

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-507958

(P2022-507958A)

(43)公表日 令和4年1月18日(2022.1.18)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 K	7/02 (2006.01)	C 0 7 K	7/02	4 C 0 8 4	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	4 H 0 4 5
A 6 1 P	3/06 (2006.01)	A 6 1 P	3/06		
A 6 1 P	9/10 (2006.01)	A 6 1 P	9/10		
A 6 1 P	9/00 (2006.01)	A 6 1 P	9/00		
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全486頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-529268(P2021-529268)		(71)出願人	504389991	
(86)(22)出願日	令和1年11月26日(2019.11.26)			ノバルティス アーゲー	
(85)翻訳文提出日	令和3年7月15日(2021.7.15)			スイス国 バーゼル リヒトシュトラッセ	
(86)国際出願番号	PCT/IB2019/060200			3 5	
(87)国際公開番号	WO2020/110008		(74)代理人	100092783	
(87)国際公開日	令和2年6月4日(2020.6.4)			弁理士 小林 浩	
(31)優先権主張番号	62/772,029		(74)代理人	100095360	
(32)優先日	平成30年11月27日(2018.11.27)			弁理士 片山 英二	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)		(74)代理人	100120134	
(31)優先権主張番号	62/925,108			弁理士 大森 規雄	
(32)優先日	令和1年10月23日(2019.10.23)		(74)代理人	100194423	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)			弁理士 植竹 友紀子	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA		(74)代理人	100104282	
	最終頁に続く			弁理士 鈴木 康仁	
			(72)発明者	ベッカー, クリストファー	
				最終頁に続く	

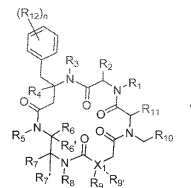
(54)【発明の名称】 代謝障害の治療用のプロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン9型 (P C S K 9) 阻害薬としての環状四量体化合物

(57)【要約】

本開示は、式 (I) :

【化1】

又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、N-オキシド、若しくは互変異性体〔式中、X₁、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₆′、R₇、R₇′、R₈、R₉、R₉′、X₁₀、X₁₁、X₁₂、及びnは本明細書に記載される〕を有する、コレステロール脂質代謝、及びP C S K 9が役割を果たす他の疾患の治療において有用なP C S K 9阻害薬に関する。

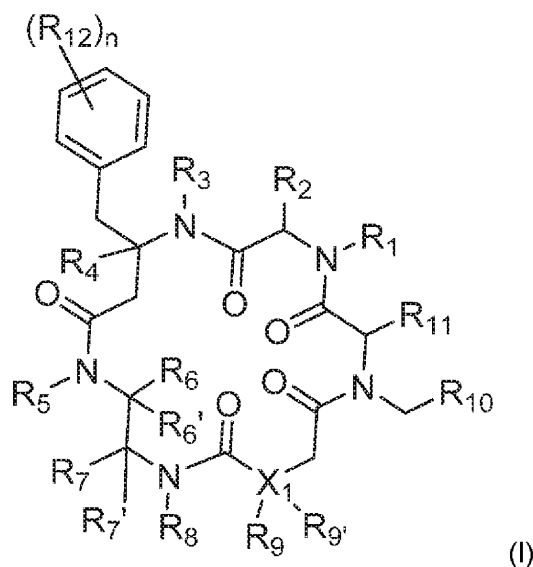


【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



【式中：

 X_1 は、C 又は N であり；

R_1 は、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、又は ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルであるか；又は R_1 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に、 $= (O)$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、及び ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルから各々が独立に選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成し；

R_2 は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) ヒドロキシアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、又は N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリルであり、ここで前記アルキルは、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルコキシ、 $-C(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OC(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{18}$ 、($C_6 \sim C_{10}$) アリール、並びに N、O、及び S から選択される 1 ～ 4 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロアリールから各々が独立に選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されており；

R_3 、 R_4 、及び R_5 は、各々独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、又は ($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルであり；

R_6 、 R_6' 、 R_7 、及び R_7' は、各々独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) ヒドロキシアルキル、 $-C(O)OH$ 、又は $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、($C_1 \sim C_6$) ヒドロキシアルキルであり、ここで前記アルキルは、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{18}$ 、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、並びに N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されているか；又は

R_6 及び R_7 は、それらが結合している炭素原子と一緒に、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリル環を形成するか；又は

R_7 及び R_7' は、それらが結合している炭素原子と一緒に、($C_3 \sim C_7$) シク

ロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成するか；又は

R₇及びR₉は、それらが結合している原子と一緒に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、及び＝(O)から各々が独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R₈は、H又は(C₁～C₆)アルキルであり；

R₉及びR₉は、各々独立に、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₂～C₆)ハロアルケニル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここで前記アルキルは任意選択により1つ以上のR₂で置換されており；又はX₁がNであるときR₉は存在しないか；又は

R₉及びR₉は、それらが結合している炭素原子と一緒に、(C₃～C₇)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成するか；又は

R₇及びR₉は、それらが結合している原子と一緒に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、及び＝(O)から各々が独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R₁₀は、(C₆～C₁₀)アリール、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリール、(C₃～C₇)シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここで前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルは－OR₁₃又は－NR₂₃R₁₃で置換されており、及び任意選択により1つ以上のR₁₄で置換されており；

R₁₁は、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、又は(C₁～C₆)ヒドロキシアルキルであり、ここで前記アルキルは任意選択により1つ以上のR₁₅で置換されているか；又は

R₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、＝(O)、(C₁～C₆)アルキル、及び(C₁～C₆)ハロアルキルから各々が独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R₁₂は、ハロゲン、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、－OH、又はCNであり；

R₁₃は、(C₆～C₁₀)アリール又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールであり、ここで前記アリール及びヘテロアリールはR₁₆で置換されており、及び任意選択により1つ以上のR₁₆で置換されており；

各R₁₄は、出現毎に独立に、ハロゲン、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、オキソ、－OH、又はCNであるか；又は

R₁₀がシクロアルキル又はヘテロシクリルであるとき、2つのR₁₄は一緒になって、同じ炭素原子に結合しているとき、＝(O)と一緒に形成し；

各R₁₅は、出現毎に独立に、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、－C(O)R₁₉、－S(O)_q(C₁～C₆)アルキル、－C(O)OH、－C(O)O(C₁～C₆)アルキル、－OC(O)(C₁～C₆)アルキル、－NR₁₇R₁₈、－C(O)NR₁₇R₁₈、－NR₁₇C(O)R₂₀、－NR₁₇C(O)OR₁₈、(C₃～C₇)シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここで前記シクロアルキル及びヘテロシクリルは任意選択により1つ以上のR₂₁で置換されており；

10

20

30

40

50

R₁₆は、 $-C(O)NR_{31}R_{32}$ 、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリアル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロアリアルであり、ここで前記アリアル及びヘテロアリアルは任意選択により1つ以上のR₂₆で置換されており；
各R₁₆は、出現毎に独立に、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $-OH$ 、又はCNであるか；又は

R₁₆及びR₁₆は、それらが結合している原子と一緒に、 $=O$ 及びR₃₄から独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されている5員～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R₁₇及びR₁₈は、各々独立に、Hであるか、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ及び $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキルから各々が独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

R₁₉は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここで前記シクロアルキル及びヘテロシクリルは任意選択により1つ以上のR₂₂で置換されており；

R₂₀は、 $-(CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2ONH_2$ 、 $-(CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2ONH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は1つ以上の $-NR_{23}C(O)R_{24}$ で任意選択により置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

各R₂₁は、出現毎に独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $=O$ 、又は $-OH$ であり；

各R₂₂は、出現毎に独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、ハロゲン、又は $-OH$ であるか；又は

2つのR₂₂は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒に、 $(C_3 \sim C_7)$ スピロシクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員スピロヘテロシクリル環を形成し；

R₂₃は、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

R₂₄は、Hであるか、又は1つ以上のR₂₅で任意選択により置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

各R₂₅は、出現毎に独立に、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～10員単環式若しくは二環式ヘテロシクリルであり、ここで前記シクロアルキル及びヘテロシクリルは、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、及び $=O$ から各々が独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されており；

各R₂₆は、出現毎に独立に、1つ以上のR₂₉で任意選択により置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-NR_{31}R_{32}$ 、 $-C(O)NR_{31}R_{32}$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリアル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリアルであり、ここで前記シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル及びヘテロアリアルは、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-N((C_1 \sim C_6)アルキル)_2$ 、 $-N(H)(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $-N((C_1 \sim C_6)ハロアルキル)_2$ 、ハロゲン、及び $-OH$ から各々が独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されているか；又は

2つのR₂₆は、隣接原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒に、1つ以上のR₃₃で任意選択により置換されている $(C_3 \sim C_7)$ カルボシクリル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成し；

10

20

30

40

50

各 R₂₇ は、出現毎に独立に、CN、(C₆～C₁₀)アリール、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロアリール、(C₃～C₇)シクロアルキル、又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリルであり、ここで前記アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルは任意選択により 1 つ以上の R₂₈ で置換されており；

各 R₂₈ は、出現毎に独立に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、ハロゲン、オキソ、又は CN であるか；又は

R₂₇ がシクロアルキル又はヘテロシクリルであるとき、2 つの R₂₈ は、それらが結合している原子と一緒にあって (C₄～C₇)シクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリル環を形成するか；又は

R₂₇ がシクロアルキル又はヘテロシクリルであるとき、2 つの R₂₈ は一緒にあって、同じ炭素原子に結合しているとき、= (O) を一緒にあって形成し；

各 R₂₉ は、出現毎に独立に、-NR₃₁R₃₂ であるか、又は 1 つ以上の R₃₀ で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリルであり；

各 R₃₀ は、出現毎に独立に、-OH、ハロゲン、(C₁～C₆)アルキル、又は (C₁～C₆)ハロアルキルであるか；又は

2 つの R₃₀ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって (C₃～C₇)スピロシクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員スピロヘテロシクリル環を形成し；

R₃₁ 及び R₃₂ は、各々独立に、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリルであり、ここで前記アルキルは任意選択により 1 つ以上の D で置換されており、及び前記シクロアルキル及びヘテロシクリルは、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、及び -OH から各々が独立に選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されており；

各 R₃₃ は、出現毎に独立に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、又は -C(O)R であり、ここで R は、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリル、又は 1 つ以上の (C₁～C₆)アルコキシで任意選択により置換されている (C₁～C₆)アルキルであるか；又は

2 つの R₃₃ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって (C₃～C₇)スピロシクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員スピロヘテロシクリル環を形成し；

各 R₃₄ は、出現毎に独立に、(C₃～C₇)シクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 4 員～10 員単環式若しくは二環式ヘテロシクリルであり、ここで前記シクロアルキル及びヘテロシクリルは、(C₃～C₇)シクロアルキル並びに N、O、及び S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 4 員～10 員単環式又は二環式ヘテロシクリルから各々が独立に選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されている (C₁～C₆)アルキルで任意選択により置換されており；

m は、1～13 であり；

n は、1、2、3、又は 4 であり；及び

q は、0、1、又は 2 である；

又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 2】

X₁ が C である、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R₁ が H 又は (C₁～C₆)アルキルであるか；又は R₁ 及び R₁₁ が、それらが結合している原子と一緒にあって、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及び S

10

20

30

40

50

から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員 ～ 7 員ヘテロシクリル環を形成する、請求項 1 又は 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R₁ が H である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 5】

R₁ 及び R₁₁ が、それらが結合している原子と一緒にあって、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員 ～ 7 員ヘテロシクリル環を形成する、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 6】

R₃ が、H 又は (C₁ ～ C₆) アルキルである、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の化合物。 10

【請求項 7】

R₃ が、H 又はメチルである、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 8】

R₄ が H である、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 9】

R₅ が H である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 10】

R₆ が、H 又は (C₁ ～ C₆) アルキルである、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の化合物。 20

【請求項 11】

R₆ が、H 又はメチルである、請求項 1 ～ 10 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 12】

R₆ が、H 又は (C₁ ～ C₆) アルキルである、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 13】

R₆ が、H 又はメチルである、請求項 1 ～ 12 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 14】

R₇ が H 又は (C₁ ～ C₆) アルキルである、請求項 1 ～ 13 のいずれか一項に記載の化合物。 30

【請求項 15】

R₇ が H である、請求項 1 ～ 14 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 16】

R₈ が (C₁ ～ C₆) アルキルである、請求項 1 ～ 15 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 17】

R₈ がメチルである、請求項 1 ～ 16 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 18】

R₁₂ がハロゲンである、請求項 1 ～ 17 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 19】

R₁₂ がクロロ又はフルオロである、請求項 1 ～ 18 のいずれか一項に記載の化合物。 40

【請求項 20】

n が 1 である、請求項 1 ～ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

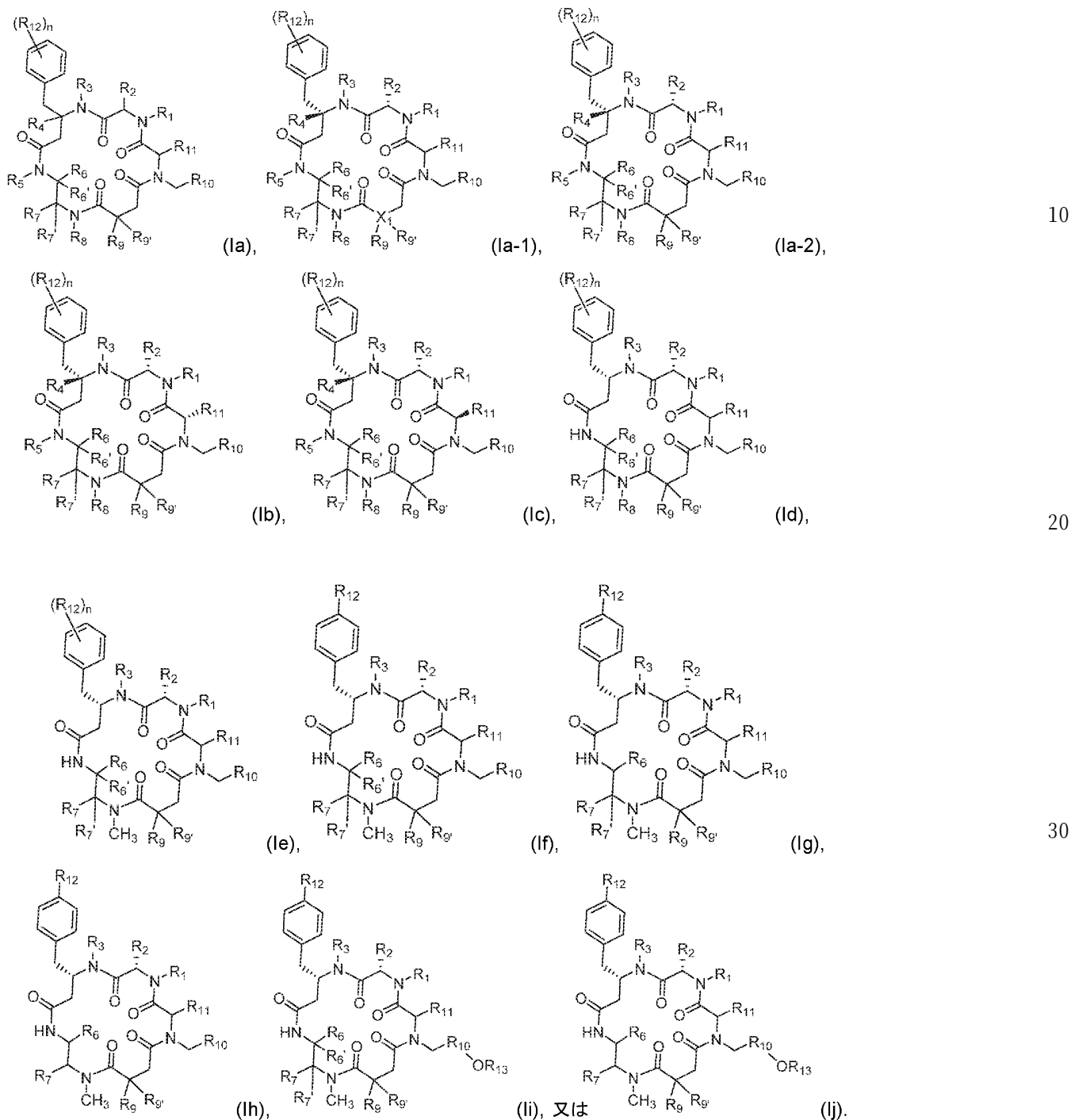
【請求項 21】

n が 2 である、請求項 1 ～ 19 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 22】

式 (I a)、式 (I a-1)、式 (I a-2)、式 (I b)、式 (I c)、式 (I d)、式 (I e)、式 (I f)、式 (I g)、式 (I h)、(I i)、又は式 (I j) :

【化 2】



を有する、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 2 3】

R 1 0 が、-OR 1 3 で置換されている、且つ任意選択により 1 ~ 3 個の R 1 4 で置換されているフェニルである、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 4】

R 1 0 が、-OR 1 3 で置換されている、且つ任意選択により 1 ~ 3 個の R 1 4 で置換されているピリジニル又はピリジノンである、請求項 1 ~ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 5】

R 1 3 が、R 1 6 で置換されている及び任意選択により 1 ～ 3 個の R 1 6 で置換されているフェニルである、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 6】

R 1 3 が、R 1 6 で置換されている及び任意選択により 1 ～ 3 個の R 1 6 でピリジニルである、請求項 1 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項 2 7】

(4 S, 7 S, 1 0 S, 1 4 R, 1 6 a S, 2 0 a S) - 1 4 - ((1 H - ピラゾール - 1 - イル) メチル) - 1 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 1 0, 1 6 - トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 1 1, 1 4] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 1 2, 1 5 (3 H) - ペンタオン ;

10

(4 S, 7 S, 1 0 S, 1 4 R, 1 6 a S, 2 0 a S) - 1 4 - ベンジル - 1 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 1 6 - ジメチル - 1 0 - (2 - (メチルアミノ) エチル) ヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 1 1, 1 4] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 1 2, 1 5 (3 H) - ペンタオン ;

tert - ブチル (3 - ((2 S, 5 S, 8 S, 1 3 S, 1 6 R) - 1 6 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 7, 1 3, 1 4 - トリメチル - 3, 6, 1 0, 1 5, 1 8 - ペンタオキソ - 1, 4, 7, 1 1, 1 4 - ペンタアザシクロオクタデカン - 2 - イル) プロピル) カルバメート

20

(2 S, 5 S, 8 S, 1 3 S, 1 6 R) - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 1 3 - (シクロプロピルメチル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 1 4, 1 6 - テトラメチル - 1, 4, 7, 1 1, 1 4 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 1 0, 1 5, 1 8 - ペンタオン ;

(2 S, 5 S, 8 S, 1 3 S, 1 6 R) - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (1 - メチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエトキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 1 3, 1 4, 1 6 - ペンタメチル - 1, 4, 7, 1 1, 1 4 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 1 0, 1 5, 1 8 - ペンタオン ;

30

(4 S, 7 S, 1 0 R, 1 4 R, 1 6 a S, 2 0 a S) - 1 4 - ベンジル - 1 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7, 1 0 - ビス (メトキシメチル) - 5, 1 6 - ジメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 1 1, 1 4] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 1 2, 1 5 (3 H) - ペンタオン ;

40

(2 S, 5 S, 8 S, 1 3 S, 1 6 R) - 1 6 - ベンジル - 8 - (4 - クロロベンジル) - 1 - (2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 1 3, 1 4 - テトラメチル - 1, 4, 7, 1 1, 1 4 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 1 0, 1 5, 1 8 - ペンタオン ;

tert - ブチル 3 - ((2 S, 5 S, 8 S, 1 3 S, 1 6 R) - 1 6 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 7, 1 3, 1 4 - トリメチル - 3, 6, 1 0, 1 5, 1 8 - ペンタオキソ - 1, 4, 7, 1 1, 1 4 - ペンタアザシクロオクタデカン - 2 - イル) プロパノエ

50

ート；

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロ ベンジル) - 2 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (メトキシメチル) - 7, 13, 14 - トリメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン；

(2 R, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロ ベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン；

(2 S, 5 S, 10 S, 13 R, 17 S) - 13 - ベンジル - 16 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 5 - (4 - クロロ ベンジル) - 2 - (メトキシメチル) - 4, 10, 11 - トリメチル - 1, 4, 8, 11, 16 - ペンタアザビシクロ [15. 2. 1] イコサン - 3, 7, 12, 15, 19, 20 - ヘキサオン；

(4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a R, 20 a S) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (1 - メチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4 - クロロ ベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチルテトラデカヒドロ - 1 H - ピラノ [3, 4 - l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3 H) - ペンタオン；

(4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 14 - ベンジル - 4 - (4 - クロロ ベンジル) - 11 - (4 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) - 2 - フルオロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3 H) - ペンタオン；

(4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 11 - (2 - (4 - (2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) - 4 - クロロ ベンジル) - 14 - ベンジル - 4 - (4 - クロロ ベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3 H) - ペンタオン；

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロ ベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 7, 13, 14 - トリメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン；

(4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4 - クロロ ベンジル) - 14 - (イソオキサゾール - 3 - イルメチル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3 H) - ペンタオン；

(4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (5 - メチル - 4 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4 - クロロ ベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3 H) - ペン

10

20

30

40

50

タオン；

(4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4 - クロロ ベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 16 - ジメチル - 10 - (2 - モルホリノ - 2 - オキソエチル) ヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3 H) - ペンタオン；

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロ ベンジル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン；

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (1 - メチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロ ベンジル) - 16 - (2, 4 - ジフルオロ ベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン；

(4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 11 - (2 - (4 - (2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタン - 6 - イルメチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) - 4 - エチル ベンジル) - 14 - ベンジル - 4 - (4 - クロロ ベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3 H) - ペンタオン；

(2 S, 5 R, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (1 - メチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロ ベンジル) - 5 - (フルオロメチル) - 2, 13, 14 - トリメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン；

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 8 - (4 - クロロ ベンジル) - 1 - (4 - エチル - 2 - (4 - (1 - メチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 2 - (2 - フルオロエチル) - 5 - (メトキシメチル) - 7, 13, 14 - トリメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン；

(2 S, 5 S, 8 S, 13 R, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロ ベンジル) - 5, 13 - ビス (メトキシメチル) - 2, 7, 14 - トリメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン；

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (1 - メチル - 2 - (1 - メチルピロリジン - 2 - イル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロ ベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン；

(4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4 - クロロ ベンジル) - 10 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 16 - ジメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3 H) - ペンタオン；

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4

10

20

30

40

50

－（１－メチル－２－（ペンタ－１－イン－１－イル）－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェノキシ）ベンジル）－８－（４－クロロベンジル）－５－（メトキシメチル）－２， 7， 13， 14－テトラメチル－１， 4， 7， 11， 14－ペンタアザシクロオクタデカン－３， 6， 10， 15， 18－ペンタオン；

（２Ｓ， ５Ｓ， ８Ｓ， 13Ｓ， 16Ｒ）－１６－ベンジル－１－（４－クロロ－２－（４－（２－（ジメチルアミノ）メチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェノキシ）ベンジル）－８－（４－クロロベンジル）－２， 7， 13， 14－テトラメチル－５－（オキセタン－３－イル）－１， 4， 7， 11， 14－ペンタアザシクロオクタデカン－３， 6， 10， 15， 18－ペンタオン；

（２Ｓ， ５Ｓ， ８Ｓ， 12Ｓ， 16Ｒ）－１６－ベンジル－１－（４－クロロ－２－（４－（２－（ジメチルアミノ）メチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェノキシ）ベンジル）－８－（４－クロロベンジル）－５－（メトキシメチル）－２， 7， 12， 14－テトラメチル－１， 4， 7， 11， 14－ペンタアザシクロオクタデカン－３， 6， 10， 15， 18－ペンタオン；

（２Ｓ， ５Ｓ， ８Ｓ， 13Ｓ， 16Ｒ）－１－（４－クロロ－２－（４－（２－（ジメチルアミノ）メチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェノキシ）ベンジル）－８－（４－クロロベンジル）－５－（メトキシメチル）－２， 7， 13， 14－テトラメチル－１６－（２， 3， 4－トリフルオロベンジル）－１， 4， 7， 11， 14－ペンタアザシクロオクタデカン－３， 6， 10， 15， 18－ペンタオン；

（２Ｓ， ５Ｓ， ８Ｓ， 13Ｓ， 16Ｒ）－１６－ベンジル－１－（４－クロロ－２－フルオロ－６－（４－（１－メチル－２－（ピロリジン－１－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェノキシ）ベンジル）－８－（４－クロロベンジル）－５－（メトキシメチル）－２， 7， 13， 14－テトラメチル－１， 4， 7， 11， 14－ペンタアザシクロオクタデカン－３， 6， 10， 15， 18－ペンタオン；

（２Ｓ， ５Ｓ， ８Ｓ， 13Ｓ， 16Ｒ）－１６－ベンジル－８－（４－クロロベンジル）－１－（２－（４－（２－（ジメチルアミノ）メチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェノキシ）－４－（トリフルオロメトキシ）ベンジル）－５－（メトキシメチル）－２， 7， 13， 14－テトラメチル－１， 4， 7， 11， 14－ペンタアザシクロオクタデカン－３， 6， 10， 15， 18－ペンタオン；

（２Ｓ， ５Ｓ， ８Ｓ， 13Ｓ， 16Ｒ）－１６－ベンジル－１－（４－クロロ－２－（４－（５－（４－（２－フルオロエチル）アミノ）シクロヘキシル）ピリジン－３－イル）フェノキシ）ベンジル）－８－（４－クロロベンジル）－５－（メトキシメチル）－２， 7， 13， 14－テトラメチル－１， 4， 7， 11， 14－ペンタアザシクロオクタデカン－３， 6， 10， 15， 18－ペンタオン；

（２Ｓ， ５Ｓ， ８Ｓ， 13Ｓ， 16Ｒ）－１６－ベンジル－１－（４－クロロ－２－（４－（２－（ジメチルアミノ）メチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェノキシ）ベンジル）－８－（４－クロロベンジル）－５－（メトキシメチル）－７， 13， 14－トリメチル－２－（２， 2， 2－トリフルオロエチル）－１， 4， 7， 11， 14－ペンタアザシクロオクタデカン－３， 6， 10， 15， 18－ペンタオン；

（２Ｓ， ５Ｓ， ８Ｓ， 13Ｓ， 16Ｒ）－１６－ベンジル－１－（４－クロロ－２－（４－（２－（ジメチルアミノ）メチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェノキシ）ベンジル）－８－（４－クロロベンジル）－５－（メトキシメチル）－７， 13， 14－トリメチル－２－（２－モルホリノ－２－オキソエチル）－１， 4， 7， 11， 14－ペンタアザシクロオクタデカン－３， 6， 10， 15， 18－ペンタオン；

（４Ｓ， 7Ｓ， 10Ｓ， 16aＳ， 20aＳ）－１１－（４－クロロ－２－（４－（２－（ジメチルアミノ）メチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェノキシ）－６－（２， 2， 2－トリフルオロエトキシ）ベンジル）－４－（４－クロロベンジル）－７－（メトキシメチル）－５， 10， 16－トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [1] [1， 4， 7， 11， 14] ペンタアザシクロオクタデシン－２， 6， 9， 12， 15（３Ｈ）－ペンタオン；

10

20

30

40

50

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 S) - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 16 - (ペンタン - 3 - イル) - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(4 S, 7 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 14 - ベンジル - 4 - (4 - クロロベンジル) - 11 - (2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) - 4, 6 - ジフルオロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3 H) - ペンタオン;

10

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 8 - (4 - クロロベンジル) - 1 - (4 - (ジフルオロメチル) - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (1 - メチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 13 - (4 - (ジメチルアミノ)ブチル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 14 - トリメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

20

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - アリル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 16 - (5 - フルオロピリジン - 2 - イル)メチル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

30

tert - ブチル 3 - ((4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 16 - ジメチル - 2, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキソドコサヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 10 - イル) プロパノエート;

(4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 14 - ベンジル - 4 - (4 - クロロベンジル) - 11 - (2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) - 4 - フルオロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3 H) - ペンタオン;

40

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (2 - (4 - (2 - (ビス(メチル - d3)アミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) - 4 - クロロベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 2 - エチル - 5 - (メトキシメチル) - 7, 13, 14 - トリメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(2 S, 5 S, 8 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ

50

シ) ベンジル) - 8 - (4-クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 12, 13, 14-ペンタメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1 - (4-クロロ-2 - (3, 5-ジフルオロ-4 - (1-メチル-2 - (ピロリジン-1-イルメチル) - 1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4-クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 14-ベンジル-11 - (4-クロロ-2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) メチル) - 1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4-クロロベンジル) - 10 - (2 - (3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル) - 2-オキソエチル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 16-ジメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15 (3H) - ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 1 - (4-クロロ-2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) メチル) - 1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4-クロロベンジル) - 5 - (エトキシメチル) - 2, 7, 13, 14, 16-ペンタメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1 - (4-クロロ-2 - (4 - (1-メチル-2 - (ピロリジン-1-イルメチル) - 1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4-クロロベンジル) - 2 - (2-フルオロエチル) - 5 - (メトキシメチル) - 7, 13, 14-トリメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1 - (4-クロロ-2 - (4 - (1, 4-ジメチル-2 - (ピロリジン-1-イルメチル) - 1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4-クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 1 - (4-クロロ-2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) メチル) - 1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4-クロロベンジル) - 16 - (3 - (ジフルオロメチル) ベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 1 - (4-クロロ-2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) メチル) - 1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4-クロロベンジル) - 16 - (4 - (ジフルオロメチル) ベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(4S, 7S, 10R, 14R, 16aS, 20aS) - 14-ベンジル-11 - (4-クロロ-2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) メチル) - 1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4-クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15 (3H) - ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1 - (4-クロロ-2 - (4 - (2 - (R) - 3-フルオロピロリジン-1-イル) メチル) - 1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4-クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-

10

20

30

40

50

ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(4S, 7S, 10S, 14R) - 14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5, 10, 16-トリメチルテトラデカヒドロ-1H-ピラノ[3, 4-l][1, 4, 7, 11, 14]ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15(3H)-ペンタオン;

(5S, 8S, 13S, 16R) - 8-(4-クロロベンジル)-1-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14, 16-ペンタメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S) - 1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-16-(1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5, 10, 14, 16-テトラメチルヘキサデカヒドロベンゾ[l][1, 4, 7, 11, 14]ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15(3H)-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 16R) - 16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 12, 12, 14-ペンタメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S) - 8-(4-クロロベンジル)-1-(2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-16-(2, 3-ジフルオロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-エトキシ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2-エチル-5-(メトキシメ

10

20

30

40

50

チル) - 7, 13, 14 - トリメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13R, 16R) - メチル 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 14 - トリメチル - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオキソ - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 13 - カルボキシレート;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (3 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (1 - メチル - 2 - (1 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(2R, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16 - ベンジル - 8 - (4 - クロロベンジル) - 1 - (4 - (ジフルオロメチル) - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16S) - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 16 - ((R) - 1 - ヒドロキシブチル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 1 - (2 - (4 - (2 - (アゼチジン - 1 - イルメチル) - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ) - 4 - クロロベンジル) - 16 - ベンジル - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(1S, 5S, 8S, 11S, 15R, 18R) - 15 - ベンジル - 12 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 5 - (4 - クロロベンジル) - 8 - (メトキシメチル) - 6, 11, 17 - トリメチル - 2, 6, 9, 12, 17 - ペンタアザビシクロ [1.6.1.0] ノナデカン - 3, 7, 10, 13, 16 - ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 2, 5 - ビス (メトキシメチル) - 7, 13, 14 - トリメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - ((ジフルオロメトキシ)メチル) - 5, 10, 16 - トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [1] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3H) - ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16 - ベンジル - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1 - (2 - (4 - (1

10

20

30

40

50

－メチル－2－（ピロリジン－1－イルメチル）－1 H－イミダゾール－5－イル）フェ
ノキシ）－4－（トリフルオロメチル）ベンジル）－1，4，7，11，14－ペンタア
ザシクロオクタデカン－3，6，10，15，18－ペンタオン；

（2 S，5 S，8 S，13 S，16 R）－16－ベンジル－1－（4－クロロ－2－（4
－（1－メチル－2－（（E）－ペンタ－1－エン－1－イル）－1 H－イミダゾール－
5－イル）フェノキシ）ベンジル）－8－（4－クロロベンジル）－5－（メトキシメチ
ル）－2，7，13，14－テトラメチル－1，4，7，11，14－ペンタアザシクロ
オクタデカン－3，6，10，15，18－ペンタオン；

2－（（2 S，5 S，8 S，13 S，16 R）－16－ベンジル－1－（4－クロロ－2
－（4－（2－（（ジメチルアミノ）メチル）－1－メチル－1 H－イミダゾール－5－
イル）フェノキシ）ベンジル）－8－（4－クロロベンジル）－5－（メトキシメチ
ル）－7，13，14－トリメチル－3，6，10，15，18－ペンタオキソ－1，4，7
，11，14－ペンタアザシクロオクタデカン－2－イル）酢酸；

（2 S，5 S，8 S，13 S，16 R）－16－ベンジル－1－（4－クロロ－2－（4
－（1－メチル－2－（ピロリジン－1－イルメチル）－1 H－イミダゾール－5－イル
）フェノキシ）ベンジル）－8－（4－クロロベンジル）－13－（2－フルオロエチル
）－5－（メトキシメチル）－2，7，14－トリメチル－1，4，7，11，14－ペ
ンタアザシクロオクタデカン－3，6，10，15，18－ペンタオン；

（2 S，5 S，8 S，13 S，16 R）－16－ベンジル－1－（4－クロロ－2－（4
－（5－（1－（2－フルオロエチル）ピペリジン－4－イル）ピリジン－3－イル）フ
ェノキシ）ベンジル）－8－（4－クロロベンジル）－5－（メトキシメチル）－2，7
，13，14－テトラメチル－1，4，7，11，14－ペンタアザシクロオクタデカン
－3，6，10，15，18－ペンタオン；

（4 S，7 S，10 S，14 R，16 a S，20 a S）－14－ベンジル－4－（4－ク
ロロベンジル）－11－（2－（4－（2－（（R）－1－（ジメチルアミノ）エチル）
－1－メチル－1 H－イミダゾール－5－イル）フェノキシ）－4－エチルベンジル）－
7－（メトキシメチル）－5，10，16－トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1
，4，7，11，14] ペンタアザシクロオクタデシン－2，6，9，12，15（3
H）－ペンタオン；

（2 S，5 S，8 S，13 S，16 R）－16－ベンジル－1－（4－クロロ－2－（4
－（2－（メチルアミノ）ピリミジン－5－イル）フェノキシ）ベンジル）－8－（4－
クロロベンジル）－5－（メトキシメチル）－2，7，13，14－テトラメチル－1，
4，7，11，14－ペンタアザシクロオクタデカン－3，6，10，15，18－ペン
タオン；

（2 S，5 S，8 S，13 S，16 R）－16－ベンジル－1－（4－クロロ－2－（4
－（2－（（ジメチルアミノ）メチル）－1－メチル－1 H－イミダゾール－5－イル）
フェノキシ）ベンジル）－8－（4－クロロベンジル）－2－（2－ヒドロキシエチル）
－5－（メトキシメチル）－7，13，14－トリメチル－1，4，7，11，14－ペ
ンタアザシクロオクタデカン－3，6，10，15，18－ペンタオン；

（2 S，5 S，8 S，13 S，16 R）－16－ベンジル－8－（4－クロロベンジル）
－1－（2－（4－（2－（（ジメチルアミノ）メチル）－1－メチル－1 H－イミダゾ
ール－5－イル）フェノキシ）－6－メチルベンジル）－5－（メトキシメチル）－2，
7，13，14－テトラメチル－1，4，7，11，14－ペンタアザシクロオクタデカ
ン－3，6，10，15，18－ペンタオン；

2－（（4 S，7 S，10 S，14 R，16 a S，20 a S）－11－（4－クロロ－2
－（4－（2－（（ジメチルアミノ）メチル）－1－メチル－1 H－イミダゾール－5－
イル）フェノキシ）ベンジル）－4－（4－クロロベンジル）－7－（メトキシメチル）
－5，10，16－トリメチル－2，6，9，12，15－ペンタオキソドコサヒドロベ
ンゾ [l] [1，4，7，11，14] ペンタアザシクロオクタデシン－14－イル）ア
セトニトリル；

10

20

30

40

50

(2 S, 5 S, 8 S, 12 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 2 - (3 - (ジメチルアミノ)プロピル) - 5 - (メトキシメチル) - 7, 12, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(4 S, 7 S, 10 R, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 10 - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 16 - ジメチル - 14 - (ピリジン - 2 - イルメチル)ヘキサデカヒドロベンゾ [L] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3 H) - ペンタオン;

10

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - イソプロポキシ - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 16 - ジメチル - 10 - (3 - モルホリノ - 3 - オキソプロピル)ヘキサデカヒドロベンゾ [L] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3 H) - ペンタオン;

20

(2 S, 5 S, 8 S, 12 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 7, 12, 13, 14 - テトラメチル - 2 - (2 - モルホリノエチル) - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 7, 13, 14 - トリメチル - 2 - (3 - オキソ - 3 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3]ヘプタン - 6 - イル)プロピル) - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

30

(4 S, 7 S, 10 S, 14 S, 16 a S, 20 a S) - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチル - 14 - (2, 3, 3 - トリフルオロアシル)ヘキサデカヒドロベンゾ [L] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3 H) - ペンタオン;

40

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (1 - メチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 2 - (2, 2 - ジフルオロエチル) - 5 - (メトキシメチル) - 7, 13, 14 - トリメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 16 - (2, 3, 5 - トリフルオロベンジル) - 1, 4, 7, 11, 14

50

ーペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;
 2-((2S, 5S, 8S, 12S, 13S, 16R) -1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 12, 13, 14-ペンタメチル-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-16-イル)メチル)ベンゾニトリル;

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) -14-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルメチル)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5, 10, 16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[l][1, 4, 7, 11, 14]ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15(3H)-ペンタオン;

10

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) -14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5, 16-ジメチル-10-(2-モルホリノエチル)ヘキサデカヒドロベンゾ[l][1, 4, 7, 11, 14]ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15(3H)-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 12S, 13S, 16R) -16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-メチルベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 12, 13, 14-ペンタメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

20

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) -1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(S)-1-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14, 16-ペンタメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) -14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(R)-1-(ジメチルアミノ)エチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5, 10, 16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[l][1, 4, 7, 11, 14]ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15(3H)-ペンタオン;

30

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) -11-(4-クロロ-2-(4-(4-(ジメチルアミノ)メチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5, 10, 16-トリメチル-14-(ピリジン-2-イルメチル)ヘキサデカヒドロベンゾ[l][1, 4, 7, 11, 14]ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15(3H)-ペンタオン;

40

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) -14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5, 16-ジメチル-10-(2-オキソ-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)ヘキサデカヒドロベンゾ[l][1, 4, 7, 11, 14]ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15(3H)-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 12S, 13S, 16R) -16-アリル-8-(4-クロロベンジル)-1-(2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イ

50

ミダゾール-5-イル) フェノキシ) -4-メチルベンジル) -5-(メトキシメチル)
-2, 7, 12, 13, 14-ペンタメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロ
オクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) -1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-
2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベ
ンジル) -8-(4-クロロベンジル) -16-(4-フルオロベンジル) -5-(メト
キシメチル) -2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタア
ザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) -10-(2-アミノエチル) -
14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)
-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) -4-(4-ク
ロロベンジル) -7-(メトキシメチル) -5, 16-ジメチルヘキサデカヒドロベンゾ
[l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12,
15(3H) -ペンタオン;

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) -14-アリル-11-(4-ク
ロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル) -1-メチル-1H-イミダゾ
ール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) -4-(4-クロロベンジル) -7-(メトキシ
メチル) -5, 10, 16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 1
1, 14] ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15(3H) -ペンタオ
ン;

2-(4-(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) -11-(4-クロロ-
2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル) -1-メチル-1H-イミダゾール-5
-イル) フェノキシ) ベンジル) -4-(4-クロロベンジル) -7-(メトキシメチル
) -5, 16-ジメチル-2, 6, 9, 12, 15-ペンタオキソ-10-(3-(ピロ
リジン-1-イル) プロピル) ドコサヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペ
ンタアザシクロオクタデシン-14-イル) メチル) ピリジン1-オキシド;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) -1-(2-(4-(4-(2-オキサ-6-ア
ザスピロ [3.3] ヘプタン-6-イルメチル) -5-メチル-1H-イミダゾール-1
-イル) フェノキシ) -4-クロロベンジル) -16-ベンジル-8-(4-クロロベン
ジル) -5-(メトキシメチル) -2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 1
1, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

3-(2-(4-(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) -16-ベンジル-8-(4-ク
ロロベンジル) -5-(メトキシメチル) -2, 7, 13, 14-テトラメチル-3, 6
, 10, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタ
デカン-1-イル) メチル) -5-クロロフェノキシ) -N-(ピペリジン-4-イル)
ベンズアミド;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) -16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4
-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピラジン
-3-イル) フェノキシ) ベンジル) -8-(4-クロロベンジル) -5-(メトキシメ
チル) -2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシク
ロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) -16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4
-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェノキシ) ベ
ンジル) -8-(4-クロロベンジル) -5-(メトキシメチル) -2, 7, 13, 14
-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 1
0, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) -16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4
-(7-(2-メトキシアセチル) -5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4] ト
リアゾロ [4, 3-a] ピラジン-3-イル) フェノキシ) ベンジル) -8-(4-クロ
ロベンジル) -5-(メトキシメチル) -2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4,

10

20

30

40

50

7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(6-(2-メトキシアセチル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

3-(2-(2-(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-1-イル)メチル)-5-クロロフェノキシ)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(5-(ピロリジン-2-イル)ピリジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(4-(ジエチルアミノ)メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

5-(4-(2-(2-(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-1-イル)メチル)-5-クロロフェノキシ)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イル)ピコリンアミド;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(7-イソプロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(7-(ピロリジン-3-カルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(3-オキソ-2-(ピペリジン-4-イル)イソインドリン-5-イル)オキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,

10

20

30

40

50

7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(4-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(4-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(7-(R)-ピロリジン-3-カルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(7-(S)-ピロリジン-3-カルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピラジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(7-イソブチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(7-(テトラヒドロフラン-3-カルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(4-(ジメチルアミノ)メチル)-5-メチル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(5-(1, 4-ジメチルピペラジン-2-イル)ピリジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4

10

20

30

40

50

－（１’，２’，３’，６’－テトラヒドロ－〔３，４’－ビピリジン〕－５－イル）フェノキシ）ベンジル）－８－（４－クロロベンジル）－５－（メトキシメチル）－２，７，１３，１４－テトラメチル－１，４，７，１１，１４－ペンタアザシクロオクタデカン－３，６，１０，１５，１８－ペンタオン；

（２Ｓ，５Ｓ，８Ｓ，１３Ｓ，１６Ｒ）－１６－ベンジル－１－（４－クロロ－２－（４－（５－（ピペリジン－４－イル）ピリジン－３－イル）フェノキシ）ベンジル）－８－（４－クロロベンジル）－５－（メトキシメチル）－２，７，１３，１４－テトラメチル－１，４，７，１１，１４－ペンタアザシクロオクタデカン－３，６，１０，１５，１８－ペンタオン；

（２Ｓ，５Ｓ，８Ｓ，１３Ｓ，１６Ｒ）－１６－ベンジル－１－（４－クロロ－２－（４－（１－メチル－２－（ピロリジン－１－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェノキシ）ベンジル）－８－（４－クロロベンジル）－５－（メトキシメチル）－２，７，１３，１４－テトラメチル－１，４，７，１１，１４－ペンタアザシクロオクタデカン－３，６，１０，１５，１８－ペンタオン；

（２Ｓ，５Ｓ，８Ｓ，１３Ｓ，１６Ｒ）－１６－ベンジル－１－（４－クロロ－２－（（２－（１－（シクロプロピルメチル）ピペリジン－４－イル）－３－オキソイソインドリン－５－イル）オキシ）ベンジル）－８－（４－クロロベンジル）－５－（ヒドロキシメチル）－２，７，１３，１４－テトラメチル－１，４，７，１１，１４－ペンタアザシクロオクタデカン－３，６，１０，１５，１８－ペンタオン；

（２Ｓ，５Ｓ，８Ｓ）－１－（４－クロロ－２－（４－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェノキシ）ベンジル）－８－（４－クロロベンジル）－５－（メトキシメチル）－２，７，１４－トリメチル－１，４，７，１１，１４－ペンタアザシクロオクタデカン－３，６，１０，１５，１８－ペンタオン；

（２Ｓ，５Ｓ，８Ｓ，１３Ｓ，１６Ｒ）－１６－ベンジル－１－（４－クロロ－２－（４－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェノキシ）ベンジル）－８－（４－クロロベンジル）－５－（ヒドロキシメチル）－２，７，１３，１４－テトラメチル－１，４，７，１１，１４－ペンタアザシクロオクタデカン－３，６，１０，１５，１８－ペンタオン；

（２Ｓ，５Ｓ，８Ｓ，１３Ｓ，１６Ｒ）－１６－ベンジル－８－（４－クロロベンジル）－５－（ヒドロキシメチル）－２，７，１３，１４－テトラメチル－１－（２－（２－オキソ－２－（５Ｈ－ピロロ〔３，４－ｂ〕ピリジン－６（７Ｈ）－イル）エトキシ）ベンジル）－１，４，７，１１，１４－ペンタアザシクロオクタデカン－３，６，１０，１５，１８－ペンタオン；

（６Ｒ，１０Ｓ，１３Ｓ，１６Ｓ）－６－ベンジル－９－（４－クロロ－２－（４－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェノキシ）ベンジル）－１６－（４－クロロベンジル）－１３－（メトキシメチル）－４，１０，１５－トリメチル－４，９，１２，１５，１９－ペンタアザスピロ〔２．１７〕イコサン－５，８，１１，１４，１８－ペンタオン；

（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ，１４Ｒ，１６ａＳ，２０ａＳ）－１４－ベンジル－１１－（４－クロロ－２－（４－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェノキシ）ベンジル）－４－（４－クロロベンジル）－７－（メトキシメチル）－５，１０，１６－トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ〔１〕〔１，４，７，１１，１４〕ペンタアザシクロオクタデシン－２，６，９，１２，１５（３Ｈ）－ペンタオン；

（２Ｓ，５Ｓ，８Ｓ，１３Ｓ，１６Ｒ）－１６－ベンジル－１－（４－クロロ－２－（４－（４－メチル－５－（ピロリジン－１－イルメチル）ピリジン－３－イル）フェノキシ）ベンジル）－８－（４－クロロベンジル）－５－（ヒドロキシメチル）－２，７，１３，１４－テトラメチル－１，４，７，１１，１４－ペンタアザシクロオクタデカン－３，６，１０，１５，１８－ペンタオン；

10

20

30

40

50

(1 R, 5 S, 8 S, 11 S, 15 R, 18 S) - 15 - ベンジル - 12 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 5 - (4 - クロロベンジル) - 8 - (メトキシメチル) - 6, 11, 17 - トリメチル - 2, 6, 9, 12, 17 - ペンタアザビシクロ [16.1.0] ノナデカン - 3, 7, 10, 13, 16 - ペンタオン;

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 5 - ((1 H - テトラゾール - 5 - イル)メチル) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

エチル 1 - (4 - (2 - ((2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオキソ - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 1 - イル)メチル) - 5 - クロロフェノキシ)フェニル) - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシレート;

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 8 - (4 - クロロベンジル) - 1 - (4 - エチル - 2 - (4 - (1 - メチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (1 - ヒドロキシプロピル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (1 - メチル - 2 - ((R) - 1 - (ピロリジン - 1 - イル)エチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [1] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3 H) - ペンタオン;

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 8 - (4 - クロロベンジル) - 1 - (2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ) - 6 - メトキシベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (1 - メチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル)メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 16 - (3 - フルオロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 2 - (2 - メトキシエチル) - 5 - (メトキシメチル) - 7, 13, 14 - トリメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 11 - (2 - (4 - (2 - (2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3.3] ヘプタン - 6 - イル)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ) - 4 - クロロベンジル) - 14 - ベンジル - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチルヘキサ

10

20

30

40

50

デカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15 (3H) -ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) -16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-7, 13, 14-トリメチル-2-(3-モルホリノプロピル)-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) -1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-16-メトキシ-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

2-(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) -16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-5-イル)-N, N-ジメチルアセトアミド;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) -1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14, 16-ペンタメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) -16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(7-(S)-テトラヒドロフラン-3-カルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

1-(4-(2-(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) -16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-1-イル)メチル)-5-クロロフェノキシ)フェニル)-N-イソプロピル-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) -11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(ヒドロキシメチル)-5, 10, 14, 16-テトラメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15 (3H) -ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) -1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-16-(3, 4-ジフルオロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) -16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-3, 6-ジフルオロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) -16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェ

10

20

30

40

50

ノキシ) ベンジル) - 8 - (4-クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(4-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 13-(4-アミノブチル)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 14-トリメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(ジフルオロメトキシ)メチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(7-(R)-テトラヒドロフラン-3-カルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-a]ピラジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

2-(4-(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5, 10, 16-トリメチル-2, 6, 9, 12, 15-ペンタオキソドコサヒドロベンゾ[1, 4, 7, 11, 14]ペンタアザシクロオクタデシン-14-イル)メチル)ピリジン1-オキシド;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2-エチル-5-(メトキシメチル)-7, 13, 14, 16-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

tert-ブチル2-(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-7, 13, 14-トリメチル-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-2-イル)アセテート;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-7, 13, 14-トリメチル-2-(3-モルホリノ-3-オキソプロピル)-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(6-(S)-ピロリジン-3-カルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 1

10

20

30

40

50

4-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13R, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 14-トリメチル-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-13-カルボン酸;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(1-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

2-(2-(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-16-イル)メチル)-5-フルオロピリジン1-オキシド;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-エチル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

tert-ブチル(3-(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5, 16-ジメチル-2, 6, 9, 12, 15-ペンタオキソドコサヒドロベンゾ[l][1, 4, 7, 11, 14]ペンタアザシクロオクタデシン-10-イル)プロピル)カルバメート;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-16-(シクロヘキシルメチル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(5S, 8S, 13S, 16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-13-イソブチル-5-(メトキシメチル)-2, 7, 14, 16-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

tert-ブチル2-(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-5-イル)アセテート;

(2S, 5S, 8S, 12S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5

10

20

30

40

50

－イル) フェノキシ) ベンジル) － 8 － (4－クロロベンジル) － 5 － (メトキシメチル) － 2, 7, 12, 13, 14－ペンタメチル－1, 4, 7, 11, 14－ペンタアザシクロオクタデカン－3, 6, 10, 15, 18－ペンタオン;

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aR) － 14－ベンジル－11－(4－クロロ－2－(4－(2－((ジメチルアミノ)メチル)－1－メチル－1H－イミダゾール－5－イル)フェノキシ)ベンジル)－4－(4－クロロベンジル)－7－(メトキシメチル)－5, 10, 16－トリメチルテトラデカヒドロ－1H－ピラノ [3, 4-l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン－2, 6, 9, 12, 15 (3H)－ペンタオン;

1－(4－(2－((2S, 5S, 8S, 13S, 16R) － 16－ベンジル－8－(4－クロロベンジル) － 5－(メトキシメチル) － 2, 7, 13, 14－テトラメチル－3, 6, 10, 15, 18－ペンタオキソ－1, 4, 7, 11, 14－ペンタアザシクロオクタデカン－1－イル)メチル) － 5－クロロフェノキシ)フェニル)－N－(2－ヒドロキシエチル) － 5－メチル－1H－イミダゾール－4－カルボキサミド;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) － 1－(2－(4－(2－(2－オキサ－6－アザスピロ [3.3] ヘプタン－6－イルメチル) － 1－メチル－1H－イミダゾール－5－イル)フェノキシ)－4－クロロベンジル) － 16－ベンジル－8－(4－クロロベンジル) － 5－(メトキシメチル) － 2, 7, 13, 14－テトラメチル－1, 4, 7, 11, 14－ペンタアザシクロオクタデカン－3, 6, 10, 15, 18－ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) － 16－ベンジル－1－(4－クロロ－2－(4－(1－メチル－2－(ピロリジン－1－イルメチル) － 1H－イミダゾール－5－イル)フェノキシ)ベンジル) － 8－(4－クロロベンジル) － 13－(2－(ジメチルアミノ)エチル) － 5－(メトキシメチル) － 2, 7, 14－トリメチル－1, 4, 7, 11, 14－ペンタアザシクロオクタデカン－3, 6, 10, 15, 18－ペンタオン;

tert－ブチル (3－((4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) － 14－ベンジル－11－(4－クロロ－2－(4－(1－メチル－2－(ピロリジン－1－イルメチル) － 1H－イミダゾール－5－イル)フェノキシ)ベンジル) － 4－(4－クロロベンジル) － 7－(メトキシメチル) － 5, 16－ジメチル－2, 6, 9, 12, 15－ペンタオキソドコサヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン－10－イル)プロピル)カルバメート;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) － 2－(3－アミノプロピル) － 16－ベンジル－1－(4－クロロ－2－(4－(2－((ジメチルアミノ)メチル) － 1－メチル－1H－イミダゾール－5－イル)フェノキシ)ベンジル) － 8－(4－クロロベンジル) － 5－(メトキシメチル) － 7, 13, 14－トリメチル－1, 4, 7, 11, 14－ペンタアザシクロオクタデカン－3, 6, 10, 15, 18－ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) － 1－(4－クロロ－2－(4－(2－((ジメチルアミノ)メチル) － 1－メチル－1H－イミダゾール－5－イル)フェノキシ)ベンジル) － 8－(4－クロロベンジル) － 5－(ヒドロキシメチル) － 2, 7, 13, 14, 16－ペンタメチル－1, 4, 7, 11, 14－ペンタアザシクロオクタデカン－3, 6, 10, 15, 18－ペンタオン;

(4S, 7S, 10R, 14R, 16aS, 20aS) － 14－ベンジル－11－(4－クロロ－2－(4－(2－((ジメチルアミノ)メチル) － 1－メチル－1H－イミダゾール－5－イル)フェノキシ)ベンジル) － 4－(4－クロロベンジル) － 7－(ヒドロキシメチル) － 5, 10, 16－トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン－2, 6, 9, 12, 15 (3H)－ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S) － 1－(4－クロロ－2－(4－(2－((ジメチルアミノ)メチル) － 1－メチル－1H－イミダゾール－5－イル)フェノキシ)ベンジル) － 8－(4－クロロベンジル) － 5－(メトキシメチル) － 2, 7, 13, 14－テトラメチル－1, 4, 7, 11, 14－ペンタアザシクロオクタデカン－3, 6, 10, 15,

10

20

30

40

50

18-ペンタオン；

(4S, 7S, 10S, 16aS, 20aS) - 4 - (4-クロロベンジル) - 11 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1H-イミダゾール - 5-イル)フェノキシ)ベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [L] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3H) - ペンタオン；

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16 - ベンジル - 1 - (4-クロロ - 2 - (4 - (2 - メトキシ - 1 - メチル - 1H-イミダゾール - 5-イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4-クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン；

10

(2S, 5S, 8S, 12S, 13S, 16R) - 16 - ベンジル - 1 - (4-クロロ - 2 - (4 - (1 - メチル - 2 - (ピロリジン - 1-イルメチル) - 1H-イミダゾール - 5-イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4-クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 12, 13, 14 - ペンタメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン；

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16 - ベンジル - 8 - (4-クロロベンジル) - 1 - (2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1H-イミダゾール - 5-イル)フェノキシ) - 4 - フルオロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン；

20

(2S, 5S, 8S, 13S) - 8 - (4-クロロベンジル) - 1 - (2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1H-イミダゾール - 5-イル)フェノキシ)ベンジル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2 - (メトキシメチル) - 7, 13, 14 - トリメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン；

(6S, 11S, 14S, 17S) - 18 - (4-クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1H-イミダゾール - 5-イル)フェノキシ)ベンジル) - 11 - (4-クロロベンジル) - 14 - (メトキシメチル) - 5, 6, 12, 17 - テトラメチル - 5, 8, 12, 15, 18 - ペンタアザスピロ [2.17] イコサン - 4, 9, 13, 16, 19 - ペンタオン；

30

(4S, 7S, 10S, 16aS, 20aS) - 11 - (4-クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1H-イミダゾール - 5-イル)フェノキシ)ベンジル) - 4 - (4-クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [L] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3H) - ペンタオン；

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 14 - ベンジル - 11 - (4-クロロ - 2 - (4 - (1 - メチル - 2 - (ピロリジン - 1-イルメチル) - 1H-イミダゾール - 5-イル)フェノキシ)ベンジル) - 4 - (4-クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [L] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3H) - ペンタオン；

40

(4S, 7S, 10R, 14R, 16aS, 20aS) - 10 - (2-アミノエチル) - 14 - ベンジル - 11 - (4-クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1H-イミダゾール - 5-イル)フェノキシ)ベンジル) - 4 - (4-クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 16 - ジメチルヘキサデカヒドロベンゾ [L] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3H) - ペンタオン；

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16 - ベンジル - 1 - (4-クロロ - 2 - (4 - (1 - メチル - 2 - (モルホリノメチル) - 1H-イミダゾール - 5-イル)フェノキシ

50

シ) ベンジル) - 8 - (4-クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 1 - (4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4-クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14-テトラメチル-16-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4-クロロベンジル) - 2-エチル-5-(ヒドロキシメチル)-7, 13, 14-トリメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 14-ベンジル-4-(4-クロロベンジル)-11-(2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4, 6-ジフルオロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5, 10, 16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[l][1, 4, 7, 11, 14]ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15(3H)-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4-クロロ-3-フルオロベンジル)-2-エチル-5-(メトキシメチル)-7, 13, 14-トリメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)メチル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4-クロロベンジル) - 5-(メトキシメチル)-7, 13, 14-トリメチル-2-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(6-(R)-ピロリジン-3-カルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4-クロロベンジル) - 5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

2-(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4-クロロベンジル) - 2, 7, 13, 14-テトラメチル-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-5-イル)酢酸;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(3-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ピリジン-2-イル)メチル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S) - 1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミ

10

20

30

40

50

ノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 16 - シクロプロピル - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (1 - メチル - 2 - (1 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

N - (4 - ((2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (1 - メチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 14 - トリメチル - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオキソ - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 13 - イル) ブチル) アセトアミド;

2 - ((4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 16 - ジメチル - 2, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキソドコサヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 10 - イル) - N, N - ビス (2 - メトキシエチル) アセトアミド;

2 - ((4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 16 - ジメチル - 2, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキソドコサヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 10 - イル) 酢酸;

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((S) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

2 - ((2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオキソ - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 5 - イル) - N - メチルアセトアミド;

(2 R, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (ヒドロキシメチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 2, 5 - ビス (メトキシメチル) - 7, 13, 14 - トリメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 14 - ベンジル - 4 - (4 - クロロベンジル) - 11 - (4 - エチル - 2 - (4 - (1 - メチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) メチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3 H) - ペンタオン;

(4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a R, 20 a S) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

10

20

30

40

50

ール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5, 10, 16-トリメチルテトラデカヒドロ-1H-ピラノ [3, 4-l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15 (3H)-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)-5-(メトキシメチル)-7, 13, 14-トリメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

((4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-5, 10, 16-トリメチル-2, 6, 9, 12, 15-ペンタオキソドコサヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン-7-イル)メチルピバレート;

(5S, 8S, 11S, 16S)-4-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-11-(4-クロロベンジル)-8-(メトキシメチル)-5, 10, 17-トリメチル-1, 4, 7, 10, 14, 17-ヘキサアザビシクロ [14.2.1] ノナデカン-3, 6, 9, 13, 18-ペンタオン;

(4S, 7S, 14R, 16aS, 20aS)-14-ベンジル-4-(4-クロロベンジル)-11-(2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-フルオロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5, 10, 16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15 (3H)-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-16-(2-フルオロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-1-(2-クロロ-6-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14, 16-ペンタメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-3-フルオロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

3-((2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-5-イル)プロパン酸;

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7, 10-ビス(メトキシメチル)-5, 16-ジメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15 (3H)-ペン

10

20

30

40

50

タオン；

(2 S, 5 S, 8 S, 13 R, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 13 - (ヒドロキシメチル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 14 - トリメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン；

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 8 - (4 - クロロベンジル) - 1 - (2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ) - 4, 6 - ジフルオロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン；

tert - ブチル 2 - ((4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 16 - ジメチル - 2, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキソドコサヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 10 - イル)アセテート；

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 16 - (3 - (ジフルオロメトキシ)ベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン；

2 - ((4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 16 - ジメチル - 2, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキソドコサヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 10 - イル) - N - (2 - メトキシエチル) - N - メチルアセトアミド；

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 8 - (4 - クロロベンジル) - 1 - (2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ) - 4 - メチルベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン；

(4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((S) - 1 - (ジメチルアミノ)エチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3 H) - ペンタオン；

(4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3 H) - ペンタオン；

(4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (ヒドロキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3 H) - ペン

10

20

30

40

50

タオン；

1- (4- (2- ((2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-8- (4-クロロベンジル) - 5- (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14-テトラメチル-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-1-イル) メチル) - 5-クロロフェノキシ) フェニル) - N-エチル-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド；

3- ((4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 14-ベンジル-11- (4-クロロ-2- (4- (2- (ジメチルアミノ) メチル) - 1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) - 4- (4-クロロベンジル) - 7- (メトキシメチル) - 5, 16-ジメチル-2, 6, 9, 12, 15-ペンタオキソドコサヒドロベンゾ [1] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン-10-イル) プロパン酸；

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 1- (4-クロロ-2- (4- (2- (ジメチルアミノ) メチル) - 1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) - 8- (4-クロロベンジル) - 5- (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14-テトラメチル-16- (2, 3, 5, 6-テトラフルオロベンジル) - 1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン；

(1R, 5S, 8S, 11S, 15R, 18S) - 15-ベンジル-12- (4-クロロ-2- (4- (2- (ジメチルアミノ) メチル) - 1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) - 5- (4-クロロベンジル) - 8- (メトキシメチル) - 6, 11, 17-トリメチル-2, 6, 9, 12, 17-ペンタアザビシクロ [16.1.0] ノナデカン-3, 7, 10, 13, 16-ペンタオン；

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1- (4-クロロ-2- (4- (2- (ジメチルアミノ) メチル) - 1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) - 8- (4-クロロ-2-フルオロベンジル) - 2-エチル-5- (メトキシメチル) - 7, 13, 14-トリメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン；

3- (4- (2- ((2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-8- (4-クロロベンジル) - 5- (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14-テトラメチル-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-1-イル) メチル) - 5-クロロフェノキシ) フェニル) - 6, 8-ジヒドロ-5H-スピロ [イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-7, 1'-ピロリジン] - 1'-イウムクロリド；

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 11- (4-クロロ-2- (4- (2- (ジメチルアミノ) メチル) - 1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) - 4- (4-クロロベンジル) - 10- (2- (ジメチルアミノ) エチル) - 7- (メトキシメチル) - 5, 16-ジメチル-14- (ピリジン-2-イルメチル) ヘキサデカヒドロベンゾ [1] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15 (3H) - ペンタオン；

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 14-ベンジル-11- (4-クロロ-2- (4- (2- (ジメチルアミノ) メチル) - 1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) - 4- (4-クロロベンジル) - 7- (メトキシメチル) - 5, 16-ジメチル-10- (3- (ピロリジン-1-イル) プロピル) ヘキサデカヒドロベンゾ [1] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15 (3H) - ペンタオン；

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 14-ベンジル-11- (4-クロロ-2- (4- (1-メチル-2- (ピロリジン-1-イルメチル) - 1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) - 4- (4-クロロベンジル) - 7- (メトキシメチル) - 5, 16-ジメチル-10- (3-モルホリノプロピル) ヘキサデカヒドロベンゾ [1] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9

10

20

30

40

50

， 12， 15（3H）－ペンタオン；

（4S， 7S， 10S， 16aS， 20aS）－14－（（1H－ピラゾール－1－イル）メチル）－11－（4－クロロ－2－（4－（2－（（ジメチルアミノ）メチル）－1－メチル－1H－イミダゾール－5－イル）フェノキシ）ベンジル）－4－（4－クロロベンジル）－7－（メトキシメチル）－5， 10， 16－トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1， 4， 7， 11， 14] ペンタアザシクロオクタデシン－2， 6， 9， 12， 15（3H）－ペンタオン；

（4S， 7S， 10S， 14R， 16aS， 20aS）－14－ベンジル－11－（4－クロロ－2－（4－（2－（（ジメチルアミノ）メチル）－1－メチル－1H－イミダゾール－5－イル）フェノキシ）ベンジル）－4－（4－クロロベンジル）－7－（メトキシメチル）－5， 16－ジメチル－10－（3－（3， 3， 4， 4－テトラフルオロピロリジン－1－イル）プロピル）ヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1， 4， 7， 11， 14] ペンタアザシクロオクタデシン－2， 6， 9， 12， 15（3H）－ペンタオン；

（5S， 8S， 13S， 16R）－1－（4－クロロ－2－（4－（2－（（ジメチルアミノ）メチル）－1－メチル－1H－イミダゾール－5－イル）フェノキシ）ベンジル）－8－（4－クロロベンジル）－13－イソブチル－5－（メトキシメチル）－2， 7， 14， 16－テトラメチル－1， 4， 7， 11， 14－ペンタアザシクロオクタデカン－3， 6， 10， 15， 18－ペンタオン；

（2S， 5S， 8S， 13S， 16R）－16－ベンジル－1－（4－クロロ－2－（4－（1－メチル－2－（ピロリジン－1－イルメチル）－1H－イミダゾール－5－イル）フェノキシ）ベンジル）－8－（4－クロロベンジル）－5－（メトキシメチル）－2， 13， 14－トリメチル－1， 4， 7， 11， 14－ペンタアザシクロオクタデカン－3， 6， 10， 15， 18－ペンタオン；

（2S， 5S， 8S， 13S， 16R）－16－ベンジル－1－（4－クロロ－2－（4－（1－メチル－2－（ピロリジン－1－イルメチル）－1H－イミダゾール－5－イル）フェノキシ）ベンジル）－8－（4－クロロベンジル）－5－（2－フルオロエチル）－2， 7， 13， 14－テトラメチル－1， 4， 7， 11， 14－ペンタアザシクロオクタデカン－3， 6， 10， 15， 18－ペンタオン；

（2S， 5S， 8S， 13S， 16R）－1－（4－クロロ－2－（4－（2－（（ジメチルアミノ）メチル）－1－メチル－1H－イミダゾール－5－イル）フェノキシ）ベンジル）－8－（4－クロロベンジル）－5－（メトキシメチル）－2， 7， 13， 14－テトラメチル－16－（2， 3， 6－トリフルオロベンジル）－1， 4， 7， 11， 14－ペンタアザシクロオクタデカン－3， 6， 10， 15， 18－ペンタオン；

（2S， 5S， 8S， 13S， 16R）－16－ベンジル－1－（4－クロロ－2－（4－（5－メチル－4－（ピロリジン－1－イルメチル）－1H－イミダゾール－1－イル）フェノキシ）ベンジル）－8－（4－クロロベンジル）－5－（メトキシメチル）－2， 7， 13， 14－テトラメチル－1， 4， 7， 11， 14－ペンタアザシクロオクタデカン－3， 6， 10， 15， 18－ペンタオン；

（4S， 7S， 10S， 14R， 16aS， 20aS）－14－ベンジル－11－（4－クロロ－2－（4－（5－メチル－4－（ピロリジン－1－イルメチル）－1H－イミダゾール－1－イル）フェノキシ）ベンジル）－4－（4－クロロベンジル）－7－（ヒドロキシメチル）－5， 10， 16－トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1， 4， 7， 11， 14] ペンタアザシクロオクタデシン－2， 6， 9， 12， 15（3H）－ペンタオン；

（2S， 5S， 8S， 12S， 13S， 16R）－16－ベンジル－1－（4－クロロ－2－（4－（2－（（R）－1－（ジメチルアミノ）エチル）－1－メチル－1H－イミダゾール－5－イル）フェノキシ）ベンジル）－8－（4－クロロベンジル）－5－（メトキシメチル）－2， 7， 12， 13， 14－ペンタメチル－1， 4， 7， 11， 14－ペンタアザシクロオクタデカン－3， 6， 10， 15， 18－ペンタオン；

（1S， 6S， 9S， 12S， 16S）－13－（4－クロロ－2－（4－（2－（（ジ

10

20

30

40

50

メチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 6 - (4 - クロロベンジル) - 9 - (メトキシメチル) - 7, 12, 17, 19 - テトラメチル - 3, 7, 10, 13, 17, 19 - ヘキサアザビシクロ [14.2.2] イコサン - 4, 8, 11, 14, 18, 20 - ヘキサオン;

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチル - 14 - プロピルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3H) - ペンタオン;

10

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチル - 14 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル)メチル)ヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3H) - ペンタオン;

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (5 - メチル - 4 - (モルホリノメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3H) - ペンタオン;

20

ジエチル 4, 4' - ((3 - ((4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 16 - ジメチル - 2, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキソドコサヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 10 - イル) プロピル) アザンジイル) ジブタノエート;

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((R) - 1 - (ジメチルアミノ)プロピル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3H) - ペンタオン;

30

2 - ((4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 16 - ジメチル - 2, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキソドコサヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 10 - イル) - N, N - ジメチルアセトアミド;

(2S, 5S, 8S, 12S, 13S, 16R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (4 - ((R) - 1 - (ジメチルアミノ)エチル) - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 12, 13, 14 - ペンタメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

40

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (3, 6 - ジヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 14 - ベンジル - 11 - (4 -

50

クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-10-(3-モルホリノプロピル)ヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1,4,7,11,14] ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15 (3H)-ペンタオン;

(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(5-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1,4,7,11,14] ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15 (3H)-ペンタオン;

10

(4S,7S,10S,14R,16aS,20aR)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルテトラデカヒドロ-1H-ピラノ [3,4-l] [1,4,7,11,14] ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15 (3H)-ペンタオン;

(4S,7S,10S,16aS,20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチル-14-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1,4,7,11,14] ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15 (3H)-ペンタオン;

20

(4S,7S,10S,16aS,20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチル-14-(2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1,4,7,11,14] ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15 (3H)-ペンタオン;

(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-アリル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-10-(3-モルホリノプロピル)ヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1,4,7,11,14] ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15 (3H)-ペンタオン;

30

(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(4-(ジメチルアミノ)メチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(ヒドロキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1,4,7,11,14] ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15 (3H)-ペンタオン;

40

(2S,5S,8S,12S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,12,13,14-ペンタメチル-16-(2,3,4-トリフルオロベンジル)-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;

(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,

50

10, 16-トリメチル-14-(ピリジン-3-イルメチル)ヘキサデカヒドロベンゾ
[l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12,
15 (3H)-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(3-
メチル-4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾ-
ール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシ
メチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシ
クロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-
-(1-メチル-2-ビニル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-
8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラ
メチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15
18-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 12S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-
2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-
イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル
)-7, 12, 13, 14-テトラメチル-2-(3-モルホリノプロピル)-1, 4,
7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオ
ン;

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-
-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)
フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,
10, 16-トリメチル-14-(ピリジン-2-イルメチル)ヘキサデカヒドロベンゾ
[l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12,
15 (3H)-ペンタオン;

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS)-14-ベンジル-11-(4-
クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダ
ゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-10-(3-
(ジメチルアミノ)プロピル)-7-(メトキシメチル)-5, 16-ジメチルヘキサ
デカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン-2
6, 9, 12, 15 (3H)-ペンタオン;

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS)-14-(ブタ-2-エン-1-
イル)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メ
チル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベン
ジル)-7-(メトキシメチル)-5, 10, 16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ
[l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12,
15 (3H)-ペンタオン;

tert-ブチル-3-(4S, 7S, 10R, 14R, 16aS, 20aS)-14-
ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-
メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベ
ンジル)-7-(ヒドロキシメチル)-5, 16-ジメチル-2, 6, 9, 12, 15-
ペンタオキシドコサヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオ
クタデシン-10-イル)プロパノエート;

(4S, 7S, 10R, 14R, 16aS, 20aS)-14-ベンジル-11-(4-
クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾ
ール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-10-(2-
(ジメチルアミノ)エチル)-7-(メトキシメチル)-5, 16-ジメチルヘキサデカ
ヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6
9, 12, 15 (3H)-ペンタオン;

(2S, 5S, 8S, 12S, 13S, 16R)-16-アリル-1-(4-クロロ-2

10

20

30

40

50

－（４－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェノキシ）ベンジル）－８－（４－クロロベンジル）－５－（メトキシメチル）－２，７，１２，１３，１４－ペンタメチル－１，４，７，１１，１４－ペンタアザシクロオクタデカン－３，６，１０，１５，１８－ペンタオン；

（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ，１４Ｒ，１６ａＳ，２０ａＳ）－１１－（４－クロロ－２－（４－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェノキシ）ベンジル）－４－（４－クロロベンジル）－１４－（シクロプロピルメチル）－７－（メトキシメチル）－５，１０，１６－トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ〔ｌ〕〔１，４，７，１１，１４〕ペンタアザシクロオクタデシン－２，６，９，１２，１５（３Ｈ）－ペンタオン；

（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ，１４Ｒ，１６ａＳ，２０ａＳ）－１４－ベンジル－１１－（４－クロロ－２－（４－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェノキシ）ベンジル）－４－（４－クロロベンジル）－１０－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）－７－（メトキシメチル）－５，１６－ジメチルヘキサデカヒドロベンゾ〔ｌ〕〔１，４，７，１１，１４〕ペンタアザシクロオクタデシン－２，６，９，１２，１５（３Ｈ）－ペンタオン；

（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ，１４Ｒ，１６ａＳ，２０ａＳ）－１４－ベンジル－１１－（４－クロロ－２－（４－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－５－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）フェノキシ）ベンジル）－４－（４－クロロベンジル）－７－（メトキシメチル）－５，１０，１６－トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ〔ｌ〕〔１，４，７，１１，１４〕ペンタアザシクロオクタデシン－２，６，９，１２，１５（３Ｈ）－ペンタオン；

（２Ｓ，５Ｓ，８Ｓ，１２Ｓ，１３Ｓ，１６Ｒ）－１－（４－クロロ－２－（４－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェノキシ）ベンジル）－８－（４－クロロベンジル）－５－（メトキシメチル）－２，７，１２，１３，１４－ペンタメチル－１６－（２，３，４－トリフルオロベンジル）－１，４，７，１１，１４－ペンタアザシクロオクタデカン－３，６，１０，１５，１８－ペンタオン；

（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｒ，１４Ｒ，１６ａＳ，２０ａＲ）－１４－ベンジル－１１－（４－クロロ－２－（４－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェノキシ）ベンジル）－４－（４－クロロベンジル）－７－（メトキシメチル）－５，１０，１６－トリメチルテトラデカヒドロ－１Ｈ－ピラノ〔３，４－ｌ〕〔１，４，７，１１，１４〕ペンタアザシクロオクタデシン－２，６，９，１２，１５（３Ｈ）－ペンタオン；

（２Ｓ，５Ｓ，８Ｓ，１２Ｓ，１３Ｓ，１６Ｒ）－１－（４－クロロ－２－（４－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェノキシ）ベンジル）－８－（４－クロロベンジル）－５－（メトキシメチル）－２，７，１２，１３，１４－ペンタメチル－１６－（ピリジン－２－イルメチル）－１，４，７，１１，１４－ペンタアザシクロオクタデカン－３，６，１０，１５，１８－ペンタオン；

（４Ｓ，７Ｓ，１０Ｓ，１４Ｒ，１６ａＳ，２０ａＳ）－１４－ベンジル－１１－（４－クロロ－２－（４－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェノキシ）ベンジル）－４－（４－クロロベンジル）－７－（メトキシメチル）－５，１６－ジメチル－１０－（３－（２－オキソピロリジン－１－イル）プロピル）ヘキサデカヒドロベンゾ〔ｌ〕〔１，４，７，１１，１４〕ペンタアザシクロオクタデシン－２，６，９，１２，１５（３Ｈ）－ペンタオン；

（２Ｓ，５Ｓ，８Ｓ，１３Ｓ，１６Ｒ）－１６－ベンジル－１－（４－クロロ－２－（２，６－ジフルオロ－４－（１－メチル－２－（ピロリジン－１－イルメチル）－１Ｈ－イミダゾール－５－イル）フェノキシ）ベンジル）－８－（４－クロロベンジル）－５－（メトキシメチル）－２，７，１３，１４－テトラメチル－１，４，７，１１，１４－ペンタアザシクロオクタデカン－３，６，１０，１５，１８－ペンタオン；

10

20

30

40

50

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (2, 3 - ジフルオロ - 4 - (1 - メチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (1 - エチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

10

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (4 - メチル - 5 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) ピリジン - 3 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (8 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン;

20

(2 S, 5 S, 8 S, 13 S, 16 R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (1 - (2 - フルオロエチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン; 及び

(4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 10 - (3 - アミノプロピル) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 16 - ジメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3 H) - ペンタオン

30

から選択される、請求項 1 に記載の化合物;

又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項 28】

(4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3 H) - ペンタオン;

40

(4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 10 - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 16 - ジメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3 H) - ペンタオン; 及び

(4 S, 7 S, 10 S, 14 R, 16 a S, 20 a S) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 16 - ジメチル - 10 - (2 - モルホリノエチル) ヘキサデカヒドロベ

50

ンゾ [1] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15 (3H) -ペンタオン

から選択される、請求項1に記載の化合物；

又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体。

【請求項29】

治療有効量の請求項1～28のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の薬学的に許容可能な担体又は賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項30】

請求項1～28のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の追加的な治療活性薬剤とを含む組み合わせ。

【請求項31】

前記追加的な治療活性薬剤がスタチンである、請求項30に記載の組み合わせ。

【請求項32】

P C S K 9 媒介性疾患又は障害の治療、予防、改善、又はその進行の遅延における使用のための、請求項29～31のいずれか一項に記載の医薬組成物又は組み合わせ。

【請求項33】

前記 P C S K 9 媒介性疾患若しくは障害又は P C S K 9 活性の阻害を必要とする疾患若しくは障害が、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢血管疾患、末梢動脈疾患、血管炎症、L p (a) の上昇、L D L の上昇、T R L の上昇、トリグリセリドの上昇、敗血症、及び黄色腫から選択される、請求項32に記載の医薬組成物又は組み合わせ。

【請求項34】

P C S K 9 の調節方法であって、請求項1～28のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩をそれを必要としている患者に投与することを含む方法。

【請求項35】

P C S K 9 の阻害方法であって、請求項1～28のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩をそれを必要としている患者に投与することを含む方法。

【請求項36】

P C S K 9 媒介性疾患又は障害を治療し、予防し、改善し、又はその進行を遅延させる方法であって、治療有効量の請求項1～28のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩をそれを必要としている患者に投与するステップを含む方法。

【請求項37】

前記 P C S K 9 媒介性疾患又は障害が、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢血管疾患、末梢動脈疾患、血管炎症、L p (a) の上昇、L D L の上昇、T R L の上昇、トリグリセリドの上昇、敗血症、及び黄色腫から選択される、請求項36に記載の方法。

【請求項38】

(i) L p (a) を低下させる方法、(i i) L p (a) 血漿レベルを低下させる方法、(i i i) L p (a) 血清レベルを低下させる方法、(i v) 血清 T R L 又は L D L レベルを低下させる方法、(v) 血清トリグリセリドレベルを低下させる方法、(v i) L D L - C を低下させる方法、(v i i) 総血漿 a p o B 濃度を低下させる方法、(v i i i) L D L - a p o B を低下させる方法、(i x) T R L - a p o B を低下させる方法、又は (x) 非 H D L - C を低下させる方法であって、それを必要としている患者に治療有効量の請求項1～28のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を前記患者に投与することを含み、それによって前記患者の L D L - C を低下させる、方法。

【請求項39】

投与することが、経口的に、非経口的に (p a r e n t a l l y) 、皮下に、注射により、又は注入により実施される、請求項34～38のいずれか一項に記載の方法。

【請求項40】

10

20

30

40

50

P C S K 9 媒介性疾患又は障害の治療における使用のための、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4 1】

治療、予防、改善又は進行の遅延における使用のための、又は P C S K 9 の阻害を必要とする疾患又は障害の治療、予防、改善又は進行の遅延における使用のための、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【請求項 4 2】

P C S K 9 媒介性疾患又は障害の治療、予防、改善又は進行の遅延のための、又は P C S K 9 の阻害を必要とする疾患又は障害の治療、予防、改善又は進行の遅延のための、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

10

【請求項 4 3】

P C S K 9 媒介性疾患又は障害の治療、予防、改善又は進行の遅延のための、又は P C S K 9 の阻害を必要とする疾患又は障害の治療、予防、改善又は進行の遅延のための医薬の製造における、請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

【請求項 4 4】

P C S K 9 媒介性疾患若しくは障害又は P C S K 9 若しくは P C S K 9 活性の阻害を必要とする疾患若しくは障害を治療し、予防し、改善し、又はその進行を遅延させる方法であって、それを必要としている患者に治療有効量の請求項 1 ～ 2 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を投与するステップを含む方法。

20

【請求項 4 5】

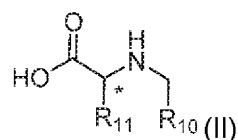
前記 P C S K 9 媒介性疾患若しくは障害又は前記 P C S K 9 の阻害を必要とする疾患若しくは障害が、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢血管疾患、末梢動脈疾患、血管炎症、L p (a) の上昇、L D L の上昇、T R L の上昇、トリグリセリドの上昇、敗血症、及び黄色腫から選択される、請求項 4 1 に記載の使用のための化合物、請求項 4 2 又は 4 3 に記載の化合物の使用、又は請求項 4 4 に記載の方法。

【請求項 4 6】

式 (I I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、N - オキシド、若しくは互変異性体の製造方法

30

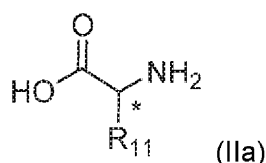
【化 3】



【式中、R 1 0 及び R 1 1 は、上記に式 (I) について定義するとおりであり、及び*はキラル中心を表す】であって、式 (I I a) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、N - オキシド、若しくは互変異性体

40

【化 4】

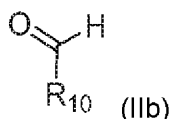


【式中、R 1 1 は、上記に式 (I) について定義するとおりであり、及び*はキラル中心を表す】を；

式 (I I b) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体

50

、N-オキシド、若しくは互変異性体
【化5】



【式中、R₁₀は、上記に式（I）について定義するとおりである】、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、N-オキシド、若しくは互変異性体と、還元剤の存在下での還元的アミノ化によって、脂肪族アルコール溶媒中、及び低温で反応させることにより、前記式（II）の化合物を70%超の鏡像体過剰率（e e）で得ることを含む方法。

10

【請求項47】

前記還元剤が水素化ホウ素ナトリウムである、請求項46に記載の方法。

【請求項48】

前記温度が約-5℃である、請求項46又は47に記載の方法。

【請求項49】

前記脂肪族アルコール溶媒がメタノールである、請求項46～48のいずれか一項に記載の方法。

【請求項50】

20

前記式（II）の化合物が>99% e eで得られる、請求項46～49のいずれか一項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本願は、2018年11月27日に出願された米国仮特許出願第62/772,029号明細書、及び2019年10月23日に出願された同第62/925,108号明細書の利益及びそれに対する優先権を主張するものであり、これらの各々の内容全体は、全体として参照により本明細書に援用される。

30

【0002】

本開示は、PCSK9プロテアーゼに関連する疾患又は障害の治療において有用なプロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン9型（PCSK9）の調節薬に関する。具体的には、本開示は、PCSK9を阻害する化合物及び組成物、PCSK9に関連する疾患又は障害の治療方法、並びにこれらの化合物の合成方法に関する。

【背景技術】

【0003】

プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシン9型（PCSK9）は、分泌性サブチラーゼ、サブチリシンセリンプロテアーゼファミリーのメンバーであり、多くの組織及び細胞型に発現する。PCSK9タンパク質は、シグナル配列、プロドメイン、保存された三つ組の残基（D186、H226及びS386）を含む触媒ドメイン、及びC末端ドメインを含み、小胞体で自己触媒的切断を起こす可溶性74kDa前駆体として合成される。この自己触媒活性は分泌に必須であることが示されている。

40

【0004】

PCSK9は、コレステロールが循環から除去される主な経路である肝低密度リポタンパク質受容体（LDLR）のその調節を通じて血漿低密度リポタンパク質コレステロール（LDL-C）レベルに顕著な効果を及ぼす。PCSK9はLDLRに結合してそのリソソーム分解を導き、そのため血漿LDL-Cレベルが増加し、ひいては冠動脈心疾患（CHD）リスクが増加する（Maxwell K. N., Proc. Natl. Acad. Sci., 101, 2004, 7100-7105; Park, S. W., J. Biol.

