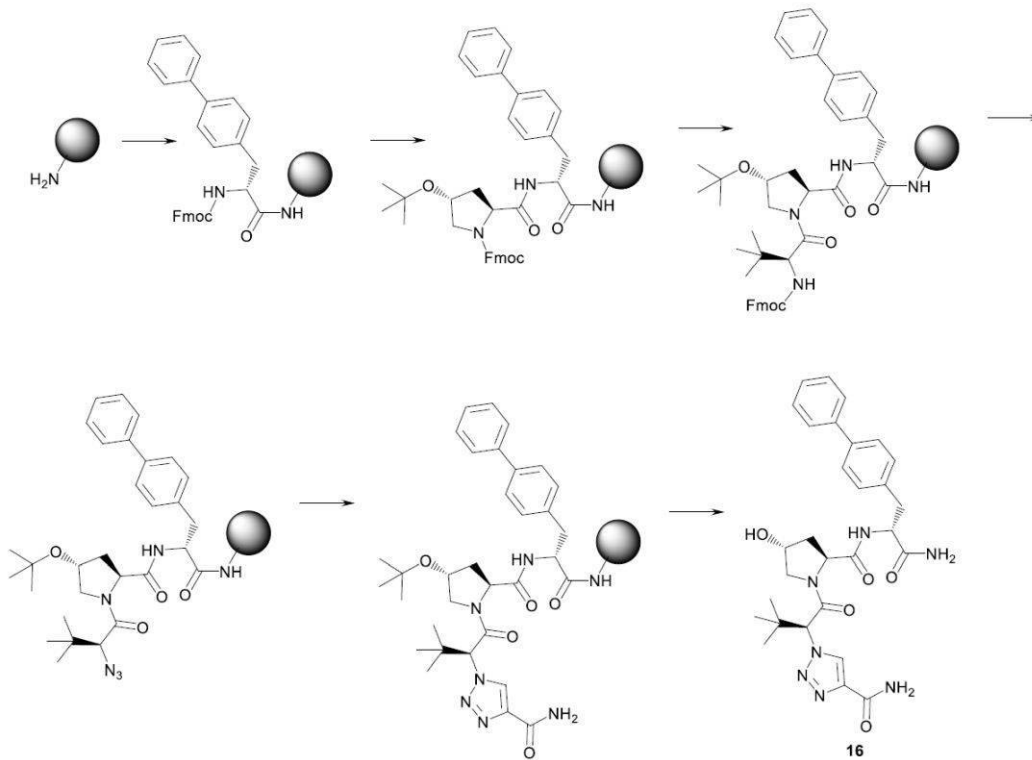
20

30

40

50

【化 7 7】



10

20

【0361】

リンク・アミド樹脂（0.100mmol）をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミドを添加し、樹脂を窒素下で30分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジン（3.0当量）を反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（R）-2-（（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）-3-（[1，1'-ビフェニル]-4-イル）プロパン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジン（3.0当量）を反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（2S，4R）-1-（（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）-4-（tert-ブトキシ）ピロリジン-2-カルボン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジン（3.0当量）を反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄

30

40

50

し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10 mLのN,N-ジメチルホルムアミド中の(S)-2-アジド-3,3-ジメチルブタン酸(3.0当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(3.0当量)およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10 mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(0.2当量)をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。10 mLのN,N-ジメチルホルムアミド(窒素パージ)中のプロピオールアミド(5.0当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(10.0当量)の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を10 mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50 mLの冷エーテル(-20℃)と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相HPLC(30%~60%アセトニトリル)によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS:m/z [M+H]⁺計算値:562.3、実測値:562.2。

【0362】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61(d, J=8.8 Hz, 1H), 8.59(s, 1H), 7.91(s, 1H), 7.68-7.51(m, 5H), 7.51-7.40(m, 4H), 7.39-7.30(m, 1H), 7.35-7.27(m, 4H), 5.57(s, 1H), 4.49-4.33(m, 2H), 4.25(dq, J=4.7, 2.3 Hz, 1H), 3.66(d, J=2.6 Hz, 2H), 3.23(dd, J=14.0, 3.9 Hz, 1H), 2.76(dd, J=14.0, 10.8 Hz, 1H), 1.90-1.79(m, 1H), 1.57(ddd, J=13.3, 9.4, 4.2 Hz, 1H), 0.96(s, 10H)。

【0363】

実施例S17:1-((S)-1-((2S,4R)-2-(((R)-3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-N-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキサミド(化合物17)の合成

以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った:

10

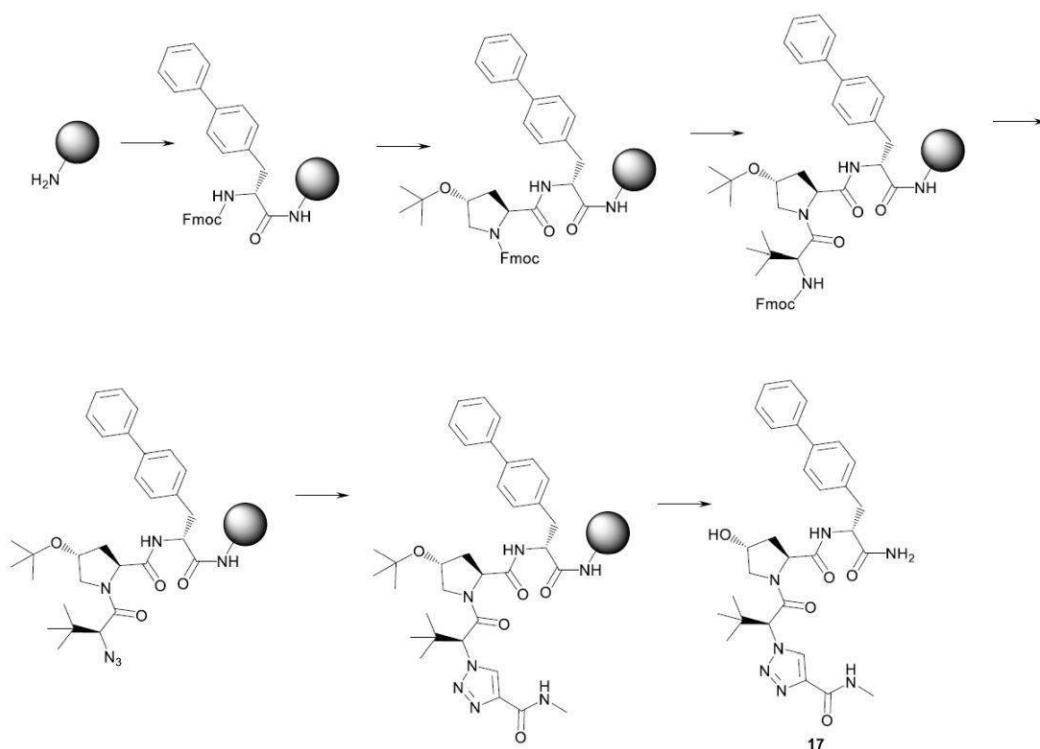
20

30

40

50

【化 7 8】



10

20

【0364】

リンク・アミド樹脂（0.100mmol）をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミドを添加し、樹脂を窒素下で30分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジン（3.0当量）を反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（R）-2-（（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）-3-（[1，1'-ビフェニル]-4-イル）プロパン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジン（3.0当量）を反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN，N-ジメチルホルムアミド中の（2S，4R）-1-（（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）-4-（tert-ブトキシ）ピロリジン-2-カルボン酸（3.0当量）、シアノ（ヒドロキシイミノ）酢酸エチル（3.0当量）およびN，N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N，N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20% 4-メチルピペリジン（3.0当量）を反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN，N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄

30

40

50

し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド中の(S)-2-アジド-3, 3-ジメチルブタン酸(3.0当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(3.0当量。)およびN, N'-ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロオホスフェート(0.2当量)をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド(窒素パージ)中のN-メチルプロピオールアミド(5.0当量)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(10.0当量)の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50 mLの冷エーテル(-20℃)と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相HPLC(30%~60%アセトニトリル)によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS: m/z [M+H]⁺ 計算値: 576.3、実測値: 576.3。

【0365】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66-8.55 (m, 1H), 8.55-8.45 (m, 1H), 8.45-8.34 (m, 1H), 7.63 (ddt, J=7.1, 6.1, 1.3 Hz, 2H), 7.60-7.50 (m, 2H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.37-7.20 (m, 5H), 5.55 (d, J=14.3 Hz, 1H), 4.41 (dddd, J=18.5, 9.5, 8.2, 3.7 Hz, 2H), 4.29-4.14 (m, 1H), 3.73-3.63 (m, 2H), 3.32-3.06 (m, 2H), 2.76 (dd, J=4.7, 1.7 Hz, 3H), 1.91-1.79 (m, 1H), 1.53 (dddd, J=32.8, 12.8, 8.7, 4.5 Hz, 1H), 0.97 (d, J=9.2 Hz, 9H)。

【0366】

実施例S18: (2S, 4R)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド(化合物18)の合成

以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った:

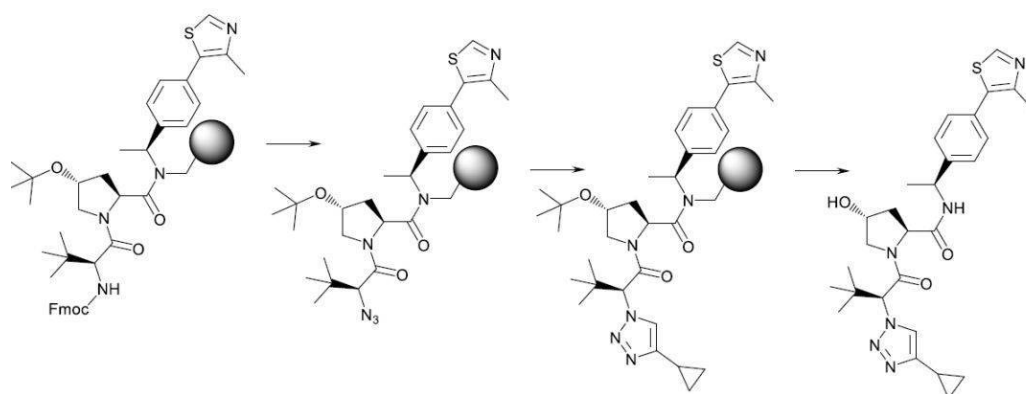
10

20

30

40

50



18

4-ホルミル-3-メトキシ-フェニルオキシメチルポリスチレン樹脂(0.100mol)をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10mLの1,2-ジクロロエタンを添加し、樹脂を窒素下で30分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。(S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エタン-1-アミン塩酸塩(3.0当量)をプラスチック製反応容器に添加した。1,2-ジクロロエタン(1mL)中のトリエチルアミン(10.0当量)溶液を調製した。溶液をプラスチック製反応容器に導入し、室温で2時間反応させた。反応容器を開け、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(10.0当量)および酢酸(2当量)を反応容器に添加した。反応容器をマニホールド上で開いたままにし、ピペティングによって混合し、室温で一晩反応させた。樹脂を、10mLのメタノール、10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN,N-ジメチルホルムアミド中の(2S,4R)-1-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-2-カルボン酸(3.0当量)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(3.0当量)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(3.0当量)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.0当量)の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N,N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20%4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN,N-ジメチルホルムアミド中の(S)-2-アジド-3,3-ジメチルブタン酸(3.0当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(3.0当量)およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド

10

20

20

30

30

30

30



【0370】

4-ホルミル-3-メトキシ-フェニルオキシメチルポリスチレン樹脂 (0.100 mol) をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10 mL の 1, 2-ジクロロエタンを添加し、樹脂を窒素下で 30 分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。(S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エタン-1-アミン塩酸塩 (3.0 当量) をプラスチック製反応容器に添加した。1, 2-ジクロロエタン (1 mL) 中のトリエチルアミン (10.0 当量) 溶液を調製した。溶液をプラスチック製反応容器に導入し、室温で 2 時間反応させた。反応容器を開け、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (10.0 当量) および酢酸 (2 当量) を反応容器に添加した。反応容器をマニホールド上で開いたままにし、ピペッティングによって混合し、室温で一晩反応させた。樹脂を 10 mL のメタノール、10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド中の (2S, 4R)-1-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-2-カルボン酸 (3.0 当量)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ [4, 5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (3.0 当量)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (3.0 当量)、および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (6.0 当量) の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で 2 時間反応させた。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。N, N-ジメチルホルムアミド中の 10 mL の 20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で 15 分間反応させて Fmoc 基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド中の (S)-2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-シクロヘキシル酢酸 (3.0 当量) および N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (3.0 当量) の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で 2 時間反応させた。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。N, N-ジメチルホルムアミド中の 10 mL の 20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で 15 分間反応させて Fmoc 基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。1H-イミダゾール-1-スルホニルアジド塩酸塩 (3.0 当量) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (6.0 当量) をジクロロメタン中で混合した。混合物を反応容器に導入し、窒素下で 1 時間反応させてアミンをアジドに変換した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。テトラキス(アセトニトリル)銅 (I) ヘキサフルオロホスフェート (0.2 当量) をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド(窒素パージ)中のエチニルシクロプロパン (5.0 当量)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (10.0 当量) の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の 5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1 時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50 mL の冷エーテル (-20℃) と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相 HPLC (30%~60%アセトニトリル) によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MS によって特徴付けた。ESI-MS: m/z [M+H]⁺ 計算値: 563.3、実測値: 563.3。

10

20

30

40

50

【0371】

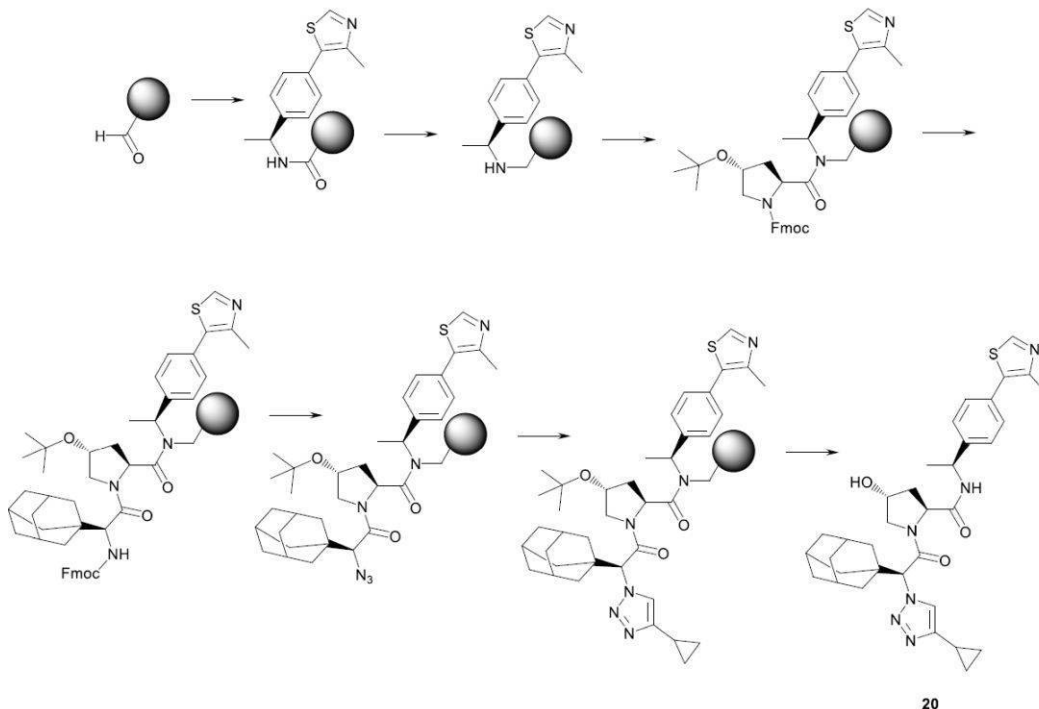
^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.99 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.46 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J=3.4$ Hz, 1H), 7.51–7.33 (m, 4H), 5.22 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.92 (p, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.36 (t, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.30 (dq, $J=4.7, 2.3$ Hz, 1H), 3.74 (dd, $J=10.7, 4.2$ Hz, 1H), 3.61 (d, $J=10.7$ Hz, 1H), 2.46 (s, 0H), 2.46 (s, 3H), 2.15–1.88 (m, 2H), 1.78 (ddd, $J=12.9, 8.6, 4.6$ Hz, 1H), 1.62 (dd, $J=26.1, 10.0$ Hz, 3H), 1.38 (d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.12 (s, 4H), 1.02 (d, $J=12.0$ Hz, 0H), 0.96–0.82 (m, 4H), 0.79–0.65 (m, 2H).

【0372】

実施例 S20: (2S, 4R)-1-((2S)-2-(アダマンタン-1-イル)-2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)アセチル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物 20) の合成

以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った:

【化 81】



【0373】

4-ホルミル-3-メトキシフェニルオキシメチルポリスチレン樹脂 (0.100 mol) をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10 mL の 1, 2-ジクロロエタンを添加し、樹脂を窒素下で 30 分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。(S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エタン-1-アミン塩酸塩 (3.0 当量) をプラスチック製反応容器に添加した。1, 2-ジクロロエタン (1 mL) 中のトリエチルアミン (10.0 当量) 溶液を調製した。溶液をプラスチック製反応容器に導入し、室温で 2 時間反応させた。反応容器を開け、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (10.0 当量) および酢酸 (2 当量) を反応容器に添加した。反応容器をマニホールド上で開いたままにし、ピペッティングによって混合し、室温で一晩反応させた。樹脂を、10 mL のメタノール、10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。10 mL の N, N-

-ジメチルホルムアミド中の(2S, 4R)-1-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-2-カルボン酸(3.0当量)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(3.0当量)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(3.0当量)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.0当量)の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N,N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20%4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN,N-ジメチルホルムアミド中の(2S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-(アダマンタン-1-イル)酢酸(3.0当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル(3.0当量)およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N,N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20%4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。1H-イミダゾール-1-スルホニルアジド塩酸塩(3.0当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.0当量)をジクロロメタン中で混合した。混合物を反応容器に導入し、窒素下で1時間反応させてアミンをアジドに変換した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(0.2当量)をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。10mLのN,N-ジメチルホルムアミド(窒素パージ)中のエチニルシクロプロパン(5.0当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(10.0当量)の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50mLの冷エーテル(-20℃)と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相HPLC(30%~60%アセトニトリル)によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS:m/z [M+H]⁺計算値:615.3、実測値:615.3。

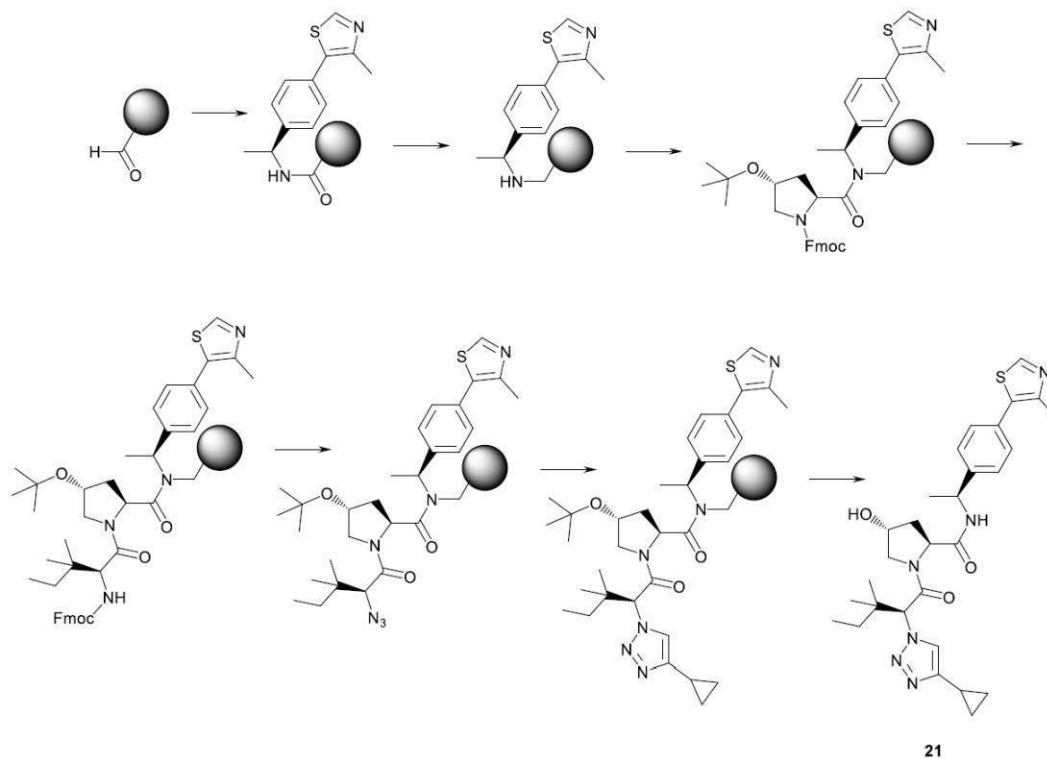
【0374】

¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 8.98(s, 1H), 7.97(d, J=6.7Hz, 1H), 7.50-7.34(m, 4H), 5.30(s, 1H), 5.12-4.96(m, 2H), 4.54(dd, J=9.3, 7.6Hz, 1H), 4.47-4.37(m, 1H), 3.85(dd, J=11.1, 3.8Hz, 1H), 3.79-3.66(m, 1H), 2.49(d, J=3.6Hz, 3H), 2.20(ddt, J=11.3, 7.6, 2.0Hz, 1H), 2.04-1.91(m, 5H), 1.85-1.58(m, 14H), 1.55(d, J=7.0Hz, 3H), 1.02-0.93(m, 2H), 0.79(ddt, J=6.4, 4.9, 2.2Hz, 2H)。

【0375】

実施例S21:(2S, 4R)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1,

【化 8 2】



4-ホルミル-3-メトキシ-フェニルオキシメチルポリスチレン樹脂(0.100 mmol)をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10 mLの1,2-ジクロロエタンを添加し、樹脂を窒素下で30分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。(S)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エタン-1-アミン塩酸塩(3.0当量)をプラスチック製反応容器に添加した。1,2-ジクロロエタン(1 mL)中のトリエチルアミン(10.0当量)溶液を調製した。溶液をプラスチック製反応容器に導入し、室温で2時間反応させた。反応容器を開け、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(10.0当量)および酢酸(2当量)を反応容器に添加した。反応容器をマニホールド上で開いたままにし、ピペッティングによって混合し、室温で一晩反応させた。樹脂を、10 mLのメタノール、10 mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10 mLのN,N-ジメチルホルムアミド中の(2S,4R)-1-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-2-カルボン酸(3.0当量)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(3.0当量)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(3.0当量)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.0当量)の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10 mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N,N-ジメチルホルムアミド中の10 mLの20%4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10 mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10 mLの

N, N-ジメチルホルムアミド中の (S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3, 3-ジメチルペンタン酸 (3.0 当量)、シアノ (ヒドロキシイミノ) 酢酸エチル (3.0 当量) および N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (3.0 当量) の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で 2 時間反応させた。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。N, N-ジメチルホルムアミド中の 10 mL の 20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で 15 分間反応させて Fmoc 基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。1H-イミダゾール-1-スルホニルアジド塩酸塩 (3.0 当量) および N, N'-ジイソプロピルエチルアミン (6.0 当量) をジクロロメタン中で混合した。混合物を反応容器に導入し、窒素下で 1 時間反応させてアミンをアジドに変換した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。テトラキス (アセトニトリル) 銅 (I) ヘキサフルオロホスフェート (0.2 当量) をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド (窒素パージ) 中のエチニルシクロプロパン (5.0 当量)、N, N'-ジイソプロピルエチルアミン (10.0 当量) の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95% トリフルオロ酢酸中の 5% トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1 時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50 mL の冷エーテル (-20°C) と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相 HPLC (30%~60% アセトニトリル) によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MS によって特徴付けた。ESI-MS: m/z [M+H]⁺ 計算値: 551.3、実測値: 551.3。

【0377】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.48 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.97 (d, J=12.3 Hz, 1H), 7.49-7.41 (m, 2H), 7.41-7.32 (m, 2H), 5.41 (s, 1H), 4.92 (h, J=7.0 Hz, 1H), 4.41 (dd, J=8.9, 7.7 Hz, 1H), 4.29 (dt, J=4.8, 2.7 Hz, 1H), 3.69 (dd, J=10.8, 3.9 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.07 (ddt, J=11.4, 7.7, 2.1 Hz, 1H), 1.96 (tt, J=8.5, 5.1 Hz, 1H), 1.77 (ddd, J=13.1, 9.0, 4.5 Hz, 1H), 1.51 (d, J=7.0 Hz, 1H), 1.39 (d, J=7.0 Hz, 3H), 1.30-1.11 (m, 2H), 1.00 (d, J=11.7 Hz, 3H), 0.90 (s, 3H), 0.94-0.84 (m, 3H), 0.88-0.67 (m, 6H)。

【0378】

実施例 S22: (2S, 4R)-N-(1-(2-クロロ-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド (化合物 22) の合成

以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った:

10

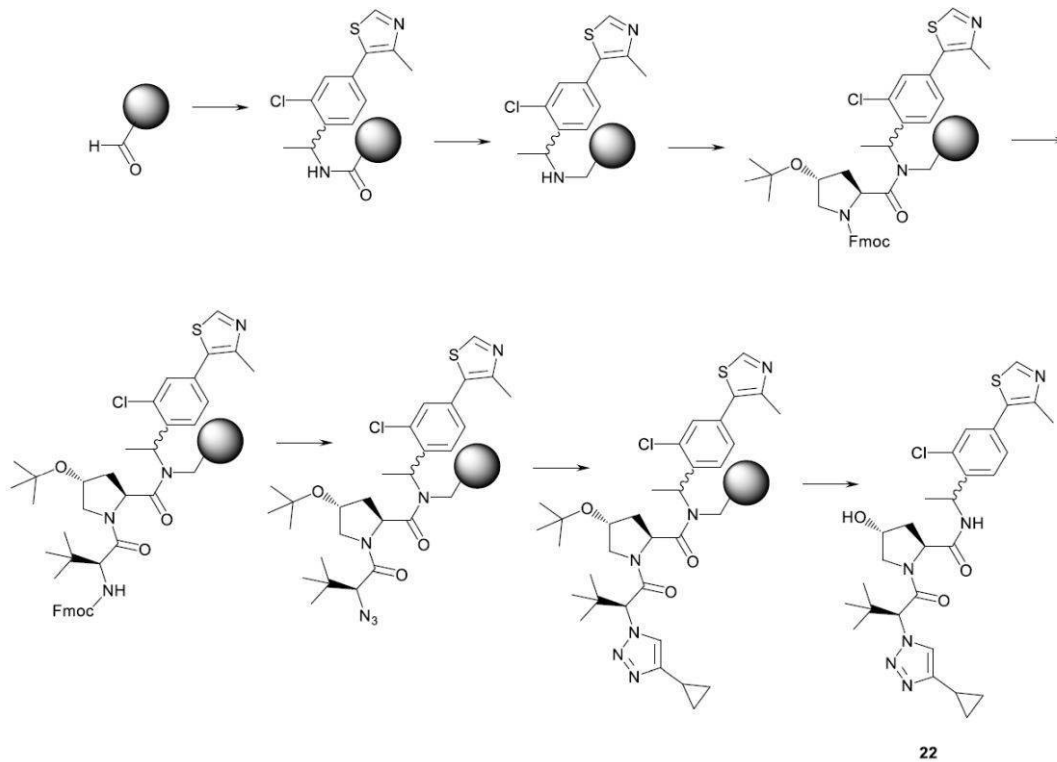
20

30

40

50

【化 8 3】



【0379】

4-ホルミル-3-メトキシフェニルオキシメチルポリスチレン樹脂 (0.100 mol) をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10 mL の 1,2-ジクロロエタンを添加し、樹脂を窒素下で 30 分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。1-[2-クロロ-4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エタン-1-アミン二塩酸塩 (3.0 当量) をプラスチック製反応容器に添加した。1,2-ジクロロエタン (1 mL) 中のトリエチルアミン (10.0 当量) 溶液を調製した。溶液をプラスチック製反応容器に導入し、室温で 2 時間反応させた。反応容器を開け、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (10.0 当量) および酢酸 (2 当量) を反応容器に添加した。反応容器をマニホールド上で開いたままにし、ピペティングによって混合し、室温で一晩反応させた。樹脂を、10 mL のメタノール、10 mL の N,N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。10 mL の N,N-ジメチルホルムアミド中の (2S,4R)-1-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-2-カルボン酸 (3.0 当量)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (3.0 当量)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (3.0 当量)、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (6.0 当量) の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で 2 時間反応させた。樹脂を 10 mL の N,N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。N,N-ジメチルホルムアミド中の 10 mL の 20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で 15 分間反応させて Fmoc 基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を 10 mL の N,N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。10 mL の N,N-ジメチルホルムアミド中の (S)-2-アジド-3,3-ジメチルブタン酸 (3.0 当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル (3.0 当量) および N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド (3.0 当量) の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で 2 時間反応させた。樹脂を 10 mL の N,N-ジ

メチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。テトラキス（アセトニトリル）銅（I）ヘキサフルオロホスフェート（0.2当量）をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。10 mLのN,N-ジメチルホルムアミド（窒素パージ）中のエチニルシクロプロパン（5.0当量）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（10.0当量）の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を10 mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50 mLの冷エーテル（-20℃）と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相HPLC（30%～60%アセトニトリル）によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS： m/z [M+H]⁺ 計算値：571.2、実測値：571.2。