50

Chem. 279, 2004, 50630-50638; Lagace T. A., et al. J. Clin. Invest. 2006, 116 (11): 2995-3005)。マウスにおけるマウス又はヒトPCSK9の過剰発現は、mRNAレベル、SREBPレベル、又はSREBPタンパク質核・細胞質比に認められる効果を及ぼすことなく、総C及びLDL-Cレベルを上昇させ、肝LDLRタンパク質を劇的に低下させることが示されている(Maxwell K. N., Proc. Natl. Acad. Sci. 101, 2004, 7100-7105)。更に、マウスモデルにおいてPCSK9機能の喪失を引き起こすPCSK9の突然変異がまた、総C及びLDL-Cレベルを低下させることも示されている(Cohen, J. C., et al., N. Engl. J. Med., 354, 2006, 1264-1272)。従って、これらの結果から、PCSK9の調節がLDLRタンパク質レベルの低下をもたらすことが指摘される。

10

【0005】

PCSK9の遺伝子欠失もまたマウスで行われている。PCSK9ノックアウトマウスは、血漿コレステロールレベルの約50%の低下及び血漿コレステロールの低下におけるスタチン感受性の亢進を示す(Rashid, S., et al., Proc. Natl. Acad. Sci., 2005, 102: 5374-5379)。ヒト遺伝データは、LDLの恒常性維持におけるPCSK9の役割を強力に裏付けている。PCSK9と血漿LDL-Cレベルとの関連性は当初、常染色体優性型の家族性高コレステロール血症を有する患者におけるPCSK9ミスセンス突然変異の発見によって確立された(Abifadel, M., et al., Nature, 2003, 34: 154-6)。PCSK9機能獲得型対立遺伝子を保有する患者は血漿LDL-Cレベル及び早発性CHDの増加を示す一方、PCSK9機能喪失型対立遺伝子を有する患者は血漿LDL-Cの著しい低下を示し、CHDから保護される。

20

【0006】

PCSK9はまた、リポタンパク質(a) (Lp(a))の代謝においても役割を果たす。Lp(a)は、LDL粒子がアポLp(a)に共有結合的に連結して構成されるアテローム生成促進性リポタンパク質である。ヒト遺伝学研究では、Lp(a)はCHDリスクと因果関係があることが指摘されている。PCSK9治療用抗体は、高コレステロール血症患者のLp(a)レベルを有意に低下させることが示されている(Desai, N. R., et al., Circulation. 2013, 128 (9): 962-969; Lambert, G., et al., Clin. Sci., 2017, 131, 261-268)。スタチン療法を受けている患者をPCSK9に対するモノクローナル抗体で治療したところ、プラセボと比較して最大32%のLp(a)レベルの低下を示した(Desai N. R., et al., Circulation. 2013, 128 (9): 962-969)。

30

【0007】

心血管系への効果を有することに加え、PCSK9は、感染に対する生体反応によって引き起こされる生命を脅かす病態である敗血症において重要な役割を果たす。敗血症マウスにおいてPCSK9を過剰発現させると、炎症の増加により敗血症が増悪することが示されており、一方でPCSK9を阻害すると死亡率が低下することが示されている(Dwivedi, D. J., et al., Shock, 2016, 46 (6), 672-680)。更に、ヒトHepG2細胞におけるフローサイトメトリー研究から、PCSK9が肝細胞によるグラム陰性リポ多糖(LPS)取込みをLDL依存性機構を通じたLDLR媒介性のリポタイコ酸(LTA)及びLPSの細菌脂質取込みの調節によって負に調節することが示されている(Grin, P. M., et al., Nature, 2018, 8 (1): 10496)。従って、PCSK9の阻害は、感染に対する生体の免疫応答を低下させることによって敗血症を治療できる可能性がある。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

50

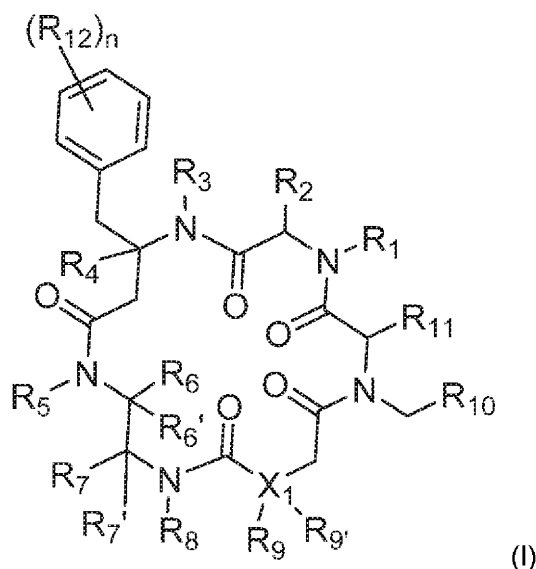
現在、公知の小分子PCSK9阻害薬はない。市販されている唯一公知のPCSK9阻害薬は抗PCSK9抗体である。従って小分子阻害薬によるPCSK9の阻害は、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢血管疾患、末梢動脈疾患、血管炎症、Lp(a)の上昇、LDLの上昇、トリグリセリド高含有リポタンパク質(TRL)、トリグリセリドの上昇、敗血症、黄色腫及び他の障害を含め、様々な疾患に対する治療となる可能性がある。このような理由から、新規の強力な小分子PCSK9阻害薬が依然として必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本開示の第1の態様は、式(I)の化合物：

【化1】



【式中：

X_1 は、C又はNであり；

R_1 は、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、又は($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルであるか；又は R_1 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に、 $=O$ 、($C_1 \sim C_6$) アルキル、及び($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルから各々が独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R_2 は、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) ヒドロキシアルキル、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、($C_1 \sim C_6$) ハロアルコキシ、 $-C(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OC(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{18}$ 、($C_6 \sim C_{10}$) アリール、並びにN、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから各々が独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されており；

R_3 、 R_4 、及び R_5 は、各々独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、又は($C_1 \sim C_6$) ハロアルキルであり；

R_6 、 R_6' 、 R_7 、及び R_7' は、各々独立に、H、($C_1 \sim C_6$) アルキル、($C_1 \sim C_6$) ハロアルキル、($C_1 \sim C_6$) ヒドロキシアルキル、 $-C(O)OH$ 、又は $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、($C_1 \sim C_6$) ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは、($C_1 \sim C_6$) アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アル

キル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{18}$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、並びにN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されているか；又は

R₆及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成するか；又は

R₇及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成するか；又は

R₇及びR₉は、それらが結合している原子と一緒にあって、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、及び $=O$ から各々が独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R₈は、H又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

R₉及びR₉は、各々独立に、H、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ ハロアルケニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により1つ以上のR₂₇で置換されており；又はX₁がNであるときR₉は存在しないか；又は

R₉及びR₉は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成するか；又は

R₇及びR₉は、それらが結合している原子と一緒にあって、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、及び $=O$ から各々が独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R₁₀は、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリール、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、ヘテロシクリルは $-OR_{13}$ 又は $-NR_{23}R_{13}$ で置換されており、及び任意選択により1つ以上のR₁₄で置換されており；

R₁₁は、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは任意選択により1つ以上のR₁₅で置換されているか；又は

R₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒にあって、 $=O$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、及び $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルから各々が独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R₁₂は、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $-OH$ 、又はCNであり；

R₁₃は、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールであり、ここでアリール及びヘテロアリールはR₁₆で置換されており、及び任意選択により1つ以上のR₁₆で置換されており；

各R₁₄は、出現毎に独立に、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、オキソ、 $-OH$ 、又はCNであるか；又は

R₁₀がシクロアルキル又はヘテロシクリルであるとき、2つのR₁₄は一緒にあって、

10

20

30

40

50

同じ炭素原子に結合しているとき、 $= (O)$ を一緒になって形成し；

各 R_{15} は、出現毎に独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $-C(O)R_{19}$ 、 $-S(O)_q(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OC(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{20}$ 、 $-NR_{17}C(O)OR_{18}$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、又は N 、 O 、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロシクリルは任意選択により 1 つ以上の R_{21} で置換されており；

R_{16} は、 $-C(O)NR_{31}R_{32}$ 、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又は N 、 O 、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロアリールであり、ここでアリール及びヘテロアリールは任意選択により 1 つ以上の R_{26} で置換されており；

各 R_{16} は、出現毎に独立に、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $-OH$ 、又は CN であるか；又は

R_{16} 及び R_{16} は、それらが結合している原子と一緒に、 $= (O)$ 及び R_{34} から独立に選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されている 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成し；

R_{17} 及び R_{18} は、各々独立に、 H であるか、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ及び $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキルから各々が独立に選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

R_{19} は、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又は N 、 O 、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロシクリルは任意選択により 1 つ以上の R_{22} で置換されており；

R_{20} は、 $-(CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2ONH_2$ 、 $-(CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2ONH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は 1 つ以上の $-NR_{23}C(O)R_{24}$ で任意選択により置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

各 R_{21} は、出現毎に独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $= (O)$ 、又は $-OH$ であり；

各 R_{22} は、出現毎に独立に、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、ハロゲン、又は $-OH$ であるか；又は

2 つの R_{22} は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒に、 $(C_3 \sim C_7)$ スピロシクロアルキル又は N 、 O 、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員スピロヘテロシクリル環を形成し；

R_{23} は、 H 又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

R_{24} は、 H であるか、又は 1 つ以上の R_{25} で任意選択により置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキルであり；

各 R_{25} は、出現毎に独立に、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル又は N 、 O 、及び S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 4 員～10 員単環式若しくは二環式ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロシクリルは、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、及び $= (O)$ から各々が独立に選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されており；

各 R_{26} は、出現毎に独立に、1 つ以上の R_{29} で任意選択により置換されている $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-NR_{31}R_{32}$ 、 $-C(O)NR_{31}R_{32}$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、 N 、 O 、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリル、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又は N 、 O 、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリール

10

20

30

40

50

は、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、-NH₂、-N(H)(C₁～C₆)アルキル、-N((C₁～C₆)アルキル)₂、-N(H)(C₁～C₆)ハロアルキル、-N((C₁～C₆)ハロアルキル)₂、ハロゲン、及び-OHから各々が独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されているか；又は

2つのR₂₆は、隣接原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって、1つ以上のR₃₃で任意選択により置換されている(C₃～C₇)カルボシクリル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成し；

各R₂₇は、出現毎に独立に、CN、(C₆～C₁₀)アリール、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロアリール、(C₃～C₇)シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルは任意選択により1つ以上のR₂₈で置換されており；

各R₂₈は、出現毎に独立に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、ハロゲン、オキソ、又はCNであるか；又は

R₂₇がシクロアルキル又はヘテロシクリルであるとき、2つのR₂₈は、それらが結合している原子と一緒にあって(C₄～C₇)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成するか；又は

R₂₇がシクロアルキル又はヘテロシクリルであるとき、2つのR₂₈は一緒にあって、同じ炭素原子に結合しているとき、=(O)と一緒にあって形成し；

各R₂₉は、出現毎に独立に、-NR₃₁R₃₂であるか、又は1つ以上のR₃₀で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり；

各R₃₀は、出現毎に独立に、-OH、ハロゲン、(C₁～C₆)アルキル、又は(C₁～C₆)ハロアルキルであるか；又は

2つのR₃₀は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって(C₃～C₇)スピロシクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員スピロヘテロシクリル環を形成し；

R₃₁及びR₃₂は、各々独立に、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により1つ以上のDで置換されており、及びシクロアルキル及びヘテロシクリルは、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、及び-OHから各々が独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されており；

各R₃₃は、出現毎に独立に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、又は-C(O)Rであり、ここでRは、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル、又は1つ以上の(C₁～C₆)アルコキシで任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルであるか；又は

2つのR₃₃は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって(C₃～C₇)スピロシクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員スピロヘテロシクリル環を形成し；

各R₃₄は、出現毎に独立に、(C₃～C₇)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～10員単環式若しくは二環式ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロシクリルは、(C₃～C₇)シクロアルキル並びにN、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～10員単環式又は二環式ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルで任意選択により置換されており；

mは、1～13であり；

10

20

30

40

50

n は、1、2、3、又は4であり；及び

q は、0、1、又は2である]；

又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体に関する。

【0010】

一実施形態において、本開示は、式 (I) の化合物：

[式中：

X₁ は、C 又は N であり；

R₁ は、H、(C₁～C₆) アルキル、又は (C₁～C₆) ハロアルキルであるか；又は R₁ 及び R₁₁ は、それらが結合している原子と一緒に、= (O)、(C₁～C₆) アルキル、及び (C₁～C₆) ハロアルキルから各々が独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R₂ は、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、(C₁～C₆) ヒドロキシアルキル、(C₃～C₇) シクロアルキル、又は N、O、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは、(C₁～C₆) アルコキシ、(C₁～C₆) ハロアルコキシ、-C(O)(C₁～C₆) アルキル、-C(O)OH、-C(O)O(C₁～C₆) アルキル、-OC(O)(C₁～C₆) アルキル、-C(O)NR₁₇R₁₈、-NR₁₇C(O)R₁₈、(C₆～C₁₀) アリール、並びに N、O、及び S から選択される1～4個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから各々が独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されており；

R₃、R₄、及び R₅ は、各々独立に、H、(C₁～C₆) アルキル、又は (C₁～C₆) ハロアルキルであり；

R₆、R₆′、R₇、及び R₇′ は、各々独立に、H、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、又は (C₁～C₆) ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは、(C₁～C₆) アルコキシ、-C(O)OH、-C(O)O(C₁～C₆) アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C(O)NR₁₇R₁₈、-NR₁₇C(O)R₁₈、(C₃～C₇) シクロアルキル、並びに N、O、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されているか；又は

R₆ 及び R₇ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、(C₃～C₇) シクロアルキル又は N、O、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成するか；又は

R₇ 及び R₇′ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、(C₃～C₇) シクロアルキル又は N、O、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成するか；又は

R₇ 及び R₉ は、それらが結合している原子と一緒に、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、及び = (O) から独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R₈ は、H 又は (C₁～C₆) アルキルであり；

R₉ 及び R₉′ は、各々独立に、H、(C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₁～C₆) ハロアルキル、(C₂～C₆) ハロアルケニル、(C₁～C₆) アルコキシ、(C₁～C₆) ハロアルコキシ、(C₁～C₆) ヒドロキシアルキル、(C₃～C₇) シクロアルキル、又は N、O、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により1つ以上の R₂₇ で置換されており；又は X₁ が N であるとき R₉ は存在しないか；又は

R₉ 及び R₉′ は、それらが結合している炭素原子と一緒に、(C₃～C₇) シクロアルキル又は N、O、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘ

10

20

30

40

50

テロシクリル環を形成するか；又は

R₇ 及び R₉ は、それらが結合している原子と一緒にあって、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、及び = (O) から独立に選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成し；

R₁₀ は、(C₆～C₁₀) アリール、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロアリール、(C₃～C₇) シクロアルキル、又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは -OR₁₃ 又は -NR₂₃R₁₃ で置換されており、及び任意選択により 1 つ以上の R₁₄ で置換されており；

10

R₁₁ は、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、又は (C₁～C₆) ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは任意選択により 1 つ以上の R₁₅ で置換されているか；又は

R₁ 及び R₁₁ は、それらが結合している原子と一緒にあって、= (O)、(C₁～C₆) アルキル、及び (C₁～C₆) ハロアルキルから各々が独立に選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成し；

R₁₂ は、ハロゲン、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) アルコキシ、(C₁～C₆) ハロアルキル、(C₁～C₆) ハロアルコキシ、-OH、又は CN であり；

20

R₁₃ は、(C₆～C₁₀) アリール、又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロアリールであり、ここでアリール及びヘテロアリールは R₁₆ で置換されており、及び任意選択により 1 つ以上の R₁₆ で置換されており；

各 R₁₄ は、出現毎に独立に、ハロゲン、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) アルコキシ、(C₁～C₆) ハロアルキル、(C₁～C₆) ハロアルコキシ、オキソ、-OH、又は CN であるか；又は

R₁₀ がシクロアルキル又はヘテロシクリルであるとき、2 つの R₁₄ は一緒になって、同じ炭素原子に結合しているとき、= (O) を一緒になって形成し；

各 R₁₅ は、出現毎に独立に、(C₁～C₆) アルコキシ、(C₁～C₆) ハロアルコキシ、-C(O)R₁₉、-S(O)_q(C₁～C₆) アルキル、-C(O)OH、-C(O)O(C₁～C₆) アルキル、-OC(O)(C₁～C₆) アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C(O)NR₁₇R₁₈、-NR₁₇C(O)R₂₀、-NR₁₇C(O)OR₁₈、(C₃～C₇) シクロアルキル、又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロシクリルは任意選択により 1 つ以上の R₂₁ で置換されており；

30

R₁₆ は、-C(O)NR₃₁R₃₂、(C₆～C₁₀) アリール、又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロアリールであり、ここでアリール及びヘテロアリールは任意選択により 1 つ以上の R₂₆ で置換されており；

各 R₁₆ は、出現毎に独立に、ハロゲン、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) アルコキシ、(C₁～C₆) ハロアルキル、(C₁～C₆) ハロアルコキシ、-OH、又は CN であるか；又は

40

R₁₆ 及び R₁₆ は、それらが結合している原子と一緒にあって、= (O) 及び R₃₄ から独立に選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されている 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成し；

R₁₇ 及び R₁₈ は、各々独立に、H であるか、又は (C₁～C₆) アルコキシ及び -C(O)O(C₁～C₆) アルキルから各々が独立に選択される 1 つ以上の置換基で任意選択により置換されている (C₁～C₆) アルキルであり；

R₁₉ は、1 つ以上の R₂₂ で任意選択により置換されている (C₃～C₇) シクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリルであり；

50

R₂₀は、 $-(CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2ONH_2$ 、 $-(CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2ONH(C_1\sim C_6)$ アルキル、又は1つ以上の $-NR_{23}C(O)R_{24}$ で任意選択により置換されている $(C_1\sim C_6)$ アルキルであり；

各R₂₁は、出現毎に独立に、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $=O$ 、又は $-OH$ であり；

各R₂₂は、出現毎に独立に、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、ハロゲン、又は $-OH$ であるか；又は

2つのR₂₂は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒になって $(C_3\sim C_7)$ スピロシクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員スピロヘテロシクリル環を形成し；

R₂₃は、H又は $(C_1\sim C_6)$ アルキルであり；

R₂₄は、Hであるか、又は1つ以上のR₂₅で任意選択により置換されている $(C_1\sim C_6)$ アルキルであり；

各R₂₅は、出現毎に独立に、 $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～10員単環式若しくは二環式ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロシクリルは、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、及び $=O$ から独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されており；

各R₂₆は、出現毎に独立に、1つ以上のR₂₉で任意選択により置換されている $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_2\sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2\sim C_6)$ アルキニル、 $(C_1\sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $(C_1\sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、 $-NR_{31}R_{32}$ 、 $-C(O)NR_{31}R_{32}$ 、 $-C(O)O(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル、 $(C_6\sim C_{10})$ アリール、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $-N((C_1\sim C_6)$ アルキル)₂、 $-N(H)(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $-N((C_1\sim C_6)$ ハロアルキル)₂、ハロゲン、及び $-OH$ から各々が独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されているか；又は

2つのR₂₆は、隣接原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒になって、1つ以上のR₃₃で任意選択により置換されている $(C_3\sim C_7)$ カルボシクリル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成し；

各R₂₇は、出現毎に独立に、CN、 $(C_6\sim C_{10})$ アリール、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロアリール、 $(C_3\sim C_7)$ シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルは任意選択により1つ以上のR₂₈で置換されており；

各R₂₈は、出現毎に独立に、 $(C_1\sim C_6)$ アルキル、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルキル、 $(C_1\sim C_6)$ アルコキシ、 $(C_1\sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $(C_1\sim C_6)$ ヒドロキシアルキル、ハロゲン、オキソ、又はCNであるか；又は

R₂₇がシクロアルキル又はヘテロシクリルであるとき、2つのR₂₈は、それらが結合している原子と一緒になって $(C_4\sim C_7)$ シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成するか；又は

R₂₇がシクロアルキル又はヘテロシクリルであるとき、2つのR₂₈は一緒にあって、同じ炭素原子に結合しているとき、 $=O$ と一緒にあって形成し；

各R₂₉は、出現毎に独立に、 $-NR_{31}R_{32}$ であるか、又は1つ以上のR₃₀で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む

10

20

30

40

50

4員～7員ヘテロシクリルであり；

各R₃₀は、出現毎に独立に、－OH、ハロゲン、(C₁～C₆)アルキル、又は(C₁～C₆)ハロアルキルであるか；又は

2つのR₃₀は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって(C₃～C₇)スピロシクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員スピロヘテロシクリル環を形成し；

R₃₁及びR₃₂は、各々独立に、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により1つ以上のDで置換されており、及びシクロアルキル及びヘテロシクリルは、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、及び－OHから各々が独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されており；

10

各R₃₃は、出現毎に独立に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、又は－C(O)Rであり、ここでRは、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル、又は1つ以上の(C₁～C₆)アルコキシで任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルであり；

2つのR₃₃は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって(C₃～C₇)スピロシクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員スピロヘテロシクリル環を形成し；

20

各R₃₄は、出現毎に独立に、(C₃～C₇)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～10員単環式若しくは二環式ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロシクリルは、(C₃～C₇)シクロアルキル並びにN、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～10員単環式又は二環式ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルで任意選択により置換されており；

mは、1～13であり；

nは、1、2、3、又は4であり；及び

qは、0、1、又は2である]；

又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、N－オキシド、若しくは互変異性体に関する。

30

【0011】

本開示の別の態様は、PCSK9媒介性疾患又は障害の治療、予防、改善又は進行の遅延における使用のための、又はPCSK9若しくはPCSK9活性の阻害を必要とする疾患又は障害の治療、予防、改善又は進行の遅延における使用のための、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0012】

別の態様において、本開示は、PCSK9媒介性疾患又は障害の治療、予防、改善又は進行の遅延のための、又はPCSK9若しくはPCSK9活性の阻害を必要とする疾患又は障害の治療、予防、改善又は進行の遅延のための、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の使用に関する。

40

【0013】

本開示の別の態様は、PCSK9媒介性疾患又は障害の治療、予防、改善又は進行の遅延のための、又はPCSK9若しくはPCSK9活性の阻害を必要とする疾患又は障害の治療、予防、改善又は進行の遅延のための医薬の製造における式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の使用に関する。

【0014】

別の態様において、本開示は、PCSK9媒介性疾患又は障害を治療し、予防し、改善し、又はその進行を遅延させる方法であって、治療有効量の本開示に係る式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその薬学的に許容可能な塩をそれを必要としてい

50

る患者に投与するステップを含む方法に関する。

【0015】

本開示の別の態様は、PCSK9媒介性疾患若しくは障害又はPCSK9若しくはPCSK9活性の障害を必要とする疾患若しくは障害を治療し、予防し、改善し、又はその進行を遅延させる方法であって、治療有効量の本開示に係る式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその薬学的に許容可能な塩をそれを必要としている患者に投与するステップを含む方法に関する。

【0016】

別の態様において、本開示は、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢血管疾患、血管炎症、黄色腫、末梢動脈疾患、敗血症、Lp(a)の上昇、LDLの上昇、TRLの上昇、又はトリグリセリドの上昇の治療、予防、阻害、又は除去方法であって、治療有効量の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩をそれを必要としている患者に投与するステップを含む方法に関する。

10

【0017】

本開示の別の態様は、(i) Lp(a)を低下させる方法、(ii) Lp(a)血漿レベルを低下させる方法、(iii) Lp(a)血清レベルを低下させる方法、(iv) 血清TRL又はLDLレベルを低下させる方法、(v) 血清トリグリセリドレベルを低下させる方法、(vi) LDL-Cを低下させる方法、(vii) 総血漿apoB濃度を低下させる方法、(viii) LDL apoBを低下させる方法、(ix) TRL apoBを低下させる方法、又は(x) 非HDL-Cを低下させる方法であって、治療有効量の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩をそれを必要としている患者に投与するステップを含む方法に関する。

20

【0018】

別の態様において、本開示はまた、それを必要としている患者の(i) LDL-Cを低下させる方法、(ii) 総アポリポタンパク質B(apoB)濃度を低下させる方法、(iii) LDL apoBを低下させる方法、(iv) TRL apoBを低下させる方法、又は(v) 非HDL-Cを低下させる方法及びこれらの組み合わせにも関し、この方法は、治療有効量の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を患者に投与することを含む。

30

【0019】

本開示の別の態様は、それを必要としている患者の(i) LDL-C、(ii) apoB、(iii) LDL apoB、(iv) TRL apoB及び(v) 非HDL-C及びこれらの組み合わせから選択されるマーカーの総血漿濃度を低下させる方法に関し、この方法は、治療有効量の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を患者に投与することを含む。

【0020】

別の態様において、本開示は、(例えば、治療有効量の)式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の薬学的に許容可能な担体又は賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

40

【0021】

本開示の別の態様は、PCSK9媒介性疾患又は障害の治療における使用のための、(例えば、治療有効量の)式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の薬学的に許容可能な担体又は賦形剤とを含む医薬組成物に関する。

【0022】

別の態様において、本開示は、PCSK9の調節方法であって、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩をそれを必要としている患者に投与することを含む方法に関する。

【0023】

本開示の別の態様は、PCSK9の阻害方法であって、式(I)の化合物、又はその薬学

50

的に許容可能な塩をそれを必要としている患者に投与することを含む方法に関する。別の態様において、本開示は、PCSK9活性の阻害方法であって、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩をそれを必要としている患者に投与することを含む方法に関する。

【0024】

別の態様において、本開示は、PCSK9媒介性疾患又は障害を治療する方法であって、治療有効量の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩をそれを必要としている患者に投与するステップを含む方法に関する。

【0025】

本開示の別の態様は、それを必要としている患者のLDL-Cを低下させる方法に関し、この方法は、治療有効量の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を患者に投与することを含み、それによって患者のLDL-Cを低下させる。

10

【0026】

別の態様において、本開示は、PCSK9媒介性疾患又は障害の治療における使用のための、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0027】

本開示の別の態様は、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢血管疾患、末梢動脈疾患、血管炎症、Lp(a)の上昇、LDLの上昇、TRLの上昇、トリグリセリドの上昇、敗血症、及び黄色腫から選択されるPCSK9媒介性疾患又は障害の治療における使用のための、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩に関する。

20

【0028】

別の態様において、本開示は、PCSK9媒介性疾患又は障害の治療用医薬の製造における、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、又はその薬学的に許容可能な塩の使用に関する。

【0029】

本開示の別の態様は、PCSK9活性を阻害することに関連する疾患の治療用医薬の製造における使用のための、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩に関する。

【0030】

別の態様において、本開示は、PCSK9活性の阻害に関連する疾患の治療における、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の使用に関する。

30

【0031】

特定の態様において、本開示のPCSK9調節又は阻害化合物は、単独で、又は他のPCSK9調節若しくは阻害薬剤、又は他の治療用薬剤を含めた他の化合物と組み合わせて投与されてもよい。

【0032】

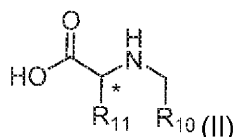
従って、別の態様において、本開示は、(例えば治療有効量の)式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の治療活性薬剤とを含む、組み合わせに関する。

【0033】

本開示の別の態様は、式(II)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、N-オキシド、若しくは互変異性体の製造方法

40

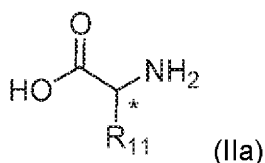
【化2】



【式中、R10及びR11は、上記に式(I)について定義するとおりであり、及び*はキラル中心を表す】であって、式(IIa)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、N-オキシド、若しくは互変異性体

50

【化 3】

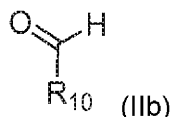


【式中、 R_{11} は、上記に式（I）について定義するとおりであり、及び*はキラル中心を表す】を；

式（IIb）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、N-オキシド、若しくは互変異性体

10

【化 4】



【式中、 R_{10} は、上記に式（I）について定義するとおりである】、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、N-オキシド、若しくは互変異性体と、還元剤の存在下での還元的アミノ化によって、脂肪族アルコール溶媒中、及び低温で反応させることにより、式（II）の化合物を70%超の鏡像体過剰率（ee）で得ることを含む方法に関する。一実施形態において、還元剤は、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、又は水素化ホウ素ナトリウムである。別の実施形態において、還元剤は水素化ホウ素ナトリウムである。一実施形態において、還元的アミノ化は、 $\leq 10^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq 9^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq 8^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq 7^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq 6^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq 5^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq 4^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq 3^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq 2^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq 1^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq 0^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq -1^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq -2^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq -3^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq -4^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq -5^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq -6^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq -7^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq -8^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq -9^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq -10^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq -11^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq -12^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq -13^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq -14^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq -15^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq -16^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq -17^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq -18^{\circ}\text{C}$ 、 $\leq -19^{\circ}\text{C}$ 、又は $\leq -20^{\circ}\text{C}$ の温度で実行される。一実施形態において、還元的アミノ化は、 $< 10^{\circ}\text{C}$ 、 $< 9^{\circ}\text{C}$ 、 $< 8^{\circ}\text{C}$ 、 $< 7^{\circ}\text{C}$ 、 $< 6^{\circ}\text{C}$ 、 $< 5^{\circ}\text{C}$ 、 $< 4^{\circ}\text{C}$ 、 $< 3^{\circ}\text{C}$ 、 $< 2^{\circ}\text{C}$ 、 $< 1^{\circ}\text{C}$ 、 $< 0^{\circ}\text{C}$ 、 $< -1^{\circ}\text{C}$ 、 $< -2^{\circ}\text{C}$ 、 $< -3^{\circ}\text{C}$ 、 $< -4^{\circ}\text{C}$ 、 $< -5^{\circ}\text{C}$ 、 $< -6^{\circ}\text{C}$ 、 $< -7^{\circ}\text{C}$ 、 $< -8^{\circ}\text{C}$ 、 $< -9^{\circ}\text{C}$ 、 $< -10^{\circ}\text{C}$ 、 $< -11^{\circ}\text{C}$ 、 $< -12^{\circ}\text{C}$ 、 $< -13^{\circ}\text{C}$ 、 $< -14^{\circ}\text{C}$ 、 $< -15^{\circ}\text{C}$ 、 $< -16^{\circ}\text{C}$ 、 $< -17^{\circ}\text{C}$ 、 $< -18^{\circ}\text{C}$ 、 $< -19^{\circ}\text{C}$ 、又は $< -20^{\circ}\text{C}$ の温度で実行される。別の実施形態において、還元的アミノ化は、約 5°C ～約 10°C 、約 1°C ～約 5°C 、約 0°C ～約 5°C 、約 -5°C ～約 0°C 、約 -10°C ～約 -5°C 、約 -10°C ～約 -15°C 、約 -15°C ～約 -20°C の温度で実行される。別の実施形態において、還元的アミノ化は、約 10°C 、約 9°C 、約 8°C 、約 7°C 、約 6°C 、約 5°C 、約 4°C 、約 3°C 、約 2°C 、約 1°C 、約 0°C 、約 -1°C 、約 -2°C 、約 -3°C 、約 -4°C 、約 -5°C 、約 -6°C 、約 -7°C 、約 -8°C 、約 -9°C 、約 -10°C 、約 -11°C 、約 -12°C 、約 -13°C 、約 -14°C 、約 -15°C 、約 -16°C 、約 -17°C 、約 -18°C 、約 -19°C 、又は約 -20°C の温度で実行される。

20

30

40

【0034】

一実施形態において、脂肪族アルコール溶媒は、メタノール、エタノール、又はi-プロパノールである。別の実施形態において、脂肪族アルコール溶媒はメタノールである。一実施形態において、式（II）の化合物は、 $\geq 70\% \text{ ee}$ 、 $\geq 75\% \text{ ee}$ 、 $\geq 80\% \text{ ee}$ 、 $\geq 90\% \text{ ee}$ 、 $\geq 95\% \text{ ee}$ 、 $\geq 96\% \text{ ee}$ 、 $\geq 97\% \text{ ee}$ 、 $\geq 98\% \text{ ee}$ 、又は $\geq 99\% \text{ ee}$ で得られる。別の実施形態において、式（II）の化合物は、 $> 70\% \text{ ee}$ 、 $> 75\% \text{ ee}$ 、 $> 80\% \text{ ee}$ 、 $> 90\% \text{ ee}$ 、 $> 95\% \text{ ee}$ 、 $> 96\% \text{ ee}$ 、 $> 97\% \text{ ee}$ 、 $> 98\% \text{ ee}$ 、又は $> 99\% \text{ ee}$ で得られる。別の実施形態において、式（II）の化合物は、約 $70\% \text{ ee}$ 、約 $75\% \text{ ee}$ 、約 $80\% \text{ ee}$ 、約 $90\% \text{ ee}$ 、約 $95\% \text{ ee}$ 、約 $96\% \text{ ee}$ 、約 $97\% \text{ ee}$ 、約 $98\% \text{ ee}$ 、又は約 $99\% \text{ ee}$ で得られる。別の実施形態

50

において、還元剤は水素化ホウ素ナトリウムであり、及び温度は約 -5°C である。別の実施形態において、還元剤は水素化ホウ素ナトリウムであり、温度は約 -5°C であり、及び脂肪族アルコール溶媒はメタノールである。別の実施形態において、還元剤は水素化ホウ素ナトリウムであり、温度は約 -5°C であり、脂肪族アルコール溶媒はメタノールであり、及び式(II)の化合物は $>99\%$ で得られる。式(II)の化合物の一実施形態において、 R_{10} は($C_6\sim C_{10}$)アリール又はN、O、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールであり、アリール及びヘテロアリールは $-OR_{13}$ で置換されており、及び任意選択により1つ以上の R_{14} で置換されており；及び R_{13} は、($C_6\sim C_{10}$)アリール、又はN、O、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールであり、ここでアリール及びヘテロアリールは R_{16} で置換されており、及び任意選択により1つ以上の R_{16} で置換されている。

10

【0035】

特に定義されない限り、本明細書で使用される全ての科学技術用語は、本開示が属する技術分野の当業者が一般に理解するのと同じ意味を有する。本明細書では、文脈上特に明確に指示されない限り、単数形がまた複数形も含む。本開示の実施及び試験においては、本明細書に記載されるものと類似又は同等の方法及び材料を使用し得るが、好適な方法及び材料を以下に記載する。本明細書で挙げられる刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は全て、参照によって援用される。本明細書に引用される参考文献は、特許請求される本開示の先行技術であるとは認められない。矛盾が生じた場合、定義を含め、本明細書が優先するものとする。加えて、材料、方法、及び例は例示的なものに過ぎず、限定するよう意図するものではない。

20

【0036】

本開示の他の特徴及び利点は、以下の詳細な説明及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

【0037】

本開示は、PCSK9の活性の調節能を有する化合物及び組成物に関する。本開示は、治療有効量の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体をそれを必要としている患者に投与することによる、PCSK9が役割を果たす疾患又は障害の治療、予防又は改善方法の特徴とする。本開示の方法は、PCSK9を調節又は阻害することによる種々のPCSK9依存性疾患及び障害の治療において使用することができる。PCSK9の阻害又は調節により、限定はされないが、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢血管疾患（大動脈疾患及び脳血管疾患を含む）、末梢動脈疾患、血管炎症、 $Lp(a)$ の上昇、LDLの上昇、TRLの上昇、トリグリセリドの上昇、敗血症、及び黄色腫を含めた疾患の新規治療、予防、又は改善手法がもたらされる。

30

【0038】

本開示の化合物は、PCSK9を阻害することにより、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢血管疾患、末梢動脈疾患、血管炎症、 $Lp(a)$ の上昇、LDLの上昇、TRLの上昇（例えば、VLDL及び／又はカイロミクロンの上昇）、トリグリセリドの上昇、敗血症、及び黄色腫の治療において有用性がある。

40

【0039】

例えば、本開示の式(I)の化合物はPCSK9に結合し、それによってPCSK9がもはや低密度リポタンパク質受容体(LDLR)又は任意の他の標的受容体に結合することができなくなるため、PCSK9及び／又はPCSK9活性を阻害する。例えば、PCSK9が遮断される場合、再利用され細胞の表面上に存在して細胞外液からLDL粒子を除去するLDLRが多くなる。従って、PCSK9を遮断すると、血中LDL粒子濃度が下

50

がり得る。

【0040】

このように、本開示の化合物はひいては、PCSK9媒介性疾患若しくは障害、又はPCSK9が役割を果たす疾患若しくは障害、並びにPCSK9又はPCSK9活性の調節によって利益を得る病態、疾患及び障害の治療、予防、改善又は進行の遅延において潜在的に有用であり得る。

【0041】

加えて、本開示の化合物はひいては、PCSK9又はPCSK9活性の阻害を必要とする疾患又は障害の治療、予防、改善又は進行の遅延において潜在的に有用であり得る。

【0042】

かかる疾患及び障害としては、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢血管疾患、末梢動脈疾患、血管炎症、Lp(a)の上昇、LDLの上昇、TRLの上昇（例えば、VLDL及び／又はカイロミクロンの上昇）、トリグリセリドの上昇、敗血症、及び黄色腫から選択される疾患又は障害が挙げられる。

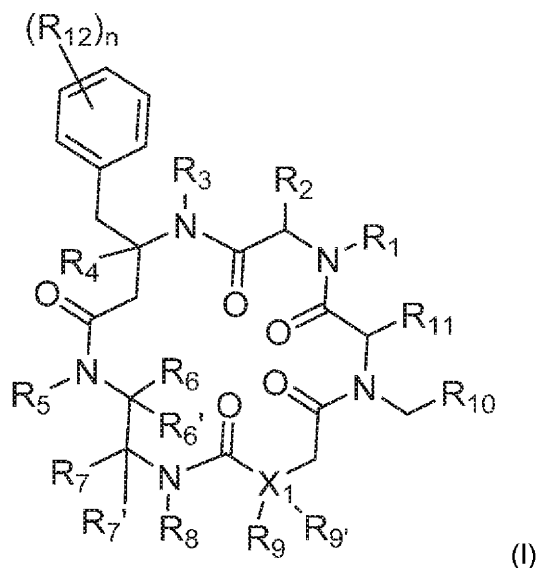
【0043】

本明細書には、本開示の様々な実施形態が記載される。各実施形態に明示される特徴を他の実施形態の他の明示される特徴と組み合わせて更なる実施形態を提供し得ることが認識されるであろう。

【0044】

本開示の第1の態様においては、式(I)の化合物：

【化5】



並びにその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、及び互変異性体（式中、X₁、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₆′、R₇、R₇′、R₈、R₉、R₉′、R₁₀、R₁₁、R₁₂、及びnは、本明細書において上記に記載されるとおりである）が記載される。

【0045】

以下の付随する説明に本開示の詳細を示す。本開示の実施又は試験においては、本明細書に記載されるものと類似又は同等の方法及び材料を使用し得るが、ここでは例示的方法及び材料を記載する。本開示の他の特徴、目的、及び利点は、この説明及び特許請求の範囲から明らかになるであろう。本明細書及び添付の特許請求の範囲においては、文脈上特に明確に指示されない限り、単数形がまた複数形も含む。特に定義されない限り、本明細書で使用される全ての科学技術用語は、本開示が属する技術分野の当業者が一般に理解するのと同じ意味を有する。本明細書に引用される特許及び刊行物は全て、全体として参照に

より本明細書に援用される。

【0046】

使用される用語及び慣用の定義

本明細書に具体的に定義されない用語には、当業者であれば本開示及び文脈に鑑みてそれに与えるであろう意味が与えられるべきである。しかしながら、本明細書及び添付の特許請求の範囲で使用されるとき、そうでない旨が明記されない限り、以下の用語は指示される意味を有し、且つ以下の慣用を守るものとする。

【0047】

化学命名法、用語、及び慣用

以下に定義する基 (group)、基 (radical)、又は部分では、多くの場合にその基の前に炭素原子の数が指定され、例えば、(C₁~C₁₀) アルキルは、1~10個の炭素原子を有するアルキル基 (group) 又は基 (radical) を意味する。一般に、2つ以上のサブ基を含む基については、最後に名前が挙げられる基が基の結合点であり、例えば、「アルキルアリール」は、式アルキル-アリール-の一価の基を意味し、一方で「アリールアルキル」は、式アリール-アルキル-の一価の基を意味する。更に、二価の基が適切である場合における一価の基を指示する用語の使用は、それぞれの二価の基を指示すると解釈され、及び逆もまた同様であるものとする。特に指定されない限り、用語の慣用的定義が優先し、全ての式及び基において慣用的安定原子価が仮定され及び達成される。冠詞「ある(a)」及び「ある(an)」は、本開示では、その冠詞の文法上の指示対象のうちの1つ又は2つ以上(例えば、少なくとも1つ)を指して使用される。例として、「ある要素(an element)」は、1つの要素又は2つ以上の要素を意味する。

10

20

【0048】

用語「及び／又は」は、本開示では、特に指示がない限り、「及び」又は「又は」のいずれかを意味して使用される。

【0049】

用語「任意選択により置換されている」は、所与の化学的部分(例えば、アルキル基)が(必須というわけではないが)他の置換基(例えば、ヘテロ原子)に結合されてもよいことを意味する。例えば、任意選択により置換されているアルキル基は、完全飽和アルキル鎖(例えば、純炭化水素)であることができる。或いは、同じ任意選択により置換されているアルキル基が、水素と異なる置換基を有することができる。例えば、それは、鎖に沿った任意の点で、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、又は本明細書に記載される任意の他の置換基に結合されてもよい。従って、用語「任意選択により置換されている」は、所与の化学的部分が他の官能基を含有する可能性があり、しかし必ずしも任意の更なる官能基を有するとは限らないことを意味する。記載される基の任意選択の置換に使用される好適な置換基としては、限定なしに、ハロゲン、オキソ、=O、-OH、-CN、-COOH、-CH₂CN、-O-(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₁~C₆)ハロアルコキシ、-O-(C₂~C₆)アルケニル、-O-(C₂~C₆)アルキニル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、-OH、-OP(O)(OH)₂、-OC(O)(C₁~C₆)アルキル、-C(O)(C₁~C₆)アルキル、-OC(O)O(C₁~C₆)アルキル、-NH₂、-NH(C₁~C₆)アルキル、-N(C₁~C₆)アルキル)₂、-NHC(O)(C₁~C₆)アルキル、-C(O)NH(C₁~C₆)アルキル、-S(O)₂(C₁~C₆)アルキル、-S(O)NH(C₁~C₆)アルキル、及びS(O)N(C₁~C₆)アルキル)₂が挙げられる。置換基それ自体が任意選択により置換されていてもよい。「任意選択により置換されている」はまた、本明細書で使用されるとき、その意味を以下に記載する置換型又は非置換型も指す。

30

40

【0050】

用語「置換型」は、指定の基又は部分が1つ以上の好適な置換基を担持することを意味し、ここで置換基は、1つ以上の位置で指定の基又は部分に連結し得る。例えば、シクロア

50

ルキルで置換されているアリールは、結合によるか、又はアリールとの縮合及び2個以上の共通原子の共有によってシクロアルキルがアリールの1個の原子に連結していることを指示し得る。

【0051】

用語「非置換型」は、指定の基が置換基を担持しないことを意味する。

【0052】

特に具体的に定義されない限り、「アリール」は、フェニル、ビフェニル、又はナフチルなどの単環式又は二環式の基を含めた、1～3個の芳香環を有する環状芳香族炭化水素基を意味する。2個の芳香環を含むとき（二環式等）、アリール基のそれらの芳香環は任意選択により単一の点でつなぎ合わされるか（例えば、ビフェニル）、又は縮合する（例えば、ナフチル）。アリール基は、任意の結合点で1つ以上の置換基、例えば1～5個の置換基によって任意選択により置換されている。例示的置換基としては、限定はされないが、 $-H$ 、 $-H$ ロゲン、 $-CN$ 、 $-O-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-O-(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $-O-(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルケニル、 $(C_2 \sim C_6)$ アルキニル、 $-OH$ 、 $-OP(O)(OH)_2$ 、 $-OC(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OC(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 NH_2 、 $NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $N(C_1 \sim C_6)$ アルキル $_2$ 、 $-S(O)_2-(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-S(O)NH(C_1 \sim C_6)$ アルキル、及び $S(O)N(C_1 \sim C_6)$ アルキル $_2$ が挙げられる。これらの置換基は、それ自体が任意選択により置換されている。更に、2個の縮合環を含むとき、アリール基は、任意選択により、完全飽和環と縮合した不飽和又は部分飽和環を有する。これらのアリール基の例示的環系としては、限定はされないが、フェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラセニル、フェナレニル、フェナントレニル、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフタレニル、テトラヒドロベンゾアンヌレニルなどが挙げられる。

【0053】

特に具体的に定義されない限り、「ヘテロアリール」は、5～24個の環原子の一価単環式芳香族基、又はN、O、若しくはSから選択される1個以上の環ヘテロ原子を含み、残りの環原子がCである多環式芳香族基を意味する。本明細書に定義されるとおりのヘテロアリールはまた、ヘテロ原子がN、O、又はSから選択される二環式ヘテロ芳香族基も意味する。芳香族基は、任意選択により、本明細書に記載される1つ以上の置換基で独立に置換される。例としては、限定はされないが、フリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、ピリジンN-オキシド、ピラゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、インドリル、チオフエン-2-イル、キノリル、ベンゾピラニル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾリル、チエノ[3, 2-b]チオフエン、トリアゾリル、トリアジニル、イミダゾ[1, 2-b]ピラゾリル、フロ[2, 3-c]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、インダゾリル、ピロロ[2, 3-c]ピリジニル、ピロロ[3, 2-c]ピリジニル、ピラゾロ[3, 4-c]ピリジニル、チエノ[3, 2-c]ピリジニル、チエノ[2, 3-c]ピリジニル、チエノ[2, 3-b]ピリジニル、ベンゾチアゾリル、インドリル、インドリニル、インドリノニル、ジヒドロベンゾチオフエニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラン、クロマニル、チオクロマニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾチアジン、ジヒドロベンズオキサニル(dihydrobenzoxany l)、キノリニル、イソキノリニル、1, 6-ナフチリジニル、ベンゾ[de]イソキノリニル、ピリド[4, 3-b][1, 6]ナフチリジニル、チエノ[2, 3-b]ピラジニル、キナゾリニル、テトラゾロ[1, 5-a]ピリジニル、[1, 2, 4]トリアゾロ[4, 3-a]ピリジニル、イソインドリル、ピロロ[2, 3-b]ピリジニル、ピロロ[3, 4-b]ピリジニル、ピロロ[3, 2-b]ピリジニル、イミダゾ[5, 4-b]ピリジニル、ピロロ[1, 2-a]ピリミジニル、テトラヒドロピロロ[1, 2-a]ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-1Δ²-ピロロ[2, 1-b]ピリミジン、ジベンゾ[b, d]チオフエン、ピリジン-2-オン、フロ[3, 2-c]ピリジニ

10

20

30

40

50

ル、フロ [2, 3-c] ピリジニル、1H-ピリド [3, 4-b] [1, 4] チアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソキサゾリル、フロ [2, 3-b] ピリジニル、ベンゾチオフェニル、1, 5-ナフチリジニル、フロ [3, 2-b] ピリジン、[1, 2, 4] トリアゾロ [l, 5-a] ピリジニル、ベンゾ [1, 2, 3] トリアゾリル、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジニル、[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジニル、ベンゾ [c] [1, 2, 5] チアジアゾリル、ベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール、1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [1, 5-b] [1, 2] オキサジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリジニル、チアゾロ [5, 4-d] チアゾリル、イミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾリル、チエノ [2, 3-b] ピロリル、3H-インドリル、及びこれらの誘導体が挙げられる。更に、2個の縮合環を含むとき、本明細書に定義されるアリール基は、完全飽和環に縮合した不飽和又は部分飽和環を有し得る。これらのヘテロアリール基の例示的環系としては、インドリニル、インドリノニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾフラン、クロマニル、チオクロマニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラン、インドリニル、インドリル、及びジヒドロベンズオキサニル (dihydrobenzoxany l) が挙げられる。

10

【0054】

「ハロゲン」又は「ハロ」は、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素を意味する。

【0055】

20

「アルキル」は、1～12個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖飽和炭化水素を意味する。

(C₁～C₆) アルキル基の例としては、限定はされないが、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、イソプロピル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、イソペンチル、ネオペンチル、及びイソヘキシルが挙げられる。

【0056】

「アルコキシ」は、鎖中に末端「O」を含む1～12個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖飽和炭化水素、例えば-O (アルキル) を意味する。アルコキシ基の例としては、限定なしに、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、t-ブトキシ、又はペントキシ基が挙げられる。

【0057】

30

「アルケニル」は、2～12個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖不飽和炭化水素を意味する。「アルケニル」基は、鎖中に少なくとも1つの二重結合を含む。アルケニル基の二重結合は、コンジュゲートされていなくても、又は別の不飽和基にコンジュゲートされていてもよい。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、n-ブテニル、イソブテニル、ペンテニル、又はヘキセニルが挙げられる。アルケニル基は非置換型又は置換型であることができ、直鎖又は分枝状であってもよい。

【0058】

「アルキニル」は、2～12個の炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖不飽和炭化水素を意味する。「アルキニル」基は、鎖中に少なくとも1つの三重結合を含む。アルケニル基の例としては、エチニル、プロパルギル、n-ブチニル、イソブチニル、ペンチニル、又はヘキシニルが挙げられる。アルキニル基は非置換型又は置換型であることができる。

40

【0059】

「シクロアルキル」は、3～18個の炭素原子を含む単環式又は多環式飽和炭素環を意味する。シクロアルキル基の例としては、限定なしに、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプタニル、シクロオクタニル、ノルボルナニル (norborany l)、ノルボルネニル (norboreny l)、ビシクロ [2. 2. 2] オクタニル、又はビシクロ [2. 2. 2] オクテニル及びその誘導体が挙げられる。(C₃～C₈) シクロアルキルは、3～8個の炭素原子を含むシクロアルキル基である。シクロアルキル基は、縮合 (例えば、デカリン) 又は架橋 (例えば、ノルボルナン (norbomane)) されてもよい。

50

【0060】

「カルボシクリル」は、3～18個の炭素原子を含む単環式又は多環式飽和又は部分不飽和炭素環を意味する（例えば、シクロアルキル、シクロアルケニル、シクロアルキニル等）。カルボシクリル基の例としては、限定なしに、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、シクロヘプタニル、シクロオクタニル、ノルボルナニル（*norborynyl*）、ノルボルネニル（*norborenyl*）、ビシクロ〔2.2.2〕オクタニル、又はビシクロ〔2.2.2〕オクテニル及びその誘導体が挙げられる。（C₃～C₈）カルボシクリルは、3～8個の炭素原子を含むカルボシクリル基である。カルボシクリル基は、縮合（例えば、デカリン）又は架橋（例えば、ノルボルナン（*norbomane*））されてもよい。

10

【0061】

「ヘテロシクロアルキル」は、炭素と、酸素、窒素、又は硫黄（O、N、又はS）から選択される少なくとも1個のヘテロ原子とを含む、且つ環炭素又はヘテロ原子の間で共有される非局在化n電子（芳香族性）がない飽和単環式又は多環式環を意味する。ヘテロシクロアルキル環状構造は1つ以上の置換基によって置換されていてもよい。置換基それ自体が、任意選択により置換されていることもできる。ヘテロシクロアルキル環の例としては、限定はされないが、オキセタニル、アゼチジニル（*azetadinyl*）、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル（*dioxalinyl*）、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルS-オキシド、チオモルホリニルS-ジオキシド、ピペラジニル、アゼピニル、オキセピニル、ジアゼピニル、トロパニル、オキサゾリジノニル、1,4-ジオキサニル、ジヒドロフラニル、1,3-ジオキサラニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ジチオラニル、及びホモトロパニルが挙げられる。

20

【0062】

「ヘテロシクリル」は、炭素と、酸素、窒素、又は硫黄（O、N、又はS）から選択される少なくとも1個のヘテロ原子とを含む、且つ環炭素又はヘテロ原子の間で共有される非局在化n電子（芳香族性）がない飽和（例えば、ヘテロシクロアルキル環）又は部分不飽和単環式又は多環式環を意味する。ヘテロシクリル環状構造は、1つ以上の置換基によって置換されていてもよい。置換基それ自体が、任意選択により置換されていることもできる。ヘテロシクリル環の例としては、限定はされないが、オキセタニル、アゼチジニル（*azetadinyl*）、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル、ジヒドロピロリジニル、ピリジン-2（1H）-オン、ジヒドロピリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル（*dioxalinyl*）、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルS-オキシド、チオモルホリニルS-ジオキシド、ピペラジニル、アゼピニル、オキセピニル、ジアゼピニル、トロパニル、オキサゾリジノニル、1,4-ジオキサニル、ジヒドロフラニル、1,3-ジオキサラニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ジチオラニル、及びホモトロパニルが挙げられる。

30

40

【0063】

「ヒドロキシアルキル」は、1つ以上の-OH基で置換されているアルキル基を意味する。ヒドロキシアルキル基の例としては、HO-CH₂-、HO-CH₂CH₂-、及びCH₂-CH(OH)-が挙げられる。

【0064】

「ハロアルキル」は、1つ以上のハロゲンで置換されているアルキル基を意味する。ハロアルキル基の例としては、限定はされないが、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、ペンタフルオロエチル、トリクロロメチル等が挙げられる。

【0065】

「ハロアルコキシ」は、1つ以上のハロゲンで置換されているアルコキシ基を意味する。

50

ハロアルキル基の例としては、限定はされないが、トリフルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、ペンタフルオロエトキシ、トリクロロメトキシ等が挙げられる。

【0066】

「シアノ」は、三重結合によって窒素原子につなが合わされた炭素原子を有する置換基、例えば $C \equiv N$ を意味する。

【0067】

用語「オキソ」は、本明細書で使用されるとき、

【化6】

“ $-O\ominus$ ”

10

基を指す。

【0068】

用語「N-オキシド」は、単結合（例えば、「オキソ」）によって窒素原子に結合した酸素原子（例えば、

【化7】

$N-O\ominus$

）を指す。

20

【0069】

「アミノ」は、少なくとも1個の窒素原子を含む置換基（例えば、 NH_2 ）を意味する。

【0070】

「アミノ」は、少なくとも1個の窒素原子を含む置換基（例えば、 NH_2 ）を意味する。

【0071】

「スピロシクロアルキル」又は「スピロシクリル」は、両方の環が単一の原子を介して結び付いているカルボゲン二環式環系を意味する。これらの環はサイズ及び性質が異なってもよく、又はサイズ及び性質が同一であってもよい。例としては、スピロペンタン、スピロヘキサン、スピロヘプタン、スピロオクタン、スピロノナン、又はスピロデカンが挙げられる。スピロ環中の環の一方又は両方が別の環炭素環式環、ヘテロ環式環、芳香族環、又はヘテロ芳香環と縮合していてもよい。（ $C_3 \sim C_{12}$ ）スピロシクロアルキルは、3～12個の炭素原子を含むスピロ環である。

30

【0072】

「スピロヘテロシクロアルキル」又は「スピロヘテロシクリル」は、環のうちの少なくとも一方が、炭素原子のうちの1つ以上がヘテロ原子で置換されていてもよいヘテロ環である（例えば、環のうちの少なくとも一方で炭素原子のうちの1つ以上がヘテロ原子で置換されていてもよい）スピロ環を意味する。スピロヘテロ環中の環の一方又は両方が、別の環炭素環式環、ヘテロ環式環、芳香族環、又はヘテロ芳香環と縮合していてもよい。

【0073】

塩、プロドラッグ、誘導体、及び溶媒和物 用語及び慣用

40

「プロドラッグ」又は「プロドラッグ誘導体」は、少なくとも何らかの生体内変換を経た後にその1つ又は複数の薬理効果を呈する親化合物又は活性薬物物質が誘導体又は担体に共有結合的に結合しているものを意味する。一般に、かかるプロドラッグは代謝的に切断可能な基を有し、生体内で例えば血中での加水分解により速やかに変換されて親化合物を生じるもので、概して親化合物のエステル類及びアミド類似体が挙げられる。プロドラッグは、化学安定性の向上、患者の受け入れ及びコンプライアンスの向上、バイオアベイラビリティの向上、作用持続時間の延長、臓器選択性の向上、製剤化の向上（例えば、水溶性の増加）、及び／又は副作用（例えば、毒性）の減少を目的として製剤化される。一般に、プロドラッグそれ自体は生物学的活性が弱い、又は全くなく、通常の条件下で安定している。プロドラッグは、A Textbook of Drug Design a

50

nd Development, Krogsgaard-Larsen and H. Bundgaard (eds.), Gordon & Breach, 1991, 特にChapter 5: "Design and Applications of Prodrugs"; Design of Prodrugs, H. Bundgaard (ed.), Elsevier, 1985; Prodrugs: Topical and Ocular Drug Delivery, K. B. Sloan (ed.), Marcel Dekker, 1998; Methods in Enzymology, K. Widder, et al. (eds.), Vol. 42, Academic Press, 1985, 特にpp. 309-396; Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5th Ed., M. Wolff (ed.), John Wiley & Sons, 1995, 特にVol. 1及びpp. 172-178及びpp. 949-982; Pro-Drugs as Novel Delivery Systems, T. Higuchi and V. Stella (eds.), Am. Chem. Soc., 1975; Bioreversible Carriers in Drug Design, E. B. Roche (ed.), Elsevier, 1987 (この各々が全体として参照により本明細書に援用される)に記載されるものなど、当該技術分野において公知の方法を用いて親化合物から容易に調製することができる。

10

【0074】

「薬学的に許容可能なプロドラッグ」は、本明細書で使用されるとき、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激作用、アレルギー反応などのない、妥当なリスク対効果比に見合う、且つその意図される使用に有効な、並びに可能であれば双性イオン型の、ヒト及び下等動物の組織と接触させて使用するのに好適な本開示の化合物のプロドラッグを意味する。

20

【0075】

「塩」は、イオン型の親化合物又は親化合物の酸性塩又は塩基性塩を作り出す親化合物と好適な酸又は塩基との間の反応産物を意味する。本開示の化合物の塩は、塩基性又は酸性部分を含む親化合物から従来の化学的方法によって合成することができる。概して、塩は、好適な溶媒中又は溶媒の様々な組み合わせの中で遊離塩基又は酸親化合物を化学量論量又は過剰量の所望の塩形成性無機又は有機酸又は塩基と反応させることにより調製される。

30

【0076】

「薬学的に許容可能な塩」は、妥当な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激作用、アレルギー反応などのない、妥当なリスク対効果比に見合う、概して水溶性又は油溶性又は水分散性又は油分散性の、且つその意図される使用に有効な、ヒト及び下等動物の組織と接触させて使用するのに好適な本開示の化合物の塩を意味する。この用語には、薬学的に許容可能な酸付加塩及び薬学的に許容可能な塩基付加塩が含まれる。本開示の化合物は遊離塩基形態及び塩形態の両方で有用であるため、実際には、塩形態の使用は塩基形態の使用に等しい。好適な塩のリストについては、例えば、S. M. Birge, et al., J. Pharm. Sci., 1977, 66, pp. 1-19 (本明細書によって全体として参照により援用される)が参照される。

40

【0077】

「薬学的に許容可能な酸付加塩」は、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、スルファミン酸、硝酸、リン酸などの無機酸、及び酢酸、トリクロロ酢酸、トリフルオロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、酪酸、ショウノウ酸、カンファースルホン酸、桂皮酸、クエン酸、ジグルコン酸、エタンスルホン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリセロリン酸、ヘミ硫酸(hemisulfic acid)、ヘプタン酸、ヘキサン酸、ギ酸、フマル酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸(イセチオン酸)、乳酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メシチレンスルホン酸、メタンスル

50

ホン酸、ナフタレンスルホン酸、ニコチン酸、2-ナフタレンスルホン酸、シュウ酸、パモ酸、ペクチン酸、フェニル酢酸、3-フェニルプロピオン酸、ピクリン酸、ピバル酸、プロピオン酸、ビルビン酸、サリチル酸、ステアリン酸、コハク酸、スルファニル酸、酒石酸、p-トルエンスルホン酸、ウンデカン酸などの有機酸と形成される、遊離塩基の生物学的有効性及び特性を保持していて、且つ生物学的に又は他の点で望ましくないものでない塩を意味する。

【0078】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」は、アンモニア又はアンモニウムの水酸化物、炭酸塩、若しくは重炭酸塩などの無機塩基又はナトリウム、カリウム、リチウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウムなどの金属カチオンと形成される、遊離酸の生物学的有効性及び特性を保持していて、且つ生物学的に又は他の点で望ましくないものでない塩を意味する。特に好ましいのは、アンモニウム塩、カリウム塩、ナトリウム塩、カルシウム塩、及びマグネシウム塩である。薬学的に許容可能な有機非毒性塩基から誘導される塩としては、メチルアミン、ジメチルアミン、トリメチルアミン、エチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、イソプロピルアミン、トリプロピルアミン、トリブチルアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、2-ジメチルアミノエタノール、2-ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオプロミン、プリン類、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、テトラメチルアンモニウム化合物、テトラエチルアンモニウム化合物、ピリジン、N,N-ジメチルアニリン、N-メチルピペリジン、N-メチルモルホリン、ジシクロヘキシルアミン、ジベンジルアミン、N,N-ジベンジルフェネチルアミン、1-エフェナミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミン、ポリアミン樹脂など、第一級、第二級、及び第三級アミン類、第四級アミン化合物、天然に存在する置換アミン類を含む置換アミン類、環状アミン類及び塩基性イオン交換樹脂の塩が挙げられる。特に好ましい有機非毒性塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン、及びカフェインである。

【0079】

「溶媒和物」は、溶質、例えば、式(I)の化合物と溶媒、例えば、水、エタノール、又は酢酸とによって形成される様々な化学量論の複合体を意味する。この物理的会合には、水素結合を含め、様々な度合いのイオン結合及び共有結合が関わり得る。特定の例では、溶媒和物は、例えば結晶性固体の結晶格子に1つ以上の溶媒分子が取り込まれているとき、単離可能である。一般に、本開示の目的上選択されるかかる溶媒は溶質の生物学的活性に干渉しない。溶媒和物は、溶相の溶媒和物及び単離可能な溶媒和物の両方を包含する。代表的な溶媒和物としては、水和物、エタノール和物、メタノール和物などが挙げられる。

【0080】

「水和物」は、1つ又は複数の溶媒分子が水である溶媒和物を意味する。

【0081】

以下で考察するとおりの本開示の化合物は、その遊離塩基又は遊離酸、その塩、溶媒和物、及びプロドラッグを含み、明示的に述べられない又は示されないが、その構造に酸化硫黄原子又は四級化窒素原子、特にその薬学的に許容可能な形態を含んでもよい。かかる形態、特に薬学的に許容可能な形態は、添付の特許請求の範囲に包含されることが意図される。

【0082】

異性体 用語及び慣用

「異性体」は、同じ数及び種類の原子、ひいては同じ分子量を有するが、空間内での原子の並び方又は配置の点で異なる化合物を意味する。この用語には、立体異性体及び幾何異性体が含まれる。

【0083】

「立体異性体」又は「光学異性体」は、少なくとも1個のキラル原子又は垂直な不斉面を生じる束縛回転を有する（例えば、ある種のビフェニル類、アレン類、及びスピロ化合物）、且つ平面偏光を回転させることのできる安定異性体を意味する。本開示の化合物には、立体異性を生じ得る不斉中心及び他の化学構造が存在するため、本開示は立体異性体及びその混合物を企図する。本開示の化合物及びその塩は不斉炭素原子を含み、従って、単一の立体異性体、ラセミ体として、及びエナンチオマーとジアステレオマーとの混合物として存在し得る。典型的には、かかる化合物はラセミ混合物として調製されることになる。しかしながら、必要であれば、かかる化合物は純粋な立体異性体として、即ち、個々のエナンチオマー又はジアステレオマーとして、又は立体異性体濃縮混合物として調製又は単離されてもよい。以下で更に詳細に考察するとおり、化合物の個々の立体異性体は、所望のキラル中心を含む光学活性を有する出発材料からの合成によるか、又はエナンチオマー生成物の混合物の調製と、続く分離又は分割、例えば、ジアステレオマー混合物への変換と、続く分離又は再結晶化、クロマトグラフ法、キラル分割剤の使用、又はキラルクロマトグラフィーカラムでのエナンチオマーの直接的な分離などによって調製される。詳細な立体化学の出発化合物は、市販されているか、又は以下に記載される方法によって作製され、当該技術分野において周知の技法によって分割されるかのいずれかである。

10

【0084】

「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である一对の立体異性体を意味する。

【0085】

「ジアステレオ異性体」又は「ジアステレオマー」は、互いに鏡像でない光学異性体を意味する。

20

【0086】

「ラセミ混合物」又は「ラセミ体」は、等しい部数の個々のエナンチオマーを含む混合物を意味する。

【0087】

「非ラセミ混合物」は、等しくない部数の個々のエナンチオマーを含む混合物を意味する。

【0088】

「幾何異性体」は、二重結合の周りの（例えば、*cis*-2-ブテン及び*trans*-2-ブテン）又は環状構造における（例えば、*cis*-1,3-ジクロロシクロブタン及び*trans*-1,3-ジクロロシクロブタン）制限された回転自由度によってもたらされる安定異性体を意味する。本開示の化合物には、炭素間二重（オレフィン）結合、C=N二重結合、環状構造などが存在し得るため、本開示は、それらの二重結合の周りの及びこれらの環状構造における置換基の配置によってもたらされる様々な安定幾何異性体の各々及びその混合物を企図する。置換基及び異性体は、シス／トランスの慣用法を用いるか、又はE又はZ方式を用いて命名され、ここで用語「E」は、二重結合の反対側にある高次置換基を意味し、用語「Z」は、二重結合の同じ側にある高次置換基を意味する。E及びZ異性の徹底的な議論は、J. March, *Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 4th ed., John Wiley & Sons, 1992（本明細書によって全体として参照により援用される）に提供される。以下の例のうちの幾つかは、単一のE異性体、単一のZ異性体、及びE/Z異性体の混合物を表す。E及びZ異性体の決定は、X線結晶構造解析、¹H NMR、及び¹³C NMRなど、分析法により行うことができる。

30

【0089】

本開示の化合物の一部は、2つ以上の互変異性体形態で存在することができる。上述のとおり、本開示の化合物には、かかる互変異性体の全てが含まれる。

【0090】

当該技術分野において、化合物の生物学的及び薬理学的活性が化合物の立体化学に対して

40

50

感受性があることは周知である。従って、例えば、エナンチオマーは多くの場合に、代謝、タンパク質結合などを含めた薬物動態特性、及び示される活性のタイプ、活性の程度、毒性などを含めた薬理学的特性の差異を含め、生物学的活性について著しい差異を呈する。従って、当業者は、一方のエナンチオマーが、濃縮時に他方のエナンチオマーと比べて又は他方のエナンチオマーからの分離時に、より高活性であり得るか、又は有益な効果を呈し得ることを理解するであろう。加えて、当業者には、本開示及び先行技術の知識から、本開示の化合物のエナンチオマーを分離し、濃縮し、又は選択的に調製する方法は公知であろう。

【0091】

従って、薬物のラセミ形態が使用されてもよいが、多くの場合にそれは、等量のエナンチオ純粋な薬物を投与するのと比べて有効性が低い；実際、ある場合には、一方のエナンチオマーが薬理学的に不活性であることもあり、単なる希釈剤として働き得る。例えば、イブプロフェンは以前はラセミ体として投与されていたが、イブプロフェンのS異性体のみが抗炎症剤として有効であることが示されている（しかしながら、イブプロフェンの場合、R異性体は不活性であるが、それは生体内でS異性体に変換され、従ってラセミ形態のこの薬物の即効性は純粋なS異性体と比べて遅い）。更に、エナンチオマーの薬理学的活性は、特徴的な生物学的活性を及ぼし得る。例えば、S-ペニシラミンは慢性関節炎の治療用薬剤であるが、一方、R-ペニシラミンは毒性がある。実際、精製した個々の異性体はラセミ混合物と比較して経皮透過速度がより速いことが報告されているとおり、一部の精製エナンチオマーはラセミ体に優る利点を有する。米国特許第5,114,946号明細書及び同第4,818,541号明細書を参照のこと。

10

20

【0092】

従って、一方のエナンチオマーが他方のエナンチオマーと比べて薬理学的に高活性であるか、低毒性であるか、又は生体において好ましい性質を有する場合、当該のエナンチオマーを優先的に投与することが、治療上より有益といえるであろう。このようにすれば、治療を受ける患者が曝露される薬物の総用量が減り、及び毒性がある又は他方のエナンチオマーの阻害薬となる可能性のあるエナンチオマーの用量が減り得る。

【0093】

純粋なエナンチオマー又は所望の鏡像体過剰率（*ee*）若しくはエナンチオ純度の混合物の調製は、（a）エナンチオマーの分離又は分割、又は（b）当業者に公知のエナンチオ選択的合成、又はこれらの組み合わせの数多くある方法のうちの1つ以上によって達成される。これらの分割方法は、概してキラル認識に頼るものであり、例えば、キラル固定相を用いたクロマトグラフィー、エナンチオ選択的ホスト-ゲスト錯体形成、キラル補助基を用いた分割又は合成、エナンチオ選択的合成、酵素的及び非酵素的速度論的分割、又は自発的エナンチオ選択的結晶化が挙げられる。かかる方法は、概して、*Chiral Separation Techniques: A Practical Approach* (2nd Ed.), G. Subramanian (ed.), Wiley-VCH, 2000; T. E. Beesley and R. P. W. Scott, *Chiral Chromatography*, John Wiley & Sons, 1999; 及び *Satinder Ahuja, Chiral Separations by Chromatography*, Am. Chem. Soc., 2000に開示されている。更に、同様に、鏡像体過剰率又は純度の定量化のための周知の方法、例えば、GC、HPLC、CE、又はNMR、並びに絶対配置及び配座の割当て、例えば、CD ORD、X線結晶構造解析、又はNMRがある。

30

40

【0094】

一般に、化合物名又は構造に具体的な立体化学又は異性体形態が具体的に指示されない限り、個別の幾何異性体若しくは立体異性体であろうと、又はラセミ若しくは非ラセミ混合物であろうと、化学構造又は化合物の全ての互変異性体形態及び異性体形態及び混合物が意図される。

【0095】

50

医薬投与及び治療 用語及び慣用

「患者」又は「対象」は、哺乳類、例えば、ヒト、マウス、ラット、モルモット、イヌ、ネコ、ウマ、雌ウシ、ブタ、又は非ヒト霊長類、例えば、サル、チンパンジー、ヒヒ、若しくはアカゲザルなどである。特定の実施形態において、対象は霊長類である。更に他の実施形態において、対象はヒトである。

【0096】

用語「薬学的に有効な量」又は「治療有効量」又は「有効量」は、それを必要としている患者への投与時に、その化合物が有用性を有する疾患状態、病態、又は障害の治療を達成するのに十分な本開示に係る化合物の量を意味する。かかる量は、研究者又は臨床医が求める組織、系、又は患者の生物学的又は医学的応答を引き出すのに十分なものであり得る。治療有効量を成す本開示に係る化合物の量は、化合物及びその生物学的活性、投与に使用される組成物、投与時間、投与経路、化合物の排泄速度、治療継続期間、治療下の疾患状態又は障害のタイプ及びその重症度、本開示の化合物と組み合わせる又は同時に使用される薬物、並びに患者の年齢、体重、全般的な健康、性別、及び食事といった要因に応じて変わることになる。かかる治療有効量は、当業者が自らの知識、先行技術、及び本開示を考慮して常法どおり決定することができる。

10

【0097】

本明細書で使用されるとき、用語「医薬組成物」は、経口又は非経口投与に好適な形態の、少なくとも1つの薬学的に許容可能な担体と併せた本開示の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体を指す。

20

【0098】

「担体」は、担体、賦形剤、及び希釈剤を包含し、対象の一つの器官、又は生体の一部分から別の器官、又は生体の別の一部分へと医薬剤を運ぶこと又は輸送することに関わる液体又は固体の充填剤、希釈剤、賦形剤、溶媒又は封入材料などの材料、組成物又は媒体を意味する。

【0099】

「組み合わせ」は、1つの投薬量単位形態の固定的組み合わせ、又は本開示の化合物と少なくとも1つの組み合わせパートナー（例えば以下に説明するとおりの別の薬物、「治療用薬剤」又は「共薬剤」とも称される）とが独立に同じ時点で又は別個に時間間隔内に投与され得る組み合わせ投与、特に組み合わせパートナーがそうした治療用薬剤の共作用による有益な効果を示すのにそれらの時間間隔が十分となる組み合わせ投与のいずれかを指す。組み合わせの有益な効果には、限定はされないが、治療用薬剤の組み合わせから生じる協働的、例えば相乗的効果及び／又は薬物動態学的若しくは薬力学的共作用、又はこれらの任意の組み合わせが含まれる。一実施形態において、これらの治療用薬剤の組み合わせでの投与は、定義された時間にわたって行われる（例えば、選択の組み合わせに応じて数分間、数時間、数日間又は数週間）。“

30

【0100】

これらの単一成分はキットに包装されても、又は個別に包装されてもよい。投与前に成分（例えば、粉末又は液体）の一方又は両方が、所望の用量となるように再構成又は希釈されてもよい。用語「共投与」又は「組み合わせ投与」などは、本明細書において利用されるとき、それを必要としている単一の対象（例えば患者）への選択の組み合わせパートナーの投与を包含することが意味され、及びそれらの薬剤が必ずしも同じ投与経路によって又は同じ時点で投与されるとは限らない治療レジメンを含むことが意図される。

40

【0101】

用語「医薬の組み合わせ」は、本明細書で使用されるとき、2つ以上の治療用薬剤を混合し又は組み合わせることにより生じる生成物を意味し、治療用薬剤の固定的及び非固定的の両方の組み合わせが含まれる。用語「固定的組み合わせ」は、それらの治療用薬剤、例えば本開示の化合物と組み合わせパートナーとが両方とも、単一の実体又は投薬量の形態で患者に同時に投与されることを意味する。用語「非固定的組み合わせ」は、治療用薬剤、例えば、本開示の化合物と組み合わせパートナーとが両方とも、別個の実体として特に

50

制限時間なく同時に、並行して又は逐次的に患者に投与されることを意味し、ここにかかる投与は、患者の体内にそれらの2つの化合物の治療上有効なレベルをもたらす。後者はまた、カクテル療法、例えば3つ以上の治療用薬剤の投与にも適用される。

【0102】

対象は、かかる対象がかかる治療から生物学的、医学的、又はクオリティ・オブ・ライフ上の利益を得るであろう場合に治療「を必要としている」（好ましくは、ヒト）。

【0103】

用語「PCSK9」又は「プロタンパク質転換酵素サブチリシン／ケキシシン9型」は、同義的に、分泌性サブチラーゼファミリーのプロテイナーゼKサブファミリーに属する天然に存在するヒトプロタンパク質転換酵素を指す。PCSK9は、小胞体において自己触媒的分子内プロセッシングを起こす可溶性チモーゲンとして合成され、プロタンパク質転換酵素として機能すると考えられている。PCSK9はコレステロール恒常性維持において役割を果たし、皮質ニューロンの分化において役割を有し得る。PCSK9遺伝子の突然変異は常染色体優性家族性高コレステロール血症の原因である（Burnett and Hooper, Clin. Biochem. Rev. (2008) 29 (1): 11-26）

10

【0104】

本明細書で使用されるとき、用語「阻害する」、「阻害」、又は「阻害している」は、所与の病態、症状、又は障害、又は疾患の低減又は抑制を指すか、又は生物学的活性又は過程のベースライン活性の有意な減少を指す。

20

【0105】

本明細書で使用されるとき、任意の疾患又は障害を「治療する」、「治療している」、又はその「治療」という用語は、疾患又は障害を軽減又は改善すること（即ち、疾患又はその臨床症状のうちの少なくとも1つの発症を遅らせる又は止めること）；又は患者が認識し得ないものを含めた、疾患又は障害に関連する少なくとも1つの身体的パラメータ又はバイオマーカーを軽減又は改善することを指す。

【0106】

本明細書で使用されるとき、任意の疾患又は障害を「予防する」、「予防している」、又はその「予防」という用語は、疾患又は障害の予防的治療；又は疾患又は障害の発生又は進行を遅延させることを指す。

30

【0107】

「薬学的に許容可能」は、物質又は組成物が、製剤を含む他の成分、及び／又はそれで治療されている哺乳類と化学的及び／又は毒性学的に適合性がなければならないことを意味する。

【0108】

「障害」は、特に指示されない限り、用語の疾患、病態、又は病気を意味し、及びそれらと同義的に使用される。

【0109】

「投与する」、「投与している」、又は「投与」は、開示される化合物若しくは開示される化合物の薬学的に許容可能な塩又は組成物を対象に直接投与すること、又は化合物若しくは化合物の薬学的に許容可能な塩又は組成物のプロドラッグ誘導体又は類似体（対象の体内で同等量の活性化合物を形成することができる）を対象に投与することのいずれかを意味する。

40

【0110】

「プロドラッグ」は、生体内で開示の化合物へと代謝的手段により（例えば、加水分解により）変換可能な化合物を意味する。

【0111】

「本開示の化合物」、「式（I）の化合物」、「この開示の化合物」、及び等価な表現は（特に具体的に特定されない限り）、本明細書に記載されるとおりの式（I）、式（Ia）、式（Ia-1）、式（Ia-2）、式（Ib）、式（Ic）、式（Id）、式（Ie）

50

）、式（I f）、式（I g）、式（I h）、式（I i）、及び式（I j）の化合物を、文脈上それがそのように許容される場合に、その互変異性体、プロドラッグ、塩、特に薬学的に許容可能な塩、並びに溶媒和物及び水和物、並びに全ての立体異性体（ジアステレオ異性体及びエナンチオマーを含む）、回転異性体、互変異性体、及び同位体標識化合物（重水素（「D」）置換を含む）、並びに固有に形成される部分（例えば、多形、溶媒和物及び／又は水和物）を含めて指す。本開示の目的上、溶媒和物及び水和物は概して組成物と見なされる。一般に、及び好ましくは、本開示の化合物及び本開示の化合物を指定する式は、その安定化合物のみを含み、不安定化合物は、不安定化合物が字義どおりには化合物式に包含されると見なされる可能性があるとしても除外するものと理解される。同様に、中間体への言及は、それ自体が特許請求されるか否かに関わらず、文脈上そのように許容される場合、その塩及び溶媒和物を包含することが意図される。明確にする目的から、文脈上そのように許容される場合に特定の例が文書中に指示されることもあるが、それらの例は単に例示であり、文脈上そのように許容される場合に他の例を除外するよう意図するものではない。

10

【0112】

「安定化合物」又は「安定構造」は、反応混合物から有用な程度の純度に至らせる単離、及び効果的な治療用又は診断用薬剤への製剤化を耐え抜くのに十分にロバストな化合物を意味する。例えば、「ダングリング結合価」を有し得る化合物又はカルボアニオンである化合物は、本開示により企図される化合物ではない。

20

【0113】

具体的な実施形態において、用語「約」又は「近似的に」は、所与の値又は範囲の20%以内、好ましくは10%以内、及びより好ましくは5%以内を意味する。

【0114】

本明細書で使用されるとき、「PCSK9の調節薬」は、PCSK9の生物学的活性又は機能、及び／又はPCSK9活性によって媒介される1つ又は複数の下流経路を調節することが可能な化合物又は分子を指す。

【0115】

本明細書で使用されるとき、「PCSK9の阻害薬」は、PCSK9の生物学的活性又は機能、及び／又はPCSK9シグナル伝達によって媒介される1つ又は複数の下流経路を阻害することが可能な化合物又は分子を指す。PCSK9活性の阻害薬は、PCSK9活性によって媒介される下流経路を含めたPCSK9の生物学的活性を（任意の程度まで、例えば有意に）遮断し、それに拮抗し、それを抑制し又はそれを低下させる化合物を包含する。

30

【0116】

本明細書で使用されるとき、「PCSK9の阻害に応答する障害又は疾患」、「PCSK9の阻害に応答する障害及び病態」、「PCSK9活性の阻害に応答する障害及び病態」、「PCSK9の阻害に応答する障害」、「PCSK9活性の阻害に応答する障害」、「PCSK9が役割を果たす障害」、及び同様の用語には、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢血管疾患（大動脈疾患及び脳血管疾患を含む）、末梢動脈疾患、血管炎症、Lp(a)の上昇、LDLの上昇、TRLの上昇、トリグリセリドの上昇、敗血症、及び黄色腫が含まれる。

40

【0117】

本明細書で使用されるとき、「PCSK9活性の阻害」、又は「PCSK9の阻害」は、例えば本開示の化合物の投与によるPCSK9活性の減少を指す。

【0118】

用語「高コレステロール血症」又は「脂質異常症」には、例えば、家族性及び非家族性高コレステロール血症が含まれる。家族性高コレステロール血症（FH）は、低密度リポタンパク質（LDL）に結合した血清コレステロールの上昇によって特徴付けられる常染色体優性障害である。家族性高コレステロール血症には、ヘテロ接合性FH及びホモ接合性

50

FHの両方が含まれる。高コレステロール血症（又は脂質異常症）は、血中における高レベルのコレステロールの存在である。これは、高脂血症（血中脂質レベルの上昇）及び高リポタンパク血症（血中リポタンパク質レベルの上昇）の一形態である。

【0119】

高脂血症は、血流中の脂質の上昇である。そうした脂質としては、コレステロール、コレステロールエステル、リン脂質及びトリグリセリドが挙げられる。高脂血症には、例えば、I型、IIa型、IIb型、III型、IV型及びV型が含まれる。

【0120】

高トリグリセリド血症は、高血中トリグリセリドレベルを意味する。トリグリセリドレベルの上昇は、高コレステロール血症が存在しない場合であっても、アテローム性動脈硬化症と関連付けられ、心血管疾患の素因になる。

10

【0121】

「シトステロール血症」又は「フィトステロール血症」は、胃腸管からのシトステロールの過剰吸収及び食事性ステロールの胆汁中排泄の減少（即ち、高コレステロール血症、腱黄色腫及び結節性黄色腫、早発性アテローム性動脈硬化症につながる）並びにコレステロール合成の変化によって特徴付けられるまれな常染色体劣性遺伝性脂質代謝障害である。

【0122】

「アテローム性動脈硬化症」には、動脈の内壁への脂肪性物質、コレステロール、細胞老廃物、カルシウム及びフィブリンの沈着を伴う動脈の硬化が含まれる。結果として生じる付着物はプラークと呼ばれる。

20

【0123】

「アテローム性動脈硬化症」又は「動脈硬化性血管疾患（ASVD）」は、生細胞の活性な白血球（炎症を生じさせる）並びにコレステロール及びトリグリセリドを含めた死細胞の残骸の両方を含む白血球の浸潤及び蓄積の結果としての動脈壁の肥厚、硬化及び弾性の喪失に関わる特別な形態の動脈硬化症である。従ってアテローム性動脈硬化症は、動脈壁における白血球の慢性炎症反応に起因して動脈血管に発症する症候群である。

【0124】

「冠動脈心疾患」、別名アテローム性動脈硬化症、アテローム動脈硬化性心血管疾患、冠動脈心疾患又は虚血性心疾患は、最も一般的な種類の心疾患であり、心臓発作の原因である。この疾患は、心臓の動脈の内壁に沿って付着するプラークにより動脈管腔が狭小化し、心臓への血流が低下することによって引き起こされる。

30

【0125】

「黄色腫」は、皮膚の範囲内で大型泡沫細胞に脂質が蓄積するリピドーシスの皮膚症状である。黄色腫は高脂血症に関連する。

【0126】

用語「Lp(a)濃度の上昇」は、本明細書で使用されるとき、30mg/dL(75nmol/L)を上回る血清Lp(a)濃度を指す。「血清Lp(a)の上昇」は、約14mg/dLより高い血清Lp(a)レベルを意味する。特定の実施形態において、患者において測定される血清Lp(a)レベルが約15mg/dL、約20mg/dL、約25mg/dL、約30mg/dL、約35mg/dL、約40mg/dL、約45mg/dL、約50mg/dL、約60mg/dL、約70mg/dL、約80mg/dL、約90mg/dL、約100mg/dL、約20mg/dL、約140mg/dL、約150mg/dL、約180mg/dL、又は約200mg/dLより高い場合、その患者は血清Lp(a)の上昇を呈すると見なされる。血清Lp(a)レベルは、患者において食後に測定されてもよい。一部の実施形態において、Lp(a)レベルは絶食期間後（例えば、8時間、8時間、10時間、12時間又はそれ以上の絶食後）に測定される。患者の血清Lp(a)を測定する例示的方法としては、限定はされないが、レートイムノフェロメトリー、ELISA、ネフェロメトリー、免疫比濁法、及び解離増感ランタニド蛍光イムノアッセイが挙げられるが、本開示の文脈では、任意の臨床的に許容可能な診断方法を用いることができる。

40

50

【0127】

「トリグリセリドレベルの上昇」又は「ETL」とは、望ましくないと決定される、又は調節の対象となる任意の程度のトリグリセリドレベルが意味される。

【0128】

「敗血症」は、動脈性低血圧、代謝性アシドーシス、全身性血管抵抗減少、頻呼吸、及び臓器機能不全によって特徴付けられる全身性反応である。敗血症 (sepsis) は、菌血症 (即ち、血中の細菌) を含めた敗血症 (septicemia) (即ち、血流中にある生物体、その代謝最終産物又は毒素)、並びに内毒素血症 (即ち、血中のエンドトキシン) を含めた毒血症 (即ち、血中の毒素) によって起こり得る。用語「敗血症」はまた、真菌血症 (即ち、血中の真菌)、ウイルス血症 (即ち、血中のウイルス又はウイルス粒子) 、及び寄生虫血症 (即ち、血中の蠕虫又は寄生原虫) も包含する。従って、敗血症及び敗血症性ショック (多くの場合に多臓器不全及び高死亡率を伴う敗血症によって起こる急性循環不全) は、幾つもの生物体によって引き起こされ得る。

10

【0129】

式 (I) の化合物の具体的な実施形態

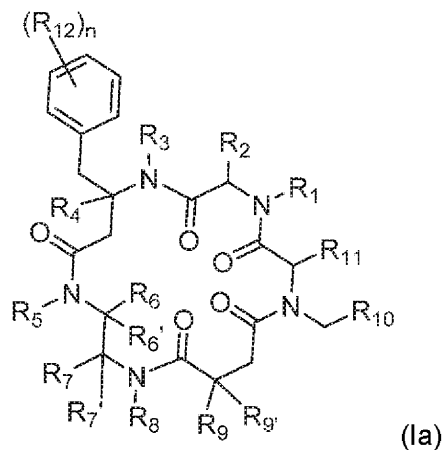
本開示は、PCSK9タンパク質又は酵素の調節に関連する疾患及び障害の治療に有用な、PCSK9の調節能力を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体に関する。別の実施形態において、本開示は、PCSK9タンパク質又は酵素の阻害に関連する疾患及び障害の治療に有用な、PCSK9の阻害能力を有する化合物又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、プロドラッグ、立体異性体、若しくは互変異性体に関する。本開示は更に、PCSK9の阻害に有用な化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体に関する。