【0380】

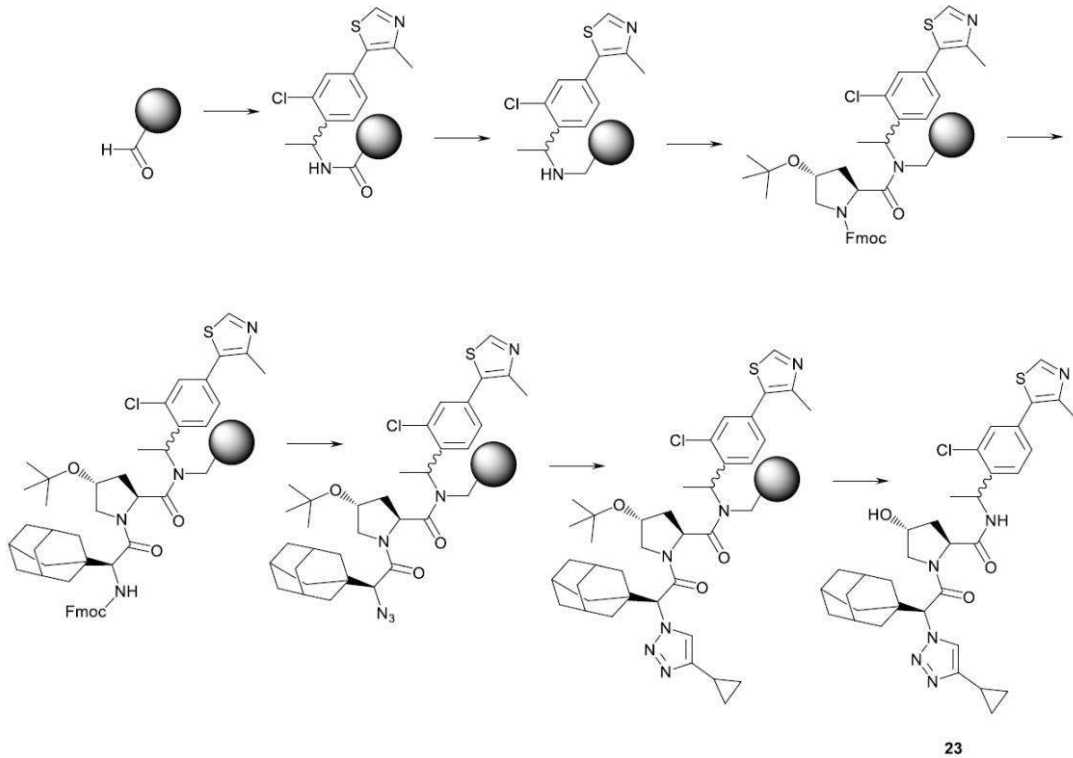
¹H NMR（400 MHz，MeOH-d₄）δ 8.92（d，J=2.0 Hz，1H），7.98（s，1H），7.53-7.46（m，2H），7.45-7.39（m，1H），5.45（s，1H），5.42-5.32（m，1H），4.55（dd，J=9.2，7.6 Hz，1H），4.44（p，J=2.5 Hz，1H），3.83（dd，J=11.0，3.8 Hz，1H），3.76-3.65（m，1H），2.48（d，J=3.4 Hz，3H），2.22（ddt，J=13.3，7.7，1.9 Hz，1H），2.07-1.91（m，2H），1.57（dd，J=34.4，7.0 Hz，3H），1.06（d，J=4.6 Hz，9H），1.02-0.90（m，2H），0.84-0.72（m，2H）。

【0381】

実施例S23：（2S，4R）-1-（（2S）-2-（アダマンタン-1-イル）-2-（4-シクロプロピル-1H-1，2，3-トリアゾール-1-イル）アセチル）-N-（1-（2-クロロ-4-（4-メチルチアゾール-5-イル）フェニル）エチル）-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド（化合物23）の合成

以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った：

【化 8 4】



【0382】

4-ホルミル-3-メトキシフェニルオキシメチルポリスチレン樹脂 (0.100 mol) をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10 mL の 1,2-ジクロロエタンを添加し、樹脂を窒素下で 30 分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。1-[2-クロロ-4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]エタン-1-アミン二塩酸塩 (3.0 当量) をプラスチック製反応容器に添加した。トリエチルアミン (10.0 当量) の 1,2-ジクロロエタン (1 mL) 中溶液を調製した。溶液をプラスチック製反応容器に導入し、室温で 2 時間反応させた。反応容器を開け、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (10.0 当量) および酢酸 (2 当量) を反応容器に添加した。反応容器をマニホールド上で開いたままにし、ピペッティングによって混合し、室温で一晩反応させた。樹脂を、10 mL のメタノール、10 mL の N,N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。10 mL の N,N-ジメチルホルムアミド中の (2S,4R)-1-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-2-カルボン酸 (3.0 当量)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (3.0 当量)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (3.0 当量)、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (6.0 当量) の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で 2 時間反応させた。樹脂を 10 mL の N,N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。N,N-ジメチルホルムアミド中の 10 mL の 20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で 15 分間反応させて Fmoc 基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を 10 mL の N,N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。10 mL の N,N-ジメチルホルムアミド中の (2S)-2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニルアミノ-2-(アダマンタン-1-イル)酢酸 (3.0 当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル (3.0 当量) および N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド (3.0 当量) の混合物を添加し、次いで、混合物を

合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N,N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20%4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。1H-イミダゾール-1-スルホニルアジド塩酸塩(3.0当量)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.0当量)をジクロロメタン中で混合した。混合物を反応容器に導入し、窒素下で1時間反応させてアミンをアジドに変換した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(0.2当量)をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。10mLのN,N-ジメチルホルムアミド(窒素パージ)中のエチニルシクロプロパン(5.0当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(10.0当量)の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50mLの冷エーテル(-20℃)と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相HPLC(30%~60%アセトニトリル)によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS:m/z [M+H]⁺計算値:649.3、実測値:649.3。

【0383】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.04(s, 1H), 8.62(d, J=7.3Hz, 1H), 7.99(s, 1H), 7.53(d, J=1.2Hz, 1H), 7.51-7.45(m, 2H), 5.25(s, 1H), 5.17(h, J=6.9Hz, 1H), 4.28(dt, J=5.6, 2.7Hz, 2H), 3.71-3.51(m, 2H), 2.47(s, 3H), 2.11(dd, J=12.9, 7.9Hz, 1H), 2.03-1.88(m, 4H), 1.80-1.56(m, 8H), 1.55-1.42(m, 7H), 1.39(d, J=7.0Hz, 3H), 0.89(dd, J=8.4, 2.4Hz, 2H), 0.80-0.69(m, 2H)。

【0384】

実施例S24:(2S, 4R)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド(化合物24)の合成

以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った:

10

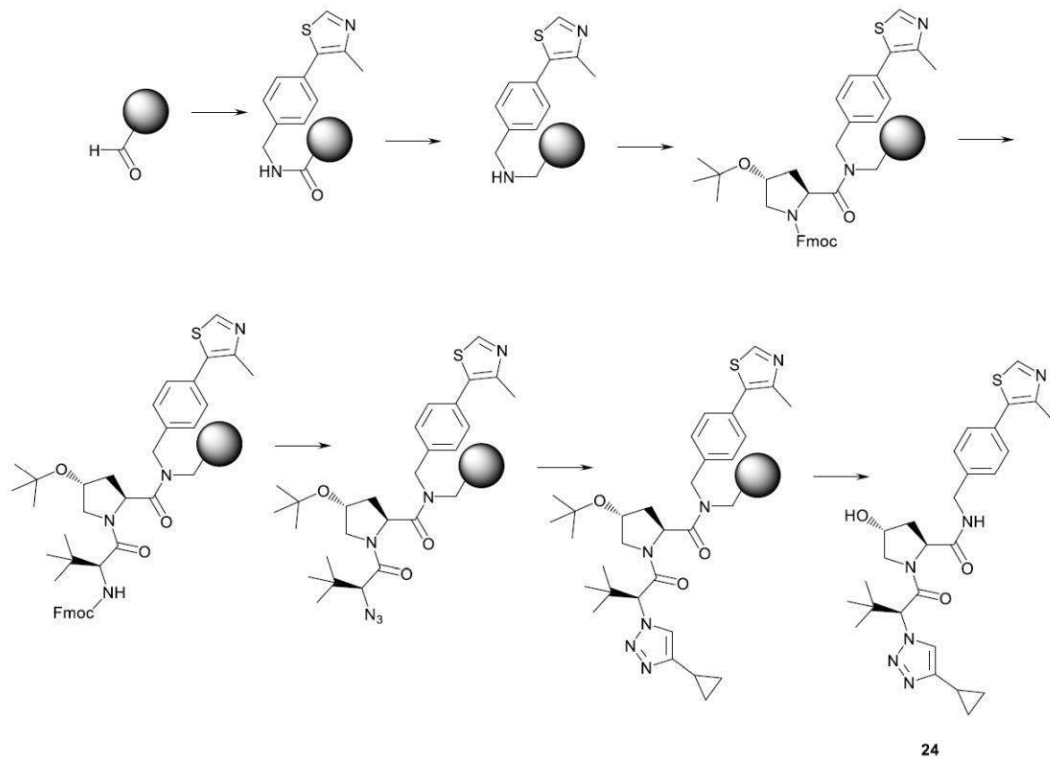
20

30

40

50

【化 8 5】



【0385】

4-ホルミル-3-メトキシフェニルオキシメチルポリスチレン樹脂 (0.100 mol) をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10 mL の 1,2-ジクロロエタンを添加し、樹脂を窒素下で 30 分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メタンアミン二塩酸塩 (3.0 当量) をプラスチック製反応器に添加した。トリエチルアミン (10.0 当量) の 1,2-ジクロロエタン (1 mL) 中溶液を調製した。溶液をプラスチック製反応容器に導入し、室温で 2 時間反応させた。反応容器を開け、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (10.0 当量) および酢酸 (2 当量) を反応容器に添加した。反応容器をマニホールド上で開いたままにし、ピPETTING によって混合し、室温で一晩反応させた。樹脂を、10 mL のメタノール、10 mL の N,N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。10 mL の N,N-ジメチルホルムアミド中の (2S,4R)-1-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-2-カルボン酸 (3.0 当量)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (3.0 当量)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (3.0 当量)、および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (6.0 当量) の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で 2 時間反応させた。樹脂を 10 mL の N,N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。N,N-ジメチルホルムアミド中の 10 mL の 20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で 15 分間反応させて Fmoc 基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を 10 mL の N,N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。10 mL の N,N-ジメチルホルムアミド中の (S)-2-アジド-3,3-ジメチルブタン酸 (3.0 当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル (3.0 当量) および N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド (3.0 当量) の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入

4-ホルミル-3-メトキシフェニルオキシメチルポリスチレン樹脂 (0.100 mol) をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10 mL の 1, 2-ジクロロエタンを添加し、樹脂を窒素下で 30 分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。[4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メタンアミン二塩酸塩 (3.0 当量) をプラスチック製反応器に入れる。トリエチルアミン (10.0 当量) の 1, 2-ジクロロエタン (1 mL) 中溶液を調製した。溶液をプラスチック製反応容器に導入し、室温で 2 時間反応させた。反応容器を開け、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (10.0 当量) および酢酸 (2 当量) を反応容器に添加した。反応容器をマニホールド上で開いたままにし、ピペティングによって混合し、室温で一晩反応させた。樹脂を、10 mL のメタノール、10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド中の (2S, 4R)-1-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-2-カルボン酸 (3.0 当量)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (3.0 当量)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (3.0 当量)、および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (6.0 当量) の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で 2 時間反応させた。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。N, N-ジメチルホルムアミド中の 10 mL の 20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で 15 分間反応させて Fmoc 基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド中の (S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-2-シクロヘキシル酢酸 (3.0 当量) および N, N'-ジイソプロピルカルボジイミド (3.0 当量) の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で 2 時間反応させた。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。N, N-ジメチルホルムアミド中の 10 mL の 20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で 15 分間反応させて Fmoc 基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。1H-イミダゾール-1-スルホニルアジド塩酸塩 (3.0 当量) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (6.0 当量) をジクロロメタン中で混合した。混合物を反応容器に導入し、窒素下で 1 時間反応させてアミンをアジドに変換した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート (0.2 当量) をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド(窒素パージ)中のエチニルシクロプロパン (5.0 当量)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (10.0 当量) の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の 5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1 時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50 mL の冷エーテル(-20℃)と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相 HPLC (30%~60%アセトニトリル)によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS: m/z [M+H]⁺ 計算値: 549.3、実測値: 549.3。【0389】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.56 (t

10

20

30

40

50

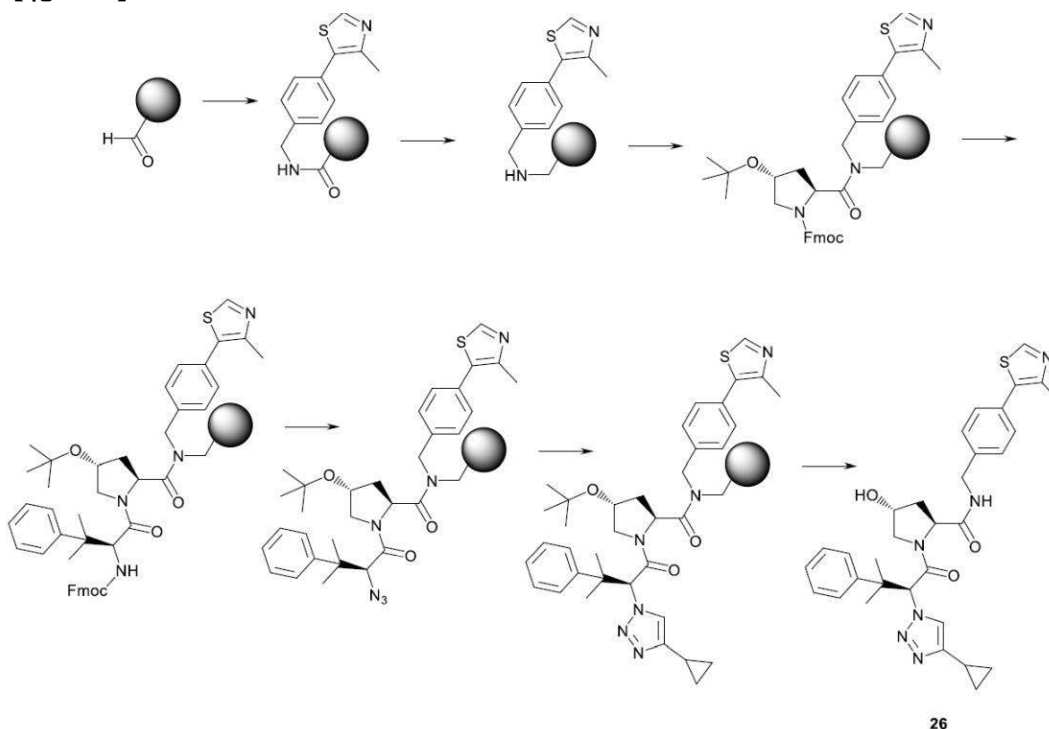
, J=5.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.49–7.34 (m, 4H), 5.23 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.43–4.21 (m, 4H), 3.81 (dd, J=10.7, 4.2 Hz, 1H), 3.65–3.57 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.44 (d, J=3.7 Hz, 1H), 2.18–2.01 (m, 1H), 2.01–1.85 (m, 3H), 1.68–1.55 (m, 4H), 1.12 (s, 4H), 1.12–0.98 (m, 1H), 0.96–0.79 (m, 5H), 0.79–0.64 (m, 2H).

【 0 3 9 0 】

実施例 S 26: (2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (4 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3 - メチル - 3 - フェニルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) ベンジル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 26) の合成

以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った：

【化 8 7】



【 0 3 9 1 】

4-ホルミル-3-メトキシ-フェニルオキシメチルポリスチレン樹脂(0.100mol)をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10mLの1,2-ジクロロエタンを添加し、樹脂を窒素下で30分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メタンアミン二塩酸塩(3.0当量)をプラスチック製反応容器に添加した。トリエチルアミン(10.0当量)の1,2-ジクロロエタン(1mL)中溶液を調製した。溶液をプラスチック製反応容器に導入し、室温で2時間反応させた。反応容器を開け、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(10.0当量)および酢酸(2当量)を反応容器に添加した。反応容器をマニホールド上で開いたままにし、ピペッティングによって混合し、室温で一晩反応させた。樹脂を、10mLのメタノール、10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN,N-ジメチルホルムアミド中の(2S,4R)-1-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-2-カルボン酸(3.0当量)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(3.0当量)、1-ヒ

ドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール（3.0当量）、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（6.0当量）の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N,N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20%4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN,N-ジメチルホルムアミド中の(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-メチル-3-フェニルブタン酸（3.0当量）およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド（3.0当量）の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N,N-ジメチルホルムアミド中の10mLの20%4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。1H-イミダゾール-1-スルホニルアジド塩酸塩（3.0当量）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（6.0当量）をジクロロメタン中で混合した。混合物を反応容器に導入し、窒素下で1時間反応させてアミンをアジドに変換した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート（0.2当量）をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。10mLのN,N-ジメチルホルムアミド（窒素パージ）中のエチニルシクロプロパン（5.0当量）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（10.0当量）の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50mLの冷エーテル（-20℃）と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相HPLC（30%~60%アセトニトリル）によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS:m/z [M+H]⁺計算値:585.3、実測値:585.3。

【0392】

¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (d, J=2.2Hz, 0H), 8.53 (t, J=6.0Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50-7.39 (m, 2H), 7.38-7.23 (m, 2H), 7.23-7.12 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 4.48-4.22 (m, 2H), 3.81 (s, 17H), 3.54 (d, J=10.6Hz, 1H), 3.41 (dd, J=10.9, 3.9Hz, 1H), 2.47 (d, J=7.1Hz, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.94-1.81 (m, 1H), 1.46 (d, J=10.6Hz, 3H), 0.84 (dd, J=8.4, 2.4Hz, 1H), 0.68-0.54 (m, 1H)。

【0393】

実施例S27: (2S, 4R)-1-((S)-2-(4-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド（化合物27）の合成

以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った：

10

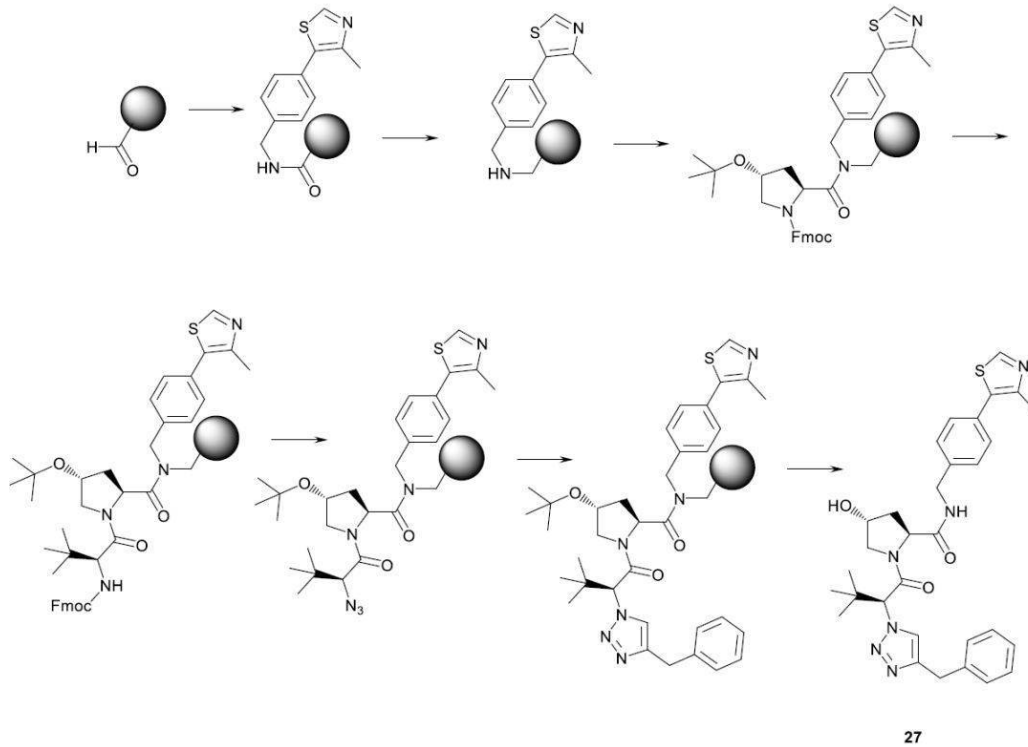
20

30

40

50

【化 8 8】



10

20

27

【0394】

4-ホルミル-3-メトキシフェニルオキシメチルポリスチレン樹脂 (0.100 mol) をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10 mL の 1,2-ジクロロエタンを添加し、樹脂を窒素下で 30 分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メタンアミン二塩酸塩 (3.0 当量) をプラスチック製反応容器に添加した。トリエチルアミン (10.0 当量) の 1,2-ジクロロエタン (1 mL) 中溶液を調製した。溶液をプラスチック製反応容器に導入し、室温で 2 時間反応させた。反応容器を開け、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (10.0 当量) および酢酸 (2 当量) を反応容器に添加した。反応容器をマニホールド上で開いたままにし、ピPETTING によって混合し、室温で一晩反応させた。樹脂を、10 mL のメタノール、10 mL の N,N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。10 mL の N,N-ジメチルホルムアミド中の、(2S,4R)-1-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-2-カルボン酸 (3.0 当量)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (3.0 当量)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (3.0 当量) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (6.0 当量) の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で 2 時間反応させた。樹脂を 10 mL の N,N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。N,N-ジメチルホルムアミド中の 10 mL の 20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で 15 分間反応させて Fmoc 基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を 10 mL の N,N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。10 mL の N,N-ジメチルホルムアミド中の、(S)-2-アジド-3,3-ジメチルブタン酸 (3.0 当量)、シアノ(ヒドロキシイミノ)酢酸エチル (3.0 当量) および N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド (3.0 当量) の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で 2 時間反応させた。樹脂を 10 mL の N,N-ジメチルホルムアミド、

30

40

50

【0397】

4-ホルミル-3-メトキシフェニルオキシメチルポリスチレン樹脂(0.100 mol)をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10 mLの1,2-ジクロロエタンを添加し、樹脂を窒素下で30分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メタンアミン二塩酸塩(3.0当量)をプラスチック製反応器に添加する。トリエチルアミン(10.0当量)の1,2-ジクロロエタン(1 mL)中溶液を調製した。溶液をプラスチック製反応容器に導入し、室温で2時間反応させた。反応容器を開け、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(10.0当量)および酢酸(2当量)を反応容器に添加した。反応容器をマニホールド上で開いたままにし、ピPETTINGによって混合し、室温で一晩反応させた。樹脂を、10 mLのメタノール、10 mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10 mLのN,N-ジメチルホルムアミド中の(2S,4R)-1-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-2-カルボン酸(3.0当量)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(3.0当量)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(3.0当量)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.0当量)の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10 mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N,N-ジメチルホルムアミド中の10 mLの20%4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10 mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10 mLのN,N-ジメチルホルムアミド中の(S)-2-アジド-3,3-ジメチルブタン酸(3.0当量)およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10 mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(0.2当量)をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。10 mLのN,N-ジメチルホルムアミド(窒素パージ)中の1-エチニル-1-(トリフルオロメチル)シクロプロパン(5.0当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(10.0当量)の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を10 mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50 mLの冷エーテル(-20℃)と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相HPLC(30%~60%アセトニトリル)によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS:m/z [M+H]⁺計算値:591.2、実測値:591.2。

【0398】

¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.67 (t, J=6.0 Hz, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.50-7.36 (m, 4H), 5.54 (s, 1H), 4.49-4.38 (m, 1H), 4.41-4.22 (m, 3H), 3.79-3.65 (m, 2H), 2.45 (s, 3H), 2.08 (ddd, J=9.7, 7.7, 3.9 Hz, 1H), 1.92 (ddd, J=13.1, 9.0, 4.4 Hz, 1H), 1.46-1.26 (m, 4H), 0.97 (d, J=9.4 Hz, 10H)。

【0399】

実施例S29:(2S,4R)-1-((S)-3,3-ジメチル-2-(4-(1-メ

【化 9 0】



4-ホルミル-3-メトキシ-フェニルオキシメチルポリスチレン樹脂(0.100 mol)をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10 mLの1,2-ジクロロエタンを添加し、樹脂を窒素下で30分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。[4-(4-メチル-1,3-チアゾール-5-イル)フェニル]メタンアミン二塩酸塩(3.0当量)をプラスチック製反応容器に添加した。トリエチルアミン(10.0当量)の1,2-ジクロロエタン(1 mL)中溶液を調製した。溶液をプラスチック製反応容器に導入し、室温で2時間反応させた。反応容器を開け、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(10.0当量)および酢酸(2当量)を反応容器に添加した。反応容器をマニホールド上で開いたままにし、ピペッティングによって混合し、室温で一晩反応させた。樹脂を、10 mLのメタノール、10 mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10 mLのN,N-ジメチルホルムアミド中の(2S,4R)-1-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-2-カルボン酸(3.0当量)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(3.0当量)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール(3.0当量)、およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(6.0当量)の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10 mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。N,N-ジメチルホルムアミド中の10 mLの20%4-メチルピペリジンを反応容器に導入し、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護

50

を繰り返した。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド中の(S)-2-アジド-3, 3-ジメチルブタン酸(3.0当量)およびN, N'-ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(0.2当量)をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド(窒素パージ)中の1-エチニル-1-メチルシクロプロパン(5.0当量)、N, N'-ジイソプロピルエチルアミン(10.0当量)の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を10 mLのN, N-ジメチルホルムアミド、次いで10 mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50 mLの冷エーテル(-20℃)と混合して化合物を沈殿させた。沈殿物を回収し、逆相HPLC(30%~60%アセトニトリル)によって分離した。所望の生成物を凍結乾燥し、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS: m/z [M+H]⁺ 計算値: 537.3、実測値: 537.3。

【0401】

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.00 (s, 0H), 8.64 (t, J=6.0 Hz, 0H), 7.95 (s, 0H), 7.49-7.35 (m, 2H), 5.43 (s, 0H), 4.47-4.27 (m, 2H), 3.85 (s, 21H), 3.76 (dd, J=10.9, 3.9 Hz, 0H), 3.61 (d, J=11.2 Hz, 0H), 2.45 (s, 1H), 2.07 (ddd, J=12.4, 5.8, 4.0 Hz, 0H), 1.40 (s, 1H), 0.98 (s, 4H), 0.96 (s, 1H), 0.74 (t, J=1.4 Hz, 1H)。

【0402】

実施例S30: (2S, 4R)-1-((S)-2-(4-(1-エチニルシクロプロピル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド(化合物30)および(2S, 2'S, 4R, 4'R)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'-((シクロプロパン-1, 1-ジイルビス(1H-1, 2, 3-トリアゾール-4, 1-ジイル))ビス(3, 3-ジメチルブタノイル))ビス(4-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド)(化合物31)の合成

以下に示す固相合成スキームに従って合成を行った:

10

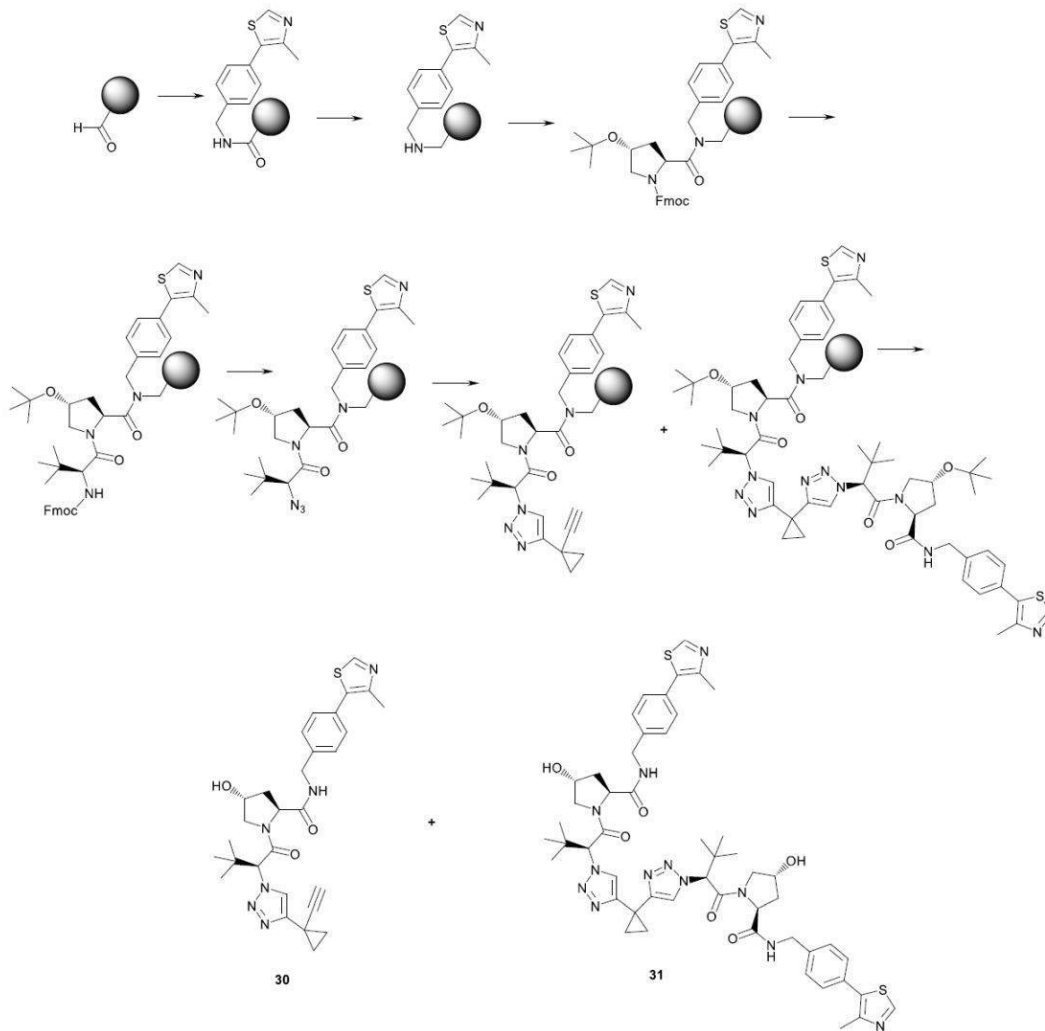
20

30

40

50

【化 9 1】



【0403】

4-ホルミル-3-メトキシフェニルオキシメチルポリスチレン樹脂 (0.100 mol) をプラスチック製ペプチド合成容器に添加した。10 mL の 1, 2-ジクロロエタンを添加し、樹脂を窒素下で 30 分間膨潤させた。樹脂を減圧下で排出した。[4-(4-メチル-1, 3-チアゾール-5-イル)フェニル]メタンアミン二塩酸塩 (3.0 当量) をプラスチック製反応容器に添加した。トリエチルアミン (10.0 当量) の 1, 2-ジクロロエタン (1 mL) 中溶液を調製した。溶液をプラスチック製反応容器に導入し、室温で 2 時間反応させた。反応容器を開け、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (10.0 当量) および酢酸 (2 当量) を反応容器に添加した。反応容器をマニホールド上で開いたままにし、ピペティングによって混合し、室温で一晩反応させた。樹脂を、10 mL のメタノール、10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド中の (2S, 4R)-1-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル-4-(tert-ブトキシ)ピロリジン-2-カルボン酸 (3.0 当量)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (3.0 当量)、1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール (3.0 当量)、および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (6.0 当量) の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で 2 時間反応させた。樹脂を 10 mL の N, N-ジメチルホルムアミド、次いで 10 mL のジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を 3 回繰り返した。N, N-ジメチルホルムアミド中の 10 mL の 20% 4-メチルピペリジンを反応容器に導入し