20

【0130】

一実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (Ia) :

【化8】



30

並びにその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、及び互変異性体の構造を有する。

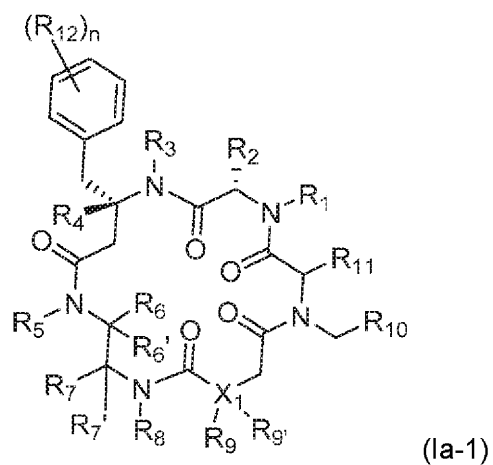
40

【0131】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (Ia-1) :

50

【化 9】



10

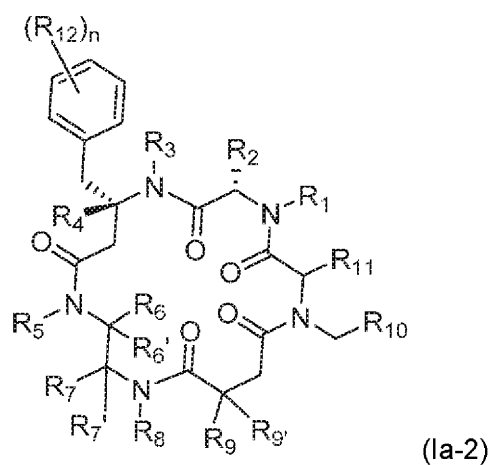
並びにその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、及び互変異性体の構造を有する。

【0132】

別の実施形態において、式（I）の化合物は、式（Ia-2）：

【化10】

20



30

並びにその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、及び互変異性体の構造を有する。

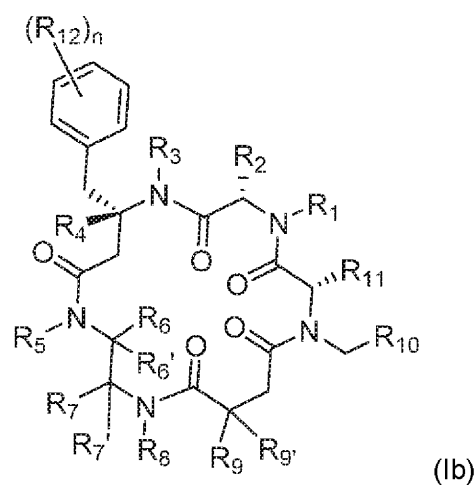
【0133】

別の実施形態において、式（I）の化合物は、式（Ib）の構造：

40

50

【化 1 1】



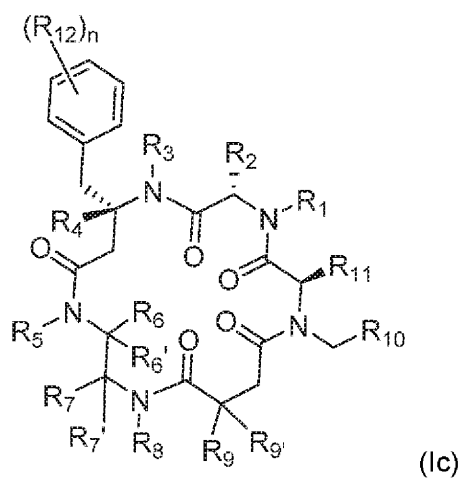
10

並びにその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、及び互変異性体を有する。

【0 1 3 4】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I c) の構造：

【化 1 2】



20

30

並びにその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、及び互変異性体を有する。

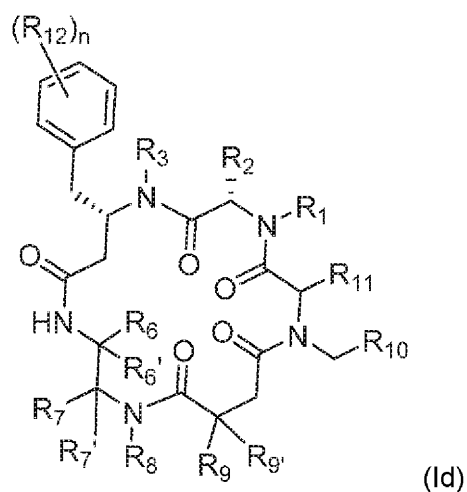
【0 1 3 5】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I d) の構造：

40

50

【化 1 3】



10

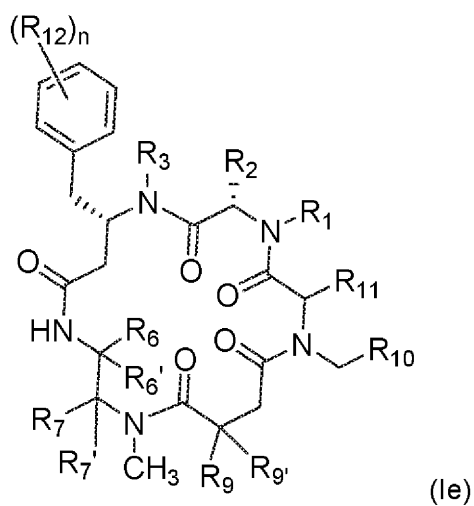
並びにその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、及び互変異性体を有する。

【 0 1 3 6】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I e) の構造：

20

【化 1 4】



30

並びにその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、及び互変異性体を有する。

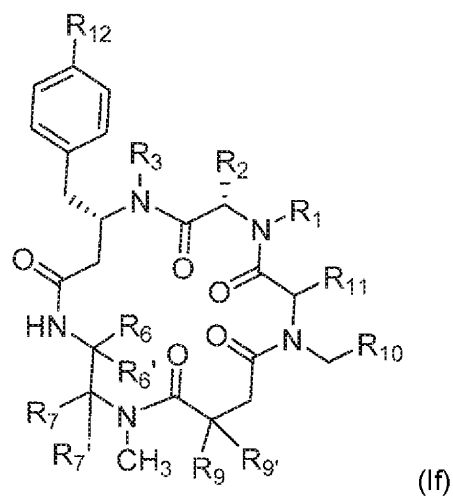
【 0 1 3 7】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I f) の構造：

40

50

【化 1 5】



10

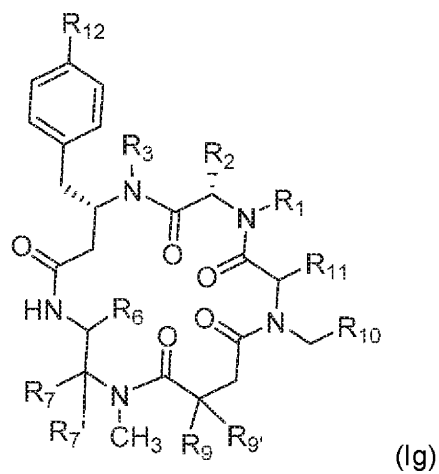
並びにその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、及び互変異性体を有する。

【0138】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I g) の構造：

【化 1 6】

20



30

並びにその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、及び互変異性体を有する。

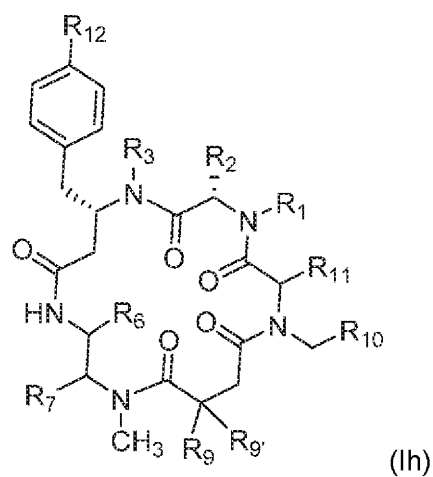
【0139】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I h) の構造：

40

50

【化 1 7】



10

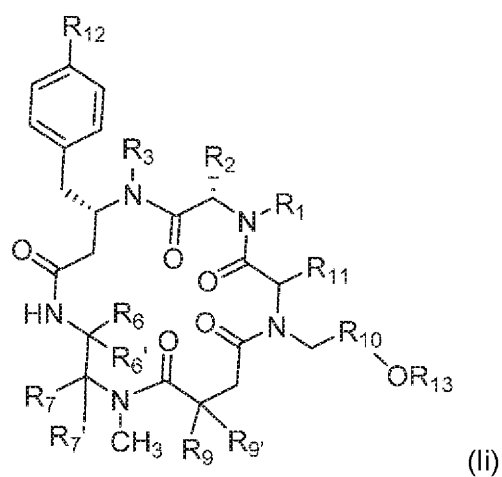
並びにその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、及び互変異性体を有する。

【0140】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I i) の構造：

【化 1 8】

20



30

並びにその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、及び互変異性体を有する。

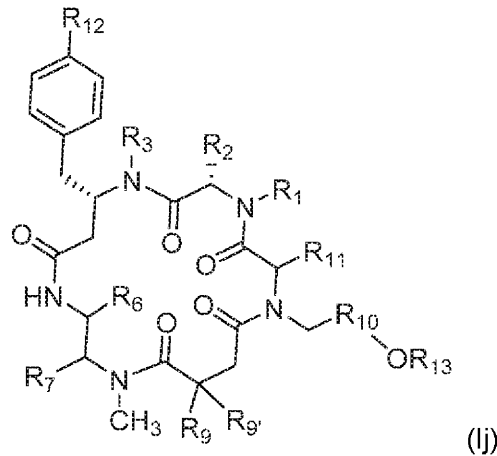
【0141】

別の実施形態において、式 (I) の化合物は、式 (I j) の構造：

40

50

【化 19】



10

並びにその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、及び互変異性体を有する。

【0142】

上記の式（例えば、式（I）、式（Ia）、式（Ia-1）、式（Ia-2）、式（Ib）、式（Ic）、式（Id）、式（Ie）、式（If）、式（Ig）、式（Ih）、式（Ii）、及び／又は式（Ij））の一部の実施形態において、

20

X₁は、C又はNであり；

R₁は、H、（C₁～C₆）アルキル、又は（C₁～C₆）ハロアルキルであるか；又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、＝（O）、（C₁～C₆）アルキル、及び（C₁～C₆）ハロアルキルから各々が独立に選択される1～4つの置換基で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R₂は、（C₁～C₆）アルキル、（C₁～C₆）ハロアルキル、（C₁～C₆）ヒドロキシアルキル、（C₃～C₇）シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは、（C₁～C₆）アルコキシ、（C₁～C₆）ハロアルコキシ、－C（O）（C₁～C₆）アルキル、－C（O）OH、－C（O）O（C₁～C₆）アルキル、－OC（O）（C₁～C₆）アルキル、－C（O）NR₁₇R₁₈、－NR₁₇C（O）R₁₈、（C₆～C₁₀）アリール、並びにN、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから各々が独立に選択される1～4つの置換基で任意選択により置換されており；

30

R₃、R₄、及びR₅は、各々独立に、H、（C₁～C₆）アルキル、又は（C₁～C₆）ハロアルキルであり；

R₆、R₆′、R₇、及びR₇′は、各々独立に、H、（C₁～C₆）アルキル、（C₁～C₆）ハロアルキル、（C₁～C₆）ヒドロキシアルキル、－C（O）OH、又は－C（O）O（C₁～C₆）アルキル、（C₁～C₆）ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは、（C₁～C₆）アルコキシ、－C（O）OH、－C（O）O（C₁～C₆）アルキル、－NR₁₇R₁₈、－C（O）NR₁₇R₁₈、－NR₁₇C（O）R₁₈、（C₃～C₇）シクロアルキル、並びにN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されているか；又は

40

R₆及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒に、（C₃～C₇）シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成するか；又は

R₇及びR₇′は、それらが結合している炭素原子と一緒に、（C₃～C₇）シク

50

ロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成するか；又は

R₇及びR₉は、それらが結合している原子と一緒に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、及び＝(O)から独立に選択される1～4つの置換基で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R₈は、H又は(C₁～C₆)アルキルであり；

R₉及びR₉は、各々独立に、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₂～C₆)ハロアルケニル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により1～4つのR₂₇で置換されており；又はX₁がNであるときR₉は存在しないか；又は

R₉及びR₉は、それらが結合している炭素原子と一緒に、(C₃～C₇)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成するか；又は

R₇及びR₉は、それらが結合している原子と一緒に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、及び＝(O)から独立に選択される1～4つの置換基で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R₁₀は、(C₆～C₁₀)アリール、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリール、(C₃～C₇)シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは－OR₁₃又は－NR₂₃R₁₃で置換されており、及び任意選択により1～4つのR₁₄で置換されており；

R₁₁は、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、又は(C₁～C₆)ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは任意選択により1～4つのR₁₅で置換されているか；又は

R₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、＝(O)、(C₁～C₆)アルキル、及び(C₁～C₆)ハロアルキルから各々が独立に選択される1～4つの置換基で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し；

R₁₂は、ハロゲン、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、－OH、又はCNであり；

R₁₃は、(C₆～C₁₀)アリール、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールであり、ここでアリール及びヘテロアリールはR₁₆で置換されており、及び任意選択により1～4つのR₁₆で置換されており；

各R₁₄は、出現毎に独立に、ハロゲン、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、オキソ、－OH、又はCNであるか；又は

R₁₀がシクロアルキル又はヘテロシクリルであるとき、2つのR₁₄は一緒になって、同じ炭素原子に結合しているとき、＝(O)と一緒に形成し；

各R₁₅は、出現毎に独立に、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、－C(O)R₁₉、－S(O)_q(C₁～C₆)アルキル、－C(O)OH、－C(O)O(C₁～C₆)アルキル、－OC(O)(C₁～C₆)アルキル、－NR₁₇R₁₈、－C(O)NR₁₇R₁₈、－NR₁₇C(O)R₂₀、－NR₁₇C(O)OR₁₈、(C₃～C₇)シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロシクリルは任意選択により1～4つのR₂₁で置換されており；

10

20

30

40

50

R₁₆は、-C(O)NR₃₁R₃₂、(C₆~C₁₀)アリアル、又はN、O、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員~7員ヘテロアリアルであり、ここでアリアル及びヘテロアリアルは任意選択により1~4つのR₂₆で置換されており；

各R₁₆は、出現毎に独立に、ハロゲン、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₁~C₆)ハロアルコキシ、-OH、又はCNであるか；又は

R₁₆及びR₁₆は、それらが結合している原子と一緒にあって、=(O)及びR₃₄から独立に選択される1~4つの置換基で任意選択により置換されている5員~7員ヘテロシクリル環を形成し；

R₁₇及びR₁₈は、各々独立に、Hであるか、又は(C₁~C₆)アルコキシ及び-C(O)O(C₁~C₆)アルキルから各々が独立に選択される1~4つの置換基で任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキルであり；

R₁₉は、1~4つのR₂₂で任意選択により置換されている(C₃~C₇)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクリルであり；

R₂₀は、-(CH₂CH₂O)_mCH₂CH₂ONH₂、-(CH₂CH₂O)_mCH₂CH₂ONH(C₁~C₆)アルキル、又は1~4つの-NR₂₃C(O)R₂₄で任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキルであり；

各R₂₁は、出現毎に独立に、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₁~C₆)ハロアルコキシ、ハロゲン、=(O)、又は-OHであり；

各R₂₂は、出現毎に独立に、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)ハロアルキル、ハロゲン、又は-OHであるか；又は

2つのR₂₂は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって(C₃~C₇)スピロシクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む4員~7員スピロヘテロシクリル環を形成し；

R₂₃は、H又は(C₁~C₆)アルキルであり；

R₂₄は、H又は1~4つのR₂₅で任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキルであり；

各R₂₅は、出現毎に独立に、(C₃~C₇)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~10員単環式若しくは二環式ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロシクリルは、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)ハロアルキル、及び=(O)から独立に選択される1~4つの置換基で任意選択により置換されており；

各R₂₆は、出現毎に独立に、1~4つのR₂₉で任意選択により置換されている(C₁~C₆)アルキル、(C₂~C₆)アルケニル、(C₂~C₆)アルキニル、(C₁~C₆)アルコキシ、(C₁~C₆)ハロアルキル、(C₁~C₆)ハロアルコキシ、(C₁~C₆)ヒドロキシアルキル、-NR₃₁R₃₂、-C(O)NR₃₁R₃₂、-C(O)O(C₁~C₆)アルキル、(C₃~C₇)シクロアルキル、N、O、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクリル、(C₆~C₁₀)アリアル、又はN、O、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリアルであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル及びヘテロアリアルは、(C₁~C₆)アルキル、(C₁~C₆)ハロアルキル、-NH₂、-N(H)(C₁~C₆)アルキル、-N((C₁~C₆)アルキル)₂、-N(H)(C₁~C₆)ハロアルキル、-N((C₁~C₆)ハロアルキル)₂、ハロゲン、及び-OHから各々が独立に選択される1~4つの置換基で任意選択により置換されているか；又は

2つのR₂₆は、隣接原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって、1~4つのR₃₃で任意選択により置換されている(C₃~C₇)カルボシクリル又はN、O、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクリル環を形成し；

10

20

30

40

50

各 R₂₇ は、出現毎に独立に、CN、(C₆～C₁₀)アリール、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロアリール、(C₃～C₇)シクロアルキル、又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルは任意選択により 1～4 つの R₂₈ で置換されており；

各 R₂₈ は、出現毎に独立に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、ハロゲン、オキソ、又は CN であるか；又は

R₂₇ がシクロアルキル又はヘテロシクリルであるとき、2 つの R₂₈ は、それらが結合している原子と一緒にあって (C₄～C₇)シクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリル環を形成するか；又は

R₂₇ がシクロアルキル又はヘテロシクリルであるとき、2 つの R₂₈ は一緒にあって、同じ炭素原子に結合しているとき、= (O) を一緒にあって形成し；

各 R₂₉ は、出現毎に独立に、-NR₃₁R₃₂ であるか、又は 1～4 つの R₃₀ で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリルであり；

各 R₃₀ は、出現毎に独立に、-OH、ハロゲン、(C₁～C₆)アルキル、又は (C₁～C₆)ハロアルキルであるか；又は

2 つの R₃₀ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって (C₃～C₇)スピロシクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員スピロヘテロシクリル環を形成し；

R₃₁ 及び R₃₂ は、各々独立に、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により 1～6 つの D で置換されており、及びシクロアルキル及びヘテロシクリルは、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、及び -OH から各々が独立に選択される 1～4 つの置換基で任意選択により置換されており；

各 R₃₃ は、出現毎に独立に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、又は -C(O)R であり、ここで R は、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリル、又は 1～4 つの (C₁～C₆)アルコキシで任意選択により置換されている (C₁～C₆)アルキルであり；

2 つの R₃₃ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって (C₃～C₇)スピロシクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員スピロヘテロシクリル環を形成し；

各 R₃₄ は、出現毎に独立に、(C₃～C₇)シクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 4 員～10 員単環式若しくは二環式ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロシクリルは、(C₃～C₇)シクロアルキル並びに N、O、及び S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 4 員～10 員単環式又は二環式ヘテロシクリルから各々が独立に選択される 1～4 つの置換基で任意選択により置換されている (C₁～C₆)アルキルで任意選択により置換されており；

m は、1～13 であり；

n は、1、2、3、又は 4 であり；及び

q は、0、1、又は 2 である；

又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、N-オキシド、若しくは互変異性体。

【0143】

上記の式の一部の実施形態において、

X₁ は、C 又は N であり；

R₁ は、H、(C₁～C₆)アルキル、又は (C₁～C₆)ハロアルキルであるか；又は

10

20

30

40

50

R₁ 及び R₁₁ は、それらが結合している原子と一緒にあって、= (O)、(C₁~C₆) アルキル、及び (C₁~C₆) ハロアルキルから各々が独立に選択される 1~4 つの置換基で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1~3 個のヘテロ原子を含む 5 員~7 員ヘテロシクリル環を形成し；

R₂ は、(C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) ハロアルキル、(C₁~C₆) ヒドロキシアルキル、(C₃~C₇) シクロアルキル、又は N、O、及び S から選択される 1~3 個のヘテロ原子を含む 4 員~7 員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは、(C₁~C₆) アルコキシ、(C₁~C₆) ハロアルコキシ、-C(O)(C₁~C₆) アルキル、-C(O)OH、-C(O)O(C₁~C₆) アルキル、-OC(O)(C₁~C₆) アルキル、-C(O)NR₁₇R₁₈、-NR₁₇C(O)R₁₈、(C₆~C₁₀) アリール、並びに N、O、及び S から選択される 1~4 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロアリールから各々が独立に選択される 1~4 つの置換基で任意選択により置換されており；

R₃、R₄、及び R₅ は、各々独立に、H、(C₁~C₆) アルキル、又は (C₁~C₆) ハロアルキルであり；

R₆、R₆′、R₇、及び R₇′ は、各々独立に、H、(C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) ハロアルキル、又は (C₁~C₆) ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは、(C₁~C₆) アルコキシ、-C(O)OH、-C(O)O(C₁~C₆) アルキル、-NR₁₇R₁₈、-C(O)NR₁₇R₁₈、-NR₁₇C(O)R₁₈、(C₃~C₇) シクロアルキル、並びに N、O、及び S から選択される 1~3 個のヘテロ原子を含む 4 員~7 員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される 1~4 つの置換基で任意選択により置換されているか；又は

R₆ 及び R₇ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、(C₃~C₇) シクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1~3 個のヘテロ原子を含む 4 員~7 員ヘテロシクリル環を形成するか；又は

R₇ 及び R₇′ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、(C₃~C₇) シクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1~3 個のヘテロ原子を含む 4 員~7 員ヘテロシクリル環を形成するか；又は

R₇ 及び R₉ は、それらが結合している原子と一緒にあって、(C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) ハロアルキル、及び = (O) から独立に選択される 1~4 つの置換基で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1~3 個のヘテロ原子を含む 5 員~7 員ヘテロシクリル環を形成し；

R₈ は、H 又は (C₁~C₆) アルキルであり；

R₉ 及び R₉′ は、各々独立に、H、(C₁~C₆) アルキル、(C₂~C₆) アルケニル、(C₁~C₆) ハロアルキル、(C₂~C₆) ハロアルケニル、(C₁~C₆) アルコキシ、(C₁~C₆) ハロアルコキシ、(C₁~C₆) ヒドロキシアルキル、(C₃~C₇) シクロアルキル、又は N、O、及び S から選択される 1~3 個のヘテロ原子を含む 4 員~7 員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により 1~4 つの R₂₇ で置換されており；又は X₁ が N であるとき R₉ は存在しないか；又は

R₉ 及び R₉′ は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、(C₃~C₇) シクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1~3 個のヘテロ原子を含む 4 員~7 員ヘテロシクリル環を形成するか；又は

R₇ 及び R₉ は、それらが結合している原子と一緒にあって、(C₁~C₆) アルキル、(C₁~C₆) ハロアルキル、及び = (O) から独立に選択される 1~4 つの置換基で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1~3 個のヘテロ原子を含む 5 員~7 員ヘテロシクリル環を形成し；

R₁₀ は、(C₆~C₁₀) アリール、N、O、及び S から選択される 1~3 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロアリール、(C₃~C₇) シクロアルキル、又は N、O、及び S から選択される 1~3 個のヘテロ原子を含む 4 員~7 員ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは -OR₁₃ 又は -

N R 2 3 R 1 3 で置換されており、及び任意選択により 1 ～ 4 つの R 1 4 で置換されており；

R 1 1 は、(C 1 ～ C 6) アルキル、(C 1 ～ C 6) ハロアルキル、又は (C 1 ～ C 6) ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは任意選択により 1 ～ 4 つの R 1 5 で置換されているか；又は

R 1 及び R 1 1 は、それらが結合している原子と一緒に、= (O)、(C 1 ～ C 6) アルキル、及び (C 1 ～ C 6) ハロアルキルから各々が独立に選択される 1 ～ 4 つの置換基で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成し；

R 1 2 は、ハロゲン、(C 1 ～ C 6) アルキル、(C 1 ～ C 6) アルコキシ、(C 1 ～ C 6) ハロアルキル、(C 1 ～ C 6) ハロアルコキシ、-OH、又は CN であり；

R 1 3 は、(C 6 ～ C 10) アリール、又は N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロアリールであり、ここでアリール及びヘテロアリールは R 1 6 で置換されており、及び任意選択により 1 ～ 4 つの R 1 6 で置換されており；

各 R 1 4 は、出現毎に独立に、ハロゲン、(C 1 ～ C 6) アルキル、(C 1 ～ C 6) アルコキシ、(C 1 ～ C 6) ハロアルキル、(C 1 ～ C 6) ハロアルコキシ、オキソ、-OH、又は CN であるか；又は

R 1 0 がシクロアルキル又はヘテロシクリルであるとき、2 つの R 1 4 は一緒になって、同じ炭素原子に結合しているとき、= (O) を一緒になって形成し；

各 R 1 5 は、出現毎に独立に、(C 1 ～ C 6) アルコキシ、(C 1 ～ C 6) ハロアルコキシ、-C (O) R 1 9、-S (O) q (C 1 ～ C 6) アルキル、-C (O) OH、-C (O) O (C 1 ～ C 6) アルキル、-O C (O) (C 1 ～ C 6) アルキル、-N R 1 7 R 1 8、-C (O) N R 1 7 R 1 8、-N R 1 7 C (O) R 2 0、-N R 1 7 C (O) O R 1 8、(C 3 ～ C 7) シクロアルキル、又は N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロシクリルは任意選択により 1 ～ 4 つの R 2 1 で置換されており；

R 1 6 は、-C (O) N R 3 1 R 3 2、(C 6 ～ C 10) アリール、又は N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロアリールであり、ここでアリール及びヘテロアリールは任意選択により 1 ～ 4 つの R 2 6 で置換されており；

各 R 1 6 は、出現毎に独立に、ハロゲン、(C 1 ～ C 6) アルキル、(C 1 ～ C 6) アルコキシ、(C 1 ～ C 6) ハロアルキル、(C 1 ～ C 6) ハロアルコキシ、-OH、又は CN であるか；又は

R 1 6 及び R 1 6 は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) 及び R 3 4 から独立に選択される 1 ～ 4 つの置換基で任意選択により置換されている 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成し；

R 1 7 及び R 1 8 は、各々独立に、H であるか、又は (C 1 ～ C 6) アルコキシ及び -C (O) O (C 1 ～ C 6) アルキルから各々が独立に選択される 1 ～ 4 つの置換基で任意選択により置換されている (C 1 ～ C 6) アルキルであり；

R 1 9 は、1 ～ 4 つの R 2 2 で任意選択により置換されている (C 3 ～ C 7) シクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリルであり；

R 2 0 は、-(CH₂CH₂O)_mCH₂CH₂ONH₂、-(CH₂CH₂O)_mCH₂CH₂ONH (C 1 ～ C 6) アルキル、又は 1 ～ 4 つの -N R 2 3 C (O) R 2 4 で任意選択により置換されている (C 1 ～ C 6) アルキルであり；

各 R 2 1 は、出現毎に独立に、(C 1 ～ C 6) アルキル、(C 1 ～ C 6) アルコキシ、(C 1 ～ C 6) ハロアルキル、(C 1 ～ C 6) ハロアルコキシ、ハロゲン、= (O)、又は -OH であり；

各 R 2 2 は、出現毎に独立に、(C 1 ～ C 6) アルキル、(C 1 ～ C 6) ハロアルキル、ハロゲン、又は -OH であるか；又は

2 つの R 2 2 は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒に、(C

10

20

30

40

50

3～C7)スピロシクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員スピロヘテロシクリル環を形成し；

R23は、H又は(C1～C6)アルキルであり；

R24は、H又は1～4つのR25で任意選択により置換されている(C1～C6)アルキルであり；

各R25は、出現毎に独立に、(C3～C7)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～10員単環式若しくは二環式ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロシクリルは、(C1～C6)アルキル、(C1～C6)ハロアルキル、及び＝(O)から独立に選択される1～4つの置換基で任意選択により置換されており；

各R26は、出現毎に独立に、1～4つのR29で任意選択により置換されている(C1～C6)アルキル、(C2～C6)アルケニル、(C2～C6)アルキニル、(C1～C6)アルコキシ、(C1～C6)ハロアルキル、(C1～C6)ハロアルコキシ、(C1～C6)ヒドロキシアルキル、 $-NR_{31}R_{32}$ 、 $-C(O)NR_{31}R_{32}$ 、 $-C(O)O(C1～C6)$ アルキル、(C3～C7)シクロアルキル、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル、(C6～C10)アリール、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、(C1～C6)アルキル、(C1～C6)ハロアルキル、 $-NH_2$ 、 $-N(H)(C1～C6)$ アルキル、 $-N((C1～C6)アルキル)_2$ 、 $-N(H)(C1～C6)ハロアルキル$ 、 $-N((C1～C6)ハロアルキル)_2$ 、ハロゲン、及び $-OH$ から各々が独立に選択される1～4つの置換基で任意選択により置換されているか；又は

2つのR26は、隣接原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって、1～4つのR33で任意選択により置換されている(C3～C7)カルボシクリル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成し；

各R27は、出現毎に独立に、CN、(C6～C10)アリール、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロアリール、(C3～C7)シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルは任意選択により1～4つのR28で置換されており；

各R28は、出現毎に独立に、(C1～C6)アルキル、(C1～C6)ハロアルキル、(C1～C6)アルコキシ、(C1～C6)ハロアルコキシ、(C1～C6)ヒドロキシアルキル、ハロゲン、オキソ、又はCNであるか；又は

R27がシクロアルキル又はヘテロシクリルであるとき、2つのR28は、それらが結合している原子と一緒にあって(C4～C7)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成するか；又は

R27がシクロアルキル又はヘテロシクリルであるとき、2つのR28は一緒にあって、同じ炭素原子に結合しているとき、＝(O)と一緒にあって形成し；

各R29は、出現毎に独立に、 $-NR_{31}R_{32}$ であるか、又は1～4つのR30で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり；

各R30は、出現毎に独立に、 $-OH$ 、ハロゲン、(C1～C6)アルキル、又は(C1～C6)ハロアルキルであるか；又は

2つのR30は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって(C3～C7)スピロシクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員スピロヘテロシクリル環を形成し；

R31及びR32は、各々独立に、H、(C1～C6)アルキル、(C1～C6)ヒドロキシアルキル、(C3～C7)シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択に

10

20

30

40

50

より1～6つのDで置換されており、及びシクロアルキル及びヘテロシクリルは、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、及び-OHから各々が独立に選択される1～4つの置換基で任意選択により置換されており；

各R₃₃は、出現毎に独立に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、又は-C(O)Rであり、ここでRは、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル、又は1～4つの(C₁～C₆)アルコキシで任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルであり；

2つのR₃₃は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって(C₃～C₇)スピロシクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員スピロヘテロシクリル環を形成し；

各R₃₄は、出現毎に独立に、(C₃～C₇)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～10員単環式若しくは二環式ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロシクリルは、(C₃～C₇)シクロアルキル並びにN、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～10員単環式又は二環式ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1～4つの置換基で任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルで任意選択により置換されており；

mは、1～13であり；

nは、1、2、3、又は4であり；及び

qは、0、1、又は2である；

又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、N-オキシド、若しくは互変異性体。

【0144】

上記の式の一部の実施形態において、R₁は、H、(C₁～C₃)アルキル、又は(C₁～C₃)ハロアルキルである。別の実施形態において、R₁は、(C₁～C₃)アルキル又は(C₁～C₃)ハロアルキルである。更に別の実施形態において、R₁は、H又は(C₁～C₃)アルキルである。別の実施形態において、R₁は、H、メチル、エチル、n-プロピル又はi-プロピルである。更に別の実施形態において、R₁は、H、メチル、又はエチルである。別の実施形態において、R₁は、H又はメチルである。更に別の実施形態において、R₁はHである。

【0145】

上記の式の一部の実施形態において、R₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒にあって、=(O)、(C₁～C₆)アルキル、及び(C₁～C₆)ハロアルキルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、R₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒にあって、=(O)、(C₁～C₆)アルキル、及び(C₁～C₆)ハロアルキルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成する。更に別の実施形態において、R₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒にあって、=(O)、(C₁～C₆)アルキル、及び(C₁～C₆)ハロアルキルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、R₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒にあって、=(O)、(C₁～C₆)アルキル、及び(C₁～C₆)ハロアルキルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む6員又は7員ヘテロシクリル環を形成する。

【0146】

上記の式の一部の実施形態において、R₂は、(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)ハロアルキル、(C₁～C₄)ヒドロキシアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又

10

20

30

40

50

はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、-C(O)(C₁～C₆)アルキル、-C(O)OH、-C(O)O(C₁～C₆)アルキル、-OC(O)(C₁～C₆)アルキル、-C(O)NR₁R₇R₁₈、-NR₁R₇C(O)R₁₈、(C₆～C₁₀)アリール、並びにN、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。別の実施形態において、R₂は、(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)ハロアルキル、又は(C₁～C₄)ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、-C(O)(C₁～C₆)アルキル、-C(O)OH、-C(O)O(C₁～C₆)アルキル、-OC(O)(C₁～C₆)アルキル、-C(O)NR₁R₇R₁₈、-NR₁R₇C(O)R₁₈、(C₆～C₁₀)アリール、並びにN、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。

10

20

30

40

50

【0147】

別の実施形態において、R₂は、(C₁～C₄)アルキル、(C₁～C₄)ハロアルキル、(C₁～C₄)ヒドロキシアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～6員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、-C(O)(C₁～C₆)アルキル、-C(O)OH、-C(O)O(C₁～C₆)アルキル、-OC(O)(C₁～C₆)アルキル、-C(O)NR₁R₇R₁₈、-NR₁R₇C(O)R₁₈、(C₆～C₁₀)アリール、並びにN、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。更に別の実施形態において、R₂は、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、(C₁～C₃)ヒドロキシアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～6員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、-C(O)(C₁～C₆)アルキル、-C(O)OH、-C(O)O(C₁～C₆)アルキル、-OC(O)(C₁～C₆)アルキル、-C(O)NR₁R₇R₁₈、-NR₁R₇C(O)R₁₈、(C₆～C₁₀)アリール、並びにN、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。

【0148】

別の実施形態において、R₂は、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、(C₁～C₃)ヒドロキシアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～6員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、-C(O)(C₁～C₆)アルキル、-C(O)OH、-C(O)O(C₁～C₆)アルキル、-OC(O)(C₁～C₆)アルキル、-C(O)NR₁R₇R₁₈、-NR₁R₇C(O)R₁₈、(C₆～C₁₀)アリール、並びにN、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから各々が独立に選択される1～2つの置換基で任意選択により置換されている。更に別の実施形態において、R₂は、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、(C₁～C₃)ヒドロキシアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～6員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは、(C₁～C₃)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、-C(O)(C₁～C₆)アルキル、-C(O)OH、-C(O)O(C₁～C₆)アルキル、-OC(O)(C₁～C₆)アルキル、-C(O)NR₁R₇R₁₈、-NR₁R₇C(O)R₁₈、(C₆～C₁₀)アリール、並びにN、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールから各々が独立に選択される1～2つの置換基で任意選択により置換されている。

【0149】

別の実施形態において、 R_2 は、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ヒドロキシアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～6員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは、 $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $-C(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)OH$ 、 $-OC(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、並びにN、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリアルから各々が独立に選択される1～2つの置換基で任意選択により置換されている。更に別の実施形態において、 R_2 は、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_3)$ ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは、 $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルコキシ、 $-C(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)OH$ 、 $-OC(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、並びにN、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリアルから各々が独立に選択される1～2つの置換基で任意選択により置換されている。

10

【0150】

上記の式の一部の実施形態において、 R_3 は、H、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキルである。別の実施形態において、 R_3 は、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル又は $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキルである。更に別の実施形態において、 R_3 は、H又は $(C_1 \sim C_3)$ アルキルである。別の実施形態において、 R_3 は、H、メチル、エチル、 n -プロピル又は*i*-プロピルである。更に別の実施形態において、 R_3 は、H、メチル、又はエチルである。別の実施形態において、 R_3 は、H又はメチルである。

20

【0151】

上記の式の一部の実施形態において、 R_4 は、H、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキルである。別の実施形態において、 R_4 は、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル又は $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキルである。更に別の実施形態において、 R_4 は、H又は $(C_1 \sim C_3)$ アルキルである。別の実施形態において、 R_4 は、H、メチル、エチル、 n -プロピル又は*i*-プロピルである。更に別の実施形態において、 R_4 は、H、メチル、又はエチルである。別の実施形態において、 R_4 は、H又はメチルである。更に別の実施形態において、 R_4 はHである。

【0152】

上記の式の一部の実施形態において、 R_5 は、H、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキルである。別の実施形態において、 R_5 は、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル又は $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキルである。更に別の実施形態において、 R_5 は、H又は $(C_1 \sim C_3)$ アルキルである。別の実施形態において、 R_5 は、H、メチル、エチル、 n -プロピル又は*i*-プロピルである。更に別の実施形態において、 R_5 は、H、メチル、又はエチルである。別の実施形態において、 R_5 は、H又はメチルである。更に別の実施形態において、 R_5 はHである。

30

【0153】

上記の式の一部の実施形態において、 R_6 は、H、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_3)$ ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{18}$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、並びにN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。別の実施形態において、 R_6 は、H、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_3)$ ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{18}$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、並びにN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で置換されて

40

50

いる。更に別の実施形態において、 R_6 は、 H 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_3)$ ヒドロキシアルキルである。別の実施形態において、 R_6 は、 H 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_3)$ ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{18}$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、並びに N 、 O 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。

【0154】

別の実施形態において、 R_6 は、 H であるか、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{18}$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、並びに N 、 O 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている $(C_1 \sim C_3)$ アルキルである。更に別の実施形態において、 R_6 は、 H であるか、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{18}$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、並びに N 、 O 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で置換されている $(C_1 \sim C_3)$ アルキルである。別の実施形態において、 R_6 は、 H 又は $(C_1 \sim C_3)$ アルキルである。更に別の実施形態において、 R_6 は、 H 、メチル、エチル、 n -プロピル又は i -プロピルである。別の実施形態において、 R_6 は、 H 、メチル、又はエチルである。更に別の実施形態において、 R_6 は、 H 又はメチルである。

【0155】

上記の式の一部の実施形態において、 R_6 は、 H 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_3)$ ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{18}$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、並びに N 、 O 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。別の実施形態において、 R_6 は、 H 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_3)$ ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{18}$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、並びに N 、 O 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で置換されている。更に別の実施形態において、 R_6 は、 H 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルキル、又は $(C_1 \sim C_3)$ ヒドロキシアルキルである。別の実施形態において、 R_6 は、 H 、 $(C_1 \sim C_3)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_3)$ ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは、 $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{18}$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、並びに N 、 O 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。

【0156】

別の実施形態において、 R_6 は、 H であるか、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{18}$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、並びに N 、 O 、及び S から選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている $(C_1 \sim C_3)$ アル

キルである。更に別の実施形態において、 R_6 は、Hであるか、又は($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{18}$ 、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル、並びにN、O、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1~3つの置換基で置換されている($C_1 \sim C_3$)アルキルである。別の実施形態において、 R_6 は、H又は($C_1 \sim C_3$)アルキルである。更に別の実施形態において、 R_6 は、H、メチル、エチル、*n*-プロピル又は*i*-プロピルである。別の実施形態において、 R_6 は、H、メチル、又はエチルである。更に別の実施形態において、 R_6 は、H又はメチルである。

【0157】

上記の式の一部の実施形態において、 R_7 は、H、($C_1 \sim C_3$)アルキル、($C_1 \sim C_3$)ハロアルキル、又は($C_1 \sim C_3$)ヒドロキシアアルキルであり、ここでアルキルは、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{18}$ 、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル、並びにN、O、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1~3つの置換基で任意選択により置換されている。別の実施形態において、 R_7 は、H、($C_1 \sim C_3$)アルキル、($C_1 \sim C_3$)ハロアルキル、又は($C_1 \sim C_3$)ヒドロキシアアルキルであり、ここでアルキルは、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{18}$ 、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル、並びにN、O、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1~3つの置換基で置換されている。更に別の実施形態において、 R_7 は、H、($C_1 \sim C_3$)アルキル、($C_1 \sim C_3$)ハロアルキル、又は($C_1 \sim C_3$)ヒドロキシアアルキルである。別の実施形態において、 R_7 は、H、($C_1 \sim C_3$)アルキル、又は($C_1 \sim C_3$)ヒドロキシアアルキルであり、ここでアルキルは、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{18}$ 、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル、並びにN、O、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1~3つの置換基で任意選択により置換されている。

【0158】

別の実施形態において、 R_7 は、Hであるか、又は($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{18}$ 、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル、並びにN、O、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1~3つの置換基で任意選択により置換されている($C_1 \sim C_3$)アルキルである。更に別の実施形態において、 R_7 は、Hであるか、又は($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{18}$ 、($C_3 \sim C_7$)シクロアルキル、並びにN、O、及びSから選択される1~3個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1~3つで置換されている($C_1 \sim C_3$)アルキルである。別の実施形態において、 R_7 は、H又は($C_1 \sim C_3$)アルキルである。更に別の実施形態において、 R_7 は、H、メチル、エチル、*n*-プロピル又は*i*-プロピルである。別の実施形態において、 R_7 は、H、メチル、又はエチルである。更に別の実施形態において、 R_7 は、H又はメチルである。別の実施形態において、 R_7 はHである。

【0159】

上記の式の一部の実施形態において、 R_7 は、H、($C_1 \sim C_3$)アルキル、($C_1 \sim C_3$)ハロアルキル、又は($C_1 \sim C_3$)ヒドロキシアアルキルであり、ここでアルキルは、($C_1 \sim C_6$)アルコキシ、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{18}$ 、($C_3 \sim C$

7) シクロアルキル、並びにN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。別の実施形態において、R₇は、H、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、又は(C₁～C₃)ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは、(C₁～C₆)アルコキシ、-C(O)OH、-C(O)O(C₁～C₆)アルキル、-NR₁R₁₈、-C(O)NR₁R₁₈、-NR₁C(O)R₁₈、(C₃～C₇)シクロアルキル、並びにN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で置換されている。更に別の実施形態において、R₇は、H、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、又は(C₁～C₃)ヒドロキシアルキルである。別の実施形態において、R₇は、H、(C₁～C₃)アルキル、又は(C₁～C₃)ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは、(C₁～C₆)アルコキシ、-C(O)OH、-C(O)O(C₁～C₆)アルキル、-NR₁R₁₈、-C(O)NR₁R₁₈、-NR₁C(O)R₁₈、(C₃～C₇)シクロアルキル、並びにN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。

10

【0160】

別の実施形態において、R₇は、Hであるか、又は(C₁～C₆)アルコキシ、-C(O)OH、-C(O)O(C₁～C₆)アルキル、-NR₁R₁₈、-C(O)NR₁R₁₈、-NR₁C(O)R₁₈、(C₃～C₇)シクロアルキル、並びにN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている(C₁～C₃)アルキルである。更に別の実施形態において、R₇は、Hであるか、又は(C₁～C₆)アルコキシ、-C(O)OH、-C(O)O(C₁～C₆)アルキル、-NR₁R₁₈、-C(O)NR₁R₁₈、-NR₁C(O)R₁₈、(C₃～C₇)シクロアルキル、並びにN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で置換されている(C₁～C₃)アルキルである。更に別の実施形態において、R₇は、H、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、又は(C₁～C₃)ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは、(C₁～C₃)アルコキシ、-C(O)OH、-C(O)O(C₁～C₃)アルキル、-NR₁R₁₈、-NR₁C(O)R₁₈、及び(C₃～C₇)シクロアルキルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。

20

30

【0161】

上記の式の一部の実施形態において、R₆及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、(C₃～C₇)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、R₆及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって(C₃～C₇)シクロアルキル環を形成する。更に別の実施形態において、R₆及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって(C₄～C₇)シクロアルキル環を形成する。別の実施形態において、R₆及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって(C₅～C₇)シクロアルキル環を形成する。更に別の実施形態において、R₆及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって(C₆～C₇)シクロアルキル環を形成する。別の実施形態において、R₆及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって(C₅～C₆)シクロアルキル環を形成する。更に別の実施形態において、R₆及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって(C₄～C₆)シクロアルキル環を形成する。

40

【0162】

別の実施形態において、R₆及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成する。更に別の実施形態において、R₆及びR₇は、それらが結合している炭素

50

原子と一緒にあって、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、R₆及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む6員～7員ヘテロシクリル環を形成する。更に別の実施形態において、R₆及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～6員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、R₆及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロシクリル環を形成する。

【0163】

上記の式の一部の実施形態において、R₇及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって(C₃～C₇)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、R₇及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって(C₃～C₇)シクロアルキル環を形成する。別の実施形態において、R₇及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって(C₄～C₇)シクロアルキル環を形成する。別の実施形態において、R₇及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって(C₅～C₇)シクロアルキル環を形成する。別の実施形態において、R₇及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって(C₆～C₇)シクロアルキル環を形成する。別の実施形態において、R₇及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって(C₃～C₆)シクロアルキル環を形成する。別の実施形態において、R₇及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって(C₃～C₅)シクロアルキル環を形成する。別の実施形態において、R₇及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって(C₃～C₄)シクロアルキル環を形成する。

【0164】

別の実施形態において、R₇及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、R₇及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、R₇及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む6員又は7員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、R₇及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員又は5員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、R₇及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロシクリル環を形成する。

【0165】

別の実施形態において、R₇及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって(C₃～C₆)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～6員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、R₇及びR₇は、それらが結合している炭素原子と一緒にあって(C₃～C₅)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロシクリル環を形成する。

【0166】

上記の式の一部の実施形態において、R₇及びR₉は、それらが結合している原子と一緒にあって、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、及び＝(O)から独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、R₇及びR₉は、それらが結合している原子と一緒にあって、(C₁～C₆)アルキル及び＝(O)から独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置

10

20

30

40

50

換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成する。更に別の実施形態において、R₇及びR₉は、それらが結合している原子と一緒にあって、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、及び＝(O)から独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロシクリル環を形成する。

【0167】

別の実施形態において、R₇及びR₉は、それらが結合している原子と一緒にあって、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、及び＝(O)から独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む6員又は7員ヘテロシクリル環を形成する。更に別の実施形態において、R₇及びR₉は、それらが結合している原子と一緒にあって、(C₁～C₆)アルキル及び＝(O)から独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、R₇及びR₉は、それらが結合している原子と一緒にあって、(C₁～C₆)アルキル及び＝(O)から独立に選択される1つ以上の置換基で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む6員又は7員ヘテロシクリル環を形成する。

【0168】

上記の式の一部の実施形態において、R₈は、H又は(C₁～C₃)アルキルである。別の実施形態において、R₈は、H、メチル、エチル、n-プロピル又はi-プロピルである。更に別の実施形態において、R₈は、H、メチル、又はエチルである。更に別の実施形態において、R₈は、H又はメチルである。別の実施形態において、R₈はメチルである。

【0169】

上記の式の一部の実施形態において、R₉は、H、(C₁～C₄)アルキル、(C₂～C₄)アルケニル、(C₁～C₄)ハロアルキル、(C₂～C₄)ハロアルケニル、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₁～C₄)ハロアルコキシ、(C₁～C₄)ヒドロキシアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により1～3つのR₂₇で置換されている。別の実施形態において、R₉は、H、(C₁～C₄)アルキル、(C₂～C₄)アルケニル、(C₁～C₄)ハロアルキル、(C₂～C₄)ハロアルケニル、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₁～C₄)ヒドロキシアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により1～3つのR₂₇で置換されている。

【0170】

別の実施形態において、R₉は、H、(C₁～C₄)アルキル、(C₂～C₄)アルケニル、(C₂～C₄)ハロアルケニル、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₁～C₄)ヒドロキシアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により1～3つのR₂₇で置換されている。更に別の実施形態において、R₉は、H、(C₁～C₄)アルキル、(C₂～C₄)アルケニル、(C₂～C₄)ハロアルケニル、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₁～C₄)ヒドロキシアルキル、又は(C₃～C₇)シクロアルキルであり、ここでアルキルは任意選択により1～3つのR₂₇で置換されている。別の実施形態において、R₉は、H、(C₁～C₄)アルキル、(C₂～C₄)アルケニル、(C₂～C₄)ハロアルケニル、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₁～C₄)ヒドロキシアルキル、又は(C₃～C₇)シクロアルキルであり、ここでアルキルは1～3つのR₂₇で置換されている。

【0171】

別の実施形態において、R₉は、H、(C₁～C₄)アルキル、(C₂～C₄)アルケニル、(C₂～C₄)ハロアルケニル、(C₁～C₄)アルコキシ、又は(C₃～C₇)シクロアルキルであり、ここでアルキルは任意選択により1～3つのR₂₇で置換されている。更に別の実施形態において、R₉は、H、(C₁～C₄)アルキル、(C₂～C₄)アルケニル、(C₂～C₄)ハロアルケニル、又は(C₃～C₆)シクロアルキルであり、ここでアルキルは任意選択により1～3つのR₂₇で置換されている。別の実施形態において、R₉は、H、(C₁～C₄)アルキル、(C₂～C₄)アルケニル、(C₂～C₄)ハロアルケニル、又は(C₃～C₆)シクロアルキルであり、ここでアルキルは任意選択により1～3つのR₂₇で置換されている。更に別の実施形態において、R₉は、H又は任意選択により1～3つのR₂₇で置換されている(C₁～C₄)アルキルである。別の実施形態において、R₉は、H又は1～3つのR₂₇で置換されている(C₁～C₄)アルキルである。

10

【0172】

上記の式の一部の実施形態において、R₉は、H、(C₁～C₄)アルキル、(C₂～C₄)アルケニル、(C₁～C₄)ハロアルキル、(C₂～C₄)ハロアルケニル、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₁～C₄)ハロアルコキシ、(C₁～C₄)ヒドロキシアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により1～3つのR₂₇で置換されている。別の実施形態において、R₉は、H、(C₁～C₄)アルキル、(C₂～C₄)アルケニル、(C₁～C₄)ハロアルキル、(C₂～C₄)ハロアルケニル、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₁～C₄)ヒドロキシアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により1～3つのR₂₇で置換されている。

20

【0173】

別の実施形態において、R₉は、H、(C₁～C₄)アルキル、(C₂～C₄)アルケニル、(C₂～C₄)ハロアルケニル、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₁～C₄)ヒドロキシアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により1～3つのR₂₇で置換されている。更に別の実施形態において、R₉は、H、(C₁～C₄)アルキル、(C₂～C₄)アルケニル、(C₂～C₄)ハロアルケニル、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₁～C₄)ヒドロキシアルキル、又は(C₃～C₇)シクロアルキルであり、ここでアルキルは任意選択により1～3つのR₂₇で置換されている。別の実施形態において、R₉は、H、(C₁～C₄)アルキル、(C₂～C₄)アルケニル、(C₂～C₄)ハロアルケニル、(C₁～C₄)アルコキシ、(C₁～C₄)ヒドロキシアルキル、又は(C₃～C₇)シクロアルキルであり、ここでアルキルは1～3つのR₂₇で置換されている。

30

40

【0174】

別の実施形態において、R₉は、H、(C₁～C₄)アルキル、(C₂～C₄)アルケニル、(C₂～C₄)ハロアルケニル、(C₁～C₄)アルコキシ、又は(C₃～C₇)シクロアルキルであり、ここでアルキルは任意選択により1～3つのR₂₇で置換されている。更に別の実施形態において、R₉は、H、(C₁～C₄)アルキル、(C₂～C₄)アルケニル、(C₂～C₄)ハロアルケニル、又は(C₃～C₆)シクロアルキルであり、ここでアルキルは任意選択により1～3つのR₂₇で置換されている。別の実施形態において、R₉は、H、(C₁～C₄)アルキル、(C₂～C₄)アルケニル、(C₂～C₄)ハロアルケニル、又は(C₃～C₆)シクロアルキルであり、ここでアルキル

50

は任意選択により 1～3 つの R_{27} で置換されている。更に別の実施形態において、 R_9 は、H、($C_1 \sim C_4$) アルキル、($C_2 \sim C_4$) アルケニル、又は ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルであり、ここでアルキルは任意選択により 1～3 つの R_{27} で置換されている。別の実施形態において、 R_9 は、H、($C_1 \sim C_4$) アルキル、又は ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルであり、ここでアルキルは任意選択により 1～3 つの R_{27} で置換されている。更に別の実施形態において、 R_9 は、H 又は任意選択により 1～3 つの R_{27} で置換されている ($C_1 \sim C_4$) アルキルである。別の実施形態において、 R_9 は、H 又は 1～3 つの R_{27} で置換されている ($C_1 \sim C_4$) アルキルである。

【0175】

別の実施形態において、 R_9 は存在しない。

10

【0176】

別の実施形態において、 X_1 は N であり、及び R_9 は存在しない。別の実施形態において、 X_1 が N であるとき、 R_9 は存在しない。更に別の実施形態において、 X_1 が N であるとき R_9 は存在しない。

【0177】

上記の式の一部の実施形態において、 R_9 及び R_9 は、それらが結合している炭素原子と一緒に ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～6 員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、 R_9 及び R_9 は、それらが結合している炭素原子と一緒に ($C_3 \sim C_7$) シクロアルキルを形成する。別の実施形態において、 R_9 及び R_9 は、それらが結合している炭素原子と一緒に ($C_3 \sim C_6$) シクロアルキルを形成する。更に別の実施形態において、 R_9 及び R_9 は、それらが結合している炭素原子と一緒に ($C_3 \sim C_5$) シクロアルキルを形成する。

20

【0178】

別の実施形態において、 R_9 及び R_9 は、それらが結合している炭素原子と一緒に N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、 R_9 及び R_9 は、それらが結合している炭素原子と一緒に N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～6 員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、 R_9 及び R_9 は、それらが結合している炭素原子と一緒に N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員又は 5 員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、 R_9 及び R_9 は、それらが結合している炭素原子と一緒に N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成する。

30

【0179】

上記の式の一部の実施形態において、 R_{10} は、($C_6 \sim C_{10}$) アリール、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロアリール、($C_3 \sim C_7$) シクロアルキル、又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは $-OR_{13}$ 又は $-NR_{23}R_{13}$ で置換されており、及び任意選択により 1～3 つの R_{14} で置換されている。別の実施形態において、 R_{10} は、($C_6 \sim C_{10}$) アリール、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロアリール、又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは $-OR_{13}$ 又は $-NR_{23}R_{13}$ で置換されており、及び任意選択により 1～3 つの R_{14} で置換されている。更に別の実施形態において、 R_{10} は、($C_6 \sim C_{10}$) アリール、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロアリール、又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは $-OR_{13}$ で置換されており、及び任意選択により 1～3 つの R_{14} で置換されている。

40

【0180】

50

別の実施形態において、 R_{10} は($C_6 \sim C_{10}$)アリール又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールであり、ここでアリール及びヘテロアリールは $-OR_{13}$ 又は $-NR_{23}R_{13}$ で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{14} で置換されている。更に別の実施形態において、 R_{10} は($C_6 \sim C_{10}$)アリール又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールであり、ここでアリール及びヘテロアリールは $-OR_{13}$ で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{14} で置換されている。別の実施形態において、 R_{10} は、フェニル、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリール、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリル、フェニル及びヘテロア

10

【0181】

別の実施形態において、 R_{10} はフェニル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールであり、ここでフェニル及びヘテロアリールは $-OR_{13}$ 又は $-NR_{23}R_{13}$ で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{14} で置換されている。更に別の実施形態において、 R_{10} はフェニル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールであり、ここでフェニル及びヘテロアリールは $-OR_{13}$ で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{14} で置換されている。別の実施形態において、 R_{10} はフェニル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員ヘテロアリールであり、ここでフェニル及びヘテロアリールは $-OR_{13}$ 又は $-NR_{23}R_{13}$ で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{14} で置換されている。更に別の実施形態において、 R_{10} はフェニル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員ヘテロア

20

30

【0182】

別の実施形態において、 R_{10} はフェニル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む6員ヘテロアリールであり、ここでフェニル及びヘテロアリールは $-OR_{13}$ 又は $-NR_{23}R_{13}$ で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{14} で置換されている。更に別の実施形態において、 R_{10} はフェニル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む6員ヘテロアリールであり、ここでフェニル及びヘテロアリールは $-OR_{13}$ で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{14} で置換されている。別の実施形態において、 R_{10} はフェニル又はピリジンであり、ここでフェニル及びピリジンは $-OR_{13}$ 又は $-NR_{23}R_{13}$ で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{14} で置換されている。更に別の実施形態において、 R_{10} はフェニル又はピリジンであり、ここでフェニル及びピリジンは $-OR_{13}$ で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{14} で置換されている。別の実施形態において、 R_{10} は、 $-OR_{13}$ 又は $-NR_{23}R_{13}$ で置換されている、及び任意選択により1～3つの R_{14} で置換されているフェニルである。更に別の実施形態において、 R_{10} は、 $-OR_{13}$ で置換されている、及び任意選択により1～3つの R_{14} で置換されているフェニルである。

40

【0183】

上記の式の一部の実施形態において、 R_{11} は、($C_1 \sim C_6$)アルキル、($C_1 \sim C_6$)ハロアルキル、又は($C_1 \sim C_6$)ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは任意選択により1～3つの R_{15} で置換されている。別の実施形態において、 R_{11} は、(C

50

1～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、又は(C₁～C₆) ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは任意選択により1～3つのR₁₅で置換されている。更に別の実施形態において、R₁₁は、(C₁～C₄) アルキル、(C₁～C₄) ハロアルキル、又は(C₁～C₄) ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは任意選択により1～3つのR₁₅で置換されている。別の実施形態において、R₁₁は、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、又は(C₁～C₆) ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは、任意選択により1～2つのR₁₅で置換されている。更に別の実施形態において、R₁₁は、(C₁～C₄) アルキル、(C₁～C₄) ハロアルキル、又は(C₁～C₄) ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは、任意選択により1～2つのR₁₅で置換されている。別の実施形態において、R₁₁は(C₁～C₆) アルキル又は(C₁～C₆) ハロアルキルであり、ここでアルキルは任意選択により1～3つのR₁₅で置換されている。更に別の実施形態において、R₁₁は、(C₁～C₄) アルキル又は(C₁～C₄) ハロアルキルであり、ここでアルキルは任意選択により1～3つのR₁₅で置換されている。別の実施形態において、R₁₁は、(C₁～C₆) アルキル又は(C₁～C₆) ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは任意選択により1～3つのR₁₅で置換されている。更に別の実施形態において、R₁₁は、(C₁～C₄) アルキル又は(C₁～C₄) ヒドロキシアルキルであり、ここでアルキルは任意選択により1～3つのR₁₅で置換されている。別の実施形態において、R₁₁は任意選択により1～3つのR₁₅で置換されている(C₁～C₆) アルキルである。更に別の実施形態において、R₁₁は任意選択により1～3つのR₁₅で置換されている(C₁～C₄) アルキルである。

10

20

【0184】

上記の式の一部の実施形態において、R₁₂は、ハロゲン、(C₁～C₃) アルキル、(C₁～C₆) アルコキシ、(C₁～C₃) ハロアルキル、(C₁～C₆) ハロアルコキシ、-OH、又はCNである。別の実施形態において、R₁₂は、ハロゲン、(C₁～C₃) アルキル、(C₁～C₆) アルコキシ、(C₁～C₃) ハロアルキル、又は(C₁～C₆) ハロアルコキシである。更に別の実施形態において、R₁₂は、ハロゲン、-OH、又はCNである。別の実施形態において、R₁₂は、ハロゲン、(C₁～C₆) アルコキシ、又は(C₁～C₆) ハロアルコキシ、-OH、又はCNである。更に別の実施形態において、R₁₂は、ハロゲン、(C₁～C₃) アルキル、(C₁～C₃) ハロアルキル、-OH、又はCNである。別の実施形態において、R₁₂は、ハロゲン、(C₁～C₃) アルキル、又は(C₁～C₃) ハロアルキルである。更に別の実施形態において、R₁₂は、ハロゲン又は(C₁～C₃) ハロアルキルである。別の実施形態において、R₁₂はハロゲンである。更に別の実施形態において、R₁₂は、Cl又はFである。別の実施形態において、R₁₂はハロゲンである。更に別の実施形態において、R₁₂はClである。

30

【0185】

上記の式の一部の実施形態において、R₁₃は、(C₆～C₁₀) アリール、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールであり、ここでアリール及びヘテロアリールはR₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されている。別の実施形態において、R₁₃はフェニル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールであり、ここでフェニル及びヘテロアリールはR₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されている。更に別の実施形態において、R₁₃はフェニル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員ヘテロアリールであり、ここでフェニル及びヘテロアリールはR₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されている。別の実施形態において、R₁₃はフェニル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む6員ヘテロアリールであり、ここでフェニル及びヘテロアリールはR₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されている。

40

50

【0186】

別の実施形態において、 R_{13} はフェニル又は1～2個のN原子を含む6員ヘテロアリアルであり、ここでフェニル及びヘテロアリアルは R_{16} で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{16} で置換されている。更に別の実施形態において、 R_{13} はフェニル又はピリジンであり、ここでフェニル及びピリジンは R_{16} で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{16} で置換されている。別の実施形態において、 R_{13} はフェニル又はピリジンであり、ここでフェニル及びピリジンは R_{16} で置換されており、及び任意選択により1～2つの R_{16} で置換されている。更に別の実施形態において、 R_{13} はフェニル又はピリジンであり、ここでフェニル及びピリジンは R_{16} で置換されている。別の実施形態において、 R_{13} はフェニルであり、 R_{16} で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{16} で置換されている。更に別の実施形態において、 R_{13} はフェニルであり、 R_{16} で置換されている。別の実施形態において、 R_{13} はフェニルであり、 R_{16} で置換されている。

10

【0187】

上記の式の一部の実施形態において、各 R_{14} は、出現毎に独立に、ハロゲン、($C_1 \sim C_4$)アルキル、($C_1 \sim C_4$)アルコキシ、($C_1 \sim C_4$)ハロアルキル、($C_1 \sim C_4$)ハロアルコキシ、オキソ、 $-OH$ 、又は CN である。別の実施形態において、各 R_{14} は、出現毎に独立に、ハロゲン、($C_1 \sim C_4$)アルキル、($C_1 \sim C_4$)アルコキシ、($C_1 \sim C_4$)ハロアルキル、($C_1 \sim C_4$)ハロアルコキシ、 $-OH$ 、又は CN である。更に別の実施形態において、各 R_{14} は、出現毎に独立に、ハロゲン、($C_1 \sim C_4$)アルキル、($C_1 \sim C_4$)アルコキシ、($C_1 \sim C_4$)ハロアルキル、($C_1 \sim C_4$)ハロアルコキシ、オキソ、又は $-OH$ である。別の実施形態において、各 R_{14} は、出現毎に独立に、ハロゲン、($C_1 \sim C_4$)アルキル、($C_1 \sim C_4$)アルコキシ、($C_1 \sim C_4$)ハロアルキル、($C_1 \sim C_4$)ハロアルコキシ、オキソ、又は CN である。更に別の実施形態において、各 R_{14} は、出現毎に独立に、ハロゲン、($C_1 \sim C_4$)アルキル、($C_1 \sim C_4$)アルコキシ、($C_1 \sim C_4$)ハロアルキル、($C_1 \sim C_4$)ハロアルコキシ、又はオキソである。別の実施形態において、各 R_{14} は、出現毎に独立に、ハロゲン、($C_1 \sim C_4$)アルキル、($C_1 \sim C_4$)アルコキシ、($C_1 \sim C_4$)ハロアルキル、又は($C_1 \sim C_4$)ハロアルコキシである。更に別の実施形態において、各 R_{14} は、出現毎に独立に、ハロゲン、($C_1 \sim C_4$)アルキル、($C_1 \sim C_4$)ハロアルキル、又は($C_1 \sim C_4$)ハロアルコキシである。別の実施形態において、各 R_{14} は、出現毎に独立に、ハロゲン、($C_1 \sim C_4$)アルキル、($C_1 \sim C_4$)アルコキシ、又は($C_1 \sim C_4$)ハロアルキルである。

20

30

【0188】

更に別の実施形態において、各 R_{14} は、出現毎に独立に、ハロゲン、($C_1 \sim C_4$)アルキル、又は($C_1 \sim C_4$)ハロアルキルである。別の実施形態において、各 R_{14} は、出現毎に独立に、ハロゲン、($C_1 \sim C_4$)アルキル、又は($C_1 \sim C_4$)ハロアルコキシである。更に別の実施形態において、各 R_{14} は、出現毎に独立に、ハロゲン、又は($C_1 \sim C_4$)アルキルである。別の実施形態において、各 R_{14} は、出現毎に独立に、F、Cl、($C_1 \sim C_4$)アルキル、($C_1 \sim C_4$)アルコキシ、($C_1 \sim C_4$)ハロアルキル、又は($C_1 \sim C_4$)ハロアルコキシである。更に別の実施形態において、各 R_{14} は、出現毎に独立に、F、Cl、($C_1 \sim C_4$)アルキル、($C_1 \sim C_4$)ハロアルキル、又は($C_1 \sim C_4$)ハロアルコキシである。別の実施形態において、各 R_{14} は、出現毎に独立に、F、Cl、($C_1 \sim C_4$)アルキル、又は($C_1 \sim C_4$)ハロアルコキシである。更に別の実施形態において、各 R_{14} は、出現毎に独立に、F、Cl、又は($C_1 \sim C_4$)アルキルである。別の実施形態において、各 R_{14} は、出現毎に独立に、F、Cl、又は($C_1 \sim C_3$)アルキルである。更に別の実施形態において、各 R_{14} は、出現毎に独立に、ハロゲンである。

40

【0189】

50

別の実施形態において、 R_{10} がシクロアルキル又はヘテロシクリルであるとき、2つの R_{14} は一緒になって、同じ炭素原子に結合しているとき、 $= (O)$ を一緒になって形成する。

【0190】

上記の式の一部の実施形態において、各 R_{15} は、出現毎に独立に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルコキシ、 $-C(O)R_{19}$ 、 $-S(O)_q(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OC(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{20}$ 、 $-NR_{17}C(O)OR_{18}$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロシクリルは任意選択により1～4つの R_{21} で置換されている。別の実施形態において、各 R_{15} は、出現毎に独立に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルコキシ、 $-C(O)R_{19}$ 、 $-S(O)_q(C_1 \sim C_3)$ アルキル、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $-OC(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。更に別の実施形態において、各 R_{15} は、出現毎に独立に、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{20}$ 、 $-NR_{17}C(O)OR_{18}$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロシクリルは任意選択により1～4つの R_{21} で置換されている。

10

20

【0191】

別の実施形態において、各 R_{15} は、出現毎に独立に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルコキシ、 $-C(O)R_{19}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OC(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{20}$ 、 $-NR_{17}C(O)OR_{18}$ 、 $(C_3 \sim C_7)$ シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロシクリルは任意選択により1～4つの R_{21} で置換されている。更に別の実施形態において、各 R_{15} は、出現毎に独立に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルコキシ、 $-C(O)R_{19}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OC(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{20}$ 、 $-NR_{17}C(O)OR_{18}$ 、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリルは任意選択により1～4つの R_{21} で置換されている。

30

40

【0192】

別の実施形態において、各 R_{15} は、出現毎に独立に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルコキシ、 $-C(O)R_{19}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OC(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、 $-NR_{17}C(O)R_{20}$ 、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリルは任意選択により1～4つの R_{21} で置換されている。更に別の実施形態において、各 R_{15} は、出現毎に独立に、 $(C_1 \sim C_3)$ アルコキシ、 $(C_1 \sim C_3)$ ハロアルコキシ、 $-C(O)R_{19}$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)O(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-OC(O)(C_1 \sim C_6)$ アルキル、 $-NR_{17}R_{18}$ 、 $-C(O)NR_{17}R_{18}$ 、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリルは任意選択により1～4つの R_{21} で置換されている。

【0193】

上記の式の一部の実施形態において、 R_{16} は、 $-C(O)NR_{31}R_{32}$ 、 $(C_6 \sim C_{10})$ アリール、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロアリールであり、ここでアリール及びヘテロアリールは、任意選択により1～3つの R_{26} で置換されている。別の実施形態において、 R_{16} は、 $-C(O)NR_{31}$

50

R₃₂、フェニル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロアリールであり、ここでフェニル及びヘテロアリールは、任意選択により1～3つのR₂₆で置換されている。更に別の実施形態において、R₁₆は、 $-C(O)NR_{31}R_{32}$ 、フェニル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～6員ヘテロアリールであり、ここでフェニル及びヘテロアリールは、任意選択により1～3つのR₂₆で置換されている。別の実施形態において、R₁₆は、フェニル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～6員ヘテロアリールであり、ここでフェニル及びヘテロアリールは、任意選択により1～3つのR₂₆で置換されている。

【0194】

別の実施形態において、R₁₆は、 $-C(O)NR_{31}R_{32}$ であるか、又は1～3つのR₂₆で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～6員ヘテロアリールである。更に別の実施形態において、R₁₆は $-C(O)NR_{31}R_{32}$ である。別の実施形態において、R₁₆は、1～4つのR₂₆で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～6員ヘテロアリールである。更に別の実施形態において、R₁₆は、1～4つのR₂₆で任意選択により置換されている、N及びOから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～6員ヘテロアリールである。別の実施形態において、R₁₆は、1～4つのR₂₆で任意選択により置換されている、1～3個のN原子を含む5員～6員ヘテロアリールである。更に別の実施形態において、R₁₆は、イミダゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリミジン又はピラジンであり、ここで各々は任意選択により1～4つのR₂₆で置換されている。

【0195】

上記の式の一部の実施形態において、各R₁₆は、出現毎に独立に、ハロゲン、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、又は $-OH$ である。別の実施形態において、各R₁₆は、出現毎に独立に、ハロゲン、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、又は $-OH$ である。更に別の実施形態において、各R₁₆は、出現毎に独立に、ハロゲン、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)アルコキシ、(C₁～C₃)ハロアルキル、(C₁～C₃)ハロアルコキシ、 $-OH$ 又はCNである。別の実施形態において、各R₁₆は、出現毎に独立に、ハロゲン、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、又は $-OH$ である。

【0196】

更に別の実施形態において、各R₁₆は、出現毎に独立に、ハロゲン、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルキル、又は(C₁～C₆)ハロアルコキシである。別の実施形態において、各R₁₆は、出現毎に独立に、ハロゲン、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₁～C₆)ハロアルコキシ、又は $-OH$ である。更に別の実施形態において、各R₁₆は、出現毎に独立に、ハロゲン、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ハロアルキル、又は $-OH$ である。別の実施形態において、各R₁₆は、出現毎に独立に、ハロゲン、(C₁～C₆)アルキル、又は(C₁～C₆)ハロアルキルである。更に別の実施形態において、各R₁₆は、出現毎に独立に、ハロゲン又は(C₁～C₆)アルキルである。別の実施形態において、各R₁₆は、出現毎に独立に、ハロゲン又は(C₁～C₃)アルキルである。

【0197】

上記の式の一部の実施形態において、R₁₆及びR₁₆は、それらが結合している原子と一緒に、 $=O$ 及びR₃₄から独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている5員～7員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、R₁₆及びR₁₆は、それらが結合している原子と一緒に、 $=O$ 及びR₃₄

10

20

30

40

50

から独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている5員又は6員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、R₁₆及びR₁₆は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) 及びR₃₄から独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている6員又は7員ヘテロシクリル環を形成する。

【0198】

上記の式の一部の実施形態において、R₁₇は、Hであるか、又は(C₁～C₆)アルコキシ及び-C(O)O(C₁～C₆)アルキルから各々が独立に選択される1～2つの置換基で任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルである。別の実施形態において、R₁₇は、Hであるか、又は(C₁～C₄)アルコキシ及び-C(O)O(C₁～C₄)アルキルから各々が独立に選択される1～2つの置換基で任意選択により置換されている(C₁～C₄)アルキルである。別の実施形態において、R₁₇は、Hであるか、又は(C₁～C₃)アルコキシ及び-C(O)O(C₁～C₃)アルキルから各々が独立に選択される1～2つの置換基で任意選択により置換されている(C₁～C₃)アルキルである。

10

【0199】

上記の式の一部の実施形態において、R₁₈は、Hであるか、又は(C₁～C₆)アルコキシ及び-C(O)O(C₁～C₆)アルキルから各々が独立に選択される1～2つの置換基で任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルである。別の実施形態において、R₁₈は、Hであるか、又は(C₁～C₄)アルコキシ及び-C(O)O(C₁～C₄)アルキルから各々が独立に選択される1～2つの置換基で任意選択により置換されている(C₁～C₄)アルキルである。別の実施形態において、R₁₈は、Hであるか、又は(C₁～C₃)アルコキシ及び-C(O)O(C₁～C₃)アルキルから各々が独立に選択される1～2つの置換基で任意選択により置換されている(C₁～C₃)アルキルである。

20

【0200】

上記の式の一部の実施形態において、R₁₉は、1～4つのR₂₂で任意選択により置換されている(C₃～C₇)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルである。別の実施形態において、R₁₉は、1～3つのR₂₂で任意選択により置換されている(C₃～C₇)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルである。更に別の実施形態において、R₁₉は、1～3つのR₂₂で任意選択により置換されている(C₃～C₆)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルである。別の実施形態において、R₁₉は、1～3つのR₂₂で任意選択により置換されている(C₃～C₇)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～6員ヘテロシクリルである。更に別の実施形態において、R₁₉は、1～3つのR₂₂で任意選択により置換されている(C₃～C₆)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリルである。

30

【0201】

別の実施形態において、R₁₉は、1～3つのR₂₂で任意選択により置換されている(C₃～C₇)シクロアルキルである。更に別の実施形態において、R₁₉は、1～3つのR₂₂で任意選択により置換されている(C₃～C₆)シクロアルキルである。別の実施形態において、R₁₉は、1～3つのR₂₂で任意選択により置換されている(C₄～C₇)シクロアルキルである。更に別の実施形態において、R₁₉は、1～3つのR₂₂で任意選択により置換されている(C₄～C₆)シクロアルキルである。別の実施形態において、R₁₉は、1～3つのR₂₂で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルである。更に別の実施形態において、R₁₉は、1～3つのR₂₂で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリルである。別の実施形態において、R₁₉は、1～3つのR₂₂で任意選択により置換されている、

40

50

N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～6員ヘテロシクリルである。

【0202】

上記の式の一部の実施形態において、 R_{20} は、 $-(CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2ONH_2$ 、 $-(CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2ONH(C_1\sim C_6)$ アルキル、又は1～3つの $-NR_{23}C(O)R_{24}$ で任意選択により置換されている $(C_1\sim C_6)$ アルキルである。別の実施形態において、 R_{20} は、 $-(CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2ONH_2$ 、又は $-(CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2ONH(C_1\sim C_6)$ アルキルである。更に別の実施形態において、 R_{20} は、 $-(CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2ONH(C_1\sim C_6)$ アルキル又は1～3つの $-NR_{23}C(O)R_{24}$ で任意選択により置換されている $(C_1\sim C_6)$ アルキルである。別の実施形態において、 R_{20} は、 $-(CH_2CH_2O)_mCH_2CH_2ONH_2$ 又は1～3つの $-NR_{23}C(O)R_{24}$ で任意選択により置換されている $(C_1\sim C_6)$ アルキルである。別の実施形態において、 R_{20} は、1～3つの $-NR_{23}C(O)R_{24}$ で任意選択により置換されている $(C_1\sim C_6)$ アルキルである。

10

【0203】

上記の式の一部の実施形態において、各 R_{21} は、出現毎に独立に、 $(C_1\sim C_4)$ アルキル、 $(C_1\sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1\sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1\sim C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、 $= (O)$ 、又は $-OH$ である。別の実施形態において、各 R_{21} は、出現毎に独立に、 $(C_1\sim C_4)$ アルキル、 $(C_1\sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1\sim C_4)$ ハロアルキル、 $(C_1\sim C_4)$ ハロアルコキシ、ハロゲン、又は $= (O)$ である。更に別の実施形態において、各 R_{21} は、出現毎に独立に、 $(C_1\sim C_4)$ アルキル、 $(C_1\sim C_4)$ アルコキシ、 $(C_1\sim C_4)$ ハロアルキル、又は $(C_1\sim C_4)$ ハロアルコキシである。別の実施形態において、各 R_{21} は、出現毎に独立に、ハロゲン、 $= (O)$ 、又は $-OH$ である。更に別の実施形態において、各 R_{21} は、出現毎に独立に、 $(C_1\sim C_4)$ アルキル、 $(C_1\sim C_4)$ ハロアルキル、ハロゲン、 $= (O)$ 、又は $-OH$ である。別の実施形態において、各 R_{21} は、出現毎に独立に、 $(C_1\sim C_4)$ アルキル、ハロゲン、 $= (O)$ 、又は $-OH$ である。更に別の実施形態において、各 R_{21} は、出現毎に独立に、 $(C_1\sim C_4)$ アルキル、ハロゲン、又は $= (O)$ である。別の実施形態において、各 R_{21} は、出現毎に独立に、ハロゲン又は $= (O)$ である。更に別の実施形態において、各 R_{21} は、出現毎に独立に、 $(C_1\sim C_4)$ アルキル、ハロゲン、又は $-OH$ である。

20

30

【0204】

上記の式の一部の実施形態において、各 R_{22} は、出現毎に独立に、 $(C_1\sim C_4)$ アルキル、 $(C_1\sim C_4)$ ハロアルキル、ハロゲン、又は $-OH$ である。別の実施形態において、各 R_{22} は、出現毎に独立に、 $(C_1\sim C_4)$ アルキル、 $(C_1\sim C_4)$ ハロアルキル、又はハロゲンである。更に別の実施形態において、各 R_{22} は、出現毎に独立に、 $(C_1\sim C_4)$ アルキル、ハロゲン、又は $-OH$ である。別の実施形態において、各 R_{22} は、出現毎に独立に、 $(C_1\sim C_4)$ アルキル又は $(C_1\sim C_4)$ ハロアルキルである。更に別の実施形態において、各 R_{22} は、出現毎に独立に、ハロゲン又は $-OH$ である。別の実施形態において、各 R_{22} は、出現毎に独立に、 $(C_1\sim C_4)$ アルキル又はハロゲンである。

40

【0205】

上記の式の一部の実施形態において、2つの R_{22} は一緒になって、同じ原子上にあるとき、 $(C_3\sim C_6)$ スピロシクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員スピロヘテロシクリルを形成する。別の実施形態において、2つの R_{22} は一緒になって、同じ原子上にあるとき、 $(C_3\sim C_7)$ スピロシクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～6員スピロヘテロシクリルを形成する。別の実施形態において、2つの R_{22} は一緒になって、同じ原子上にあるとき、 $(C_3\sim C_6)$ スピロシクロアルキル又はN、O、及びSから選択され

50

る1～3個のヘテロ原子を含む4員～6員スピロヘテロシクリルを形成する。別の実施形態において、2つのR₂₂は一緒になって、同じ原子上にあるとき、(C₃～C₇)スピロシクロアルキルを形成する。別の実施形態において、2つのR₂₂は一緒になって、同じ原子上にあるとき、(C₃～C₆)スピロシクロアルキルを形成する。別の実施形態において、2つのR₂₂は一緒になって、同じ原子上にあるとき、(C₃～C₅)スピロシクロアルキルを形成する。別の実施形態において、2つのR₂₂は一緒になって、同じ原子上にあるとき、(C₃～C₄)スピロシクロアルキルを形成する。別の実施形態において、2つのR₂₂は一緒になって、同じ原子上にあるとき、(C₄～C₇)スピロシクロアルキルを形成する。別の実施形態において、2つのR₂₂は一緒になって、同じ原子上にあるとき、(C₅～C₇)スピロシクロアルキルを形成する。別の実施形態において、2つのR₂₂は一緒になって、同じ原子上にあるとき、(C₆～C₇)スピロシクロアルキルを形成する。

10

【0206】

別の実施形態において、2つのR₂₂は一緒になって、同じ原子上にあるとき、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員スピロヘテロシクリルを形成する。更に別の実施形態において、2つのR₂₂は一緒になって、同じ原子上にあるとき、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～6員スピロヘテロシクリルを形成する。別の実施形態において、2つのR₂₂は一緒になって、同じ原子上にあるとき、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員又は5員スピロヘテロシクリルを形成する。更に別の実施形態において、2つのR₂₂は一緒になって、同じ原子上にあるとき、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員スピロヘテロシクリルを形成する。別の実施形態において、2つのR₂₂は一緒になって、同じ原子上にあるとき、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む6員又は7員スピロヘテロシクリルを形成する。更に別の実施形態において、2つのR₂₂は一緒になって、同じ原子上にあるとき、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員スピロヘテロシクリルを形成する。

20

【0207】

上記の式の一部の実施形態において、R₂₃は、H又は(C₁～C₃)アルキルである。別の実施形態において、R₂₃は(C₁～C₃)アルキルである。別の実施形態において、R₂₃は、H、メチル、エチル、n-プロピル、又はi-プロピルである。別の実施形態において、R₂₃は、H、メチル、又はエチルである。別の実施形態において、R₂₃は、H又はメチルである。別の実施形態において、R₂₃はHである。

30

【0208】

上記の式の一部の実施形態において、R₂₄は、Hであるか、又は1～3つのR₂₅で任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルである。別の実施形態において、R₂₄はHである。更に別の実施形態において、R₂₄は、1～3つのR₂₅で任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルである。別の実施形態において、R₂₄は、Hであるか、又は1～2つのR₂₅で任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルである。更に別の実施形態において、R₂₄は、1～2つのR₂₅で任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルである。

40

【0209】

上記の式の一部の実施形態において、各R₂₅は、出現毎に独立に、(C₃～C₇)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～10員単環式若しくは二環式ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロシクリルは、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、及び＝(O)から独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。別の実施形態において、各R₂₅は、出現毎に独立に、(C₃～C₇)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む8員～10員二環式ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロシクリルは、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、及び＝(O)から独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されて

50

いる。

【0210】

別の実施形態において、各 R₂₅ は、出現毎に独立に、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、及び = (O) から独立に選択される 1～3 つの置換基で任意選択により置換されている (C₃～C₇) シクロアルキルである。更に別の実施形態において、各 R₂₅ は、出現毎に独立に、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、及び = (O) から独立に選択される 1～3 つの置換基で任意選択により置換されている (C₄～C₇) シクロアルキルである。別の実施形態において、各 R₂₅ は、出現毎に独立に、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、及び = (O) から独立に選択される 1～3 つの置換基で任意選択により置換されている (C₃～C₆) シクロアルキルである。更に別の実施形態において、各 R₂₅ は、出現毎に独立に、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、及び = (O) から独立に選択される 1～3 つの置換基で任意選択により置換されている (C₅～C₇) シクロアルキルである。別の実施形態において、各 R₂₅ は、出現毎に独立に、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、及び = (O) から独立に選択される 1～3 つの置換基で任意選択により置換されている (C₄～C₆) シクロアルキルである。

10

【0211】

別の実施形態において、各 R₂₅ は、出現毎に独立に、N、O、及び S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 4 員～10 員単環式又は二環式ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロシクリルは、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、及び = (O) から独立に選択される 1～3 つの置換基で任意選択により置換されている。更に別の実施形態において、各 R₂₅ は、出現毎に独立に、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員モノヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロシクリルは、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、及び = (O) から独立に選択される 1～3 つの置換基で任意選択により置換されている。別の実施形態において、各 R₂₅ は、出現毎に独立に、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、及び = (O) から独立に選択される 1～3 つの置換基で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～4 個のヘテロ原子を含む 8 員～10 員二環式ヘテロシクリルである。

20

【0212】

上記の式の一部の実施形態において、各 R₂₆ は、出現毎に独立に、1～3 つの R₂₉ で任意選択により置換されている (C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、(C₁～C₆) アルコキシ、(C₁～C₆) ハロアルキル、(C₁～C₆) ハロアルコキシ、(C₁～C₆) ヒドロキシアルキル、-NR₃₁R₃₂、-C(O)NR₃₁R₃₂、-C(O)O(C₁～C₆) アルキル、(C₃～C₇) シクロアルキル、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリル、(C₆～C₁₀) アリール、又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、-NH₂、-N(H)(C₁～C₆) アルキル、-N((C₁～C₆) アルキル)₂、-N(H)(C₁～C₆) ハロアルキル、-N((C₁～C₆) ハロアルキル)₂、ハロゲン、及び -OH から各々が独立に選択される 1～3 つの置換基で任意選択により置換されている。

30

40

【0213】

別の実施形態において、各 R₂₆ は、出現毎に独立に、1～3 つの R₂₉ で任意選択により置換されている (C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、(C₁～C₆) アルコキシ、(C₁～C₆) ヒドロキシアルキル、-NR₃₁R₃₂、-C(O)NR₃₁R₃₂、-C(O)O(C₁～C₆) アルキル、(C₃～C₇) シクロアルキル、又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロシクリルは、(C₁

50

～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、-NH₂、-N(H)(C₁～C₆) アルキル、-N((C₁～C₆) アルキル)₂、-N(H)(C₁～C₆) ハロアルキル、-N((C₁～C₆) ハロアルキル)₂、ハロゲン、及び-OHから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。

【0214】

更に別の実施形態において、各R₂₆は、出現毎に独立に、1～3つのR₂₉で任意選択により置換されている(C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、(C₁～C₆) アルコキシ、(C₁～C₆) ヒドロキシアルキル、-NR₃₁R₃₂、-C(O)NR₃₁R₃₂、-C(O)O(C₁～C₆) アルキル、(C₃～C₇) シクロアルキル、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル、(C₆～C₁₀) アリール、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、-NH₂、-N(H)(C₁～C₆) アルキル、-N((C₁～C₆) アルキル)₂、-N(H)(C₁～C₆) ハロアルキル、-N((C₁～C₆) ハロアルキル)₂、ハロゲン、及び-OHから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。