、窒素下で15分間反応させてFmoc基を脱保護した。溶媒を減圧下で排出し、脱保護を繰り返した。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。10mLのN,N-ジメチルホルムアミド中の(S)-2-アジド-3,3-ジメチルブタン酸(3.0当量)およびN,N'-ジイソプロピルカルボジイミド(3.0当量)の混合物を添加し、次いで、混合物を合成容器に導入し、窒素下で2時間反応させた。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。洗浄手順を3回繰り返した。テトラキス(アセトニトリル)銅(I)ヘキサフルオロホスフェート(0.2当量)をペプチド合成容器に直接添加して、樹脂上で「クリック」反応を行った。10mLのN,N-ジメチルホルムアミド(窒素バージ)中の1,1-ジエチニルシクロプロパン(5.0当量)、N,N'-ジイソプロピルエチルアミン(10.0当量)の混合物を反応容器に導入し、窒素下で一晩反応させた。樹脂を10mLのN,N-ジメチルホルムアミド、次いで10mLのジクロロメタンで洗浄し、減圧下で排水した。95%トリフルオロ酢酸中の5%トリイソプロピルシランを混合することによって開裂溶液を調製した。溶液を反応容器に導入し、1時間反応させた。トリフルオロ酢酸を減圧下で除去した残りの残渣を、50mLの冷エーテル(-20℃)と混合して化合物を沈殿させた。沈殿を回収し、混合物を逆相HPLC(30%~60%アセトニトリル)によって分離して、化合物30および化合物31を得る。所望の生成物化合物30を凍結乾燥させ、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS:m/z [M+H]⁺計算値:547.2、実測値:547.2。

【0404】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.99(s, 0H), 8.66(t, J=6.0Hz, 0H), 8.11(d, J=8.9Hz, 0H), 7.43(s, 1H), 7.45-7.35(m, 1H), 5.46(s, 0H), 4.43(q, J=8.3Hz, 0H), 4.35(dt, J=6.0, 3.2Hz, 1H), 3.87(s, 20H), 3.75(dd, J=11.0, 3.9Hz, 0H), 3.63(d, J=11.1Hz, 0H), 2.46(s, 2H), 2.13-2.03(m, 0H), 1.92(ddd, J=13.0, 9.0, 4.4Hz, 0H), 1.44-1.29(m, 2H), 0.98(d, J=8.0Hz, 5H)。

【0405】

所望の生成物化合物31を凍結乾燥させ、LC-MSによって特徴付けた。ESI-MS:m/z [M+H]⁺計算値:1003.4、実測値:1003.4。

【0406】

¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.99(s, 2H), 8.67(t, J=6.0Hz, 2H), 8.04(s, 2H), 7.49-7.34(m, 9H), 5.45(s, 2H), 4.48-4.36(m, 3H), 4.36(dd, J=5.8, 3.2Hz, 3H), 4.27(dd, J=15.7, 5.7Hz, 2H), 3.75(dd, J=10.9, 4.0Hz, 2H), 3.65(d, J=10.9Hz, 2H), 2.44(d, J=7.3Hz, 1H), 2.44(s, 5H), 2.07(ddd, J=13.0, 7.8Hz, 2H), 1.91(ddd, J=13.0, 9.0, 4.4Hz, 2H), 1.53(q, J=4.0, 3.6Hz, 2H), 1.31(p, J=3.8Hz, 2H), 0.97(s, 2H), 0.93(s, 16H), 0.91(s, 2H)。

【0407】

実施例S31:(2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(4-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド(化合物32)の合成

以下に示すスキームに従って合成を行った:

10

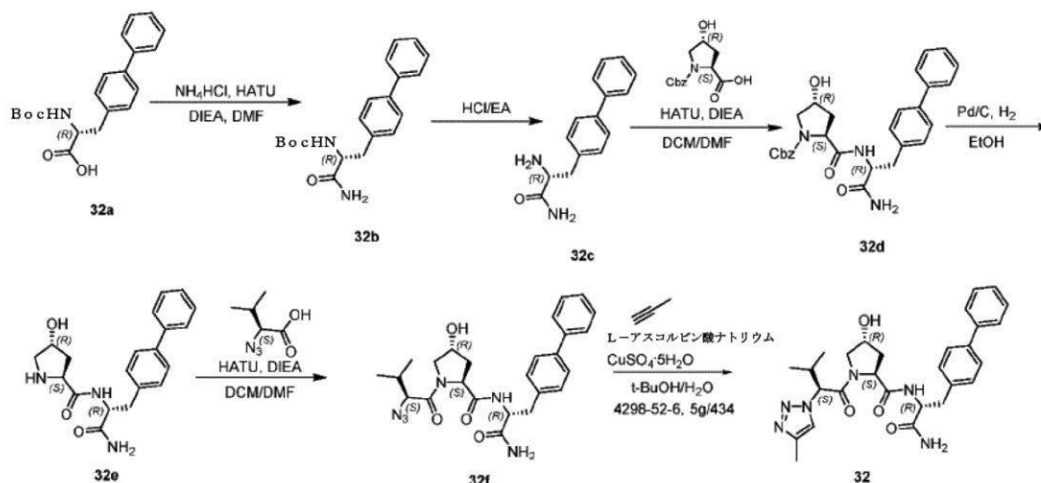
20

30

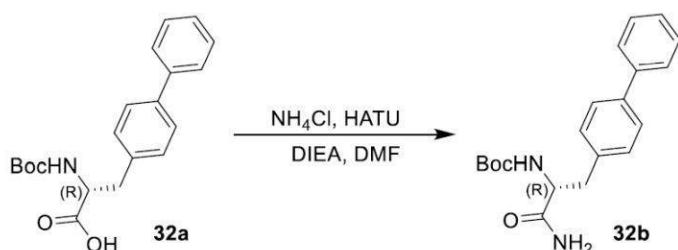
40

50

【化 9 2】



中間体 3 2 b の調製

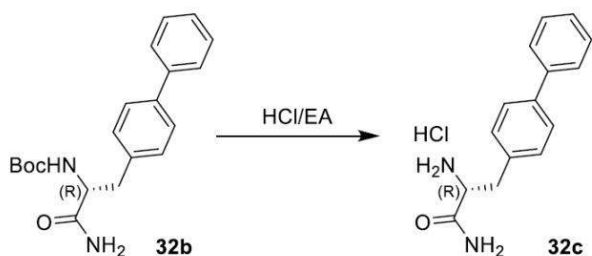


【 0 4 0 8 】

(R)-3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-(tert-ブトキカルボニル)アミノプロパン酸 (9.60 g、28.1 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (9.30 mL、56.2 mmol) の無水 N,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 中溶液に、(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (12.8 g、33.7 mmol) を 0℃ で添加した。溶液を 0℃ で 5 分間攪拌し、次いで、塩化アンモニウム (1.80 g、33.7 mmol) を添加した。反応混合物を 25℃ で 8 時間攪拌し、水 (400 mL) で希釈した。固体を濾過によって回収し、減圧下で乾燥させて、(R)-tert-ブチル(3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート (9.50 g、収率 99.2%) を白色固体として得た。

中間体 3 2 c の調製

【化 9 3】



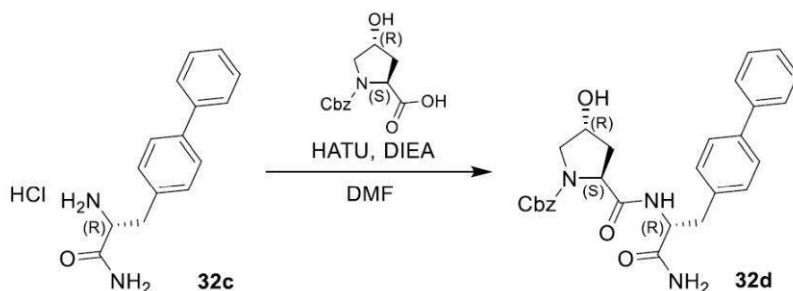
【 0 4 0 9 】

(R)-tert-ブチル(3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)カルバメート (9.50 g、27.8 mmol) の HCl (酢酸エチル中 4.0 M、100 mL、400 mmol) 溶液を 25℃ で 8 時間攪拌し、減圧濃縮し、(R)-3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-2-アミノプロ

パンアミド塩酸塩（6.80 g、収率88.3%）を白色固体として得た。

中間体32dの調製

【化94】



10

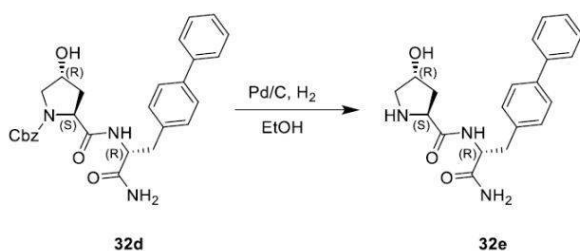
【0410】

(R)-3-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-2-aminopropanamide hydrochloride (6.80 g, 24.6 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (14 mL, 84.9 mmol) および (2S,4R)-1-((benzyloxycarbonyl)amino)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid (6.52 g, 24.6 mmol) の無水 N,N-ジメチルホルムアミド (100 mL) 中溶液に、(1-[bis(dimethylamino)methylene]-1H-1,2,3-triazolo[4,5-b]pyridinium-3-oxidohexafluoroantimonate) (12.9 g, 34.0 mmol) を 20℃ で添加した。溶液を 20℃ で 2 時間攪拌し、次いで、水 (600 mL) と酢酸エチル (600 mL) で分配した。分離した有機層を食塩水 (400 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して乾燥させた。残渣を RP-HPLC (水 (0.1% TFA) - ACN) によって精製して、(2S,4R)-benzyl 2-(((R)-3-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-amino-1-oxopropan-2-yl)carbamoyl)-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (8.00 g, 収率 67.8%) を白色固体として得た。

20

中間体32eの調製

【化95】



30

【0411】

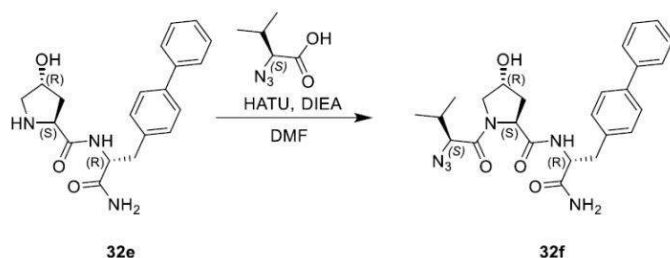
(2S,4R)-benzyl 2-(((R)-3-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-amino-1-oxopropan-2-yl)carbamoyl)-4-hydroxypyrrolidine-1-carboxylate (7.00 g, 14.4 mmol) および Pd (炭素上 10%, 1.51 g, 1.44 mmol) のメタノール (70 mL) 中混合物を 40℃ で 8 時間水素化 (15 psi) し、フィルタにかけた。濾液を減圧下で濃縮して、未精製の (2S,4R)-N-(((R)-3-([1,1'-biphenyl]-4-yl)-1-amino-1-oxopropan-2-yl)-4-hydroxypyrrolidine-2-carboxamide (3.50 g, 収率 69%) を白色固体として得た。

40

中間体32fの調製

50

【化 9 6】

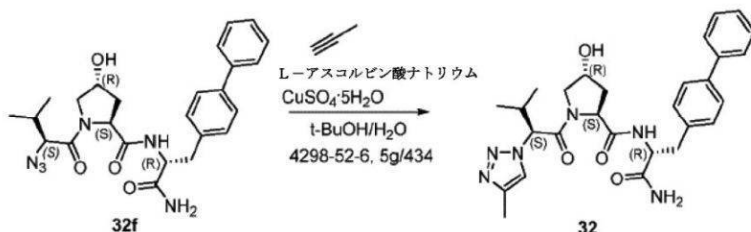


【0 4 1 2】

(2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド (2.20g、6.23mmol)、(2S)-2-アジド-3-メチルブタン酸 (1.07g、7.47mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (3.10mL、18.7mmol) および (1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (2.84g、7.47mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (25mL) 中混合物を20℃で2時間攪拌し、水 (50mL) で希釈した。固体を濾過によって回収し、乾燥させて、未精製の (2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((S)-2-アジド-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド (2.40g、収率80.6%) を白色固体として得た。

中間体32の調製

【化 9 7】



【0 4 1 3】

L-アスコルビン酸ナトリウム (165.6mg、0.8400mmol) の水 (4mL) およびtert-ブチルアルコール (4mL) 中溶液に、L-プロリン (0.25mL、0.25mmol)、硫酸銅五水和物 (67.8mg、0.27mmol) および (2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((S)-2-アジド-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド (100mg、0.21mmol) を添加した。反応物を25℃で16時間攪拌し、酢酸エチル (2×40mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (2×20mL) で洗浄し、乾燥させ、減圧濃縮した。残渣をRP-HPLC (アセトニトリル25~65/0.075%水溶液) により精製して、(2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(4-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド (38.0mg、収率34.7%) を白色固体として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.61 (s, 1H), 7.58-7.51 (m, 4H), 7.44 (t, J=7.6Hz, 2H), 7.38-7.32 (m, 2H), 7.25 (s, 1H), 6.88 (d, J=8.4Hz, 1H), 6.18 (br s, 1H), 5.08 (d, J=10.4Hz, 1H), 4.88-4.74 (m, 1H)

, 4.52 (br s, 1H), 4.28 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.98 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.87–3.75 (m, 1H), 3.30–3.10 (m, 2H), 2.50–2.37 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.10–1.96 (m, 2H), 1.04 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.75 (d, $J=6.5$ Hz, 3H). LCMS (方法5～95 AB, ESI): 保持時間=0.764分, $[M+H]^+=519.2$.

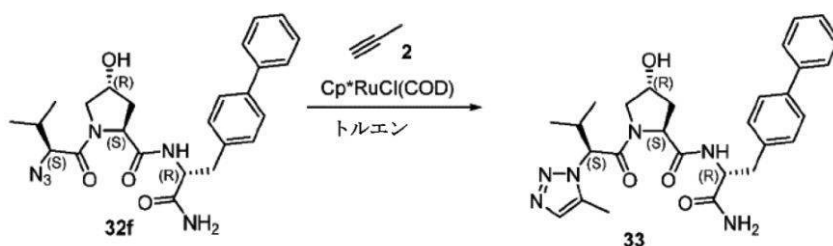
【0414】

実施例S32: (2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(5-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物33) の合成

10

以下に示すスキームに従って合成を行った:

【化98】



20

【0415】

(2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((S)-2-アジド-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド (200mg、0.42mmol) のトルエン (10mL) 中溶液に、1-プロピン (0.50mL、0.50mmol) およびクロロ (1, 5-シクロオクタジエン) (ペンタメチルシクロペンタジエニル) ルテニウム (II) (6.35mg、0.02mmol) を添加した。反応混合物を25℃で16時間攪拌し、フィルタにかけた。濾液を減圧濃縮し、残渣をRP-HPLC (アセトニトリル28～58/0.075% TFA水溶液) によって精製して、(2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(5-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド (42.0mg、収率19%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.57–7.50 (m, 4H), 7.47–7.40 (m, 3H), 7.38–7.32 (m, 2H), 7.29 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.93 (br s, 1H), 6.19 (br s, 1H), 4.92 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 4.87–4.75 (m, 1H), 4.48 (br s, 1H), 4.32 (br t, $J=8.4$ Hz, 1H), 3.78–3.66 (m, 2H), 3.30–3.15 (m, 3H), 2.85–2.72 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.12–1.94 (m, 2H), 1.06 (d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.74 (d, $J=6.5$ Hz, 3H). LCMS (方法5～95 AB, ESI): 保持時間=0.764分, $[M+H]^+=519.2$.

30

40

【0416】

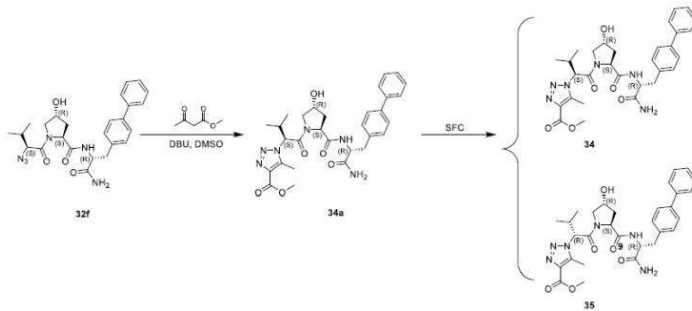
実施例S33: メチル1-((R)-1-((2S, 4R)-2-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-5-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート (化合物34) およびメチル1-((S)-1-((2S, 4R)-2-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)カ

50

ルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート (化合物 35) の合成

以下に示すスキームに従って合成を行った:

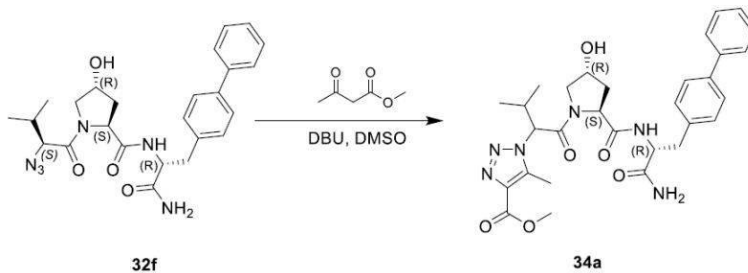
【化 99】



10

中間体 34a の調製

【化 100】



20

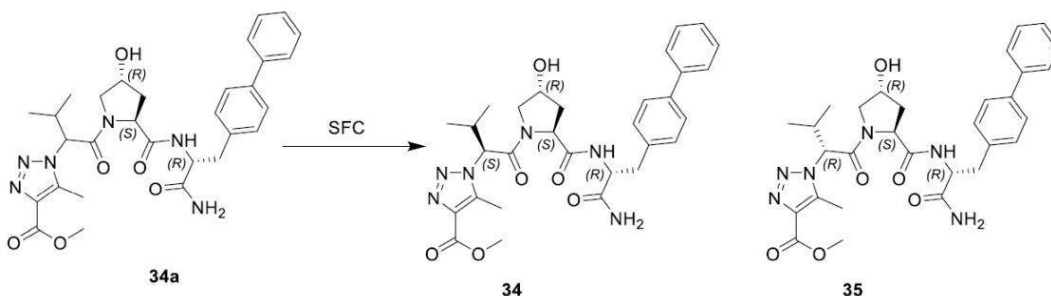
【0417】

(2S, 4R) - N - ((R) - 3 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) - 1 - ((S) - 2 - アジド - 3 - メチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (450 mg、0.94 mmol) のジメチルスルホキシド (5 mL) 中溶液に、1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (0.70 mL、4.70 mmol) およびメチル 3 - オキソブタノエート (0.30 mL、2.82 mmol) を添加した。反応混合物をマイクロ波条件下にて 80 °C で 2 時間加熱し、冷却した。混合物を水 (20 mL) で希釈し、酢酸エチル (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、減圧濃縮した。残渣を RP - HPLC (水 (0.2 % FA) - ACN) により精製して、メチル 1 - ((2S, 4R) - 2 - ((R) - 3 - ([1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - 1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) カルバモイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イル) - 5 - メチル - 1 H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート (200 mg、収率 36.9 %) を白色固体として得た。

30

化合物 34 および化合物 35 の調製

【化 101】



40

【0418】

50

上記ジアステレオマー混合物をキラル SFC によってさらに分離し、第 1 の溶出異性体 A および第 2 の溶出異性体 B を得た：

【0419】

異性体 A：（ピーク 1、保持時間＝1.872 分）（100 mg、収率 49%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, MeOH-d₄） δ 7.58–7.51（m, 4 H），7.43–7.39（m, 2 H），7.34–7.30（m, 3 H），5.25（d, J=10.4 Hz, 1 H），4.59–4.57（m, 1 H），4.48–4.46（m, 1 H），4.31（s, 1 H），3.92–3.90（m, 3 H），3.76–3.72（m, 1 H），3.42–3.40（m, 1 H），3.24–3.22（m, 1 H），2.89–2.79（m, 2 H），2.57（s, 3 H），1.94–1.89（m, 1 H），1.63–1.56（m, 1 H），1.15（d, J=6.8 Hz, 3 H），0.74（d, J=6.8 Hz, 3 H）。LCMS（方法 5～95 AB, ESI）：保持時間＝0.767 分，[M+H]⁺＝577.3.

【0420】

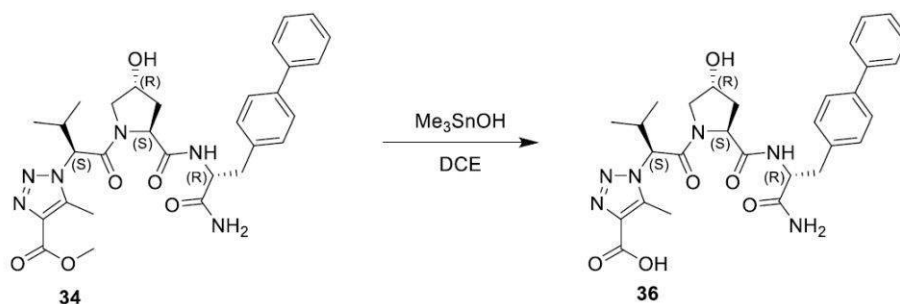
異性体 B：（ピーク 2、保持時間＝2.195 分）（100 mg、収率 49%）を黄色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, MeOH-d₄） δ 7.59–7.53（m, 4 H），7.43–7.39（m, 2 H），7.34–7.29（m, 3 H），5.17（d, J=10.0 Hz, 1 H），4.66–4.63（m, 2 H），4.44–4.40（m, 1 H），3.91（s, 3 H），3.77–3.73（m, 1 H），3.58–3.55（m, 1 H），3.47–3.42（m, 1 H），2.93–2.80（m, 2 H），2.65（s, 3 H），1.93–1.88（m, 1 H），1.72–1.66（m, 1 H），1.13（d, J=6.8 Hz, 3 H），0.81（d, J=6.8 Hz, 3 H）。LCMS（方法 5～95 AB, ESI）：保持時間＝0.766 分，[M+H]⁺＝577.3.

【0421】

実施例 S34：1-((R)-1-((2S, 4R)-2-(((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-5-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボン酸（化合物 36）の合成

以下に示すスキームに従って合成を行った：

【化 102】



【0422】

メチル 1-((S)-1-((2S, 4R)-2-(((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-5-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート（89.0 mg、0.15 mmol）の 1, 2-ジクロロエタン（10 mL）中 溶液に、トリメチルスズヒドロキシド（419 mg、2.32 mmol）を添加した。攪拌した反応物を 25℃で 8 時間、減圧下で濃縮した。混合物を RP-HPLC（水（0.2% FA）-ACN）によって精製して、1-((S)-1-((2S, 4R)-2-(((R)-3-([1,

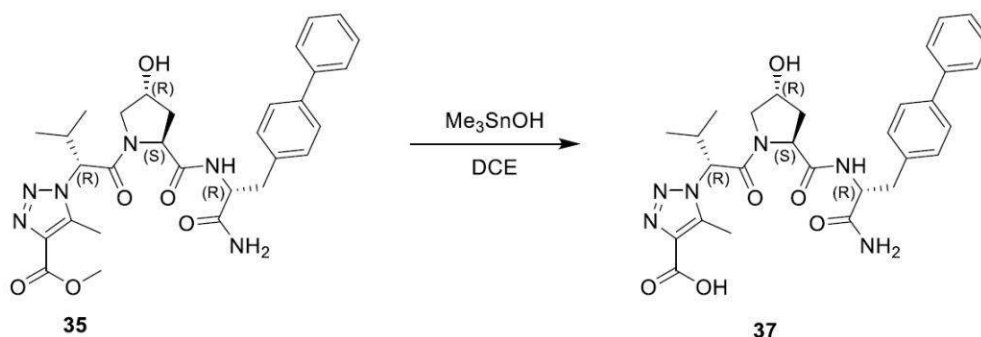
1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(31.3mg、収率35.3%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.58-7.51(m, 4H), 7.42-7.37(m, 2H), 7.32-7.29(m, 3H), 5.24(d, J=10.0Hz, 1H), 4.61-4.47(m, 2H), 4.31(s, 1H), 3.76-3.73(m, 1H), 3.43-3.39(m, 1H), 3.23-3.19(m, 1H), 2.89-2.80(m, 2H), 2.57(s, 3H), 1.94-1.89(m, 1H), 1.64-1.58(m, 1H), 1.14(d, J=6.8Hz, 3H), 0.74(d, J=6.8Hz, 3H). LCMS(方法5~95 AB, ESI): 保持時間=0.703分, [M+H]⁺=563.3.

【0423】

実施例S35: 1-((S)-1-((2S, 4R)-2-(((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(化合物37)の合成

以下に示すスキームに従って合成を行った:

【化103】



【0424】

メチル1-((R)-1-((2S, R)-2-(((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボキシレート(67.0mg、0.12mmol)の1,2-ジクロロエタン(10mL)中溶液に、トリメチルスズヒドロキシド(315mg、1.74mmol)を添加した。攪拌した反応物を25℃で8時間、減圧下で濃縮した。残渣をRP-HPLC(水(0.2%FA)-ACN)により精製して、1-((R)-1-((2S, 4R)-2-(((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)カルバモイル)-4-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-メチル-1-オキソブタン-2-イル)-5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-カルボン酸(33.9mg、収率50.3%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.59-7.53(m, 4H), 7.43-7.39(m, 2H), 7.33-7.29(m, 3H), 5.14(d, J=10.0Hz, 1H), 4.66-4.62(m, 1H), 4.43-4.36(m, 2H), 3.77-3.73(m, 1H), 3.57-3.54(m, 1H), 3.47-3.42(m, 1H), 2.92-2.80(m, 2H), 2.64(s, 3H), 1.92-1.87(m, 1H), 1.72-1.66(m, 1H), 1.11(d, J=6.8Hz, 3H), 0.81(d, J=6.8Hz, 3H). LCMS(方法5~95 AB, ESI): 保持時間=0.710分, [M+H]⁺=

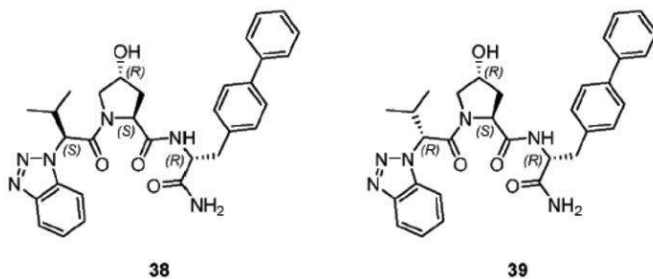
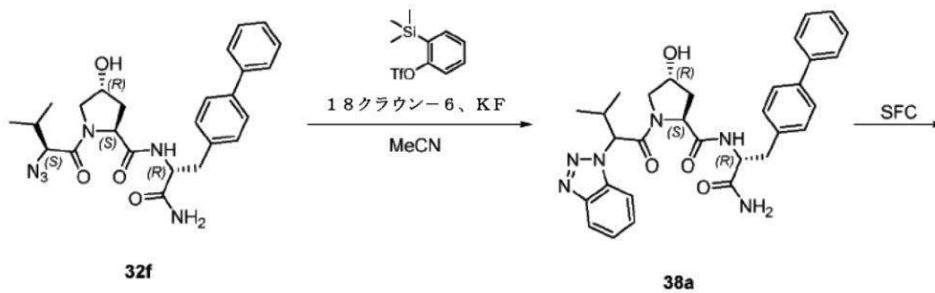
563.2

【0425】

実施例 S36: (2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル) - 3-メチルブタノイル) - N - ((R) - 3 - ([1,1'-ビフェニル] - 4-イル) - 1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド (化合物 38) および (2S, 4R) - 1 - ((R) - 2 - (1H-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル) - 3-メチルブタノイル) - N - ((R) - 3 - ([1,1'-ビフェニル] - 4-イル) - 1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド (化合物 39) の合成

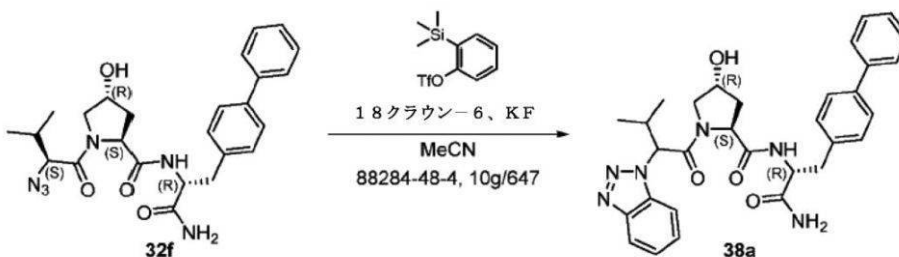
以下に示すスキームに従って合成を行った:

【化104】



中間体 38a の調製

【化105】



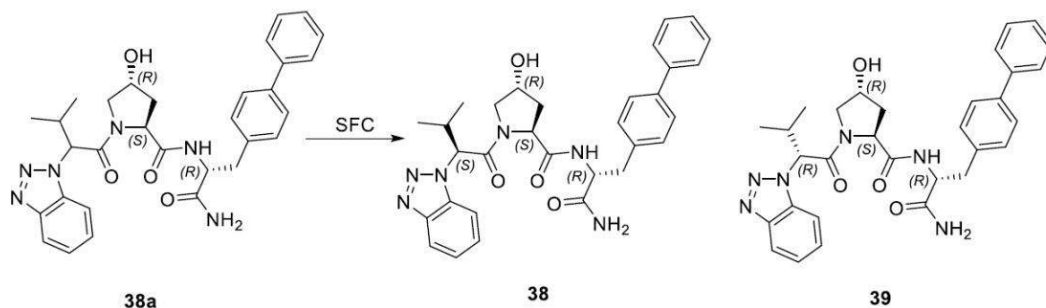
【0426】

(2S, 4R) - N - ((R) - 3 - ([1,1'-ビフェニル] - 4-イル) - 1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル) - 1 - ((S) - 2 - アジド-3-メチルブタノイル) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド (200mg、0.42mmol)、18-クラウン-6 (221mg、0.84mmol)、2-(トリメチルシリル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート (187mg、0.63mmol) およびフッ化カリウム (97.1mg、1.67mmol) のアセトニトリル (4mL) 中の混合物を、マイクロ波条件下にて125℃で30分間攪拌し、フィルタにかけた。その濾液を減圧下で濃縮した。残渣をRP-HPLC (アセトニトリル35~65 / 0.075% T

FA水溶液)によって精製して、(2*S*, 4*R*)-1-(2-(1*H*-ベンゾ[d][1,2,3]トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル)-*N*-(*(R)*-3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド(85.0mg、収率36.7%)を白色固体として得た。

化合物38および化合物39の調製

【化106】



【0427】

上記ジアステレオマー混合物をキラルSFCによってさらに分離し、第1の溶出異性体Aおよび第2の溶出異性体Bを得た：

【0428】

異性体A：(ピーク1、保持時間=4.646分)(24.4mg、収率27.9%)白色固体として。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.53(d, J=8.8Hz, 1H), 8.06-8.00(m, 2H), 7.63(d, J=7.6Hz, 2H), 7.58-7.51(m, 3H), 7.49-7.38(m, 4H), 7.36-7.28(m, 4H), 5.59(d, J=10.4Hz, 1H), 5.04(d, J=3.6Hz, 1H), 4.39-4.53(m, 1H), 4.20-4.33(m, 2H), 3.83(dd, J=10.8, 4.0Hz, 1H), 3.48(br d, J=10.8Hz, 1H), 3.22-(m, 1H), 2.61-2.94(m, 2H), 1.70-1.85(m, 1H), 1.50-1.60(m, 1H), 1.08(d, J=6.8Hz, 3H), 0.54(d, J=6.8Hz, 3H). LCMS(方法5~95 AB, ESI)：保持時間=0.818分, [M+H]⁺=555.1.

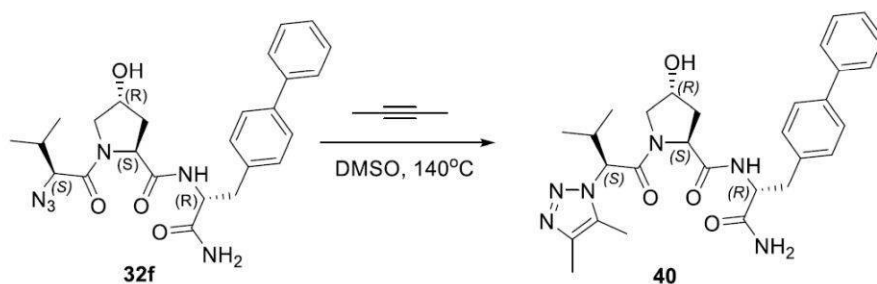
【0429】

異性体B：(ピーク2、保持時間=5.434分)(47.0mg、収率54.2%)白色固体として。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.51(d, J=8.8Hz, 1H), 7.97-8.06(m, 1H), 7.85(d, J=8.4Hz, 1H), 7.60(d, J=7.6Hz, 2H), 7.53-7.47(m, 3H), 7.46-7.38(m, 4H), 7.31-7.22(m, 4H), 5.66(d, J=10.2Hz, 1H), 5.26-5.09(m, 1H), 4.68-4.51(m, 1H), 4.42(t, J=8.0Hz, 1H), 4.28-4.19(m, 1H), 4.15(br s, 1H), 3.78(br d, J=11.2Hz, 1H), 3.21-3.05(m, 2H), 2.87-2.79(m, 1H), 2.71-2.70(m, 1H), 1.85-1.72(m, 1H), 1.43-1.42(m, 1H), 1.08(d, J=6.6Hz, 3H), 0.46(d, J=6.8Hz, 2H). LCMS(方法5~95 AB, ESI)：保持時間=0.824分, [M+H]⁺=555.1.

【0430】

実施例S37：(2*S*, 4*R*)-*N*-(*(R)*-3-([1,1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((*S*)-2-(4,5-ジメチル-1*H*-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド(化合物40)の合成

以下に示すスキームに従って合成を行った：
【化107】



10

【0431】

(2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-biphenyl]-4-yl)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((S)-2-アジド-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド (200 mg、0.42 mmol) のジメチルスルホキシド (2 mL) 中溶液に、ブタ-2-イン (0.07 mL、0.84 mmol) を添加した。反応物を 140°C で 6 時間攪拌し、フィルタにかけた。その濾液を減圧下で濃縮した。残渣を RP-HPLC (アセトニトリル 30~60 / 0.075 % 水溶液) によって精製して、(2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-biphenyl]-4-yl)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((S)-2-(4, 5-ジメチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド (75.0 mg、収率 32.3%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.57-7.49 (m, 4H), 7.42 (t, J=7.5 Hz, 2H), 7.37-7.28 (s, 4H), 7.26 (s, 1H), 6.24 (br s, 1H), 4.90 (br d, J=10.8 Hz, 1H), 4.84-4.74 (m, 1H), 4.45 (br s, 1H), 4.37 (br t, J=8.0 Hz, 1H), 3.78-3.73 (m, 2H), 3.31-3.26 (m, 1H), 3.12-3.06 (m, 1H), 2.83-2.70 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.08-2.03 (m, 1H), 1.96-1.84 (m, 1H), 1.07 (d, J=6.6 Hz, 3H), 0.74 (d, J=6.6 Hz, 3H). LCMS (方法 5~95 AB, ESI) : 保持時間 = 0.760 分, [M+H]⁺ = 533.3.

20

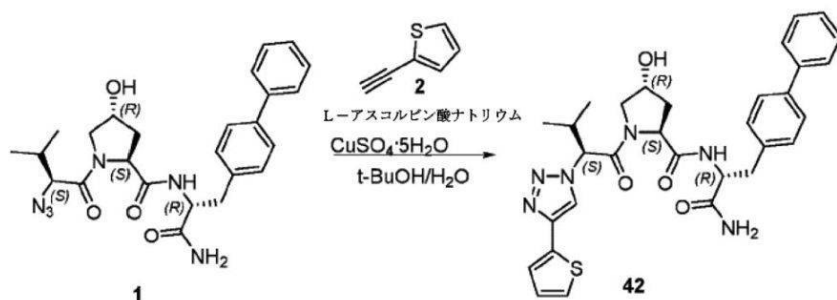
30

【0432】

実施例 S38 : (2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-biphenyl]-4-yl)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-4-ヒドロキシ-1-((S)-3-メチル-2-(4-(チオフェン-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物 42) の合成

以下に示すスキームに従って合成を行った：

【化108】



40

【0433】

L-アスコルビン酸ナトリウム (166 mg、0.84 mmol) の水 (4 mL) およ

50

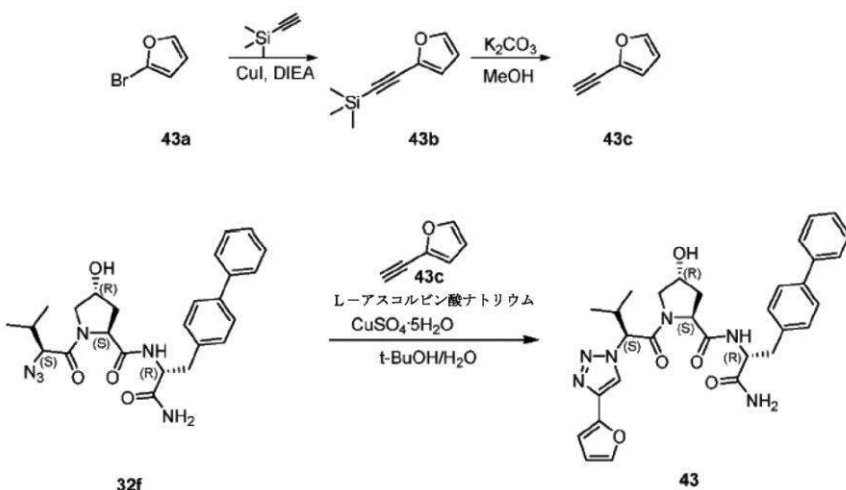
びtert-ブチルアルコール（4 mL）中溶液に、2-エチニルチオフエン（22.6 mg、0.21 mmol）、硫酸銅五水和物（67.8 mg、0.27 mmol）および（2S, 4R）-N-（（R）-3-（[1, 1'-ビフェニル]-4-イル）-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル）-1-（（S）-2-アジド-3-メチルブタノイル）-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド（100 mg、0.21 mmol）を添加した。反応混合物を25℃で12時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をRP-HPLC（アセトニトリル35～75／0.075%水溶液）によって精製して、（2S, 4R）-N-（（R）-3-（[1, 1'-ビフェニル]-4-イル）-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル）-4-ヒドロキシ-1-（（S）-3-メチル-2-（4-（チオフエン-2-イル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）ブタノイル）ピロリジン-2-カルボキサミド（48.8 mg、収率39%）を白色固体として得た。¹H NMR（400 MHz, CDCl₃）δ 8.01（s, 1H）, 7.47–7.57（m, 4H）, 7.39–7.46（m, 3H）, 7.29–7.38（m, 2H）, 7.18–7.26（m, 3H）, 7.02–6.87（m, 1H）, 6.90（br d, J=8.4 Hz, 1H）, 6.43（br s, 1H）, 5.14（d, J=10.2 Hz, 1H）, 4.74–4.87（m, 1H）, 4.53（br s, 1H）, 4.26–4.38（m, 1H）, 3.99（d, J=10.8 Hz, 1H）, 3.75–3.87（m, 1H）, 3.17–3.27（m, 1H）, 3.07–3.16（m, 1H）, 2.41–2.54（m, 1H）, 1.96–2.13（m, 2H）, 1.05（d, J=6.4 Hz, 3H）, 0.79（d, J=6.4 Hz, 3H）。LCMS（方法5～95 AB, ESI）：保持時間=0.816分, [M+H]⁺=587.2。

【0434】

実施例S39：（2S, 4R）-N-（（R）-3-（[1, 1'-ビフェニル]-4-イル）-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル）-1-（（S）-2-（4-（フラン-2-イル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル）-3-メチルブタノイル）-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド（化合物43）の合成

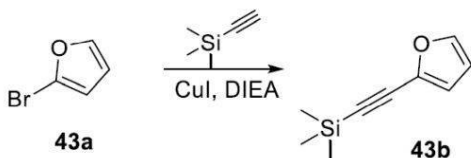
以下に示すスキームに従って合成を行った：

【化109】



中間体43bの調製

【化110】



【0435】

10

20

30

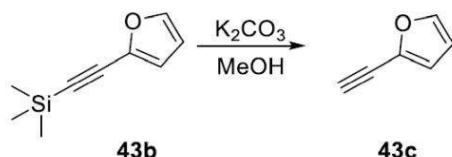
40

50

2-ブロモフラン (1.50 g、10.2 mmol)、ビス-トリフェニルホスフィン-パラジウム (II) クロリド (227 mg、0.32 mmol)、ヨウ化銅 (I) (120 mg、0.63 mmol) およびジイソプロピルアミン (2.67 mL、19.2 mmol) のテトラヒドロフラン (12 mL) 中溶液をアルゴンで完全に脱気し、トリメチルシリルアセチレン (1.94 mL、14.1 mmol) を 25℃ で添加した。次いで、反応混合物を 25℃ で 16 時間攪拌し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100~200 メッシュ、石油エーテル中 0~2% 酢酸エチル) によって精製し、(フラン-2-イルエチニル) トリメチルシラン (0.60 g、収率 35.8%) を着色の油状物として得た。

化合物 43c の調製

【化 111】

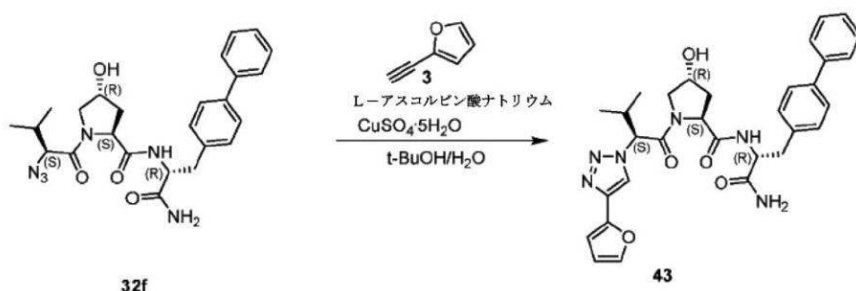


【0436】

(フラン-2-イルエチニル) トリメチルシラン (250 mg、1.52 mmol) のメタノール (3 mL) 中溶液に、炭酸カリウム (0.48 g、3.50 mmol) を添加した。反応混合物を室温で 18 時間攪拌し、水 (30 mL) で希釈した。混合物をジクロロメタン (3 x 30 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (20 mL)、食塩水 (3 x 20 mL) で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、未精製の 2-エチニルフラン (140 mg、収率 99.9%) を黄色の油状物として得た。

化合物 43 の調製

【化 112】



【0437】

(2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((S)-2-アジド-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド (110 mg、0.23 mmol) の水 (4 mL) および tert-ブチルアルコール (4 mL) 中溶液に、2-エチニルフラン (0.28 mL、0.28 mmol)、硫酸銅五水和物 (74.6 mg、0.30 mmol) および L-アスコルビン酸ナトリウム (182 mg、0.92 mmol) を添加した。反応物を 25℃ で 16 時間攪拌し、フィルタにかけた。濾液を減圧濃縮し、残渣を RP-HPLC (アセトニトリル 33~63 / 0.075% 水溶液) によって精製して、(2S, 4R)-N-((R)-3-([1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル)-1-((S)-2-(4-(フラン-2-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド (35.0 mg、収率 26.4%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.06 (s, 1H), 7.56-7.35 (m, 10H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.27 (s, 1H)

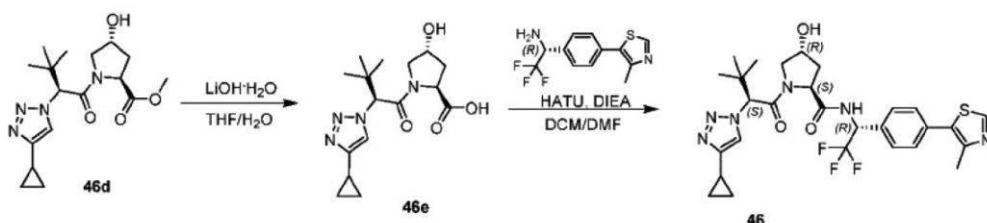
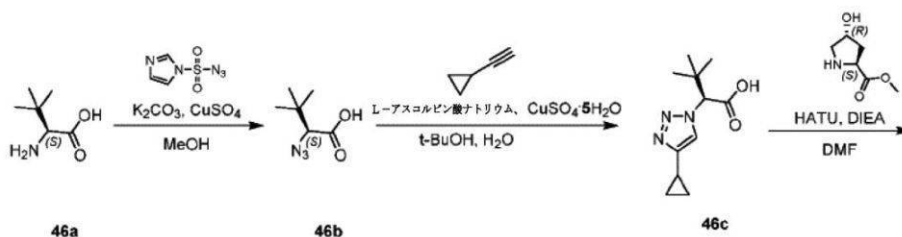
, 7.20 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.70 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 6.62 (br s, 1H), 6.40– (m, 1H), 5.22–5.10 (m, 1H), 4.84–4.75 (m, 1H), 4.46 (br s, 1H), 4.37–4.33 (m, 1H), 3.95 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 3.82–3.71 (m, 1H), 3.28–3.25 (m, 1H), 3.01–2.98 (m, 1H), 2.52–2.39 (m, 1H), 2.09–2.00 (m, 1H), 1.97–1.86 (m, 1H), 1.03 (d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.76 (d, $J=6.6$ Hz, 3H). LCMS (方法5～95 AB, ESI): 保持時間=0.796分, $[M+H]^+=571.2$.

【0438】

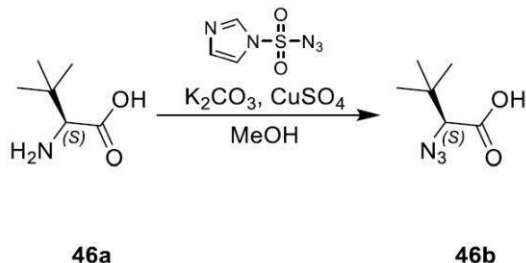
実施例S40: (2S, 4R)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((R)-2,2,2-トリフルオロ-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド (化合物46) の合成

以下に示すスキームに従って合成を行った:

【化113】



中間体46bの調製



【0439】

(S)-2-アミノ-3,3-ジメチルブタン酸 (8.00 g、61.0 mmol)、炭酸カリウム (21.2 g、152 mmol) および硫酸第二銅 (976 mg、6.10 mmol) のメタノール (100 mL) 中の混合物に、1H-イミダゾール-1-スルホニルアジド (12.8 g、61.0 mmol) を25℃で添加した。この反応混合物を、25℃で16時間攪拌した。反応混合物を水 (60 mL) で希釈し、減圧濃縮してメタノールを除去した。水相を硫酸水素カリウムでpH=3に調整し、酢酸エチル (100 mL) で抽出した。有機層を分離し、濃縮して、未精製の(S)-2-アジド-3,3-ジメチルブタン酸 (8.00 g、収率83.5%) を黄色の油状物として得た。

中間体46cの調製

10

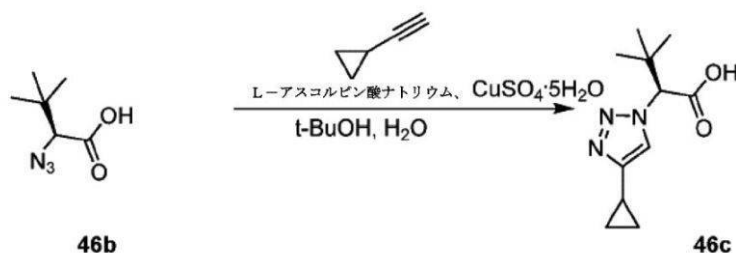
20

30

40

50

【化 1 1 4】

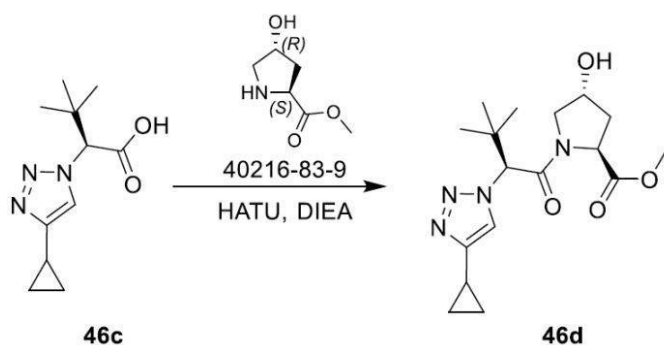


【0 4 4 0】

(S)-2-アジド-3,3-ジメチルブタン酸 (500 mg、3.18 mmol) およびエチニルシクロプロパン (0.40 mL、4.77 mmol) の *tert*-ブチルアルコール (5 mL) および水 (10 mL) 混合物 (1:2) 中溶液に、硫酸銅 (II) 五水和物 (397 mg、1.59 mmol) および L-アスコルビン酸ナトリウム (63.0 mg、0.32 mmol) を 25℃ で添加した。反応混合物を 25℃ で 4 時間激しく攪拌した。反応が完了した後、反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、残渣を酢酸エチル (3 × 40 mL) で抽出した。有機層を合わせ、水 (30.0 mL) および食塩水 (30 mL) で洗浄した。有機層を分離し、濃縮乾固して、(S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,3-ジメチルブタン酸 (560 mg、収率 78.8%) を青色の油状物として得た。

中間体 46 d の調製

【化 1 1 5】



【0 4 4 1】

(S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,3-ジメチルブタン酸 (554 mg、2.48 mmol)、メチル (2S,4R)-メチル 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート (300 mg、2.07 mmol) および N,N-ジイソプロピルエチルアミン (1.02 mL、6.20 mmol) の無水 N,N-ジメチルホルムアミド (25 mL) 中溶液に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム 3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (943 mg、2.48 mmol) を 0℃ で添加した。この反応混合物を、25℃ 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL)、食塩水 (30 mL) で洗浄し、乾燥させ、濃縮して乾燥させた。残渣を分取 HPLC (水 (0.2% FA) - ACN) によって精製し、(2S,4R)-メチル-(S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,3-ジメチルブタノイル-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート (320 mg、収率 44.2%) を白色固体として得た。

中間体 46 e の調製

10

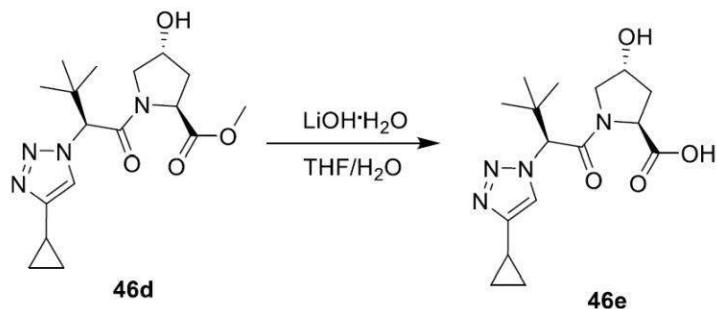
20

30

40

50

【化 1 1 6】



10

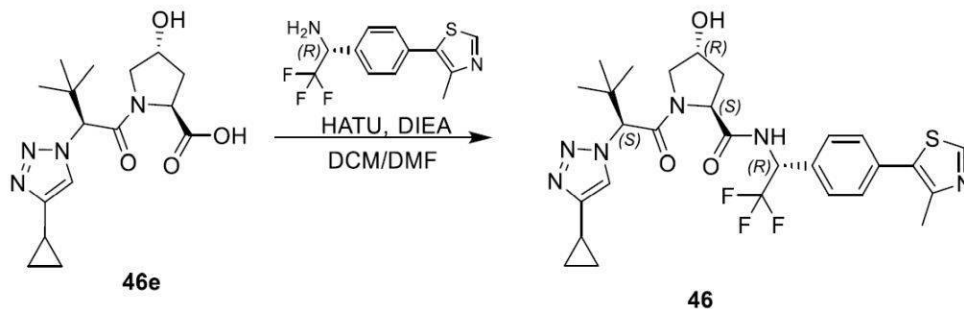
【0 4 4 2】

(2S, 4R) - メチル 1 - ((S) - 2 - (4 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキシレート (100 mg、0.29 mmol) のテトラヒドロフラン (10 mL) および水 (10 mL) 中溶液に、水酸化リチウム - 水和物 (12.0 mg、0.29 mmol) を 25℃ で添加した。この反応混合物を、25℃ 2 時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮してテトラヒドロフランを除去した。5% 硫酸水素カリウムを pH = 5 になるまで反応混合物に添加した。残渣を酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL)、食塩水 (30 mL) で洗浄し、乾燥させ、濃縮して、未精製の (2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (4 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (80.0 mg、収率 83.3%) を白色固体として得た。

20

46 の調製

【化 1 1 7】



30

【0 4 4 3】

(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (4 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (89.0 mg、0.26 mmol)、(R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エタンアミン (60.0 mg、0.22 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL、0.66 mmol) の無水 N, N - ジメチルホルムアミド (25 mL) 中溶液に、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (100 mg、0.26 mmol) を 0℃ で添加した。この反応混合物を、25℃ で 8 時間撹拌した。反応混合物を水 (30 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (30 mL)、食塩水 (30 mL) で洗浄し、乾燥させ、濃縮して乾燥させた。残渣を分取 HPLC (水 (0.2% FA) - ACN) によって精製して、化合物 46 (2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (4 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((R) - 2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - (4 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) フェニル) エチル) ピロリジン -

40

50

2-カルボキサミド (29.2 mg、収率 21.3%) を白色固体として得た。

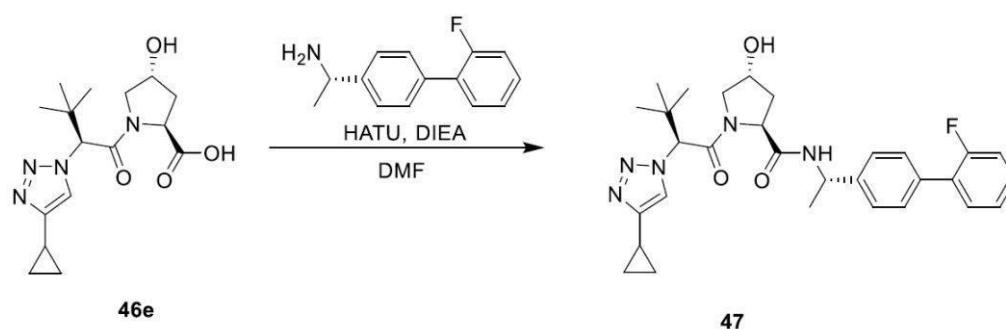
^1H NMR (400 MHz, MeOH- d_4) δ 8.92 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.60–7.52 (m, 4H), 5.77–5.71 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.87–4.60 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.88–3.72 (m, 2H), 2.51–2.50 (m, 3H), 2.21–2.16 (m, 1H), 2.00–1.93 (m, 2H), 1.01–0.95 (m, 9H), 0.80–0.79 (m, 2H), 0.78–0.77 (m, 2H). LCMS (方法 5~95 AB, ESI): 保持時間 = 0.760 分, $[\text{M} + \text{H}]^+ = 591.1$.

【0444】

実施例 S41: (2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル) - 3, 3-ジメチルブタノイル) - N - ((S) - 1 - (2'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル) エチル) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド (化合物 47) の合成

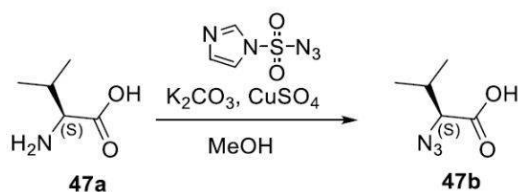
以下に示すスキームに従って合成を行った:

【化118】



中間体 47b の調製

【化119】



【0445】

(S) - 2-アミノ-3-メチルブタン酸 (1.00 g、8.54 mmol)、炭酸カリウム (2.97 g、21.3 mmol) および硫酸銅 (136.6 mg、0.85 mmol) のメタノール (20 mL) 中の混合物に、1H-イミダゾール-1-スルホンリャジド (1.79 g、8.54 mmol) を 25℃ で添加した。反応物を 16 時間攪拌し、水 (60 mL) で希釈した。メタノールを減圧下で除去し、水性残渣を酢酸エチル (100 mL) で洗浄した。次いで、硫酸水素カリウムを添加することによって水相を pH = 5 に調整し、酢酸エチル (2 × 150 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、減圧濃縮して、未精製の (S) - 2-アジド-3-メチルブタン酸 (1.20 g、収率 98.2%) を黄色の油状物として得た。

中間体 47c の調製

10

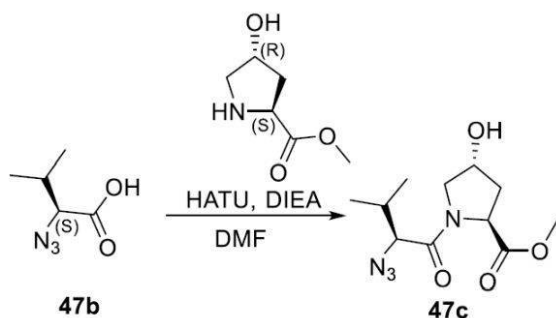
20

30

40

50

【化 1 2 0】



10

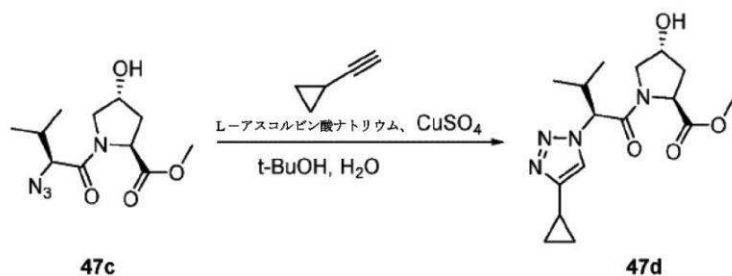
【0 4 4 6】

(S)-2-アジド-3-メチルブタン酸 (1.00 g、6.99 mmol)、(2S, 4R)-メチル 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート (1.01 g、6.99 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (5.77 mL、34.9 mmol) および (1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (2.66 g、6.99 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の混合物を 25℃で3時間攪拌し、水 (50 mL) で希釈した。混合物を酢酸エチル (3 x 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を食塩水 (50 mL) で洗浄し、乾燥させ、濃縮し、未精製の (2S, 4R)-メチル 1-((S)-2-アジド-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート (1.00 g、収率 53%) を青色の油状物として得た。

20

中間体の調製 47 d の調製

【化 1 2 1】



30

【0 4 4 7】

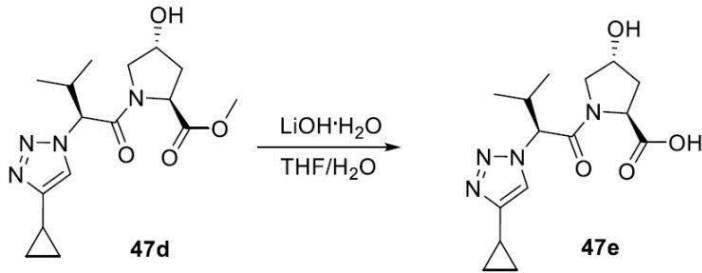
L-アスコルビン酸ナトリウム (2.93 g、14.8 mmol) の水 (20 mL) および tert-ブチルアルコール (20 mL) 中溶液に、エチニルシクロプロパン (0.31 mL、3.7 mmol)、硫酸銅五水和物 (1.51 g、4.81 mmol) および (2S, 4R)-メチル 1-((S)-2-アジド-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート (1.00 g、3.70 mmol) を添加した。反応物を 25℃で16時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (シリカゲル、100~200メッシュ、石油エーテル中0~4%酢酸エチル) によって精製し、(2S, 4R)-メチル 1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3-メチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキシレート (1.10 g、収率 88.4%) を黄色固体として得た。

40

中間体 47 e の調製

50

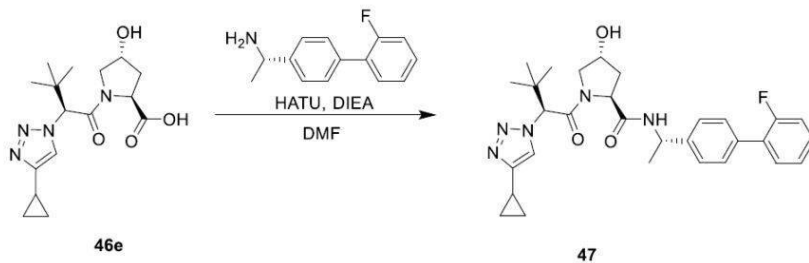
【化122】



【0448】

(2S, 4R)-1-(1-cyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-methylbutan-2-yl 4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylate (300 mg, 0.89 mmol) の水 (5 mL) およびテトラヒドロフラン (10 mL) 中溶液に、水酸化リチウム水和物 (37.42 mg, 0.89 mmol) を添加した。反応物を 25℃で16時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル (20 mL) および水 (15 mL) で分配した。塩酸 (2 M) を添加することによって水層を pH = 4 に調整し、酢酸エチル (3 × 50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、減圧濃縮して、未精製の (2S, 4R)-1-(1-cyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3-methylbutan-2-yl 4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid (200 mg, 収率 69.6%) を淡黄色の油状物として得た。

【化123】



【0449】

(2S, 4R)-1-(1-cyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,3-dimethylbutan-2-yl 4-hydroxypyrrolidine-2-carboxylic acid (113 mg, 0.33 mmol)、(S)-1-(2'-fluorophenyl)-1'-methyl-2-phenyl-2-aminopropane (60.0 mg, 0.28 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL, 0.84 mmol) および (1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (127 mg, 0.33 mmol) の N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の混合物を 20℃で2時間撹拌し、減圧濃縮した。残渣を RP-HPLC (水 (0.2% FA) - ACN) によって精製して、(2S, 4R)-1-(1-cyclopropyl-1H-1,2,3-triazol-4-yl)-3,3-dimethylbutan-2-yl N-((S)-1-(2'-fluorophenyl)-1'-methyl-2-phenyl-2-aminopropan-2-yl)pyrrolidine-2-carboxylate (47.1 mg, 収率 31.4%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) δ 7.89 (s, 1H), 7.55-7.53 (m, 2H), 7.53-7.42 (m, 3H), 7.42-7.40 (m, 1H), 7.27-7.23 (m, 1H), 7.21-7.15 (m, 2H), 5.49 (s, 1H), 5.19-5.13 (m, 1H), 4.59-4.53 (m, 2H), 4.01 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.74 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 2.38-2.34 (m, 1H), 2.03-1.92 (m, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.08 (

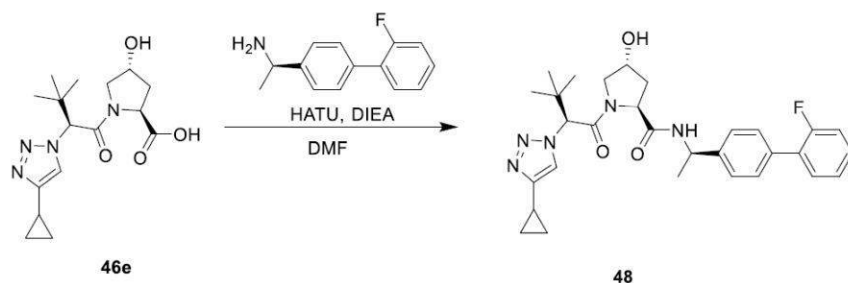
s, 9 H), 0.94–0.80 (m, 4 H). LCMS (方法5～95 AB, ESI): 保持時間=0.862分, $[M+H]^+=534.7$.