10

【0215】

別の実施形態において、各R₂₆は、出現毎に独立に、1～3つのR₂₉で任意選択により置換されている(C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、(C₁～C₆) アルコキシ、(C₁～C₆) ヒドロキシアルキル、-NR₃₁R₃₂、-C(O)NR₃₁R₃₂、-C(O)O(C₁～C₆) アルキル、(C₃～C₇) シクロアルキル、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル、(C₆～C₁₀) アリール、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、-NH₂、-N(H)(C₁～C₆) ハロアルキル、-N((C₁～C₆) ハロアルキル)₂、ハロゲン、及び-OHから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。

20

【0216】

更に別の実施形態において、各R₂₆は、出現毎に独立に、1～3つのR₂₉で任意選択により置換されている(C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、(C₁～C₆) アルコキシ、(C₁～C₆) ヒドロキシアルキル、-NR₃₁R₃₂、-C(O)NR₃₁R₃₂、-C(O)O(C₁～C₆) アルキル、(C₃～C₇) シクロアルキル、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル、(C₆～C₁₀) アリール、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロアリールであり、ここでシクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール及びヘテロアリールは、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、-NH₂、-N(H)(C₁～C₆) ハロアルキル、-N((C₁～C₆) ハロアルキル)₂、及び-OHから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。

30

40

【0217】

別の実施形態において、各R₂₆は、出現毎に独立に、1～3つのR₂₉で任意選択により置換されている(C₁～C₆) アルキル、(C₂～C₆) アルケニル、(C₂～C₆) アルキニル、(C₁～C₆) アルコキシ、(C₁～C₆) ヒドロキシアルキル、-C(O)NR₃₁R₃₂、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリルは、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、-NH₂、-N(H)(C₁～C₆) ハロアルキル、-N((C₁～C₆) ハロアルキル)₂、及び-OHから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。更に別の実施形態において、各R₂₆は、出現毎に独

50

立に、1～3つのR₂₉で任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリルは、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、-NH₂、-N(H)(C₁～C₆)ハロアルキル、-N((C₁～C₆)ハロアルキル)₂、及び-OHから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。

【0218】

別の実施形態において、各R₂₆は、出現毎に独立に、1～3つのR₂₉で任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキル、(C₂～C₆)アルケニル、(C₂～C₆)アルキニル、(C₁～C₆)アルコキシ、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでヘテロシクリルは、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、及び-OHから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。別の実施形態において、各R₂₆は、出現毎に独立に、1～3つのR₂₉で任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルである。

10

【0219】

上記の式の一部の実施形態において、2つのR₂₆は、隣接原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって、1～3つのR₃₃で任意選択により置換されている(C₃～C₇)カルボシクリル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、2つのR₂₆は、隣接原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって、1～3つのR₃₃で任意選択により置換されている(C₃～C₆)カルボシクリル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～6員ヘテロシクリル環を形成する。更に別の実施形態において、2つのR₂₆は、隣接原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって、1～3つのR₃₃で任意選択により置換されている(C₄～C₆)カルボシクリル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～6員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、2つのR₂₆は、隣接原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって、1～3つのR₃₃で任意選択により置換されている(C₅～C₆)カルボシクリル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロシクリル環を形成する。

20

30

【0220】

別の実施形態において、2つのR₂₆は、隣接原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって、1～3つのR₃₃で任意選択により置換されている(C₃～C₇)カルボシクリルを形成する。更に別の実施形態において、2つのR₂₆は、隣接原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって、1～3つのR₃₃で任意選択により置換されている(C₄～C₇)カルボシクリルを形成する。別の実施形態において、2つのR₂₆は、隣接原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって、1～3つのR₃₃で任意選択により置換されている(C₃～C₆)カルボシクリルを形成する。更に別の実施形態において、2つのR₂₆は、隣接原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって、1～3つのR₃₃で任意選択により置換されている(C₄～C₆)カルボシクリルを形成する。別の実施形態において、2つのR₂₆は、隣接原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって、1～3つのR₃₃で任意選択により置換されている(C₅～C₇)カルボシクリルを形成する。

40

【0221】

別の実施形態において、2つのR₂₆は、隣接原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって、1～3つのR₃₃で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、2つのR₂₆は、隣接原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって、1～3つのR₃₃で任意選択により置換されている、N、O、及び

50

S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 4 員 ～ 6 員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、2 つの R₂₆ は、隣接原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって、1 ～ 3 つの R₃₃ で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員 ～ 7 員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、2 つの R₂₆ は、隣接原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって、1 ～ 3 つの R₃₃ で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロシクリル環を形成する。

【0222】

上記の式の一部の実施形態において、各 R₂₇ は、出現毎に独立に、CN、(C₆ ～ C₁₀) アリール、N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員 ～ 7 員ヘテロアリール、(C₃ ～ C₇) シクロアルキル、又は N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 4 員 ～ 7 員ヘテロシクリルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルは任意選択により 1 ～ 4 つの R₂₈ で置換されている。別の実施形態において、各 R₂₇ は、出現毎に独立に、CN、(C₆ ～ C₁₀) アリール、N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロアリール、(C₃ ～ C₇) シクロアルキル、又は N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 4 員 ～ 7 員ヘテロシクリルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、シクロアルキル及びヘテロシクリルは任意選択により 1 ～ 4 つの R₂₈ で置換されている。

【0223】

別の実施形態において、各 R₂₇ は、出現毎に独立に、CN、(C₆ ～ C₁₀) アリール、N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロアリール、又は (C₃ ～ C₇) シクロアルキルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、及びシクロアルキルは任意選択により 1 ～ 4 つの R₂₈ で置換されている。更に別の実施形態において、各 R₂₇ は、出現毎に独立に、(C₆ ～ C₁₀) アリール、N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロアリール、又は (C₃ ～ C₇) シクロアルキルであり、ここでアリール、ヘテロアリール、及びシクロアルキルは任意選択により 1 ～ 4 つの R₂₈ で置換されている。

【0224】

別の実施形態において、各 R₂₇ は、出現毎に独立に、フェニル、N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロアリール、又は (C₃ ～ C₇) シクロアルキルであり、ここでフェニル、ヘテロアリール、及びシクロアルキルは任意選択により 1 ～ 4 つの R₂₈ で置換されている。更に別の実施形態において、各 R₂₇ は、出現毎に独立に、(C₆ ～ C₁₀) アリール又は N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロアリールであり、ここでアリール及びヘテロアリールは任意選択により 1 ～ 4 つの R₂₈ で置換されている。別の実施形態において、各 R₂₇ は、出現毎に独立に、フェニル又は N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロアリールであり、ここでフェニル及びヘテロアリールは任意選択により 1 ～ 4 つの R₂₈ で置換されている。

【0225】

別の実施形態において、各 R₂₇ は、出現毎に独立に、(C₆ ～ C₁₀) アリール又は N 及び O から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロアリールであり、ここでアリール及びヘテロアリールは任意選択により 1 ～ 4 つの R₂₈ で置換されている。更に別の実施形態において、各 R₂₇ は、出現毎に独立に、フェニル又は N 及び O から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員又は 6 員ヘテロアリールであり、ここでアリール及びヘテロアリールは任意選択により 1 ～ 4 つの R₂₈ で置換されている。別の実施形態において、各 R₂₇ は、出現毎に独立に、(C₆ ～ C₁₀) アリール又は 1 ～ 3 個のヘテロ原子 N を含む 5 員又は 6 員ヘテロアリールであり、ここでアリール及びヘテロアリールは任意選択により 1 ～ 4 つの R₂₈ で置換されている。別の実施形態において、各 R

27は、出現毎に独立に、フェニル又は1～3個のヘテロ原子Nを含む5員又は6員ヘテロアリールであり、ここでアリール及びヘテロアリールは任意選択により1～4つのR₂₈で置換されている。

【0226】

上記の式の一部の実施形態において、各R₂₈は、出現毎に独立に、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、(C₁～C₃)アルコキシ、(C₁～C₃)ハロアルコキシ、(C₁～C₃)ヒドロキシアルキル、ハロゲン、オキソ、又はCNである。更に別の実施形態において、各R₂₈は、出現毎に独立に、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、(C₁～C₃)アルコキシ、(C₁～C₃)ハロアルコキシ、ハロゲン、オキソ、又はCNである。別の実施形態において、各R₂₈は、出現毎に独立に、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、(C₁～C₃)ハロアルコキシ、ハロゲン、オキソ、又はCNである。更に別の実施形態において、各R₂₈は、出現毎に独立に、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、(C₁～C₃)ハロアルコキシ、ハロゲン、又はオキソである。別の実施形態において、各R₂₈は、出現毎に独立に、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、ハロゲン、又はオキソである。更に別の実施形態において、各R₂₈は、出現毎に独立に、(C₁～C₃)アルキル、(C₁～C₃)ハロアルキル、(C₁～C₃)ハロアルコキシ、又はハロゲンである。

10

【0227】

上記の式の一部の実施形態において、R₂₇がシクロアルキルであるとき、2つのR₂₈は、それらが結合している原子と一緒に(C₄～C₇)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、R₂₇がヘテロシクリルであるとき、2つのR₂₈は、それらが結合している原子と一緒に(C₄～C₇)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、R₂₇がシクロアルキル又はヘテロシクリルであるとき、2つのR₂₈は、それらが結合している原子と一緒に(C₄～C₆)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～6員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、R₂₇がシクロアルキル又はヘテロシクリルであるとき、2つのR₂₈は、それらが結合している原子と一緒に(C₄～C₅)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員又は5員ヘテロシクリル環を形成する。

20

30

【0228】

別の実施形態において、R₂₇がシクロアルキル又はヘテロシクリルであるとき、2つのR₂₈は、それらが結合している原子と一緒に(C₅～C₇)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、R₂₇がシクロアルキル又はヘテロシクリルであるとき、2つのR₂₈は、それらが結合している原子と一緒に(C₆～C₇)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む6員又は7員ヘテロシクリル環を形成する。

40

【0229】

別の実施形態において、R₂₇がシクロアルキル又はヘテロシクリルであるとき、2つのR₂₈は、それらが結合している原子と一緒に(C₄～C₇)シクロアルキル又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル環を形成する。

【0230】

別の実施形態において、R₂₇がシクロアルキル又はヘテロシクリルであるとき、2つのR₂₈は一緒に、同じ炭素原子に結合しているとき、=(O)と一緒に形成する；

【0231】

50

上記の式の一部の実施形態において、各 R_{29} は、出現毎に独立に、 $-NR_{31}R_{32}$ であるか、又は 1～3 つの R_{30} で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリルである。別の実施形態において、各 R_{29} は、出現毎に独立に $-NR_{31}R_{32}$ である。更に別の実施形態において、各 R_{29} は、出現毎に独立に、 $-NR_{31}R_{32}$ であるか、又は 1～3 つの R_{30} で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリルである。別の実施形態において、各 R_{29} は、出現毎に独立に、 $-NR_{31}R_{32}$ であるか、又は 1～3 つの R_{30} で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 6 員又は 7 員ヘテロシクリルである。更に別の実施形態において、各 R_{29} は、出現毎に独立に、 $-NR_{31}R_{32}$ であるか、又は 1～3 つの R_{30} で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～6 員ヘテロシクリルである。別の実施形態において、各 R_{29} は、出現毎に独立に、 $-NR_{31}R_{32}$ であるか、又は 1～3 つの R_{30} で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員又は 5 員ヘテロシクリルである。

10

【0232】

別の実施形態において、各 R_{29} は、出現毎に独立に、1～3 つの R_{30} で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員ヘテロシクリルである。更に別の実施形態において、各 R_{29} は、出現毎に独立に、1～3 つの R_{30} で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員ヘテロシクリルである。別の実施形態において、各 R_{29} は、出現毎に独立に、1～3 つの R_{30} で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 6 員ヘテロシクリルである。

20

【0233】

別の実施形態において、各 R_{29} は、出現毎に独立に、1～3 つの R_{30} で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリルである。更に別の実施形態において、各 R_{29} は、出現毎に独立に、1～3 つの R_{30} で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリルである。別の実施形態において、各 R_{29} は、出現毎に独立に、1～3 つの R_{30} で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 6 員又は 7 員ヘテロシクリルである。更に別の実施形態において、各 R_{29} は、出現毎に独立に、1～3 つの R_{30} で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員又は 5 員ヘテロシクリルである。別の実施形態において、各 R_{29} は、出現毎に独立に、1～3 つの R_{30} で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～6 員ヘテロシクリルである。

30

【0234】

上記の式の一部の実施形態において、各 R_{30} は、出現毎に独立に、 $-OH$ 、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルである。別の実施形態において、各 R_{30} は、出現毎に独立に、ハロゲン、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルである。別の実施形態において、各 R_{30} は、出現毎に独立に、 $-OH$ 、 $(C_1 \sim C_6)$ アルキル、又は $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルである。別の実施形態において、各 R_{30} は、出現毎に独立に、 $-OH$ 、ハロゲン、又は $(C_1 \sim C_6)$ アルキルである。別の実施形態において、各 R_{30} は、出現毎に独立に、 $-OH$ 、ハロゲン、又は $(C_1 \sim C_6)$ ハロアルキルである。

40

【0235】

上記の式の一部の実施形態において、2 つの R_{30} は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒に $(C_3 \sim C_6)$ スピロシクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員スピロヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、2 つの R_{30} は、同じ原子上にあるとき、それらが結合し

50

ている原子と一緒にあって (C₃～C₇) スピロシクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～6 員スピロヘテロシクリル環を形成する。更に別の実施形態において、2つの R₃₀ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって (C₃～C₅) スピロシクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員又は 5 員スピロヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、2つの R₃₀ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって (C₃～C₇) スピロシクロアルキルを形成する。

【0236】

別の実施形態において、2つの R₃₀ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって (C₃～C₆) スピロシクロアルキルを形成する。別の実施形態において、2つの R₃₀ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって (C₃～C₅) スピロシクロアルキルを形成する。別の実施形態において、2つの R₃₀ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって (C₃～C₄) スピロシクロアルキルを形成する。別の実施形態において、2つの R₃₀ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって (C₄～C₇) スピロシクロアルキルを形成する。更に別の実施形態において、2つの R₃₀ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって (C₅～C₇) スピロシクロアルキルを形成する。別の実施形態において、2つの R₃₀ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって (C₆～C₇) スピロシクロアルキルを形成する。

10

【0237】

別の実施形態において、2つの R₃₀ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員スピロヘテロシクリル環を形成する。更に別の実施形態において、2つの R₃₀ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～6 員スピロヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、2つの R₃₀ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～5 員スピロヘテロシクリル環を形成する。更に別の実施形態において、2つの R₃₀ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員スピロヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、2つの R₃₀ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 6 員～7 員スピロヘテロシクリル環を形成する。

20

30

【0238】

上記の式の一部の実施形態において、R₃₁ は、H、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ヒドロキシアルキル、(C₃～C₇) シクロアルキル、又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により 1～10 個の D 原子で置換されており、及びシクロアルキル及びヘテロシクリルは、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、ハロゲン、及び -OH から各々が独立に選択される 1～3 つの置換基で任意選択により置換されている。別の実施形態において、R₃₁ は、H、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ヒドロキシアルキル、又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 4 員～7 員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により 1～10 個の D 原子で置換されており、及びヘテロシクリルは、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ハロアルキル、ハロゲン、及び -OH から各々が独立に選択される 1～3 つの置換基で任意選択により置換されている。

40

【0239】

別の実施形態において、R₃₁ は、H、(C₁～C₆) アルキル、(C₁～C₆) ヒドロキシアルキル、又は N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により 1～10 個の D 原子で置換さ

50

10

20

30

40

50

員又は6員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により1～10個のD原子で置換されており、及びヘテロシクリルは、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、及び-OHから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。

【0242】

別の実施形態において、R₃₁は、H、(C₁～C₆)アルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により1～10個のD原子で置換されており、及びヘテロシクリルは、(C₁～C₆)アルキルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。更に別の実施形態において、R₃₁は、H、(C₁～C₆)アルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により1～10個のD原子で置換されており、及びヘテロシクリルは、(C₁～C₆)アルキルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。別の実施形態において、R₃₁は、H、(C₁～C₆)アルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～6員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により1～10個のD原子で置換されており、及びヘテロシクリルは、(C₁～C₆)アルキルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。更に別の実施形態において、R₃₁は、H、(C₁～C₆)アルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により1～10個のD原子で置換されており、及びヘテロシクリルは、(C₁～C₆)アルキルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。

10

20

【0243】

上記の式の一部の実施形態において、R₃₂は、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により1～10個のD原子で置換されており、及びシクロアルキル及びヘテロシクリルは、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、及び-OHから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。別の実施形態において、R₃₂は、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により1～10個のD原子で置換されており、及びヘテロシクリルは、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、及び-OHから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。

30

【0244】

別の実施形態において、R₃₂は、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により1～10個のD原子で置換されており、及びヘテロシクリルは、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、及び-OHから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。更に別の実施形態において、R₃₂は、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～6員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により1～10個のD原子で置換されており、及びヘテロシクリルは、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、ハロゲン、及び-OHから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。別の実施形態において、R₃₂は、H、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ヒドロキシアルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により1～10個のD原子で置換されており、及びヘテロシクリルは、(C₁

40

50

【 0 2 4 5 】

20

【 0 2 4 6 】

40

【 0 2 4 7 】

50

であり、ここでアルキルは任意選択により1～10個のD原子で置換されており、及びヘテロシクリルは、(C₁～C₆)アルキルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。別の実施形態において、R₃₂は、H、(C₁～C₆)アルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～6員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により1～10個のD原子で置換されており、及びヘテロシクリルは、(C₁～C₆)アルキルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。更に別の実施形態において、R₃₂は、H、(C₁～C₆)アルキル、又はN、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロシクリルであり、ここでアルキルは任意選択により1～10個のD原子で置換されており、及びヘテロシクリルは、(C₁～C₆)アルキルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている。

10

【0248】

上記の式の一部の実施形態において、各R₃₃は、出現毎に独立に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、又は-C(O)Rであり、ここでRは、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル、又は1～3つの(C₁～C₆)アルコキシで任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルである。別の実施形態において、各R₃₃は、出現毎に独立に、(C₁～C₆)アルキル又は-C(O)Rであり、ここでRは、(C₁～C₆)ハロアルキル、(C₃～C₇)シクロアルキル、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル、又は1～3つの(C₁～C₆)アルコキシで任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルである。更に別の実施形態において、各R₃₃は、出現毎に独立に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、又は-C(O)Rであり、ここでRは、(C₃～C₇)シクロアルキル、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル、又は1～3つの(C₁～C₆)アルコキシで任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルである。

20

【0249】

別の実施形態において、各R₃₃は、出現毎に独立に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、又は-C(O)Rであり、ここでRは、(C₁～C₆)ハロアルキル、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル、又は1～3つの(C₁～C₆)アルコキシで任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルである。更に別の実施形態において、各R₃₃は、出現毎に独立に、(C₁～C₆)アルキル、(C₁～C₆)ハロアルキル、又は-C(O)Rであり、ここでRは、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル、又は1～3つの(C₁～C₆)アルコキシで任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルである。別の実施形態において、各R₃₃は、出現毎に独立に、(C₁～C₆)アルキル又は-C(O)Rであり、ここでRは、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクリル、又は1～3つの(C₁～C₆)アルコキシで任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルである。

30

【0250】

別の実施形態において、各R₃₃は、出現毎に独立に、(C₁～C₆)アルキル又は-C(O)Rであり、ここでRは、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル、又は1～3つの(C₁～C₆)アルコキシで任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルである。更に別の実施形態において、各R₃₃は、出現毎に独立に、(C₁～C₆)アルキル又は-C(O)Rであり、ここでRは、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む4員～6員ヘテロシクリル、又は1～3つの(C₁～C₆)アルコキシで任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルである。別の実施形態において、各R₃₃は、出現毎に独立に、(C₁～C₆)アルキル又は-C(O)Rであり、ここでRは、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員又は6員ヘテロシクリル、又は1～3つの(C₁～C₆)アルコ

40

50

キシで任意選択により置換されている (C₁ ~ C₆) アルキルである。

【0251】

上記の式の一部の実施形態において、2つの R₃₃ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって (C₃ ~ C₇) スピロシクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 7 員スピロヘテロシクリル環を形成する。更に別の実施形態において、2つの R₃₃ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって (C₃ ~ C₆) スピロシクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 6 員スピロヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、2つの R₃₃ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって (C₃ ~ C₅) スピロシクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 4 員又は 5 員スピロヘテロシクリル環を形成する。更に別の実施形態において、2つの R₃₃ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって (C₃ ~ C₄) スピロシクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 7 員スピロヘテロシクリル環を形成する。

10

【0252】

別の実施形態において、2つの R₃₃ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって (C₄ ~ C₇) スピロシクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員 ~ 7 員スピロヘテロシクリル環を形成する。更に別の実施形態において、2つの R₃₃ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって (C₅ ~ C₇) スピロシクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 6 員又は 7 員スピロヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、2つの R₃₃ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって (C₃ ~ C₇) スピロシクロアルキルを形成する。更に別の実施形態において、2つの R₃₃ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって (C₃ ~ C₅) スピロシクロアルキルを形成する。更に別の実施形態において、2つの R₃₃ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって (C₄ ~ C₇) スピロシクロアルキルを形成する。別の実施形態において、2つの R₃₃ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって (C₅ ~ C₇) スピロシクロアルキルを形成する。更に別の実施形態において、2つの R₃₃ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって (C₆ ~ C₇) スピロシクロアルキルを形成する。

20

30

【0253】

別の実施形態において、2つの R₃₃ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって、N、O、及び S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 7 員スピロヘテロシクリル環を形成する。更に別の実施形態において、2つの R₃₃ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって、N、O、及び S から選択される 1 ~ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員 ~ 7 員スピロヘテロシクリル環を形成する。別の実施形態において、2つの R₃₃ は、同じ原子上にあるとき、それらが結合している原子と一緒にあって 6 員又は 7 員スピロヘテロシ (spiroheterocy) を形成する。

40

【0254】

上記の式の一部の実施形態において、各 R₃₄ は、出現毎に独立に、(C₃ ~ C₇) シクロアルキル又は N、O、及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 10 員単環式若しくは二環式ヘテロシクリルであり、ここでシクロアルキル及びヘテロシクリルは、(C₃ ~ C₇) シクロアルキル並びに N、O、及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 10 員単環式又は二環式ヘテロシクリルから各々が独立に選択される 1 ~ 3 つの置換基で任意選択により置換されている (C₁ ~ C₆) アルキルで任意選択により置換されている。別の実施形態において、各 R₃₄ は、出現毎に独立に、(C₃ ~ C₇) シクロアルキル並びに N、O、及び S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4

50

員～10員単環式又は二環式ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルで任意選択により置換されている(C₃～C₇)シクロアルキルである。

【0255】

別の実施形態において、各R₃₄は、出現毎に独立に、(C₃～C₇)シクロアルキル並びにN、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～10員単環式又は二環式ヘテロシクリルから各々が独立に選択される1～3つの置換基で任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルで任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～10員単環式又は二環式ヘテロシクリルである。別の実施形態において、各R₃₄は、出現毎に独立に、1～3つの(C₃～C₇)シクロアルキルで任意選択により置換されている(C₁～C₆)アルキルで任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～10員単環式又は二環式ヘテロシクリルである。

10

【0256】

上記の式の一部の実施形態において、mは、1～13である。別の実施形態において、mは1～12である。別の実施形態において、mは1～11である。別の実施形態において、mは1～10である。別の実施形態において、mは1～9である。別の実施形態において、mは1～8である。別の実施形態において、mは1～7である。別の実施形態において、mは1～6である。別の実施形態において、mは1～5である。別の実施形態において、mは1～4である。別の実施形態において、mは1～3である。別の実施形態において、mは1～2である。別の実施形態において、mは2～13である。別の実施形態において、mは3～13である。別の実施形態において、mは4～13である。別の実施形態において、mは5～13である。別の実施形態において、mは6～13である。別の実施形態において、mは7～13である。別の実施形態において、mは8～13である。別の実施形態において、mは9～13である。別の実施形態において、mは10～13である。別の実施形態において、mは11～13である。別の実施形態において、mは12～13である。

20

【0257】

上記の式の一部の実施形態において、nは、1、2、3、又は4である。別の実施形態において、nは、1、2、又は3である。更に別の実施形態において、nは、2、3、又は4である。別の実施形態において、nは、1又は2である。更に別の実施形態において、nは、2又は3である。別の実施形態において、nは、3又は4である。更に別の実施形態において、nは1である。別の実施形態において、nは2である。更に別の実施形態において、nは3である。別の実施形態において、nは4である。

30

【0258】

上記の式の一部の実施形態において、R₁は、H又は(C₁～C₆)アルキルであるか；又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成する。

【0259】

上記の式の一部の実施形態において、R₁₀はフェニルであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているフェニルである。別の実施形態において、R₁₀はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているピリジニル又はピリジノンである。

40

【0260】

上記の式の一部の実施形態において、R₁₃はフェニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているフェニルである。別の実施形態において、R₁₃はピリジニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているピリジニルである。

50

【0261】

上記の式の一部の実施形態において、 q は、0、1、又は2である。別の実施形態において、 q は、0又は1である。更に別の実施形態において、 q は、1又は2である。別の実施形態において、 q は、0又は2である。更に別の実施形態において、 q は0である。別の実施形態において、 q は1である。更に別の実施形態において、 q は2である。

【0262】

上記の式の一部の実施形態において、 R_1 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであるか、又は R_1 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒にあって、 $= (O)$ で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、及び X_1 はCである。別の実施形態において、 R_1 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであるか、又は R_1 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒にあって、 $= (O)$ で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、 X_1 はCであり、及び R_3 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルである。別の実施形態において、 R_1 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであるか、又は R_1 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒にあって、 $= (O)$ で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、 X_1 はCであり、 R_3 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び R_4 はHである。別の実施形態において、 R_1 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであるか、又は R_1 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒にあって、 $= (O)$ で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、 X_1 はCであり、 R_3 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_4 はHであり、及び R_5 はHである。別の実施形態において、 R_1 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであるか、又は R_1 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒にあって、 $= (O)$ で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、 X_1 はCであり、 R_3 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_4 はHであり、 R_5 はHであり、及び R_6 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルである。

【0263】

別の実施形態において、 R_1 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであるか、又は R_1 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒にあって、 $= (O)$ で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、 X_1 はCであり、 R_3 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_4 はHであり、 R_5 はHであり、 R_6 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び R_7 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルである。別の実施形態において、 R_1 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであるか、又は R_1 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒にあって、 $= (O)$ で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、 X_1 はCであり、 R_3 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_4 はHであり、 R_5 はHであり、 R_6 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_7 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び R_8 は($C_1 \sim C_6$)アルキルである。別の実施形態において、 R_1 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであるか、又は R_1 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒にあって、 $= (O)$ で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、 X_1 はCであり、 R_3 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_4 はHであり、 R_5 はHであり、 R_6 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_7 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_8 は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び R_{12} はハロゲンである。

【0264】

別の実施形態において、 R_1 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであるか、又は R_1 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒にあって、 $= (O)$ で任意選択により置換され

ている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はハロゲンであり、及びnは1である。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、= (O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はハロゲンであり、nは1であり、及びR₁₀はフェニルであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているフェニルである。

10

【0265】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、= (O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はハロゲンであり、nは1であり、R₁₀はフェニルであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているフェニルであり、及びR₁₃はフェニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているフェニルである。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、= (O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はハロゲンであり、nは1であり、R₁₀はフェニルであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているフェニルであり、及びR₁₃はピリジニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているピリジニルである。

20

30

【0266】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、= (O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はハロゲンであり、nは1であり、及びR₁₀はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているピリジニル又はピリジノンである。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、= (O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はハロゲンであり、nは1であり、R₁₀はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているピリジニル又はピリジノンである。

40

50

換されているピリジニル又はピリジノンであり、及び R₁₃ はフェニルであって、R₁₆ で置換されており、及び任意選択により 1～3 つの R₁₆ で置換されているフェニルである。

【0267】

別の実施形態において、R₁ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであるか、又は R₁ 及び R₁₁ は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成し、X₁ は C であり、R₃ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₄ は H であり、R₅ は H であり、R₆ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₇ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₈ は (C₁～C₆) アルキルであり、R₁₂ はハロゲンであり、n は 1 であり、R₁₀ はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃ で置換されており、及び任意選択により 1～3 つの R₁₄ で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及び R₁₃ はピリジニルであって、R₁₆ で置換されており、及び任意選択により 1～3 つの R₁₆ で置換されているピリジニルである。

10

【0268】

別の実施形態において、R₁ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであるか、又は R₁ 及び R₁₁ は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成し、X₁ は C であり、R₃ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₄ は H であり、R₅ は H であり、R₆ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₇ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₈ は (C₁～C₆) アルキルであり、R₁₂ はハロゲンであり、及び n は 2 である。別の実施形態において、R₁ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであるか、又は R₁ 及び R₁₁ は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成し、X₁ は C であり、R₃ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₄ は H であり、R₅ は H であり、R₆ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₇ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₈ は (C₁～C₆) アルキルであり、R₁₂ はハロゲンであり、n は 2 であり、及び R₁₀ はフェニルであって、-OR₁₃ で置換されており、及び任意選択により 1～3 つの R₁₄ で置換されているフェニルである。

20

30

【0269】

別の実施形態において、R₁ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであるか、又は R₁ 及び R₁₁ は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成し、X₁ は C であり、R₃ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₄ は H であり、R₅ は H であり、R₆ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₇ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₈ は (C₁～C₆) アルキルであり、R₁₂ はハロゲンであり、n は 2 であり、R₁₀ はフェニルであって、-OR₁₃ で置換されており、及び任意選択により 1～3 つの R₁₄ で置換されているフェニルであり、及び R₁₃ はフェニルであって、R₁₆ で置換されており、及び任意選択により 1～3 つの R₁₆ で置換されているフェニルである。更に別の実施形態において、R₁ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであるか、又は R₁ 及び R₁₁ は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成し、X₁ は C であり、R₃ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₄ は H であり、R₅ は H であり、R₆ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₇ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₈ は (C₁～C₆) アルキルであり、R₁₂ はハロゲンであり、n は 2 であり、R₁₀ はフェニルであって、-OR₁₃ で置換されており、及び任意選択により 1～3 つの R₁₄ で置換されているフェニルであり、及び R₁₃ はピリジニルであって、R₁₆ で置換されており、及び任意選択により 1～3 つの R₁₆ で置換されているピリジニルである。

40

50

【0270】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はハロゲンであり、nは2であり、及びR₁₀はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているピリジニル又はピリジノンである。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はハロゲンであり、nは2であり、R₁₀はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及びR₁₃はフェニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているフェニルである。更に別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はハロゲンであり、nは2であり、R₁₀はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及びR₁₃はピリジニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているピリジニルである。

10

20

30

【0271】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、及びR₈は(C₁～C₆)アルキルである。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、及びR₁₂はクロロ又はフルオロである。

40

【0272】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はク

50

口口又はフルオ口であり、及び n は 1 である。別の実施形態において、 R_1 は H 又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであるか、又は R_1 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に、 $= (O)$ で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成し、 X_1 は C であり、 R_3 は H 又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_4 は H であり、 R_5 は H であり、 R_6 は H 又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_7 は H 又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_8 は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_{12} はクロ口又はフルオ口であり、 n は 1 であり、及び R_{10} はフェニルであって、 $-OR_{13}$ で置換されており、及び任意選択により 1 ～ 3 つの R_{14} で置換されているフェニルである。

【0273】

別の実施形態において、 R_1 は H 又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであるか、又は R_1 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に、 $= (O)$ で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成し、 X_1 は C であり、 R_3 は H 又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_4 は H であり、 R_5 は H であり、 R_6 は H 又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_7 は H 又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_8 は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_{12} はクロ口又はフルオ口であり、 n は 1 であり、 R_{10} はフェニルであって、 $-OR_{13}$ で置換されており、及び任意選択により 1 ～ 3 つの R_{14} で置換されているフェニルであり、及び R_{13} はフェニルであって、 R_{16} で置換されており、及び任意選択により 1 ～ 3 つの R_{16} で置換されているフェニルである。別の実施形態において、 R_1 は H 又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであるか、又は R_1 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に、 $= (O)$ で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成し、 X_1 は C であり、 R_3 は H 又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_4 は H であり、 R_5 は H であり、 R_6 は H 又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_7 は H 又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_8 は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_{12} はクロ口又はフルオ口であり、 n は 1 であり、 R_{10} はフェニルであって、 $-OR_{13}$ で置換されており、及び任意選択により 1 ～ 3 つの R_{14} で置換されているフェニルであり、及び R_{13} はピリジニルであって、 R_{16} で置換されており、及び任意選択により 1 ～ 3 つの R_{16} で置換されているピリジニルである。

【0274】

別の実施形態において、 R_1 は H 又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであるか、又は R_1 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に、 $= (O)$ で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成し、 X_1 は C であり、 R_3 は H 又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_4 は H であり、 R_5 は H であり、 R_6 は H 又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_7 は H 又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_8 は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_{12} はクロ口又はフルオ口であり、 n は 1 であり、及び R_{10} はピリジニル又はピリジノンであって、 $-OR_{13}$ で置換されており、及び任意選択により 1 ～ 3 つの R_{14} で置換されているピリジニル又はピリジノンである。別の実施形態において、 R_1 は H 又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであるか、又は R_1 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に、 $= (O)$ で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1 ～ 3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成し、 X_1 は C であり、 R_3 は H 又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_4 は H であり、 R_5 は H であり、 R_6 は H 又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_7 は H 又は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_8 は ($C_1 \sim C_6$) アルキルであり、 R_{12} はクロ口又はフルオ口であり、 n は 1 であり、 R_{10} はピリジニル又はピリジノンであって、 $-OR_{13}$ で置換されており、及び任意選択により 1 ～ 3 つの R_{14} で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及び R_{13} はフェニルであって、 R_{16} で置換されており、及び任意選択により 1 ～ 3 つの R_{16} で置換されているフェニルである。

【0275】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はクロロ又はフルオロであり、nは1であり、R₁₀はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及びR₁₃はピリジニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているピリジニルである。

10

【0276】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はクロロ又はフルオロであり、及びnは2である。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はクロロ又はフルオロであり、nは2であり、及びR₁₀はフェニルであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているフェニルである。

20

【0277】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はクロロ又はフルオロであり、nは2であり、R₁₀はフェニルであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているフェニルであり、及びR₁₃はフェニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているフェニルである。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はクロロ又はフルオロであり、nは2であり、R₁₀はフェニルであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているフェニルであり、及びR₁₃はピリジニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているピリジニルである。

30

40

【0278】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR

50

11は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はクロロ又はフルオロであり、nは2であり、及びR₁₀はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているピリジニル又はピリジノンである。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はクロロ又はフルオロであり、nは2であり、R₁₀はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及びR₁₃はフェニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているフェニルである。

10

【0279】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はクロロ又はフルオロであり、nは2であり、R₁₀はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及びR₁₃はピリジニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているピリジニルである。

20

【0280】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、及びR₈はメチルである。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈はメチルであり、及びR₁₂はハロゲンである。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈はメチルであり、R₁₂はハロゲンであり、及びnは1である。

30

40

【0281】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR

50

11は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X1はCであり、R3はH又は(C1～C6)アルキルであり、R4はHであり、R5はHであり、R6はH又は(C1～C6)アルキルであり、R7はH又は(C1～C6)アルキルであり、R8はメチルであり、R12はハロゲンであり、nは1であり、及びR10はフェニルであって、-OR13で置換されており、及び任意選択により1～3つのR14で置換されているフェニルである。別の実施形態において、R1はH又は(C1～C6)アルキルであるか、又はR1及びR11は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X1はCであり、R3はH又は(C1～C6)アルキルであり、R4はHであり、R5はHであり、R6はH又は(C1～C6)アルキルであり、R7はH又は(C1～C6)アルキルであり、R8はメチルであり、R12はハロゲンであり、nは1であり、R10はフェニルであって、-OR13で置換されており、及び任意選択により1～3つのR14で置換されているフェニルであり、及びR13はフェニルであって、R16で置換されており、及び任意選択により1～3つのR16で置換されているフェニルである。

10

【0282】

別の実施形態において、R1はH又は(C1～C6)アルキルであるか、又はR1及びR11は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X1はCであり、R3はH又は(C1～C6)アルキルであり、R4はHであり、R5はHであり、R6はH又は(C1～C6)アルキルであり、R7はH又は(C1～C6)アルキルであり、R8はメチルであり、R12はハロゲンであり、nは1であり、R10はフェニルであって、-OR13で置換されており、及び任意選択により1～3つのR14で置換されているフェニルであり、及びR13はピリジニルであって、R16で置換されており、及び任意選択により1～3つのR16で置換されているピリジニルである。

20

【0283】

別の実施形態において、R1はH又は(C1～C6)アルキルであるか、又はR1及びR11は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X1はCであり、R3はH又は(C1～C6)アルキルであり、R4はHであり、R5はHであり、R6はH又は(C1～C6)アルキルであり、R7はH又は(C1～C6)アルキルであり、R8はメチルであり、R12はハロゲンであり、nは1であり、及びR10はピリジニル又はピリジノンであって、-OR13で置換されており、及び任意選択により1～3つのR14で置換されているピリジニル又はピリジノンである。別の実施形態において、R1はH又は(C1～C6)アルキルであるか、又はR1及びR11は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X1はCであり、R3はH又は(C1～C6)アルキルであり、R4はHであり、R5はHであり、R6はH又は(C1～C6)アルキルであり、R7はH又は(C1～C6)アルキルであり、R8はメチルであり、R12はハロゲンであり、nは1であり、R10はピリジニル又はピリジノンであって、-OR13で置換されており、及び任意選択により1～3つのR14で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及びR13はフェニルであって、R16で置換されており、及び任意選択により1～3つのR16で置換されているフェニルである。別の実施形態において、R1はH又は(C1～C6)アルキルであるか、又はR1及びR11は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X1はCであり、R3はH又は(C1～C6)アルキルであり、R4はHであり、R5はHであり

30

40

50

、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈はメチルであり、R₁₂はハロゲンであり、nは1であり、R₁₀はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及びR₁₃はピリジニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているピリジニルである。

【0284】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈はメチルであり、R₁₂はハロゲンであり、及びnは2である。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈はメチルであり、R₁₂はハロゲンであり、nは2であり、及びR₁₀はフェニルであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているフェニルである。

【0285】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈はメチルであり、R₁₂はハロゲンであり、nは2であり、R₁₀はフェニルであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているフェニルであり、及びR₁₃はフェニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているフェニルである。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈はメチルであり、R₁₂はハロゲンであり、nは2であり、R₁₀はフェニルであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているフェニルであり、及びR₁₃はピリジニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているピリジニルである。

【0286】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈はメチルであり、R₁₂はハロゲンであり、nは2であり、及びR₁₀はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているピリジニル又はピリジノン

である。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈はメチルであり、R₁₂はハロゲンであり、nは2であり、R₁₀はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及びR₁₃はフェニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているフェニルである。

10

【0287】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈はメチルであり、R₁₂はハロゲンであり、nは2であり、R₁₀はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及びR₁₃はピリジニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているピリジニルである。

20

【0288】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈はメチルであり、及びR₁₂はクロロ又はフルオロである。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈はメチルであり、R₁₂はクロロ又はフルオロであり、及びnは1である。

30

【0289】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈はメチルであり、R₁₂はクロロ又はフルオロであり、nは1であり、及びR₁₀はフェニルであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているフェニルである。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈はメチルであり、R₁₂はクロロ又はフルオロであり、nは1

40

50

であり、R₁₀はフェニルであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているフェニルであり、及びR₁₃はフェニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているフェニルである。

【0290】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈はメチルであり、R₁₂はクロロ又はフルオロであり、nは1であり、R₁₀はフェニルであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているフェニルであり、及びR₁₃はピリジニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているピリジニルである。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈はメチルであり、R₁₂はクロロ又はフルオロであり、nは1であり、及びR₁₀はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているピリジニル又はピリジノンである。

【0291】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈はメチルであり、R₁₂はクロロ又はフルオロであり、nは1であり、R₁₀はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及びR₁₃はフェニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているフェニルである。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₈はメチルであり、R₁₂はクロロ又はフルオロであり、nは1であり、R₁₀はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及びここでR₁₃はピリジニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているピリジニルである。

【0292】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、及びR₇、

はHである。

【0293】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はHであり、及びR₈は(C₁～C₆)アルキルである。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はHであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、及びR₁₂はハロゲンである。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はHであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はハロゲンであり、及びnは1である。

10

20

【0294】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はHであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はハロゲンであり、nは1であり、R₁₀はフェニルであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているフェニルである。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はHであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はハロゲンであり、nは1であり、R₁₀はフェニルであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているフェニルであり、及びR₁₃はフェニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているフェニルである。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はHであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はハロゲンであり、nは1であり、R₁₀はフェニルであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているフェニルであり、及びR₁₃はピリジニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているピリジニルである。

30

40

【0295】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換され

50

ている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はHであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はハロゲンであり、nは1であり、及びR₁₀はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているピリジニル又はピリジノンである。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒にあって、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はHであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はハロゲンであり、nは1であり、R₁₀はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及びR₁₃はフェニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているフェニルである。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒にあって、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はHであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はハロゲンであり、nは1であり、R₁₀はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及びR₁₃はピリジニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているピリジニルである。

10

20

30

40

【0296】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒にあって、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はHであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はハロゲンであり、及びnは2である。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒にあって、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はHであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はハロゲンであり、nは2であり、及びR₁₀はフェニルであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているフェニルである。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒にあって、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はHであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はハロゲンであり、nは2であり、R₁₀はフェニルであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているフェニルであり、及びR₁₃はフェニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているフェニルである。

50

【0297】

別の実施形態において、 R_1 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであるか、又は R_1 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に、 $= (O)$ で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、 X_1 はCであり、 R_3 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_4 はHであり、 R_5 はHであり、 R_6 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_7 はHであり、 R_8 は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_{12} はハロゲンであり、 n は2であり、 R_{10} はフェニルであって、 $-OR_{13}$ で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{14} で置換されているフェニルであり、及び R_{13} はピリジニルであって、 R_{16} で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{16} で置換されているピリジニルである。別の実施形態において、 R_1 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであるか、又は R_1 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に、 $= (O)$ で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、 X_1 はCであり、 R_3 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_4 はHであり、 R_5 はHであり、 R_6 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_7 はHであり、 R_8 は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_{12} はハロゲンであり、 n は2であり、及び R_{10} はピリジニル又はピリジノンであって、 $-OR_{13}$ で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{14} で置換されているピリジニル又はピリジノンである。

10

【0298】

別の実施形態において、 R_1 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであるか、又は R_1 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に、 $= (O)$ で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、 X_1 はCであり、 R_3 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_4 はHであり、 R_5 はHであり、 R_6 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_7 はHであり、 R_8 は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_{12} はハロゲンであり、 n は2であり、 R_{10} はピリジニル又はピリジノンであって、 $-OR_{13}$ で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{14} で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及び R_{13} はフェニルであって、 R_{16} で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{16} で置換されているフェニルである。別の実施形態において、 R_1 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであるか、又は R_1 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に、 $= (O)$ で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、 X_1 はCであり、 R_3 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_4 はHであり、 R_5 はHであり、 R_6 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_7 はHであり、 R_8 は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_{12} はハロゲンであり、 n は2であり、 R_{10} はピリジニル又はピリジノンであって、 $-OR_{13}$ で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{14} で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及び R_{13} はピリジニルであって、 R_{16} で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{16} で置換されているピリジニルである。

20

30

【0299】

別の実施形態において、 R_1 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであるか、又は R_1 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に、 $= (O)$ で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、 X_1 はCであり、 R_3 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_4 はHであり、 R_5 はHであり、 R_6 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_7 はHであり、 R_8 は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び R_{12} はクロロ又はフルオロである。別の実施形態において、 R_1 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであるか、又は R_1 及び R_{11} は、それらが結合している原子と一緒に、 $= (O)$ で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、 X_1 はCであり、 R_3 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_4 はHであり、 R_5 はHであり、 R_6 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_7 は

40

50

Hであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はクロロ又はフルオロであり、及びnは1である。

【0300】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はHであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はクロロ又はフルオロであり、nは1であり、及びR₁₀はフェニルであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているフェニルである。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はHであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はクロロ又はフルオロであり、nは1であり、R₁₀はフェニルであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているフェニルであり、及びR₁₃はフェニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているフェニルである。

10

20

【0301】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はHであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はクロロ又はフルオロであり、nは1であり、R₁₀はフェニルであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているフェニルであり、及びR₁₃はピリジニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているピリジニルである。別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はHであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はクロロ又はフルオロであり、nは1であり、及びR₁₀はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているピリジニル又はピリジノンである。

30

【0302】

別の実施形態において、R₁はH又は(C₁～C₆)アルキルであるか、又はR₁及びR₁₁は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁はCであり、R₃はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₄はHであり、R₅はHであり、R₆はH又は(C₁～C₆)アルキルであり、R₇はHであり、R₈は(C₁～C₆)アルキルであり、R₁₂はクロロ又はフルオロであり、nは1であり、R₁₀はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及びR₁₃はフェニルであって、R₁₆で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆で置換されているフェニルである。別の実施形態において、R₁はH又は

40

50

(C₁～C₆) アルキルであるか、又は R₁ 及び R₁₁ は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成し、X₁ は C であり、R₃ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₄ は H であり、R₅ は H であり、R₆ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₇ は H であり、R₈ は (C₁～C₆) アルキルであり、R₁₂ はクロロ又はフルオロであり、n は 1 であり、R₁₀ はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃ で置換されており、及び任意選択により 1～3 つの R₁₄ で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及び R₁₃ はピリジニルであって、R₁₆ で置換されており、及び任意選択により 1～3 つの R₁₆ で置換されているピリジニルである。

10

【0303】

別の実施形態において、R₁ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであるか、又は R₁ 及び R₁₁ は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成し、X₁ は C であり、R₃ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₄ は H であり、R₅ は H であり、R₆ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₇ は H であり、R₈ は (C₁～C₆) アルキルであり、R₁₂ はクロロ又はフルオロであり、及び n は 2 である。別の実施形態において、R₁ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであるか、又は R₁ 及び R₁₁ は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成し、X₁ は C であり、R₃ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₄ は H であり、R₅ は H であり、R₆ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₇ は H であり、R₈ は (C₁～C₆) アルキルであり、R₁₂ はクロロ又はフルオロであり、n は 2 であり、及び R₁₀ はフェニルであって、-OR₁₃ で置換されており、及び任意選択により 1～3 つの R₁₄ で置換されているフェニルである。別の実施形態において、R₁ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであるか、又は R₁ 及び R₁₁ は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成し、X₁ は C であり、R₃ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₄ は H であり、R₅ は H であり、R₆ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₇ は H であり、R₈ は (C₁～C₆) アルキルであり、R₁₂ はクロロ又はフルオロであり、n は 2 であり、R₁₀ はフェニルであって、-OR₁₃ で置換されており、及び任意選択により 1～3 つの R₁₄ で置換されているフェニルであり、及び R₁₃ はフェニルであって、R₁₆ で置換されており、及び任意選択により 1～3 つの R₁₆ で置換されているフェニルである。

20

30

【0304】

別の実施形態において、R₁ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであるか、又は R₁ 及び R₁₁ は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成し、X₁ は C であり、R₃ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₄ は H であり、R₅ は H であり、R₆ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₇ は H であり、R₈ は (C₁～C₆) アルキルであり、R₁₂ はクロロ又はフルオロであり、n は 2 であり、R₁₀ はフェニルであって、-OR₁₃ で置換されており、及び任意選択により 1～3 つの R₁₄ で置換されているフェニルであり、及び R₁₃ はピリジニルであって、R₁₆ で置換されており、及び任意選択により 1～3 つの R₁₆ で置換されているピリジニルである。別の実施形態において、R₁ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであるか、又は R₁ 及び R₁₁ は、それらが結合している原子と一緒に、= (O) で任意選択により置換されている、N、O、及び S から選択される 1～3 個のヘテロ原子を含む 5 員～7 員ヘテロシクリル環を形成し、X₁ は C であり、R₃ は H 又は (C₁～C₆) アルキルであり、R₄ は H であり、R₅ は H であり、R₆ は H 又は (C₁～C₆) アルキル

40

50

であり、R₇ はHであり、R₈ は(C₁～C₆) アルキルであり、R₁₂ はクロロ又はフルオロであり、nは2であり、及びR₁₀ はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃ で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄ で置換されているピリジニル又はピリジノンである。

【0305】

別の実施形態において、R₁ はH又は(C₁～C₆) アルキルであるか、又はR₁ 及びR₁₁ は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁ はCであり、R₃ はH又は(C₁～C₆) アルキルであり、R₄ はHであり、R₅ はHであり、R₆ はH又は(C₁～C₆) アルキルであり、R₇ はH
10
であり、R₈ は(C₁～C₆) アルキルであり、R₁₂ はクロロ又はフルオロであり、nは2であり、R₁₀ はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃ で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄ で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及びR₁₃ はフェニルであって、R₁₆ で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆ で置換されているフェニルである。別の実施形態において、R₁ はH又は(C₁～C₆) アルキルであるか、又はR₁ 及びR₁₁ は、それらが結合している原子と一緒に、=(O)で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成し、X₁ はCであり、R₃ はH又は(C₁～C₆) アルキルであり、R₄ はHであり、R₅ はHであり、R₆ はH又は(C₁～C₆) アルキルであり、R₇ はHであり、R₈ は(C₁～C₆) アルキル
20
であり、R₁₂ はクロロ又はフルオロであり、nは2であり、R₁₀ はピリジニル又はピリジノンであって、-OR₁₃ で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₄ で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及びR₁₃ はピリジニルであって、R₁₆ で置換されており、及び任意選択により1～3つのR₁₆ で置換されているピリジニルである。

【0306】

上記の式の一部の実施形態において、X₁ はCであり、及びR₁ はH又は(C₁～C₆) アルキルである。別の実施形態において、X₁ はCであり、R₁ はH又は(C₁～C₆) アルキルであり、及びR₃ はH又は(C₁～C₆) アルキルである。別の実施形態において、X₁ はCであり、R₁ はH又は(C₁～C₆) アルキルであり、R₃ はH又は(C₁～C₆) アルキルであり、及びR₄ はHである。別の実施形態において、X₁ はCであり、R₁ はH又は(C₁～C₆) アルキルであり、R₃ はH又は(C₁～C₆) アルキルであり、R₄ はHであり、及びR₅ はHである。別の実施形態において、X₁ はCであり、R₁ はH又は(C₁～C₆) アルキルであり、R₃ はH又は(C₁～C₆) アルキルであり、R₄ はHであり、R₅ はHであり、及びR₆ はH又は(C₁～C₆) アルキルである。別の実施形態において、X₁ はCであり、R₁ はH又は(C₁～C₆) アルキルであり、R₃ はH又は(C₁～C₆) アルキルであり、R₄ はHであり、R₅ はHであり、R₆ はH又は(C₁～C₆) アルキルであり、及びR₇ はH又は(C₁～C₆) アルキルである。別の実施形態において、X₁ はCであり、R₁ はH又は(C₁～C₆) アルキルであり、R₃ はH又は(C₁～C₆) アルキルであり、R₄ はHであり、R₅ はHであり、R₆ はH又は(C₁～C₆) アルキルであり、R₇ はH又は(C₁～C₆) アルキルであり、R₈ は(C₁～C₆) アルキルであり、及びR₁₂ はハロゲンである。別の実施形態において、X₁ はCであり、R₁ はH又は(C₁～C₆) アルキルであり、R₃ はH又は(C₁～C₆) アルキルであり、R₄ はHであり、R₅ はHであり、R₆ はH又は(C₁～C₆) アルキルであり、R₇ はH又は(C₁～C₆) アルキルであり、R₈ は(C₁～C₆) アルキルであり、及びnは1である。
30
40
50

10

20

30

40

50

別の実施形態において、 X_1 はCであり、 R_1 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_3 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_4 はHであり、 R_5 はHであり、 R_6 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_7 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_8 は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_{12} はハロゲンであり、 n は1であり、 R_{10} はピリジニル又はピリジノンであって、 $-OR_{13}$ で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{14} で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及び R_{13} はフェニルであって、 R_{16} で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{16} で置換されているフェニルである。別の実施形態において、 X_1 はCであり、 R_1 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_3 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_4 はHであり、 R_5 はHであり、 R_6 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_7 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_8 は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_{12} はハロゲンであり、 n は1であり、 R_{10} はピリジニル又はピリジノンであって、 $-OR_{13}$ で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{14} で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及び R_{13} はピリジニルであって、 R_{16} で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{16} で置換されているピリジニルである。

上記の式の一部の実施形態において、 X_1 はCであり、 R_1 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、及び R_3 はH又はメチルである。別の実施形態において、 X_1 はCであり、 R_1 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_3 はH又はメチルであり、及び R_4 はHである。別の実施形態において、 X_1 はCであり、 R_1 はH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであり、 R_3 はH又はメチルであり、 R_4 はHであり、及び R_5 はHである。別の実施形

10

20

30

40

50

50

リジノンであって、 $-OR_{13}$ で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{14} で置換されているピリジニル又はピリジノンであり、及び R_{13} はピリジニルであって、 R_{16} で置換されており、及び任意選択により1～3つの R_{16} で置換されているピリジニルである。

【0314】

実施形態1．式(I)に係る化合物(式中、 X_1 、 R_1 、 R_2 、 R_3 、 R_4 、 R_5 、 R_6 、 R_7 、 R_8 、 R_9 、 R_{10} 、 R_{11} 、 R_{12} 、及び n は、本明細書において上記に記載するとおりである)。

【0315】

実施形態2． X_1 がCである、実施形態1に係る化合物。

10

【0316】

実施形態3． R_1 がH又は($C_1 \sim C_6$)アルキルであるか；又は R_1 及び R_{11} が、それらが結合している原子と一緒にあって、 $=O$ で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成する、実施形態1又は2に係る化合物。

【0317】

実施形態4． R_1 がHである、実施形態1～3のいずれか1つに係る化合物。

【0318】

実施形態5． R_1 及び R_{11} が、それらが結合している原子と一緒にあって、 $=O$ で任意選択により置換されている、N、O、及びSから選択される1～3個のヘテロ原子を含む5員～7員ヘテロシクリル環を形成する、実施形態1～3のいずれか1つに係る化合物。

20

【0319】

実施形態6． R_5 が、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルである、実施形態1～5のいずれか1つに係る化合物。

【0320】

実施形態7． R_3 が、H又はメチルである、実施形態1～6のいずれか1つに係る化合物。

【0321】

実施形態8． R_4 がHである、実施形態1～7のいずれか1つに係る化合物。

30

【0322】

実施形態9． R_5 がHである、実施形態1～8のいずれか1つに係る化合物。

【0323】

実施形態10． R_6 が、H又はメチルである、実施形態1～9のいずれか1つに係る化合物。

【0324】

実施形態11． R_6 が、H又はメチルである、実施形態1～10のいずれか1つに係る化合物。

【0325】

実施形態12． R_6 が、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキルである、実施形態1～11のいずれか1つに係る化合物。

40

【0326】

実施形態13． R_6 が、H又はメチルである、実施形態1～12のいずれか1つに係る化合物。

【0327】

実施形態14． R_7 が、H又は($C_1 \sim C_6$)アルキル、実施形態1～13に係る化合物。

【0328】

実施形態15． R_7 がHである、実施形態1～14のいずれか1つに係る化合物。

【0329】

50

実施形態 16. R_8 が ($C_1 \sim C_6$) アルキルである、実施形態 1 ~ 15 のいずれか 1 つに係る化合物。

【0330】

実施形態 17. R_8 がメチルである、実施形態 1 ~ 16 のいずれか 1 つに係る化合物。

【0331】

実施形態 18. R_{12} がハロゲンである、実施形態 1 ~ 17 のいずれか 1 つに係る化合物。

【0332】

実施形態 19. R_{12} がクロロ又はフルオロである、実施形態 1 ~ 18 のいずれか 1 つに係る化合物。

10

【0333】

実施形態 20. n が 1 である、実施形態 1 ~ 19 のいずれか 1 つに係る化合物。

【0334】

実施形態 21. n が 2 である、実施形態 1 ~ 19 のいずれか 1 つに係る化合物。

【0335】

実施形態 22. 式 (Ia)、式 (Ia-1)、式 (Ia-2)、式 (Ib)、式 (Ic)、式 (Id)、式 (Ie)、式 (If)、式 (Ig)、式 (Ih)、式 (Ii)、又は式 (Ij) を有する、実施形態 1 に係る化合物。

【0336】

実施形態 23. R_{10} が、 $-OR_{13}$ で置換されている、且つ任意選択により 1 ~ 3 個の R_{14} で置換されているフェニルである、実施形態 1 ~ 22 のいずれか 1 つに係る化合物。

20

【0337】

実施形態 24. R_{10} が、 $-OR_{13}$ で置換されている、且つ任意選択により 1 ~ 3 個の R_{14} で置換されているピリジニル又はピリジノンである、実施形態 1 ~ 22 のいずれか 1 つに係る化合物。

【0338】

実施形態 25. R_{13} が、 R_{16} で置換されている、且つ任意選択により 1 ~ 3 個の R_{16} で置換されているフェニルである、実施形態 1 ~ 24 のいずれか 1 つに係る化合物。

【0339】

実施形態 26. R_{13} が、 R_{16} で置換されている、且つ任意選択により 1 ~ 3 個の R_{16} で置換されているピリジニルである、実施形態 1 ~ 24 のいずれか 1 つに係る化合物。

30

【0340】

実施形態 27. 以下から選択される、実施形態 1 の化合物 (Compd)。

【0341】

40

50

【表 1】

化合物 番号	化学名
2	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
3	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-10-(2-(メチルアミノ)エチル)ヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
4	tert-ブチル 3-((2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-3,6,10,15,18-ペンタオキソ-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-2-イル)プロピル)カルバメート
5	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-13-(シクロプロピルメチル)-5-(メトキシメチル)-2,7,14,16-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
7	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14,16-ペンタメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
8	(4S,7S,10R,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7,10-ビス(メトキシメチル)-5,16-ジメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
9	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
10	tert-ブチル 3-((2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-3,6,10,15,18-ペンタオキソ-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-2-イル)プロパノエート

10

20

30

【 0 3 4 2 】

40

50

【表 2】

化合物 番号	化学名
11	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2-(ヒドロキシメチル)-5-(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
12	(2R,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
13	(2S,5S,10S,13R,17S)-13-ベンジル-16-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-5-(4-クロロベンジル)-2-(メトキシメチル)-4,10,11-トリメチル-1,4,8,11,16-ペンタアザピシクロ[15.2.1]イコサン-3,7,12,15,19,20-ヘキサオン;
14	(4S,7S,10S,14R,16aR,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルテトラデカヒドロ-1H-ピラノ[3,4-l][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
15	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-4-(4-クロロベンジル)-11-(4-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-2-フルオロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
16	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-11-(2-(4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-クロロベンジル)-14-ベンジル-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
17	(2S,5S,8S,13S,16R)-2-(アゼチジン-1-イルメチル)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
18	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-14-(イソオキサゾール-3-イルメチル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
19	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(5-メチル-4-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
20	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-10-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)ヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
21	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;

10

20

30

40

【0343】

50

【表 3】

化合物 番号	化学名
22	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-16-(2,4-ジフルオロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
23	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-11-(2-(4-(2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-エチルベンジル)-14-ベンジル-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
25	(2S,5R,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(フルオロメチル)-2,13,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
26	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(4-エチル-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-2-(2-フルオロエチル)-5-(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
27	(2S,5S,8S,13R,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5,13-ビス(メトキシメチル)-2,7,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
28	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(1-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
29	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-10-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチルヘキサデカヒドロベンゾ[[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
30	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ペンタ-1-イン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
31	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2,7,13,14-テトラメチル-5-(オキセタン-3-イル)-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
32	(2S,5S,8S,12S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,12,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
33	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-16-(2,3,4-トリフルオロベンジル)-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
34	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-フルオロ-6-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;

10

20

30

40

【 0 3 4 4 】

50

【表 4】

化合物 番号	化学名
35	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
36	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(5-(4-(2-フルオロエチル)アミノ)シクロヘキシル)ピリジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
37	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
38	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-2-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
39	(4S,7S,10S,16aS,20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
40	(2S,5S,8S,13S,16S)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-16-(ペンタン-3-イル)-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
41	(4S,7S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-4-(4-クロロベンジル)-11-(2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4,6-ジフルオロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
42	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(4-(ジフルオロメチル)-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン
43	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-13-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)-5-(メトキシメチル)-2,7,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
44	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-アリル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
45	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-16-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
46	tert-ブチル 3-((4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-2,6,9,12,15-ペンタオキソドコサヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-10-イル)プロパノエート

10

20

30

40

【 0 3 4 5 】

【表 5】

化合物 番号	化学名
48	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-4-(4-クロロベンジル)-11-(2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-フルオロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
49	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(2-(4-(2-((ビス(メチル-d3)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-クロロベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2-エチル-5-(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
50	(2S,5S,8S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,12,13,14-ペンタメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
51	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(3,5-ジフルオロ-4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
52	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-10-(2-(3-ヒドロキシ-3-メチルアゼチジン-1-イル)-2-オキソエチル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチルヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
53	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14,16-ペンタメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
54	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2-(2-フルオロエチル)-5-(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
55	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1,4-ジメチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
56	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-16-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
57	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-16-(4-(ジフルオロメチル)ベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;

10

20

30

40

【 0 3 4 6 】

50

【表 6】

化合物 番号	化学名
58	(4S,7S,10R,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
60	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
61	(4S,7S,10S,14R)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルテトラデカヒドロ-1H-ピラノ[3,4-I][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
62	(5S,8S,13S,16R)-8-(4-クロロベンジル)-1-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14,16-ペンタメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
63	(2S,5S,8S,13S)-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-16-((1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
64	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,14,16-テトラメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
65	(2S,5S,8S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,12,12,14-ペンタメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
66	(2S,5S,8S,13S)-8-(4-クロロベンジル)-1-(2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
67	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-16-(2,3-ジフルオロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
68	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-エトキシ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
69	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
70	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2-エチル-5-(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
71	(2S,5S,8S,13R,16R)-メチル 16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,14-トリメチル-3,6,10,15,18-ペンタオキソ-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-13-カルボキシレート;

10

20

30

40

【 0 3 4 7 】

50

【表 7】

化合物 番号	化学名
72	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(3-フルオロ-4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
73	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(1-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
74	(2R,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(4-(ジフルオロメチル)-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
75	(2S,5S,8S,13S,16S)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-16-((R)-1-ヒドロキシブチル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
76	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(2-(4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-クロロベンジル)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
77	(1S,5S,8S,11S,15R,18R)-15-ベンジル-12-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-5-(4-クロロベンジル)-8-(メトキシメチル)-6,11,17-トリメチル-2,6,9,12,17-ペンタアザビシクロ[16.1.0]ノナデカン-3,7,10,13,16-ペンタオン;
78	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2,5-ビス(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
79	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-((ジフルオロメトキシ)メチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
80	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1-(2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンジル)-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
81	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-((E)-ペンタ-1-エン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
82	2-((2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-3,6,10,15,18-ペンタオキソ-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-2-イル)酢酸;
83	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-13-(2-フルオロエチル)-5-(メトキシメチル)-2,7,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;

10

20

30

40

【 0 3 4 8 】

50

【表 8】

化合物 番号	化学名
84	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(5-(1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
85	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-4-(4-クロロベンジル)-11-(2-(4-(2-((R)-1-(ジメチルアミノ)エチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-エチルベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
86	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
87	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2-(2-ヒドロキシエチル)-5-(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
88	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-6-メチルベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
89	2-((4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチル-2,6,9,12,15-ペンタオキゾドコサヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-14-イル)アセトニトリル
90	(2S,5S,8S,12S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-5-(メトキシメチル)-7,12,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
91	(4S,7S,10R,14R,16aS,20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-10-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-14-(ピリジン-2-イルメチル)ヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
92	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-イソプロポキシ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
93	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-10-(3-モルホリノ-3-オキソプロピル)ヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
94	(2S,5S,8S,12S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-7,12,13,14-テトラメチル-2-(2-モルホリノエチル)-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;

10

20

30

40

【 0 3 4 9 】

50

【表 9】

化合物 番号	化学名
95	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-2-(3-オキソ-3-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)プロピル)-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
96	(4S,7S,10S,14S,16aS,20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチル-14-(2,3,3-トリフルオロアリル)ヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
97	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2-(2,2-ジフルオロエチル)-5-(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
98	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-16-(2,3,5-トリフルオロベンジル)-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
99	2-(((2S,5S,8S,12S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,12,13,14-ペンタメチル-3,6,10,15,18-ペンタオキソ-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-16-イル)メチル)ベンゾニトリル;
100	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-(ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イル)メチル)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
101	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-10-(2-ホルリノエチル)ヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
102	(2S,5S,8S,12S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-メチルベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,12,13,14-ペンタメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
103	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-((S)-1-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14,16-ペンタメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
104	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((R)-1-(ジメチルアミノ)エチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
105	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチル-14-(ピリジン-2-イル)メチル)ヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
106	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-10-(2-オキソ-2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)エチル)ヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;

10

20

30

40

【 0 3 5 0 】

【表 10】

化合物 番号	化学名
107	(2S,5S,8S,12S,13S,16R)-16-アリル-8-(4-クロロベンジル)-1-(2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-メチルベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,12,13,14-ペンタメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
108	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-16-(4-フルオロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
109	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-10-(2-アミノエチル)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチルヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
110	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-アリル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
111	2-(((4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-2,6,9,12,15-ペンタオキソ-10-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)ドコサヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-14-イル)メチル)ピリジン 1-オキシド;
112	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(2-(4-(4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)-4-クロロベンジル)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
113	3-(2-(((2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-3,6,10,15,18-ペンタオキソ-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-1-イル)メチル)-5-クロロフェノキシ)-N-(ピペリジン-4-イル)ベンズアミド
114	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
115	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
116	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(7-(2-メトキシアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
117	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(6-(2-メトキシアセチル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;

10

20

30

40

【0351】

【表 1 1】

化合物 番号	化学名
118	3-(2-(((2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-3,6,10,15,18-ペンタオキソ-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-1-イル)メチル)-5-クロロフェノキシ)-N-(1-メチルピペリジン-4-イル)ベンズアミド;
119	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(5-(ピロリジン-2-イル)ピリジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
120	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(4-((ジエチルアミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
121	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
122	5-(4-(2-(((2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-3,6,10,15,18-ペンタオキソ-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-1-イル)メチル)-5-クロロフェノキシ)フェニル)-N-(ピペリジン-4-イル)ピコリンアミド;
123	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(7-イソプロピル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
124	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(7-(ピロリジン-3-カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
125	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-((3-オキソ-2-(ピペリジン-4-イル)イソインドリン-5-イル)オキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
126	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
127	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(4-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
128	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(4-(ピペリジン-1-イルメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
129	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(7-((R)-ピロリジン-3-カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
130	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-((2-(1-メチルピペリジン-4-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;

10

20

30

40

【 0 3 5 2 】

50

【表 1 2】

化合物 番号	化学名
131	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(7-((S)-ピロリジン-3-カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
132	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(7-イソブチリル-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
133	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(7-(テトラヒドロフラン-3-カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
134	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-5-メチル-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
135	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(5-(1,4-ジメチルピペラジン-2-イル)ピリジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
136	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1',2',3',6'-テトラヒドロ-[3,4'-ビピリジン]-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
137	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(5-(ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
138	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
139	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(2-(1-(シクロプロピルメチル)ピペリジン-4-イル)-3-オキソイソインドリン-5-イル)オキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
141	(2S,5S,8S)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
142	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
143	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1-(2-(2-オキソ-2-(5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)エトキシ)ベンジル)-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
144	(6R,10S,13S,16S)-6-ベンジル-9-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-16-(4-クロロベンジル)-13-(メトキシメチル)-4,10,15-トリメチル-4,9,12,15,19-ペンタアザスピロ[2.17]イコサン-5,8,11,14,18-ペンタオン;
145	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;

10

20

30

40

【 0 3 5 3 】

【表 1 3】

化合物 番号	化学名
146	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(4-メチル-5-(ピロリジン-1-イルメチル)ピロリジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
147	(1R,5S,8S,11S,15R,18S)-15-ベンジル-12-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-5-(4-クロロベンジル)-8-(メトキシメチル)-6,11,17-トリメチル-2,6,9,12,17-ペンタアザシクロ[16.1.0]ノナデカン-3,7,10,13,16-ペンタオン;
148	(2S,5S,8S,13S,16R)-5-((1H-テトラゾール-5-イル)メチル)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
149	エチル 1-(4-(2-(((2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-3,6,10,15,18-ペンタオキソ-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-1-イル)メチル)-5-クロロフェノキシ)フェニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート;
150	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(4-エチル-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
151	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(1-ヒドロキシプロピル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
152	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-((R)-1-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
154	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-6-メトキシベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
155	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-16-(3-フルオロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
156	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2-(2-メトキシエチル)-5-(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
157	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-11-(2-(4-(2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-クロロベンジル)-14-ベンジル-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;

10

20

30

40

【 0 3 5 4】

【表 1 4】

化合物 番号	化学名
158	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-2-(3-ホルホリノプロピル)-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
159	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-16-メトキシ-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
160	2-((2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2,7,13,14-テトラメチル-3,6,10,15,18-ペンタオキソ-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-5-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド;
161	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14,16-ペンタメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
162	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(7-((S)-テトラヒドロフラン-3-カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
163	1-(4-(2-(((2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-3,6,10,15,18-ペンタオキソ-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-1-イル)メチル)-5-クロロフェノキシ)フェニル)-N-イソプロピル-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド;
164	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(ヒドロキシメチル)-5,10,14,16-テトラメチルヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
165	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-16-(3,4-ジフルオロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
166	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-3,6-ジフルオロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
167	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(1-ヒドロキエチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
168	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-((4-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)メチル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
169	(2S,5S,8S,13S,16R)-13-(4-アミノブチル)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;

10

20

30

40

【 0 3 5 5 】

50

【表 15】

化合物 番号	化学名
170	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-((ジフルオロメトキシ)メチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
171	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(7-((R)-テトラヒドロフラン-3-カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
172	2-(((4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチル-2,6,9,12,15-ペンタオキソドコサヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-14-イル)メチル)ピリジン 1-オキシド;
173	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2-エチル-5-(メトキシメチル)-7,13,14,16-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
174	tert-ブチル 2-(((2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-3,6,10,15,18-ペンタオキソ-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-2-イル)アセテート;
175	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-2-(3-モルホリノ-3-オキソプロピル)-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
176	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(6-((S)-ピロリジン-3-カルボニル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
177	(2S,5S,8S,13R,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,14-トリメチル-3,6,10,15,18-ペンタオキソ-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-13-カルボン酸;
178	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(1-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
179	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(4-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
180	2-(((2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-3,6,10,15,18-ペンタオキソ-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-16-イル)メチル)-5-フルオロピリジン 1-オキシド
181	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-エチル-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;

10

20

30

40

【0356】

50

【表 16】

化合物 番号	化学名
182	tert-ブチル 3-((4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-2,6,9,12,15-ペンタオキソドコサヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-10-イル)プロピル)カルバメート;
183	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-16-(シクロヘキシルメチル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
184	(5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-13-イソブチル-5-(メトキシメチル)-2,7,14,16-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
185	tert-ブチル 2-((2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2,7,13,14-テトラメチル-3,6,10,15,18-ペンタオキソ-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-5-イル)アセテート;
186	(2S,5S,8S,12S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,12,13,14-ペンタメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
187	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aR)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルテトラデカヒドロ-1H-ピラノ[3,4-I][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
188	1-(4-(2-(((2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-3,6,10,15,18-ペンタオキソ-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-1-イル)メチル)-5-クロロフェノキシ)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド;
189	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(2-(4-(2-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イルメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-クロロベンジル)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
190	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-13-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-(メトキシメチル)-2,7,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
191	tert-ブチル 3-((4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-2,6,9,12,15-ペンタオキソドコサヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-10-イル)プロピル)カルバメート;
192	(2S,5S,8S,13S,16R)-2-(3-アミノプロピル)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;

10

20

30

40

【0357】

50

【表 17】

化合物 番号	化学名
193	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)-2,7,13,14,16-ペンタメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
194	(4S,7S,10R,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(ヒドロキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
195	(2S,5S,8S,13S)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
196	(4S,7S,10S,16aS,20aS)-4-(4-クロロベンジル)-11-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
197	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-メトキシ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
198	(2S,5S,8S,12S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,12,13,14-ペンタメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
199	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-フルオロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
200	(2S,5S,8S,13S)-8-(4-クロロベンジル)-1-(2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-5-(ヒドロキシメチル)-2-(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
201	(6S,11S,14S,17S)-18-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-11-(4-クロロベンジル)-14-(メトキシメチル)-5,6,12,17-テトラメチル-5,8,12,15,18-ペンタアザスピロ[2.17]イコサン-4,9,13,16,19-ペンタオン;
202	(4S,7S,10S,16aS,20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
203	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
204	(4S,7S,10R,14R,16aS,20aS)-10-(2-アミノエチル)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチルヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;

10

20

30

40

【0358】

50

【表 18】

化合物 番号	化学名
205	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(モルホリノメチル)-1H-イミ ダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テト ラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
206	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール -5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチ ル-16-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン- 3,6,10,15,18-ペンタオン;
207	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル- 1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2-エチル-5- (ヒドロキシメチル)-7,13,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン- 3,6,10,15,18-ペンタオン;
208	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-4-(4-クロロベンジル)-11-(2-(4-(2-((ジメチルアミ ノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4,6-ジフルオロベンジル)-7- (メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオ クタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
209	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル- 1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロ-3-フルオロベンジル)-2-エチル-5- (メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18- ペンタオン;
210	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチ ル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ピリジン-3-イル)メチル)-5-(メトキシメチル)- 2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
211	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル- 1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)- 7,13,14-トリメチル-2-(2-(メチルスルホニル)エチル)-1,4,7,11,14- ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
212	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(6-((R)-ピロリジン-3-カルボニル)- 5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5- (メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン- 3,6,10,15,18-ペンタオン;
213	2-((2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル- 1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2,7,13,14-テトラメチル- 3,6,10,15,18-ペンタオキソ-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-5-イル)酢酸
214	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(3-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチ ル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ピリジン-2-イル)メチル)-5-(メトキシメチル)- 2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
215	(2S,5S,8S,13S)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5- イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-16-シクロプロピル-5-(メトキシメチル)- 2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
216	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(1-(ピロリジン-1-イル)エチ ル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)- 2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;

10

20

30

40

【0359】

50

【表 19】

化合物 番号	化学名
217	N-(4-((2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,14-トリメチル-3,6,10,15,18-ペンタオキソ-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-13-イル)ブチル)アセトアミド
218	2-((4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-2,6,9,12,15-ペンタオキソドコサヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-10-イル)-N,N-ビス(2-メトキシエチル)アセトアミド
219	2-((4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-2,6,9,12,15-ペンタオキソドコサヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-10-イル)酢酸
220	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
221	2-((2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2,7,13,14-テトラメチル-3,6,10,15,18-ペンタオキソ-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-5-イル)-N-メチルアセトアミド
222	(2R,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ヒドロキシメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2,5-ビス(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
223	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-4-(4-クロロベンジル)-11-(4-エチル-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
224	(4S,7S,10S,14R,16aR,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルテトラデカヒドロ-1H-ピラノ[3,4-1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
225	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2-(4-(ジメチルアミノ)ブチル)-5-(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
226	((4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-5,10,16-トリメチル-2,6,9,12,15-ペンタオキソドコサヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-7-イル)メチルピバレート;
227	(5S,8S,11S,16S)-4-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-11-(4-クロロベンジル)-8-(メトキシメチル)-5,10,17-トリメチル-1,4,7,10,14,17-ヘキサアザビシクロ[14.2.1]ノナデカン-3,6,9,13,18-ペンタオン;
228	(4S,7S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-4-(4-クロロベンジル)-11-(2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-フルオロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;

10

20

30

40

【0360】

50

【表 20】

化合物 番号	化学名
229	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-16-(2-フルオロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
230	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(2-クロロ-6-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14,16-ペンタメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
232	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-3-フルオロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
233	3-((2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2,7,13,14-テトラメチル-3,6,10,15,18-ペンタオキソ-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-5-イル)プロパン酸;
234	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7,10-ビス(メトキシメチル)-5,16-ジメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
235	(2S,5S,8S,13R,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-13-(ヒドロキシメチル)-5-(メトキシメチル)-2,7,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
236	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4,6-ジフルオロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
237	tert-ブチル 2-((4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-2,6,9,12,15-ペンタオキソドコサヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-10-イル)アセテート;
238	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-16-(3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
239	2-((4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-2,6,9,12,15-ペンタオキソドコサヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-10-イル)-N-(2-メトキシエチル)-N-メチルアセトアミド;
240	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-メチルベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;

10

20

30

40

【0361】

50

【表 2 1】

化合物 番号	化学名
241	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((S)-1-(ジメチルアミノ)エチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
242	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(1-ヒドロキシエチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
243	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(ヒドロキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
244	1-(4-(2-(((2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-3,6,10,15,18-ペンタオキソ-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-1-イル)メチル)-5-クロロフェノキシ)フェニル)-N-エチル-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド;
245	3-((4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-2,6,9,12,15-ペンタオキソドコサヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-10-イル)プロパン酸;
246	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-16-(2,3,5,6-テトラフルオロベンジル)-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
247	(1R,5S,8S,11S,15R,18S)-15-ベンジル-12-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-5-(4-クロロベンジル)-8-(メトキシメチル)-6,11,17-トリメチル-2,6,9,12,17-ペンタアザシクロ[16.1.0]ノナデカン-3,7,10,13,16-ペンタオン;
248	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロ-2-フルオロベンジル)-2-エチル-5-(メトキシメチル)-7,13,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
249	3-(4-(2-(((2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-3,6,10,15,18-ペンタオキソ-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-1-イル)メチル)-5-クロロフェノキシ)フェニル)-6,8-ジヒドロ-5H-スピロ[イミダゾ[1,2-a]ピラジン-7,1'-ピロリジン]-1'-イウムクロリド;
250	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-10-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-14-(ピリジン-2-イルメチル)ヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
251	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-10-(3-(ピロリジン-1-イル)プロピル)ヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;

10

20

30

40

【0362】

50

【表 2 2】

化合物 番号	化学名
252	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-10-(3-ホルリノプロピル)ヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
253	(4S,7S,10S,16aS,20aS)-14-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
254	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-10-(3-(3,3,4,4-テトラフルオロピロリジン-1-イル)プロピル)ヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
255	(5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-13-イソブチル-5-(メトキシメチル)-2,7,14,16-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
256	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,13,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
257	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(2-フルオロエチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
258	(2S,5S,8S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-16-(2,3,6-トリフルオロベンジル)-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
259	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(5-メチル-4-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
260	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(5-メチル-4-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(ヒドロキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
261	(2S,5S,8S,12S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((R)-1-(ジメチルアミノ)エチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,12,13,14-ペンタメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
262	(1S,6S,9S,12S,16S)-13-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-6-(4-クロロベンジル)-9-(メトキシメチル)-7,12,17,19-テトラメチル-3,7,10,13,17,19-ヘキサアザビシクロ[14.2.2]イコサン-4,8,11,14,18,20-ヘキサオン;
263	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチル-14-プロピルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;

10

20

30

40

【0363】

50

【表 2 3】

化合物 番号	化学名
265	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチル-14-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)ヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
266	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(5-メチル-4-(モルホリノメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
267	ジエチル 4,4'-((3-((4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-2,6,9,12,15-ペンタオキソドコサヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-10-イル)プロピル)アザンジイル)ジブタノエート
268	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((R)-1-(ジメチルアミノ)プロピル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
269	2-((4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-2,6,9,12,15-ペンタオキソドコサヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-10-イル)-N,N-ジメチルアセトアミド
270	(2S,5S,8S,12S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(4-((R)-1-(ジメチルアミノ)エチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,12,13,14-ペンタメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
271	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
272	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-10-(3-モルホリノプロピル)ヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
273	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-((5-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
274	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aR)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルテトラデカヒドロ-1H-ピラノ[3,4-I][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;

10

20

30

40

【0 3 6 4】

50

【表 2 4】

化合物 番号	化学名
275	(4S,7S,10S,16aS,20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチル-14-((2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル)ヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
276	(4S,7S,10S,16aS,20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチル-14-((2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル)ヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
277	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-アリル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-10-(3-モルホリノプロピル)ヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
278	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(ヒドロキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
279	(2S,5S,8S,12S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,12,13,14-ペンタメチル-16-(2,3,4-トリフルオロベンジル)-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
280	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチル-14-(ピリジン-3-イルメチル)ヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
281	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(3-メチル-4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
282	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-ビニル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
283	(2S,5S,8S,12S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-7,12,13,14-テトラメチル-2-(3-モルホリノプロピル)-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
284	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチル-14-(ピリジン-2-イルメチル)ヘキサデカヒドロベンゾ[[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;

【 0 3 6 5 】

10

20

30

40

50

【表 2 5】

化合物 番号	化学名
285	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-10-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
286	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-(ブタ-2-エン-1-イル)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
287	tert-ブチル 3-((4S,7S,10R,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(ヒドロキシメチル)-5,16-ジメチル-2,6,9,12,15-ペンタオキソドコサヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-10-イル)プロパノエート;
288	(4S,7S,10R,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-10-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
289	(2S,5S,8S,12S,13S,16R)-16-アリル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,12,13,14-ペンタメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
290	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-14-(シクロプロピルメチル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
291	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-10-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
292	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
293	(2S,5S,8S,12S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,12,13,14-ペンタメチル-16-(2,3,4-トリフルオロベンジル)-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
294	(4S,7S,10R,14R,16aS,20aR)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,10,16-トリメチルテトラデカヒドロ-1H-ピラノ[3,4-I][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;

10

20

30

40

【0366】

【表 2 6】

化合物 番号	化学名
295	(2S,5S,8S,12S,13S,16R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,12,13,14-ペンタメチル-16-(ピリジン-2-イルメチル)-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
296	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-10-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル)ヘキサデカヒドロベンゾ [1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン;
298	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(2,6-ジフルオロ-4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
299	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(2,3-ジフルオロ-4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
300	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-エチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
301	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(4-メチル-5-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
302	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(8-(ピロリジン-1-イルメチル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン;
303	(2S,5S,8S,13S,16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-(2-フルオロエチル)-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン; 及び
304	(4S,7S,10S,14R,16aS,20aS)-10-(3-アミノプロピル)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチルヘキサデカヒドロベンゾ [1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン.

10

20

30

【0367】

実施形態 28. (4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 14-ベンジル - 11 - (4-クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1-メチル - 1H-イミダゾール - 5-イル)フェノキシ)ベンジル) - 4 - (4-クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [1][1, 4, 7, 11, 14]ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3H) - ペンタオン;

40

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 14-ベンジル - 11 - (4-クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ)メチル) - 1-メチル - 1H-イミダゾール - 5-イル)フェノキシ)ベンジル) - 4 - (4-クロロベンジル) - 10 - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 16 - ジメチルヘキサデカヒドロベンゾ [1][1, 4, 7, 11, 14]ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3H) - ペンタオン; 及び

50

(4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 14-ベンジル - 11 - (4-

クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-10-(2-モルホリノエチル)ヘキサデカヒドロベンゾ[1][1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン

から選択される、実施形態1の化合物(Cmpd)。

【0368】

実施形態29. 治療有効量の実施形態1~28のいずれか1つに係る化合物、又はその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の薬学的に許容可能な担体又は賦形剤とを含む医薬組成物。

【0369】

実施形態30. 実施形態1~28のいずれか1つに係る化合物、又はその薬学的に許容可能な塩と、1つ以上の追加的な治療活性薬剤とを含む組み合わせ。

【0370】

実施形態31. 追加的な治療活性薬剤がスタチンである、実施形態30に係る組み合わせ。

【0371】

実施形態32. PCSK9媒介性疾患又は障害の治療、予防、改善、又はその進行の遅延における使用のための、実施形態21に係る医薬組成物又は実施形態30又は31に係る組み合わせ。

【0372】

実施形態33. 前記PCSK9媒介性疾患若しくは障害又はPCSK9活性の阻害を必要とする疾患若しくは障害が、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢血管疾患、末梢動脈疾患、血管炎症、Lp(a)の上昇、LDLの上昇、TRLの上昇、トリグリセリドの上昇、敗血症、及び黄色腫から選択される、実施形態32に係る医薬組成物又は組み合わせ。

【0373】

実施形態34. PCSK9の調節方法であって、実施形態1~28のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩をそれを必要としている患者に投与することを含む方法。

【0374】

実施形態35. PCSK9の阻害方法であって、実施形態1~28のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩をそれを必要としている患者に投与することを含む方法。

【0375】

実施形態36. PCSK9媒介性疾患又は障害を治療し、予防し、改善し、又はその進行を遅延させる方法であって、治療有効量の実施形態1~28のいずれか1つに係る化合物、又はその薬学的に許容可能な塩をそれを必要としている患者に投与するステップを含む方法。

【0376】

実施形態37. 前記PCSK9媒介性疾患又は障害が、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢血管疾患、末梢動脈疾患、血管炎症、Lp(a)の上昇、LDLの上昇、TRLの上昇、トリグリセリドの上昇、敗血症、及び黄色腫から選択される、実施形態36の方法。

【0377】

実施形態38. (i) Lp(a)を低下させる方法、(ii) Lp(a)血漿レベルを低下させる方法、(iii) Lp(a)血清レベルを低下させる方法、(iv) 血清TRL又はLDLレベルを低下させる方法、(v) 血清トリグリセリドレベルを低下させる方法

10

20

30

40

50

、(v i) LDL-Cを低下させる方法、(v i i) 総血漿 a p o B濃度を低下させる方法、(v i i i) LDL a p o Bを低下させる方法、(i x) T R L a p o Bを低下させる方法、又は(x) 非HDL-Cを低下させる方法であって、それを必要としている患者に治療有効量の実施形態1～28のいずれか1つの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を患者に投与することを含み、それによって患者のLDL-Cを低下させる、方法。

【0378】

実施形態39．投与することが、経口的に、非経口的に(p a r e n t a l l y)、皮下に、注射により、又は注入により実施される、実施形態34～38に係る方法。

【0379】

実施形態40．P C S K 9媒介性疾患又は障害の治療における使用のための、実施形態1～28のいずれか1つに係る化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【0380】

実施形態41．治療、予防、改善又は進行の遅延における使用のための、又はP C S K 9の阻害を必要とする疾患又は障害の治療、予防、改善又は進行の遅延における使用のための、実施形態1～28のいずれか1つに係る化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

【0381】

実施形態42．P C S K 9媒介性疾患又は障害の治療、予防、改善又は進行の遅延のための、又はP C S K 9の阻害を必要とする疾患又は障害の治療、予防、改善又は進行の遅延のための、実施形態1～28のいずれか1つに係る化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

【0382】

実施形態43．P C S K 9媒介性疾患又は障害の治療、予防、改善又は進行の遅延のための、又はP C S K 9の阻害を必要とする疾患又は障害の治療、予防、改善又は進行の遅延のための医薬の製造における、実施形態1～28のいずれか1つに係る化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

【0383】

実施形態44．P C S K 9媒介性疾患若しくは障害又はP C S K 9若しくはP C S K 9活性の阻害を必要とする疾患若しくは障害を治療し、予防し、改善し、又はその進行を遅延させる方法であって、治療有効量の実施形態1～28のいずれか1つに係る化合物、又はその薬学的に許容可能な塩をそれを必要としている患者に投与するステップを含む方法。

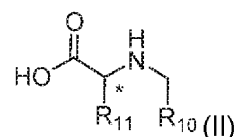
【0384】

実施形態45．前記P C S K 9媒介性疾患若しくは障害又はP C S K 9の阻害を必要とする疾患若しくは障害が、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢血管疾患、末梢動脈疾患、血管炎症、L p (a)の上昇、LDLの上昇、TRLの上昇、トリグリセリドの上昇、敗血症、及び黄色腫から選択される、実施形態41に係る使用のための化合物、実施形態42又は43に係る化合物の使用、又は実施形態44に係る方法。

【0385】

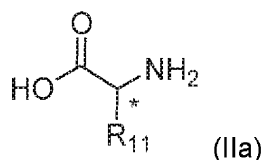
実施形態46．式(I I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、N-オキシド、若しくは互変異性体の製造方法

【化20】



〔式中、R 1 0及びR 1 1は、上記に式(I)について定義するとおりであり、及び*はキラル中心を表す〕であって、式(I I a)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、N-オキシド、若しくは互変異性体

【化 2 1】

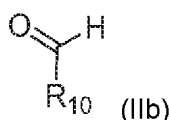


【式中、R₁₁は、上記に式（I）について定義するとおりであり、及び*はキラル中心を表す】を；

式（IIb）の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、N-オキシド、若しくは互変異性体

10

【化 2 2】



【式中、R₁₀は、上記に式（I）について定義するとおりである】、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、N-オキシド、若しくは互変異性体と、還元剤の存在下での還元的アミノ化によって、脂肪族アルコール溶媒中、及び低温で反応させることにより、式（II）の化合物を70%超の鏡像体過剰率（e e）で得ることを含む方法。

20

【0386】

実施形態47．還元剤が水素化ホウ素ナトリウムである、実施形態46の方法。

【0387】

実施形態48．温度が約-5℃である、実施形態46又は47の方法。

【0388】

実施形態49．脂肪族アルコール溶媒がメタノールである、実施形態46～48のいずれか1つの方法。

【0389】

実施形態50．式（II）の化合物が99% e e 超で得られる、実施形態46～49のいずれか1つの方法。

30

【0390】

本開示の別の実施形態において、式（I）の化合物はエナンチオマーである。一部の実施形態において、化合物は（S）-エナンチオマーである。他の実施形態において、化合物は（R）-エナンチオマーである。更に他の実施形態において、式（I）の化合物は（+）又は（-）エナンチオマーであってもよい。

【0391】

本開示の別の実施形態において、式（I）の化合物はジアステレオマーである。

【0392】

全ての異性体形態が、その混合物を含め、本開示の範囲内に含まれることが理解されなければならない。化合物が二重結合を含む場合、置換基はE又はZ配置であり得る。化合物が二置換シクロアルキルを含む場合、シクロアルキル置換基はシス又はトランス配置を有し得る。全ての互変異性体形態もまた含まれることが意図される。

40

【0393】

本開示の化合物、並びにその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体及びプロドラッグは、その互変異性体形態で（例えば、アミド又はイミノエーテルとして）存在し得る。かかる互変異性体形態は全て、本明細書で本開示の一部として企図される。

【0394】

本開示の化合物は不斉中心又はキラル中心を含んでもよく、従って、異なる立体異性体形

50

態で存在し得る。本開示の化合物の全ての立体異性体形態並びにラセミ混合物を含めたその混合物は、本開示の一部を成すことが意図される。加えて、本開示は、全ての幾何異性体及び位置異性体を包含する。例えば、本開示の化合物が二重結合又は縮合環を取り込んでいる場合、シス形態及びトランス形態の両方、並びに混合物が、本開示の範囲内に包含される。本明細書に開示される各化合物は、その化合物の一般構造に従う全てのエナンチオマーを含む。化合物は、ラセミ形態又はエナンチオ純粋形態であってもよく、又は立体化学の点で任意の他の形態であってもよい。アッセイ結果は、ラセミ形態、エナンチオ純粋形態、又は立体化学の点で任意の他の形態について収集されたデータを反映し得る。

【0395】

ジアステレオマー混合物は、例えばクロマトグラフィー及び／又は分別晶出によるなど、当業者に周知の方法によってその物理化学的差異に基づきその個々のジアステレオマーに分離することができる。エナンチオマーは、適切な光学活性化合物（例えば、キラルアルコール又はモッシャーの酸塩化物などのキラル補助基）との反応によってエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに変換する（例えば、加水分解する）ことにより分離し得る。また、本開示の化合物の一部はアトロプ異性体（例えば、置換ビアリール）であってもよく、これも本開示の一部と見なされる。エナンチオマーはまた、キラルHPLCカラムの使用によっても分離することができる。

【0396】

また、本開示の化合物が異なる互変異性体形態で存在し得ることも可能であり、かかる形態は全て、本開示の範囲内に包含される。また、本開示においては、例えば、本化合物の全てのケト-エノール及びイミン-エナミン形態が含まれる。

【0397】

本化合物の全ての立体異性体（例えば、幾何異性体、光学異性体など）（化合物の塩、溶媒和物、エステル及びプロドラッグ並びにプロドラッグの塩、溶媒和物及びエステルの立体異性体を含む）、例えば、様々な置換基上の不斉炭素に起因して存在し得るものなどが、エナンチオマー形態（これは不斉炭素が存在しなくても存在し得る）、回転異性体形態、アトロプ異性体、及びジアステレオマー形態を含め、位置異性体（例えば、4-ピリジル及び3-ピリジルなど）と同様に本開示の範囲内で企図される。（例えば、式（I）の化合物が二重結合又は縮合環を取り込んでいる場合、シス形態及びトランス形態の両方、並びに混合物が、本開示の範囲内に包含される。また、本開示においては、例えば、本化合物の全てのケト-エノール及びイミン-エナミン形態が含まれる）。本開示の化合物の個々の立体異性体は、例えば、実質的に他の異性体を含まないものであってもよく、又は、例えばラセミ体として、又は他の全ての、若しくは他の選択された立体異性体と共に混合されてもよい。本開示のキラル中心は、1974年のIUPAC勧告により定義されるとおりのS又はR配置を有し得る。用語「塩」、「溶媒和物」、「エステル」、「プロドラッグ」などの使用は、本発明の化合物のエナンチオマー、立体異性体、回転異性体、互変異性体、位置異性体、ラセミ体又はプロドラッグの塩、溶媒和物、エステル及びプロドラッグにも等しく適用されることが意図される。

【0398】

式（I）の化合物は塩を形成してもよく、そうした塩もまた本開示の範囲内にある。本明細書にある式の化合物への言及は、特に指示されない限り、その塩への言及を含むものと理解される。

【0399】

本開示は、PCSK9の調節薬である化合物に関する。一実施形態において、本開示の化合物はPCSK9の阻害薬である。

【0400】

本開示は、本明細書に記載されるとおりの化合物及びその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、又は互変異性体、並びに本明細書に記載されるとおりの化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体

10

20

30

40

50

を1つ以上含む医薬組成物に関する。

【0401】

化合物の活性

PCSK9阻害薬としての本開示に係る化合物の活性は、時間分解蛍光共鳴エネルギー転移 (TR-FRET) アッセイを用いて評価することができる。この時間分解蛍光共鳴エネルギー転移 (TR-FRET) アッセイは、本開示の化合物がヒトPCSK9によるヒトLDLRへの結合を妨げる能力を測定するものであり、効力 (IC50) 及び有効性 (Amax) の両方の尺度を提供する。

【0402】

本開示の化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) に希釈することにより様々な濃度の溶液を調製し、得られた溶液をプレートにピペッティングする。DMSOを陰性対照として使用する。既知量の各化合物溶液及び対照を化合物プレートからアッセイ緩衝液が入った対応するウェルに移して十分に混合することにより、中間プレートを調製する。次に、ヒトPCSK9 Alexa Fluor 647を加え、続いて中間プレートから既知量の各溶液を加えることにより、アッセイに使用することになる第3のプレートを調製する。DMSOを含むアッセイ緩衝液中の非標識ヒトPCSK9を、このアッセイの陽性対照として使用する。インキュベーション後、アッセイプレートの各ウェルにヒトLDLR細胞外ドメイン-ユウロピウムクリプテート (Europium Kryptate) を加え、得られた混合物を更なる時間にわたってインキュベートする。TR-FRETシグナルを測定し、FRET比 (FRET/ユウロピウム) を用いて化合物のIC50及びAmaxを計算する。

10

20

【0403】

化合物の合成方法

本開示の化合物は、標準的なケミストリーを含めた種々の方法によって作製し得る。以下に提供するスキームに、好適な合成経路を示す。

【0404】

式(I)の化合物は、以下の合成スキームによって一部が示されるとおりの有機合成の技術分野において公知の方法により調製し得る。以下に記載するスキームでは、一般的な原理又はケミストリーに従い必要に応じて感受性又は反応性のある基に対して保護基が利用されることは十分に理解される。保護基は、標準的な有機合成方法に従い操作される (T. W. Greene and P. G. M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Third edition, Wiley, New York 1999)。こうした基は、化合物合成の好都合な段階で、当業者には容易に分かる方法を用いて除去される。選択プロセス、並びに反応条件及びその実行順序は、式(I)の化合物の調製と整合性があるものとする。

30

【0405】

当業者は、式(I)の化合物に立体中心が存在するかどうかを認識するであろう。従って、本開示は可能な立体異性体を(合成において指定されない限り)両方とも含み、ラセミ化合物のみならず、個々のエナンチオマー及び/又はジアステレオマーも同様に含む。化合物が単一のエナンチオマー又はジアステレオマーとして所望される場合、それは立体特異的合成によるか、又は最終生成物若しくは任意の好都合な中間体の分割により入手し得る。最終生成物、中間体、又は出発材料の分割は、当該技術分野において公知の任意の好適な方法の影響を受け得る。例えば、"Stereochemistry of Organic Compounds" by E. L. Eliel, S. H. Wilen, and L. N. Mander (Wiley-Interscience, 1994)を参照のこと。

40

【0406】

本明細書に記載される化合物は、市販の出発材料から作製されてもよく、又は公知の有機的、無機的、及び/又は酵素的方法を用いて合成されてもよい。

【0407】

50

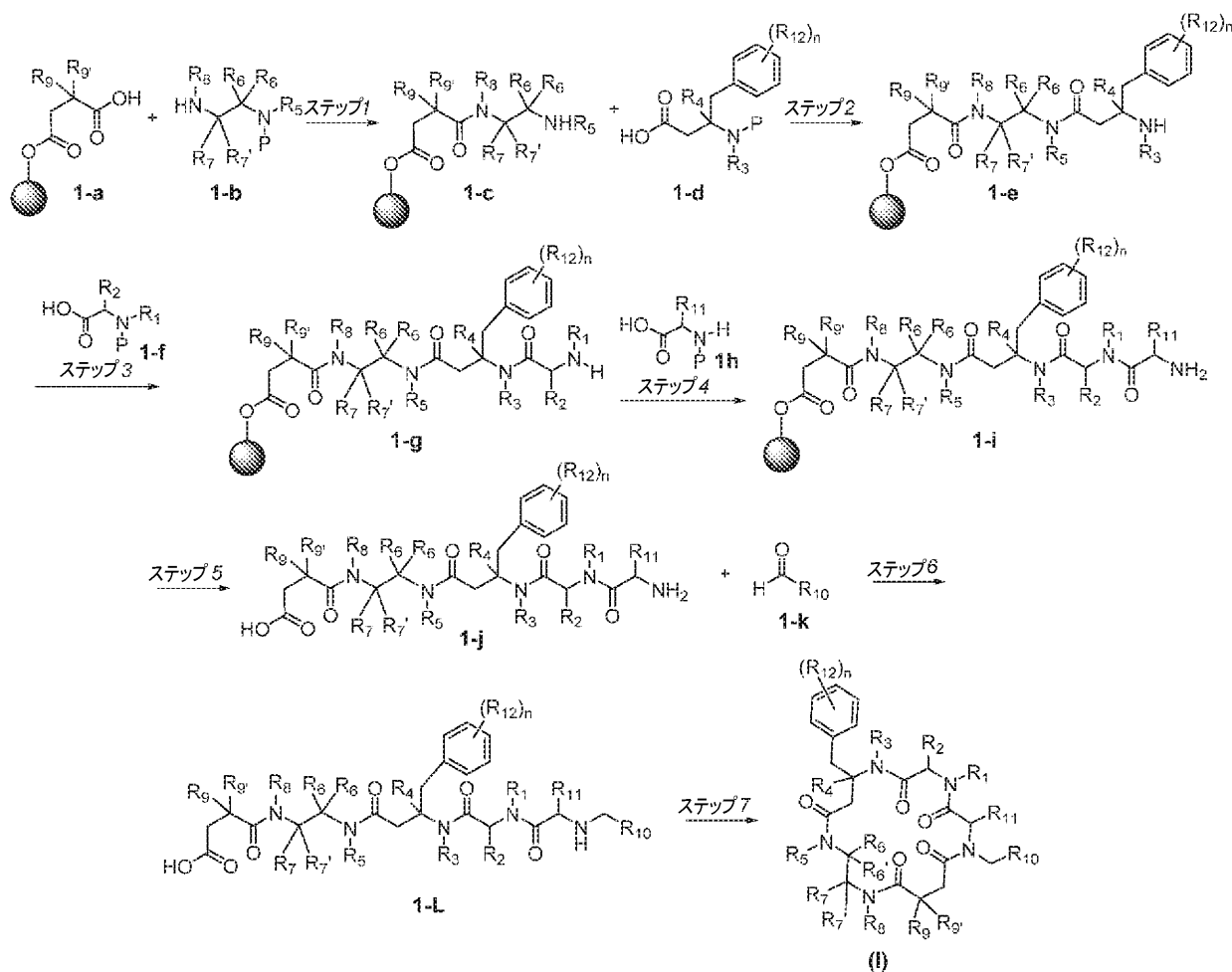
化合物の調製

本開示の化合物は、有機合成分野の当業者に周知の幾つもの方法で調製することができる。例として、本開示の化合物は、合成有機化学の技術分野において公知の合成方法、又は当業者が理解するとおりのその変法と併せて、以下に記載される方法を用いて合成することができる。好ましい方法としては、限定はされないが、以下に記載される方法が挙げられる。本開示の化合物は、様々な一連の中間体（1-a）～（1-k）及びL構築を含む一般スキーム1に概説されるステップに従い合成することができる。出発材料は、市販品か、又は既報告の文献中にある公知の手順によって若しくは例示されるとおりに作製されるかのいずれかである。

【0408】

一般スキーム1

【化23】



式中、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₆、R₇、R₇、R₈、R₉、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、及びnは式（I）に定義され、及びPはアミン保護基（例えば、tert-ブチルオキシカルボニル（Boc）、9-フルオレニルメチルオキシカルボニル（Fmoc）等）である。

【0409】

中間体1-a、1-b、1-c、1-d、1-e、1-f、1-g、1-h、1-i、1-j、1-k、及び1-Lを使用することによる式（I）（式中、X₁はCである）の化合物の一般的な調製方法を一般スキーム1に概説する。中間体1-cの合成は、樹脂（例えば、TentaGel（商標）SRAM樹脂）上で溶媒（例えば、N-メチルピロリジン（NMP）又はジメチルホルムアミド（DMF））中においてアミドカップリング試薬（例えば、2-（1H-ベンゾトリアゾール-1-イル）-1,1,3,3-テトラメ

チルウロニウム-テトラフルオロホウ酸塩 (TBTU)、O-(1H-6-クロロベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (HCTU)、又はO-(7-アゾベンゾトリアゾール-1-イル)-1, 1, 3, 3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩 (HATU) 及び任意選択により塩基 (例えば、トリエチルアミン (TEA)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA)) を使用して標準的なカップリング条件下で1-aを1-bとカップリングし、続いてアミン保護基Pを除去すること (例えば、Fmoc基を除去するための4-メチルピペリジン/DMAによる処理) により達成し得る。アミドカップリング試薬 (例えば、TBTU、HCTU、又はHATU) 及び任意選択により塩基 (例えば、トリエチルアミン又は、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA)) を使用して1-dと酸1-eとをカップリングし、続いて脱保護すると (例えば、Fmoc基を除去するための4-メチルピペリジン/DMAによる処理)、1-eが提供される。ステップ3及び4において、上記に記載される標準的なカップリング条件及び脱保護条件を用いてカップリング及び脱保護ステップを繰り返すと、中間体1-iが提供される。

10

【0410】

溶媒 (例えば、ジクロロメタン (DCM)) 中で1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール (HFIP) によって繰り返し処理することにより樹脂から1-iを切断すると、1-gが提供される。溶媒、例えば、メタノール (MeOH) 及び/又はDCM中、還元剤、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、又は水素化ホウ素ナトリウム等、任意選択により酸 (例えば、酢酸 (AcOH)) の存在下でアミン1-j 及びアルデヒド1-kを還元的にアミノ化すると、1-lが提供される。標準的なカップリング条件、例えば、溶媒 (例えば、DCM、NMP、又はDMF) 中でのアミドカップリング試薬 (例えば、HATU、HOAt、TBTU、及び/又はHCTU)、任意選択により塩基 (例えば、2, 6-ルチジン、TEA、又はDIPEA) を使用して1-lを環化すると、所望の式 (I) の化合物が提供される。

20

【0411】

上記に示される説明及び式中、様々な基X₁、R₁、R₂、R₃、R₄、R₅、R₆、R₆、R₇、R₇、R₈、R₉、R₉、R₁₀、R₁₁、R₁₂、及びn、及び他の可変基は、特に指示がある場合を除き、上記に定義するとおりであることが理解されなければならない。更に、合成の目的上、一般スキーム1の化合物は、本明細書に定義するとおりの式 (I) の化合物の一般的な合成方法論を例示するための選ばれた基による単なる代表例に過ぎない。

30

【0412】

開示される化合物の使用方法

本開示の別の態様は、PCSK9の調節方法に関する。この方法は、有効量の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体又は式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物をそれが必要としている患者に投与することを含む。

【0413】

別の態様において、本開示は、PCSK9の阻害方法に関する。この方法は、有効量の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物をそれが必要としている患者に投与することを伴う。

40

【0414】

本開示の別の態様は、PCSK9が役割を果たす疾患又は障害の治療、予防、阻害、又は除去方法に関する。この方法は、PCSK9が役割を果たす疾患又は障害の治療を必要としている患者に、有効量の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式 (I) の化合物、又はその薬学的に

50

許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を投与することを含む。

【0415】

本開示の別の態様は、PCSK9の阻害に関連する患者における疾患又は障害の治療、予防、阻害、又は除去方法に関し、この方法は、有効量の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物をそれを必要としている患者に投与することを含む。

【0416】

別の態様において、本開示は、PCSK9媒介性疾患又は障害の治療、予防、阻害、又は除去方法に関する。この方法は、PCSK9媒介性疾患又は障害の治療を必要としている患者に、有効量の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を投与することを含む。

【0417】

本開示の別の態様は、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢血管疾患、血管炎症、黄色腫、末梢動脈疾患、敗血症、Lp(a)の上昇、LDLの上昇、TRLの上昇、又はトリグリセリドの上昇の治療、予防、阻害、又は除去方法に関する。この方法は、治療を必要としている患者に、有効量の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を投与することを含む。

【0418】

別の態様において、本開示は、Lp(a)を低下させる方法、Lp(a)血漿レベルを低下させる方法、Lp(a)血清レベルを低下させる方法、血清TRL又はLDLレベルを低下させる方法、血清トリグリセリドレベルを低下させる方法、LDL-Cを低下させる方法、総血漿apoB濃度を低下させる方法、LDL apoBを低下させる方法、TRL apoBを低下させる方法、又は非HDL-Cを低下させる方法に関する。この方法は、有効量の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物をそれを必要としている患者に投与することを含む。

【0419】

別の態様において、本開示は、PCSK9が役割を果たす疾患又は障害の治療、予防、阻害、又は除去における使用のための、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物に関する。

【0420】

本開示の別の態様は、PCSK9を阻害することに関連する疾患の治療、予防、阻害、又は除去における使用のための、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物に関する。

【0421】

本開示の別の態様は、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢血管疾患、血

10

20

30

40

50

管炎症、黄色腫、末梢動脈疾患、敗血症、Lp(a)の上昇、LDLの上昇、TRLの上昇、又はトリグリセリドの上昇の治療、予防、阻害、又は除去における使用のための、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物に関する。

【0422】

別の態様において、本開示は、Lp(a)を低下させること、Lp(a)血漿レベルを低下させること、Lp(a)血清レベルを低下させること、血清TRL又はLDLレベルを低下させること、血清トリグリセリドレベルを低下させること、LDL apoBを低下させること、TRL apoBを低下させること、又は非HDL-Cを低下させることにおける使用のための、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物に関する。

10

【0423】

本開示の別の態様は、PCSK9が役割を果たす疾患又は障害を治療、予防、阻害、又は除去するための、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物の使用に関する。

20

【0424】

別の態様において、本開示は、PCSK9の阻害用医薬の製造における、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物の使用に関する。

【0425】

別の態様において、本開示は、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢血管疾患、血管炎症、黄色腫、末梢動脈疾患、敗血症、Lp(a)の上昇、LDLの上昇、TRLの上昇、又はトリグリセリドの上昇の治療、予防、阻害、又は除去用医薬の製造における、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物の使用に関する。

30

【0426】

本開示の別の態様は、Lp(a)を低下させるための、Lp(a)血漿レベルを低下させるための、Lp(a)血清レベルを低下させるための、血清TRL又はLDLレベルを低下させるための、血清トリグリセリドレベルを低下させるための、LDL apoBを低下させるための、TRL apoBを低下させるための、又は非HDL-Cを低下させるための医薬の製造における、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物の使用に関する。

40

【0427】

別の態様において、本開示は、PCSK9を阻害することに関連する疾患の治療用医薬の製造における使用のための、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容

50

可能な担体とを含む医薬組成物に関する。

【0428】

本開示の別の態様は、PCSK9が役割を果たす疾患の治療用医薬の製造における使用のための、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物に関する。

【0429】

別の態様において、本開示は、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢血管疾患、血管炎症、黄色腫、末梢動脈疾患、敗血症、Lp(a)の上昇、LDLの上昇、TRLの上昇、又はトリグリセリドの上昇の治療、予防、阻害、又は除去用医薬の製造における使用のための、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物に関する。

10

【0430】

本開示の別の態様は、Lp(a)の低下、Lp(a)血漿レベルの低下、Lp(a)血清レベルの低下、血清TRL又はLDLレベルの低下、血清トリグリセリドレベルの低下、LDL apoBの低下、TRL apoBの低下、又は非HDL-Cの低下のための医薬の製造における使用のための、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物に関する。

20

【0431】

別の態様において、本開示は、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢血管疾患、末梢動脈疾患、血管炎症、Lp(a)の上昇、LDLの上昇、TRLの上昇、トリグリセリドの上昇、敗血症、又は黄色腫の治療、予防、阻害又は除去において使用される医薬の調製のためのPCSK9阻害薬の使用に関する。

30

【0432】

本開示の別の態様は、PCSK9媒介性疾患又は障害の治療における使用のための、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物に関する。

【0433】

本開示の別の態様は、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢血管疾患、末梢動脈疾患、血管炎症、Lp(a)の上昇、LDLの上昇、TRLの上昇、トリグリセリドの上昇、敗血症、及び黄色腫から選択されるPCSK9媒介性疾患又は障害の治療における使用のための、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物に関する。

40

【0434】

別の態様において、本開示は、PCSK9媒介性疾患又は障害の治療用医薬の製造における、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬

50

組成物の使用に関する。

【0435】

本開示の別の態様は、P C S K 9 媒介性疾患又は障害の治療用医薬の製造における使用のための、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物に関する。

【0436】

別の態様において、本開示は、医薬としての使用のための、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物の使用に関する。

10

【0437】

本開示はまた、P C S K 9 が役割を果たす疾患又は病態の治療、予防、阻害、又は除去において使用される医薬の調製のための P C S K 9 阻害薬の使用にも関し、ここでこの医薬は式 (I) の化合物を含む。

【0438】

別の態様において、本開示は、P C S K 9 によって媒介される疾患又は病態の治療、予防、阻害、又は除去用医薬の製造方法に関し、ここでこの医薬は、式 (I) の化合物、又は薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、又は互変異性体、又は式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物を含む。

20

【0439】

上記の方法の一部の実施形態において、P C S K 9 媒介性疾患又は障害、P C S K 9 が役割を果たす疾患又は障害、P C S K 9 の阻害に関連する患者における疾患又は障害、及び P C S K 9 を阻害することに関連する疾患は、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢血管疾患、末梢動脈疾患、血管炎症、L p (a) の上昇、L D L の上昇、T R L の上昇、トリグリセリドの上昇、敗血症、及び黄色腫から選択される。

【0440】

本開示の化合物は、それを必要としている個体の低密度リポタンパク質コレステロール (L D L - C) を低下又は降下させることに使用が見出される。個体は、持続的に L D L - C レベルの上昇を呈し得る。一部の実施形態において、個体は、一貫して 7 0 m g / d L を上回る、例えば 8 0、9 0、1 0 0、1 1 0、1 2 0、1 3 0、1 4 0、1 5 0、1 6 0、1 7 0、1 8 0、又は 1 9 0 m g / d L を上回る、又はそれより高い L D L - C 血漿レベルを有する。本開示の化合物はまた、それを必要としている個体における非高密度リポタンパク質コレステロール (非 H D L - C) 又は総コレステロールの低下又は降下に使用されてもよい。

30

【0441】

本開示はまた、心疾患リスクの増加に関連する血中コレステロールマーカーを改善する方法にも関する。そうしたマーカーとしては、高総コレステロール、高 L D L、高総コレステロール対 H D L 比及び高 L D L 対 H D L 比が挙げられる。2 0 0 m g / d L 未満の総コレステロールが理想値と見なされ、2 0 0 ~ 2 3 9 m g / d L は高境界値と見なされ、及び 2 4 0 m g / d L 以上は高値と見なされる。

40

【0442】

更なる態様において、本開示は、それを必要としている個体の L D L - C、非 H D L - C 及び／又は総コレステロールを低下させる方法を提供し、この方法は、本明細書に開示される治療有効量の化合物を個体に投与することを含む。

【0443】

別の実施形態において、本開示は、限定はされないが、高コレステロール血症、高脂血症

50

、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢血管疾患、末梢動脈疾患、血管炎症、Lp(a)の上昇、LDLの上昇、TRLの上昇、トリグリセリドの上昇、敗血症、及び黄色腫を含めた疾患の治療に使用される、本開示の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体、又は式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物に関する。

【0444】

一実施形態において、高コレステロール血症、高脂血症、高トリグリセリド血症、シトステロール血症、アテローム性動脈硬化症、動脈硬化症、冠動脈心疾患、末梢血管疾患、末梢動脈疾患、血管炎症、Lp(a)の上昇、LDLの上昇、TRLの上昇、トリグリセリドの上昇、敗血症、及び黄色腫を含めた、PCSK9が役割を果たす疾患又は障害の治療方法であって、前記疾患又は障害のうちの少なくとも1つに罹患している患者に、式(I)の化合物を含む医薬組成物を投与することを含む方法が提供される。

10

【0445】

開示される化合物は、対象における障害の治療若しくは予防及び／又はその発症の予防に有効な量で投与することができる。

【0446】

開示される化合物は、対象における障害の治療若しくは予防及び／又はその発症の予防に有効な量で投与することができる。

20

【0447】

開示される化合物の投与、医薬組成物、及び用量設定

開示される化合物の投与は、治療用薬剤の任意の投与様式によって達成することができる。そうした様式には、経口、鼻腔、非経口、経皮、皮下、腔内、頬側、直腸又は局所投与様式など、全身又は局所投与が含まれる。

【0448】

意図される投与様式に応じて、開示される組成物は、時に単位投薬量の、且つ従来の薬学的実践と整合的な、例えば、注射液、錠剤、坐薬、丸薬、徐放性カプセル、エリキシル剤、チンキ剤、エマルション、シロップ、散剤、液体、懸濁液など、固形、半固形又は液体投薬形態であってもよい。同様に、本組成物はまた、静脈内（ボラス及び注入の両方）、腹腔内、皮下又は筋肉内形態で、及び全て製薬技術分野の当業者に周知の形態を用いて投与されてもよい。

30

【0449】

本開示の別の態様は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、水和物、溶媒和物、立体異性体、若しくは互変異性体と、薬学的に許容可能な担体とを含む医薬組成物に関する。薬学的に許容可能な担体には、更に、賦形剤、希釈剤、又は界面活性剤が含まれる。更なる実施形態において、本組成物は、本明細書に記載されるものなどの薬学的に許容可能な担体を少なくとも2つ含む。本医薬組成物は、経口投与、非経口投与（例えば、注射、注入、経皮又は局所投与による）、及び直腸投与など、特定の投与経路用に製剤化することができる。局所投与はまた、吸入又は鼻腔内適用にも関し得る。本開示の医薬組成物は、固体形態（限定なしに、カプセル、錠剤、丸薬、顆粒、散剤又は坐薬を含む）、又は液体形態（限定なしに、溶液、懸濁液又はエマルションを含む）で作られてもよい。錠剤は、当該技術分野において公知の方法によるフィルムコーティング錠又は腸溶コーティング錠のいずれかであってもよい。典型的には、医薬組成物は、活性成分を以下のうちの1つ以上と共に含む錠剤又はゼラチンカプセルである：

40

a) 希釈剤、例えば、ラクトース、デキストロース、スクロース、マンニトール、ソルビトール、セルロース及び／又はグリシン；

b) 滑沢剤、例えば、シリカ、滑石、ステアリン酸、そのマグネシウム又はカルシウム塩及び／又はポリエチレングリコール；錠剤についてはまた、

c) 結合剤、例えば、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、デンプン糊、ゼラチン、トラガ

50

カント、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム及び／又はポリビニルピロリドン；必要に応じて

d) 崩壊剤、例えば、デンプン、寒天、アルギン酸又はそのナトリウム塩、又は発泡性混合物；及び

e) 吸収剤、着色料、香味料及び甘味料。

【0450】

液体組成物、特に注射用の組成物は、例えば、溶解、分散等によって調製することができる。例えば、開示される化合物は、例えば、水、生理食塩水、含水デキストロース、グリセロール、エタノールなど、薬学的に許容可能な溶媒に溶解され、又はそれと混合され、それによって注射用等張性溶液又は懸濁液を形成する。アルブミン、カイロミクロン粒子、又は血清タンパク質などのタンパク質を使用して、開示される化合物を可溶化することができる。

10

【0451】

開示される化合物はまた、坐薬として、脂肪性エマルション又は懸濁液から；プロピレングリコールなどのポリアルキレングリコール類を担体として使用して製剤化することもできる。

【0452】

非経口 (parental) 注射液投与は、概して、皮下、筋肉内又は静脈内注射及び注入に使用される。注射液は、従来の形態で、液体の溶液若しくは懸濁液か、又は注射前に液体に溶解させるのに好適な固体形態かのいずれかとして調製することができる。

20

【0453】

組成物は、それぞれ、従来の混合、造粒又はコーティング方法により調製することができる、本医薬組成物は重量又は体積基準で約0.1%～約99%、約5%～約90%、又は約1%～約20%の開示される化合物を含有し得る。

【0454】

開示される化合物を利用する投薬量レジメンは、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別及び医学的状态；治療しようとする病態の重症度；投与経路；患者の腎又は肝機能；及び用いられる詳細な開示される化合物を含め、種々の要因に基づき選択される。当業者である医師又は獣医師は、病態を予防し、それに拮抗し、又はその進行を阻止するために必要な薬物の有効量を容易に決定し、処方することができる。

30

【0455】

開示される化合物、開示される医薬組成物、又は開示される組み合わせの有効な投薬量は、指示される効果のために使用されるとき、病態を治療する必要に応じて約0.5mg～約5000mgの開示される化合物の範囲である。インビボ又はインビトロ使用の組成物は、約0.5、5、20、50、75、100、150、250、500、750、1000、1250、2500、3500、又は5000mgの、又は、用量のリスト中の一つの量から別の量までの範囲にある開示される化合物を含有し得る。一実施形態において、組成物は、割線入りであってもよい錠剤の形態である。化合物、医薬組成物、又はその組み合わせの治療上有効な投薬量は、対象の種、体重、年齢及び個体の状態、治療下の障害若しくは疾患又はその重症度に依存する。当業者である医師、臨床医又は獣医師は、障害又は疾患を予防し、治療し、又はその進行を阻止するのに必要な活性成分の各々の有効量を容易に決定することができる。

40

【0456】

上記に引用した投薬量特性は、有利には哺乳類、例えば、マウス、ラット、イヌ、サル又は摘出臓器、組織及びその調製物を使用して、インビトロ及びインビボ試験で実証可能なものである。本開示の化合物は、インビトロで、溶液、例えば水溶液の形態で、及びインビボで、経腸的に、非経口的に、有利には静脈内に、例えば懸濁液として又は水溶液中で適用することができる。インビトロでの投薬量は、約10～3モル濃度～10～9モル濃度の範囲であり得る。インビボでの治療有効量は、投与経路に応じて、約0.1～500mg/kg、又は約1～100mg/kgの範囲であってもよい。

50

の製剤として）投与されても、又は逐次的に投与されてもよい。一般に、組み合わせ療法は、単一の療法サイクル又はコースの中での2つ以上の薬物の投与を想定する。

【0463】

一部の実施形態において、本願の化合物は、コレステロール（LDL-C、非HDL-C、トリグリセリド降下剤を含む）、及び総コレステロールを低下させる利益及び／又はHDL-Cを上昇させる利益があることが公知の薬剤と組み合わせて使用することができる。

【0464】

本開示の化合物と組み合わせて使用し得る例示的治療用薬剤としては、限定はされないが、脂質低下剤、ナイアシン及びその類似体、胆汁酸捕捉剤、甲状腺ホルモン模倣薬、甲状腺ホルモン受容体（THR）β選択的作動薬、ミクロソームトリグリセリド転移タンパク質（MTP）阻害薬、アシルCoA：ジアシルグリセロールアシル基転移酵素1（DGAT1）阻害薬、ニーマン・ピックC1様1（NPC1-L1）阻害薬、ATP結合カセット（ABC）タンパク質G5又はG8作動薬、PCSK9を標的とする阻害性核酸、apoB100を標的とする阻害性核酸、apoA-I上方制御因子／誘導因子、ABCA1安定剤又は誘導因子、リン脂質転移タンパク質（PLTP）阻害薬、魚油、抗糖尿病剤、抗肥満剤、ペルオキシソーム増殖因子－活性化因子受容体作動薬、ATPクエン酸リアーゼ（ACL）阻害薬、及び降圧剤が挙げられる。

【0465】

本開示の化合物と組み合わせて使用し得る脂質低下剤の例としては、限定はされないが、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、LXR作動薬、FXR作動薬、フィブラート系薬、コレステロール吸収阻害薬、ニコチン酸胆汁酸結合樹脂、ニコチン酸及び他のGPR109作動薬並びにアスピリンが挙げられる。

【0466】

HMG-CoAレダクターゼ阻害薬（即ち、スタチン系薬）は、肝臓のコレステロール産生において中心的な役割を果たす酵素HMG-CoAレダクターゼの阻害によってコレステロールレベルを低下させるために使用される薬物クラスである。コレステロールレベルの増加は心血管疾患と関連付けられており、従ってスタチン系薬はこれらの疾患の予防に使用される。例示的スタチン系薬としては、限定はされないが、アトルバスタチン、セリバスタチン、コンパクチン、ダルバスタチン、ジヒドロコンパクチン、フルインドスタチン（flindostatin）、フルバスタチン、ロバスタチン、ピタバスタチン、メバスタチン、プラバスタチン、リバスタチン（rivastatin）、シンバスタチン、及びベロスタチン（velostatin）、又はその薬学的に許容可能な塩が挙げられる。

【0467】

フィブラート系薬又はフィブリン酸誘導体はトリグリセリドを低下させ、HDLコレステロールを上昇させる。これらは、LDLコレステロールに対する効果は僅かであり得る。例えば、トリグリセリドが極めて高い人又は低HDL及び高トリグリセリドの人にはゲムフィプロジル又はフェノフィブラートが処方される。ゲムフィプロジルは、低HDL及び高トリグリセリドの冠動脈疾患（CAD）を有する人において心臓発作のリスクを低下させるために使用され得る。フィブラート系薬の例としては、限定はされないが、クロフィブラート、ゲムフィプロジル、フェノフィブラート、シプロフィブラート、及びベザフィブラートが挙げられる。

【0468】

コレステロール吸収阻害薬は、小腸から循環系へのコレステロールの取込みを防ぎ、ひいては血漿LDL-C濃度を低下させる化合物クラスである。コレステロールレベルの増加はCVDリスクの増加に関連する；従って、コレステロール吸収阻害薬は、CVDリスクを低下させる目的で使用される。コレステロール吸収阻害薬の非限定的な例はエゼチミブ、旧称「Sch-58235」である。別の例はSch-48461である。両方の化合物とも、Schering-Ploughによって開発されている。

10

20

30

40

50

【0469】

本開示の化合物と組み合わせて使用し得る胆汁酸捕捉剤の例としては、限定はされないが、コレスチラミン、コレスチポール、及びコレセベラム (colesvelam) が挙げられる。

【0470】

本開示の化合物と組み合わせて使用し得る甲状腺ホルモン模倣薬の非限定的な例は、化合物KB2115である。

【0471】

本開示の化合物と組み合わせて使用し得る甲状腺ホルモン受容体 (THR) β 選択的作動薬の非限定的な例は、MGL-3196である。

【0472】

DGATは、トリアシルグリセロール生合成の最終段階を触媒する酵素である。DGATは、補酵素A及びトリアシルグリセロールをもたらす1, 2-ジアシルグリセロールと脂肪酸アシル-CoAのカップリングを触媒する。DGAT活性を示す2つの酵素、DGAT1 (アシルCoA-ジアシルグリセロールアシル基転移酵素1、Cases et al, Proc. Natl. Acad. Sci. 95:13018-13023, 1998を参照のこと) 及びDGAT2 (アシルCoA-ジアシルグリセロールアシル基転移酵素2、Cases et al, J. Biol. Chem. 276:38870-38876, 2001を参照のこと) が同定されている。DGAT1とDGAT2とは、有意なタンパク質配列相同性を共有しない。重要なことに、DGAT1ノックアウトマウスは高脂肪食誘発性体重増加及びインスリン抵抗性から保護される (Smith et al, Nature Genetics 25:87-90, 2000)。DGAT1ノックアウトマウスの表現型から、DGAT1阻害薬が肥満及び肥満関連合併症の治療に有用性があることが示唆される。前記組み合わせにおいて有用なDGAT1阻害薬は、例えば、国際公開第2007/126957号パンフレット及び国際公開第2009/040410号パンフレット、詳細には化合物クレーム及び実施例の最終生成物に概略的及び具体的開示される化合物及び類似体、最終生成物、医薬製剤及び特許請求の範囲の主題である。

【0473】

本開示の化合物との組み合わせにおける使用に好適なDGAT1阻害薬の例としては、限定はされないが、{4-[4-(3-メトキシ-5-フェニルアミノ-ピリジン-2-イル)-フェニル]-シクロヘキシル}-酢酸、(4-{4-[5-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-フェニル}-シクロヘキシル)-酢酸、(4-{4-[5-(5-フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-フェニル}-シクロヘキシル)-酢酸、(4-{5-[5-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-スピロシクロヘキシリデニル-1, 1'-インダニル}-酢酸、(4-{4-[5-(ベンゾオキサゾール-2-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-フェニル}-シクロヘキシル)-酢酸、4-(4-{4-[2-(3-クロロフェニルアミノ)-オキサゾール-5-イル]-フェニル}-シクロヘキシル)-酪酸、(4-{4-[5-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリジン-2-イル]-フェニル}-シクロヘキシル)-酢酸、(6-{4-[4-(2H-テトラゾール-5-イルメチル)-シクロヘキシル]-フェニル}-ピリダジン-3-イル)-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-アミン、3-(4-{4-[6-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリダジン-3-イル]-フェニル}-シクロヘキシルメチル)-4H-[1, 2, 4]オキサジアゾール-5-オン、(1-{4-[6-(3-トリフルオロメチル-フェニルアミノ)-ピリダジン-3-イル]-フェニル}-ピペリジン-4-イル)-酢酸、(4-{4-[4-メチル-6-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピリダジン-3-イル]-フェニル}-シクロヘキシル)-酢酸、(4-{4-[5-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イルアミノ)-ピラジン-2-イル]-フェニル}-シクロヘキシル)-酢酸、6-[5-(4-クロロフェニル

10

20

30

40

50

) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] - 2 - (2, 6-ジクロロ-フェニル)
) - 1 H-ベンゾイミダゾール、6 - (5-シクロヘキシル - [1, 3, 4] オキサジア
 ザール-2-イル) - 2 - (2, 6-ジクロロ-フェニル) - 1 H-ベンゾイミダゾール
 、6 - (5-ブチル - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) - 2 - (2, 6-ジ
 クロロ-フェニル) - 1 H-ベンゾイミダゾール、2 - (2, 6-ジクロロ-フェニル)
 - 6 - [5 - (5-メチル-ピリジン-3-イル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-
 2-イル] - 1 H-ベンゾイミダゾール、6 - [5 - (4-クロロ-フェニル) - [1,
 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] - 2 - (2, 6-ジメチル-4-モルホリン-4
 -イル-フェニル) - 1 H-ベンゾイミダゾール、6 - [5 - (4-クロロ-フェニル)
 - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] - 2 - (3, 5-ジクロロ-ピリジン-
 4-イル) - 1 H-ベンゾイミダゾール、3 - (4 - {5 - [5 - (4-メトキシ-フェ
 ニル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] - 1 H-ベンゾイミダゾール-2
 -イル} - 3, 5-ジメチル-フェニル) - 2, 2-ジメチル-プロピオン酸、3 - (4
 - {6 - [5 - (4-メトキシ-フェニル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール-2-イ
 ル] - 1 H-ベンゾイミダゾール-2-イル} - 3, 5-ジメチル-フェニル) - プロピ
 オン酸、3 - (4 - {6 - [5 - (4-メトキシフェニルアミノ) - [1, 3, 4] オキ
 サジアゾール-2-イル] - 1 H-ベンゾイミダゾール-2-イル} - 3, 5-ジメチル
 フェニル) - プロピオン酸、[3 - (4 - {6 - [5 - (4-クロロ-フェニル) - [1
 , 3, 4] オキサジアゾール-2-イル] - 1 H-ベンゾイミダゾール-2-イル} - 3
 , 5-ジメチル-フェニル) - プロピル] - ホスホン酸、2 - (2, 6-ジクロロ-フェ
 ニル) - 6 - (4, 5-ジフェニル-オキサゾール-2-イル) - 1 H-ベンゾイミダゾ
 ール、(4 - {6 - [5 - (4-クロロ-フェニル) - [1, 3, 4] オキサジアゾール
 - 2-イル] - 1 H-ベンゾイミダゾール-2-イル} - 3, 5-ジメチル-フェノキシ
) - 酢酸、2 - (2, 6-ジクロロ-フェニル) - 6 - (5-ピロリジン-1-イル - [1
 , 3, 4] オキサジアゾール-2-イル) - 1 H-ベンゾイミダゾール、及び 3, 5-
 ジメチル-4 - {6 - [5 - (4-トリフルオロメチル-フェニルアミノ) - [1, 3,
 4] オキサジアゾール-2-イル] - 1 H-ベンゾイミダゾール-2-イル} - フェノ
 ールが挙げられる。

10

20

30

40

50

【0474】

本開示の化合物と組み合わせて使用し得るニーマン・ピック C1 様 1 (NPC1-L1)
 阻害薬の非限定的な例は、エゼチミブである。

【0475】

アポリポタンパク質 A-I は、ヒトでは APOA1 遺伝子によってコードされるタンパク
 質である。これは脂質代謝において特別な役割を有する。アポリポタンパク質 A-I は、
 血漿中の高密度リポタンパク質 (HDL) の主要タンパク質成分である。腸細胞から分泌
 されるカイロミクロンもまた A p o A-I を含有するが、これは血流中ですぐに HDL に
 転移する。このタンパク質は、コレステロールが組織から排泄のために肝臓に流れ出るの
 を増進する。これは、多くの血漿コレステリルエステルの形成に参与するレシチン・コレ
 ステロールアシルトランスフェラーゼ (LCAT) の補因子である。ヒトにおいて a p o
 A-I の変異体を注入すると、血管内超音波法によって評価したときのアテローム性動脈
 硬化プラークが退縮することが示されている；従って、a p o A-I は C V D リスクを低
 下させるとともに、アテローム性動脈硬化症の進行を遅らせる能力及び退縮を誘導する能
 力の両方を有する。a p o A-I 上方制御因子／誘導因子の非限定的な例は、R V X 2 0
 8 である。

【0476】

A T P 結合カセットトランスポーター、A B C A 1 (ヒトトランスポーターサブファミリ
 - A B C A のメンバー 1)、別名コレステロール流出調節タンパク質 (C E R P) は、ヒ
 トでは A B C A 1 遺伝子によってコードされるタンパク質である。このトランスポーター
 は、細胞コレステロール及びリン脂質恒常性の主要な調節因子である。A B C A 1 調節薬
 の非限定的な例は、プロブコールである。プロブコールは、L D L 異化速度を増加させる

ことによって血流中のコレステロールレベルを低下させる。加えて、プロブコールはコレステロール合成を阻害し、コレステロール吸収を遅延させ得る。プロブコールは強力な抗酸化剤であり、これはLDL中のコレステロールの酸化を阻害する；これは、アテローム性動脈硬化プラークの一因となる泡沫細胞の形成を遅らせる。

【0477】

肝臓X受容体(LXR)は、転写因子の核内受容体ファミリーのメンバーであり、PPAR、FXR及びRXRなどの核内受容体と密接な関係がある。肝臓X受容体(LXR)は、コレステロール、脂肪酸及びグルコース恒常性の重要な調節因子である。LXR作動薬は、アテローム性動脈硬化症、糖尿病、抗炎症及びアルツハイマー病のマウスモデルの治療に有効である。LXR作動薬(限定はされないが、ヒポコラミド、T0901317、GW3965、又はN, N-ジメチル-3-β-ヒドロキシコレナミド(DMHC A)を含む)による治療は、マウス疾患モデルにおいて血清及び肝臓のコレステロールレベルを低下させ、アテローム性動脈硬化症の発症を阻害する。LXR作動薬の例としては、限定はされないが、GW3965(合成非ステロイド性肝臓X受容体(LXR)作動薬/活性化因子)及びT0901317(二重LXR、FXR作動薬)が挙げられる。

10

【0478】

ファルネソイドX受容体(FXR)、別名NR1H4(核内受容体サブファミリー1、グループH、メンバー4)は、エストロゲン又はプロゲステロンなどの他のステロイド受容体に見られるものと類似の活性を有するが、形態の点ではPPAR、LXR及びRXRに一層類似している核ホルモン受容体である。核内受容体FXRの活性化は高血糖症及び高脂血症を改善することが公知である。FXR作動薬の非限定的な例は、GW4064(3-(2,6-ジクロロフェニル)-4-(3'-カルボキシ-2-クロロスチルベン-4-イル)オキシメチル-5-イソプロピルイソオキサゾール)である。

20

【0479】

リン脂質転移タンパク質(PLTP)は、ヒトではPLTP遺伝子によってコードされるタンパク質である。この遺伝子によってコードされるタンパク質は、ヒト血漿に見られる少なくとも2つの脂質転移タンパク質のうち的一方であり、他方はCETPである。コードされるタンパク質は、リン脂質をトリグリセリド高含有リポタンパク質からHDLへと転移させる。HDL粒子のサイズを調節することに加えて、このタンパク質はコレステロール代謝に関与し得る。この遺伝子について、異なるアイソフォームをコードする少なくとも2つの転写変異体が見ついている。PLTPはトリグリセリド高含有リポタンパク質及びHDLの両方の代謝に影響を与えるため、この転移タンパク質の調節は、心血管疾患リスクを変化させる可能性がある。

30

【0480】

魚油は、油の多い魚の組織から得られる。魚油は、数多くの健康上の利益を有することが知られるエイコサノイド類の前駆物質であるω-3脂肪酸のエイコサペンタエン酸(EPA)及びドコサヘキサエン酸(DHA)を含有する。魚油及び他のω-3供給源は、以下の病態：高トリグリセリド血症、続発性心血管疾患及び高血圧予防に最も強く推奨されている。例えば、Lovaza(登録商標)は、読者の血液の超高トリグリセリド(脂肪)を低下させるため低脂肪及び低コレステロール食と併せて使用される。本開示の化合物と組み合わせて使用し得るω-3脂肪酸の例としては、限定はされないが、Lovaza(登録商標)及びVascepa(登録商標)(イコサペント酸エチル)が挙げられる。

40

【0481】

本開示の化合物と組み合わせて使用し得る抗糖尿病剤の例としては、限定はされないが、インスリン、インスリン誘導体及び模倣体；スルホニル尿素などのインスリン分泌促進物質；メグリチニド類、例えば、ナテグリニド及びレパグリニドなどのインスリン分泌性スルホニル尿素受容体リガンド；限定はされないが、PTP-112を含めたタンパク質チロシンホスファターゼ-1B(PTP-1B)阻害薬；限定はされないが、SB-517955、SB-4195052、SB-216763、NN-57-05441及びNN-57-05445を含めたGSK3(グリコーゲン合成酵素キナーゼ-3)阻害薬；限

50

定はされないが、GW-0791及びAGN-194204を含めたRXRリガンド、；
 限定はされないが、T-1095を含めたナトリウム依存性グルコース共輸送体阻害薬；
 限定はされないが、BAY R3401を含めたグリコーゲンホスホリラーゼA阻害薬；
 限定はされないが、メトホルミンを含めたビッグアナイド系薬；限定はされないが、アカル
 ボースを含めた α -グルコシダーゼ阻害薬；GLP-1（グルカゴン様ペプチド-1）、
 限定はされないが、エキセンディン-4を含めたGLP-1類似体及びGLP-1模倣体
 ；及び限定はされないが、ビルダグリプチンを含めたDPP-IV（ジペプチジルペプチダ
 ーゼIV）阻害薬が挙げられる。

【0482】

スルホニル尿素の例としては、限定はされないが、トルブタミド、クロルプロパミド、ト
 ラザミド、アセトヘキサミド、4-クロロ-N-[(1-ピロリジニルアミノ（pyrrolidinylamino））カルボニル]-ベンゼンスルホンアミド（グリクロピラミ
 ド（glycopyramide））、グリベンクラミド（グリブリド）、グリクラジド
 、1-ブチル-3-メタニリル尿素、カルブタミド、グリボヌリド（glibonuride）、
 グリビジド、グリキドン、グリソキセピド（glisoxepid）、グリブチ
 アゾール、グリブゾール（glibuzole）、グリヘキサミド、グリミジン、グリピ
 ナミド、フェンブタミド（phenbutamide）、アマリール、及びトリルシクラ
 ミド（tolylcyclamide）、又はその薬学的に許容可能な塩が挙げられる。

【0483】

DPP-IV（ジペプチジルペプチダーゼIV）は、GLP-1の不活性化に関与する。
 より詳細には、DPP-IVはGLP-1受容体拮抗薬を生成し、それによってGLP-1
 に対する生理学的反応を短縮する。GLP-1は、膵インスリン分泌の主要な刺激因子
 であり、グルコース処理に直接有益な効果を及ぼす。

【0484】

DPP-IV阻害薬は、ペプチド性であっても、又は好ましくは非ペプチド性であっても
 よい。DPP-IV阻害薬の例としてはまた、限定はされないが、概略的及び具体的に、
 国際公開第98/19998号パンフレット、独国特許出願公開第196 16 486
 A1号明細書、国際公開第00/34241号パンフレット及び国際公開第95/153
 09号パンフレット、いずれの場合も詳細には化合物クレーム及び実施例の最終生成物に
 開示されるDPP-IV阻害薬も挙げられ、最終生成物、医薬製剤及び特許請求の範囲の
 主題は、本明細書によってこれらの文献への参照により本願に援用される。

【0485】

GLP-1（グルカゴン様ペプチド-1）は、例えば、W. E. Schmidt et al. によりDiabetologia, 28, 1985, 704-707及び米国特許
 第5, 705, 483号明細書に記載されるインスリン分泌性タンパク質である。用語「
 GLP-1作動薬」には、特に米国特許第5, 120, 712号明細書、米国特許第5,
 118666号明細書、米国特許第5, 512, 549号明細書、国際公開第91/11
 457号パンフレットに、及びC. Orskov, et al. によりJ. Biol. Chem., 264 (1989) 12826に開示されているGLP-1 (7-36) NH₂
 の変異体及び類似体が含まれる。更なる例としては、GLP-1 (7-37)（この化合
 物では、GLP-1 (7-36) NH₂分子の37番目の位置でArg³⁶のカルボキシ
 末端アミド官能性がGlyに置き換えられている）、並びに、GLN⁹-GLP-1 (7
 -37)、D-GLN⁹-GLP-1 (7-37)、アセチルLYS⁹-GLP-1 (7
 -37)、LYS¹⁸-GLP-1 (7-37) 及び、詳細には、GLP-1 (7-37)
) OH、VAL⁸-GLP-1 (7-37)、GLY⁸-GLP-1 (7-37)、THR⁸-GLP-1 (7-37)、MET⁸-GLP-1 (7-37) 及び4-イミダゾ
 プロピオニル-GLP-1を含めたその変異体及び類似体が挙げられる。特に、Greig
 , et al. によりDiabetologia, 1999, 42, 45-50に記載さ
 れるGLP作動薬類似体エキセンディン-4もまた好ましい。

【0486】

10

20

30

40

50

また、定義「抗糖尿病剤」の中には、損なわれたインスリン受容体機能を回復させてインスリン抵抗性を低下させ、結果的にインスリン感受性を増強するインスリン感受性促進物質も含まれる。例としては、血糖降下性チアゾリジンジオン誘導体（例えば、グリタゾン、（S）－（（3，4－ジヒドロ－2－（フェニル－メチル）－2H－1－ベンゾピラン－6－イル）メチル－チアゾリジン－2，4－ジオン（エングリタゾン）、5－{[4－（3－（5－メチル－2－フェニル－4－オキサゾリル）－1－オキソプロピル）－フェニル]－メチル}－チアゾリジン－2，4－ジオン（ダルグリタゾン）、5－{[4－（1－メチル－シクロヘキシル）メトキシ]－フェニル]メチル}－チアゾリジン－2，4－ジオン（シグリタゾン）、5－{[4－（2－（1－インドリル）エトキシ）フェニル]メチル}－チアゾリジン－2，4－ジオン（DRF2189）、5－{4－[2－（5－メチル－2－フェニル－4－オキサゾリル）－エトキシ]}ベンジル}－チアゾリジン－2，4－ジオン（BM-13.1246）、5－（2－ナフチルスルホニル）－チアゾリジン－2，4－ジオン（AY-31637）、ビス{4－[(2，4－ジオキソ－5－チアゾリジニル）メチル]フェニル}メタン（YM268）、5－{4－[2－（5－メチル－2－フェニル－4－オキサゾリル）－2－ヒドロキシエトキシ]}ベンジル}－チアゾリジン－2，4－ジオン（AD-5075）、5－[4－（1－フェニル－1－シクロプロパンカルボニルアミノ）－ベンジル]－チアゾリジン－2，4－ジオン（DN-108）5－{[4－（2－（2，3－ジヒドロインドール－1－イル）エトキシ）フェニル]メチル}－チアゾリジン－2，4－ジオン、5－[3－（4－クロロ－フェニル）]－2－プロピニル]－5－フェニルスルホニル）チアゾリジン－2，4－ジオン、5－[3－（4－クロロフェニル）]－2－プロピニル]－5－（4－フルオロフェニル－スルホニル）チアゾリジン－2，4－ジオン、5－{[4－（2－（メチル－2－ピリジニル－アミノ）－エトキシ）フェニル]メチル}－チアゾリジン－2，4－ジオン（ロシグリタゾン）、5－{[4－（2－（5－エチル－2－ピリジニル）エトキシ）フェニル]－メチル}チアゾリジン－2，4－ジオン（ピオグリタゾン）、5－{[4－（（3，4－ジヒドロ－6－ヒドロキシ－2，5，7，8－テトラメチル－2H－1－ベンゾピラン－2－イル）メトキシ）－フェニル]－メチル}－チアゾリジン－2，4－ジオン（トログリタゾン）、5－[6－（2－フルオロ－ベンジルオキシ）ナフタレン－2－イルメチル]－チアゾリジン－2，4－ジオン（MCC555）、5－{[2－（2－ナフチル）－ベンゾキサゾール－5－イル]－メチル}チアゾリジン－2，4－ジオン（T-174）及び5－（2，4－ジオキソチアゾリジン－5－イルメチル）－2－メトキシ－N－（4－トリフルオロメチル－ベンジル）ベンズアミド（KRP297））が挙げられる。

【0487】

本開示の化合物と組み合わせて使用し得る抗肥満剤の例としては、限定はされないが、オルリスタット、シブトラミン、フェンテルミン及びカンナビノイド受容体1（CB1）拮抗薬、例えばリモナバンが挙げられる。

【0488】

本開示の化合物と組み合わせて使用し得るペルオキシソーム増殖因子－活性化因子受容体作動薬の例としては、限定はされないが、フェノフィブラート、ピオグリタゾン、ロシグリタゾン、テサグリタザル、BMS-298585、L-796449、国際公開第2004/103995号パンフレットに具体的に記載される化合物、即ち、実施例1～35の化合物又は請求項21に具体的に挙げられる化合物、又は国際公開第03/043985号パンフレットに具体的に記載される化合物、即ち、実施例1～7の化合物又は請求項19に具体的に挙げられる化合物及び特に（R）－1－{4－[5－メチル－2－（4－トリフルオロメチル－フェニル）－オキサゾール－4－イルメトキシ]－ベンゼンスルホニル}－2，3－ジヒドロ－1H－インドール－2－カルボン酸又はその塩が挙げられる。

【0489】

本開示の化合物と組み合わせて使用し得る脂質低下剤の例としては、限定はされないが、HMG-CoAレダクターゼ阻害薬、スクアレン合成酵素阻害薬、LXR作動薬、FXR

作動薬、フィブラート系薬、コレステロール吸収阻害薬、ニコチン酸胆汁酸結合樹脂、ペンペド酸、ニコチン酸及び他の G P R 1 0 9 作動薬、及びアスピリンが挙げられる。

【0490】

本開示の化合物と組み合わせて使用し得る降圧剤の例としては、限定はされないが、ループ利尿薬；アンジオテンシン変換酵素（ACE）；Na-K-ATPアーゼ膜ポンプの阻害薬；中性エンドペプチダーゼ（NEP）阻害薬；ACE/NEP阻害薬；アンジオテンシンII拮抗薬；レニン阻害薬；β-アドレナリン作動性受容体遮断薬；変力作用剤；カルシウムチャネル；アルドステロン受容体拮抗薬；及びアルドステロン合成酵素阻害薬が挙げられる。

【0491】

本開示の化合物と組み合わせて使用し得るループ利尿薬の例としては、限定はされないが、エタクリン酸、フロセミド及びトルセミドが挙げられる。

【0492】

用語「ACE阻害薬」（アンジオテンシン変換酵素阻害薬とも称される）は、アンジオテンシンIからアンジオテンシンIIへの酵素分解を妨げる分子を含む。かかる化合物は、血圧の調節及びうっ血性心不全の治療に使用され得る。例としては、限定はされないが、アラセプリル、ベナゼプリル、ベナゼプリラト、カプトプリル、セロナプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、エナラプリラト（enaprilat）、ホシノプリル、イミダプリル、リシノプリル、モエキシプリル、モベルトプリル（moxetopril）、ペリンドプリル、キナプリル、ラミプリル、スピラプリル、テモカプリル、及びトランドラプリル、又はその薬学的に許容可能な塩が挙げられる。

【0493】

Na-K-ATPアーゼ膜ポンプの阻害薬の非限定的な例は、ジゴキシンである。

【0494】

用語「NEP阻害薬」は、中性エンドペプチダーゼ（NEP）を阻害する化合物を指す。例としては、限定はされないが、カンドキサトリル、カンドキサトリラト、デキセカドトリル、エカドトリル、ラセカドトリル、サンパトリラト、ファシドトリル、オマパトリラト、ゲモパトリラト、ダグルトリル、SCH-42495、SCH-32615、UK-447841、AVE-0848、PL-37、及び（2R, 4s）-5-ビフェニル-4-イル-4-（3-カルボキシプロピオニルアミノ）-2-メチルペンタン酸エチルエステル、又はその薬学的に許容可能な塩が挙げられる。NEP阻害薬としてはまた、米国特許第5,155,100号明細書に開示されるとおりの、ホスホノ/ビアリール置換ジペプチド誘導体も挙げられる。NEP阻害薬としてはまた、国際公開第2003/104200号パンフレットに開示されるとおりのN-メルカプトアシルフェニルアラニン誘導体も挙げられる。NEP阻害薬としてはまた、国際公開第2008/133896号パンフレット、同第2009/035543号パンフレット、又は同第2009/134741号パンフレットに開示されるとおりの二重作用性降圧剤も挙げられる。他の例としては、米国特許出願第12/788,794号明細書；同第12/788,766号明細書、及び同第12/947,029号明細書に開示される化合物が挙げられる。NEP阻害薬としてはまた、国際公開第2010/136474号パンフレット、国際公開第2010/136493号パンフレット、国際公開第2011/061271号パンフレット、国際公開第2012/065953号パンフレット、国際公開第2012/065956号パンフレット、国際公開第2014/126979号パンフレット、及び国際公開第2014/015965号パンフレットに開示される化合物も挙げられる。NEP阻害薬の他の例は、国際公開第2015116786号パンフレット、国際公開第2015116760号パンフレット、国際公開第2014138053号パンフレット、国際公開第2014025891号パンフレット、国際公開第2013184934号パンフレット、国際公開第2013067163号パンフレット、国際公開第2012166389号パンフレット、国際公開第2012166387号パンフレット、国際公開第2012112742号パンフレット、及び国際公開第2012082853号パンフレットに開示

10

20

30

40

50

される化合物である。

【0495】

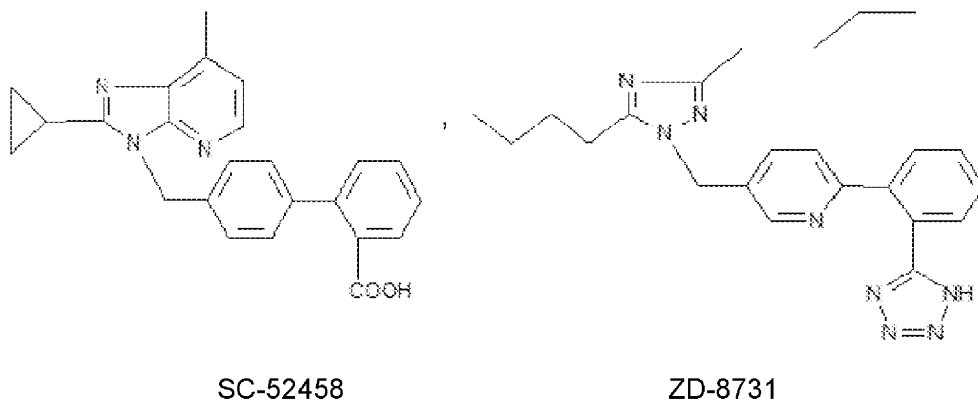
用語「ACE／NEP阻害薬」は、アンジオテンシン変換酵素（ACE）及び中性エンドペプチダーゼ（NEP）の両方を阻害する化合物を指す。本開示の化合物と組み合わせて使用し得るACE／NEP阻害薬の例としては、限定はされないが、オマパトリラト、サンパトリラト、及びファシドトリルが挙げられる。

【0496】

アンジオテンシンII拮抗薬又はAT₁受容体拮抗薬のクラスは、種々の構造的特徴を有する化合物を含み、本質的に好ましいのは非ペプチド性のものである。本開示の化合物と組み合わせて使用し得るアンジオテンシンII拮抗薬の例としては、限定はされないが、バルサルタン、ロサルタン、カンデサルタン、エプロサルタン、イルベサルタン、サプリサルタン、タソサルタン、テルミサルタン、以下の式の名称E-1477及びZD-8731を持つ化合物

10

【化24】



20

又は、いずれの場合も、その薬学的に許容可能な塩が挙げられる。

【0497】

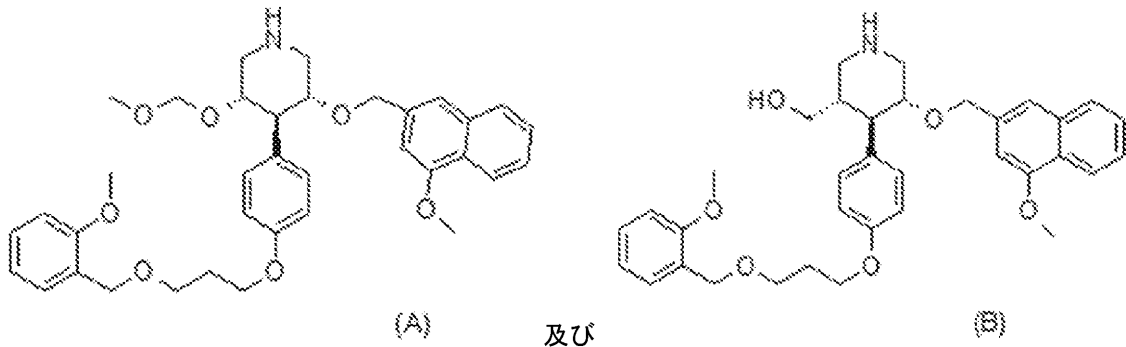
用語「レニン阻害薬」としては、ジテキレン（化学名：[1S-[1R, 2R, 4R(1R, 2R)]]-1-[(1, 1-ジメチルエトキシ)カルボニル]-L-プロリル-L-フェニルアラニル-N-[2-ヒドロキシ-5-メチル-1-(2-メチルプロピル)-4-[[[2-メチル-1-[[[2-ピリジニルメチル(pyridinylmethyl)]アミノ]カルボニル]ブチル]アミノ]カルボニル]ヘキシル]-N-α-メチル-L-ヒスチジンアミド)；テルラキレン（化学名：[R-(R, S)]-N-(4-モルホリニルカルボニル)-L-フェニルアラニル-N-[1-(シクロヘキシルメチル)-2-ヒドロキシ-3-(1-メチルエトキシ)-3-オキソプロピル]-S-メチル-L-システインアミド)；アリスキレン（化学名：(2S, 4s, 5S, 7S)-5-アミノ-N-(2-カルバモイル-2, 2-ジメチルエチル)-4-ヒドロキシ-7-{[4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェニル]メチル}-8-メチル-2-(プロパン-2-イル)ノナンアミド)及びザンキレン（化学名：[1S-[1R[1R(R)], 2S, 3r]]-N-[1-(シクロヘキシルメチル)-2, 3-ジヒドロキシ-5-メチルヘキシル]-α-[[2-[[[4-メチル-1-ピペラジニル]スルホニル]メチル]-1-オキソ-3-フェニルプロピル]-アミノ]-4-チアゾールプロパンアミド)、又は、その塩酸塩、又は、Speedelによって開発されたとおりのSPP630、SPP635及びSPP800、又は式(A)及び(B)のRO₆₆₋₁₁₃₂及びRO₆₆₋₁₁₆₈：

30

40

50

【化 2 5】



10

又はその薬学的に許容可能な塩が挙げられる。用語「アリスキレン」は、具体的に定義されない場合、遊離塩基及びその塩、特にその薬学的に許容可能な塩、最も好ましくはそのヘミフマル酸塩の両方と理解されるものとする。

【0498】

本開示の化合物と組み合わせて使用し得るβ-アドレナリン作動性受容体遮断薬の例としては、限定はされないが、アセブトロール、アテノロール、ベタキソロール、ビソプロロール、メトプロロール、ナドロール、プロプラノロール、ソタロール、及びチモロールが挙げられる。

【0499】

20

本開示の化合物と組み合わせて使用し得る変力作用剤の例としては、限定はされないが、ジゴキシン、ドブタミン、及びミルリノンが挙げられる；本明細書で使用されるとおりの変力作用薬としては、例えば、ドブタミン、イソプロテレノール、ミルリノン、アムリノン (amirinone)、レボシメンダン、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、及びジゴキシンが挙げられる。

【0500】

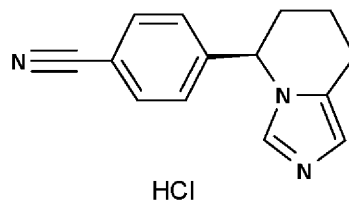
本開示の化合物と組み合わせて使用し得るカルシウムチャネル遮断薬の例としては、限定はされないが、アムロジピン、ベプリジル、ジルチアゼム、フェロジピン、ニカルジピン、ニモジピン、ニフェジピン、ニソルジピン及びベラパミルが挙げられる。

【0501】

30

アルドステロン合成酵素阻害薬クラスは、ステロイド性及び非ステロイド性の両方のアルドステロン合成酵素阻害薬を含み、後者が最も好ましい。アルドステロン合成酵素阻害薬クラスは、種々の構造的特徴を有する化合物を含む。本開示の化合物と組み合わせて使用することのできるアルドステロン合成酵素阻害薬の例としては、限定はされないが、式

【化 2 6】



40

のファドロゾールの塩酸塩の (+) - エナンチオマー (米国特許第 4, 617, 307 号明細書及び同第 4, 889, 861 号明細書) 又は、適切な場合、その薬学的に許容可能な塩；並びに例えば米国特許出願公開第 2007/0049616 号明細書、詳細には化合物クレーム及び実施例の最終生成物に概略的及び具体的に開示される化合物及び類似体が挙げられ、最終生成物、医薬製剤及び特許請求の範囲の主題は、本明細書によってこの文献への参照により本願に援用される。本開示の化合物と組み合わせて使用することのできるアルドステロン合成酵素阻害薬の例としては、限定はされないが、限定なしに、4-(6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-c]イミダゾール-5-イル)-3-メチ

50

ルベンゾニトリル；5-（2-クロロ-4-シアノフェニル）-6，7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1，2-c]イミダゾール-5-カルボン酸（4-メトキシベンジル）メチルアミド；4'-フルオロ-6-（6，7，8，9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1，5-a]アゼピン-5-イル）ビフェニル-3-カルボニトリル；5-（4-シアノ-2-メトキシフェニル）-6，7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1，2-c]イミダゾール-5-カルボン酸ブチルエステル；4-（6，7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1，2-c]イミダゾール-5-イル）-2-メトキシベンゾニトリル；5-（2-クロロ-4-シアノフェニル）-6，7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1，2-c]イミダゾール-5-カルボン酸4-フルオロベンジルエステル；5-（4-シアノ-2-トリフルオロメトキシフェニル）-6，7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1，2-c]イミダゾール-5-カルボン酸メチルエステル；5-（4-シアノ-2-メトキシフェニル）-6，7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1，2-c]イミダゾール-5-カルボン酸2-イソプロポキシエチルエステル；4-（6，7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1，2-c]イミダゾール-5-イル）-2-メチルベンゾニトリル；4-（6，7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1，2-c]イミダゾール-5-イル）-3-フルオロベンゾニトリル；4-（6，7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1，2-c]イミダゾール-5-イル）-2-メトキシベンゾニトリル；3-フルオロ-4-（7-メチレン-6，7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1，2-c]イミダゾール-5-イル）ベンゾニトリル；cis-3-フルオロ-4-[7-（4-フルオロベンジル）-5，6，7，8-テトラヒドロ-イミダゾ[1，5-a]ピリジン-5-イル]ベンゾニトリル；4'-フルオロ-6-（9-メチル-6，7，8，9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1，5-a]アゼピン-5-イル）ビフェニル-3-カルボニトリル；4'-フルオロ-6-（9-メチル-6，7，8，9-テトラヒドロ-5H-イミダゾ[1，5-a]アゼピン-5-イル）ビフェニル-3-カルボニトリル又はいずれの場合も、その（R）又は（S）エナンチオマー；又は適切な場合、その薬学的に許容可能な塩が挙げられる。

10

20

30

40

50

【0502】

用語のアルドステロン合成酵素阻害薬としてはまた、限定はされないが、国際公開第2008/076860号パンフレット、国際公開第2008/076336号パンフレット、国際公開第2008/076862号パンフレット、国際公開第2008/027284号パンフレット、国際公開第2004/046145号パンフレット、国際公開第2004/014914号パンフレット、及び国際公開第2001/076574号パンフレットに開示される化合物及び類似体も挙げられる。

【0503】

更に、アルドステロン合成酵素阻害薬としてはまた、限定はされないが、米国特許出願公開第2007/0225232号明細書、同第2007/0208035号明細書、同第2008/0318978号明細書、同第2008/0076794号明細書、同第2009/0012068号明細書、同第20090048241号明細書及び国際公開第2006/005726号パンフレット、同第2006/128853号パンフレット、同第2006128851号パンフレット、同第2006/128852号パンフレット、同第2007065942号パンフレット、同第2007/116099号パンフレット、同第2007/116908号パンフレット、同第2008/119744号パンフレット及び欧州特許第1886695号明細書に開示される化合物及び類似体も挙げられる。本開示での使用に好適な好ましいアルドステロン合成酵素阻害薬としては、限定なしに、Speedeeによって開発されたとおりの8-（4-フルオロフェニル）-5，6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5，1-c][1，4]オキサジン；4-（5，6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5，1-c][1，4]オキサジン-8-イル）-2-フルオロベンゾニトリル；4-（5，6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5，1-c][1，4]オキサジン-8-イル）-2，6-ジフルオロベンゾニトリル；4-（5，6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5，1-c][1，4]オキサジン-8-イル）-2-メトキシベンゾニトリル；3-（5，6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5，1-c][1，4]オキサジ

ン-8-イル)ベンゾニトリル; 4-(5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル)フタロニトリル; 4-(8-(4-シアノフェニル)-5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル)ベンゾニトリル; 4-(5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル)ベンゾニトリル; 4-(5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5, 1-c][1, 4]オキサジン-8-イル)ナフタレン-1-カルボニトリル; 8-[4-(1H-テトラゾール-5-イル)フェニル]-5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[5, 1-c][1, 4]オキサジン又はいずれの場合も、その(R)又は(S)エナンチオマー; 又は適切な場合、その薬学的に許容可能な塩が挙げられる。

【0504】

前記組み合わせにおいて有用なアルドステロン合成酵素阻害薬としては、限定はされないが、例えば国際公開第2009/156462号パンフレット及び国際公開第2010/130796号パンフレット、詳細には化合物クレーム及び実施例の最終生成物に概略的及び具体的に開示される化合物及び類似体、最終生成物、医薬製剤及び特許請求の範囲の主題が挙げられる。本開示における組み合わせに好適な好ましいアルドステロン合成酵素阻害薬としては、3-(6-フルオロ-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール-1-イルメチル)-ベンゾニトリル塩酸塩、1-(4-メタンスルホニル-ベンジル)-3-メチル-2-ピリジン-3-イル-1H-インドール、2-(5-ベンジルオキシ-ピリジン-3-イル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インドール、5-(3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ニコチン酸エチルエステル、N-[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-エタンスルホンアミド、ピロリジン-1-スルホン酸5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルエステル、N-メチル-N-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミド、6-クロロ-1-メチル-2-{5-[(2-ピロリジン-1-イル-エチルアミノ)-メチル]-ピリジン-3-イル}-1H-インドール-3-カルボニトリル、6-クロロ-2-[5-(4-メタンスルホニル-ペラジン-1-イルメチル)-ピリジン-3-イル]-1-メチル-1H-インドール-3-カルボニトリル、6-クロロ-1-メチル-2-{5-[(1-メチル-ペリジン-4-イルアミノ)-メチル]-ピリジン-3-イル}-1H-インドール-3-カルボニトリル、モルホリン-4-カルボン酸[5-(6-クロロ-3-シアノ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド、N-[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-エタンスルホンアミド、C, C, C-トリフルオロ-N-[5-(1-メチル-1H-インドール-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-メタンスルホンアミド、N-[5-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-ピリジン-3-イル]-4-トリフルオロメチル-ベンゼンスルホンアミド、N-[5-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-ピリジン-3-イル]-1-フェニル-メタンスルホンアミド、N-(5-(3-クロロ-4-シアノフェニル)ピリジン-3-イル)ブタン-1-スルホンアミド、N-(1-(5-(4-シアノ-3-メトキシフェニル)ピリジン-3-イル)エチル)エタンスルホンアミド、N-(5-(3-クロロ-4-シアノフェニル)ピリジン-3-イル)(シクロプロピル)メチル)エタンスルホンアミド、N-(シクロプロピル(5-(1H-インドール-5-イル)ピリジン-3-イル)メチル)エタンスルホンアミド、N-(シクロプロピル(5-ナフタレン(naphthalen)-1-イル-ピリジン-3-イル)メチル)エタンスルホンアミド、エタンスルホン酸[5-(6-クロロ-1-メチル-1H-ピロロ[2, 3-b]ピリジン-2-イル)-ピリジン-3-イルメチル]-アミド及びエタンスルホン酸{[5-(3-クロロ-4-シアノフェニル)-ピリジン-3-イル]-シクロプロピル-メチル}-エチル-アミドが挙げられる。

【0505】

脂質降下剤は当該技術分野において公知であり、例えば、Goodman and Gi

10

20

30

40

50

lman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 11th Ed., Brunton, Lazo and Parker, Eds., McGraw-Hill (2006); 2009 Physicians' Desk Reference (PDR)、例えば、63rd (2008) Eds., Thomson PDRに記載されている。

【0506】

「組み合わせ療法」は、各治療用薬剤が異なる時点で任意の順序で、又は交互に任意の順序で投与されるこれらの治療用薬剤の逐次的な方法での投与、並びにこれらの治療用薬剤、又は治療用薬剤のうちの少なくとも2つの実質的に同時的な方法での投与を包含することが意図される。実質的に同時の投与は、例えば、対象に固定比率の各治療用薬剤を有する単一のカプセルを投与するか、又は治療用薬剤の各々についての単一のカプセルを複数で投与することにより達成し得る。各治療用薬剤の逐次的な又は実質的に同時の投与は、限定はされないが、経口経路、静脈内経路、筋肉内経路、及び粘膜組織を通じた直接吸収を含め、任意の適切な経路によって行うことができる。それらの治療用薬剤は、同じ経路によるか、又は異なる経路によって投与することができる。例えば、選択された組み合わせの第1の治療用薬剤が静脈内注射によって投与されてもよく、一方で組み合わせの他の治療用薬剤が経口的に投与されてもよい。或いは、例えば、全ての治療用薬剤が経口的に投与されてもよく、又は全ての治療用薬剤が静脈内注射により投与されてもよい。治療用薬剤が投与される順序は、厳密な意味で重要というわけではない。

【0507】

前述によれば、本開示はまた、脂質低下剤、ナイアシン又はその類似体、胆汁酸捕捉剤、甲状腺ホルモン模倣薬、甲状腺ホルモン受容体 (THR) β 選択的作動薬、ミクロソームトリグリセリド転移タンパク質 (MTP) 阻害薬、アシル CoA : ジアシルグリセロールアシル基転移酵素 (DGAT) 阻害薬、ニーマン・ピック C1 様 1 (NPC1-L1) 阻害薬、ATP 結合カセット (ABC) タンパク質 G5 又は G8 作動薬、PCSK9 を標的とする阻害性核酸、apoB100 を標的とする阻害性核酸、apoA-I 上方制御因子 / 誘導因子、ABCA1 安定剤又は誘導因子、リン脂質転移タンパク質 (PLTP) 阻害薬、魚油、抗糖尿病剤、抗肥満剤、ペルオキシソーム増殖因子-活性化因子受容体作動薬、ATP クエン酸リアーゼ (ACL) 阻害薬、及び降圧剤から選択される少なくとも別の治療用薬剤、又はその薬学的に許容可能な塩を含む少なくとも1つの医薬組成物と同時に又は順次に使用されることになる式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む、例えば、本明細書に定義するとおりの任意の方法における使用のための治療的組み合わせ、例えば、キット、キット・オブ・パーツも提供する。このキットは、その投与に関する説明書を含み得る。この組み合わせは、固定的組み合わせ (例えば同じ医薬組成物中にある)、又は自在な組み合わせ (例えば別個の医薬組成物中にある) であってよい。

【0508】

同様に、本開示は、(i) 本開示の医薬組成物；及び (ii) 脂質低下剤、ナイアシン又はその類似体、胆汁酸捕捉剤、甲状腺ホルモン模倣薬、甲状腺ホルモン受容体 (THR) β 選択的作動薬、ミクロソームトリグリセリド転移タンパク質 (MTP) 阻害薬、アシル CoA : ジアシルグリセロールアシル基転移酵素 (DGAT) 阻害薬、ニーマン・ピック C1 様 1 (NPC1-L1) 阻害薬、ATP 結合カセット (ABC) タンパク質 G5 又は G8 作動薬、PCSK9 を標的とする阻害性核酸、apoB100 を標的とする阻害性核酸、apoA-I 上方制御因子 / 誘導因子、ABCA1 安定剤又は誘導因子、リン脂質転移タンパク質 (PLTP) 阻害薬、魚油、抗糖尿病剤、抗肥満剤、ペルオキシソーム増殖因子-活性化因子受容体作動薬、ATP クエン酸リアーゼ (ACL) 阻害薬、及び降圧剤から選択される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物を、成分 (i) ~ (ii) の2つの個別単位の形態で含むキット・オブ・パーツを提供する。

【0509】

同様に、本開示は、治療有効量の式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩と、第2の薬物物質であって、例えば上記に指示したとおりの、脂質低下剤、ナイアシン又は

10

20

30

40

50

その類似体、胆汁酸捕捉剤、甲状腺ホルモン模倣薬、甲状腺ホルモン受容体（THR） β 選択的作動薬、ミクロソームトリグリセリド転移タンパク質（MTP）阻害薬、アシルCoA：ジアシルグリセロールアシル基転移酵素（DGAT）阻害薬、ニーマン・ピックC1様1（NPC1-L1）阻害薬、ATP結合カセット（ABC）タンパク質G5又はG8作動薬、PCSK9を標的とする阻害性核酸、apoB100を標的とする阻害性核酸、apoA-I上方制御因子／誘導因子、ABCA1安定剤又は誘導因子、リン脂質転移タンパク質（PLTP）阻害薬、魚油、抗糖尿病剤、抗肥満剤、ペルオキシソーム増殖因子－活性化因子受容体作動薬、ATPクエン酸リアーゼ（ACL）阻害薬、及び降圧剤である第2の薬物物質との、例えば同時の又は順次の共投与を含む、上記に定義するとおりの方法を提供する。

10

【実施例】

【0510】

以下の例及び合成スキームにより本開示を更に例示するが、これらが本開示を範囲又は趣旨の点で本明細書に記載されている具体的な手順に限定するものと解釈されてはならない。これらの例は特定の実施形態を例示するために提供され、従って本開示の範囲の限定は意図されないことが理解されるべきである。更に、本開示の趣旨及び／又は添付の特許請求の範囲から逸脱することなく当業者にそれ自体示唆され得る様々な他の実施形態、その変形例、及び均等物が用いられてもよいことが理解されるべきである。

【0511】

分析法、材料、及び器具類

20

特に注記しない限り、試薬及び溶媒は、供給業者からの受領時のまま使用した。プロトン核磁気共鳴（NMR）スペクトルは、400MHzのVarian分光計又はBruker分光計において300MHz又は400MHzで入手した。スペクトルはppm（ δ ）単位で提供し、及び結合定数Jはヘルツ単位で報告する。テトラメチルシラン（TMS）又は溶媒ピークを内部標準として使用した。

【0512】

30

40

50

【表 2 7】

略語

ACN	アセトニトリル
AcOEt	酢酸エチル
AcOH	酢酸
AcOtBu	酢酸 tert-ブチル
Arg	アルギニン
BME	β -メルカプトエタノール
Boc	tert-ブチルオキシカルボニル
Boc ₂ O	ジ-tert-ブチル重炭酸塩
DBU	1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン
DCE	1,2-ジクロロエタン
DCM	ジクロロメタン
DEAD	アゾジカルボン酸ジエチル
DIAD	アゾジカルボン酸ジイソプロピル
DIC	N,N'-ジイソプロピルカルボジイミド
DIEA, DIPEA	N,N'-ジイソプロピルエチルアミン
DMA	N,N-ジメチルアセトアミド
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン

DME	1,2-ジメトキシエタン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
DMSO	ジメチルスルホキシド
DMT-MM	4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロリド
DPPA	ジフェニルホスホリルアジド
EDC	N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N-エチルカルボジイミド HCl
EtOAc 又は EA	酢酸エチル
EtOH	エタノール
Fmoc	9-フルオレニルメチルオキシカルボニル
FmocOSu	9-フルオレニルメチル-N-ヒドロキシスクシンイミド
GC	ガスクロマトグラフィー
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

10

20

【 0 5 1 3 】

30

40

50

【表 2 8】

HCTU	O-(6-クロロベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート	P1-tBu	N'-tert.-ブチル-N,N,N',N',N'',N''-ヘキサメチルホスホルイミド酸トリアミド
HFIP	1,1,1,3,3,3-ヘキサフルオロプロパン-2-オール	PE	石油エーテル
HOAt	1-ヒドロキシ-7-アザベンゾトリアゾール	Pmc	2,2,5,7,8-ペンタメチルクロマン-6-スルホン
HOBt	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール	PPHF	ピリジニウムポリ(フッ化水素)
HOSu	N-ヒドロキシスクシンイミド	PS	ポリスチレン
IPA, <i>i</i> -PrOH	イソプロパノール	PTSA	パラトルエンスルホン酸
KHMDS	カリウムヘキサメチルジシラゼン	PyOxim	(((1-シアノ-2-エトキシ-2-オキソエチリデン)アミノ)オキシ)トリ(ピロリジン-1-イル)ホスホニウムヘキサフルオロリン酸塩(V)
KN(TMS) ₂	カリウムヘキサメチルジシラゼン	Rt	保持時間
KOtBu, <i>t</i> BuOK	tert-ブチル酸カリウム	Ser	セリン
LCMS	液体クロマトグラフィー質量分析	TBAF	フッ化テトラブチルアンモニウム
LiHMDS	リチウムヘキサメチルジシラゼン	TBME	tert-ブチルメチルエーテル
<i>m</i> CPBA	メタクロロ過安息香酸	TBS	tert-ブチルジメチルシリル
MeI	ヨウ化メチル	TBTA	トリス[(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル]アミン
MeOH	メタノール	TBTU	2-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1,1,3,3-テトラメチルウロニウム-テトラフルオロホウ酸塩
Me ₃ SiCl, TMSCl	塩化トリメチルシリル	TEA	トリエチルアミン
MMPP	モノペルオキシフタル酸マグネシウム	TFA	トリフルオロ酢酸
NaBH(OAc) ₃	トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム	TFFH	テトラメチルフルオロホルムアミジニウムヘキサフルオロリン酸塩
NaOAc	酢酸ナトリウム	THF	テトラヒドロフラン
NaOMe	メタノール酸ナトリウム	TMOF	オルトギ酸トリメチル
NBS	N-ブロモコハク酸イミド	TMSOTf	トリメチルシリルトリフレート
<i>n</i> BuOH	<i>n</i> -ブタノール	TosBIC	α-トシルベンジルイソシアニド
NIS	N-ヨードスクシンイミド	TOSMIC	トルエンスルホンメチルイソシアニド
NMP	N-メチルピロリジン	<i>t</i> _R	保持時間
Ns	4-ノシル	TTPA	トリス(N,N-テトラメチレン)リン酸トリアミド
o/n	一晚		

10

20

30

40

【0514】

一般的分取HPLC精製手順及び質量スペクトル

最終生成物は、Waters XBridge Prep C18 OBDカラム、5 μm、30 mm×250 mm; Waters XBridge OBD Prepカラム逆相BEHカラム、5 μm、19×150 mm; Waters XSelect CSH C18 OBD Prepカラム、5 μm、19 mm×250 mm; 又は50グラム、100グラム又は275グラムRediSep Rf Gold C18高性能カラムを使用して分取逆相HPLC及び逆相フラッシュクロマトグラフィーにより精製した。

【0515】

50

以下の移動相を使用した：

- ・ 溶離液 A：H₂O 中 0.1% TFA 及び 溶離液 B：ACN
- ・ 溶離液 A：H₂O 中 0.5% HCOOH 及び 溶離液 B：ACN
- ・ 溶離液 A：H₂O 中 0.01M HCl 及び 溶離液 B：ACN
- ・ 溶離液 A：H₂O 中 0.01M NH₄OH 及び 溶離液 B：ACN

【0516】

グラジエントは、分離問題の特定の要件に基づき設計した。純粋な生成物は ACN/H₂O から凍結乾燥し、使用した溶離液に応じて遊離塩基又は対応するトリフルオロ酢酸塩、ギ酸塩若しくは塩酸塩として入手した。幾つかの例では、以下の方法を用いて塩形態を変化させた：

10

・ TFA 塩を EtOAc と 5% NaHCO₃ 水溶液とに分配した。有機層を 5% NaHCO₃ 水溶液 (2×) 及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、真空中で蒸発乾固させた。残渣を ACN/H₂O (1:1) 及び 1M HCl (各塩基性中心につき約 1.5~3 当量) に溶解させて、次に凍結乾燥して、生成物の塩酸塩を白色の固体として得た。

・ ギ酸塩又はトリフルオロ酢酸塩を EtOAc に溶解させて、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。次に水層を新鮮な EtOAc (×2) で抽出した。合わせた有機分を硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、真空濃縮することにより、白色の固体を遊離塩基として生じさせた。

20

【0517】

LCMS 分析法：

生成物は、以下に記載する分析法により分析した。

【0518】

30

40

50

【0523】

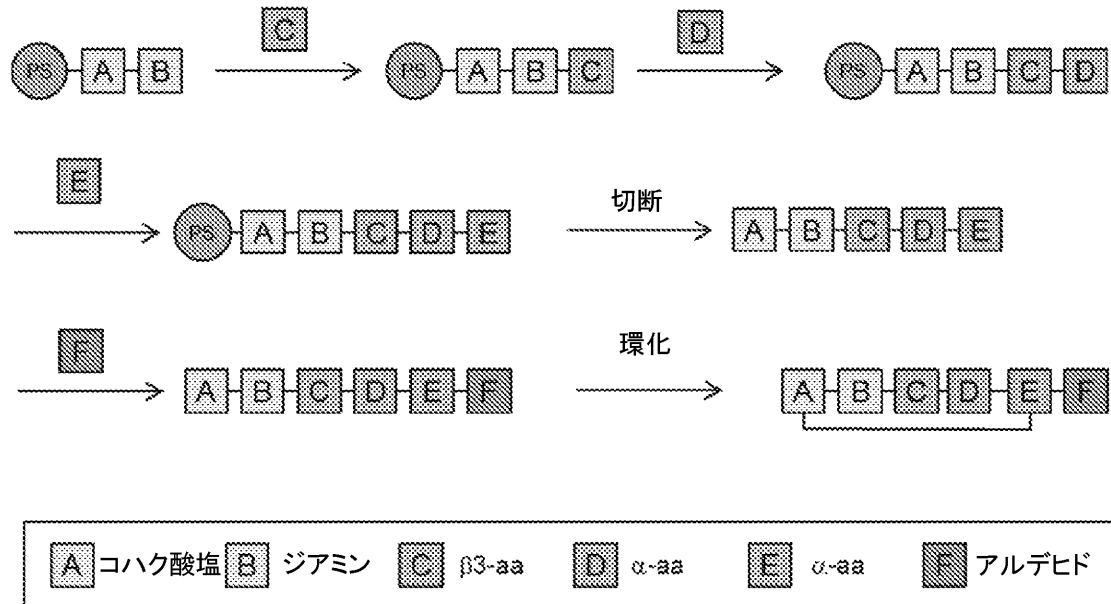
実施例1：五量体化合物を構築する一般的合成手順

ブロックA（コハク酸塩）、B（ジアミン）、C（ β 3-アミノ酸）、D（ α -アミノ酸（ α -aa））、及びF（アルデヒド）から方法A～Hを用いて固相上及び溶液中で環状五量体化合物を構築した。合成に使用したビルディングブロックを以下に要約する。固相戦略にはPS-2-クロロトリチルクロリド樹脂を使用した。

【0524】

方法A：

【化27】



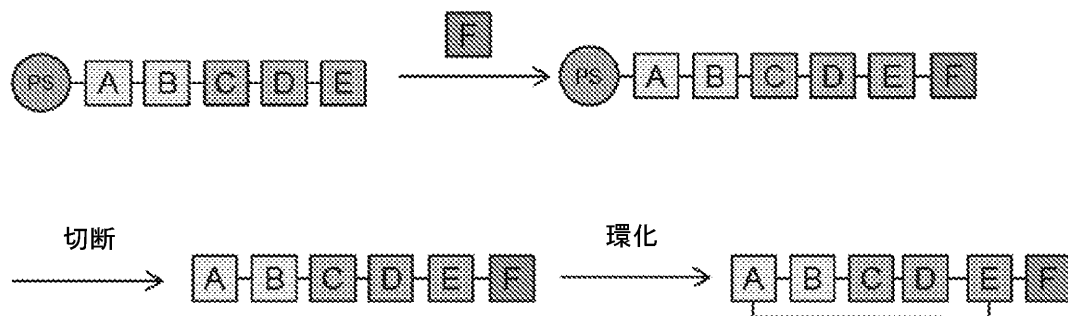
方法A：

単量体ビルディングブロックC、D、及びEを標準的なFmoc化学を用いてポリマー結合二量体中間体A-Bに順次カップリングした。標準的なカップリング条件（例えば、溶媒中のアミドカップリング試薬と、続く塩基性条件下でのFmoc保護基の除去）を用いてPS-A-Bを α -アミノ酸Cとカップリングすることにより、PS-A-B-Cを提供した。脱保護及びカップリングステップを繰り返した後、樹脂から（例えば、HFIP処理により）切断して、A-B-C-D-Eを提供した。溶媒中において還元剤を用いてアルデヒドFで還元的にアルキル化することにより、中間体五量体A-B-C-D-Eを提供した。アミドカップリング試薬を用いた標準的なカップリング条件を用いた環化と続く脱保護により、式（I）の所望の環状五量体化合物を提供した。

【0525】

方法B：

【化28】

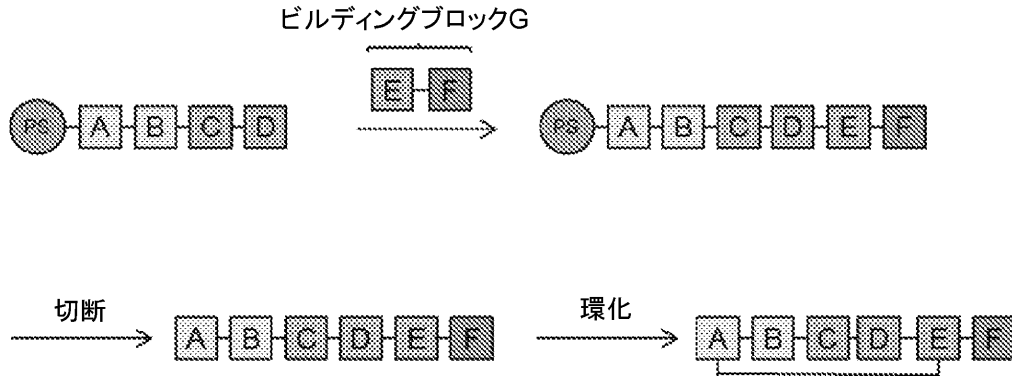


ポリマー結合五量体化合物に対してアルデヒド F による還元的アルキル化を行った。樹脂から切断した後、方法 A に記載されるとおり環化を実行して、所望の式 (I) の化合物を提供した。

【0526】

方法 C :

【化29】



10

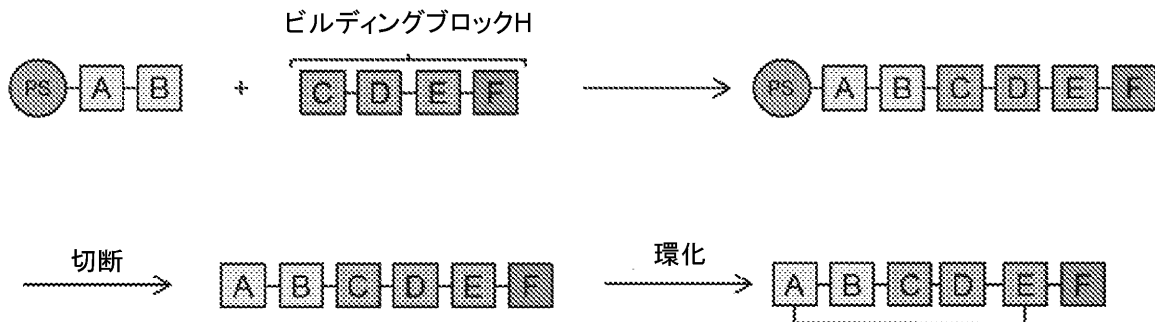
ビルディングブロック E 及び F で構成される予め形成したビルディングブロック G を、ポリマー結合四量体にカップリングした。樹脂からの切断及び環化を方法 A に記載されるとおり実行して、所望の式 (I) の化合物を提供した。

20

【0527】

方法 D :

【化30】



30

ビルディングブロック C、D、E 及び F で構成される予め形成したビルディングブロック H をポリマー結合二量体 A-B にカップリングした。ビルディングブロック C、D、E 及び F から出発したビルディングブロック H の合成については、以下のセクション 0 に記載する。樹脂からの切断及び環化を方法 A に記載されるとおり実行して、所望の式 (I) の化合物を提供した。

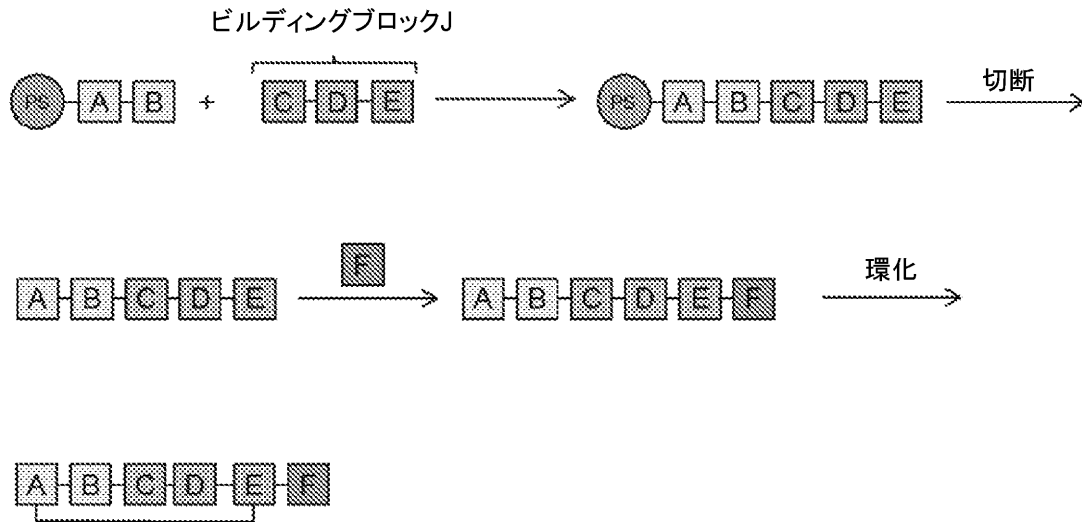
【0528】

方法 E :

40

50

【化 3 1】



10

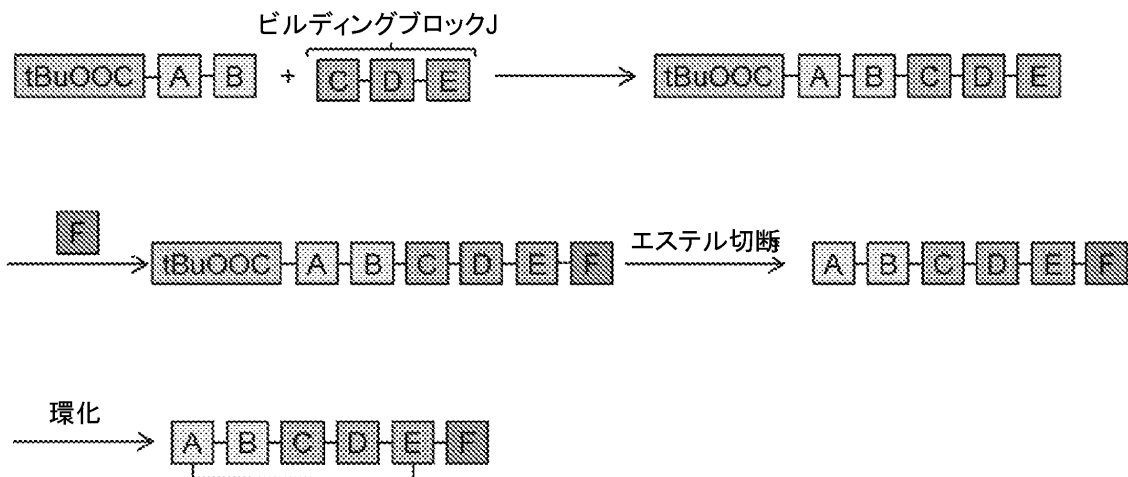
ビルディングブロック C、D、及び E で構成される予め形成したビルディングブロック J をポリマー結合二量体 A-B にカップリングした。ビルディングブロック C、D 及び E から出発したビルディングブロック J の合成については、セクション 0 に記載する。樹脂からの切断、アルデヒド F による還元的アルキル化及び環化を方法 A に記載されるとおり実行して、所望の式 (I) の化合物を提供した。

20

【0529】

方法 F :

【化 3 2】



30

t B u - エステルとして保護された二量体 A B を三量体ビルディングブロック J とカップリングした。アルデヒド F による還元的アルキル化後、酸性脱保護条件を用いて t B u - エステルを切断した。環化を方法 A に記載されるとおり実行して、所望の式 (I) の化合物を提供した。

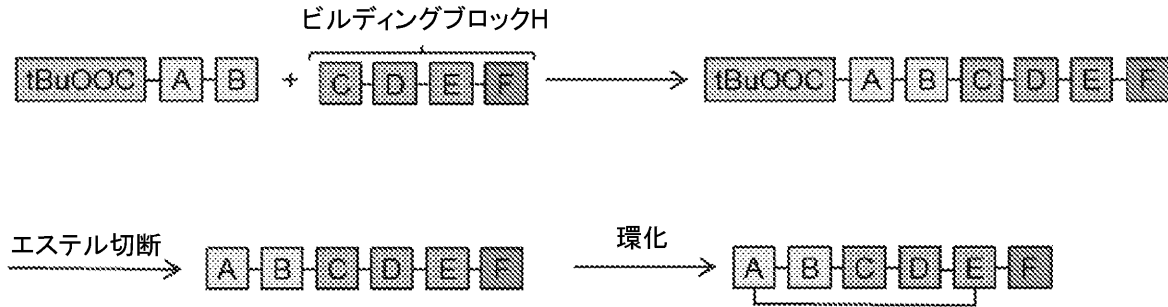
40

【0530】

方法 G :

50

【化 3 3】



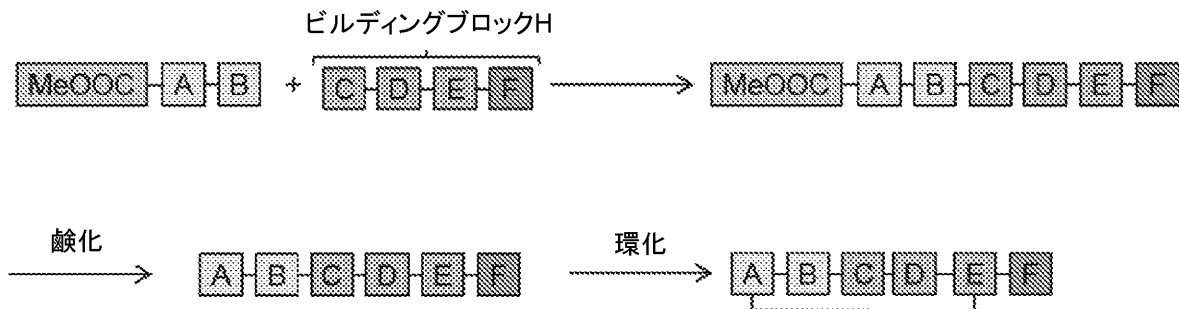
10

ビルディングHをtBu保護二量体A-BのC末端にカップリングした。酸によるエステルの切断と、続く方法Aに記載されるとおりの環化により、所望の式(I)の化合物を提供した。

【0531】

方法H:

【化 3 4】



20

ビルディングHをメチル保護二量体A-BのC末端にカップリングした。エステルの鹼化と、続く方法Aに記載されるとおりの環化により、所望の式(I)の化合物を提供した。

【0532】

30

方法A～Hでは、直鎖状ペプチドの構築並びに環化を含めたアミド形成に、種々のカップリング試薬、例えば、HATU、PyOxim、TBTU、DMT-MMを使用した。

【0533】

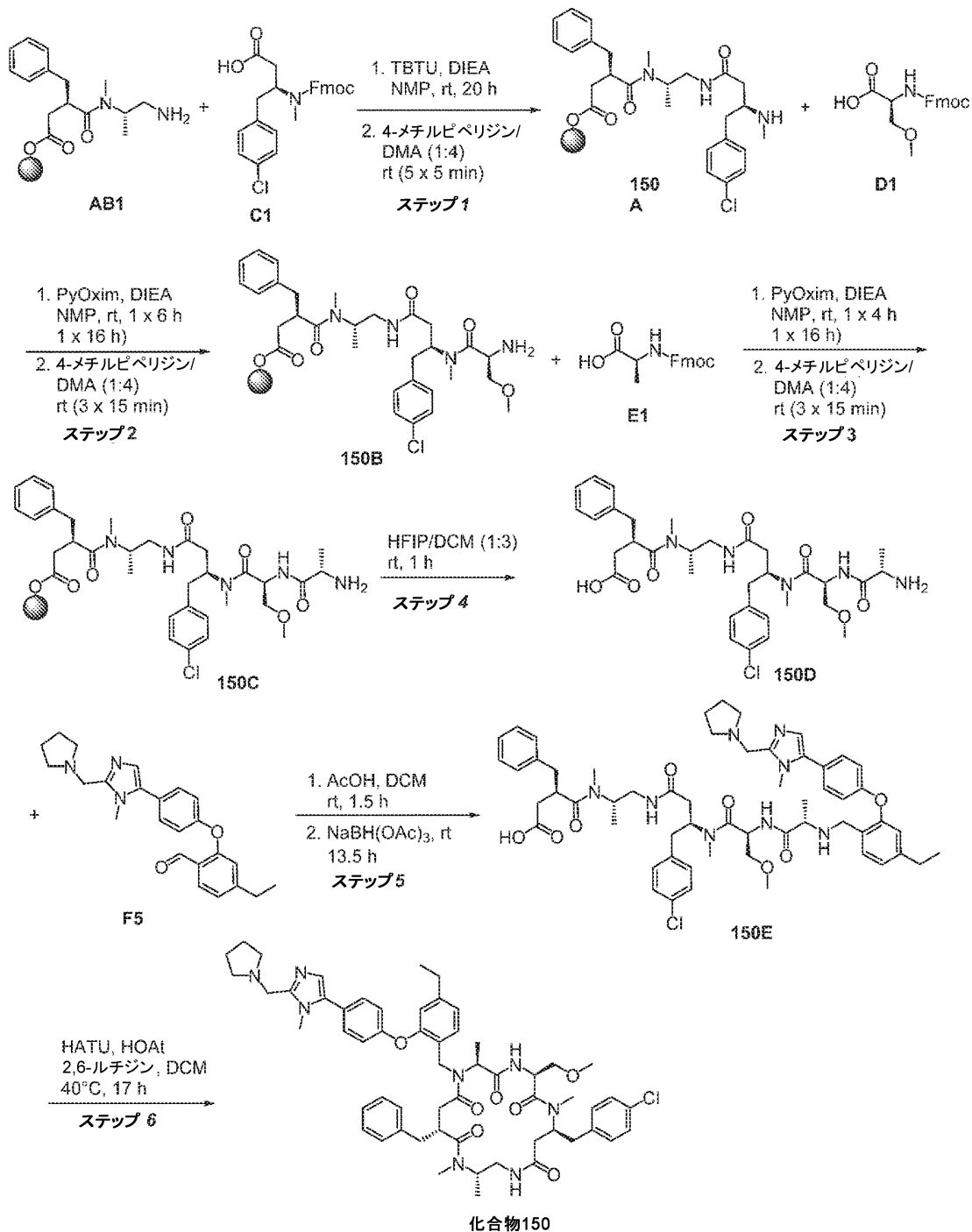
ビルディングブロックFによる還元的アルキル化には、様々な還元剤を使用した(例えば、 $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ 、 NaCNBH_3 及び NaBH_4)。場合によっては、 NaCNBH_3 は、加水分解のためにPd/C又はPtO₂による処理が必要なホウ素錯体の形成につながった。

【0534】

実施例2.1: 方法A-(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(4-エチル-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン塩酸塩(化合物150)の合成

40

【化 3 5】



ステップ 1. PS-(2-クロロトリチル)-(R)-3-ベンジル-4-((S)-1-((S)-4-(4-クロロフェニル)-3-(メチルアミノ)ブタンアミド)-プロパン-2-イル)-(メチル)アミノ-4-オキソブタノエート (150A)

ステップ 1-1. NMP (70 mL) 中の C1 (4.05 g、9.00 mmol)、TBTU (2.89 g、9.00 mmol) 及び DIEA (1.729 mL、9.90 mmol) の溶液を室温で 2 分間振盪し、次に NMP (3×) で洗浄しておいた AB1 (6.00 mmol) に加えた。得られた懸濁液を室温で 20 時間振盪し、次にろ過し、樹脂を DMA (3×) で洗浄した。カップリングのため、Ac₂O/ピリジン/DMA (1:1:8) (70 mL) を加え、得られた懸濁液を室温で 15 分間振盪した。樹脂を液切りし、

次にDMA (3×) で洗浄した。

【0535】

ステップ1-2. 4-メチルピペリジン/DMA (1:4) (5×70 mL、毎回室温で5分間振盪する) で繰り返し処理することにより、Fmoc脱保護を行った。切断溶液を回収し、紫外スペクトルによる樹脂の負荷量の決定に使用した。Fmoc除去後、樹脂をDMA (3×)、DCM (3×)、DMA (3×) 及びDCM (5×) で洗浄し、真空乾燥させて、150A (11.58 g; 5.532 mmol; 負荷量: 0.478 mmol/g) を提供した。

【0536】

ステップ2. PS-(2-クロロトリチル) (4S, 7S, 12S, 15R)-4-アミノ-15-ベンジル-7-(4-クロロベンジル)-6, 12, 13-トリメチル-5, 9, 14-トリオキソ-2-オキサ-6, 10, 13-トリアザヘプタデカン-17-オエート (150B)

ステップ2-1. NMP (55 mL) 中のFmoc-O-メチル-L-セリン (D1, 2.292 g, 6.72 mmol)、PyOxim (3.54 g, 6.72 mmol)、及びDIEA (2.346 mL, 13.43 mmol) の溶液を室温で2分間振盪し、次にNMP (3×) で洗浄しておいた150A (4.477 mmol) に加えた。得られた懸濁液を室温で6時間振盪し、次にろ過した。NMP (35 mL) 中のFmoc-O-メチル-L-セリン (D1) (1.528 g, 4.48 mmol)、PyOxim (2.361 g, 4.48 mmol) 及びDIEA (1.564 mL, 8.95 mmol) の溶液を室温で2分間攪拌し、次に樹脂に加えた。得られた懸濁液を室温で16時間振盪し、ろ過し、樹脂をDMA (3×) で洗浄した。カップリングのため、Ac₂O/ピリジン/DMA (1:1:8) (40 mL) を加え、得られた懸濁液を室温で15分間振盪した。樹脂を液切りし、次にDMA (3×) で洗浄した。

【0537】

ステップ2-2. 4-メチルピペリジン/DMA (1:4) (3×30 mL、毎回室温で15分間振盪する) で繰り返し処理することにより、Fmoc脱保護を行った。Fmoc除去後、樹脂をDMA (3×) 及びDCM (5×) で洗浄した。この生成物150B (約4.477 mmol) を次のステップに回した。

【0538】

ステップ3. PS-(2-クロロトリチル) (2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-2-アミノ-16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-7, 13, 14-トリメチル-3, 6, 10, 15-テトラオキソ-4, 7, 11, 14-テトラアザオクタデカン-18-オエート (150C)

ステップ3-1. NMP (120 mL) 中のFmoc-Ala-OH (E1) (4.18 g, 13.43 mmol)、PyOxim (7.08 g, 13.43 mmol)、及びDIEA (4.69 mL, 26.9 mmol) の溶液を室温で2分間振盪し、次にNMP (3×) で洗浄しておいた150B (4.477 mmol) に加えた。得られた懸濁液を室温で4時間振盪し、次にろ過した。NMP (120 mL) 中のFmoc-Ala-OH (E1) (4.18 g, 13.43 mmol)、PyOxim (7.08 g, 13.43 mmol) 及びDIEA (4.69 mL, 26.9 mmol) の溶液を室温で2分間攪拌し、次に樹脂に加えた。懸濁液を室温で16時間振盪し、ろ過し、樹脂をDMA (3×) で洗浄した。カップリングのため、Ac₂O/ピリジン/DMA (1:1:8) (30 mL) を加え、得られた懸濁液を室温で15分間振盪した。樹脂を液切りし、次にDMA (3×) で洗浄した。

【0539】

ステップ3-2. 4-メチルピペリジン/DMA (1:4) (3×30 mL、毎回室温で15分間振盪する) で繰り返し処理することにより、Fmoc脱保護を行った。Fmoc除去後に樹脂をDMA (3×) 及びDCM (5×) で洗浄した。この生成物150C (4.477 mmolと推定される) を次のステップに回した。

【0540】

ステップ4. (2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 2 - アミノ - 16 - ベンジル - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 7, 13, 14 - トリメチル - 3, 6, 10, 15 - テトラオキソ - 4, 7, 11, 14 - テトラアザオクタデカン - 18 - オイック酸 (150D)

150C (4.477 mmol) に HFIP / DCM (1:3) (130 mL) を加え、得られた懸濁液を室温で20分間振盪した。次にこの切断溶液をろ去して回収した (3×)。樹脂をDCM (2×) で洗浄し、洗浄溶液を回収した。合わせた切断及び洗浄溶液を真空中で濃縮乾固した。この粗製残渣を tBuOH / H₂O (4:1) から凍結乾燥して、150D (3.9 g、約4.477 mmol; 76%の所望の生成物を含有) を白色の固体として生じさせた。分析法12: t_R = 2.94分; [M+H]⁺ = 660.3

10

【0541】

ステップ5. (3S, 6S, 9S, 14S, 17R) - 17 - ベンジル - 9 - (4 - クロロベンジル) - 1 - (4 - エチル - 2 - (4 - (1 - メチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) フェニル) - 6 - (メトキシメチル) - 3, 8, 14, 15 - テトラメチル - 4, 7, 11, 16 - テトラオキソ - 2, 5, 8, 12, 15 - ペンタアザノナデカン - 19 - オイック酸トリフルオロ酢酸塩 (150E)

150D (130 mg、150 μmol、76%純度) 及び F5 (64.3 mg、165 μmol) を DCM (10 mL) と AcOH (0.034 mL、600 μmol) との混合物に溶解させて、得られた溶液を室温で1.5時間攪拌した。次に NaBH(OAc)₃ (159 mg、750 μmol) を加え、反応混合物を室温で13.5時間攪拌した。MeOH (1.5 mL) を加え、反応混合物を真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物を分取逆相HPLC (溶離液A: H₂O中0.1% TFA及び溶離液B: ACN) により精製した。純粋画分を合わせ、凍結乾燥して、150E (106.8 mg、77.7 μmol、52%収率) を白色の固体として得た。分析法10; t_R = 0.86分; [M+H]⁺ = 1033.7

20

【0542】

ステップ6. (2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16 - ベンジル - 8 - (4 - クロロベンジル) - 1 - (4 - エチル - 2 - (4 - (1 - メチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン塩酸塩 (化合物150)

DCM (100 mL) 中の150E (106.8 mg、77.7 μmol)、HATU (129 mg、0.339 mmol) 及びHOAt (17.28 mg、0.127 mmol) の溶液に2, 6 - ルチジン (0.296 mL、2.54 mmol) を加え、得られた混合物を40℃で17時間攪拌した。次にDCMの大部分を真空除去し、得られた残渣をEtOAc (70 mL) と5% NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) とに分配した。有機層を5% NaHCO₃ 水溶液 (3×10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、蒸発乾固させた。

30

40

【0543】

この粗製生成物を分取逆相HPLC (溶離液A: H₂O中0.1% TFA及び溶離液B: ACN) により精製した。純粋画分を合わせ、凍結乾燥して、生成物のTFA塩 (50 mg) を得た。TFA塩をEtOAc (30 mL) と5% NaHCO₃ 水溶液 (3 mL) とに分配した。有機層を5% NaHCO₃ 水溶液 (2×2 mL) 及びブライン (3 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、蒸発乾固させた。残渣をACN / H₂O (1:1) (20 mL) 及び1M HCl (0.13 mL) に溶解させて、次に凍結乾燥して、化合物150 (40.6 mg、0.037 mmol、47%収率) を白色の固体として得た。分析法9; t_R = 5.03分; [M+H]⁺ = 1015.5

【0544】

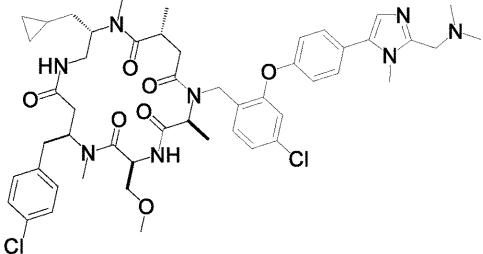
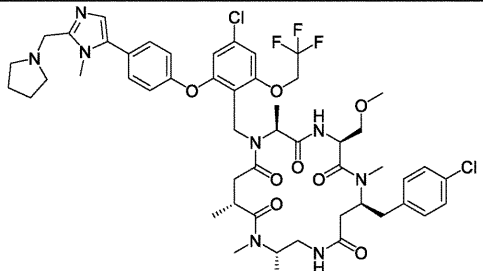
50

以下の表 1 に示す化合物及び中間体は、表 2 0、表 2 2、表 2 3、表 2 4、及び表 2 5 に示すそれぞれの中間体から、化合物 1 5 0（実施例 2．1）に用いた手順のとおりに調製した。

【 0 5 4 5 】

【表 3 4】

表 1:

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
5		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 7 $t_R = 1.05 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 959.7$
7		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 9 $t_R = 4.51 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1043.4$

【 0 5 4 6 】

10

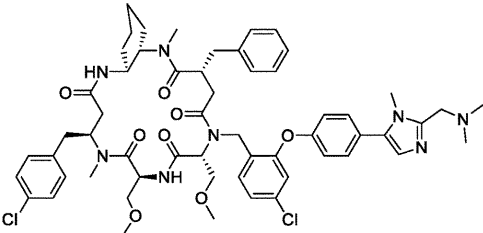
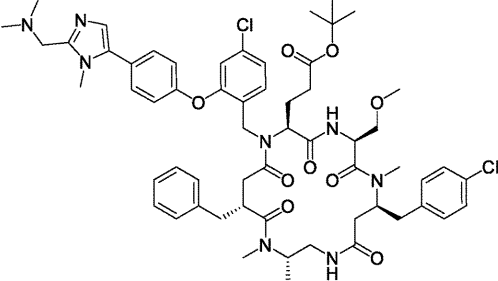
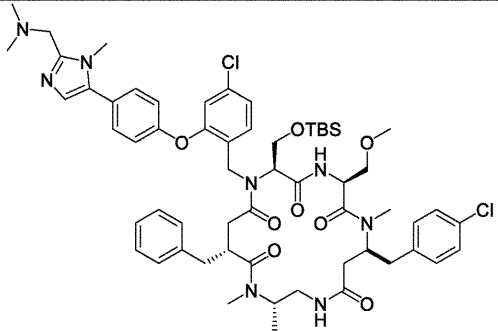
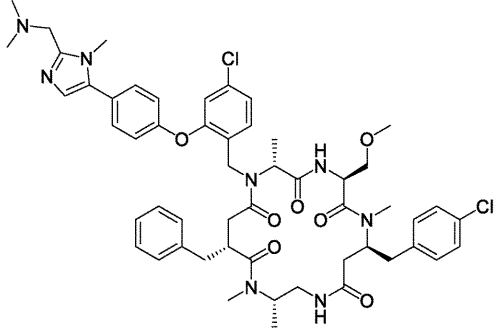
20

30

40

50

【表 3 5】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
8		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 3 $t_R = 1.12 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1065.48$
10		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 5 $t_R = 1.28 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1109.40$
11A		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 5 $t_R = 1.47 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1125.9$
12		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 7 $t_R = 0.98 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 995.5$

【0 5 4 7】

10

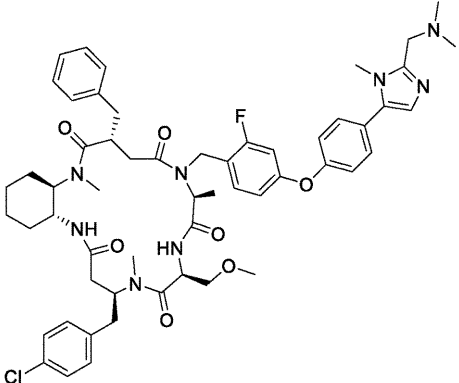
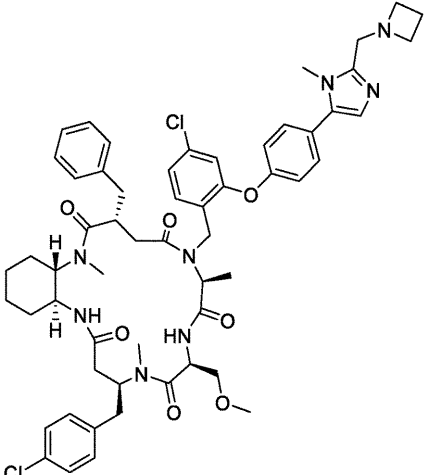
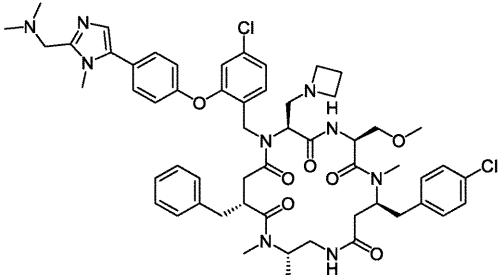
20

30

40

50

【表 3 6】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
15		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 3 $t_R = 1.07$ mins $[M+H]^+ = 1019.5$
16		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 7 $t_R = 1.04$ min $[M+H]^+ = 1049.3$
17		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 5 $t_R = 1.25$ min $[M+H]^+ = 1051.0$

【 0 5 4 8 】

10

20

30

40

50

【表 3 7】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
19		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 2 $t_R = 3.43 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1061.3$
22		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 9 $t_R = 4.77 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1057.4$
23		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 2 $t_R = 2.89 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1084.1$
25		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 9 $t_R = 4.95 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 995.4$

10

20

30

40

【 0 5 4 9 】

10

20

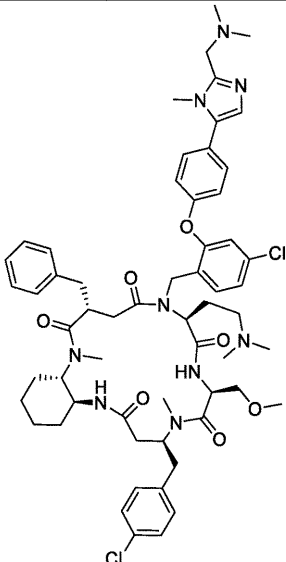
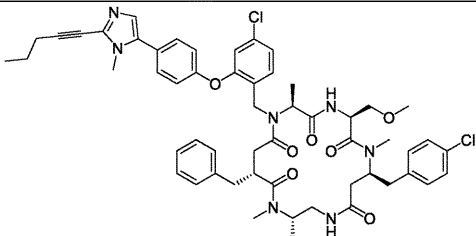
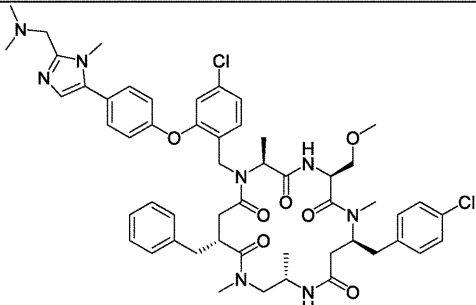
30

40

50

【 0 5 5 0 】

【表 3 9】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
29		化合物 150 (実施例 2.1)/ ポリマー結合 五量体を N 末 端 Boc 基と合 成した。HFIP で樹脂から切 断した後、 TFA 処理によ って Boc を除 去した。	分析法 3 $t_R = 0.89 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1091.5$
30		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 9 $t_R = 5.65 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1004.4$
32		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 7 $t_R = 1.00 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 995.4$

【 0 5 5 1 】

10

20

30

40

50

【表 40】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
34		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 13 $t_R = 4.40 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1039.4$
35		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 3 $t_R = 1.07 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1045.5$
36A		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 10 $t_R = 1.39 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1075.7$
40		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 4 $t_R = 2.12 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 974.9$

【 0 5 5 2 】

10

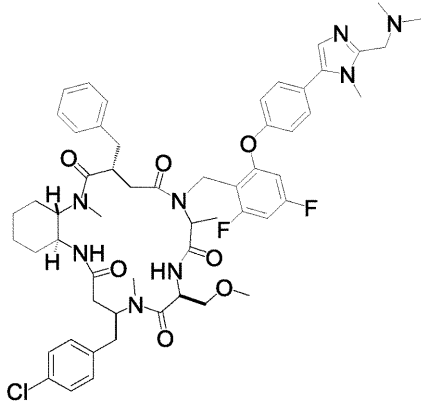
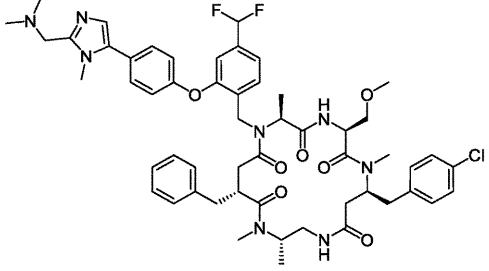
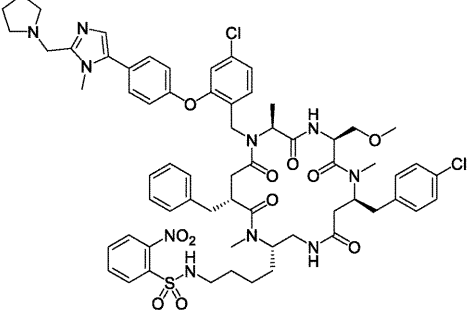
20

30

40

50

【表 4 1】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
41		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 7 $t_R = 0.97 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1037.4$
42		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 3 $t_R = 1.02 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1011.5$
43A		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 9 $t_R = 5.26 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1263.5$

【 0 5 5 3 】

10

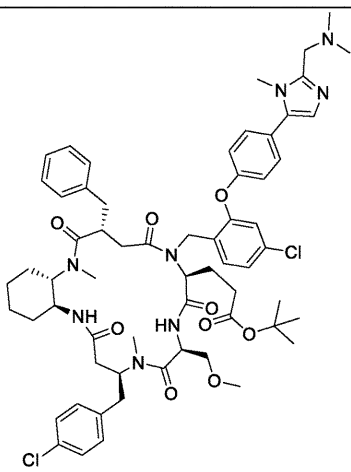
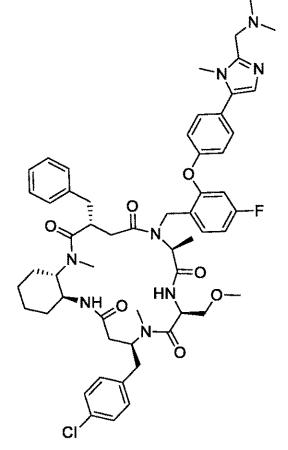
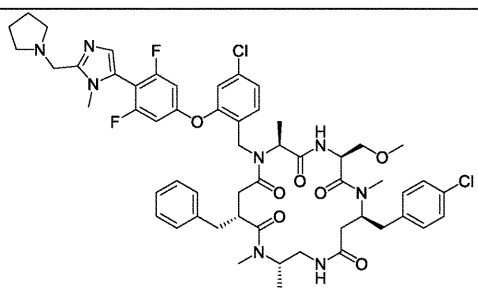
20

30

40

50

【表 4 2】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
46		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 6 $t_R = 2.61 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1149.5$
48		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 3 $t_R = 1.07 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1019.5$
51		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 10 $t_R = 1.05 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1057.5$

【 0 5 5 4 】

10

30

40

50

【 0 5 5 5 】

【表 4 4】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
62		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 7 $t_R = 0.95 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 951.3$
63		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 14 $t_R = 4.08 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1061.4$
64		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 6 $t_R = 2.02 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 959.4$
67		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 9 $t_R = 4.77 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1057.4$

【 0 5 5 6 】

10

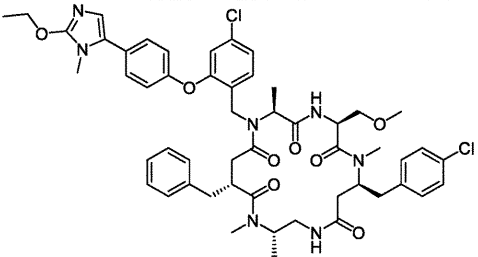
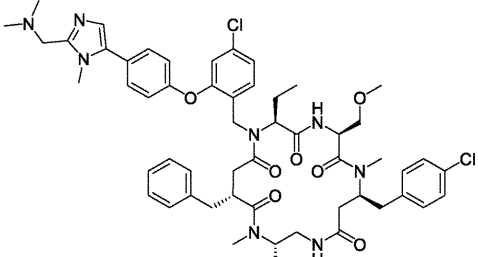
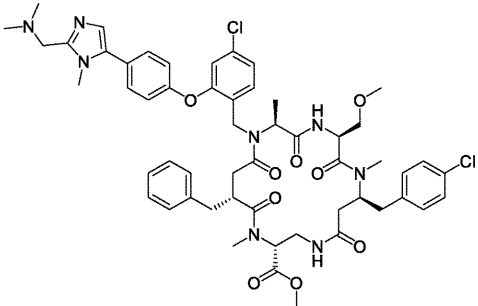
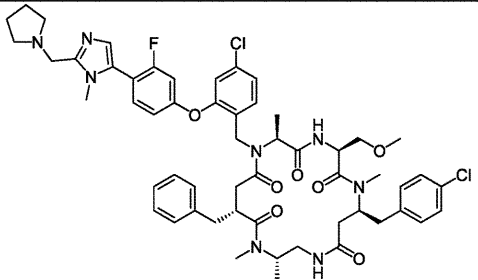
20

30

40

50

【表 4 5】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
68		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 4 $t_R = 2.43 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 982.4$
70		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 6 $t_R = 2.28 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1009.5$
71		化合物 150 (実施例 2.1)/ PS-2-クロロトリチルクロリド への Fmoc 保護 K1 三量体 (実施例 15.1 参照)の負荷と 続く Fmoc 除去により合成した ABC 三量体 K1 から出 発。	分析法 4 $t_R = 2.09 \text{ min}$ $[M+2H]^{2+} = 520.3$
72		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 13 $t_R = 4.46 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1039.5$

【 0 5 5 7 】

10

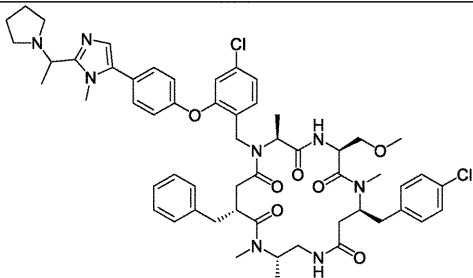
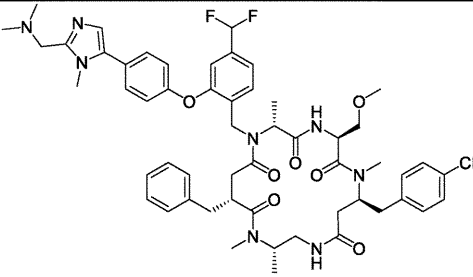
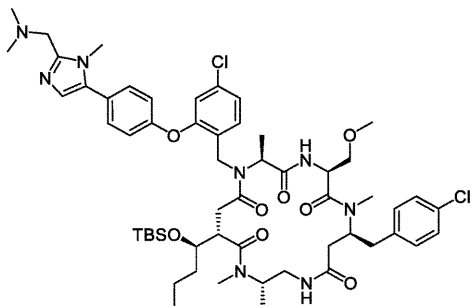
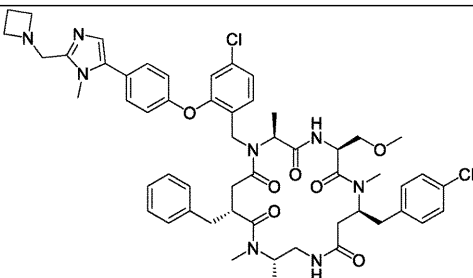
20

30

40

50

【表 4 6】

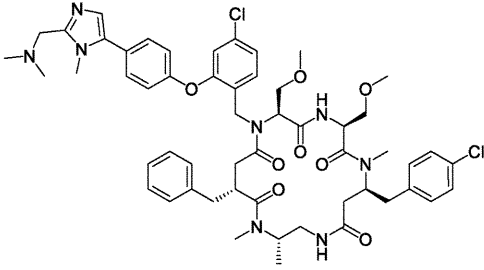
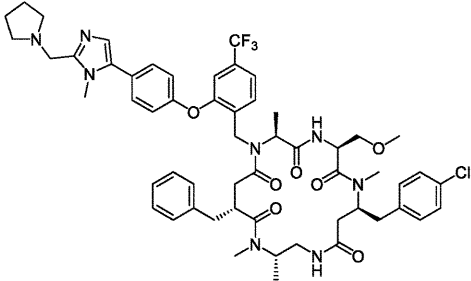
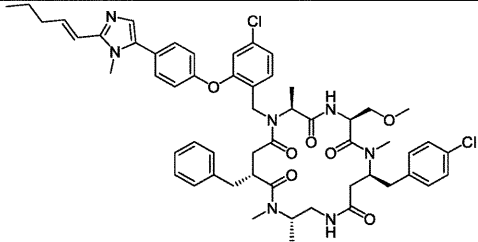
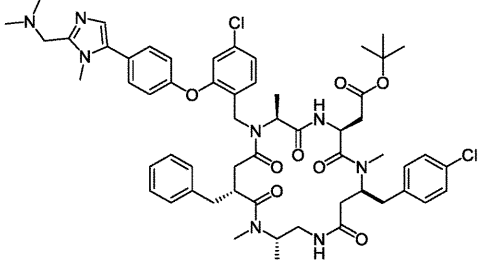
化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
73		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 9 $t_R = 5.06 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1035.5$
74		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 3 $t_R = 1.00 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1011.5$
75A		PS-AB1 は Fmoc 保護 CDE 三量体 J1(実施例 14.1 を参照)と カップリング し、残りのステ ップは化合物 150 (実施例 2.1)に用いた 手順のとおり 実施した	分析法 2 $t_R = 3.62 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1091.4$
76		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 2 $t_R = 2.80 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1007.5$

【 0 5 5 8 】

40

50

【表 4 7】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
78		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 6 $t_R = 2.24 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1025.5$
80		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 9 $t_R = 4.79 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1055.5$
81		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 9 $t_R = 5.26 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1006.4$
82A		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 6 $t_R = 2.37 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1065.5$

【 0 5 5 9 】

10

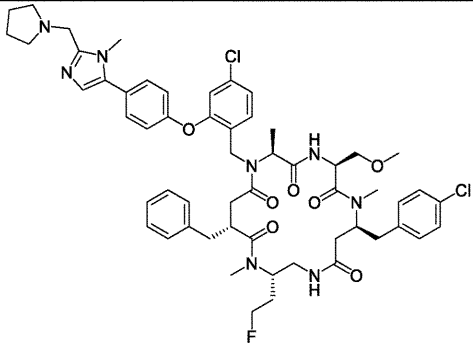
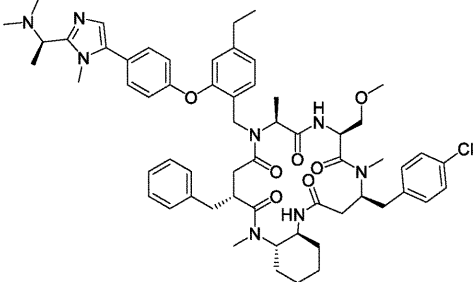
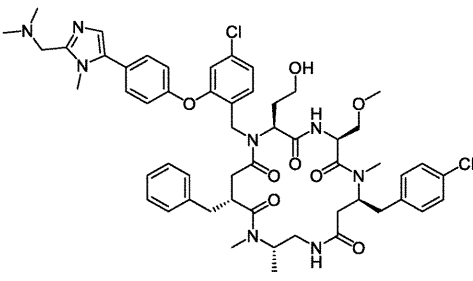
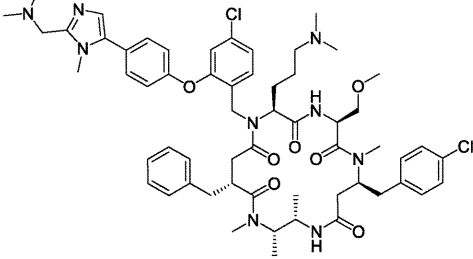
20

30

40

50

【表 4 8】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
83		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 9 $t_R = 4.81 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1053.4$
85		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 4 $t_R = 2.27 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1043.7$
87		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 2 $t_R = 2.90 \text{ min}$ $[M+2H]^{2+} = 513.3$
90		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 3 $t_R = 0.87 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1080.5$

【0 5 6 0】

10

20

30

40

50

【表 4 9】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
92		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 3 $t_R = 1.31 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 996.4$
96		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 7 $t_R = 1.04 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1038.5$
97		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 9 $t_R = 4.98 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1071.4$
102		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 7 $t_R = 1.03 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 989.5$

【 0 5 6 1 】

10

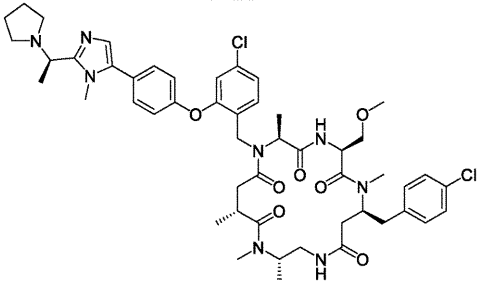
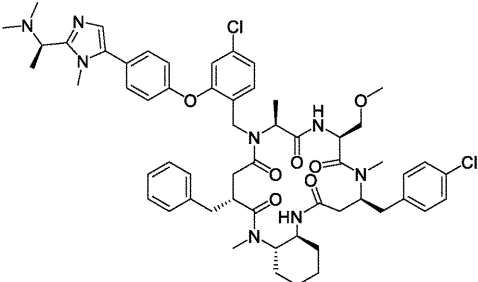
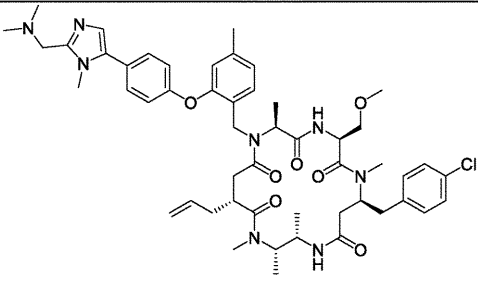
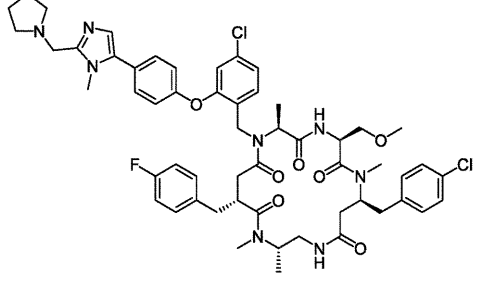
20

30

40

50

【表 5 0】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
103		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 2 $t_R = 2.85 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 959.6$
104		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 2 $t_R = 3.11 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1049.8$
107		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 7 $t_R = 1.00 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 939.0$
108		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 9 $t_R = 4.74 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1039.4$

【0 5 6 2】

10

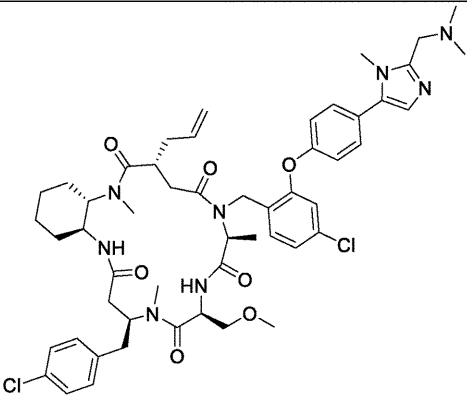
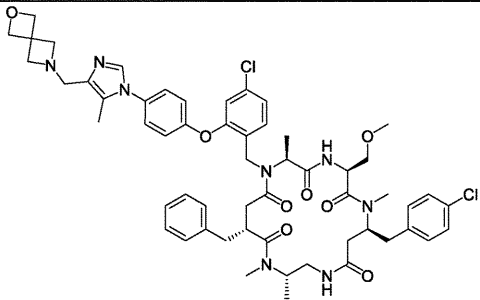
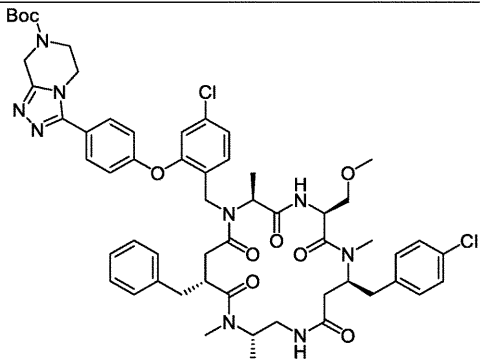
20

30

40

50

【表 5 1】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
110		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 7 $t_R = 1.06 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 984.7$
112		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 3 $t_R = 1.03 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1049.5$
114A		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 10 $t_R = 1.25 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1080.7$

【 0 5 6 3 】

10

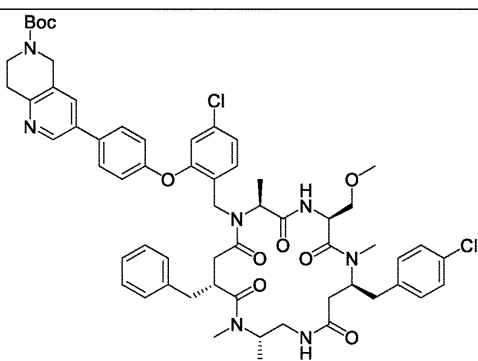
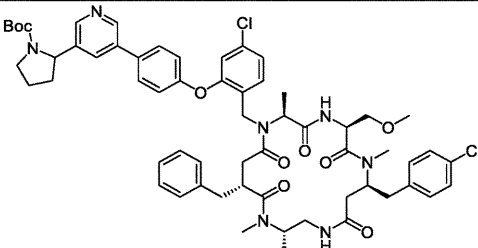
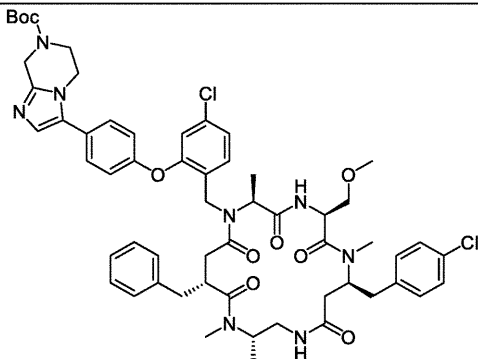
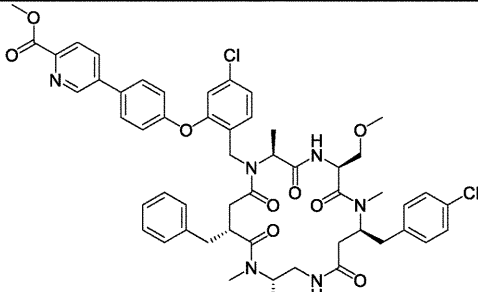
20

30

40

50

【表 5 2】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
115A		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 10 $t_R = 1.43 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1090.7$
119A		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 10 $t_R = 1.41 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1104.6$
121A		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 10 $t_R = 1.26 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1079.6$
122A		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 10 $t_R = 1.31 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 993.8$

【 0 5 6 4 】

10

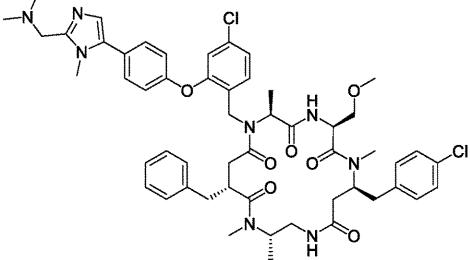
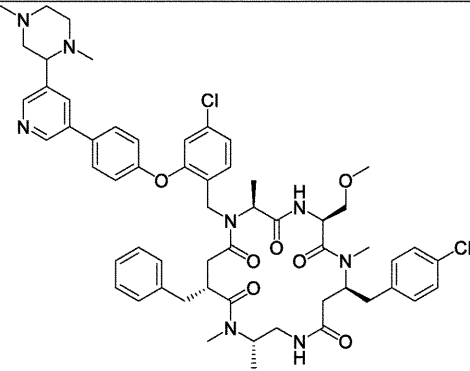
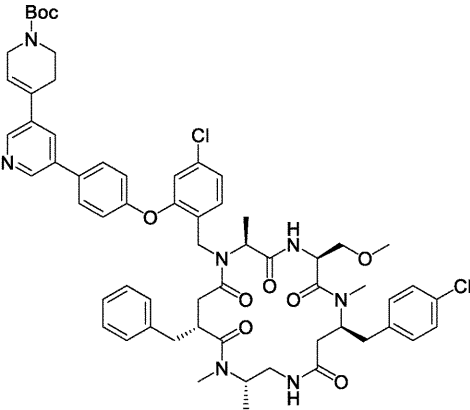
20

30

40

50

【表 5 3】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
126		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 13 $t_R = 4.30 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 995.4$
135		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 13 $t_R = 4.28 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1047.6$
136A		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 10 $t_R = 1.47 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1116.7$

【 0 5 6 5 】

10

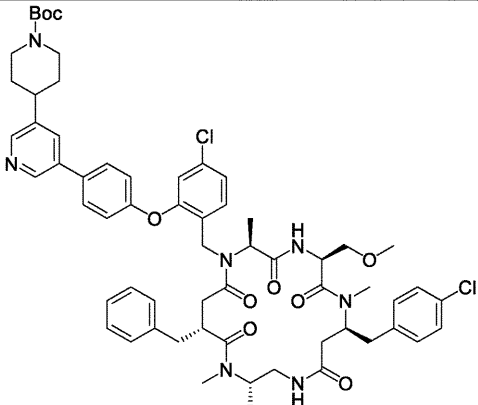
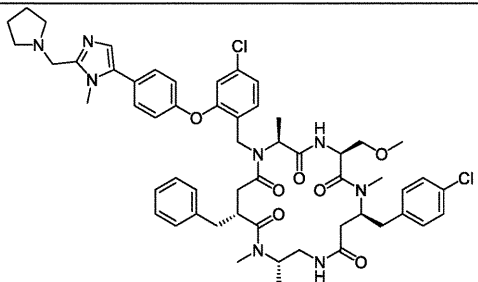
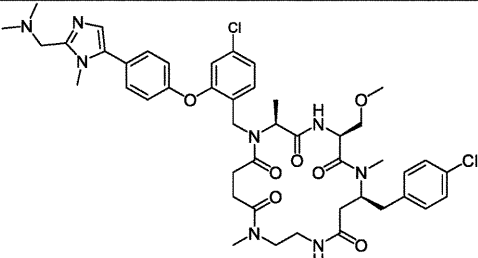
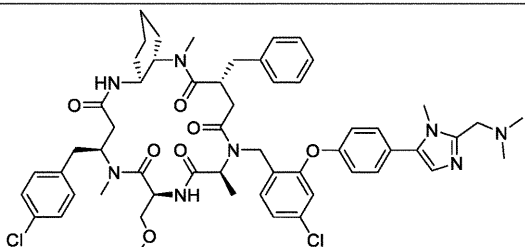
20

30

40

50

【表 5 4】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
137A		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 10 $t_R = 1.47 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1118.7$
138		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 13 $t_R = 4.34 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1021.5$
141		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 7 $t_R = 0.93 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 891.4$
145		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 6 $t_R = 2.31 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1035.5$

【 0 5 6 6 】

10

20

30

40

50

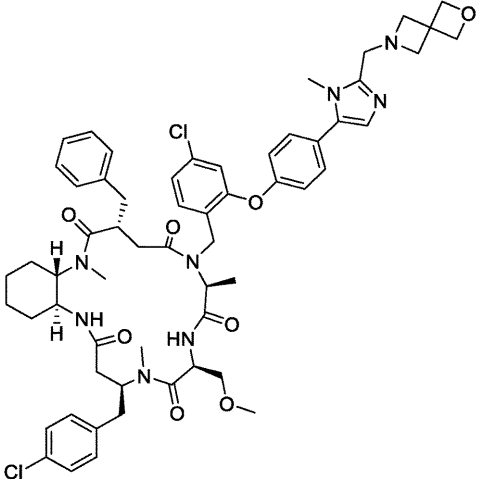
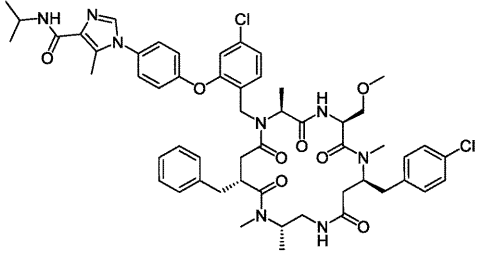
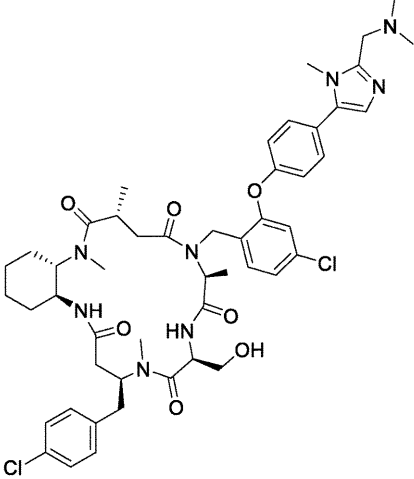
10

20

30

40

【表 5 6】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
157		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 4 $t_R = 2.13 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1089.9$
163		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 4 $t_R = 2.91 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1023.2$
164		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 6 $t_R = 2.09 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 945.4$

【 0 5 6 8 】

10

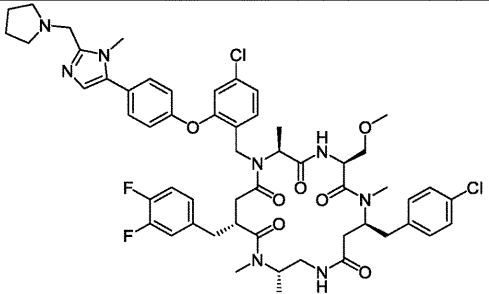
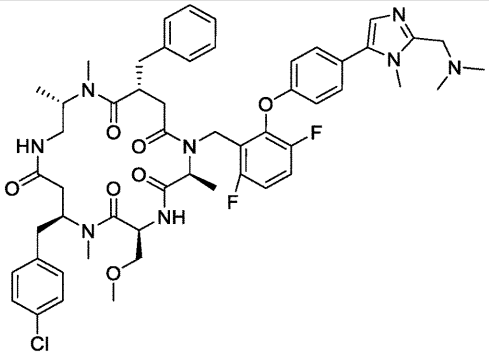
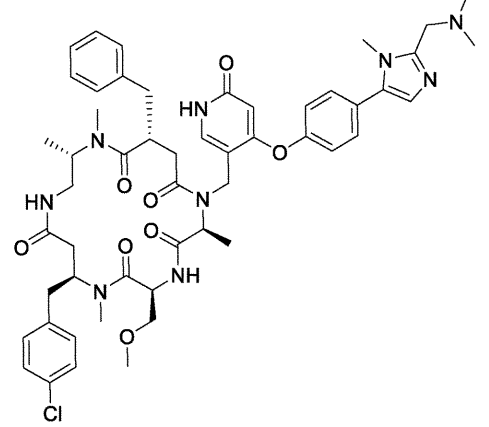
20

30

40

50

【表 5 7】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
165		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 9 $t_R = 4.73 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1057.4$
166		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 7 $t_R = 1.00 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 997.4$
168		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 2 $t_R = 2.17 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 978.4$

【 0 5 6 9 】

10

20

30

40

50

10

20

30

40

【 0 5 7 0 】

【表 5 9】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
188		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 4 $t_R = 2.53 \text{ min}$ $[M+2H]^{2+} = 513.0$
189		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 2 $t_R = 2.63 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1049.7$
190		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 9 $t_R = 3.70 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1078.5$
194		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 6 $t_R = 2.39 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1021.5$

【 0 5 7 1 】

10

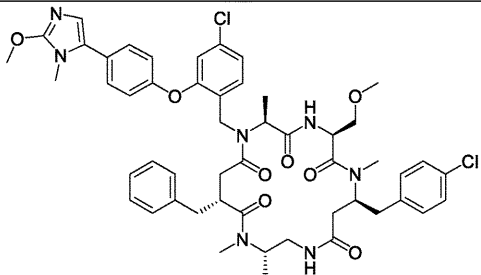
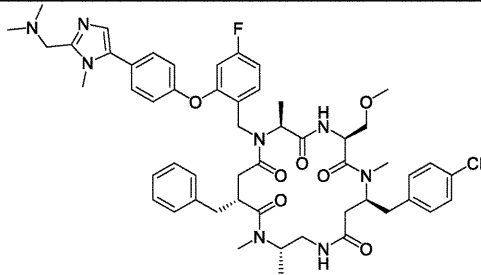
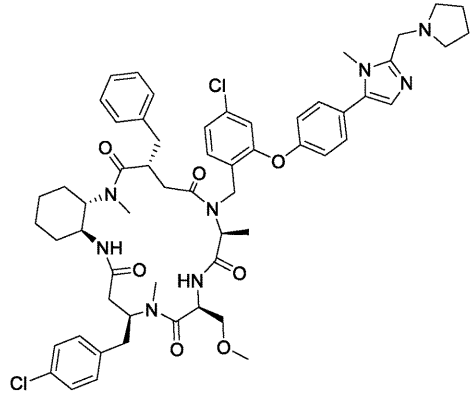
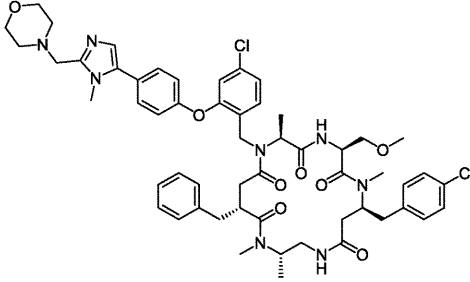
20

30

40

50

【表 6 0】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
197		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 3 $t_R = 1.28 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 968.4$
199		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 3 $t_R = 1.02 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 979.4$
203		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 3 $t_R = 1.10 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1061.5$
205		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 9 $t_R = 4.83 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1037.4$

【 0 5 7 2 】

10

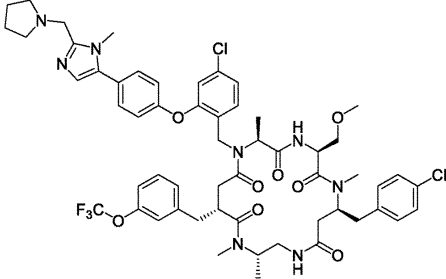
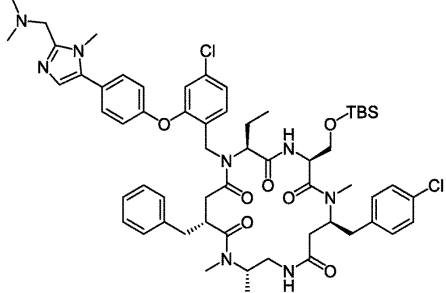
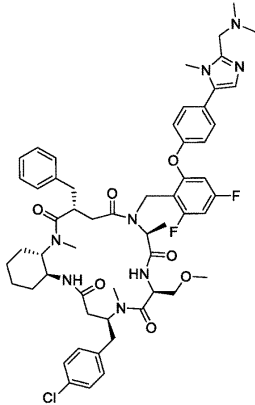
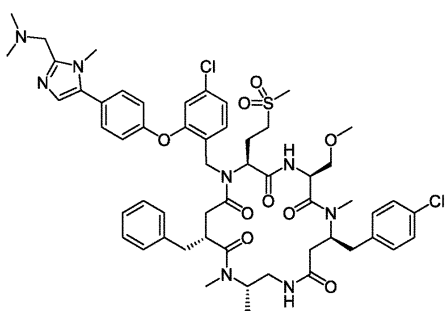
20

30

40

50

【表 6 1】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
206		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 9 $t_R = 5.13 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1105.4$
207A		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 5 $t_R = 1.22 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1109.6$
208		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 3 $t_R = 1.07 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1037.5$
211		化合物 150 (実施例 2.1)/ N 末端 Boc 基と合成した ポリマー結合 五量体。HFIP を用いて樹脂 から切断した 後、TFA 処理 によって Boc を除去した。	分析法 4 $t_R = 2.00 \text{ min}$ $[M-H]^- = 1085.8$

【 0 5 7 3 】

【表 6 2】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
216		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 9 $t_R = 5.06 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1035.5$
220A		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 10 $t_R = 1.36 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1151.7$
221		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 7 $t_R = 0.89 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1022.7$
222		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 6 $t_R = 2.31 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 998.4$
225		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 2 $t_R = 3.14 \text{ min}$ $[M+2H]^{2+} = 540.7$

【 0 5 7 4 】

10

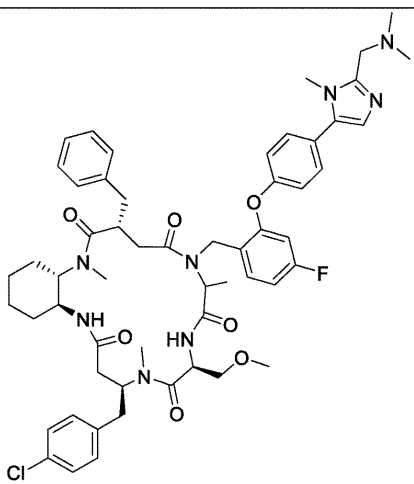
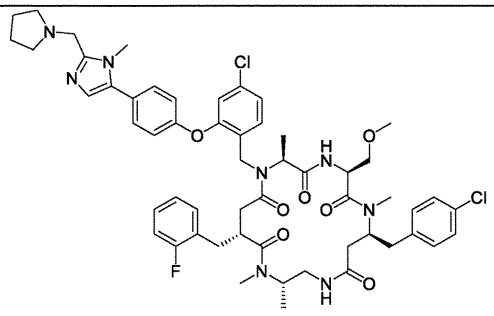
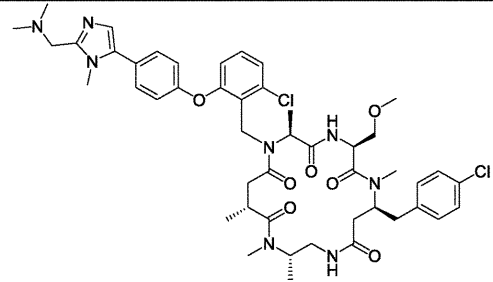
20

30

40

50

【表 6 3】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
228		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 7 $t_R = 1.03 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1019.4$
229		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 9 $t_R = 4.74 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1039.4$
230		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 7 $t_R = 1.04 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 919.0$

【 0 5 7 5 】

10

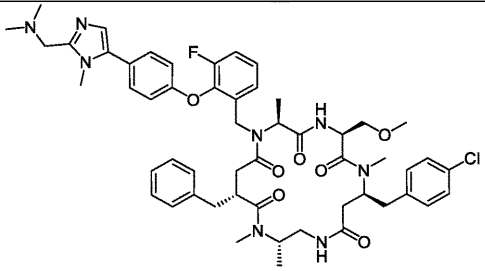
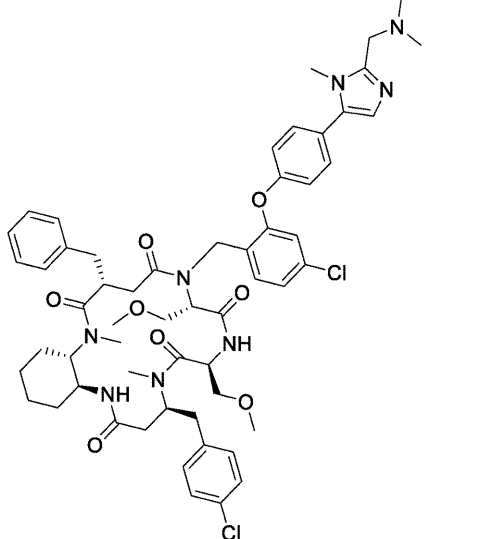
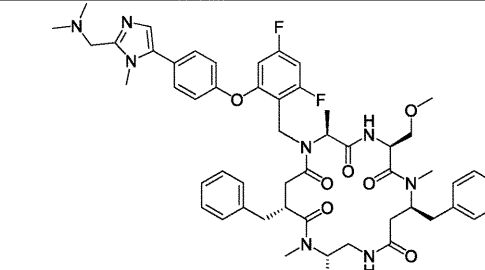
20

30

40

50

【表 6 4】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
232		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 7 $t_R = 0.99 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 979.4$
234		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 3 $t_R = 1.12 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1065.5$
236		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 7 $t_R = 0.96 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 997.8$

【 0 5 7 6 】

10

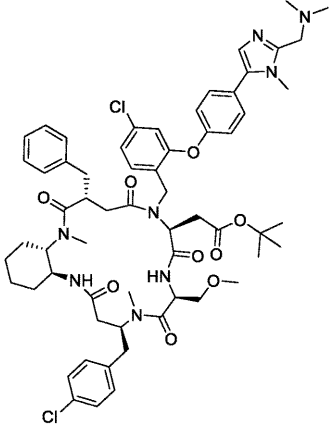
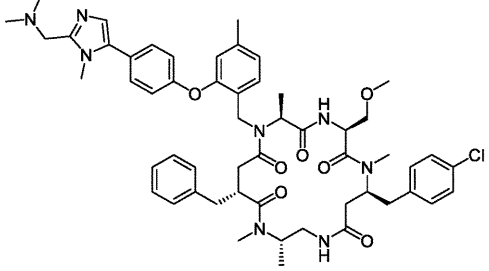
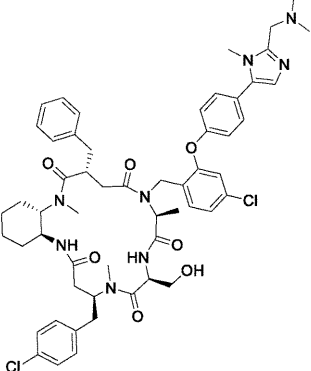
20

30

40

50

【表 6 5】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
237		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 6 $t_R = 2.55 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1135.5$
240		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 7 $t_R = 1.02 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 975.4$
243		化合物 150 (実施例 2.1)/ 五量体合成に は TBS 保護 セリン D11 を 使用した。 TBS 基は酸性 条件下で精製 中に除去し た。	分析法 6 $t_R = 2.32 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1021.5$

【 0 5 7 7 】

10

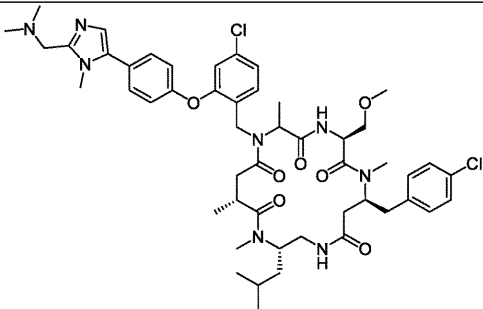
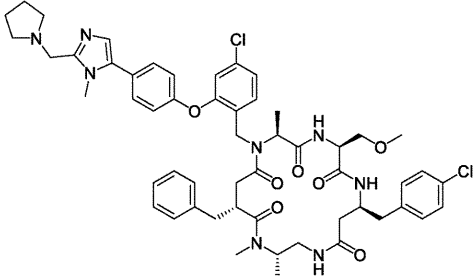
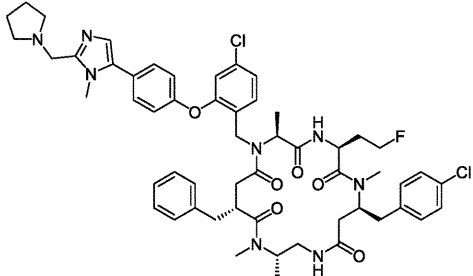
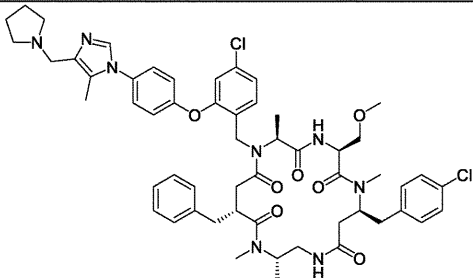
20

30

40

50

【表 6 6】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
255		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 7 $t_R = 1.06 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 961.3$
256		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 9 $t_R = 4.88 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1007.4$
257		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 9 $t_R = 4.70 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1023.4$
259		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 5 $t_R = 1.26 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1022.0$

【0 5 7 8】

10

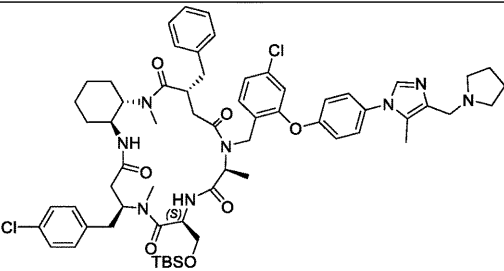
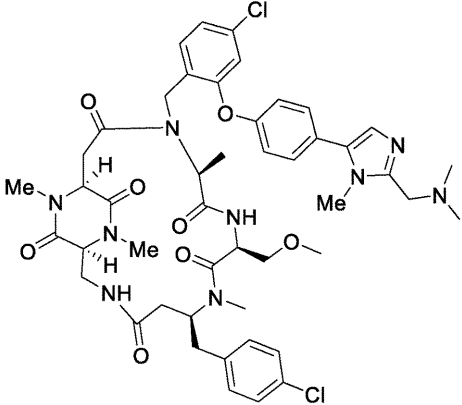
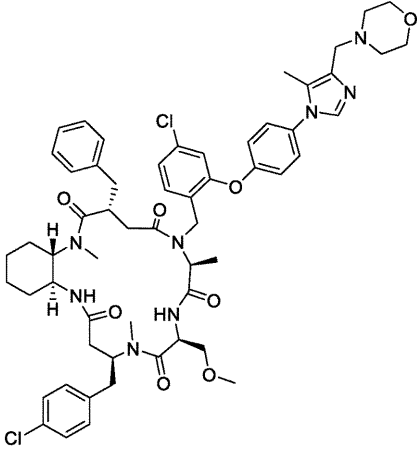
20

30

40

50

【表 6 7】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
260A		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 5 $t_R = 1.67 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1160.6$
262		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 4 $t_R = 1.73 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 946.3$
266		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 4 $t_R = 2.18 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1077.5$

【0 5 7 9】

10

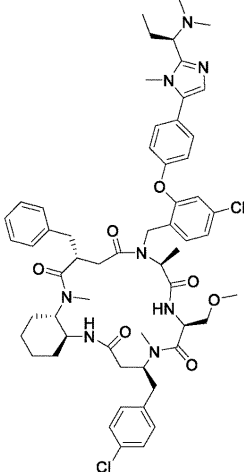
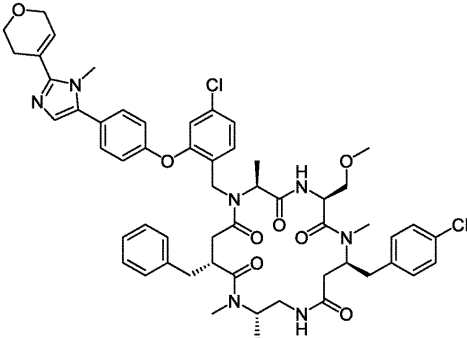
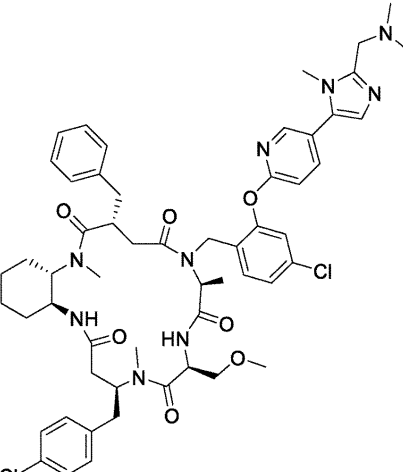
20

30

40

50

【表 6 8】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
268		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 2 $t_R = 3.12 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1064.2$
271		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 9 $t_R = 5.05 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1020.4$
273		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 5 $t_R = 1.18 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1036.5$