【0450】

実施例S42: (2S, 4R)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルブタノイル)-N-((R)-1-(2'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド (化合物48) の合成

以下に示すスキームに従って合成を行った:

【化124】



10

【0451】

(2S, 4R)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 (113 mg、0.33 mmol)、(R)-1-(2'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)エタンアミン (60.0 mg、0.28 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL、0.84 mmol) および (1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1, 2, 3-トリアゾロ[4, 5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (127 mg、0.33 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の混合物を20℃で2時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をRP-HPLC (水 (0.2% FA)-ACN) によって精製して、(2S, 4R)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルブタノイル)-N-((R)-1-(2'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド (36.9 mg、収率24.6%) を白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.89 (s, 1H), 7.60–7.41 (m, 5H), 7.31 (s, 1H), 7.24–7.08 (m, 3H), 5.43 (s, 1H), 5.20–5.08 (m, 1H), 4.76–4.51 (m, 2H), 4.01 (br d, J=12 Hz, 1H), 3.67 (br d, J=8 Hz, 1H), 2.68–2.46 (m, 1H), 2.09 (br d, J=9.1 Hz, 2H), 1.91 (br s, 1H), 1.56 (br d, J=4 Hz, 3H), 1.00–0.80 (m, 13H). LCMS (方法5～95 AB, ESI): 保持時間=0.861分, $[M+H]^+=534.7$.

20

30

【0452】

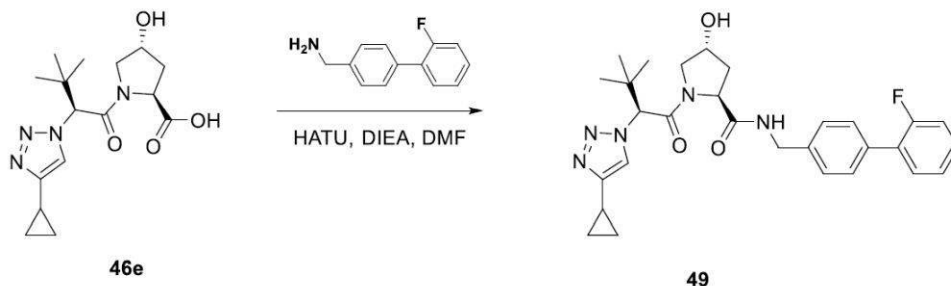
実施例S43: (2S, 4R)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルブタノイル)-N-((2'-フルオロ-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド (化合物49) の合成

以下に示すスキームに従って合成を行った:

40

50

【化 1 2 5】



10

【0 4 5 3】

(2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (4 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボン酸 (162 mg, 0.48 mmol)、(2' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) メタンアミン (80.78 mg, 0.40 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.11 mL, 0.66 mmol) の無水 N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中溶液に、1 - [ビス (ジメチルアミノ) メチレン] - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾロ [4, 5 - b] ピリジニウム 3 - オキシドヘキサフルオロホスフェート (200 mg, 0.52 mmol) を 25℃ で添加した。反応混合物を 25℃ で 2 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) でクエンチし、酢酸エチル (3 × 20 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮乾固した。残渣を分取 HPLC (水 (0.2% FA) - ACN 45% ~ 75%) によって精製し、化合物 49 ((2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (4 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - N - ((2' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - カルボキサミド (100 mg、収率 47%) を白色固体として得た。

20

【0 4 5 4】

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.87 (s, 1H), 7.52 - 7.50 (m, 2H), 7.49 - 7.40 (m, 3H), 7.38 - 7.26 (m, 1H), 7.22 - 7.20 (m, 2H), 7.14 - 6.94 (m, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.62 - 4.58 (m, 3H), 4.55 - 4.54 (m, 1H), 4.48 - 4.46 (m, 1H), 4.08 (s, 1H), 4.05 - 3.75 (m, 1H), 2.45 - 2.44 (m, 1H), 2.11 - 1.89 (m, 1H), 1.89 - 1.88 (m, 1H), 1.04 - 0.99 (m, 9H), 0.93 - 0.90 (m, 2H), 0.80 - 0.78 (m, 3H). LCMS (方法 5 ~ 95 AB, ESI): 保持時間 = 0.868 分, [M+H]⁺ = 520.1.

30

【0 4 5 5】

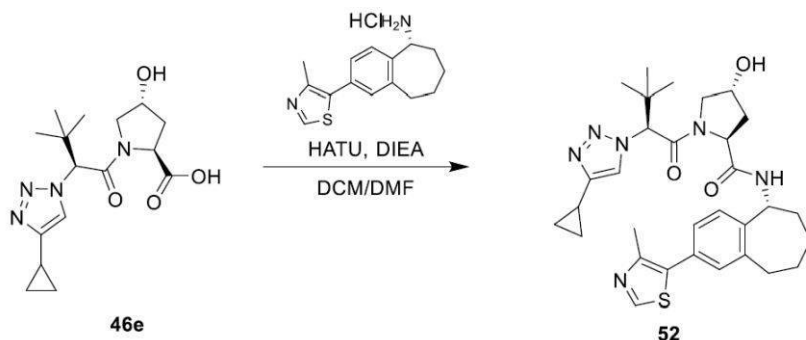
実施例 S 44: ((2S, 4R) - 1 - ((S) - 2 - (4 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチルブタノイル) - 4 - ヒドロキシ - N - ((R) - 2 - (4 - メチルチアゾール - 5 - イル) - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ベンゾ [7] アヌレン - 5 - イル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド (化合物 52) の合成

40

以下に示すスキームに従って合成を行った:

50

【化 1 2 6】



10

【0 4 5 6】

(R)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン-5-アミン塩酸塩(65.0mg、0.25mmol)、(2S,4R)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸(70.0mg、0.21mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.09mL、0.52mmol)および(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(95.0mg、0.25mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(3mL)中の混合物を20℃で2時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をRP-HPLC(アセトニトリル42~72/0.225%FA水溶液)によって精製して、(2S,4R)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシー-N-((R)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン-5-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド(38.8mg、収率31.7%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 8.86-8.82(m, 1H), 8.00-7.96(m, 1H), 7.29-7.15(m, 3H), 5.48(s, 1H), 5.19-5.12(m, 1H), 4.67-4.63(m, 1H), 4.50(br s, 1H), 3.91-3.85(m, 1H), 3.79-3.70(m, 1H), 3.04-2.89(m, 2H), 2.48-2.47(m, 3H), 2.37-2.31(m, 1H), 2.14-2.04(m, 3H), 2.01-1.89(m, 3H), 1.81-1.76(m, 1H), 1.48-1.43(m, 1H), 1.08-1.07(m, 9H), 1.00-0.95(m, 2H), 0.80-0.77(m, 2H). LCMS(方法5~95 AB, ESI): 保持時間=1.105分, [M+H]⁺=577.2.

20

30

【0 4 5 7】

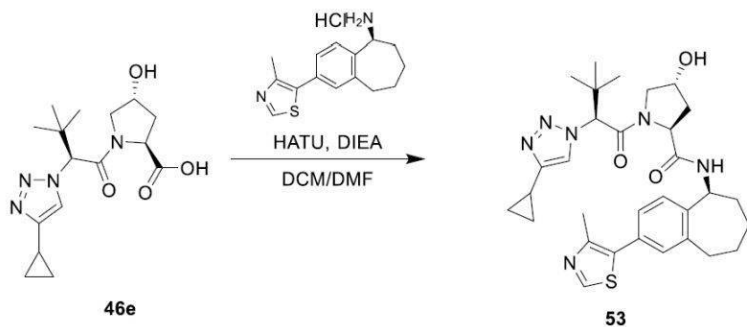
実施例S45: (2S,4R)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシー-N-((S)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン-5-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド(化合物53)の合成

40

以下に示すスキームに従って合成を行った:

50

【化 1 2 7】



10

【0 4 5 8】

(S)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン-5-アミン塩酸塩(64.5mg、0.25mmol)、(2S,4R)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸(70.0mg、0.21mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.09mL、0.52mmol)および(1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(95.0mg、0.25mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(25mL)中の混合物を20℃で2時間攪拌し、減圧濃縮した。残渣をRP-HPLC(アセトニトリル39~69/0.2%FA水溶液)によって精製して、(2S,4R)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-((S)-2-(4-メチルチアゾール-5-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ベンゾ[7]アヌレン-5-イル)ピロリジン-2-カルボキサミド(43.8mg、収率35.8%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 8.96(s, 1H), 8.06(s, 1H), 7.81(d, J=8.0Hz, 1H), 7.31-7.29(m, 1H), 7.24(s, 1H), 5.45(s, 1H), 5.04-5.00(m, 1H), 4.74-4.68(m, 1H), 4.53(br s, 1H), 3.91-3.87(m, 1H), 3.77-3.72(m, 1H), 3.02-2.87(m, 2H), 2.49(s, 3H), 2.28-2.23(m, 1H), 2.18-2.11(m, 1H), 2.04-1.96(m, 4H), 1.90-1.68(m, 2H), 1.45-1.36(m, 1H), 1.08-1.03(m, 1H), 1.01-0.95(m, 10H), 0.85-0.76(m, 2H)。LCMS(方法5~95 AB, ESI): 保持時間=1.105分, [M+H]⁺=577.2。

20

30

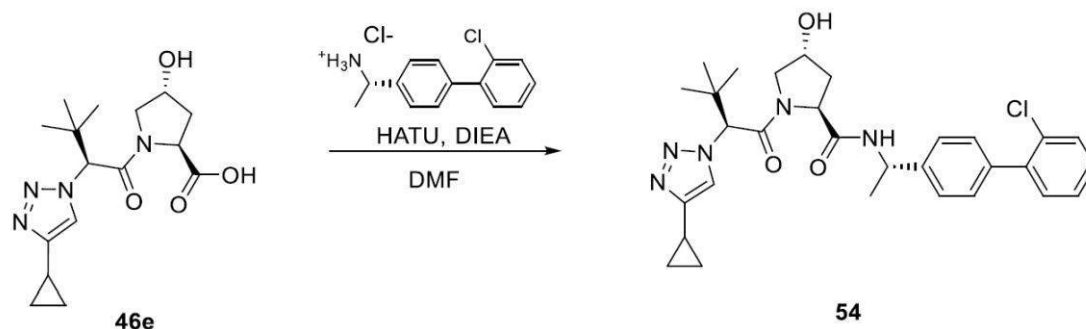
実施例S46: (2S,4R)-N-((S)-1-(2'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド(化合物54)の合成

40

以下に示すスキームに従って合成を行った:

50

【化 1 2 8】



10

【0 4 5 9】

(S)-1-(2'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エタンアミニウムクロリド(69.9mg、0.26mmol)および(2S,4R)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸(80.0mg、0.24mmol)の無水N,N-ジメチルホルムアミド(2mL)中溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.17mL、0.95mmol)、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(0.14mL、0.29mmol)を0℃で添加した。反応混合物を25℃で3時間攪拌し、濃縮した。残渣を分取HPLC(水(0.225%FA)-ACN31%~61%)によって精製し、化合物54(2S,4R)-N-((S)-1-(2'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)エチル)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド(95mg、収率71.9%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz, MeOH-d₄) δ 7.99(s, 1H), 7.48(d, J=8.0Hz, 1H), 7.42-7.30(m, 7H), 5.47-5.42(m, 1H), 5.09-4.98(m, 1H), 4.60-4.53(m, 1H), 4.45-4.40(m, 1H), 3.87-3.83(m, 1H), 3.75-3.69(m, 1H), 2.24-2.19(m, 1H), 2.01-1.95(m, 2H), 1.55(d, J=8.0Hz, 3H), 1.07(m, 9H), 1.00-0.95(m, 2H), 0.83-0.75(m, 2H). LCM S(方法5~95 AB, ESI): 保持時間=0.892分, [M+H]⁺=550.1.

20

30

【0 4 6 0】

生物学的アッセイ

実施例A: 蛍光偏光(FP)VHL結合アッセイ

蛍光偏光トレーサ競合アッセイを使用して、VHLエロンギンB/C複合体への試験化合物の結合を測定した。アッセイに使用したVHL/エロンギンB/Cタンパク質複合体を以下のように生成した。TEV-プロテアーゼ切断部位を有するN末端His6タグを有するヒトVHLのアミノ酸E55~D213のコード領域を、大腸菌(E. coli)において、エロンギンB(残基M1~Q118)およびエロンギンC(残基M17~C112)と共発現させた。アフィニティーニッケルカラム、陰イオン交換HiTrap QP HPカラムクロマトグラフィーおよびSuperdex 75 26/60カラムを用いたゲル濾過を用いて、VHL/エロンギンB/C複合体を精製した。精製したVHL/エロンギンB/C複合体を製剤緩衝液: 20mM Bis-Tris pH7.0, 150mM NaCl, 1mM DTTに透析した。VHL蛍光偏光プローブは、カルボキシテトラメチルローダミン(TAMRA)に結合したVHLリガンド; (2S,4R)-N-(2-(2-(3',6'-ビス(ジメチルアミノ)-3-オキソ-3H-スピロ[イソベンゾフラン-1,9'-キサンテン]-5-カルボキサミド)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-4-ヒドロキシー-1-((R)-3-メチル-2-(3

40

50

ーメチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミドから構成されていた。化合物を、最終的な所望の濃度よりも25倍高い濃度でDMSOに段階希釈して調製し、ProxiPlate-384 Plus F, Black 384 シャローウェルマイクロプレート(部品番号6008260)に音響的に分注した(400 nl)。DMSOを、「VHL対照」(化合物なし)ウェルに指定されたウェルに分注した。「アッセイ緩衝液」は、50mM Tris pH8.0、120mM NaCl、0.005% Nonidet P-40および1% DMSO (v/v)から構成されていた。5.28 μM VHLエロンギンB/C複合体を含有するアッセイ緩衝液を調製し、BioRapTR (Beckman Coulter)を使用して5 μLをアッセイプレートの各ウェルに分注した。アッセイ緩衝液も、同じ方法を使用して「VHLなし対照」ウェルに分注した。Infinite (登録商標) M1000 (Tecan) プレートリーダー(励起530 nm、発光574 nm、帯域幅10 nm)を使用して、「プレアッセイ」蛍光測定を行った。3.34 nMのVHL FPプローブを含有するアッセイ緩衝液をアッセイ緩衝液中に調製し、BioRapTR (Beckman Coulter)を使用して5 μLをアッセイプレートの各ウェルに分注した。最終VHL/エロンギンB/Cタンパク質濃度は2.64 nMであり、最終プローブ濃度は1.67 nMである。アッセイプレートを短時間遠心分離し、室温で1時間インキュベートした。「アッセイ後」の蛍光偏光測定は、「アッセイ前」の蛍光測定について記載したように行った。蛍光偏光度は、各サンプルについて、「プレアッセイ」蛍光測定値を考慮し、「アッセイ後」蛍光偏光測定値から化合物/VHLのみ(「アッセイ前」)の蛍光シグナルを差し引いた、各偏光面について計算した。Genedata Screenerソフトウェアを使用してデータを分析し、「VHLなし対照」および「VHL対照」(化合物なし)に対して正規化した。4パラメータカーブフィット(Robust法)を使用して、IC₅₀値を算出した。

【0461】

実施例B：表面プラズモン共鳴アッセイ

Biacore T200を使用して、エロンギンBおよびCと共発現させたアビジン標識VHLを、DMSOを含まないランニング緩衝液中でBiacore SAチップに固定化する。化合物を20℃のランニング緩衝液(50mM HEPES pH7.2、150mM NaCl、0.5mM TCEP、0.001% Tween (登録商標) 20、0.2% PEG3350、2% DMSO)中で種々の濃度で個別に試験する。センサグラムは、80 μL/分の流速を使用して低濃度から高濃度まで順に実行される。会合時間および解離時間は、試験した化合物の推定効力に応じて変化する。結合曲線の分析および動態パラメータの決定は、評価ソフトウェア(バージョン2.0、Biacore)を使用して行う。

【0462】

実施例C：VHL HEK-293 BRETアッセイ

VHL NanoBRET (商標) Target Engagementアッセイは、細胞中で安定に発現するNanoLuc (登録商標) VHL融合タンパク質に可逆的に結合したVHL NanoBRET (商標) トレーサーの競合的に置換することによって、細胞中のVHLに対する試験化合物の見かけの親和性を分析する。

【0463】

滴定シリーズを調製するために、2.5 nL毎の増加のEcho 555液体ハンドラ(Labcyte)、および適宜、中間体保存濃度の化合物を使用して、試験化合物をアッセイプレート(384ウェル白非結合Corningアッセイプレート(Corning-3574))に移した。50 nLの対照化合物(10mM; 親標識のないVHLアンタゴニスト; 以下の構造を参照されたい)および50 nLのDMSO(陰性対照)を適切な対照ウェルに分注した。DMSOを必要に応じ50 nLの最終体積にバックフィルした。DMSO中の1mMのVHL NanoBRET (商標) トレーサーのウェルあたり50 nL (NanoBRET (商標)) を使用し、トレーサー-PEG2-590(下記構造

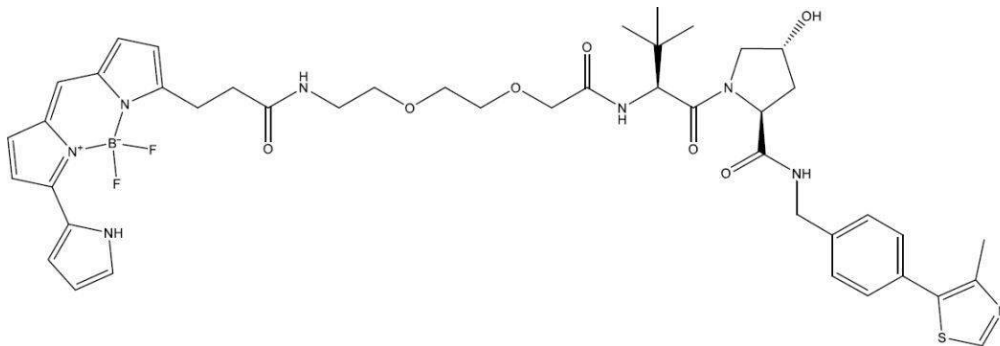
参照)) を Echo 555 を使用して各ウェルに移した (最終的に 1 μ M の最終濃度となる)。HEK293 RT VHL-NanoLuc (登録商標) 安定細胞を、ピルビン酸を含む DMEM High Glucose、10% ウシ胎児血清、2 mg/mL の Geneticin Selective Antibiotic (50 mg/mL) および 2 mM の HEPES (1M) 中で培養した。細胞を、アッセイプレートに 1.7×10^5 細胞/mL、ウェル当たり 40 μ L で Opti-MEM (Life Technologies-11058-021) に播種し、500 rpm で 30 秒間遠心分離にかけ、2 時間インキュベートした。最大シグナル対照ウェルは、DMSO のみで処理した細胞で構成された。最小シグナル対照ウェルは、10 μ M の親標識されていない VHL アンタゴニスト (対照化合物-以下の構造を参照されたい) を含有していた。3 倍濃度の完全基質+阻害溶液を、Opti-MEM (Opti-MEM 中に、NanoBRET (商標) Nano-Glo (登録商標) 基質の、1:166 希釈液、および細胞外 NanoLuc (登録商標) 阻害剤の 1:500 希釈液からなる) で調製し、20 μ L を 384 ウェルプレートの各ウェルに分配して、1000 rpm で 1 分間遠心分離にかけ、その後、2 分間室温でインキュベートした。バックグラウンドシグナル対照ウェルを、バックグラウンド補正ステップ用トレーサーなしで調製した。

【0464】

プレートを、Luminescence オプション (Mirror: BRET 2 Enh (PE バーコード 659)、エミッションフィルタ: Omega 610 LP (バーコード 504)、第 2 のエミッションフィルタ: ウンベリフェロン 460 (バーコード 207)、測定高さ: 6.5 mm、測定時間: 1 秒) を備えた PerkinElmer Envision Reader (モデル 2104-0020) を使用して読み取った。生の BRET 比の値は、各サンプルのアクセプター発光値 (610 nm) をドナー発光値 (460 nm) で割ることによって算出した。バックグラウンドを補正するために、トレーサーの非存在下での BRET 比 (トレーサーなしの対照サンプルの平均) を各サンプルの BRET 比から差し引いた。そのままのそれぞれの BRET 値に 1000 を乗ずることで、そのままの BRET 単位を milliBRET 単位 (mBU) に変換した。正規化された NanoBRET (商標) シグナルを、Max Signal 対照ウェル (DMSO 処理対照ウェル) および Minimum Signal 対照ウェルに対して算出した。最小シグナル対照および最大シグナル対照ウェルに対する阻害割合を計算した。IC₅₀ 値を、ロバスト法を用いる 4 パラメータ曲線適合により導出した。

NanoBRET (商標) トレーサー-PEG2-590:

【化129】



親の非標識されていない VHL アンタゴニスト (対照化合物):

10

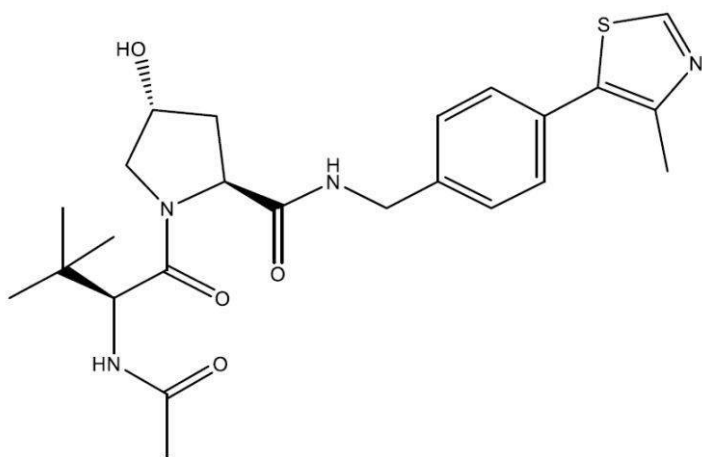
20

30

40

50

【化 1 3 0】



10

【 0 4 6 5】

F P アッセイおよび H E K - 2 9 3 B R E T アッセイによる V H L 結合 $I C_{50}$ 値、ならびに S P R アッセイで測定された K_d 値についての結果を表 2 に示す。同じアッセイに対して 2 つ以上の測定が行われた場合、報告される値は全ての値の幾何平均である。

20

30

40

50

【表 2 - 1】

合成例からの 最終生成物	VHL結合F P (μ M)	細胞におけるVHL 結合 (HEK293ナノ BRET、 μ M)	VHLナノBRET (+ジギトニン) EC50 (μ M)	比細胞透過性 シフト
実施例S1の 最終生成物	0.11	0.22	0.19	2.09
実施例S2の 最終生成物	—	15.10	6.53	2.31
実施例S3の 最終生成物	0.15	0.15	0.14	0.97
実施例S4の 最終生成物	—	0.19	0.20	0.96
実施例S5の 最終生成物	—	0.13	0.17	0.77
実施例S6の 最終生成物	—	0.10	0.14	0.76
実施例S7の 最終生成物	—	0.11	0.16	0.68
実施例S8の 最終生成物	—	0.12	0.16	0.73
実施例S9の 最終生成物	—	0.45	0.32	1.39
実施例S10の 最終生成物	—	0.28	0.21	1.36
実施例S11の 最終生成物	—	0.15	0.23	0.63
実施例S12の 最終生成物	—	>100	24.48	—
実施例S13の 最終生成物	—	2.27	0.22	10.22
実施例S14の 最終生成物	0.08	20.70	—	264.37
実施例S15の 最終生成物	—	69.80	0.61	115.18
実施例S16の 最終生成物	—	3.31	0.40	8.30
実施例S17の 最終生成物	—	2.21	0.48	4.65
実施例S18の 最終生成物	—	0.01	0.01	0.85
実施例S19の 最終生成物	—	<0.005	<0.005	約1
実施例S20の 最終生成物	—	0.00	0.01	0.54
実施例S21の 最終生成物	—	0.00	0.01	0.67
実施例S22の 最終生成物	—	0.01	0.01	0.72

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

実施例 S 2 3 の最終生成物	—	0. 0 2	0. 0 4	0. 4 2
実施例 S 2 4 の最終生成物	0. 0 1	0. 0 1	0. 0 1	1. 2 2
実施例 S 2 5 の最終生成物	—	0. 0 0	0. 0 0	0. 6 7
実施例 S 2 6 の最終生成物	—	0. 0 2	0. 0 2	1. 0 2
実施例 S 2 7 の最終生成物	0. 0 2	0. 0 2	0. 0 2	0. 8 8
実施例 S 2 8 の最終生成物	—	0. 0 4	0. 0 4	0. 9 8
実施例 S 2 9 の最終生成物	—	0. 0 1	0. 0 1	1. 0 4
実施例 S 3 0 の化合物 3 0	—	0. 0 2	0. 0 2	1. 1 5
実施例 S 3 0 の化合物 3 1	—	0. 3 1	0. 0 2	1 9. 7 5
実施例 S 3 1 の最終生成物	—	0. 4 6	0. 3 1	1. 4 8
実施例 S 3 2 の最終生成物	—	5. 4 0	3. 6 4	1. 4 8
実施例 S 3 3 の異性体 A	—	6 2. 5 0	4 3. 7 0	1. 4 3
実施例 S 3 3 の異性体 B	—	1. 6 2	0. 9 9	1. 6 4
実施例 S 3 4 の最終生成物	—	> 1 0 0	> 1 0 0	—
実施例 S 3 5 の最終生成物	—	> 1 0 0	1 3. 0 0	—
実施例 S 3 6 の異性体 A	—	0. 3 0	0. 3 9	0. 7 7
実施例 S 3 6 の異性体 B	—	6 8. 5 0	6 8. 0 0	1. 0 1
実施例 S 3 7 の最終生成物	—	1. 6 6	1. 1 6	1. 4 3
実施例 S 3 8 の最終生成物	—	0. 1 9	0. 1 7	1. 1 2
実施例 S 3 9 の最終生成物	—	0. 1 1	0. 1 1	0. 9 3
実施例 S 4 0 の最終生成物	—	0. 0 8	0. 1 1	0. 7 4
実施例 S 4 1 の最終生成物	—	0. 0 1	0. 0 1	0. 7 2
実施例 S 4 2 の最終生成物	—	1. 1 0	1. 5 4	0. 7 1
実施例 S 4 3 の最終生成物	—	0. 0 3	0. 0 3	1. 0 3

【表 2 - 3】

実施例 S 4 4 の最終生成物	—	< 0. 0 0 5	< 0. 0 0 5	—
実施例 S 4 5 の最終生成物	—	0. 2 0	0. 2 3	0. 8 6
実施例 S 4 6 の最終生成物	—	0. 0 1	0. 0 1	0. 8 4

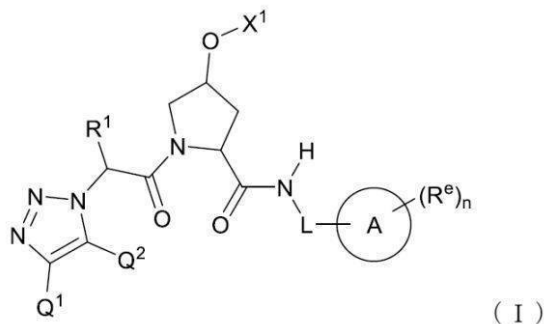
この明細書は、最良の様式を含む本発明を開示するため、かつ任意の当業者による任意のデバイスまたはシステムの作製および使用、ならびに任意の組み込まれる方法の実行を含む、本発明の実施を可能にするために、実施例を使用する。本発明の特許取得の対象となる範囲は、特許請求の範囲によって定義され、当業者に想起される他の実施例を含み得る。そのような他の実施例は、それらが特許請求の範囲の文言と異なる構造的要素を有する場合、またはそれらが特許請求の範囲の文言と実質的な差異を有さない同等の構造的要素を含む場合、特許請求の範囲内であることが意図される。

本発明は、例えば、以下の項目を提供する。

(項目 1)

式 (I) :

【化 1 3 1】



の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩であって、式中、

X^1 は、各存在において独立して、H、 C_{1-12} アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルであり；

R^1 は、各存在において独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または 3～15 員ヘテロシクリルであり；

R^1 の前記 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または 3～15 員ヘテロシクリルは、独立して、1 個以上の C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよく；

L は、各存在において独立して、存在しないか、または C_{1-12} アルキレンであり、L の前記 C_{1-12} アルキレンは、独立して、1 個以上の R^t で置換されていてもよく、 R^t は、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の前記 C_{1-12} アルキルは、1 個以上のハロでさらに置換されていてもよく；

環 A は、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールまたは C_{7-15} シクロアルキルであり；

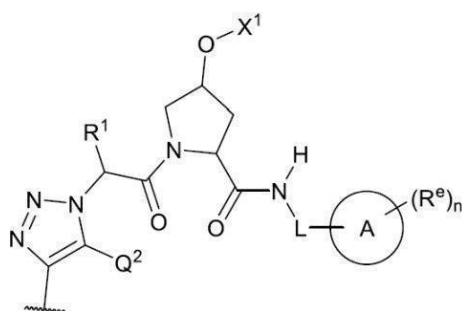
R^e は、各存在において独立して、ハロ、 C_{6-20} アリールまたは 5～20 員ヘテロアリールであり、ただし、少なくとも 1 個の R^e は、 C_{6-20} アリールまたは 1 個以上の環状硫黄原子を含む 5～20 員ヘテロアリールであり、 R^e の前記 C_{6-20} アリールまたは 5～20 員ヘテロアリールは、独立して、1 個以上の C_{1-12} アルキルまたはハロで置換されていてもよく；

n は、各存在において独立して、1、2、3、4 または 5 であり；

Q^1 および Q^2 は、互いに独立に、かつ各存在において独立して、H、ハロ、シアノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15 員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、5～20 員ヘテロアリール、 $-C(O)-O(R^a)$ または $-C(O)-N(R^b)$ (R^c) であり、 R^a 、 R^b および R^c が、それぞれ独立に、H または C_{1-12} アルキルであり、

Q^1 または Q^2 の前記 C_{1-12} アルキルまたは C_{3-15} シクロアルキルは、独立して、1 個以上の R^q で置換されていてもよく、 R^q は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アル

ケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-20} アリール、 C_{1-12} アルコキシ、または
【化132】



10

であり、 R^9 の前記 C_{1-12} アルキルまたは C_{1-12} アルコキシは、独立して、1個以上のハロまたは $-NH-C(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよく、
または、 Q^1 および Q^2 は、それらが結合している原子と一緒に、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5～20員ヘテロアリールを形成し、

Q^1 および Q^2 によって形成された前記 C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5～20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上の R^S で置換されていてもよく、 R^S は、OH、シアノ、ハロゲン、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2C_{1-12}$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、または C_{1-12} アルキルであり、 R^S の前記 C_{1-12} アルキルは、1個以上のハロ、シアノ、またはOHでさらに置換されていてもよく、

20

ただし、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、(2S, 4R)-1-((S)-2-(4-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)-3, 3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-N-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミドまたはその薬学的に許容され得る塩ではない、化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目2)

30

Lが、各存在において独立して、 C_{1-6} アルキレンであり、Lの前記 C_{1-6} アルキレンが、独立して、1個以上の R^t で置換されていてもよく、 R^t が、 C_{1-6} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 R^t の前記 C_{1-6} アルキルが、1個以上のハロでさらに置換されていてもよい、項目1に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目3)

環Aが、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールである、項目1または2に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目4)

40

nが1であり；

R^e が、各存在において独立して、5～20員ヘテロアリールであり、 R^e の前記5～20員ヘテロアリールが、1個以上の環状硫黄原子を含み、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキルで置換されていてもよい、

項目1～3のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目5)

R^e が、各存在において独立して、5員ヘテロアリールであり、 R^e の前記5員ヘテロアリールが、1個以上の環状硫黄原子を含み、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキルで置換されていてもよい、項目4に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体

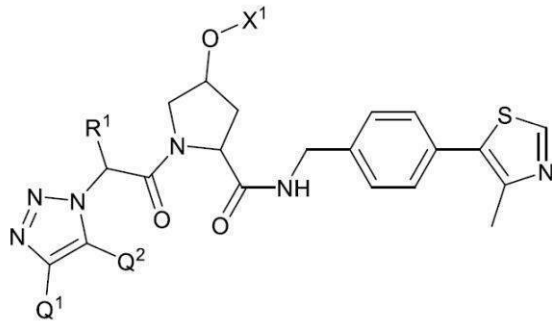
50

、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目 6)

前記式 (I) の化合物が、式 (I A) :

【化 1 3 3】



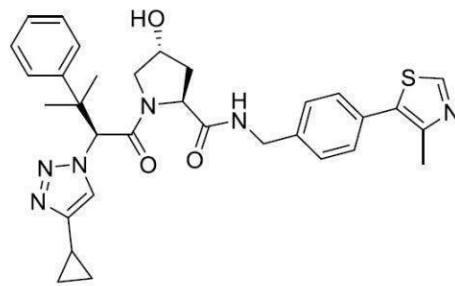
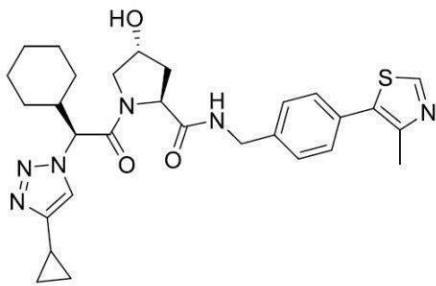
10

の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

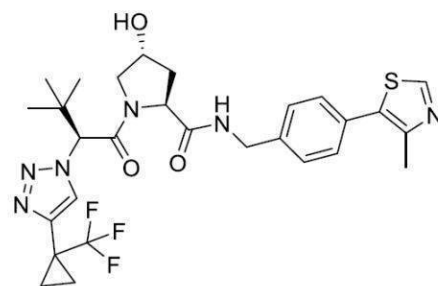
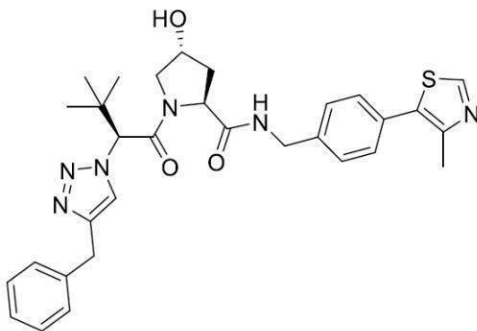
(項目 7)

前記式 (I A) の化合物が、

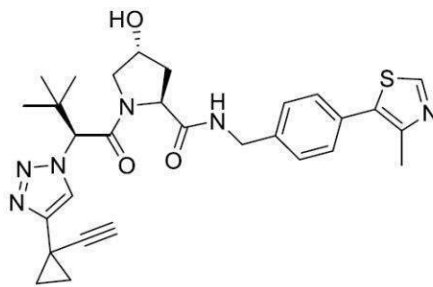
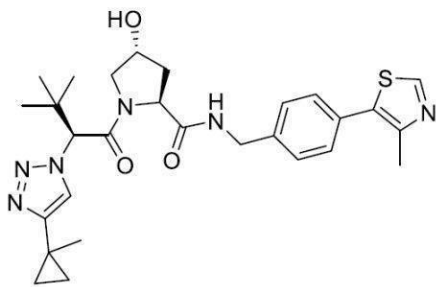
【化 1 3 4】



20



30

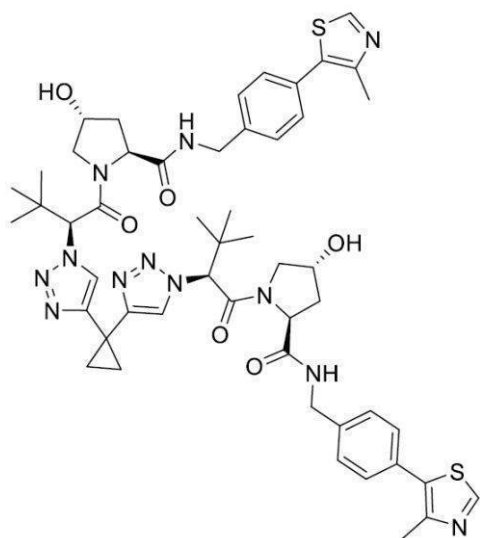


40

、 お よ び

50

【化 1 3 5】



10

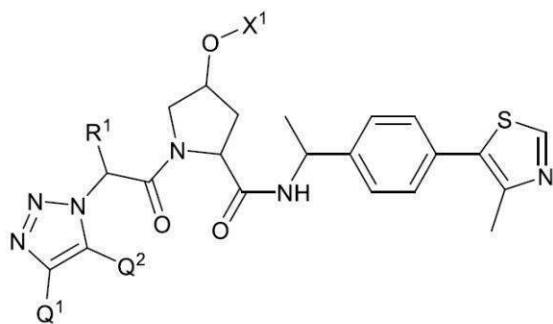
からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、項目 6 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目 8)

20

前記式 (I) の化合物が、式 (I B) :

【化 1 3 6】



(I B)

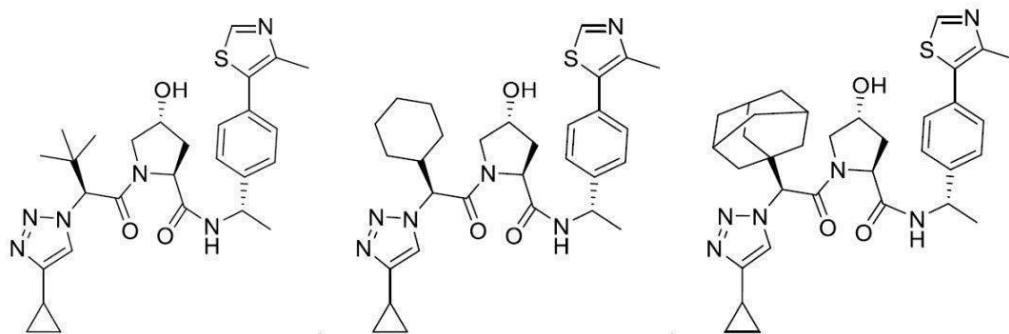
30

の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目 9)

前記式 (I B) の化合物が、

【化 1 3 7】

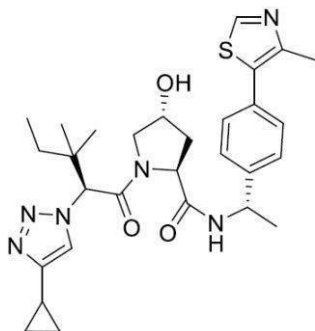


、および

40

50

【化 1 3 8】



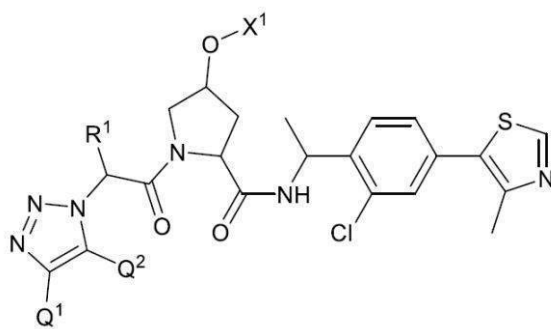
10

からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、項目 8 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目 1 0)

前記式 (I) の化合物が、式 (I C) :

【化 1 3 9】



(I C)

20

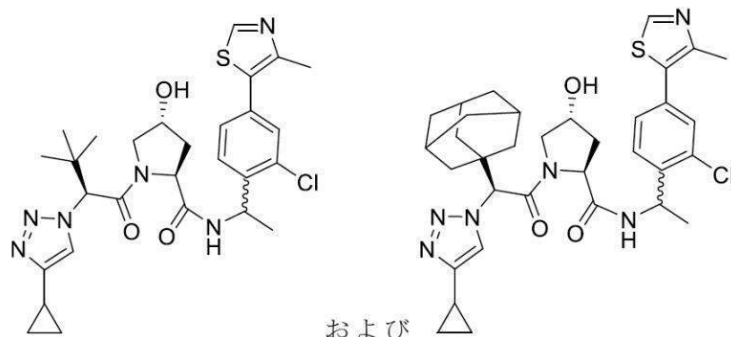
の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、項目 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

30

(項目 1 1)

前記式 (I C) の化合物が、

【化 1 4 0】



40

からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、項目 1 0 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目 1 2)

n が 1 であり ;

R^e が、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールであり、 R^e の前記 C_{6-20} アリールが、独立して、1 個以上の C_{1-12} アルキルまたはハロで置換されていてもよい、

50

項目 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

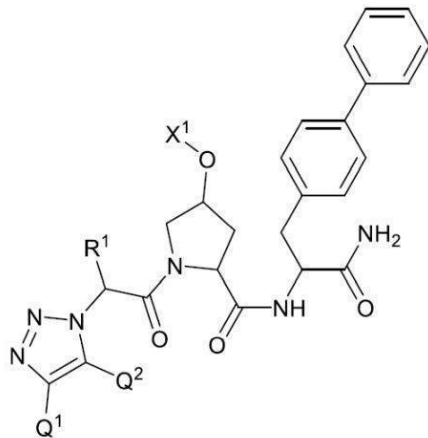
(項目 1 3)

R^eが、各存在において独立して、フェニルであり、R^eの前記フェニルが、独立して、1 個以上の C₁ - 1₂ アルキルまたはハロで置換されていてもよい、項目 9 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目 1 4)

前記式 (I) の化合物が、式 (I D) :

【化 1 4 1】



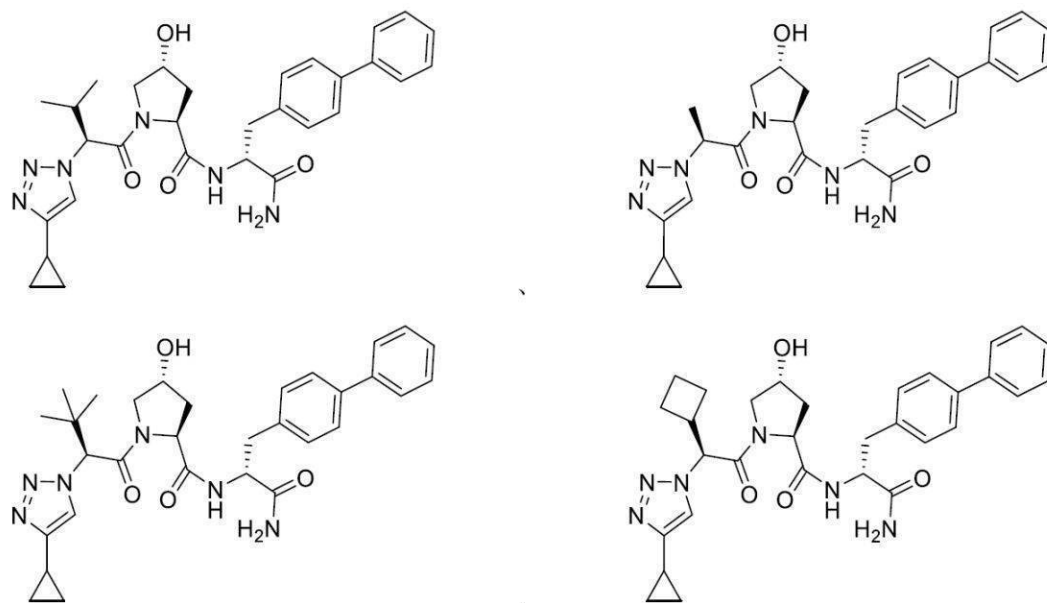
(I D)

の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、項目 1 ～ 3、1 2、および 1 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目 1 5)

前記式 (I D) の化合物が、

【化 1 4 2】



10

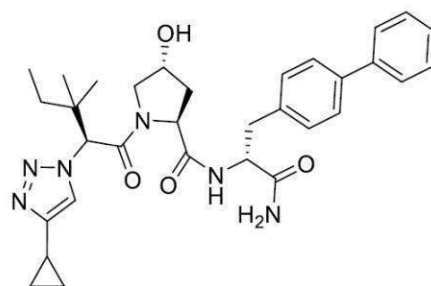
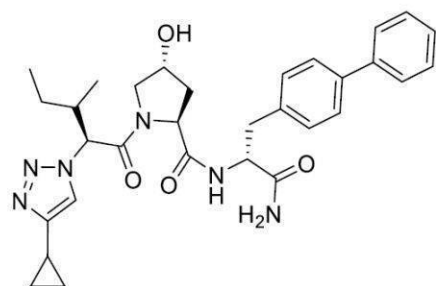
20

30

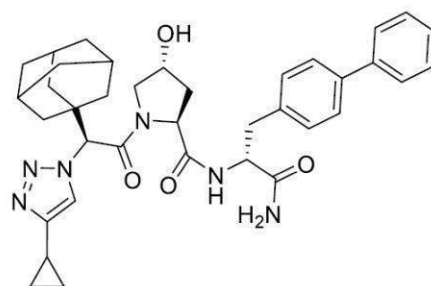
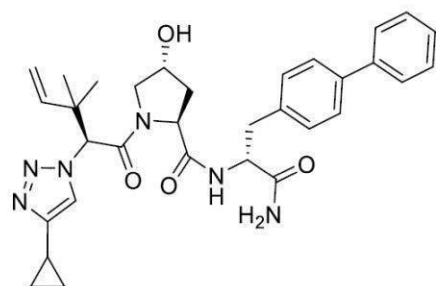
40

50

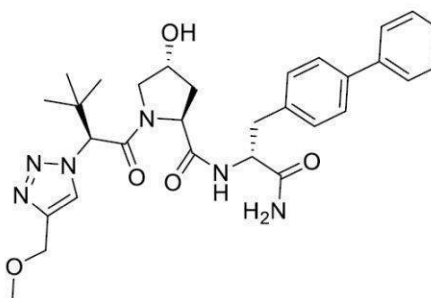
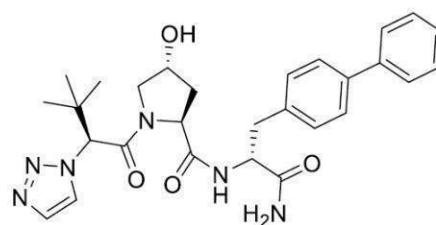
【化 1 4 3】



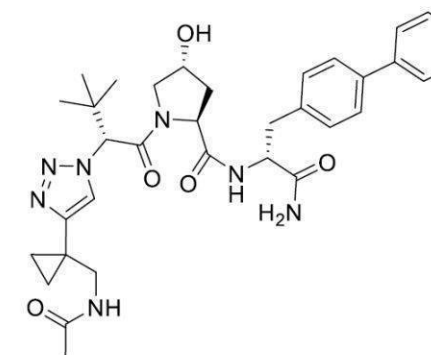
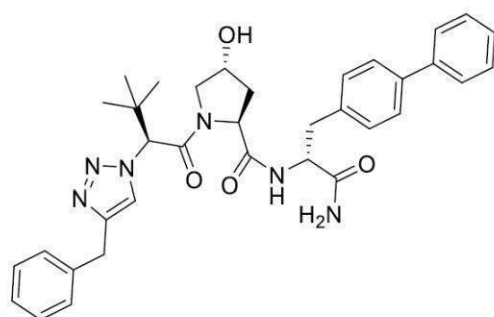
10



20



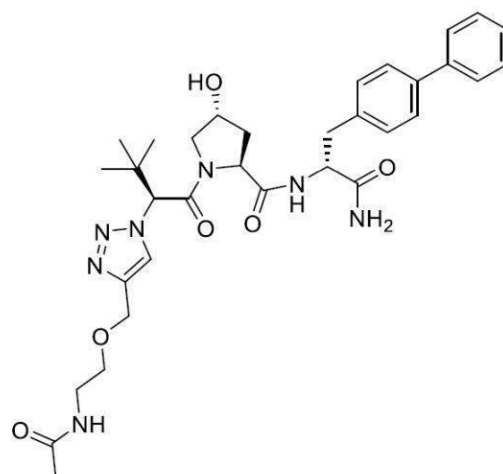
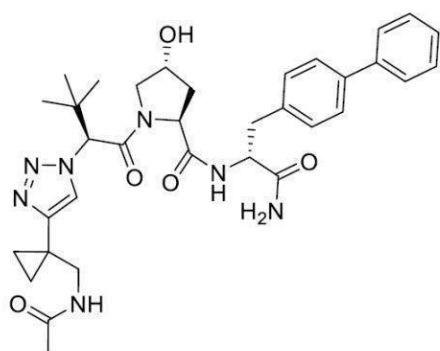
30



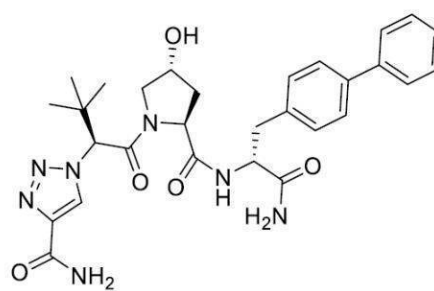
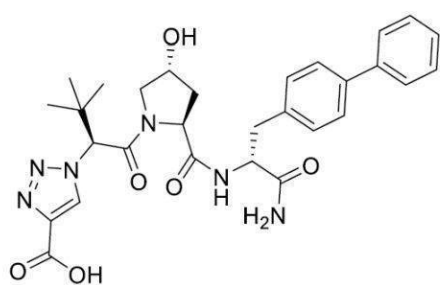
40

50

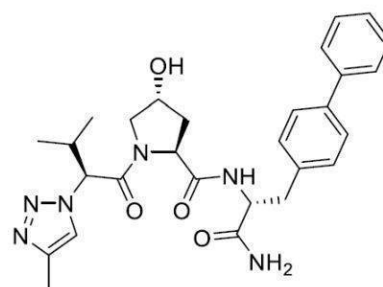
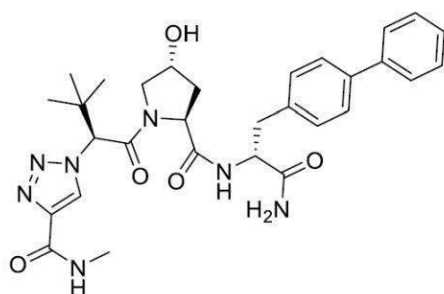
【化 1 4 4】



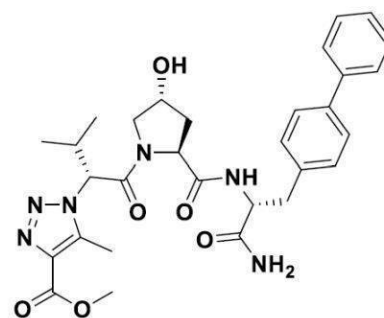
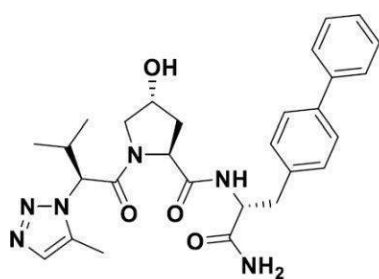
10



20



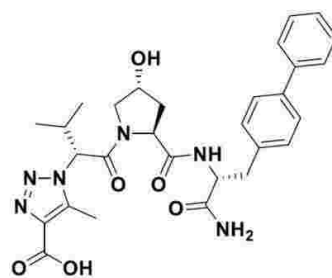
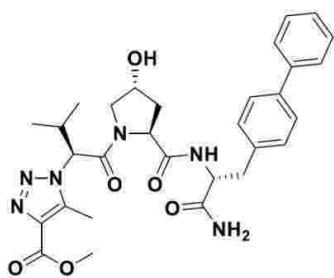
30



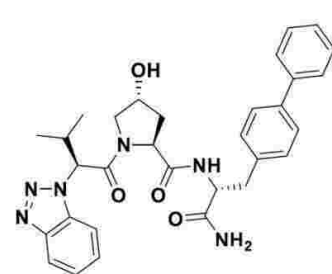
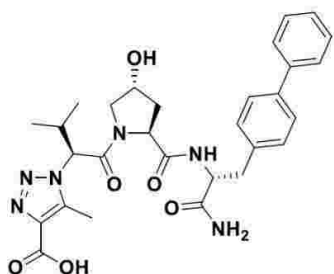
40

50

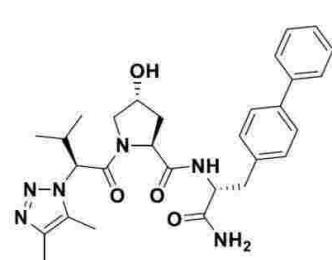
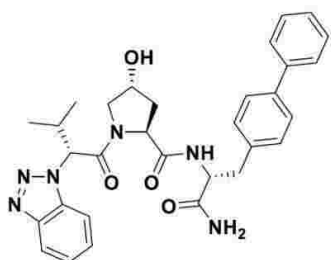
【化 1 4 5】



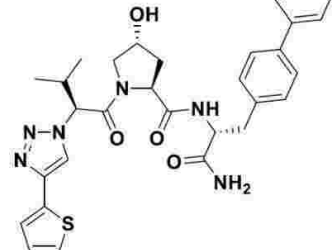
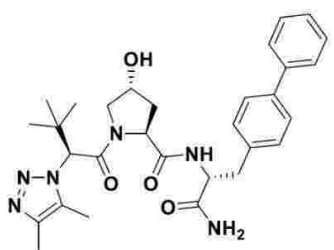
10



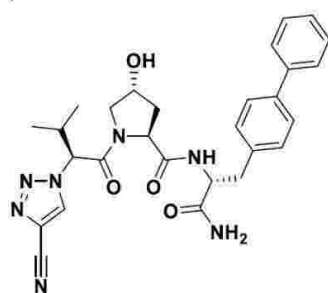
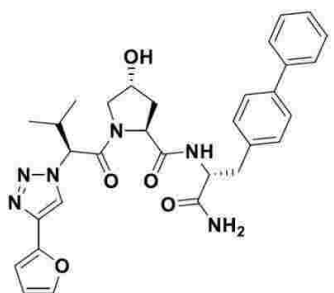
20



30



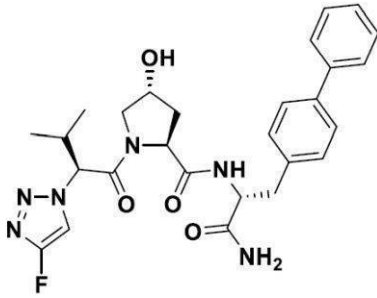
40



お よ び

50

【化 1 4 6】



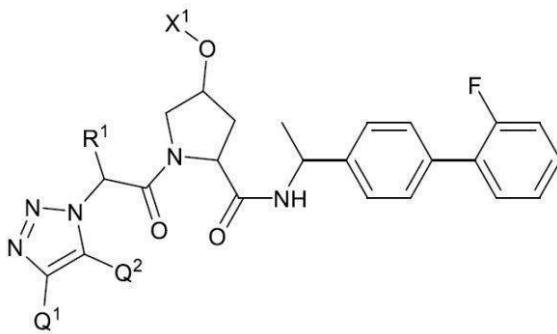
10

からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、項目 1 4 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目 1 6)

前記式 (I) の化合物が、式 (I E) :

【化 1 4 7】



(I E)

20

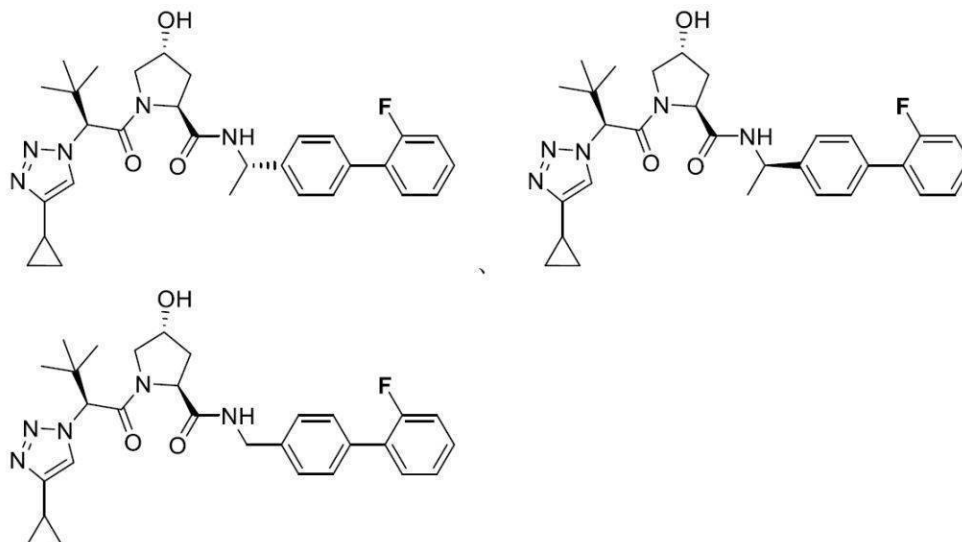
の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、項目 1 ~ 3、1 2、および 1 3 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