【 0 5 8 0 】

10

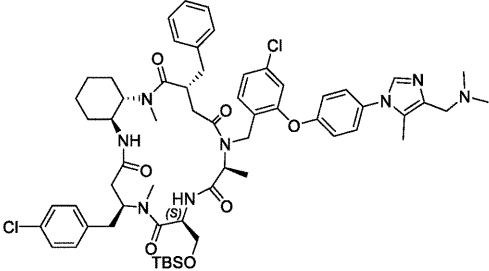
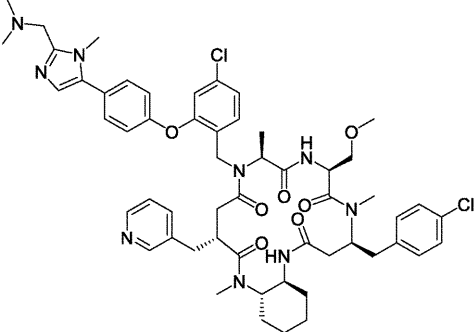
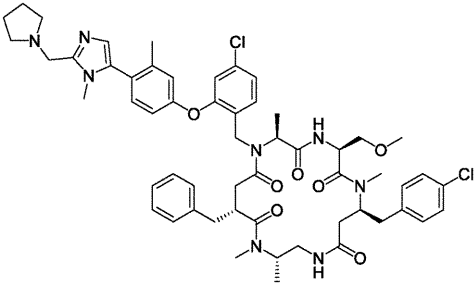
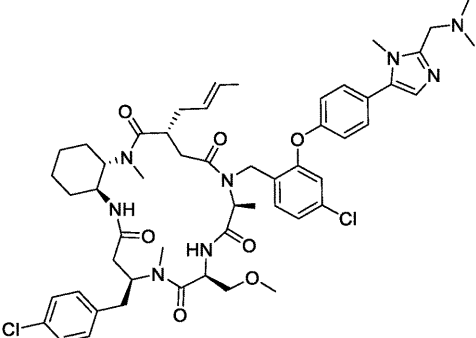
20

30

40

50

【表 6 9】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
278A		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 5 $t_R = 1.49 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1135.4$
280		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 14 $t_R = 3.49 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1036.5$
281		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 13 $t_R = 4.43 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1035.5$
286		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 7 $t_R = 1.04 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 999.6$

【 0 5 8 1 】

10

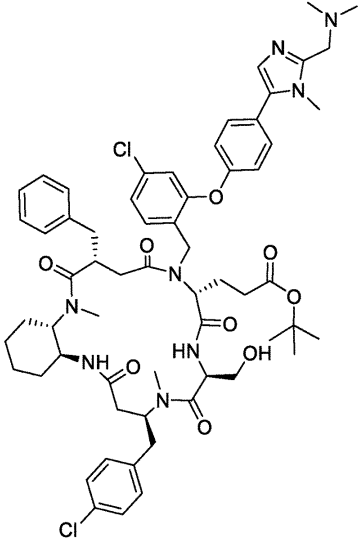
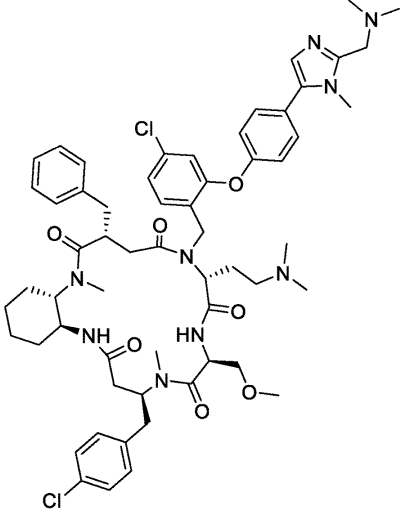
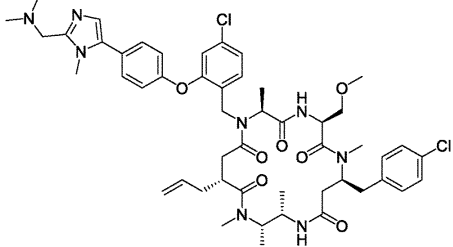
20

30

40

50

【表 7 0】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
287		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 3 $t_R = 1.14 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1135.5$
288		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 7 $t_R = 0.82 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1091.6$
289		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 7 $t_R = 0.96 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 959.3$

【 0 5 8 2 】

10

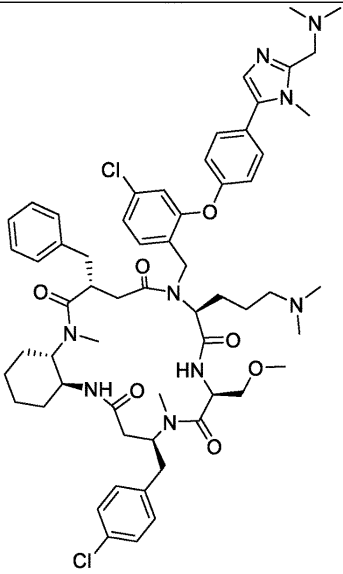
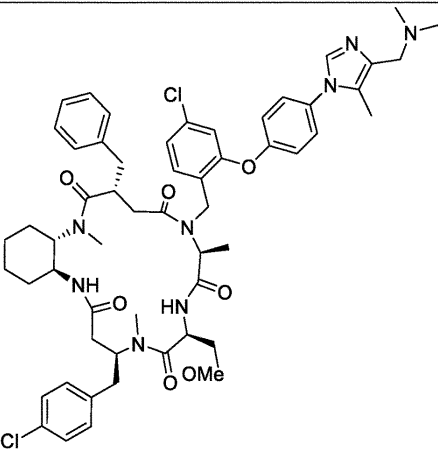
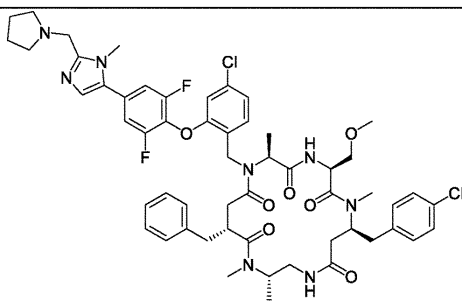
20

30

40

50

【表 7 1】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
291		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 3 $t_R = 0.90 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1106.5$
292		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 3 $t_R = 1.10 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1035.5$
298		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 13 $t_R = 4.43 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1057.4$

【 0 5 8 3 】

10

20

30

40

50

10

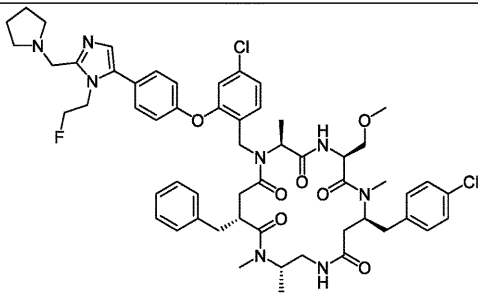
20

30

40

50

【表 7 3】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
303		化合物 150 (実施例 2.1)	分析法 13 $t_R = 4.50 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1053.4$

10

【 0 5 8 5 】

実施例 2. 2 : 方法 B - (2 S , 5 S , 8 S , 1 3 S , 1 6 R) - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (エトキシメチル) - 2 , 7 , 1 3 , 1 4 , 1 6 - ペンタメチル - 1 , 4 , 7 , 1 1 , 1 4 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3 , 6 , 1 0 , 1 5 , 1 8 - ペンタオング酸塩 (化合物 5 3) の合成

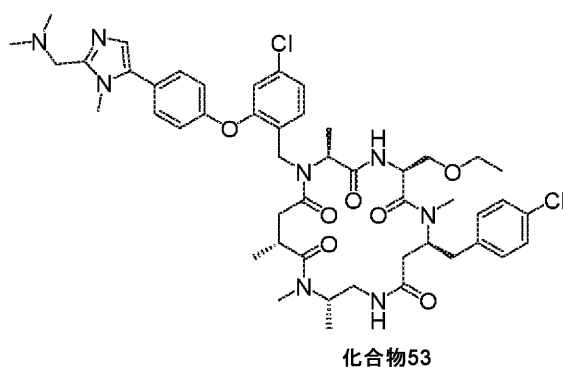
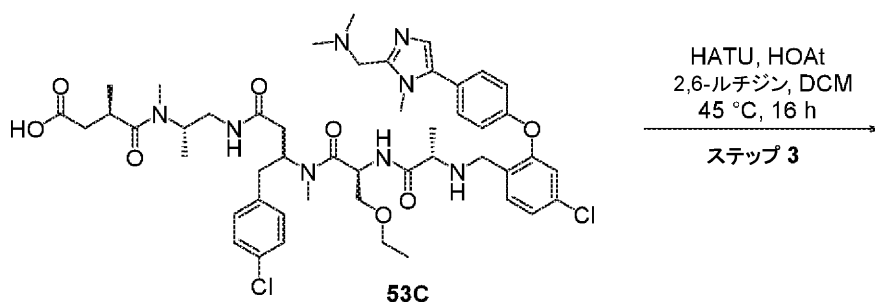
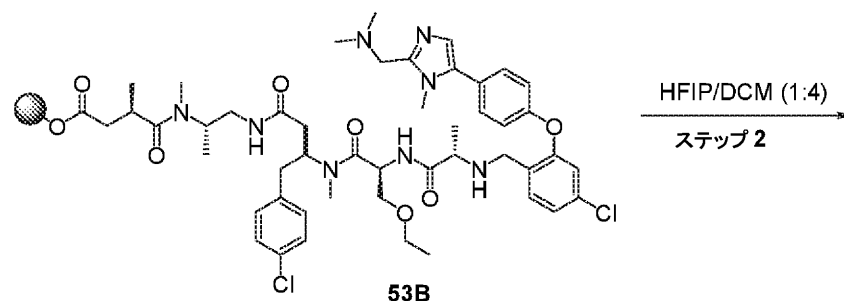
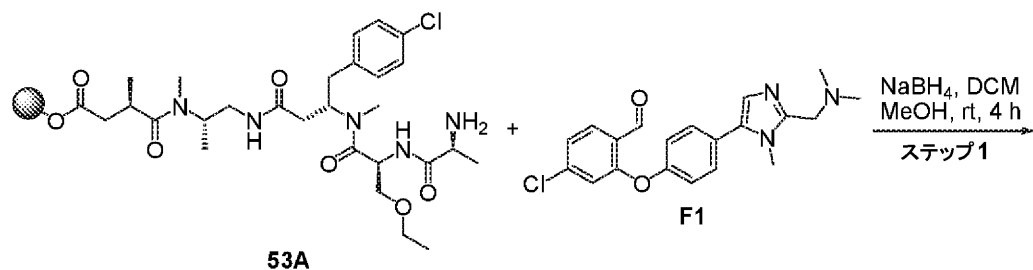
20

30

40

50

【化 3 6】



ステップ 1. PS-2-クロロトリチル (3S, 6S, 9S, 14S, 17R)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)フェニル-9-(4-クロロベンジル)-6-(エトキシメチル)-3, 8, 14, 15, 17-ペンタメチル-4, 7, 11, 16-テトラオキソ-2, 5, 8, 12, 15-ペンタアザノナデカン-19-オエト (53B)

樹脂 53A (0.500 g、0.2 mmol) (実施例 2.1 の化合物 150C に用いた手順のとおりに調製した) を DMF (4 mL) 中の中間体 F1 (0.222 g、0.600 mmol) に加えた。得られた混合物を室温で一晩振盪し、次にろ過し、DMF (無水、4 × 10 mL) 及び DCM (無水、5 × 10 mL) で洗浄した。乾燥させた樹脂に、DCM/MeOH (75/25) (4 mL)、続いて水素化ホウ素ナトリウム (0.091 g、2.400 mmol) を加えた。次にこの反応混合物を 4 時間にわたって弱く攪拌し

ろ過し、DMF (3×10 mL) 及び DCM (3×10 mL) で洗浄した。樹脂を真空下で乾燥させて 53B (500 mg、粗製) を生じさせ、これを精製なしに次のステップに回した。

【0586】

ステップ 2. (3S, 6S, 9S, 14S, 17R) - 1 - (4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)フェニル)-9-(4-クロロベンジル)-6-(エトキシメチル)-3, 8, 14, 15, 17-ペンタメチル-4, 7, 11, 16-テトラオキソ-2, 5, 8, 12, 15-ペンタアザノナデカン-19-オイック酸塩酸塩 (53C)

TFA/TIPS/H₂O (95:2.5:2.5, 5 mL) をフリット付きシリンジ内の樹脂 53B (500 mg、0.2 mmol) に加え、室温で 2 時間振盪した。この反応混合物をろ過し、ろ液を冷 Et₂O/ヘプタン (1:1, 40 mL フアルコンチューブ) に注ぎ入れ、氷浴中に 10 分間静置させておいた。沈殿が認められたところで、チューブを 0℃において 3000 rpm で 5 分間遠心した。チューブの底に白色の固体が集まり、エーテル/ヘプタンを注ぎ出し、チューブに新鮮な冷エーテルを加えた。白色の固体をヘラで碎き、再び遠心した。このプロセスを合計 4 回繰り返した。次に白色の固体を THF に溶解し、ジオキサン中 4M HCl (2 mL, 8.00 mmol) を加えて得られた混合物を室温で 2 時間攪拌することにより HCl 塩に変換した。得られた混濁した沈殿物をエーテルで希釈し、0℃において 3000 rpm で 5 分間遠心した。チューブの底に白色の固体が集まり、エーテルを注ぎ出し、チューブに新鮮なエーテルを加えた。次に白色の固体をヘラで碎き、懸濁液を再び遠心した。次に白色の固体を真空下に室温で 1 時間放置して乾燥させることにより、53C (130 mg、63%) を HCl 塩として生じさせた。分析法 1; t_R = 0.99 分; [M+H]⁺ = 951.8

10

20

【0587】

ステップ 3. (2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 1 - (4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(エトキシメチル)-2, 7, 13, 14, 16-ペンタメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオンギ酸塩 (化合物 53)

DCM (100 mL) に溶解させた 53C (130 mg、0.127 mmol) に、HATU (193 mg、0.507 mmol)、2, 6-ルチジン (0.443 mL, 3.81 mmol) 及び HOAt (25.9 mg, 0.190 mmol) を加え、得られた混合物を 45℃で 16 時間攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、残渣を EtOAc (50 mL) と 5% NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) とに分配した。有機層を 5% NaHCO₃ 水溶液 (2×10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮した。入手された明るいベージュ色の油を逆相クロマトグラフィー (ACN/H₂O, 0.1% ギ酸含有で溶出) によって精製して、化合物 53 (13 mg, 9%) のギ酸塩を白色の固体として得た。分析法 7; t_R = 1.01 分; [M+H]⁺ = 933.6

30

【0588】

表 2 に示す化合物は、表 20、表 22、表 23、表 24、及び表 25 に示すそれぞれの中間体から、化合物 53 (実施例 2.2) に用いた手順のとおり調製した。

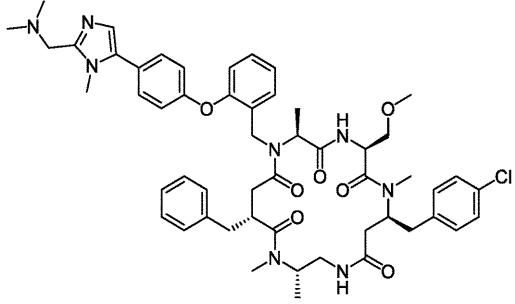
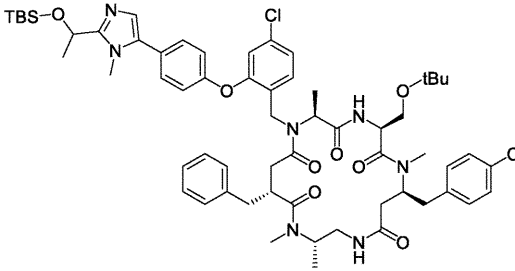
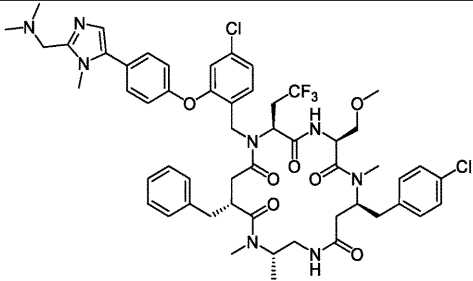
40

【0589】

50

【表 7 4】

表 2:

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
9		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 4 $t_R = 1.93$ min $[M+H]^+ = 961.8$
21A		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 5 $t_R = 1.76$ min $[M-H]^- = 1136.4$
37		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 6 $t_R = 2.41$ min $[M+H]^+ = 1063.4$

【 0 5 9 0 】

30

40

50

【表 7 5】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
39		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 4 $t_R = 2.04$ min $[M+H]^+ = 1042.9$
49		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 7 $t_R = 0.98$ min $[M+H]^+ = 1015.8$
50		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 6 $t_R = 2.30$ min $[M+H]^+ = 1009.5$
66A		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 8 $t_R = 1.62$ min $[M+H]^+ = 971.5$

【 0 5 9 1 】

10

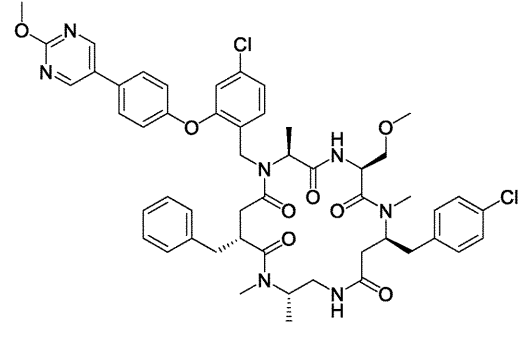
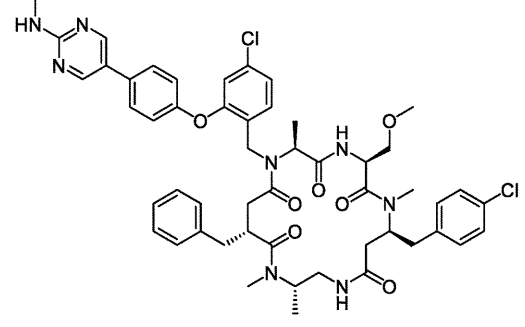
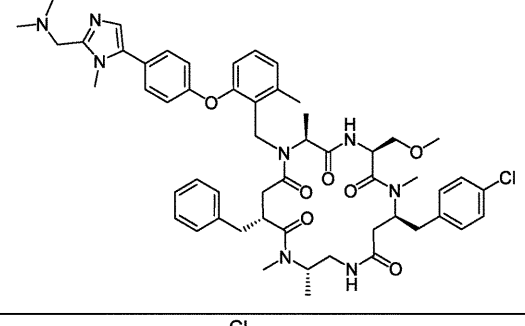
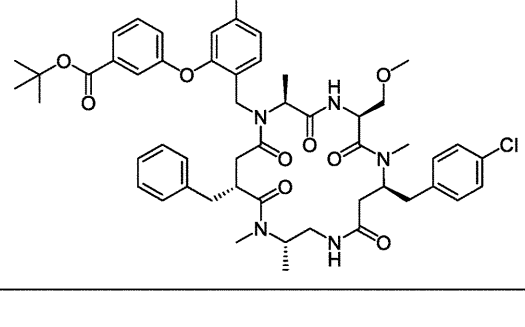
20

30

40

50

【表 7 6】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
69		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 6 $t_R = 3.08$ min $[M+H]^+ = 966.4$
86		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 6 $t_R = 2.91$ min $[M+H]^+ = 965.4$
88		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 2 $t_R = 2.77$ min $[M+H]^+ = 975.6$
118A		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 5 $t_R = 1.58$ min $[M+H]^+ = 958.8$

【0592】

10

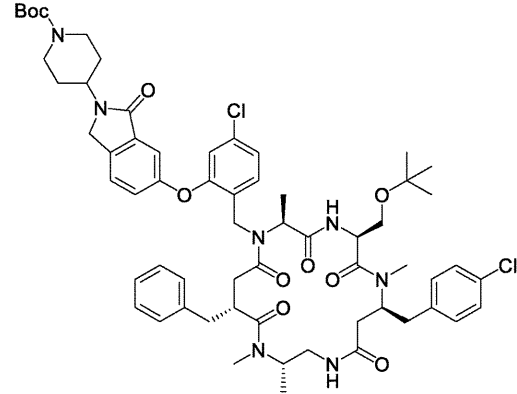
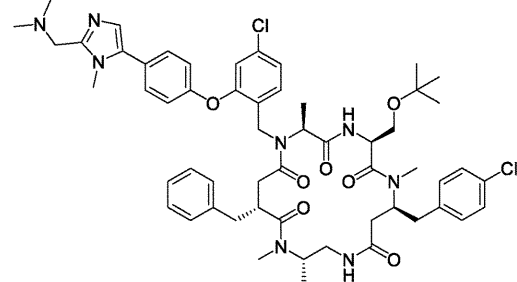
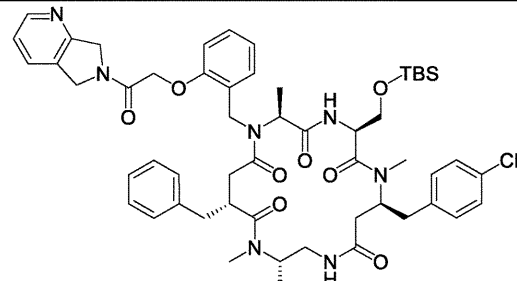
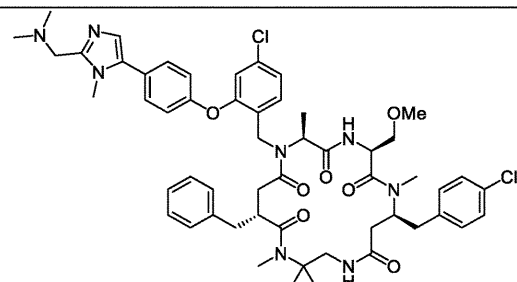
20

30

40

50

【表 7 7】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
125A		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 7 $t_R = 1.54$ min $[M+H]^+ = 1138.5$
142A		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 5 $t_R = 1.43$ min $[M+H]^+ = 1037.5$
143A		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 1 $t_R = 1.74$ min $[M+H]^+ = 1008.5$
144		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 4 $t_R = 2.17$ min $[M+H]^+ = 1007.3$

【 0 5 9 3 】

10

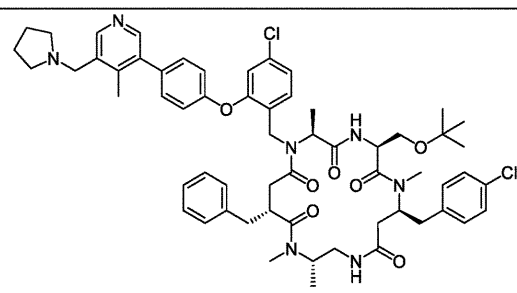
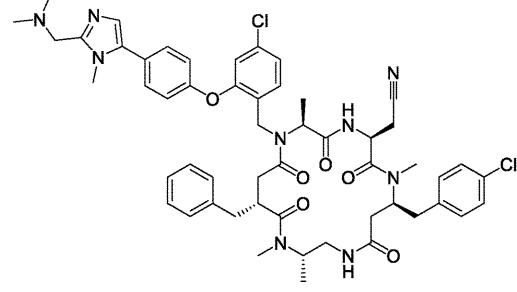
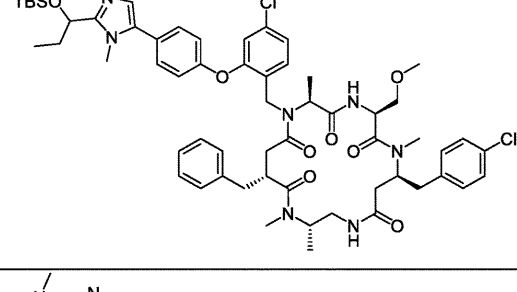
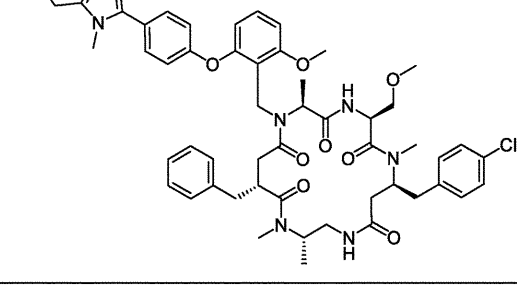
20

30

40

50

【表 7 8】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
146A		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 7 $t_R = 1.26$ min $[M+H]^+ = 1074.4$
148A		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 9 $t_R = 1.06$ min $[M+H]^+ = 990.4$
151A		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 5 $t_R = 1.75$ min $[M+H]^+ = 1110.4$
154		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 2 $t_R = 2.76$ min $[M+H]^+ = 991.0$

【 0 5 9 4 】

10

20

30

40

50

【表 7 9】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
161		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 1 tr = 1.09 min [M+H] ⁺ = 920.0
167A		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 5 tr = 1.66 min [M+H] ⁺ = 1096.3
173		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 2 tr = 2.64 min [M+H] ⁺ = 932.9
181		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 2 tr = 2.89 min [M+H] ⁺ = 966.3

10

20

30

40

50

【表 8 1】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
209		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 7 $t_R = 1.00$ min $[M+H]^+ = 1027.3$
210		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 7 $t_R = 0.97$ min $[M+H]^+ = 962.4$
214		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 7 $t_R = 1.00$ min $[M+H]^+ = 962.3$
233A		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 5 $t_R = 1.31$ min $[M-H]^- = 1077.3$

【 0 5 9 7 】

10

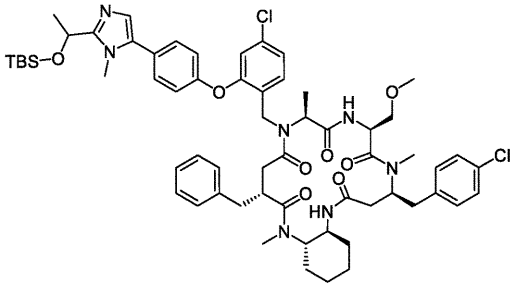
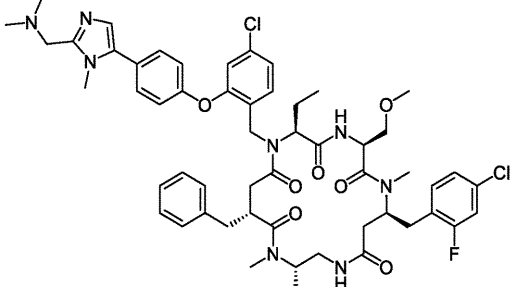
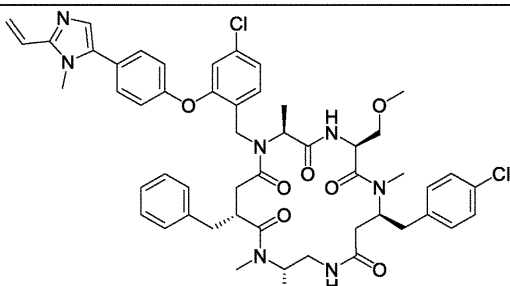
20

30

40

50

【表 8 2】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
242A		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 5 $t_R = 1.72$ min $[M+H]^+ = 1138.2$
248		化合物 53 (実施例 2.2)	分析法 7 $t_R = 1.06$ min $[M+H]^+ = 1026.8$
282		化合物 53 (実施例 2.2)/ 還元的アルキル化(ステップ 1)には $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ を使用した。	分析法 2 $t_R = 2.90$ min $[M+H]^+ = 964.3$

【0598】

実施例 2.3：方法 C - (4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 10 - (2-アミノエチル) - 14-ベンジル - 11 - (4-クロロ - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)メチル) - 1-メチル - 1H-イミダゾール - 5-イル)フェノキシ) - ベンジル) - 4 - (4-クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 16-ジメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1,4,7,11,14]ペントアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3H) - ペンタオン (化合物 109) の合成

10

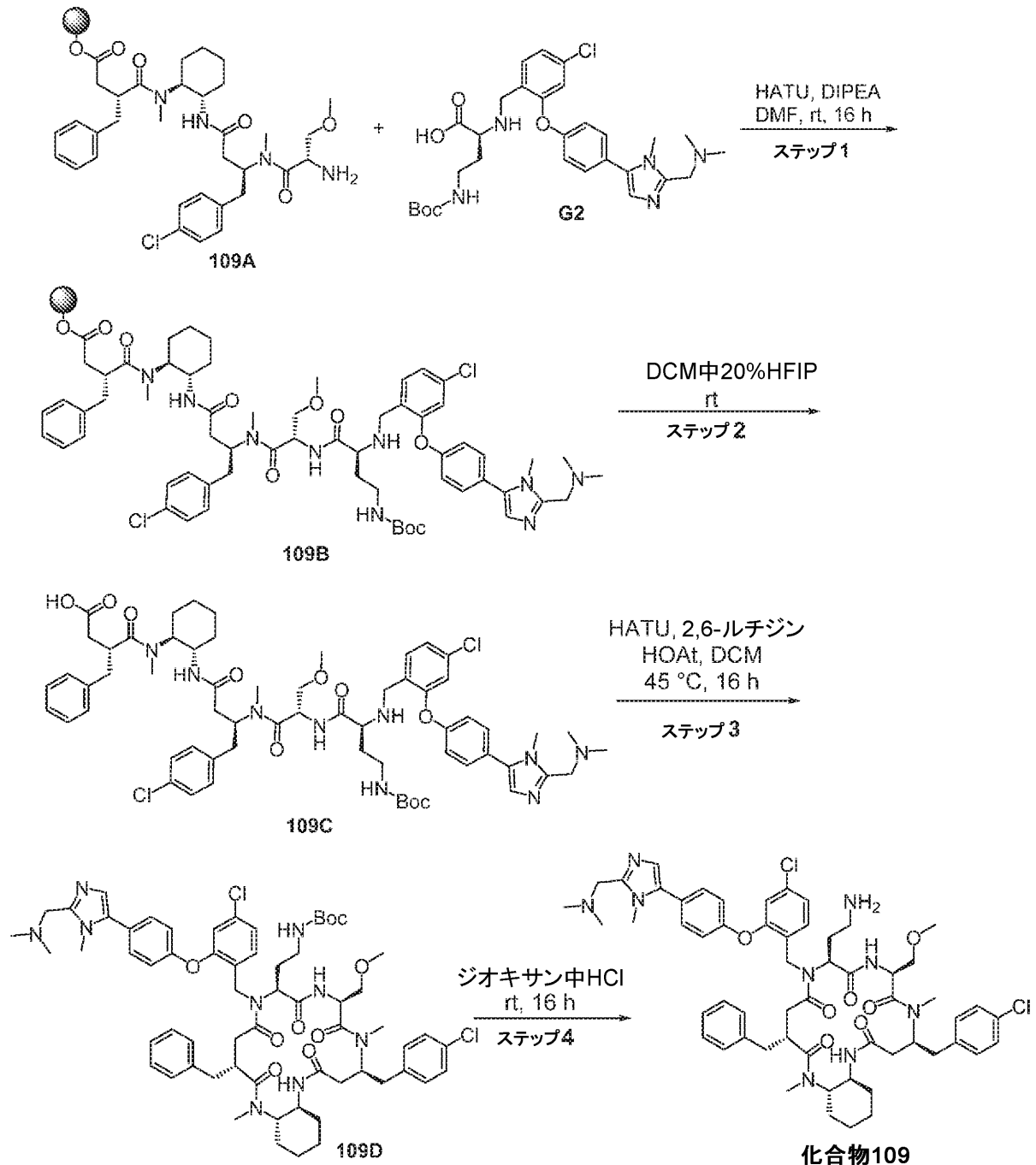
20

30

40

50

【化 3 7】



ステップ 1. PS-2-クロロトリチル(R)-3-ベンジル-4-((1S, 2S)-2-((8S, 11S, 14S)-8-((4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)-メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)アミノ)-14-(4-クロロベンジル)-11-(メトキシメチル)-2,2,13-トリメチル-4,9,12-トリオキソ-3-オキサ-5,10,13-トリアザヘキサデカン-16-アミド)シクロヘキシル)(メチル)アミノ)-4-オキソブタノエート(109B)

DMF(20mL)中のG2(1.000g、1.680mmol)に、DIPEA(0.587mL、3.36mmol)、続いてHATU(0.639g、1.680mmol)を加え、得られた混合物を完全に均一になるまで攪拌した。次にこの溶液を振盪フラスコ内にある10mLのDMF中の109A(実施例1、ステップ2の150Bに用いた手順のとおり調製した)(2.8g、0.840mmol)に加えた。この反応混合物

を室温で一晩振盪させておいた。樹脂をろ過し、DMF (3×) 及びDCM (3×) で洗浄し、真空下で乾燥させて109B (2.9 g、粗製) を与え、これを精製なしに次のステップに回した。

【0599】

ステップ2. (R)-3-ベンジル-4-((1S, 2S)-2-((8S, 11S, 14S)-8-((4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)アミノ)-14-(4-クロロベンジル)-11-(メトキシメチル)-2, 2, 13-トリメチル-4, 9, 12-トリオキソ-3-オキサ-5, 10, 13-トリアザヘキサデカン-16-アミド)シクロヘキシル)(メチル)アミノ)-4-オキソブタン酸(109C)

75 mLの20%HFIP/DCMと共に室温で20分間振盪することにより、109B (2.9 g、0.87 mmol) を樹脂から切断した。この樹脂をろ過し、ろ液を回収した。両方のステップを更に3回繰り返して、生成物が全て樹脂から切断されたことを確実にした。合わせたろ液を濃縮して粗製油(1.8 g)を提供し、これを逆相クロマトグラフィー(MeCN/H₂O、0.1% NH₄OH含有で溶出)によって精製して、109Cを白色の固体として得た(917 mg、80%)。分析法2; t_R=2.04分; [M+H]⁺=1182.7

【0600】

ステップ3. tert-ブチル(2-((4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5, 16-ジメチル-2, 6, 9, 12, 15-ペンタオキソドコサヒドロベンゾ[1, 4, 7, 11, 14]ペンタアザシクロオクタデシン-10-イル)エチル)カルバメートトリフルオロ酢酸塩(109D)

DCM (800 mL) に溶解させた109C (800 mg、0.676 mmol) に、HATU (1028 mg、2.70 mmol)、2, 6-ルチジン (2.362 mL、20.28 mmol) 及びHOAc (92 mg、0.676 mmol) を加え、得られた混合物を45℃で18時間攪拌した。次にこの反応混合物を室温で水浴のロータリーエバポレーターによって濃縮乾固した。入手された粗製油を逆相クロマトグラフィー(ACN/H₂O、0.1% TFA含有で溶出)によって精製して、109Dを白色の固体として得た(484 mg、59.6%)。分析法2; t_R=3.18分; [M+H]⁺=1166.8

【0601】

ステップ4. (4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS)-10-(2-アミノエチル)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5, 16-ジメチルヘキサデカヒドロベンゾ[1, 4, 7, 11, 14]ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15(3H)-ペンタオン(化合物109)

0℃で無水ジオキサン(20 mL)中の109D (484 mg、0.415 mmol) の溶液にHCl (ジオキサン中4 M) (7.27 mL、29.1 mmol) を滴下して加えた。反応混合物が混濁した。15分後に氷浴を取り除き、次にこの混合物を室温で一晩攪拌した。次に反応混合物を室温で水浴のロータリーエバポレーターによって濃縮し、得られた残渣を真空下で乾燥させた。粗製材料をEtOAcに溶解させて、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(2×300 mL)で洗浄した。次に水層を新鮮EtOAc(×5)で抽出した。合わせた有機分を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空濃縮することにより、化合物109を白色の固体として生じさせた(370 mg、95%)。分析法7; t_R=0.87分; [M+H]⁺=1063.7

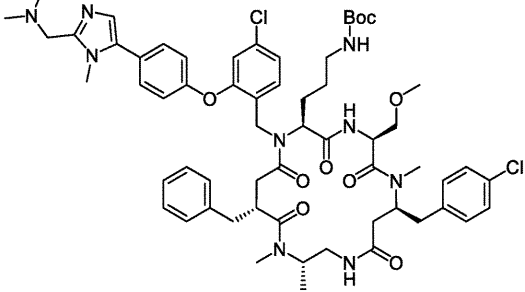
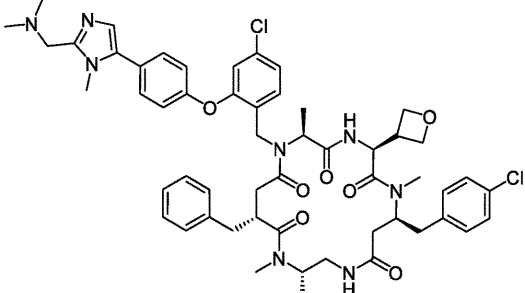
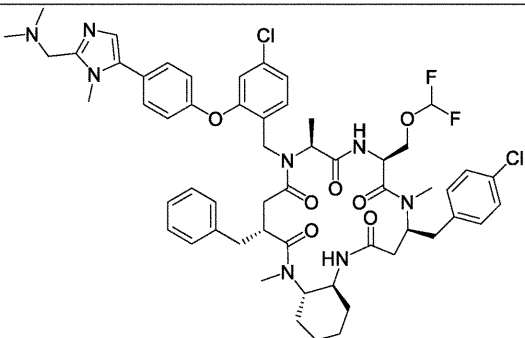
【0602】

以下の表 3 に示す化合物及び中間体は、表 1 9、表 2 1、表 2 2、及び表 3 1 に示すそれぞれの中間体から、化合物 1 0 9 又は中間体 1 0 9 D（実施例 2 . 3）に用いた手順のとおりに調製した。

【 0 6 0 3 】

【表 8 3】

表 3:

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
4		中間体 109D (実施例 2.3)	分析法 3 $t_R = 1.11$ min $[M+H]^+ = 1138.5$
31		中間体 109D (実施例 2.3)	分析法 7 $t_R = 0.92$ min $[M-H]^- = 1005.4$
79		中間体 109D (実施例 2.3)	分析法 2 $t_R = 3.10$ min $[M+H]^+ = 1071.5$

【 0 6 0 4 】

【表 8 4】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
94		中間体 109D (実 施例 2.3)	分析法 3 $t_R = 0.87$ min $[M+H]^+ = 1108.5$
113A		中間体 109D (実 施例 2.3)- それぞ れ Fmoc 保護 G11 及び G9 から。 Fmoc は樹脂から の切断前に 4-メチ ルピペリジンで処理 することにより除去 した。	分析法 15 $t_R = 2.89$ min $[M+H]^+ = 916.3$
120A		中間体 109D (実 施例 2.3)- それぞ れ Fmoc 保護 G11 及び G9 から。 Fmoc は樹脂から の切断前に 4-メチ ルピペリジンで処理 することにより除去 した。	分析法 4 $t_R = 3.29$ min $[M+H]^+ = 899.7$
170		中間体 109D (実 施例 2.3)	分析法 2 $t_R = 2.92\text{min}$ $[M+H]^+ = 1031.4$

【0605】

10

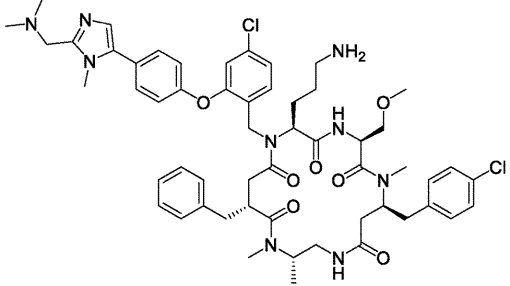
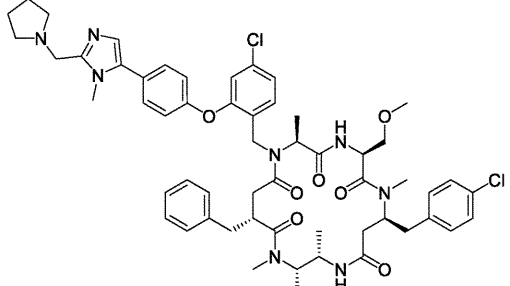
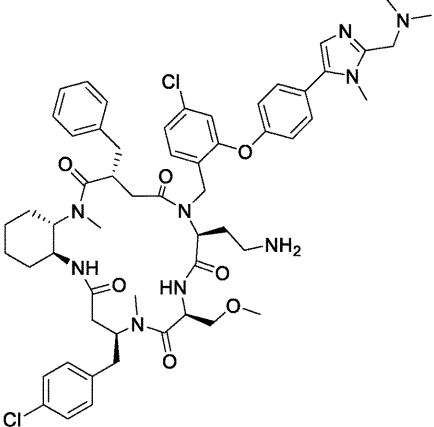
20

30

40

50

【表 8 6】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
192		化合物 109 (実施 例 2.3)	分析法 5 $t_R = 1.18$ min $[M+H]^+ =$ 1038.4
198		中間体 109D (実 施例 2.3)	分析法 3 $t_R = 1.07$ min $[M+H]^+ =$ 1035.5
204		化合物 109 (実施 例 2.3)	分析法 5 $t_R = 1.23$ min $[M+H]^+ =$ 1064.7

【 0 6 0 7 】

10

20

30

40

50

【表 8 7】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
252A		化合物 109 (実施例 2.3)	分析法 5 $t_R = 1.35$ min $[M-H]^- = 1102.2$
269		中間体 109D (実施例 2.3)	分析法 3 $t_R = 1.11$ min $[M+H]^+ = 1106.5$

10

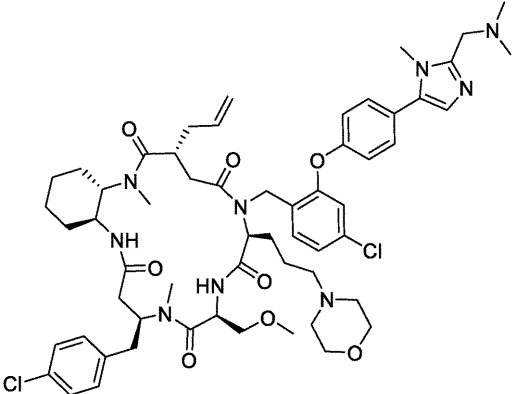
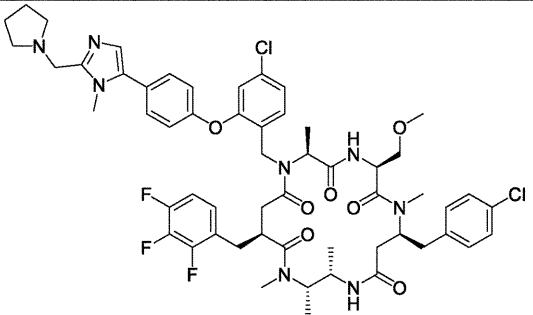
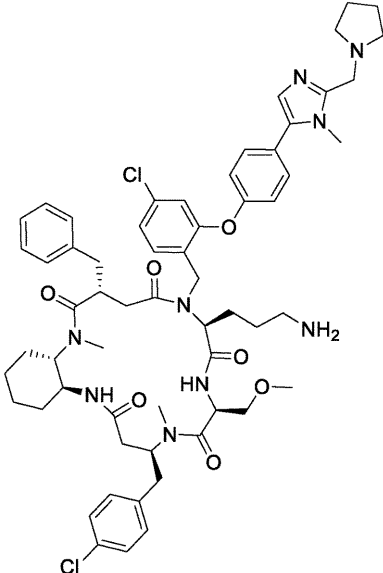
20

30

40

50

【表 8 8】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
277		中間体 109D (実 施例 2.3)	分析法 7 $t_R = 1.03$ min $[M+H]^+ =$ 989.5
283		中間体 109D (実 施例 2.3)	分析法 3 $t_R = 0.87$ min $[M+H]^+ =$ 1122.5
285A		化合物 109 (実施 例 2.3)	分析法 5 $t_R = 1.31$ min $[M+H]^+ =$ 1104.4

【 0 6 0 9 】

10

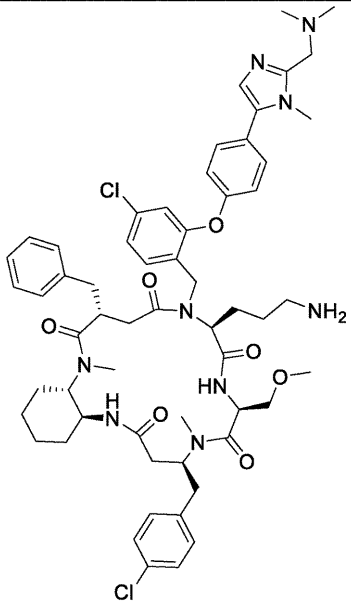
20

30

40

50

【表 8 9】

化合物番号	構造	合成手順	LCMS
304		化合物 109 (実施例 2.3)	分析法 5 $t_R = 1.21$ min $[M+H]^+ = 1078.7$

10

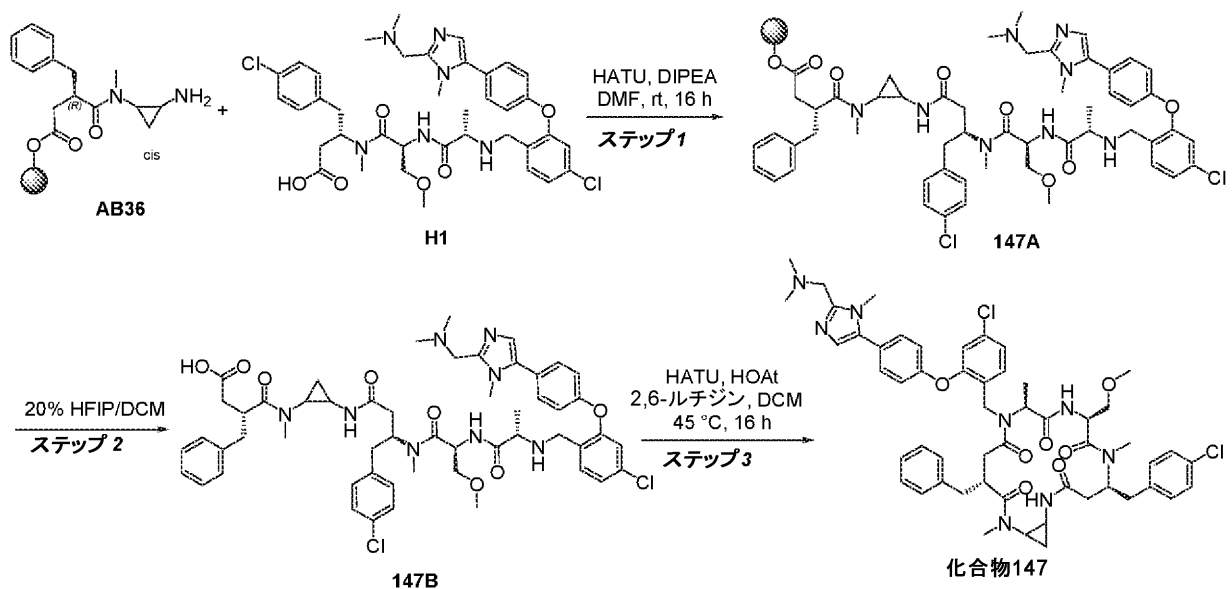
20

【0610】

実施例 2. 4 : 方法 D - (5 S, 8 S, 11 S, 15 R) - 15 - ベンジル - 12 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 5 - (4 - クロロベンジル) - 8 - (メトキシメチル) - 6, 11, 17 - トリメチル - 2, 6, 9, 12, 17 - ペンタアザビシクロ [16. 1. 0] ノナデカン - 3, 7, 10, 13, 16 - ペンタオントリフルオロ酢酸塩 (化合物 147) の合成

30

【化 3 8】



40

ステップ 1 . P S - (2 - クロロトリチル) (3 R) - 3 - ベンジル - 4 - ((2 - (S) - 3 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - ((4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチル

50

ルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)アミノ)プロパンアミド)-3-メトキシ-N-メチルプロパンアミド)-4-(4-クロロフェニル)ブタンアミド)シクロプロピル)(メチル)アミノ)-4-オキソブタノエート(147A)

AB36(cisラセミ体)(462mg、0.30mmol)及びH1(338mg、0.45mmol)から出発して、実施例2.3、ステップ1に用いた手順のとおり147Aを調製した。中間体147A(462mg、粗製)、これを精製なしに回した。

【0611】

ステップ2.(R)-3-ベンジル-4-(((1S,2R)-2-((S)-3-((S)-2-((S)-2-((4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)アミノ)プロパンアミド)-3-メトキシ-N-メチルプロパンアミド)-4-(4-クロロフェニル)ブタンアミド)シクロプロピル)(メチル)アミノ)-4-オキソブタン酸(147B)

147A(462mg、0.30mmol)から出発して、実施例2.3、ステップ2に用いた手順のとおり147Bを調製した。分析法7;t_R=0.76分;[M+H]⁺=1010.9

【0612】

ステップ3.(5S,8S,11S,15R)-15-ベンジル-12-(4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-5-(4-クロロベンジル)-8-(メトキシメチル)-6,11,17-トリメチル-2,6,9,12,17-ペンタアザビシクロ-[16.1.0]ノナデカン-3,7,10,13,16-ペンタオントリフルオロ酢酸塩(化合物147)

147B(78mg、0.077mmol)から出発して、実施例2.3、ステップ3に用いた手順のとおり化合物147を調製した。化合物147のTFA塩(16.7mg、19%)を白色の固体として入手した(cisジアステレオマー混合物)。分析法4;t_R=1.96分;[M+H]⁺=993.4

【0613】

以下の表4の化合物は、化合物147(実施例2.4)に用いた手順のとおり調製した。

【0614】

10

20

30

40

50

【表 90】

表 4:

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
61		化合物 147 (実施例 2.4)	分析法 7 $t_R = 0.96 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1037.4$
77		化合物 147 (実施例 2.4)- キラル SFC 条件 (10mM NH_4OH 含有 CO_2 中 35% $\text{MeOH}:\text{IPA}$ (1:1)。カ ラム OJ-H 21 x 250 mm 5 μm)を用いた化 合物 147 のクロマトグ ラフ分離によって入手 した	分析法 4 $t_R = 1.94 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 993.6$

【 0 6 1 5 】

10

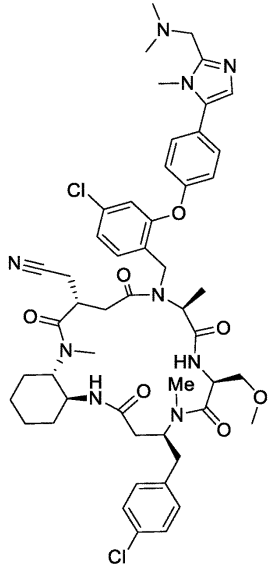
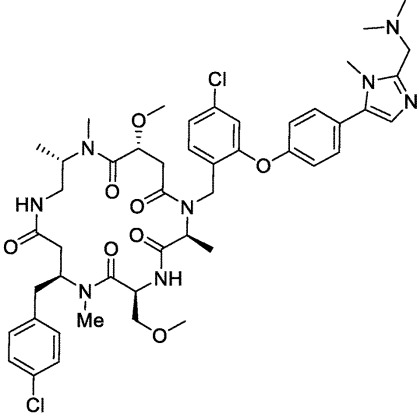
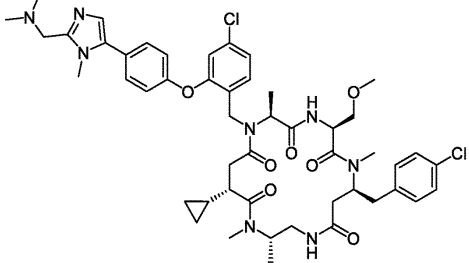
20

30

40

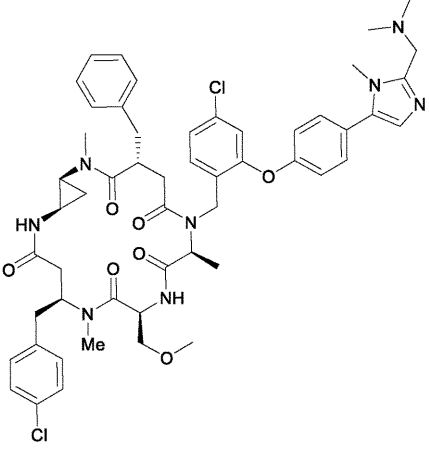
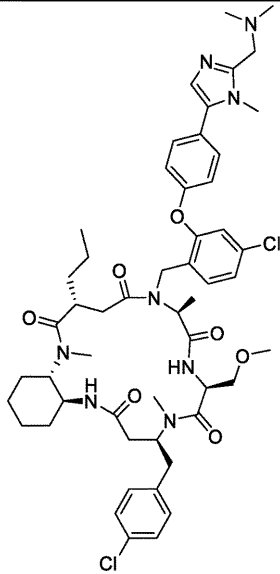
50

【表 9 1】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
89		化合物 147 (実施例 2.4)	分析法 4 $t_R = 1.86 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 984.8$
159		化合物 147 (実施例 2.4)	分析法 4 $t_R = 1.75 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 935.2$
215		化合物 147 (実施例 2.4)	分析法 3 $t_R = 0.99 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 945.4$

【 0 6 1 6 】

【表 9 2】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
247		化合物 147 (実施例 2.4)- キラル SFC 条件 (10mM NH ₄ OH 含有 CO ₂ 中 35% MeOH:IPA (1:1)。カラム OJ-H 21 x 250 mm 5 μm)を用いた化合物 147 のクロマトグラフ分離によって入手した	分析法 4 $t_R = 1.97 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 993.5$
263		化合物 147 (実施例 2.4)	分析法 4 $t_R = 2.11 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 987.2$

【 0 6 1 7 】

10

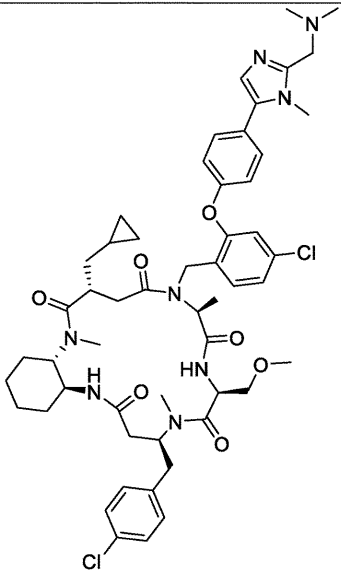
20

30

40

50

【表 9 3】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
290		化合物 147 (実施例 2.4)	分析法 4 $t_R = 2.12 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1001.2$

10

20

【0618】

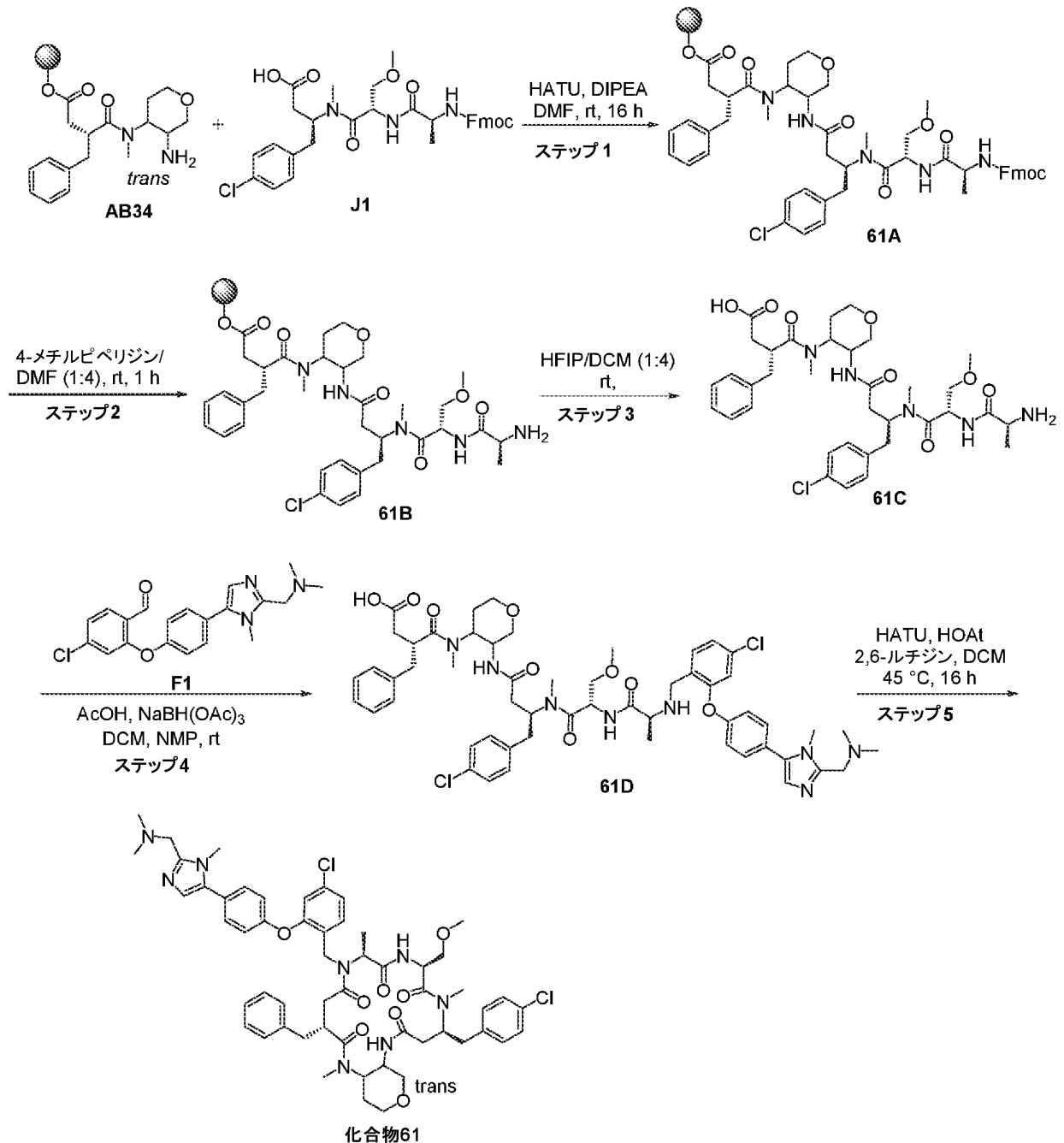
実施例 2.5：方法 E - 4S, 7S, 10S, 14R) - 14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシ-メチル)-5, 10, 16-トリメチルテトラデカヒドロ-1H-ピラノ [3, 4-l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15 (3H) - ペンタオントリフルオロ酢酸塩 (化合物 61) の合成

30

40

50

【化 3 9】



ステップ 1. 2-クロロトリチル樹脂結合 (3R) - 3-ベンジル - 4 - ((3 - ((5S, 8S, 11S) - 11 - (4-クロロベンジル) - 1 - (9H-フルオレン-9-イル) - 8 - (メトキシメチル) - 5, 10-ジメチル - 3, 6, 9-トリオキソ - 2-オキサー - 4, 7, 10-トリアザトリデカン - 13-アミド) テトラヒドロ - 2H-ピラン - 4-イル) (メチル) アミノ) - 4-オキソブタン酸 (61A)

樹脂 AB34 (trans ラセミ体) (52 mg、0.085 mmol) 及び中間体 J1 (106 mg、0.17 mmol) から出発して、実施例 2.3、ステップ 1 に用いた手順のとおり中間体 61A を調製した。61A (103 mg、粗製) を精製なしに次のステップに持ち越した。

【0619】

ステップ 2. 2-クロロトリチル樹脂結合 (3R) - 4 - ((3 - ((S) - 3 - ((S) - 2 - ((S) - 2-アミノプロパンアミド) - 3-メトキシ - N-メチルプロパンアミド) - 4 - (4-クロロフェニル) ブタンアミド) テトラヒドロ - 2H-ピラン - 4 -

イル) (メチル) アミノ) - 3 - ベンジル - 4 - オキソブタン酸 (61B)

61A (103mg、0.085mmol) から出発して、実施例 2.1、ステップ 1-2 に用いた手順のとおり中間体 61B を調製した。61B (84mg、粗製) を精製なしに次のステップに持ち越した。

【0620】

ステップ 3. (3R) - 4 - ((3 - ((S) - 3 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - アミノプロパンアミド) - 3 - メトキシ - N - メチルプロパンアミド) - 4 - (4 - クロロフェニル) ブタンアミド) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - ベンジル - 4 - オキソブタン酸 (61C)

61B (84mg、0.085mmol) から出発して、実施例 2.3、ステップ 2 に用いた手順のとおり中間体 61C (20mg、34%) を調製した。分析法 7; $t_R = 0.74$ 分; $[M+H]^+ = 702.5$

10

【0621】

ステップ 4. (3R) - 3 - ベンジル - 4 - ((3 - ((S) - 3 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - ((4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) アミノ) プロパンアミド) - 3 - メトキシ - N - メチルプロパンアミド) - 4 - (4 - クロロフェニル) ブタンアミド) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル) (メチル) アミノ) - 4 - オキソブタン酸 (61D)

中間体 61C (20mg、0.028mmol) 及び中間体 F1 (10.5mg、0.028mmol) から出発して、実施例 2.1、ステップ 5 に用いた手順のとおり中間体 61D (5mg、17%) を調製した。分析法 7; $t_R = 0.89$ 分; $[M+H]^+ = 1055.5$

20

【0622】

ステップ 5. (4S, 7S, 10S, 14R) - 14 - ベンジル - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチルテトラデカヒドロ - 1H - ピラノ [3, 4-l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3H) - ペンタオン (化合物 61)

中間体 61D (5mg、0.004mmol) から出発して、実施例 2.3、ステップ 3 に用いた手順のとおり化合物 61 を調製した。これにより、化合物 61 を白色の固体として提供した (1mg、17%)。分析法 7; $t_R = 0.96$ 分; $[M+H]^+ = 1037.4$

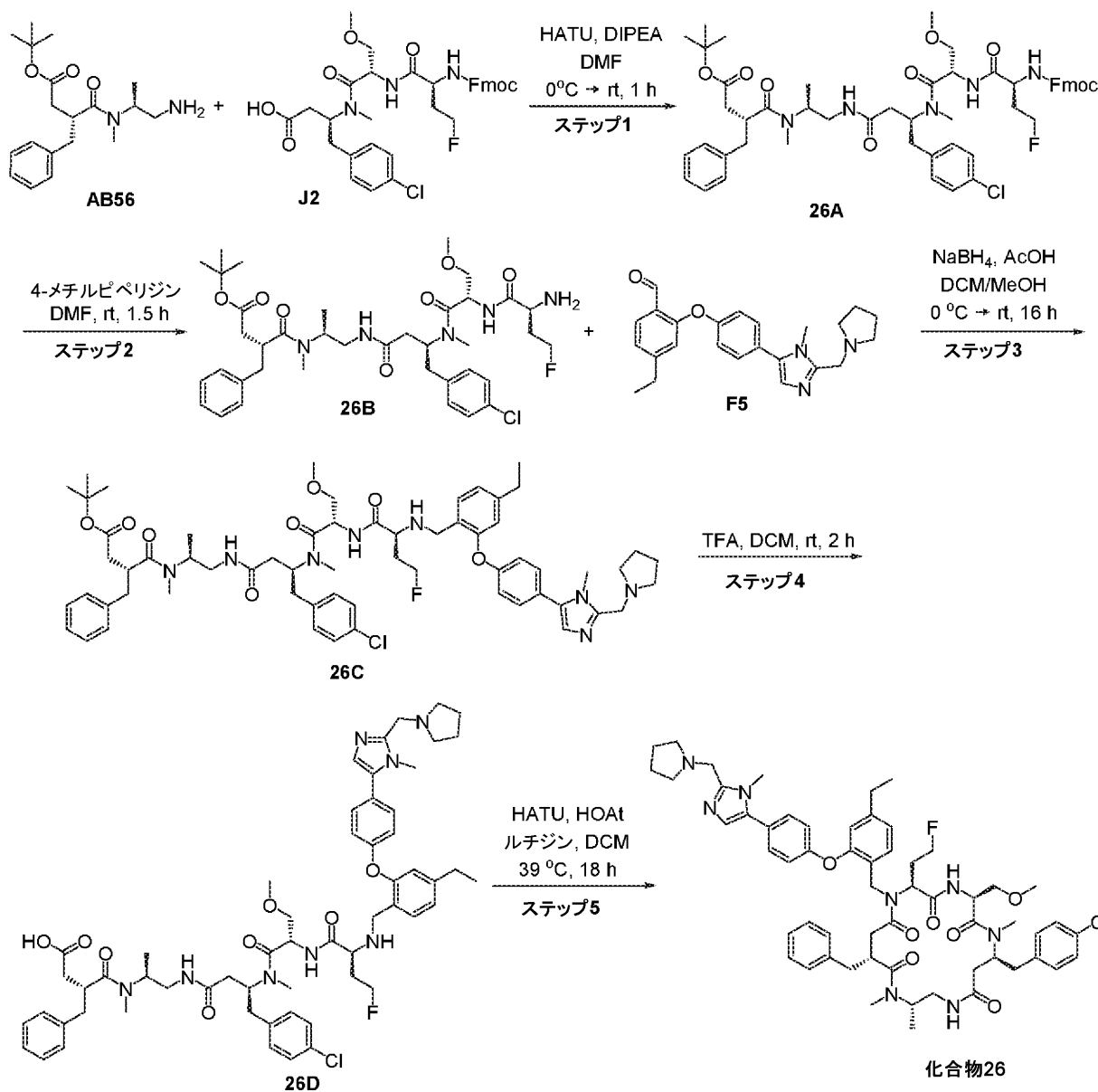
30

【0623】

実施例 2.6: 方法 F (2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16 - ベンジル - 8 - (4 - クロロベンジル) - 1 - (4 - エチル - 2 - (4 - (1 - メチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 2 - (2 - フルオロエチル) - 5 - (メトキシメチル) - 7, 13, 14 - トリメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン (化合物 26) の合成によって例示する

40

【化 40】



10

20

30

40

50

ステップ1. (5S, 8S, 11S, 16S, 19R) -tert-ブチル 19-ベンジル-11-(4-クロロベンジル)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-5-(2-フルオロエチル)-8-(メトキシメチル)-10, 16, 17-トリメチル-3, 6, 9, 13, 18-ペンタオキソ-2-オキサ-4, 7, 10, 14, 17-ペンタアザヘンイコサン-21-オエート、(5S, 8S, 11S, 16S, 19R) -tert-ブチル 19-ベンジル-11-(4-クロロベンジル)-5-(2-フルオロエチル)-8-(メトキシメチル)-10, 16, 17-トリメチル-3, 6, 9, 13, 18-ペンタオキソ-4, 7, 10, 14, 17-ペンタアザヘンイコサン-21-オエート (26A)

0℃でDMF (3 mL) 中のJ2 (200 mg、0.306 mmol) の溶液にDIPEA (0.160 mL、0.917 mmol) 及びHATU (122 mg、0.321 mmol) を加えた。この混合物を室温で5分間攪拌し、次にAB56 (102 mg、0.306 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌した。粗製生成物を順相クロマトグラフィー (40 g シリカゲルカラム、70-100% EtOAc / ヘプタンで溶出) により精製して、26A (291 mg、粗製) を黄色の油として提供し、これを精製なしに次のステップに直接使用した。分析法5; $t_R = 1.33$ 分; $[M+H]^+ = 97$

0.3

【0624】

ステップ2. (3R, 6S, 11S, 14S, 17S) -tert-ブチル17-アミノ-3-ベンジル-11-(4-クロロベンジル)-19-フルオロ-14-(メトキシメチル)-5, 6, 12-トリメチル-4, 9, 13, 16-テトラオキソ-5, 8, 12, 15-テトラアザノナデカン-1-オエート、1-(9H-フルオレン-9-イル)メチル)-4-メチルピペリジン(26B)

DMF(2mL)中の26A(291mg、0.3mmol)の溶液に4-メチルピペリジン(0.249mL、2.1mmol)を加え、得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した。この反応混合物をC18カラム(40g、40-100%MeCN/水、0.1%NH₄OHで溶出)を使用した逆相クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を凍結乾燥により乾固させて、26Bを白色の固体として得た(30mg、2ステップで13%収率)。分析法5; t_R=1.33分; [M+H]⁺=970.3

10

【0625】

ステップ3. (3S, 6S, 9S, 14S, 17R) -tert-ブチル17-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(4-エチル-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)フェニル)-3-(2-フルオロエチル)-6-(メトキシメチル)-8, 14, 15-トリメチル-4, 7, 11, 16-テトラオキソ-2, 5, 8, 12, 15-ペンタアザノナデカン-19-オエート(26C)

DCM(4mL)中の26B(30mg、0.040mmol)とアルデヒドF5(15.61mg、0.040mmol)との混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固して、次にMeOH(4mL)を加えて、やや混濁した溶液を得た。氷浴を用いて冷却したこの攪拌混合物に、ゆっくりと水素化ホウ素ナトリウム(4.55mg、0.120mmol)を少しずつ、続いて酢酸(3.44μL、0.060mmol)を加えた。得られた混合物を氷浴を用いて冷却し、30分間攪拌した。LCMSによって出発材料が完全に消費されたことが示されたところで、反応を0.1mLの水及び酢酸(3.44μL、0.060mmol)でクエンチし、室温に加温し、次に30分間攪拌した。この混合物を濃縮し、粗製生成物をC18カラム(40g、40-100%MeCN/水、0.1%NH₄OHで溶出)を使用した逆相クロマトグラフィーにより直接精製した。生成物を含む画分を凍結乾燥により乾固させて、26C(45mg、100%収率)を白色の固体として得た。分析法5; t_R=1.38分; [M+H]⁺=1120.8

20

30

【0626】

ステップ4. (3S, 6S, 9S, 14S, 17R) -17-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-1-(4-エチル-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)フェニル)-3-(2-フルオロエチル)-6-(メトキシメチル)-8, 14, 15-トリメチル-4, 7, 11, 16-テトラオキソ-2, 5, 8, 12, 15-ペンタアザノナデカン-19-オイック酸(26D)

DCM(3mL)中の26C(45mg、0.040mmol)の混合物にトリフルオロ酢酸(0.464mL、6.02mmol)を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。更なる0.15mLトリフルオロ酢酸を加え、混合物を更に1時間攪拌した。LCMSによって出発材料が完全に消費されたことが示されたところで、反応混合物を濃縮乾固し、C18カラム(40g、40-100%MeCN/水、0.1%TFAで溶出)を使用した逆相クロマトグラフィーにより精製した。生成物を含む画分を凍結乾燥により乾固させて、26D(20mg、47%収率)を白色の固体として得た。分析法5; t_R=0.90分; [M+H]⁺=1066.1

40

【0627】

ステップ5. (2S, 5S, 8S, 13S, 16R) -16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-1-(4-エチル-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イ

50

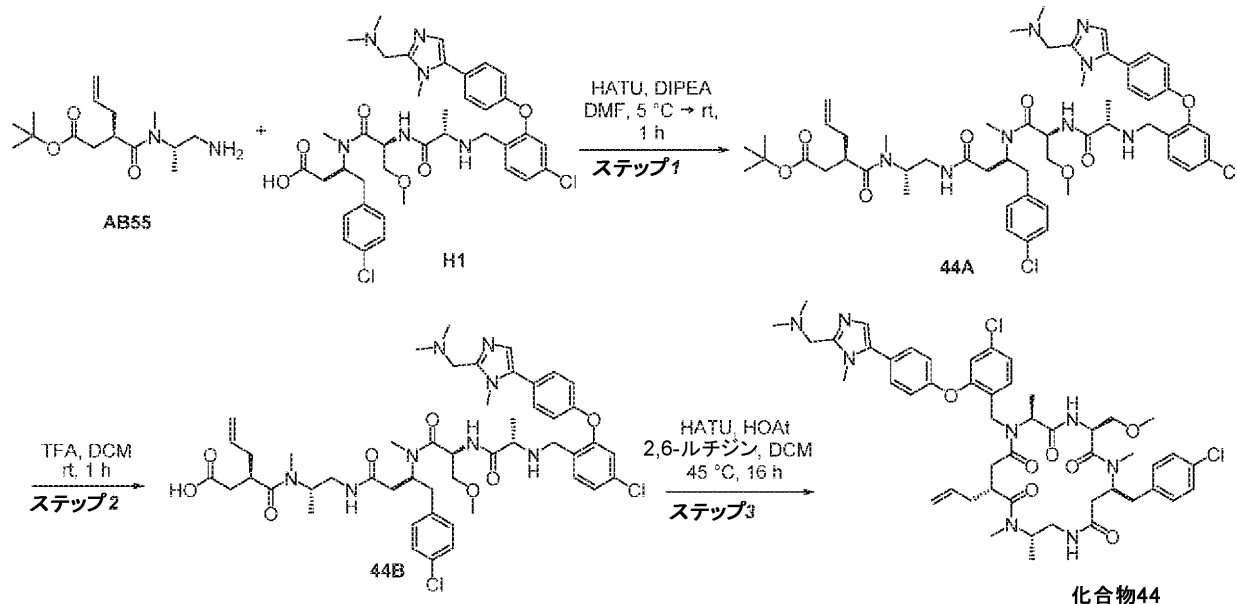
ルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 2 - (2 - フル
オロエチル) - 5 - (メトキシメチル) - 7, 13, 14 - トリメチル - 1, 4, 7, 1
1, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン (化
合物 26)

DCM (80 mL) 中の 26D (20 mg、0.019 mmol)、HATU (28.5
mg、0.075 mmol) 及び HOAt (3.83 mg、0.028 mmol) の混合
物を室温で2分間攪拌した。次に2, 6-ルチジン (0.044 mL、0.375 mmol)
) を加え、得られた混合物を39°Cで18時間攪拌した。この反応混合物を水 (5 mL)
) でクエンチし、有機相を分離し、次に減圧下で加熱せずに濃縮した。この粗製生成物を
、初めにC18カラム (40 g、40-100% MeCN/水、0.1% TFAで溶出) 10
) を使用した逆相クロマトグラフィーで精製した。生成物を含有する画分を凍結乾燥により
乾固させて、次にC18カラム (40 g、40-100% MeCN/水、0.1% NH₄
OHで溶出) を使用した塩基性逆相クロマトグラフィーを用いて再び精製した。生成物を
含有する画分を凍結乾燥により乾固させて、化合物 26 (2 mg、47% 収率) を白色の
固体として得た。分析法 5; t_R = 1.24 分; [M+H]⁺ = 1047.5

【0628】

実施例 2.7: 方法 G - (2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-アリル-1-
(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イ
ミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(
メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペン
タアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン (化合物 44) の合
成

【化 41】



ステップ 1. tert-ブチル (3S, 6S, 9S, 14S, 17R) - 17-アリル-
1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-
イミダゾール-5-イル)フェノキシ)フェニル)-9-(4-クロロベンジル)-6
-(メトキシメチル)-3, 8, 14, 15-テトラメチル-4, 7, 11, 16-テト
ラオキソ-2, 5, 8, 12, 15-ペンタアザノナデカン-19-オエート (44A)
0°CでDMF (3 mL) 中の中間体 H1 (200 mg、0.265 mmol) の溶液に D
IPEA (0.463 mL、2.65 mmol) 及び HATU (111 mg、0.292
mmol) を加えた。5分後、中間体 AB55 (83 mg、0.292 mmol) を加え
、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、粗製生成物を10
0 g C18カラム (0.1% NH₄OH含有水中10-100% MeCNで溶出) を使

用した逆相クロマトグラフィーによって精製して、中間体 44A (130 mg、48.0%) を白色の固体として得た。分析法 4; $t_R = 1.60$ 分; $[M+H]^+ = 1019.9$

【0629】

ステップ 2. (3S, 6S, 9S, 14S, 17R) - 17-アリル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)フェニル)-9-(4-クロロベンジル)-6-(メトキシメチル)-3, 8, 14, 15-テトラメチル-4, 7, 11, 16-テトラオキソ-2, 5, 8, 12, 15-ペンタアザノナデカン-19-オイック酸 (44B)

室温で DCM 中 20% TFA (10 mL) 中の 44A (130 mg、0.127 mmol) を 1 時間攪拌した。次にこの反応混合物を真空濃縮し、粗製残渣を逆相クロマトグラフィー (100 g C18 カラム、0.1% NH₄OH 含有水中 10-100% MeCN で溶出) によって精製して、中間体 44B (70 mg、54%) を白色の固体として得た。分析法 4; $t_R = 1.34$ 分; $[M+H]^+ = 963.7$

10

【0630】

ステップ 3. (2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-アリル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン (化合物 44)

20

44B (70 mg、0.073 mmol) から、実施例 2.3、ステップ 3 に用いた手順のとおり化合物 44 (19 mg、26%) を調製した。分析法 7; $t_R = 0.92$ 分; $[M+H]^+ = 945.3$

【0631】

以下の表 5 に示す化合物は、以下の表 20 及び表 32 に示すそれぞれの中間体から、実施例 2.7、化合物 44 (実施例 2.7) に用いた手順のとおり調製した。

【0632】

30

40

50

【表 9 4】

表5:

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
2		化合物 44 (実施例 2.7)	分析法 2 $t_R = 2.71 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1025.6$
18		化合物 44 (実施例 2.7)	分析法 5 $t_R = 1.11 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1026.9$
33		化合物 44 (実施例 2.7)	分析法 5 $t_R = 1.17 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1049.6$

10

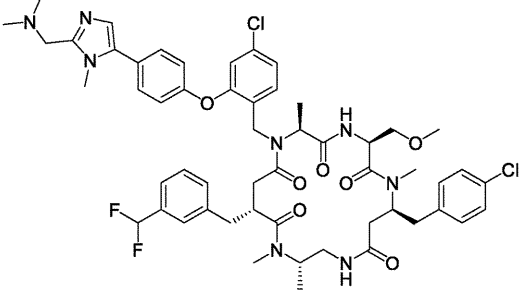
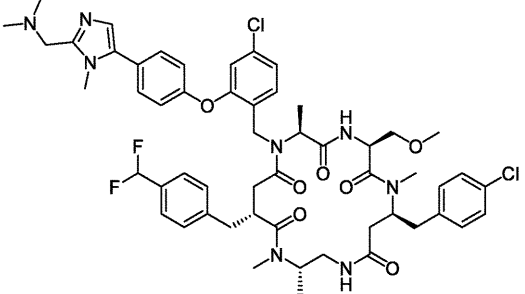
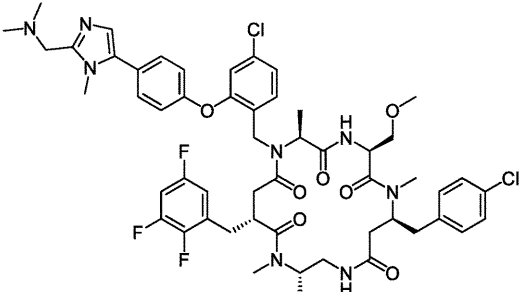
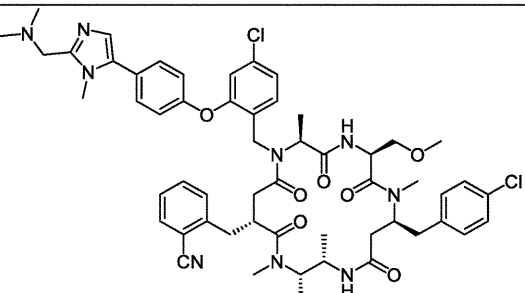
20

30

40

50

【表 9 5】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
56		化合物 44 (実施例 2.7)	分析法 5 $t_R = 1.18 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1045.3$
57		化合物 44 (実施例 2.7)	分析法 5 $t_R = 1.18 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1045.7$
98		化合物 44 (実施例 2.7)	分析法 4 $t_R = 2.07 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1049.0$
99		化合物 44 (実施例 2.7)	分析法 5 $t_R = 1.13 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1034.3$

【 0 6 3 4 】

10

20

30

40

50

【表 9 6】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
172		化合物 44 (実施例 2.7)	分析法 7 $t_R = 0.88 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1052.2$
180		化合物 44 (実施例 2.7)	分析法 4 $t_R = 1.78 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1032.6$
238		化合物 44 (実施例 2.7)	分析法 5 $t_R = 1.16 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1061.6$
246		化合物 44 (実施例 2.7)	分析法 7 $t_R = 0.95 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1067.3$

【 0 6 3 5 】

10

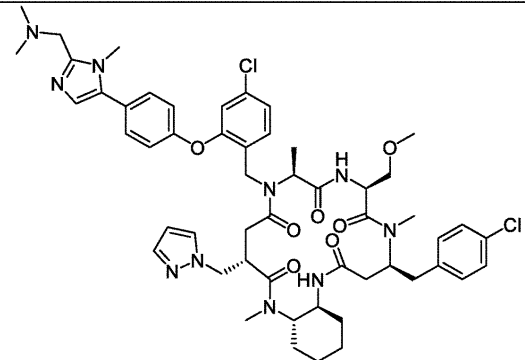
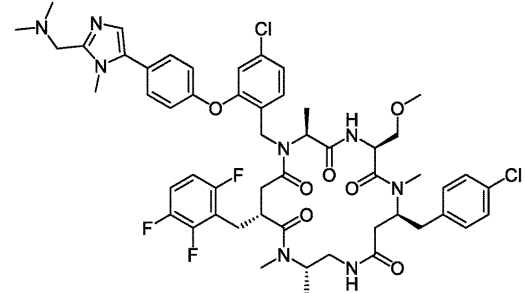
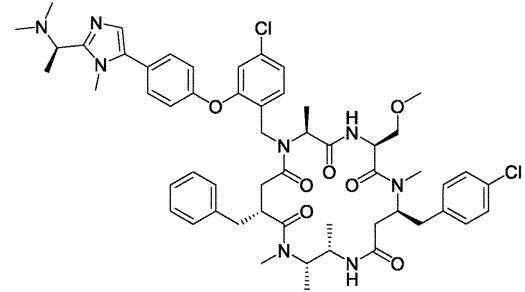
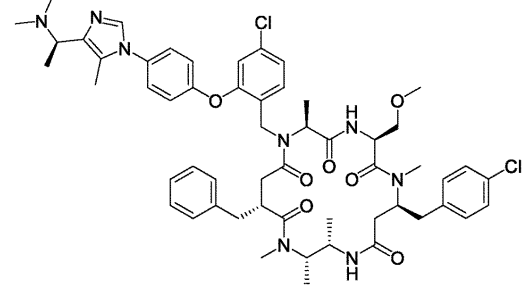
20

30

40

50

【表 9 7】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
253		化合物 44 (実施例 2.7)	分析法 2 $t_R = 2.65 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1025.5$
258		化合物 44 (実施例 2.7)	分析法 4 $t_R = 2.05 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1049.0$
261		化合物 44 (実施例 2.7)	分析法 2 $t_R = 2.96 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1023.6$
270		化合物 44 (実施例 2.7)	分析法 2 $t_R = 3.14 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1023.2$

10

20

30

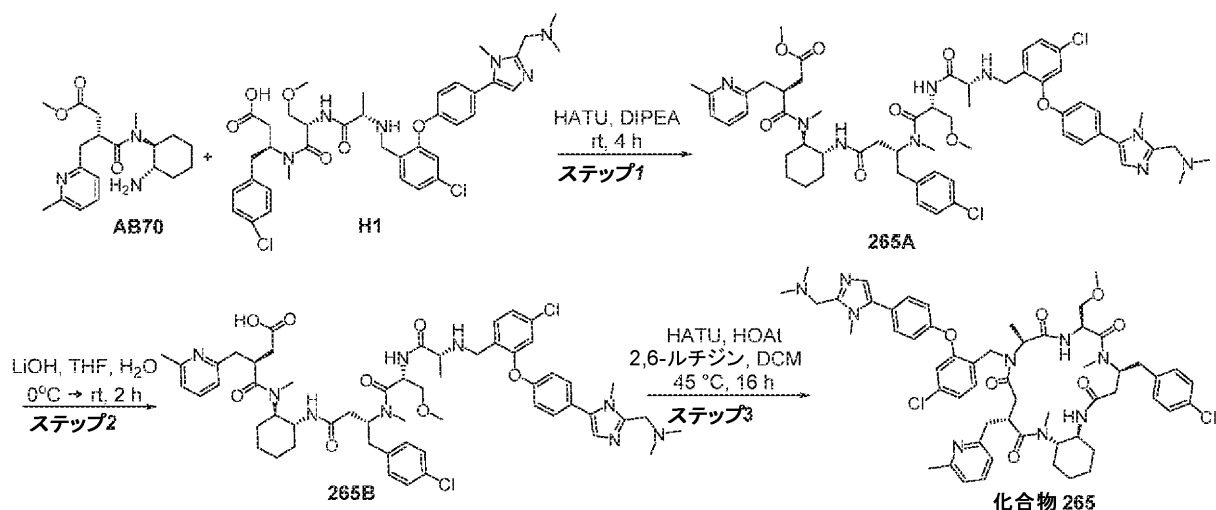
40

【0636】

実施例 2. 8 : 方法 H - (4 S , 7 S , 10 S , 14 R , 16 a S , 20 a S) - 11 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5 , 10 , 16 - トリメチル - 14 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) ヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1 , 4 , 7 , 11 , 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2 , 6 , 9 , 12 , 15 (3 H) - ペンタオン (化合物 265) の合成

50

【化 4 2】



10

20

30

40

50

ステップ1. メチル (R) - 4 - (((1S, 2S) - 2 - ((S) - 3 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - ((4-クロロ-2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) アミノ) プロパンアミド) - 3 - メトキシ - N - メチルプロパンアミド) - 4 - (4-クロロフェニル) - ブタンアミド) シクロヘキシル) (メチル) アミノ) - 3 - ((6-メチルピリジン-2-イル) メチル) - 4-オキソブタンエート (265A)

DMF (6 mL) 中の AB70 (152 mg、0.437 mmol) の溶液に、DIPEA (0.229 mL、1.312 mmol)、H1 (330 mg、0.437 mmol)、及び HATU (183 mg、0.481 mmol) を加え、得られた混合物を室温で4時間攪拌し、次に濃縮した。粗製材料を (100 g C18 aq カラム、両方ともに0.1% NH₄OH を含有する水中10-100% MeCN で溶出) を使用した逆相クロマトグラフィーにより精製して、中間体265Aを白色の固体として得た (254 mg、53.6%)。分析法5; t_R = 1.19分; [M+H]⁺ = 1082.7

【0637】

ステップ2. (R) - 4 - (((1S, 2S) - 2 - ((S) - 3 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - ((4-クロロ-2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) アミノ) プロパンアミド) - 3 - メトキシ - N - メチルプロパンアミド) - 4 - (4-クロロフェニル) ブタンアミド) シクロヘキシル) (メチル) アミノ) - 3 - ((6-メチルピリジン-2-イル) メチル) - 4-オキソブタン酸 (265B)

THF (8 mL) 及び H₂O (2 mL) 中の 265A (254 mg、0.235 mmol) の溶液に0°CでLiOH (2M、0.35 mL、0.700 mmol) を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌し、次にEtOAcで希釈した。pHを1N HClでpH = 8に調整し、次に混合物をEtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過して濃縮することにより265B (251 mg、100%) を与え、これを精製なしに次のステップに持ち越した。分析法5; t_R = 0.83分; [M+H]⁺ = 1068.8