30

(項目 1 7)

前記式 (I E) の化合物が、

【化 1 4 8】



、 お よ び

40

からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前

50

述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、項目 1 6 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目 1 8)

L が、各存在において独立して、存在せず、

環 A が、各存在において独立して、C₇₋₁₅シクロアルキルである、項目 1 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目 1 9)

n が、各存在において独立して、1 であり、

R^e が、各存在において独立して、5 ~ 20 員ヘテロアリールであり、R^e の前記 5 ~ 20 員ヘテロアリールが、1 個以上の環状硫黄原子を含み、独立して、1 個以上の C₁₋₁₂ アルキルで置換されていてもよい、

項目 1 または 1 8 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

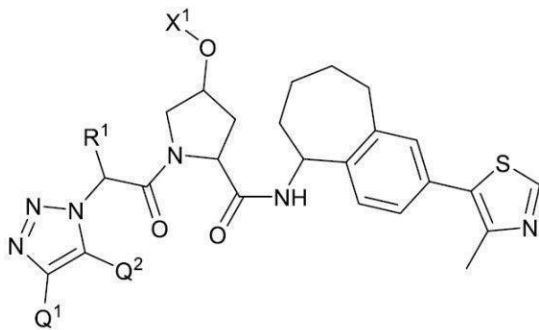
(項目 2 0)

R^e が、各存在において独立して、5 員ヘテロアリールであり、R^e の前記 5 員ヘテロアリールが、1 個以上の環状硫黄原子を含み、独立して、1 個以上の C₁₋₁₂ アルキルで置換されていてもよい、項目 1 9 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目 2 1)

前記式 (I) の化合物が、式 (I F) :

【化 1 4 9】



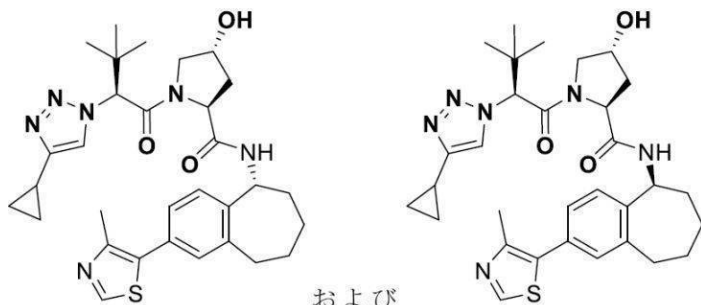
(I F)

の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、項目 1、および 1 8 ~ 2 0 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目 2 2)

前記式 (I F) の化合物が、

【化 1 5 0】



および

からなる群から選択される化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前

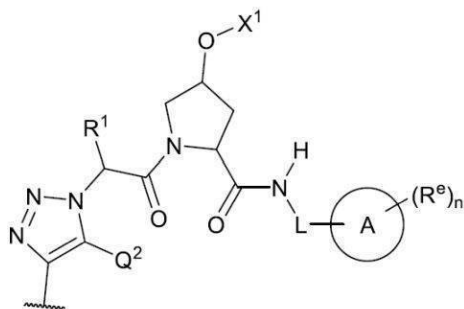
述のいずれかの薬学的に許容され得る塩である、項目 2 1 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目 2 3)

Q^1 および Q^2 が、互いに独立に、かつ各存在において独立して、H、ハロ、シアノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15 員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、5～20 員ヘテロアリール、 $-C(O)-O(R^a)$ または $-C(O)-N(R^b)$ (R^c) であり、 R^a 、 R^b および R^c が、それぞれ独立に、H または C_{1-12} アルキルであり、

Q^1 または Q^2 の前記 C_{1-12} アルキルまたは C_{3-15} シクロアルキルが、独立して、1 個以上の R^q で置換されていてもよく、 R^q が、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-20} アリール、 C_{1-12} アルコキシ、または

【化 1 5 1】

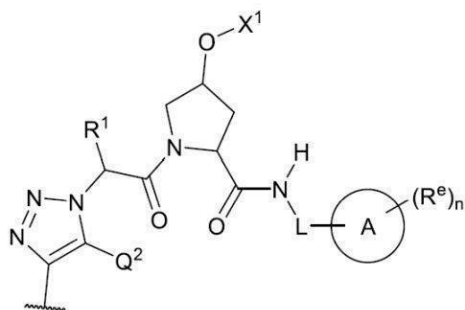


であり、 R^q の前記 C_{1-12} アルキルまたは C_{1-12} アルコキシが、独立して、1 個以上のハロまたは $-NH-C(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよい、項目 1～22 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目 2 4)

Q^1 が C_{3-15} シクロアルキルであり、 Q^1 の前記 C_{3-15} シクロアルキルが、1 個以上の R^q で置換されていてもよく、 R^q が、独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-20} アリール、 C_{1-12} アルコキシ、または

【化 1 5 2】



であり、 R^q の前記 C_{1-12} アルキルもしくは C_{1-12} アルコキシが、独立して、1 個以上のハロもしくは $-NH-C(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよい、項目 1～23 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目 2 5)

Q^1 が非置換 C_{3-15} シクロアルキルである、項目 1～24 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目 2 6)

10

20

30

40

50

Q¹が非置換シクロプロピルである、項目1～25のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目27)

Q²がHである、項目1～26のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目28)

Q¹およびQ²が、それらが結合している原子と一緒に、C₃₋₁₅シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、C₆₋₂₀アリール、または5～20員ヘテロアリールを形成し、

Q¹およびQ²によって形成された前記C₃₋₁₅シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、C₆₋₂₀アリール、または5～20員ヘテロアリールが、独立して、1個以上のR^Sで置換されていてもよく、R^Sが、OH、シアノ、ハロゲン、オキソ、-NH₂、-NO₂、-CHO、-C(O)OH、-C(O)NH₂、-SH、-SO₂C₁₋₁₂アルキル、-SO₂NH₂、またはC₁₋₁₂アルキルであり、R^Sの前記C₁₋₁₂アルキルが、1個以上のハロまたはOHでさらに置換されていてもよい、項目1～27のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目29)

Q¹およびQ²が、それらが結合している原子と一緒に、C₆₋₂₀アリールを形成する、項目28に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目30)

R¹が、各存在において独立して、C₁₋₁₂アルキルであり、R¹の前記C₁₋₁₂アルキルが、独立して、1個以上のC₆₋₂₀アリール、-S(O)₂-C₁₋₁₂アルキル、または-C(O)-C₁₋₁₂アルキルで置換されていてもよい、項目1～29のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目31)

R¹が、各存在において独立して、tert-ブチルまたはイソプロピルである、項目30に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目32)

R¹が、各存在において独立して、C₃₋₁₅シクロアルキルであり、R¹の前記C₃₋₁₅シクロアルキルが、1個以上のC₁₋₁₂アルキル、C₆₋₂₀アリール、-S(O)₂-C₁₋₁₂アルキル、または-C(O)-C₁₋₁₂アルキルで置換されていてもよい、項目1～29のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目33)

R¹が、各存在において独立して、C₃₋₆シクロアルキルであり、R¹の前記C₃₋₆シクロアルキルが、1個以上のC₁₋₁₂アルキル、C₆₋₂₀アリール、-S(O)₂-C₁₋₁₂アルキル、または-C(O)-C₁₋₁₂アルキルで置換されていてもよい、項目32に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目34)

R¹が結合しているキラル炭素原子がS立体配置にある、項目1～33のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目35)

X¹が、各存在において独立して、Hである、項目1～33のいずれか一項に記載の化

10

20

30

40

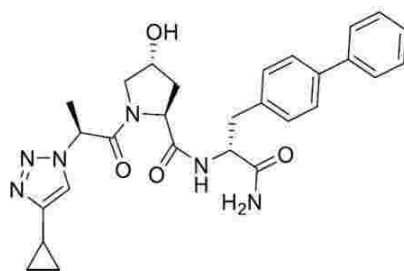
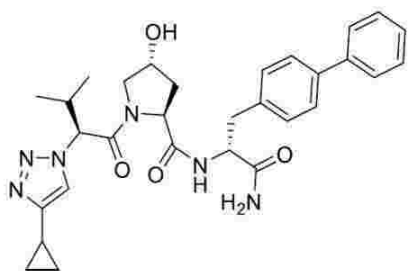
50

合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

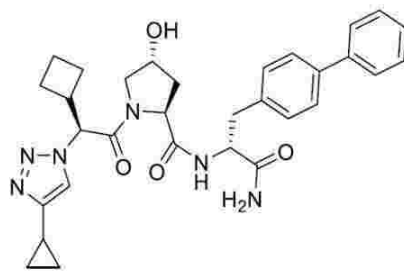
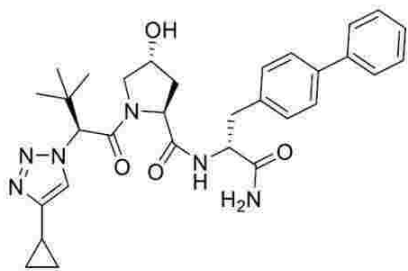
(項目 36)

前記化合物が、

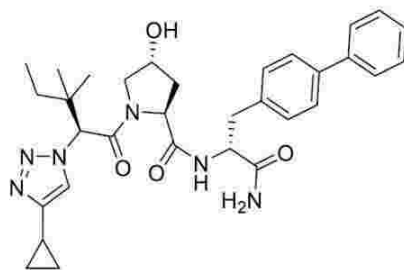
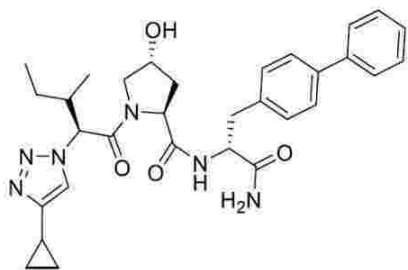
【化 153】



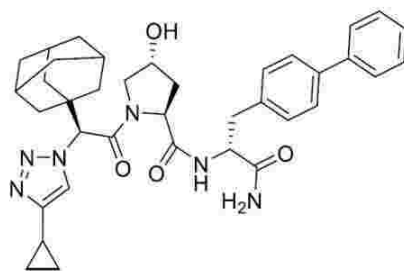
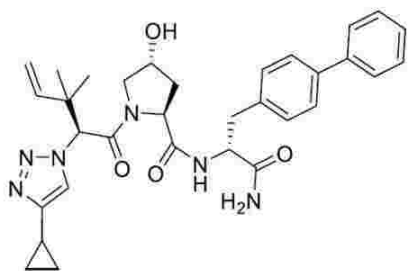
10



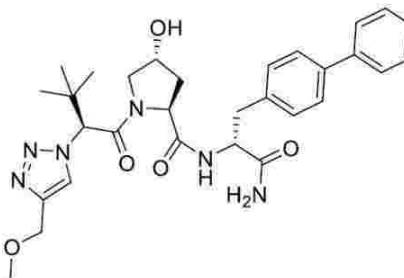
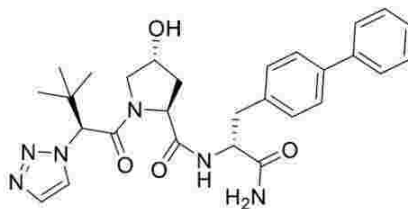
20



30

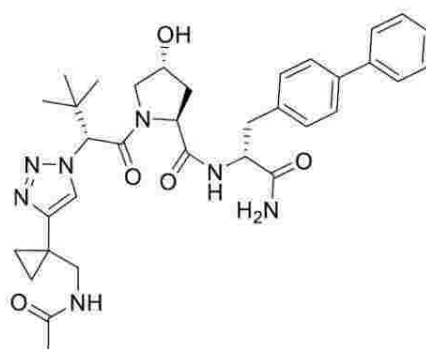
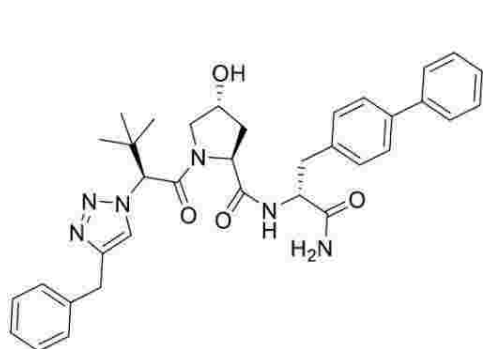


40

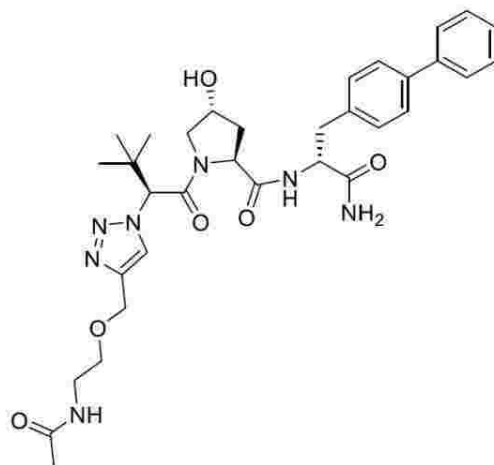
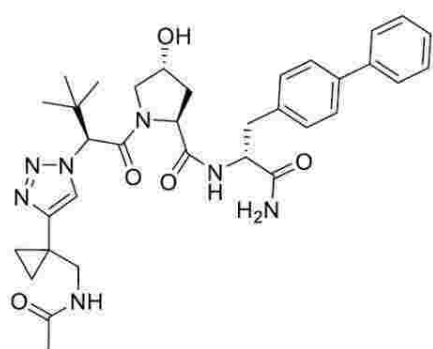


50

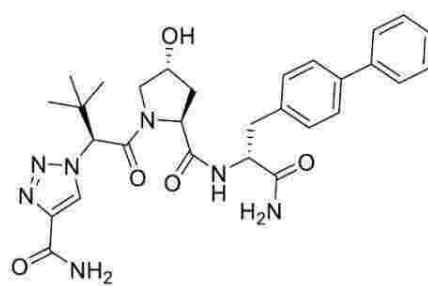
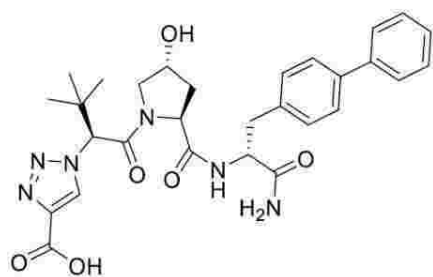
【化 1 5 4】



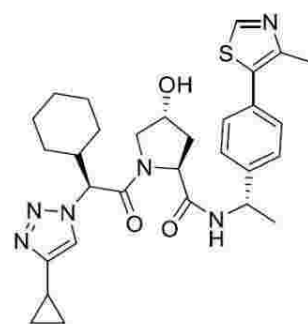
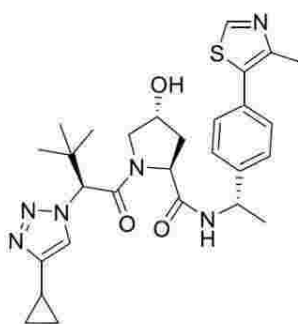
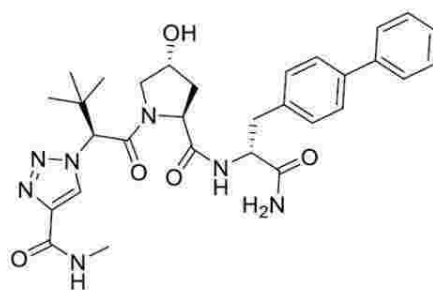
10



20



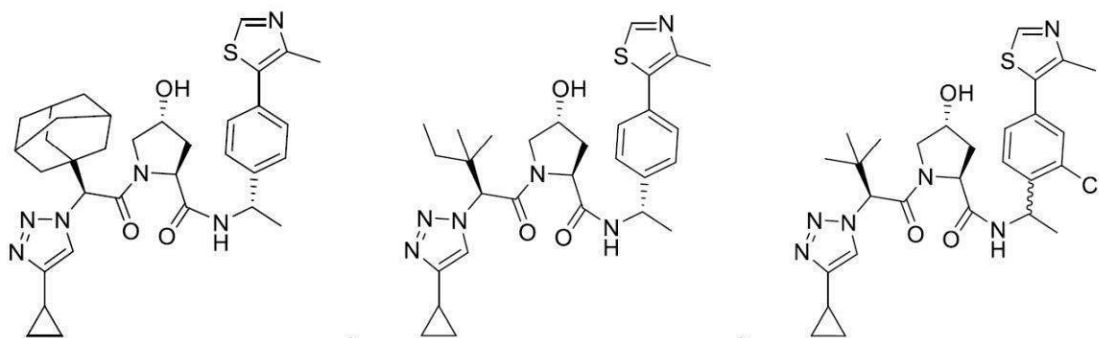
30



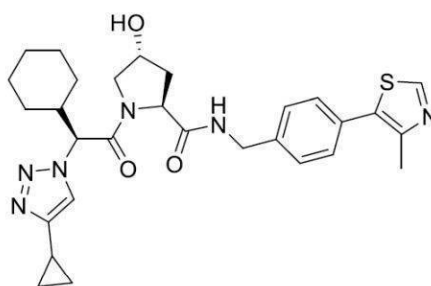
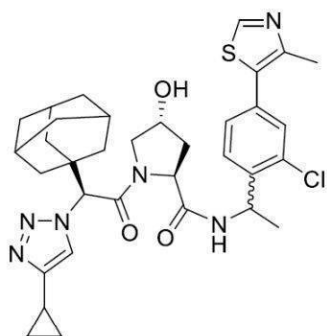
40

50

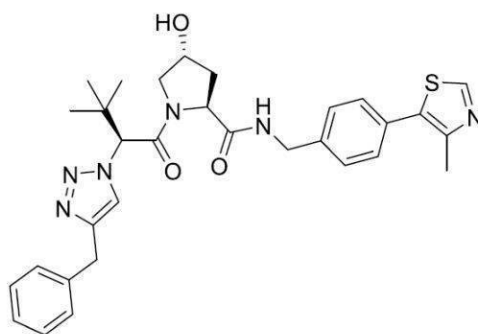
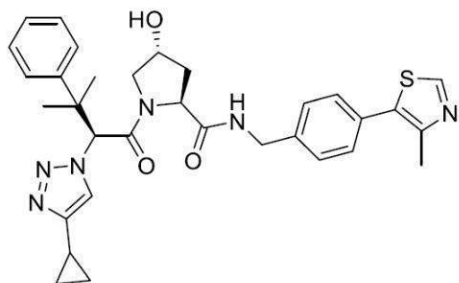
【化 1 5 5】



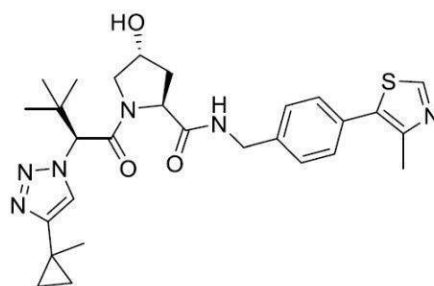
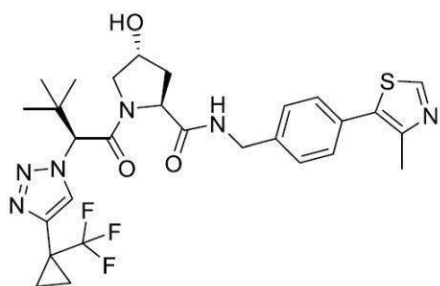
10



20



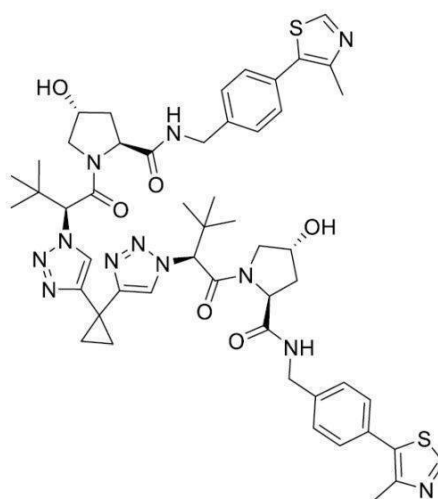
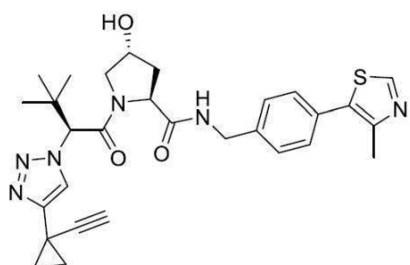
30



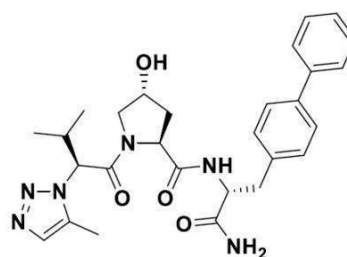
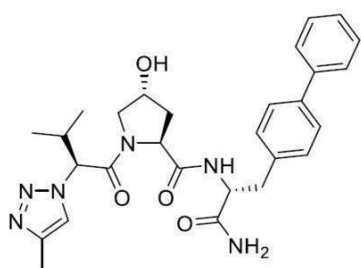
40

50

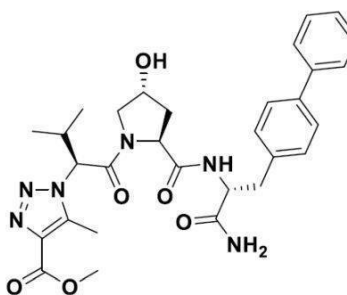
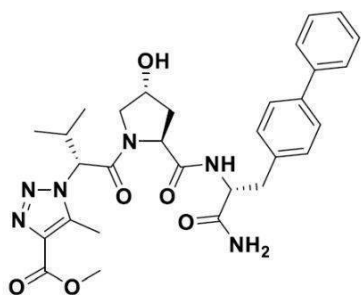
【化 1 5 6】



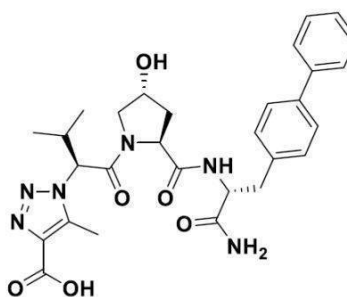
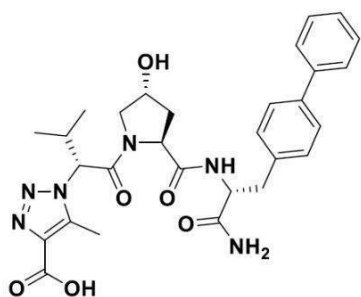
10



20



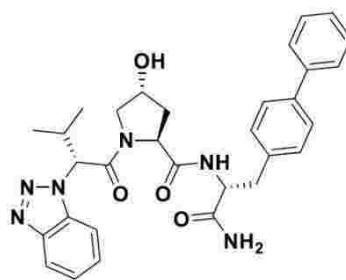
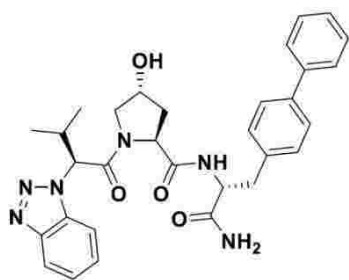
30



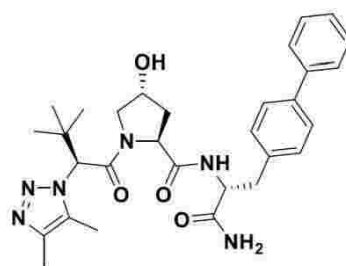
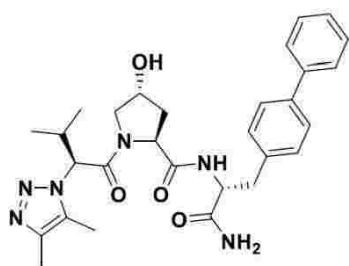
40

50

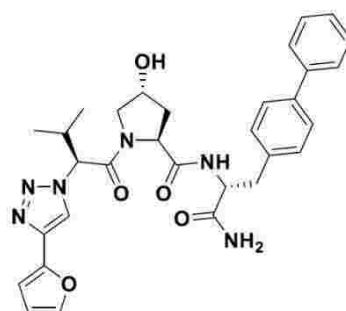
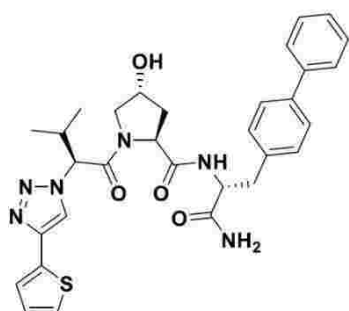
【化 1 5 7】



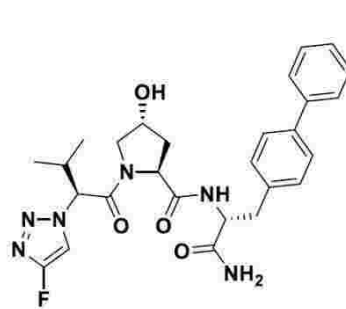
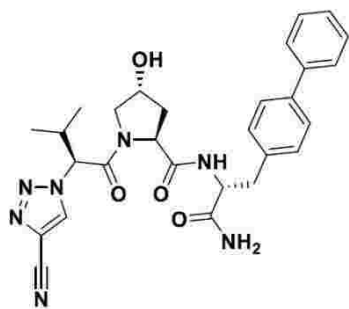
10



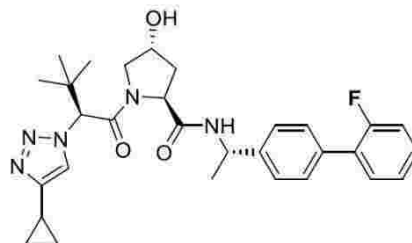
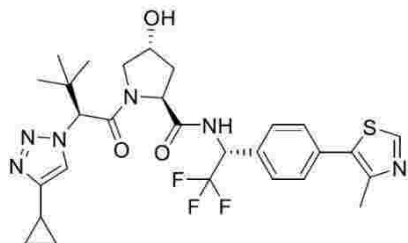
20



30

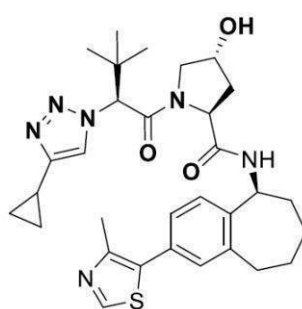
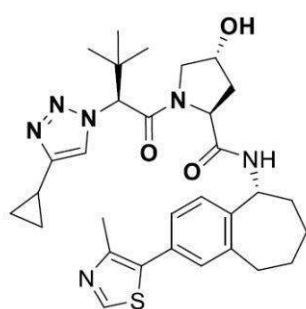
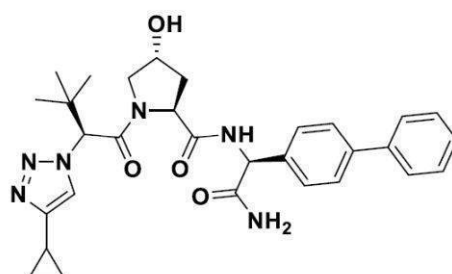
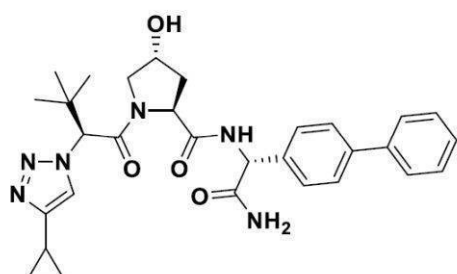
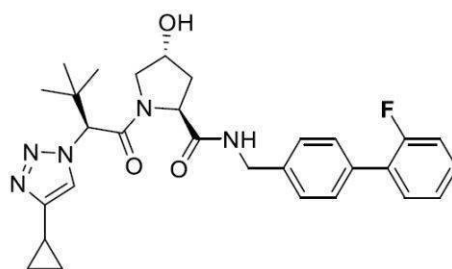
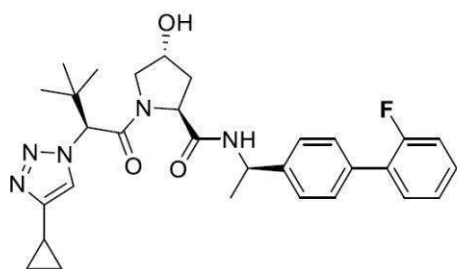


40

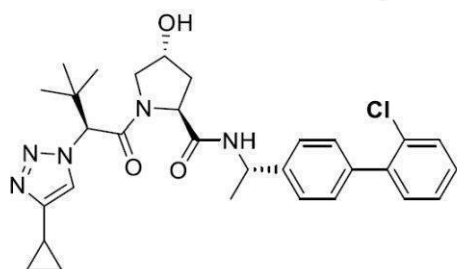


50

10



お　　よ　　び

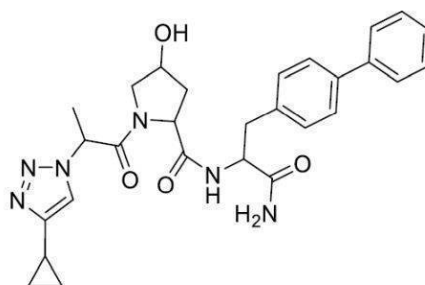
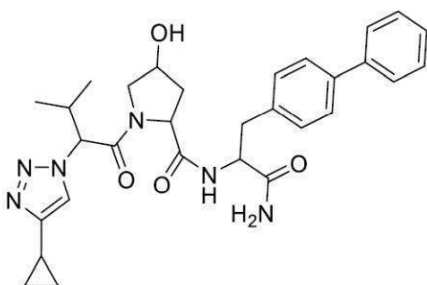


30

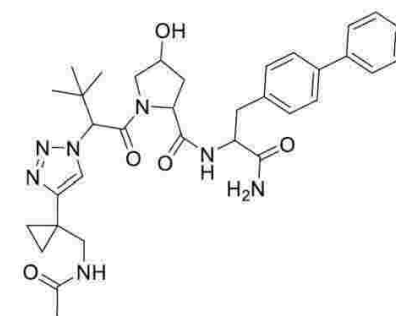
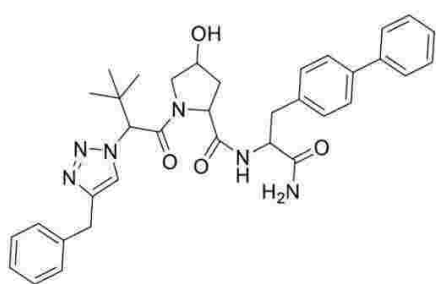
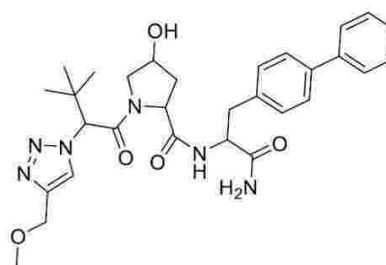
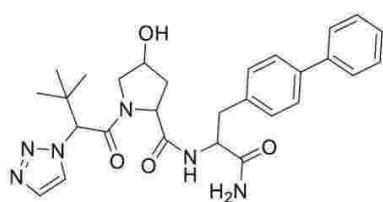
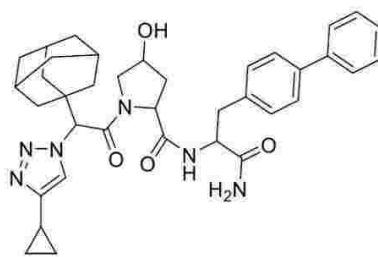
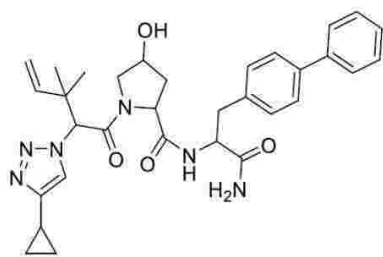
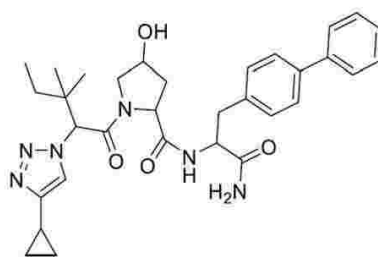
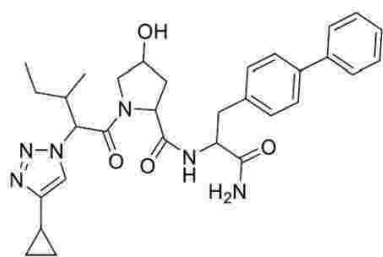
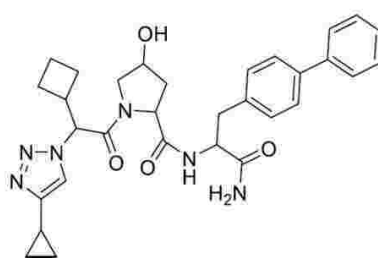
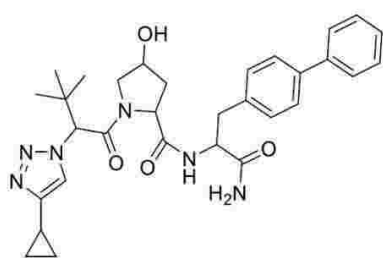
(項目 3 7)

前記化合物が、

40



【化 1 6 0】



10

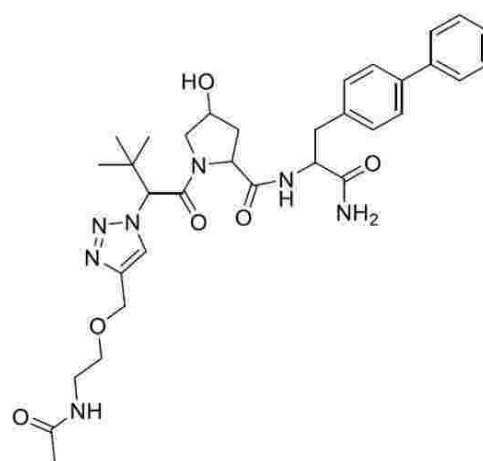
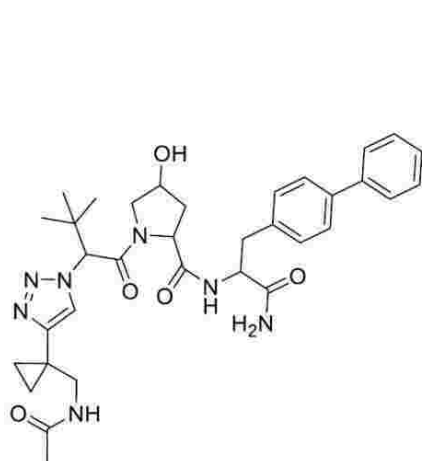
20

30

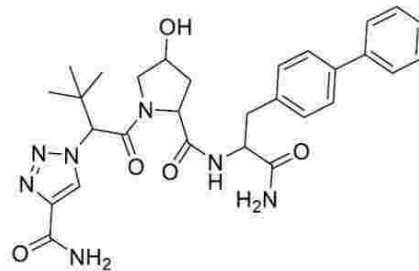
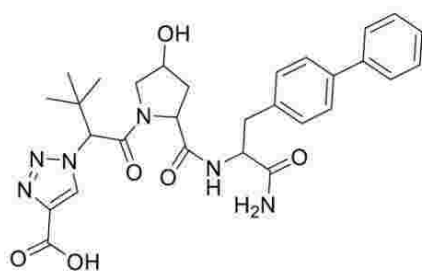
40

50

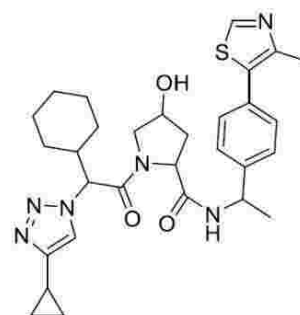
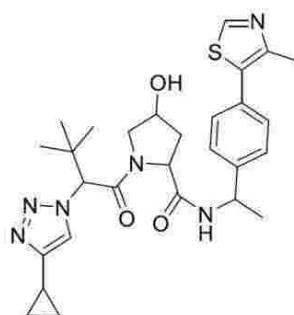
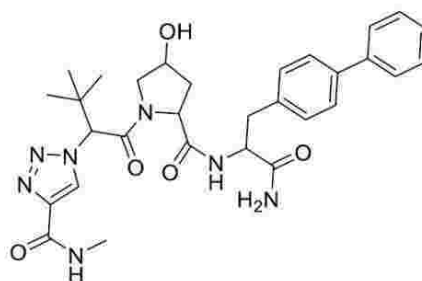
【化 1 6 1】



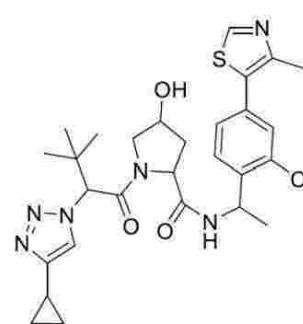
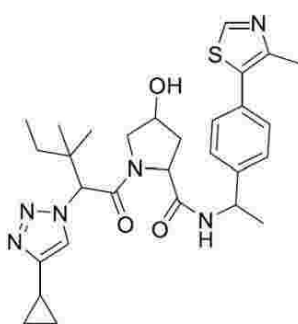
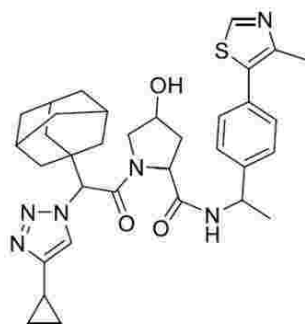
10



20



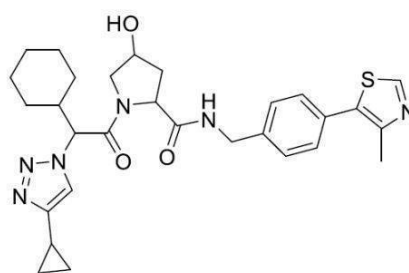
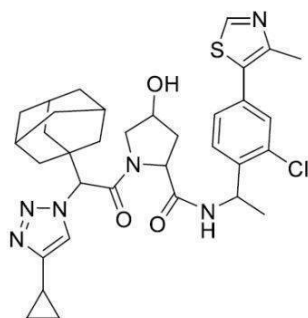
30



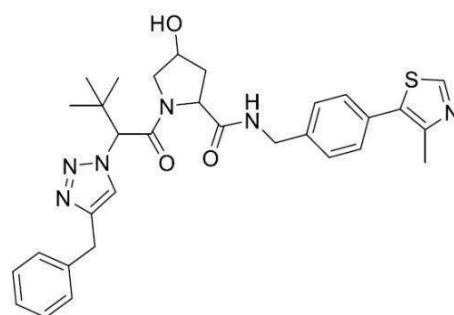
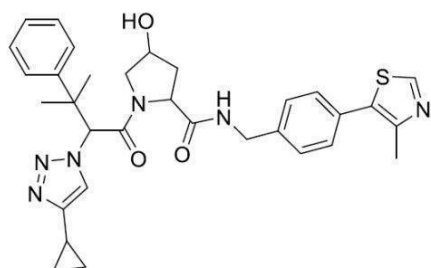
40

50

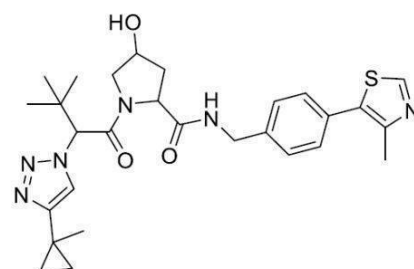
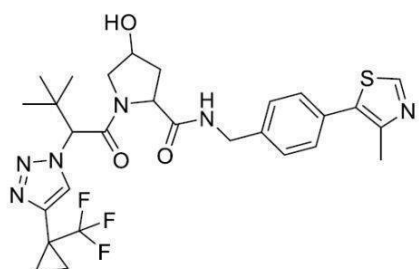
【化 1 6 2】



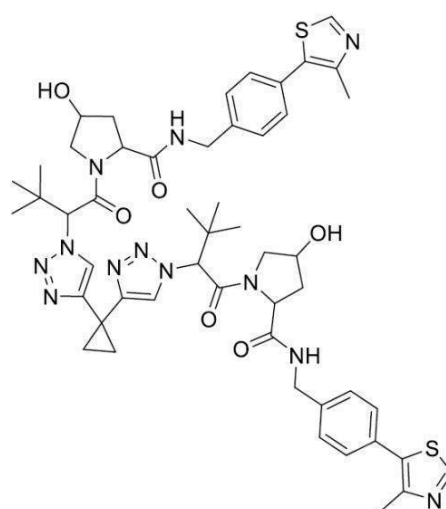
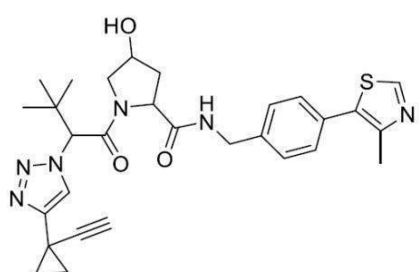
10



20

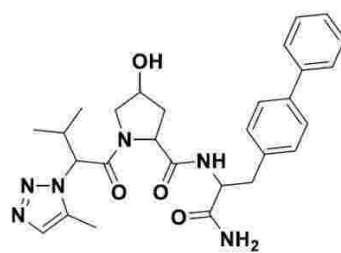


30

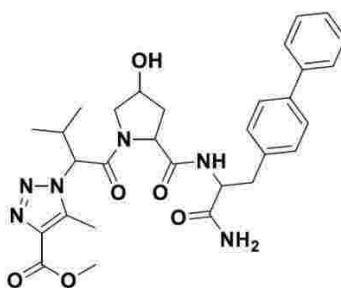
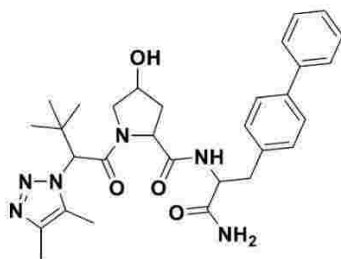
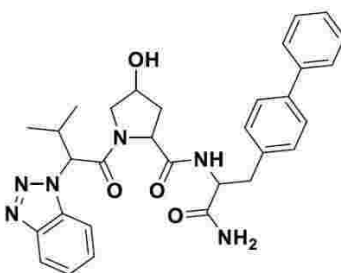
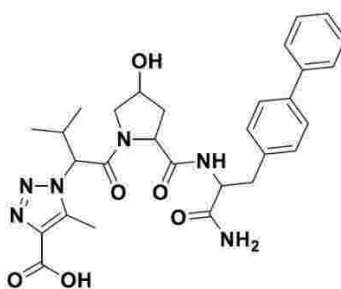


40

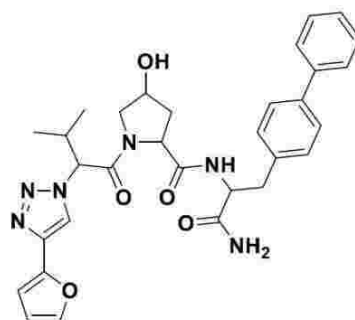
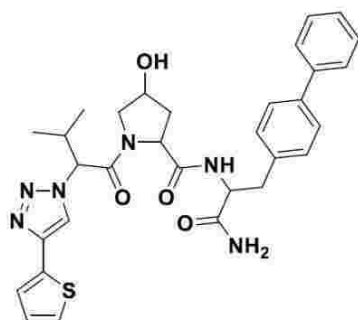
50



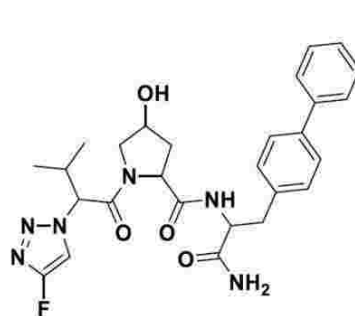
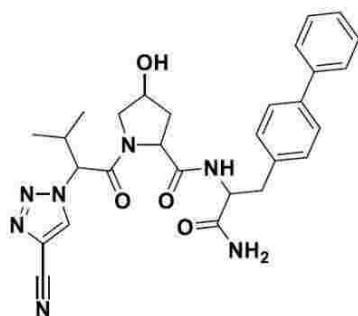
Chemical structure of compound 10: CC(C)C(=O)N1C(=O)C(O)N1C(=O)NC(=O)C(N)CCc2ccc(cc2)-c3ccccc3

CC(C)C(=O)N1C(=O)C(O)N1C(=O)NC(=O)C(N)CCc2ccc(cc2)-c3ccccc3C(=O)O

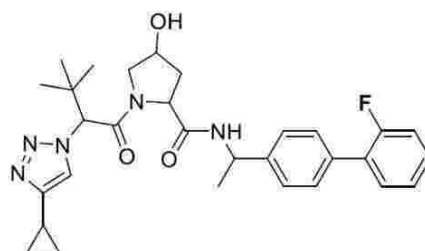
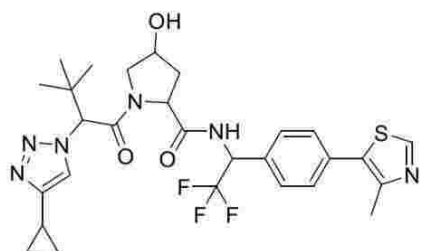
【化 1 6 4】



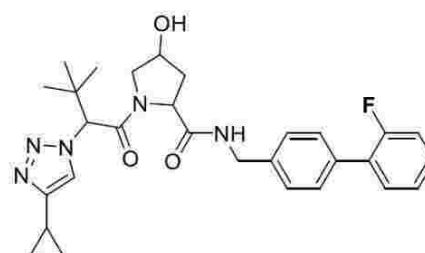
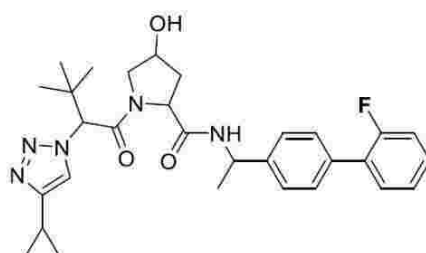
10



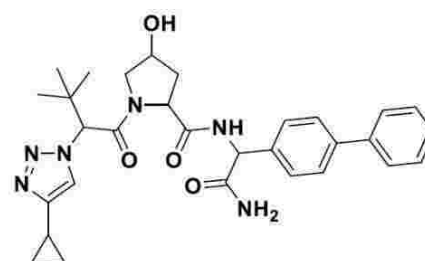
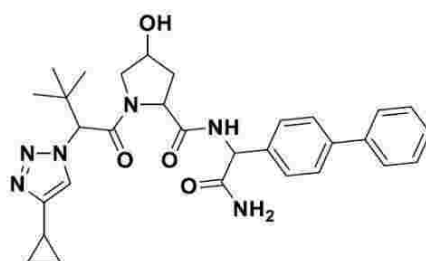
20



30

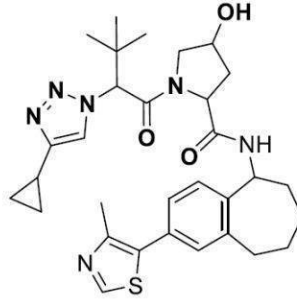
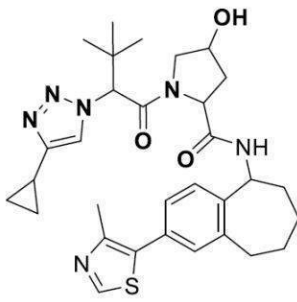


40



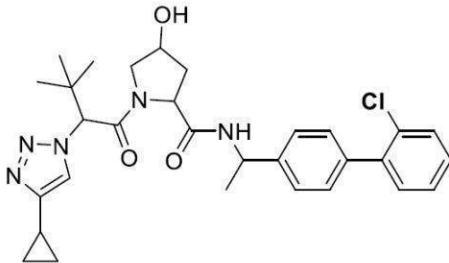
50

【化 1 6 5】



お よ び

10



、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩からなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

20

(項目 3 8)

項目 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩と、1 種以上の薬学的に許容され得る賦形剤とを含む、医薬組成物。

(項目 3 9)

追加の生物活性剤をさらに含む、項目 3 8 に記載の医薬組成物。

(項目 4 0)

細胞における VHL を調節する方法であって、有効量の項目 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩を含む組成物、あるいは項目 3 8 または項目 3 9 に記載の組成物に前記細胞を曝露することを含む、方法。

30

(項目 4 1)

細胞における VHL を阻害する方法であって、有効量の項目 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩を含む組成物、あるいは項目 3 8 または項目 3 9 に記載の組成物に前記細胞を曝露することを含む、方法。

(項目 4 2)

疾患、障害または状態の処置を必要とするヒトの疾患、障害または状態を処置する方法であって、有効量の項目 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは項目 3 8 または項目 3 9 に記載の組成物を、前記ヒトに投与することを含む、方法。

40

(項目 4 3)

前記疾患、障害または状態が、貧血である、項目 4 2 に記載の方法。

(項目 4 4)

前記貧血が、慢性貧血、または慢性腎臓疾患、透析、もしくはがん化学療法に関連する貧血、またはそれらの任意の組み合わせである、項目 4 3 に記載の方法。

(項目 4 5)

前記疾患、障害または状態が、虚血、脳卒中、または虚血中の心血管系への損傷、またはそれらの任意の組み合わせである、項目 4 2 に記載の方法。

50

(項目 4 6)

創傷治癒の促進を必要とするヒトにおいて創傷治癒を促進する方法であって、有効量の項目 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは項目 3 8 または項目 3 9 に記載の組成物を、前記ヒトに投与することを含む、方法。

(項目 4 7)

創傷治癒に続発する瘢痕化の軽減を必要とするヒトにおいて創傷治癒に続発する瘢痕化を軽減する方法であって、有効量の項目 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは項目 3 8 または項目 3 9 に記載の組成物を、前記ヒトに投与することを含む、方法。

10

(項目 4 8)

ヒトにおいて血管新生もしくは動脈形成またはその両方を増強する方法であって、有効量の項目 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは項目 3 8 または項目 3 9 に記載の組成物を、前記ヒトに投与することを含む、方法。

(項目 4 9)

前記血管新生もしくは動脈形成またはその両方の増強が、前記ヒトにおいて局所的に起こる、項目 4 8 に記載の方法。

(項目 5 0)

ヒトにおけるステント閉塞の可能性を低下させる方法であって、有効量の項目 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは項目 3 8 または項目 3 9 に記載の組成物を、前記ヒトに投与することを含む、方法。

20

(項目 5 1)

貧血の処置に使用するための医薬の製造における、項目 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは項目 3 8 または項目 3 9 に記載の組成物の使用。

(項目 5 2)

前記貧血が、慢性貧血、または慢性腎臓疾患、透析、もしくはがん化学療法に関連する貧血、またはそれらの任意の組み合わせである、項目 5 1 に記載の使用。

30

(項目 5 3)

虚血、脳卒中、または虚血中の心血管系への損傷、またはそれらの任意の組み合わせの処置に使用するための医薬の製造における、項目 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは項目 3 8 または項目 3 9 に記載の組成物の使用。

(項目 5 4)

創傷治癒の促進を必要とするヒトにおいて創傷治癒の促進に使用するための医薬の製造における、項目 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは項目 3 8 または項目 3 9 に記載の組成物の使用。

40

(項目 5 5)

創傷治癒に続発する瘢痕化の軽減を必要とするヒトにおいて創傷治癒に続発する瘢痕化の軽減に使用するための医薬の製造における、項目 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは項目 3 8 または項目 3 9 に記載の組成物の使用。

(項目 5 6)

血管新生もしくは動脈形成またはその両方の増強を必要とするヒトにおいて血管新生もしくは動脈形成またはその両方の増強に使用するための医薬の製造における、項目 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前

50

述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは項目 3 8 または項目 3 9 に記載の組成物の使用。

(項目 5 7)

前記血管新生もしくは動脈形成またはその両方の増強が、前記ヒトにおいて局所的に起こる、項目 5 6 に記載の使用。

(項目 5 8)

ステント閉塞の可能性の低下を必要とするヒトにおいてステント閉塞の可能性を低下させるのに使用するための医薬の製造における、項目 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは項目 3 8 または項目 3 9 に記載の組成物の使用。

(項目 5 9)

貧血の処置に使用するための、項目 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは項目 3 8 または項目 3 9 に記載の組成物。

(項目 6 0)

慢性貧血、または慢性腎臓疾患、透析、もしくはがん化学療法に関連する貧血、またはそれらの任意の組み合わせの処置に使用するための、項目 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは項目 3 8 または項目 3 9 に記載の組成物。

(項目 6 1)

虚血、脳卒中、または虚血中の心血管系への損傷、またはそれらの任意の組み合わせの処置に使用するための、項目 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは項目 3 8 または項目 3 9 に記載の組成物。

(項目 6 2)

創傷治癒の促進を必要とするヒトにおいて創傷治癒の促進に使用するための、項目 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは項目 3 8 または項目 3 9 に記載の組成物。

(項目 6 3)

創傷治癒に続発する瘢痕化の軽減を必要とするヒトにおいて創傷治癒に続発する瘢痕化の軽減に使用するための、項目 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは項目 3 8 または項目 3 9 に記載の組成物。

(項目 6 4)

血管新生もしくは動脈形成またはその両方の増強を必要とするヒトにおいて血管新生もしくは動脈形成またはその両方の増強に使用するための、項目 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは項目 3 8 または項目 3 9 に記載の組成物。

(項目 6 5)

ヒトにおいて血管新生もしくは動脈形成またはその両方の増強に使用するためのものであり、前記血管新生もしくは動脈形成またはその両方の増強が、前記ヒトにおいて局所的に起こる、項目 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは項目 3 8 または項目 3 9 に記載の組成物。

(項目 6 6)

ステント閉塞の可能性の低下を必要とするヒトにおいてステント閉塞の可能性を低下させるのに使用するための、項目 1 ～ 3 7 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは項目 3 8 または項目 3 9 に記載の組成物。

10

20

30

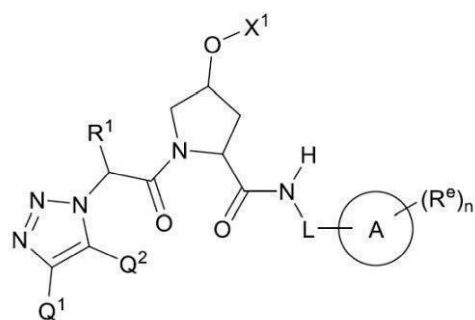
40

50

(項目 67)

式 (I) :

【化 166】



10

の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩を調製するための方法であって、式中、

X^1 は、各存在において独立して、H、 C_{1-12} アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルであり；

R^1 は、各存在において独立して、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルであり；

R^1 の前記 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{3-15} シクロアルキル、または3～15員ヘテロシクリルは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキル、 C_{6-20} アリール、 $-S(O)_2-C_{1-12}$ アルキル、または $-C(O)-C_{1-12}$ アルキルで置換されていてもよく；

20

Lは、各存在において独立して、存在しないか、または C_{1-12} アルキレンであり、Lの前記 C_{1-12} アルキレンは、独立して、1個以上の $R^{\pm}$ で置換されていてもよく、 $R^{\pm}$ は、 C_{1-12} アルキルまたは $-C(O)NH_2$ であり、 $R^{\pm}$ の前記 C_{1-12} アルキルは、1個以上のハロでさらに置換されていてもよく；

環Aは、各存在において独立して、 C_{6-20} アリールまたは C_{7-15} シクロアルキルであり；

R^e は、各存在において独立して、ハロ、 C_{6-20} アリール、または5～20員ヘテロアリールであり、ただし、少なくとも1個の R^e は、 C_{6-20} アリールまたは1個以上の環状硫黄原子を含む5～20員ヘテロアリールであり、 R^e の前記 C_{6-20} アリールまたは5～20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上の C_{1-12} アルキルまたはハロで置換されていてもよく；

30

nは、各存在において独立して、1、2、3、4または5であり；

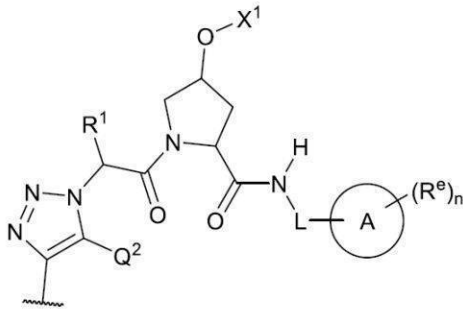
Q^1 および Q^2 は、互いに独立に、かつ各存在において独立して、H、ハロ、シアノ、 C_{1-12} アルキル、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、5～20員ヘテロアリール、 $-C(O)-O(R^a)$ 、または $-C(O)-N(R^b)(R^c)$ であり、 R^a 、 R^b および R^c が、それぞれ独立に、Hまたは C_{1-12} アルキルであり、

40

Q^1 または Q^2 の前記 C_{1-12} アルキルまたは C_{3-15} シクロアルキルは、独立して、1個以上の R^q で置換されていてもよく、 R^q は、 C_{1-12} アルキル、 C_{2-12} アルケニル、 C_{2-12} アルキニル、 C_{6-20} アリール、 C_{1-12} アルコキシ、または

50

【化 1 6 7】



10

であり、 R^4 の前記 C_{1-12} アルキルまたは C_{1-12} アルコキシは、独立して、1個以上のハロまたは $-NH-C(O)-C_{1-12}$ アルキルでさらに置換されていてもよく、または、 Q^1 および Q^2 は、それらが結合している原子と一緒に、 C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5～20員ヘテロアリールを形成し、

Q^1 および Q^2 によって形成された前記 C_{3-15} シクロアルキル、3～15員ヘテロシクリル、 C_{6-20} アリール、または5～20員ヘテロアリールは、独立して、1個以上の R^5 で置換されていてもよく、 R^5 は、OH、シアノ、ハロゲン、オキソ、 $-NH_2$ 、 $-NO_2$ 、 $-CHO$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-SO_2C_{1-12}$ アルキル、 $-SO_2NH_2$ 、または C_{1-12} アルキルであり、 R^5 の前記 C_{1-12} アルキルは、1個以上のハロ、シアノ、またはOHでさらに置換されていてもよい、方法。

20

(項目 6 8)

項目 6 7 に記載の方法によって調製される、化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩。

(項目 6 9)

式 (I I) :

$[A] - [B] - [C]$ (I I)

のヘテロ二官能性化合物であって、式中、

$[A]$ は、項目 1 に記載の VHL リガンドの部分であり；

$[B]$ は、リンカー部分であり；

$[C]$ は、タンパク質結合部分である、ヘテロ二官能性化合物。

30

(項目 7 0)

標的タンパク質を分解するために、項目 6 9 に記載のヘテロ二官能性化合物を使用する方法。

(項目 7 1)

上述の本明細書に記載されるとおりの発明。

(項目 7 2)

過剰増殖性障害の処置に使用するための、項目 1～37 のいずれか一項に記載の化合物、またはその立体異性体もしくは互変異性体、または前述のいずれかの薬学的に許容され得る塩、あるいは項目 38 または項目 39 に記載の組成物。

40

(項目 7 3)

前記過剰増殖性障害ががんである、項目 7 2 に記載の化合物。

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	13/12
A 6 1 P	17/02 (2006.01)	A 6 1 P	9/10
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00
A 6 1 K	31/4192(2006.01)	A 6 1 P	17/02
A 6 1 K	45/00 (2006.01)	A 6 1 P	35/00
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	A 6 1 K	31/4192
A 6 1 K	31/427(2006.01)	A 6 1 K	45/00
C 0 7 D	409/14 (2006.01)	C 0 7 D	417/14
C 0 7 D	405/14 (2006.01)	A 6 1 K	31/427
		C 0 7 D	409/14
		C 0 7 D	405/14

(54)【発明の名称】 ジル) ピロリジンE-2-カルボキサミド誘導体

(72)発明者 ファーマン, ジェイコブ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウ
エイ 1, ジェネンテック, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ウー, ハオ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウ
エイ 1, ジェネンテック, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 フェアブラザー, ウェイン ジェイ.

アメリカ合衆国 カリフォルニア 94080, サウス サンフランシスコ, ディーエヌエー ウ
エイ 1, ジェネンテック, インコーポレイテッド 気付

審査官 奥谷 暢子

(56)参考文献 国際公開第2013/106646 (WO, A1)

特表2015-508414 (JP, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C 0 7 D

A 6 1 P

A 6 1 K

CAplus/REGISTRY (STN)