【0638】

ステップ3. (4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 11 - (4-クロロ-2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) - 4 - (4-クロロベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16-トリメチル-14 - ((6-メチルピリジン-2-イル) - メチル) ヘキサデカヒドロベンゾ [1] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15 (3H) - ペンタオン (化合物265)

265B (256 mg、0.239 mmol) から出発して、実施例2.3、ステップ3

に用いた手順のとおり化合物 265 (80 mg、31.1%) を調製した。分析法 4 ;
 $t_R = 1.78$ 分 ; $[M+H]^+ = 1050.6$

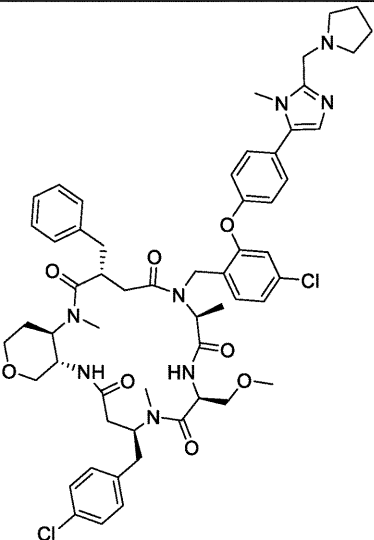
【0639】

以下の表 6 に示す下記化合物は、化合物 265 (実施例 2.8) に用いた手順のとおり
 調製した。

【0640】

【表 98】

表 6:

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
14		化合物 265 (実施 例 2.8)	分析法 5 $t_R = 1.24$ min $[M+H]^+ =$ 1062.5

【0641】

10

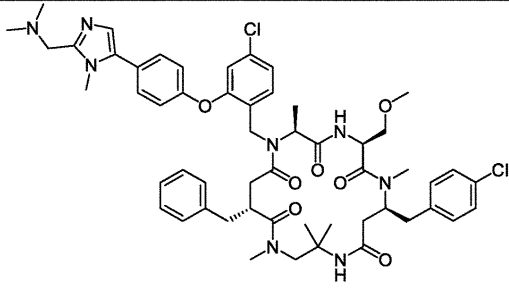
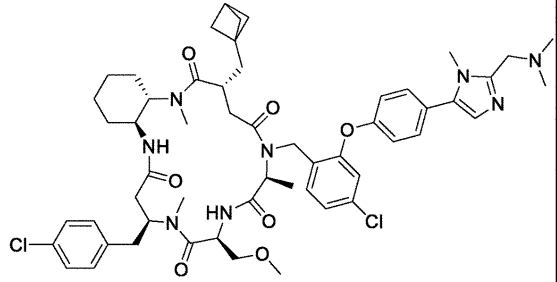
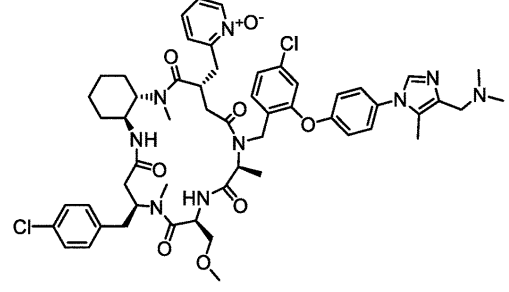
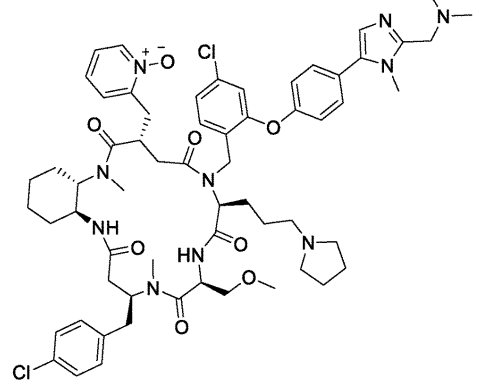
20

30

40

50

【表 9 9】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
65		化合物 265 (実施 例 2.8)	分析法 3 $t_R = 1.08 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1009.5$
100		化合物 265 (実施 例 2.8)	分析法 3 $t_R = 1.14 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1025.5$
105A		化合物 265 (実施 例 2.8)	分析法 5 $t_R = 1.08 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1052.3$
111		化合物 265 (実施 例 2.8)	分析法 3 $t_R = 0.77 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1149.5$

【 0 6 4 2 】

10

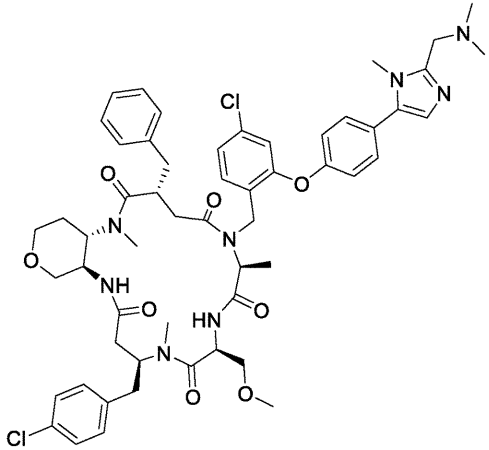
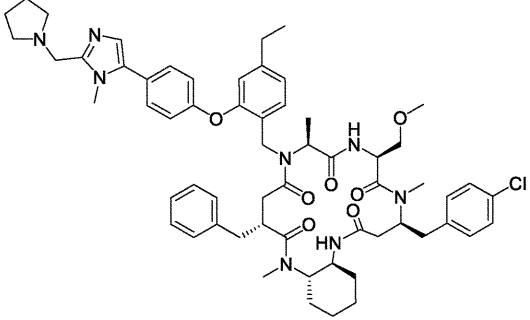
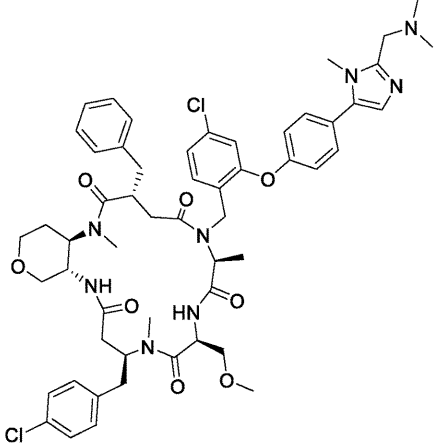
20

30

40

50

【表 100】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
187		化合物 265 (実施 例 2.8)	分析法 7 $t_R = 0.95 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1037.4$
223		化合物 265 (実施 例 2.8)	分析法 4 $t_R = 2.22 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1055.8$
224		化合物 265 (実施 例 2.8)	分析法 7 $t_R = 0.94 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1037.6$

【0643】

10

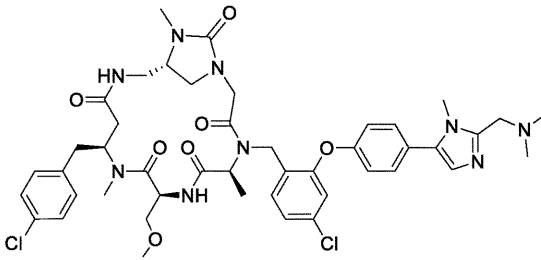
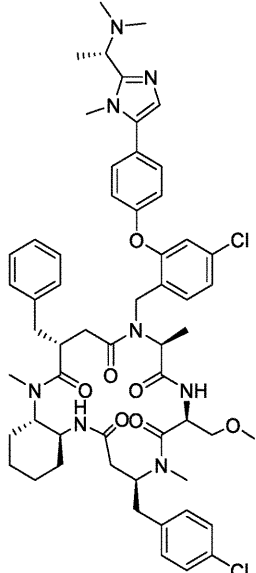
20

30

40

50

【表 1 0 1】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
227		化合物 265 (実施例 2.8)- この直鎖状ペプチドは tBu エステルとして合成し、これは環化ステップの前に TFA で加水分解した。	分析法 3 $t_R = 0.88 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 904.4$
241		化合物 265 (実施例 2.8)	分析法 4 $t_R = 2.29 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1049.6$

【 0 6 4 4 】

10

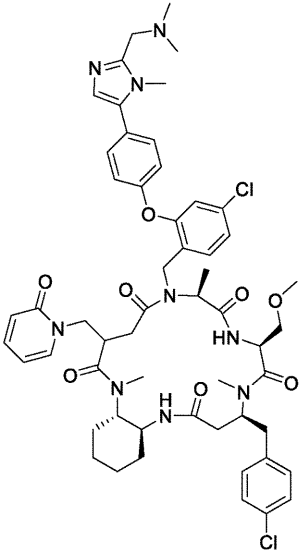
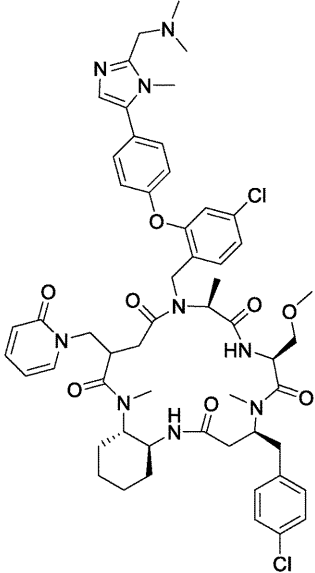
20

30

40

50

【表 1 0 2】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
275		化合物 265 (実施 例 2.8)	分析法 2 $t_R = 2.48 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1053.0$
276		化合物 265 (実施 例 2.8)	分析法 3 $t_R = 0.98 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1052.5$

【 0 6 4 5】

10

20

30

40

50

【表 1 0 3】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
274		化合物 265 (実施例 2.8)	分析法 3 $t_R = 1.04 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1063.5$
279		化合物 265 (実施例 2.8)	分析法 3 $t_R = 1.11 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1089.4$
293		化合物 265 (実施例 2.8)	分析法 3 $t_R = 1.08 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1063.4$

【0 6 4 6】

10

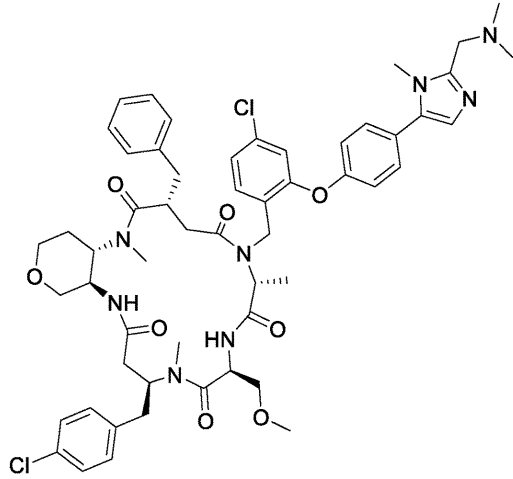
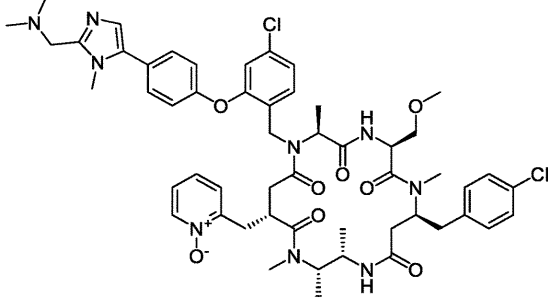
20

30

40

50

【表 104】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
294		化合物 265 (実施例 2.8)- 化合物 187 の合成中の副生成物として入手した	分析法 7 $t_R = 0.95 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1038.0$
295A		化合物 265 (実施例 2.8)	分析法 5 $t_R = 1.00 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1026.1$

【0647】

実施例 2.9: (4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-10-(3-(3,3,4,4-テトラフルオロピロリジン-1-イル)プロピル)ヘキサデカヒドロベンゾ[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン (化合物 254) の合成

10

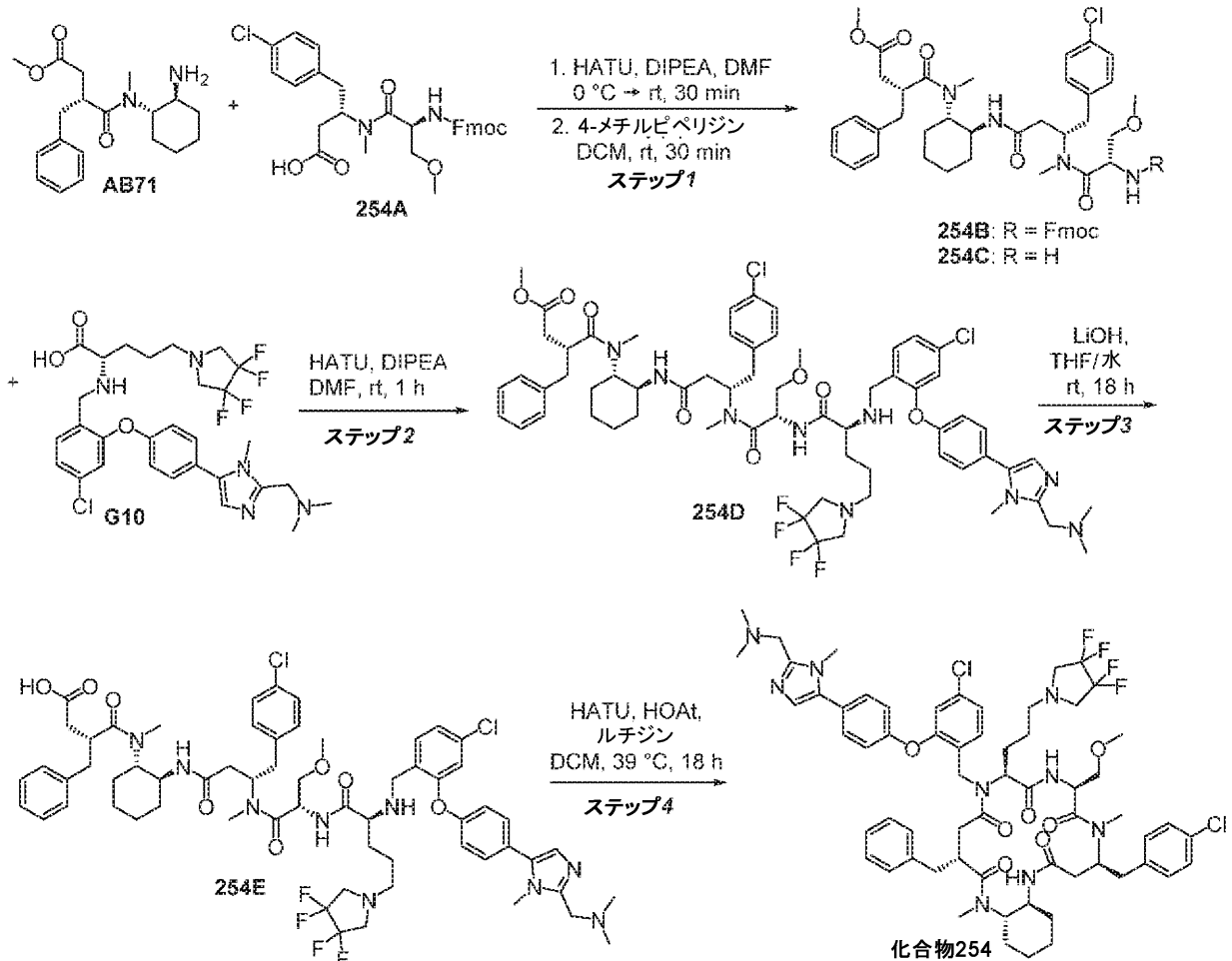
20

30

40

50

【化 4 3】



ステップ1. (R)-メチル4-(((1S, 2S)-2-((S)-3-((S)-2-アミノ-3-メトキシ-N-メチルプロパンアミド)-4-(4-クロロフェニル)ブタンアミド)シクロヘキシル)(メチル)アミノ)-3-ベンジル-4-オキソブタノエート (254C)

ステップ1-1: DMF (7.5 mL) 中の254A (1.001 g、1.816 mmol) (254Aは、H1-2 (実施例13.1を参照)をHFIPで樹脂から切断することにより入手した)、DIPEA (0.381 mL、2.179 mmol)、及びHATU (0.829 g、2.179 mmol)の溶液を0℃で5分間攪拌し、次にDMF (2 mL) 中のAB71 (0.67 g、1.816 mmol) 及びDIPEA (0.381 mL、2.179 mmol)の混合物を加えた。得られた混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物にEtOAc (100 mL) 及び水 (50 mL)を加えた。有機相を分離し、有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて濃縮し、高真空下で一晩乾燥させて、254Bを得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに使用した。

【0648】

ステップ1-2: 4-メチルピペリジン (3.22 mL、27.2 mmol)をDCM (20 mL) 中の254B (1.572 g、1.816 mmol)の混合物に加え、得られた混合物を室温で30分間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、粗製生成物をクロマトグラフィー (80 g C18-カラム、40-90% MeCN/水、0.1% NH₄OHで溶出)により精製して、254C (0.72 g、62%)を提供した。分析法5: t_R = 1.03分; [M+H]⁺ = 643.0

【0649】

ステップ2. (R)-メチル3-ベンジル-4-(((1S, 2S)-2-((S)-3-

－（（S）－2－（（S）－2－（（4－クロロ－2－（4－（2－（（ジメチルアミノ）メチル）－1－メチル－1H－イミダゾール－5－イル）フェノキシ）ベンジル）アミノ）－5－（3，3，4，4－テトラフルオロピロリジン－1－イル）ペンタンアミド）－3－メトキシ－N－メチルプロパンアミド）－4－（4－クロロフェニル）ブタンアミド）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）－4－オキソブタンエート（254D）

0℃でDMF（10mL）中のG10（0.7g、0.964mmol）の溶液にDIEA（1.010mL、5.78mmol）及びHATU（0.403g、1.060mmol）を加え、得られた混合物を室温で5分間攪拌した。254C（0.620g、0.964mmol）を加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次にクロマトグラフィー（80gシリカカラム、30－80%DCM/MeOH、0.1%NH₄OHで溶出）により精製して、254D（928mg、78%）を得た。分析法5：t_R＝1.36分；[M+H]⁺/2＝619.2

10

【0650】

ステップ3.（R）－3－ベンジル－4－（（（1S，2S）－2－（（S）－3－（（S）－2－（（S）－2－（（4－クロロ－2－（4－（2－（（ジメチルアミノ）メチル）－1－メチル－1H－イミダゾール－5－イル）フェノキシ）ベンジル）アミノ）－5－（3，3，4，4－テトラフルオロピロリジン－1－イル）ペンタンアミド）－3－メトキシ－N－メチルプロパンアミド）－4－（4－クロロフェニル）ブタンアミド）シクロヘキシル）（メチル）アミノ）－4－オキソブタン酸（254E）

THF（30mL）及び水（3mL）中の254D（0.928g、0.75mmol）の混合物を0℃で1MLiOH（2.25mL、2.25mmol）により処理し、得られた混合物を20℃で16時間攪拌した。LCMSによって出発材料しかないことが示されたため、3mLの水及び2MLiOH水溶液（0.7mL）を0℃に加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。LCMSによって出発材料が完全に消費されたことが示されたところで、反応混合物を0℃に冷却し、1.0N HClを加えてpH7に調整した。有機相を減圧下で除去し、粗製生成物をクロマトグラフィー（100g C18カラム、5－60%MeCN/水、0.1%NH₄OHで溶出）により精製した。生成物を含有する画分（例えば、MS＝1223）をフリーズドライして、254E（0.36g、39%）を得た。分析法5：t_R＝0.92分；[M+H]⁺/2＝611.5

20

【0651】

ステップ4.（4S，7S，10S，14R，16aS，20aS）－14－ベンジル－11－（4－クロロ－2－（4－（2－（（ジメチルアミノ）メチル）－1－メチル－1H－イミダゾール－5－イル）フェノキシ）ベンジル）－4－（4－クロロベンジル）－7－（メトキシメチル）－5，16－ジメチル－10－（3－（3，3，4，4－テトラフルオロピロリジン－1－イル）プロピル）ヘキサデカヒドロベンゾ[1] [1，4，7，11，14] ペンタアザシクロオクタデシン－2，6，9，12，15（3H）－ペンタオン（化合物254）

254E（320mg、0.262mmol）、HATU（398mg、1.046mmol）及びHOAt（53.4mg、0.392mmol）が入った丸底フラスコにDCM（500mL）を加え、得られた混合物を室温で5分間攪拌した。次に2，6－ルチジン（0.914mL、7.85mmol）を加え、反応混合物を39℃で18時間攪拌した。次に水（100mL）を加えて分離させた。有機相（organic phase）を減圧下で蒸発させて、粗製生成物をクロマトグラフィー（24g C18－カラム、50－100%IPA/水、0.1%NH₄OH含有で溶出）によって精製した。生成物を含有する画分をフリーズドライし、HPLC（MeCN/水、0.1%NH₄OH含有で溶出）により再び精製して、化合物254（55mg、17%）を得た。分析法4：t_R＝2.41分；[M+H]⁺＝1204.5

30

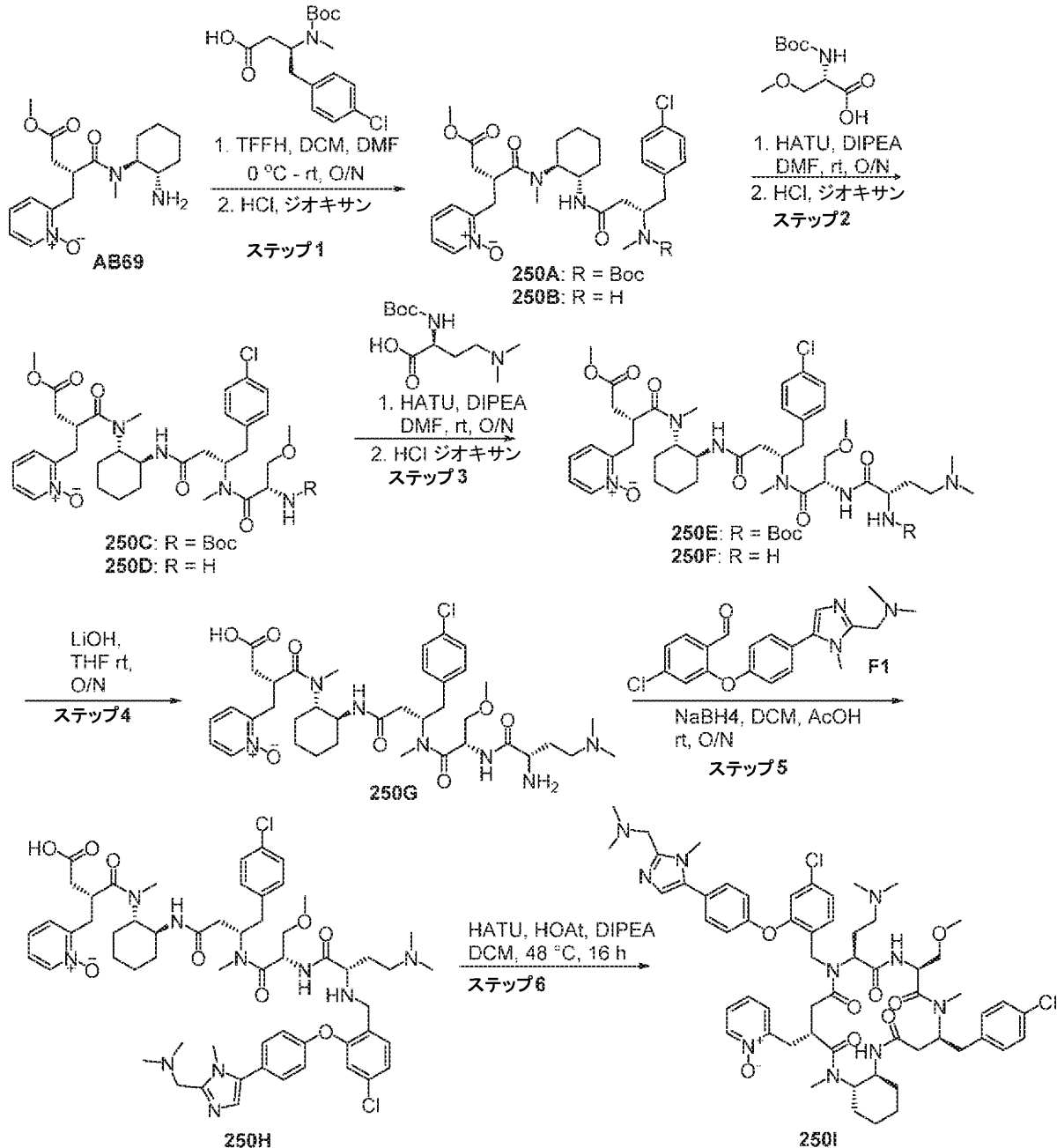
40

【0652】

実施例2.10：方法K－2－（（（4S，7S，10S，14R，16aS，20aS）－11－（4－クロロ－2－（4－（2－（（ジメチルアミノ）メチル）－1－メチル

50

ル-1 H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) -4-(4-クロロベンジ
ル)-10-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-7-(メトキシメチル)-5,16-
ジメチル-2,6,9,12,15-ペンタオキソドコサヒドロ-ベンゾ[1][1,4,
7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-14-イル)メチル)ピリジン1-
オキシドトリフルオロ酢酸塩(中間体250I)の合成
【化44】



ステップ1. 2-((R)-2-(((1S, 2S)-2-((S)-4-(4-クロロフェニル)-3-(メチルアミノ)ブタンアミド)シクロヘキシル)(メチル)カルバモイル)-4-メトキシ-4-オキソブチル)ピリジン1-オキシド(250B)

ステップ1-1: DCM (30 mL) / DMF (2 mL) 中のAB69 (602 mg、1.56 mmol) の溶液に0 °CでDIPEA (0.817 mL、4.68 mmol) 及びTFFH (538 mg、2.028 mmol) を加えた。得られた混合物を30分間攪拌

し、次に (S) - 3 - ((tert - ブトキシカルボニル) (メチル) アミノ) - 4 - (4 - クロロフェニル) ブタン酸 (563 mg、1.716 mmol) を加えた。この反応混合物をゆっくりと室温に加温し、一晚攪拌した。次にこの反応混合物を濃縮して DCM を除去し、粗製油を順相クロマトグラフィー (40 g シリカカラム、DCM / MeOH (98 : 2) から (85 : 15) で溶出) によって精製して、250 A を白色の固体として得た (900 mg、83 % 収率)。分析法 7 ; $t_R = 1.02$ 分 ; $[M + H]^+ = 659.3$

【0653】

ステップ 1 - 2 : 0 °C でジオキサン (12 mL) に溶解させた 250 A (660 mg、1.001 mmol) にジオキサン中 4 M HCl (4 mL、16 mmol) をゆっくりと滴下して加え、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌した。反応混合物が混濁し、これを白色の固体となるまで濃縮し、真空乾燥させることにより化合物 250 B を得て (595 mg、100 % 収率)、これを精製なしに次のステップに持ち越した。分析法 7 ; $t_R = 0.85$ 分 ; $[M + H]^+ = 559.0$

10

【0654】

ステップ 2. 2 - ((R) - 2 - (((1S, 2S) - 2 - ((S) - 3 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - メトキシ - N - メチルプロパンアミド) - 4 - (4 - クロロフェニル) - ブタンアミド) シクロヘキシル) (メチル) カルバモイル) - 4 - メトキシ - 4 - オキソブチル) ピリジン 1 - オキシド (250 D)

ステップ 2 - 1 : DCM (40 mL) / DMF (4 mL) 中の 250 B (650 mg、1.091 mmol) の溶液に 0 °C で Boc - (MeO) - Ser - OH (287 mg、1.310 mmol) 及び DIPEA (0.572 mL、3.27 mmol) を加えた。得られた混合物を 30 分間攪拌し (固体は 10 分で溶解した)、次に HATU (477 mg、1.255 mmol) を加えた。この反応混合物をゆっくりと室温に加温し、室温で一晚攪拌した。混合物を濃縮して DCM を除去し、粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー (40 g カラム、2 - 10 % MeOH / DCM で溶出) によって精製して、250 C (780 mg、89 %) を白色の固体として提供した。分析法 7 ; $t_R = 0.99$ 分 ; $[M + H]^+ = 760.2$

20

【0655】

ステップ 2 - 2 : 250 C (700 mg、0.921 mmol) から出発して、ステップ 1 - 2 に用いた手順のとおり 250 D (641 mg、100 % 収率、白色の固体) を調製した。分析法 7 ; $t_R = 0.81$ 分 ; $[M + H]^+ = 659.7$

30

【0656】

ステップ 3. 2 - ((R) - 2 - (((1S, 2S) - 2 - ((S) - 3 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - アミノ - 4 - (ジメチルアミノ) ブタンアミド) - 3 - メトキシ - N - メチルプロパンアミド) - 4 - (4 - クロロフェニル) ブタンアミド) シクロヘキシル) (メチル) カルバモイル) - 4 - メトキシ - 4 - オキソブチル) ピリジン 1 - オキシド (250 F)

ステップ 3 - 1 : 250 D (470 mg、0.675 mmol) 及び (S) - 2 - ((tert - ブトキシカルボニル) アミノ) - 4 - (ジメチルアミノ) ブタン酸 (199 mg、0.810 mmol) から、ステップ 2 - 1 に用いた手順のとおり 250 E (480 mg、72 % 収率、白色の固体) を調製した。分析法 7 ; $t_R = 0.99$ 分 ; $[(M + 2)]^+ = 888.6$

40

【0657】

ステップ 3 - 2 : 250 E (480 mg、0.486 mmol) から、ステップ 2 - 2 に用いた手順のとおり 250 F (377 mg、94 % 収率、白色の固体) を調製した。分析法 7 ; $t_R = 0.85$ 分 ; $[M + H]^+ = 788.0$

【0658】

ステップ 4. 2 - ((R) - 3 - (((1S, 2S) - 2 - ((S) - 3 - ((S) - 2 - ((S) - 2 - アミノ - 4 - (ジメチルアミノ) ブタンアミド) - 3 - メトキシ - N -

50

メチルプロパンアミド) - 4 - (4-クロロフェニル)ブタンアミド)シクロヘキシル)
(メチル)アミノ) - 2 - (カルボキシメチル) - 3 - オキソプロピル)ピリジン1-オ
キシド (250G)

THF (10 mL) 及び水 (3 mL) に溶解させた 250F (420 mg、0.479 mmol) に 0℃で 1.0 N 水酸化リチウム (1.50 mL、1.50 mmol) を加えた。
次にこの反応混合物を室温になるまで加温し、16時間攪拌した。反応の進行を LC/MS
によってモニタした。この反応混合物を 0℃に冷却し、1.0 N HCl 水溶液を加えて pH 7 に調整した。得られた混合物を濃縮し、粗製生成物を C18 コートフラッシュ
カラムクロマトグラフィーにより ACN/水、0.1% トリフルオロ酢酸含有で溶出して
精製した。生成物含有画分をフリーズドライして 250G (TFA 塩、380 mg、89% 収率) を得た。分析法 7; $t_R = 0.58$ 分; $[M+H]^+ = 774.1$

10

【0659】

ステップ 5. 2 - ((R) - 2 - (カルボキシメチル) - 3 - ((1S, 2S) - 2 -
(S) - 3 - (S) - 2 - (S) - 2 - (4-クロロ-2 - (4 - (2 - (ジ
メチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベン
ジル)アミノ) - 4 - (ジメチルアミノ)ブタンアミド) - 3 - メトキシ - N - メチル
プロパンアミド) - 4 - (4-クロロフェニル)ブタンアミド)シクロヘキシル)(メチ
ル)アミノ) - 3 - オキソプロピル)ピリジン1-オキシド (250H)

250G (380 mg、0.428 mmol) 及び F1 (158 mg、0.428 mmol) から出発して、実施例 2. 6、ステップ 3 の手順のとおり 250H (320 mg、
94% 収率、白色の固体) を調製した。分析法 5; $t_R = 0.79$ 分; $[M+H]^+ = 1126.7$

20

【0660】

ステップ 6. 2 - ((4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 11 - (4-クロロ-2 - (4 - (2 - (ジ
メチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベン
ジル) - 4 - (4-クロロベンジル) - 10 - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 7 - (メトキシ
メチル) - 5, 16 - ジメチル - 2, 6, 9, 12, 15 - ペンタオキソドコサヒドロベンゾ [1, 4, 7, 11, 14]
] ペンタアザシクロオクタデシン - 14 - イル)メチル)ピリジン1-オキシドトリフル
オロ酢酸塩 (250I)

DCM (200 mL) 中の 250H (250 mg、0.222 mmol) の十分な攪拌下にある溶液に対し、ルチジン (0.774 mL、6.65 mmol)、続いて HOAt (38.0 mg、0.279 mmol) であり、得られた混合物を室温で 5 分間攪拌した。
次に HATU (337 mg 0.886 mmol) を少しずつ加え、反応混合物を 50℃に加温し、この温度で 16 時間攪拌した。反応の進行を LC/MS によってモニタした。
この反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。この粗製生成物を C18 コート逆相 50 g カ
ラムにより、酸調整剤 (0.1% TFA) を含有する 5/95 から 55/45 への ACN/水で溶出して精製することにより、生成物含有画分のフリーズドライ後に化合物 250
I (90 mg、36%) を得た。分析法 7; $t_R = 1.07$ 分; $[M+H]^+ = 1108.60$

30

40

【0661】

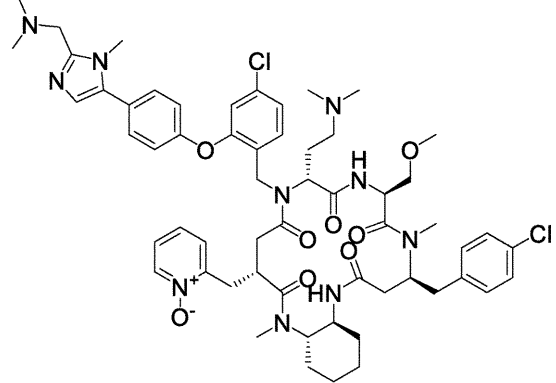
中間体 250I (実施例 2. 10、中間体) に用いた手順のとおり調製した以下の表 7
の中間体 91A。中間体 91A は、250I の合成において副生成物として入手された。

【0662】

50

【表 105】

表 7:

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
91A		中間体 250I (実施例 2.10, 中間体)- 250I の合成において副生成物として入手された。	分析法 4 $t_R = 1.40$ min $[(M+1)/2]^+ = 555.2$

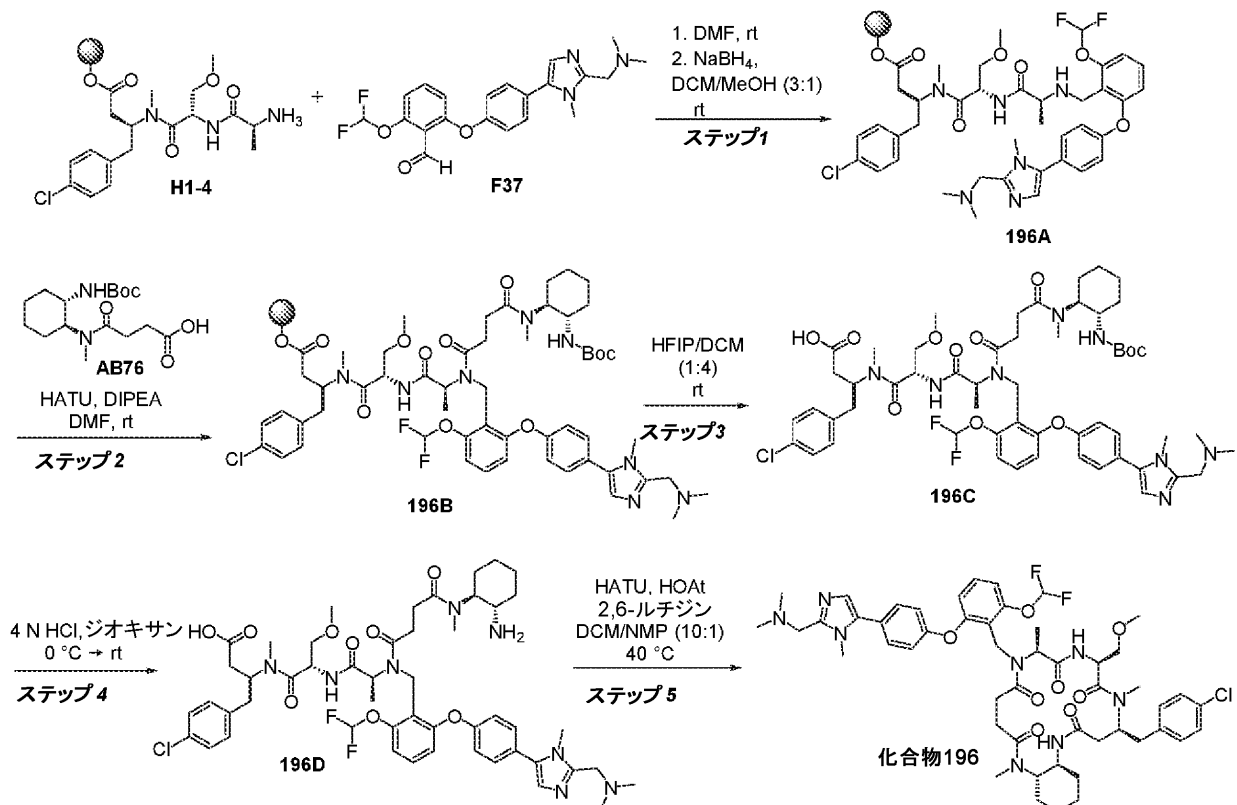
10

【0663】

20

実施例 2. 11: 方法 L – (4S, 7S, 10S, 16aS, 20aS) – 4 – (4 – クロロベンジル) – 11 – (2 – (ジフルオロメトキシ) – 6 – (4 – (2 – (ジメチルアミノ) メチル) – 1 – メチル – 1H – イミダゾール – 5 – イル) フェノキシ) ベンジル) – 7 – (メトキシメチル) – 5, 10, 16 – トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [l] [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン – 2, 6, 9, 12, 15 (3H) – ペンタオン (化合物 196) の合成

【化 45】



30

40

50

ステップ 1. PS-2-クロロトリチル (S)-4-(4-クロロフェニル)-3-((S)-2-((S)-2-((2-(ジフルオロメトキシ)-6-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)アミノ)プロパンアミド)-3-メトキシ-N-メチルプロパンアミド)ブタノエート (196A)

F37 (356 mg、0.887 mmol) を DMF (2 mL、2 mL 洗浄を伴う) 中の溶液として 15 mL ポリプロピレンチューブ内の中間体 H1-4 (524 mg、0.330 mmol) にガラスピペットで一度に全量加えた。チューブに蓋をし、室温で機械的振盪機に一晩かけた。次に樹脂をろ過し (DCM、DMF、DCM、DMF、及び DCM 洗浄を伴う)、40 mL バイアルに移した。3:1 の DCM:MeOH (6 mL) を加え、続いて NaBH₄ (125 mg、3.30 mmol) を一度に全量加えた。この反応物を週末にかけて室温に置いておき、その後それをろ過して (MeOH、DCM、DMF、DCM、DMF、DCM、DMF、及び DCM 洗浄を伴う)、196A を提供した。20% ヘキサフルオロイソプロパノール:DCM を使用したアリコート (ヘラの先端) の試験的切断は、LCMS 上、所望の切断生成物 [M+H]⁺ に対応する主ピークを示した。この材料を次のステップに進めた。分析法 5; t_R = 0.72 分; [M+H]⁺ = 784.9 [0664]

ステップ 2. PS-2-クロロトリチル (8S, 11S, 14S)-2-((1S, 2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)-14-(4-クロロベンジル)-7-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-11-(メトキシメチル)-8, 13-ジメチル-3, 6, 9, 12-テトラオキソ-2, 7, 10, 13-テトラアザヘキサデカン-16-オエート (196B)

AB76 (325 mg、0.990 mmol) を DMF (3 mL、2×1.5 mL 洗浄を伴う) 中の溶液として 50 mL ポリプロピレンチューブ内の中間体 196A (0.330 mmol) に一度に全量加えた。次に、DIPEA (0.35 mL、1.980 mmol) をシリンジで一度に全量加え、続いて HATU (376 mg、0.990 mmol) を一度に全量加えた。チューブに蓋をし、室温で機械的振盪機に一晩かけた。樹脂 (196B) をろ過し (DCM、DMF、DCM、DMF、DCM、DMF、及び DCM 洗浄を伴う)、次のステップに備えて 10 mL フィルタシリンジに移した。

[0665]
ステップ 3. (8S, 11S, 14S)-2-((1S, 2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)-14-(4-クロロベンジル)-7-(2-(ジフルオロメトキシ)-6-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-11-(メトキシメチル)-8, 13-ジメチル-3, 6, 9, 12-テトラオキソ-2, 7, 10, 13-テトラアザヘキサデカン-16-オイック酸 (196C)

ヘキサフルオロイソプロパノール/DCM (1:4) (6 mL) を、中間体 196B (458 mg、0.330 mmol) が入った 10 mL フィルタシリンジに取った。シリンジを室温で機械的振盪機に 20 分間かけ、その後ろ液を回収した。この手順を更なる 6 mL の 20% ヘキサフルオロイソプロパノール:DCM で (室温で 15 分間の振盪を伴い) 繰り返した。樹脂を DCM (×3) で洗浄し、合わせたろ液を真空濃縮して、粗製の黄褐色の油を提供した。この黄褐色の油を MeOH:DMSO (1:1、4.5 mL) に取り、ろ過し、逆相塩基性 HPLC (15-40% MeCN:H₂O (+5 mM NH₄OH)、30×100 mm 5 μm カラムに 1×1.5 mL 注入 (t_R = 8.31 分)、30×50 mm 5 μm カラムに 2×1.5 mL 注入 (t_R = 3.90 分)) により精製した。生成物含有画分を合わせ、部分的に真空濃縮し、凍結し、凍結乾燥して、196C (35 mg、10%) を白色の粉末として提供した。分析法 4; t_R = 2.14 分; [M+H]⁺ = 1094.8

[0666]

ステップ4. (8S, 11S, 14S) - 2 - ((1S, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシル) - 14 - (4 - クロロベンジル) - 7 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 11 - (メトキシメチル) - 8, 13 - ジメチル - 3, 6, 9, 12 - テトラオキソ - 2, 7, 10, 13 - テトラアザヘキサデカン - 16 - オイック酸 (196D)

0℃で磁気攪拌子を備えた丸底フラスコ内のジオキサン (3 mL) 中の中間体 196C (35 mg、0.032 mmol) に、ジオキサン中 4N HCl (0.5 mL、2.00 mmol) をシリンジで一度に全量加えた。この反応物を室温に加温させておき、N₂ 下で4時間攪拌し、その後それを真空濃縮して、淡橙色／黄褐色の残渣を提供した。DCM を加え、その後それを再び真空濃縮した。この手順を2回繰り返して196D (32 mg) を淡橙色／黄褐色の固体として提供し、これを更なる精製なしに次のステップに回した。分析法7; t_R = 0.80分; [M+H]⁺ = 995.6

10

【0667】

ステップ5. (4S, 7S, 10S, 16aS, 20aS) - 4 - (4 - クロロベンジル) - 11 - (2 - (ジフルオロメトキシ) - 6 - (4 - (2 - (ジメチルアミノ)メチル) - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 7 - (メトキシメチル) - 5, 10, 16 - トリメチルヘキサデカヒドロベンゾ [1, 4, 7, 11, 14] ペンタアザシクロオクタデシン - 2, 6, 9, 12, 15 (3H) - ペンタオン (化合物 196)

20

室温で磁気攪拌子を備えた丸底フラスコ内にあるDCM (31 mL) 中の196D (32 mg、0.031 mmol) の懸濁液に、2, 6 - ルチジン (0.036 mL、0.310 mmol) をシリンジで一度に全量加えた。次に、HATU (24 mg、0.062 mmol) を一度に全量加え、続いてHOAc (8.4 mg、0.062 mmol) を一度に全量加えた。最後に、NMP (3.1 mL) をシリンジで一度に全量加え、この反応物を40℃に一晩加熱した。一晩反応させた後、混合物を部分的に真空濃縮し、その後それをEtOAc (100 mL) で希釈し、H₂O (2×75 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、真空濃縮して、粗製の橙色の油を提供した。この油をMeOH:DMSO (1:1, 3 mL) に取り、ろ過し、逆相塩基性HPLC (35 - 60% MeCN:H₂O (+5 mM NH₄OH)、2×1.5 mL 注入、30×100 mm 5 μm カラム、t_R = 6.84分) によって精製した。生成物を含む主画分を合わせ、部分的に真空濃縮し、凍結し、凍結乾燥して、化合物 196 (6.7 mg、22%) を白色の粉末として提供した。分析法4; t_R = 1.92分; [M+H]⁺ = 976.9

30

【0668】

実施例3: 修飾後

本節では、直鎖状ペプチドの環化後に行った修飾をここに記載する。

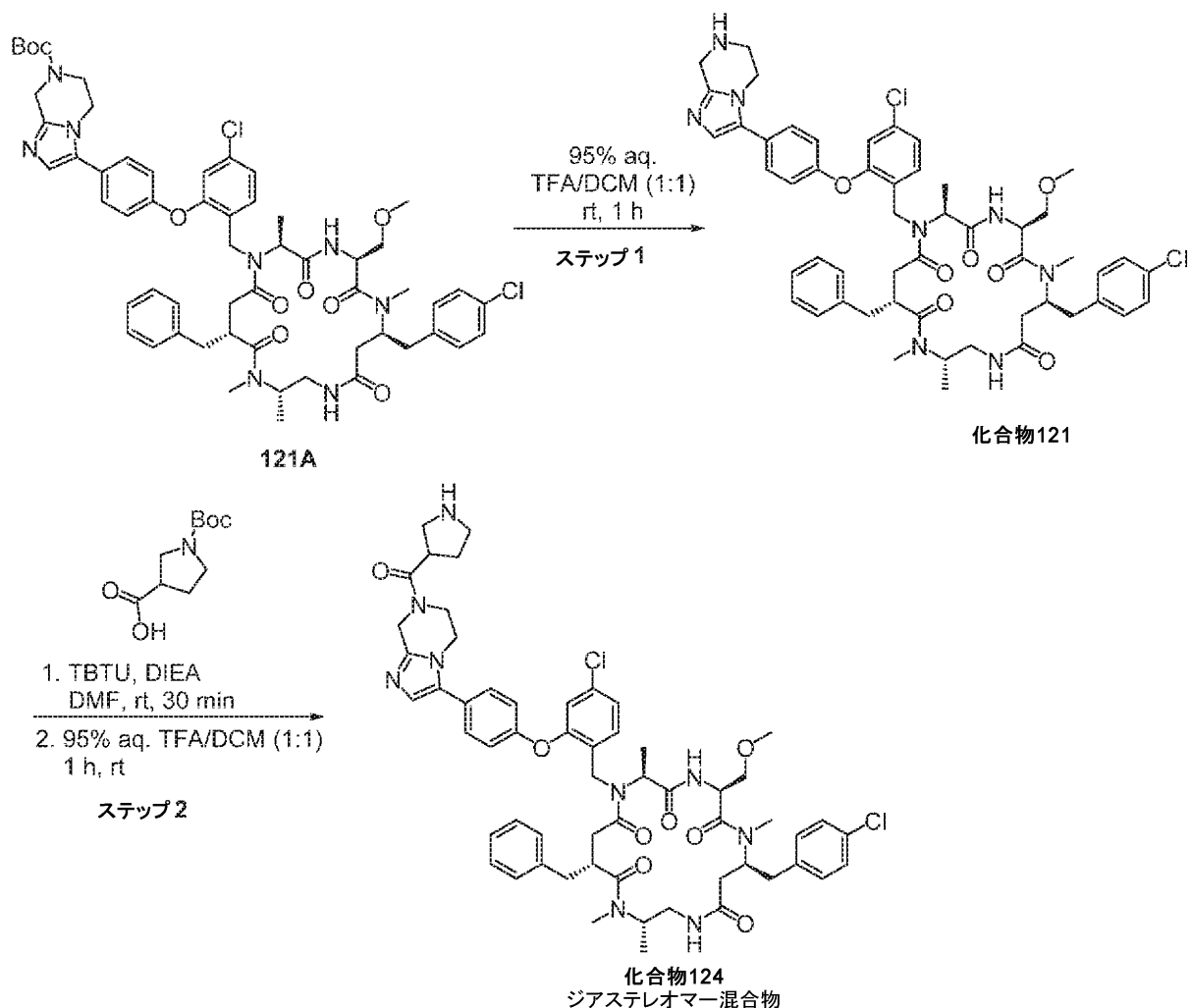
【0669】

実施例3.1: (2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオントリフルオロ酢酸塩 (化合物 121) 及び (2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (7 - (ピロリジン - 3 - カルボニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロイミダゾ [1, 2 - a] ピラジン - 3 - イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオントリフルオロ酢酸塩 (化合物 124) の合成

40

50

【化 4 6】



10

20

ステップ 1. (2*S*, 5*S*, 8*S*, 13*S*, 16*R*)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル)-フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオントリフルオロ酢酸塩 (化合物 121)

30

中間体 121A (0.120 mmol) を 95% TFA / DCM 水溶液 (1:1) (10 mL) に溶解させて、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物を分取逆相 HPLC (溶離液 A: H₂O 中 0.1% TFA 及び溶離液 B: ACN) により精製した。純粋画分を合わせ、凍結乾燥して、化合物 121 (56 mg、0.046 mmol、38% 収率) を白色の固体として得た。分析法 12; *t_R* = 4.31 分; [M+H]⁺ = 979.5、[M+2H]²⁺ = 490.3、[M-H]⁻ = 977.5

40

【0670】

ステップ 2. (2*S*, 5*S*, 8*S*, 13*S*, 16*R*)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(7-(ピロリジン-3-カルボニル)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ[1, 2-*a*]ピラジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオントリフルオロ酢酸塩 (化合物 124)

N-Boc-ピロリジン-3-カルボン酸 (5.48 mg、0.025 mmol) 及び T

50

B T U (8 . 1 7 m g 、 0 . 0 2 5 m m o l) を D M F (0 . 5 m L) 及び D I E A (4 . 4 5 μ L 、 0 . 0 2 5 m m o l) に溶解させた。この溶液を室温で2分間攪拌し、次に D M F (1 . 5 m L) 中の化合物 1 2 1 (2 0 . 5 m g 、 0 . 0 1 7 m m o l) 及び D I E A (8 . 8 9 μ L 、 0 . 0 5 1 m m o l) の溶液を加えた。この反応混合物を室温で30分間攪拌し、次に E t O A c (3 0 m L) と 5 % N a H C O ₃ 水溶液 (5 m L) とに分配した。有機層を 5 % N a H C O ₃ 水溶液 (3 $\times$ 5 m L) 及びブライン (5 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物を 9 5 % T F A / D C M 水溶液 (1 : 1) (5 m L) に溶解させて、得られた混合物を室温で1時間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。粗製生成物を分取 H P L C (溶離液 A : H ₂ O 中 0 . 1 % T F A 及び溶離液 B : A C N) により精製した。純粋画分を合わせ、凍結乾燥して、化合物 1 2 4 (ジアステレオマー混合物) (1 9 . 5 m g 、 0 . 0 1 5 m m o l 、 8 6 % 収率) を白色の固体として得た。分析法 9 ; t _R = 4 . 0 2 分 ; [M + H] ⁺ = 1 0 7 6 . 5 、 [M + 2 H] ²⁺ = 5 3 8 . 7

10

【 0 6 7 1 】

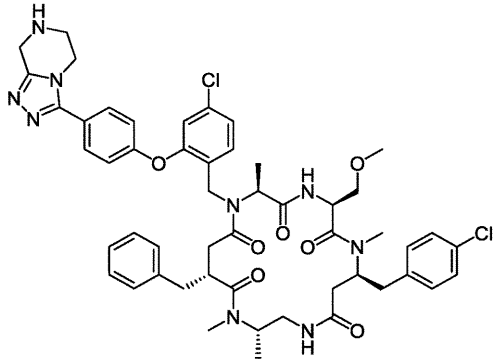
以下の表 8 に示す化合物は、化合物 1 2 4 (実施例 3 . 1 、ステップ 1 及び 2) 又は化合物 1 2 1 (実施例 3 . 1 、ステップ 1) に用いた手順のとおり調製した。

【 0 6 7 2 】

【 表 1 0 6 】

表 8:

20

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
114		化合物 124 (実施例 3.1)	分析法 15 t _R = 2.22 min [M+H] ⁺ = 980.4

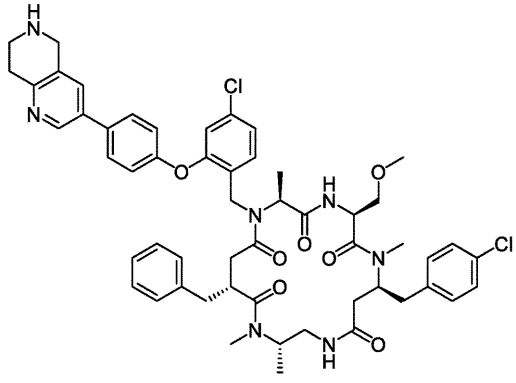
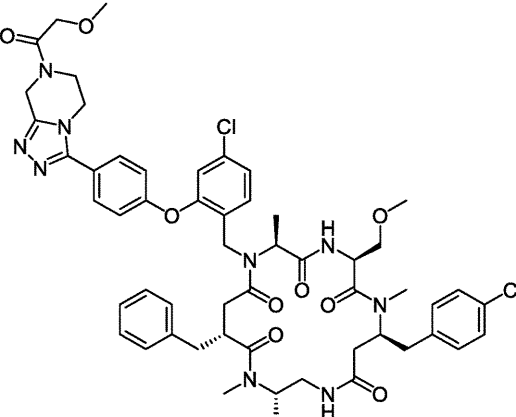
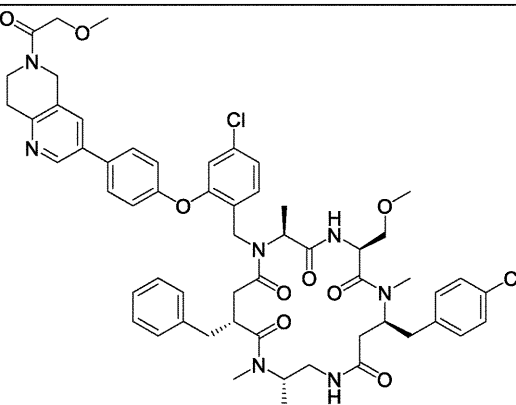
30

【 0 6 7 3 】

40

50

【表 107】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
115		化合物 121 (実施例 3.1, ステップ 1)- 中間体 115A から出発	分析法 15 $t_R = 2.30$ min $[M+H]^+ = 990.4$
116		化合物 124 (実施例 3.1)- 化合物 114 及び 2-メトキシ酢酸から出発	分析法 15 $t_R = 2.51$ min $[M+H]^+ = 1052.4$
117		化合物 124 (実施例 3.1)- 化合物 115 及び 2-メトキシ酢酸から出発	分析法 15 $t_R = 2.46$ min $[M+H]^+ = 1062.4$

【0674】

10

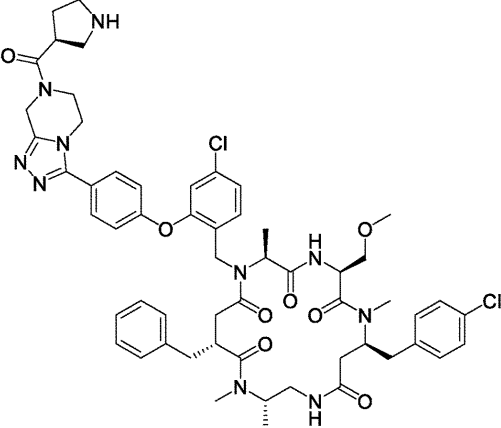
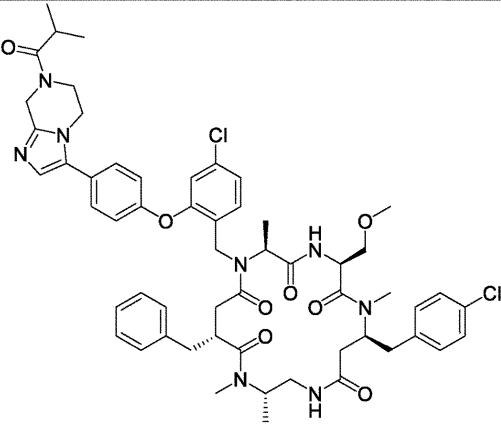
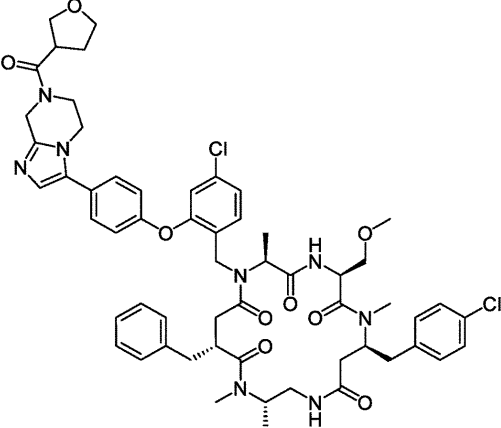
20

30

40

50

【表 109】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
131		化合物 124 (実施例 3.1)- 化合物 114 及び(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸から出発	分析法 4 $t_R = 1.99$ min $[M+2H]^{2+}=5$ 40.5
132		化合物 124 (実施例 3.1)- 化合物 121 及びイソ酪酸から出発	分析法 13 $t_R = 4.60$ min $[M+H]^+ =$ 1049.5
133		化合物 124 (実施例 3.1)- 化合物 121 及びテトラヒドロフラン-3-カルボン酸から出発	分析法 13 $t_R = 4.41$ min $[M+H]^+ =$ 1077.5

【0676】

10

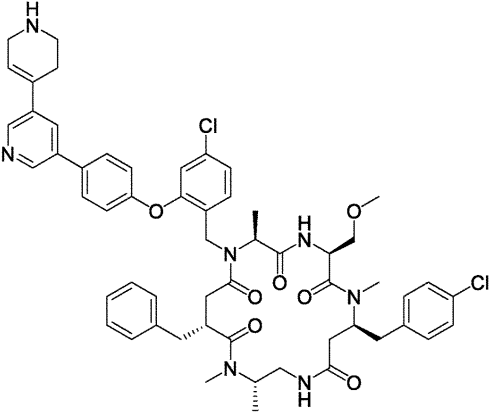
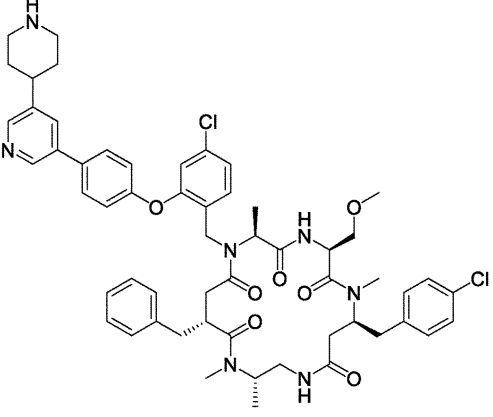
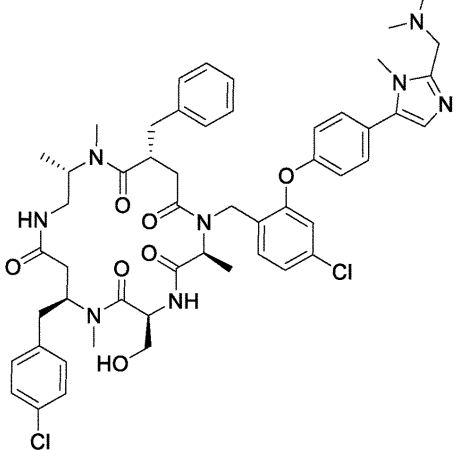
20

30

40

50

【表 110】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
136		化合物 121 (実施例 3.1, ステップ 1)- 中間体 136A から出発	分析法 13 $t_R = 4.07$ min $[M+H]^+ = 1016.4$
137		化合物 121 (実施例 3.1, ステップ 1)- 中間体 137A から出発	分析法 13 $t_R = 3.92$ min $[M+H]^+ = 1018.4$
142		化合物 121 (実施例 3.1, ステップ 1)- 142A から出発	分析法 2 $t_R = 2.66$ min $[M+H]^+ = 981.5$

【0677】

10

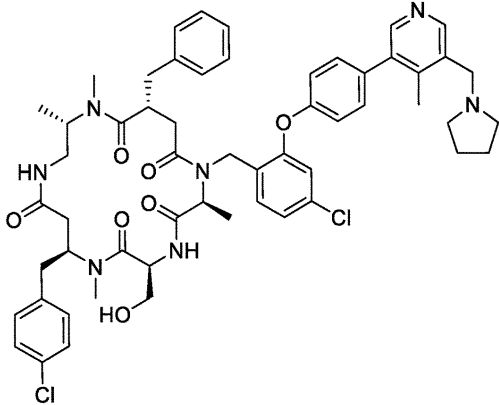
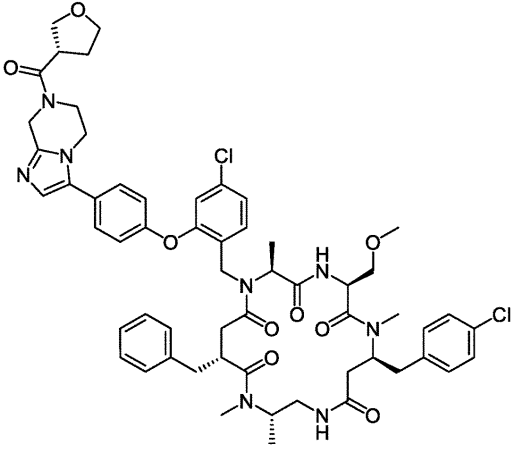
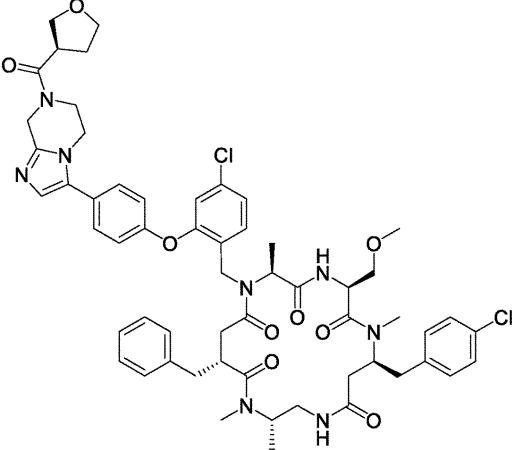
20

30

40

50

【表 1 1 1】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
146		化合物 121 (実施例 3.1, ステップ 1)- 146A から出発	分析法 2 $t_R = 3.16$ min $[M+H]^+ = 1018.4$
162		化合物 124 (実施例 3.1)- 化合物 121 及 び(S)-テトラヒドロフラ ン-3-カルボン酸から 出発	分析法 13 $t_R = 4.38$ min $[M+H]^+ = 1077.4$
171		化合物 124 (実施例 3.1)- 化合物 121 及 び(R)-テトラヒドロフラ ン-3-カルボン酸から 出発	分析法 13 $t_R = 4.38$ min $[M+H]^+ = 1077.4$

【0 6 7 8】

10

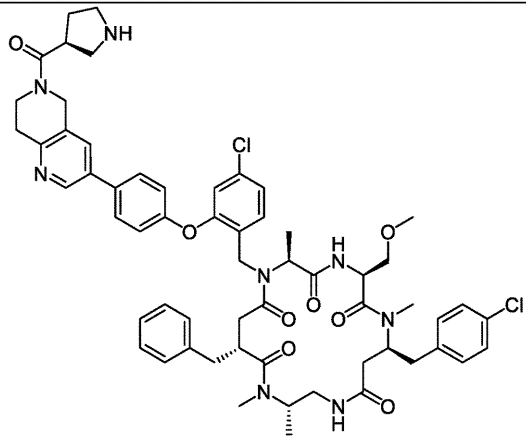
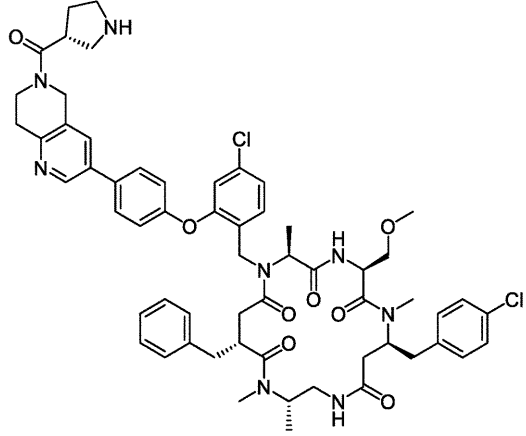
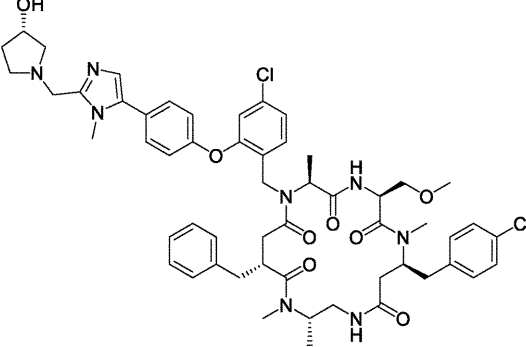
20

30

40

50

【表 1 1 2】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
176		化合物 124 (実施例 3.1)- 化合物 115 及び(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸から出発	分析法 13 $t_R = 4.02$ min $[M+H]^+ = 1087.5$
212		化合物 124 (実施例 3.1)- 化合物 115 及び(R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-3-カルボン酸から出発	分析法 13 $t_R = 4.02$ min $[M+H]^+ = 1087.5$
220		化合物 121 (実施例 3.1, ステップ 1)- 上記ステップ 1 のとおり の中間体 220A の TBS 除去から出発	分析法 13 $t_R = 4.20$ min $[M+H]^+ = 1037.4$

【0679】

実施例 3.2: (2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(7-イソプロピル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロイミダゾ [1, 2-a] ピラジン-3-イル) フェノキシ) ベンジル) - 8-(4-クロロベンジル) - 5-(メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオントリフルオロ酢酸塩 (化合物 123) の合成

10

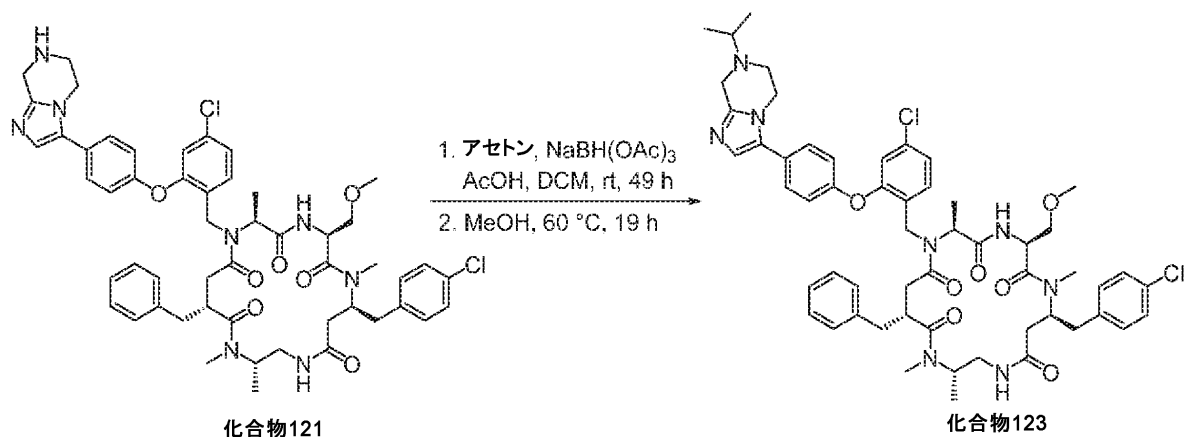
20

30

40

50

【化 4 7】



10

DCM (2 mL) に溶解させた化合物 121 (18.1 mg、15.0 μmol) にアセトン (3.3 μL 、45.0 μmol) を加え、 AcOH (2.6 μL 、45.0 μmol)、及び $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (9.54 mg、45.0 μmol) を加え、得られた混合物を室温で2時間20分撹拌した。次に更なるアセトン (3.3 μL 、45.0 μmol) を加え、撹拌を1時間20分継続した。更なる量のアセトン (3.3 μL 、45.0 μmol) 及び $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (9.54 mg、45.0 μmol) を加え、撹拌を45時間20分継続した。次に MeOH (2 mL) を加え、得られた溶液を60 °Cで19時間撹拌し、次に真空中で濃縮乾固した。粗製生成物を分取逆相 HPLC (溶離液 A : H_2O 中 0.1 % TFA 及び溶離液 B : ACN) により精製した。純粋画分を合わせ、凍結乾燥して、化合物 123 (12.8 mg、9.52 μmol 、63.5 % 収率) を淡黄色の固体として得た。分析法 12 ; $t_R = 4.87$ 分 ; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 1021.7$ 、 $[\text{M} + 2\text{H}]^{2+} = 511.5$ 、 $[\text{M} - \text{H}]^- = 1019.8$

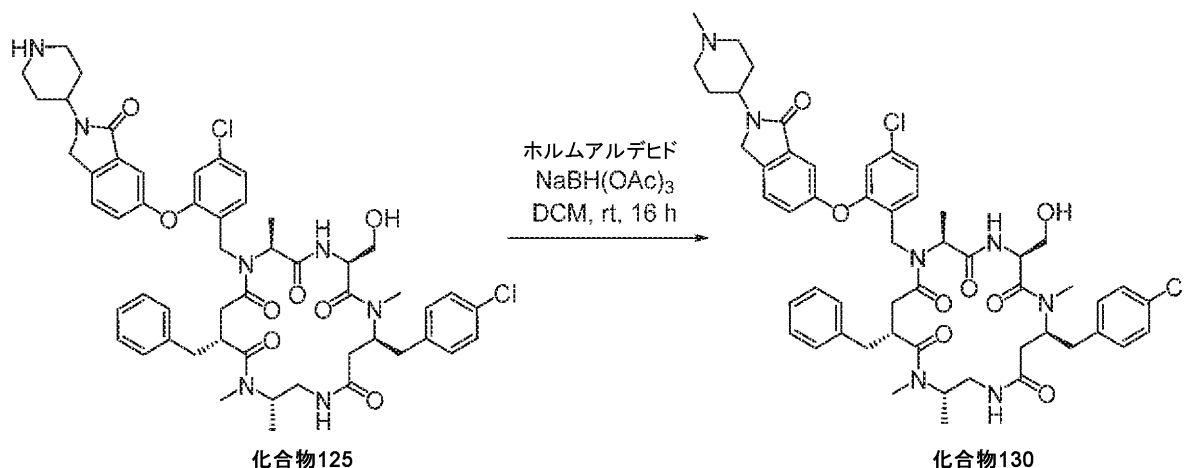
20

【0680】

実施例 3.3 : (2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - ((2 - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル) - 3 - オキソイソインドリン - 5 - イル) オキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン (化合物 130) の合成

30

【化 4 8】



40

DCM (1 mL) 中の化合物 125 (10.3 mg、10.48 μmol) の溶液にホルムアルデヒド (2.34 μL 、0.031 mmol) 及び $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (6.6 mg、0.031 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩撹拌し、次に水で希釈した。 Na_2CO_3 (飽和) を加えることにより反応混合物の pH を $\text{pH} 10$ に調整し、

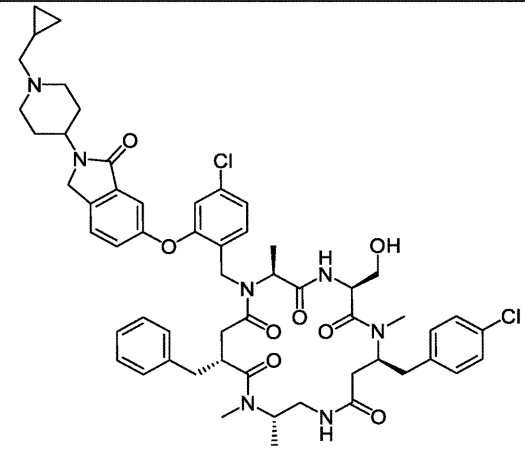
50

得られた混合物をDCM(2×)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製生成物を逆相クロマトグラフィーによりC18カラムで10-100%CH₃CN/H₂O、0.01%TFA含有で溶出して精製した。上記の一般的分取HPLC精製手順及び質量スペクトルの節に上述したワークアップ方法を用いて生成物のTFA塩を塩交換することにより、化合物130(4.9mg、44.6%)を与えた。分析法4；t_R=1.89分；[M+H]⁺=997.7

【0681】

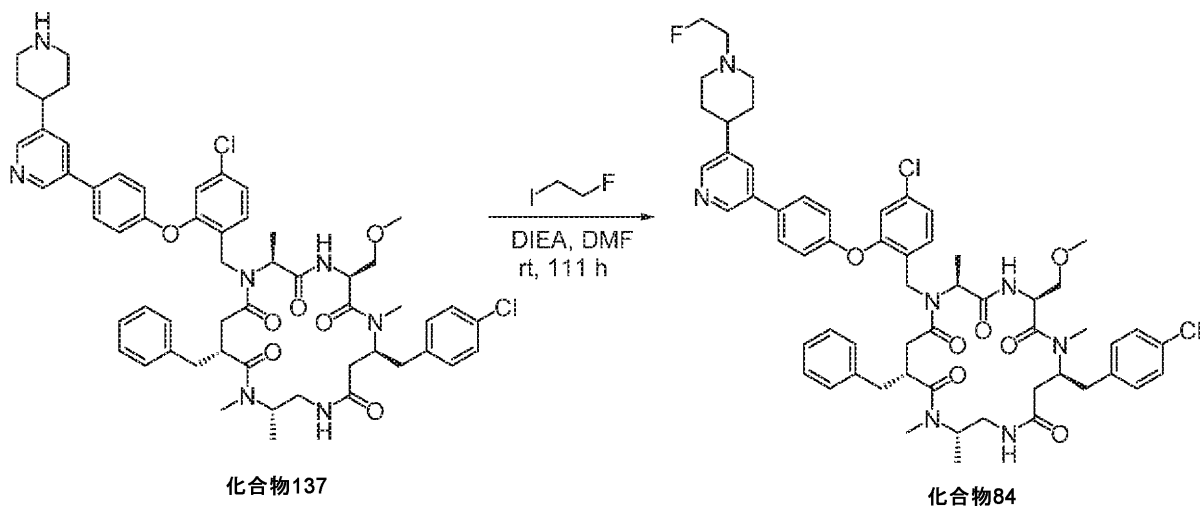
【表113】

表9: 化合物139.

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
139		化合物130(実施例3.3)に用いた手順のとおりに調製した	分析法4 t _R = 1.96 min [M+H] ⁺ = 1038.3

【0682】

実施例3.4：(2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(5-(1-(2-フルオロエチル)ピペリジン-4-イル)ピリジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン塩酸塩(化合物84)の合成【化49】



ACN/H₂O/HClの混合物からの凍結乾燥により、化合物137(37.5mg、0.030mmol)を塩酸塩に変換した。この粗製生成物をDMF(10mL)に溶解

させて、1-フルオロ-2-ヨードエタン (7.3 μ L、0.090 mmol) 及び (und) DIEA (0.047 mL、0.271 mmol) を加えた。この反応混合物を 40°C で 16.5 時間攪拌した。更なる 1-フルオロ-2-ヨードエタン (2.4 μ L、0.030 mmol) を加え、攪拌を 22 時間継続した。更なる 1-フルオロ-2-ヨードエタン (2.4 μ L、0.030 mmol) を加え、攪拌を 72.5 時間継続した。この粗製生成物を分取 HPLC (溶離液 A: H₂O 中 0.1% TFA 及び溶離液 B: ACN) により精製した。純粋画分を合わせ、凍結乾燥して、生成物をトリフルオロ酢酸塩として生じさせた。この生成物を遊離塩基によって HCl 塩に変換して (上記の一般的分取 HPLC 精製手順及び質量スペクトルの節を参照)、化合物 84 (17.2 mg、15 μ mol) を白色の固体として生じさせた。分析法 12; t_R = 4.42 分; $[M+H]^+ = 1064.6$ 、 $[M-H]^- = 1062.5$

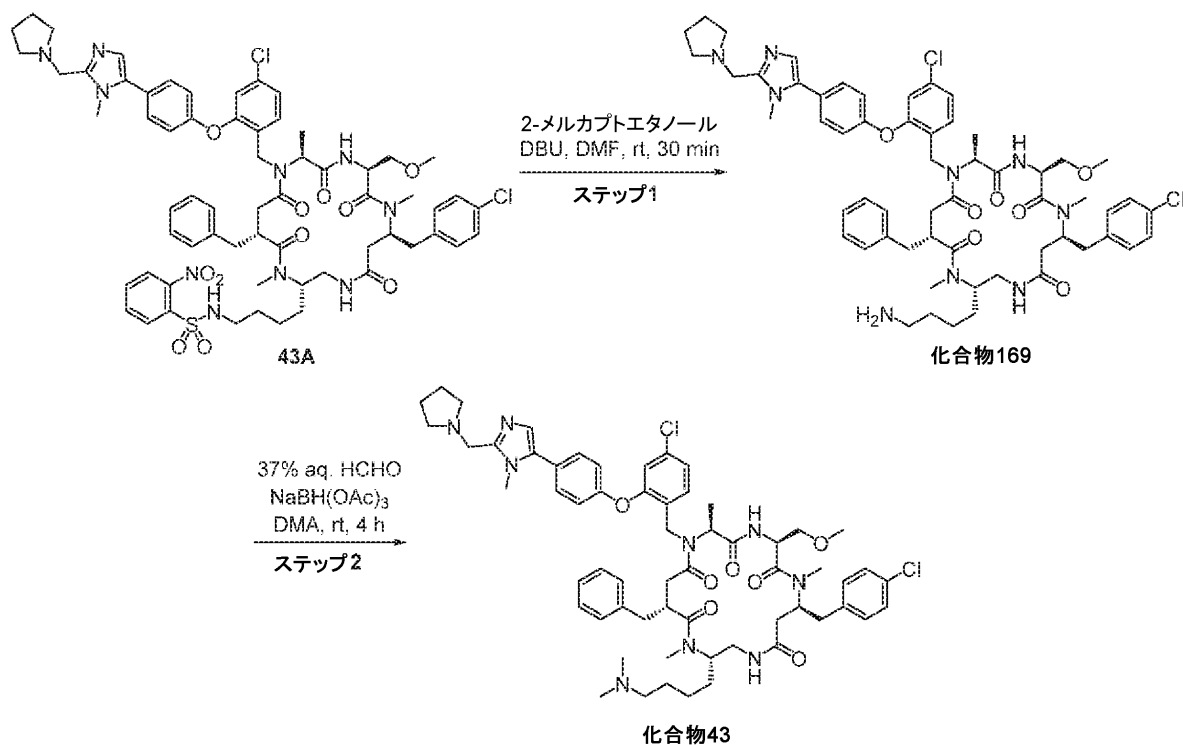
10

【0683】

実施例 3.5: (2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 13 - (4-アミノブチル) - 16-ベンジル-1 - (4-クロロ-2 - (4 - (1-メチル-2 - (ピロリジン-1-イルメチル) - 1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4-クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 14-トリメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオントリフルオロ酢酸塩 (化合物 169) 及び (2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1 - (4-クロロ-2 - (4 - (1-メチル-2 - (ピロリジン-1-イルメチル) - 1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4-クロロベンジル) - 13 - (4 - (ジメチルアミノ) ブチル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 14-トリメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン塩酸塩 (化合物 43) の合成

20

【化50】



30

40

ステップ1. (2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 13 - (4-アミノブチル) - 16-ベンジル-1 - (4-クロロ-2 - (4 - (1-メチル-2 - (ピロリジン-1-イルメチル) - 1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4-クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 14-トリメチル-1, 4, 7, 11

50

， 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3， 6， 10， 15， 18-ペンタオントリフルオロ酢酸塩（化合物169）

DMF（15 mL）中の中間体43A（532 mg、0.271 mmol、64.5%）の溶液に2-メルカプトエタノール（0.115 mL、1.628 mmol）及びDBU（0.082 mL、0.543 mmol）を加え、得られた混合物を室温で30分間攪拌し、次にAcOH（0.4 mL）を加えることによりクエンチし、真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物を分取逆相HPLC（溶離液A：H₂O中0.1% TFA及び溶離液B：ACN）により精製した。純粋画分を合わせ、凍結乾燥して、化合物169（113 mg、0.076 mmol、28.1%収率）を白色の固体として得た。分析法9；t_R=3.85分；[M+H]⁺=1078.5、[M+2H]²⁺=539.7

10

【0684】

ステップ2.（2S， 5S， 8S， 13S， 16R）-16-ベンジル-1-（4-クロロ-2-（4-（1-メチル-2-（ピロリジン-1-イルメチル）-1H-イミダゾール-5-イル）フェノキシ）ベンジル）-8-（4-クロロベンジル）-13-（4-（ジメチルアミノ）ブチル）-5-（メトキシメチル）-2， 7， 14-トリメチル-1， 4， 7， 11， 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3， 6， 10， 15， 18-ペンタオン塩酸塩（化合物43）

DMA（2 mL）に溶解させた化合物169（42 mg、0.030 mmol）に37%ホルムアルデヒド水溶液（8.8 μL、0.118 mmol）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（25.1 mg、0.118 mmol）を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。H₂O（0.5 mL）を加えることにより反応をクエンチした。生成物を分取逆相HPLC（溶離液A：H₂O中0.1% TFA及び溶離液B：ACN）により単離した。純粋画分を合わせ、凍結乾燥した。生成物をEtOAc（50 mL）に溶解させて、有機層を5% Na₂CO₃水溶液（3×4 mL）及びブライン（4 mL）で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。残渣をACN/H₂O（1：1）（20 mL）に溶解させて、0.1 M HCl水溶液（4 mL）を加えた。凍結乾燥後に化合物43（24.5 mg、0.019 mmol、64.7%収率）を白色の固体として入手した。分析法9；t_R=3.91分；[M+H]⁺=1106.5、[M+2H]²⁺=553.7

20

【0685】

以下の表10に示す化合物は、化合物43（実施例3.5）に用いた手順のとおり調製した。

30

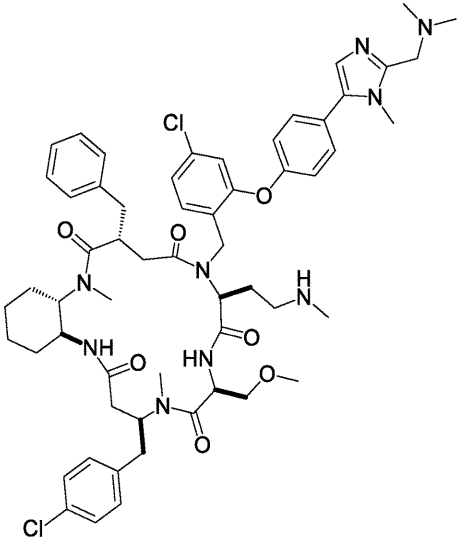
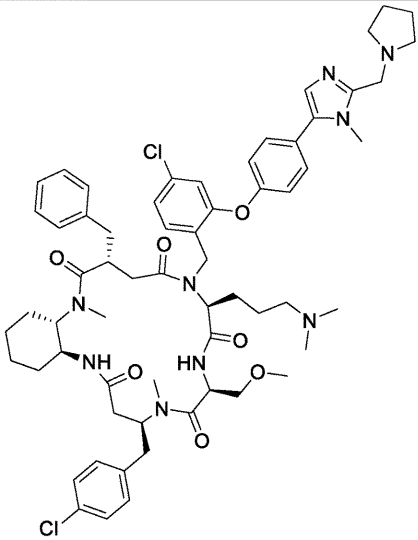
【0686】

40

50

【表 1 1 4】

表 10:

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
3		化合物 43 (実施例 3.5)- 化合物 109 から出発	分析法 7 $t_R = 0.93 \text{ min}$ $[M+2H]^{2+} = 539.6$
285		化合物 43 (実施例 3.5)- 43 中間体 285A から出発	分析法 3 $t_R = 0.91 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1132.6$

10

20

30

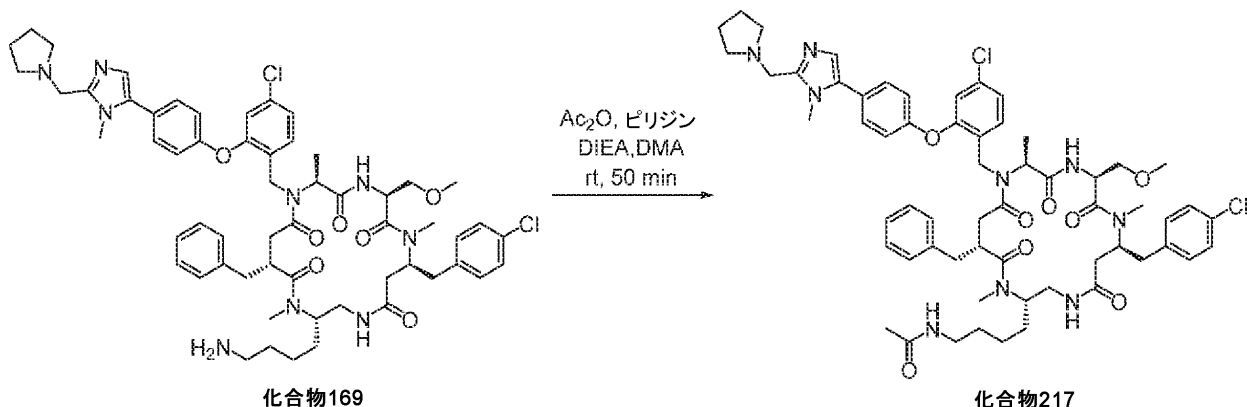
【0687】

実施例 3.6: N-(4-((2S, 5S, 8S, 13S, 16R) -16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 14-トリメチル-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-13-イル)ブチル)アセトアミドトリフルオロ酢酸塩 (化合物 217) の合成

40

50

【化 5 1】



10

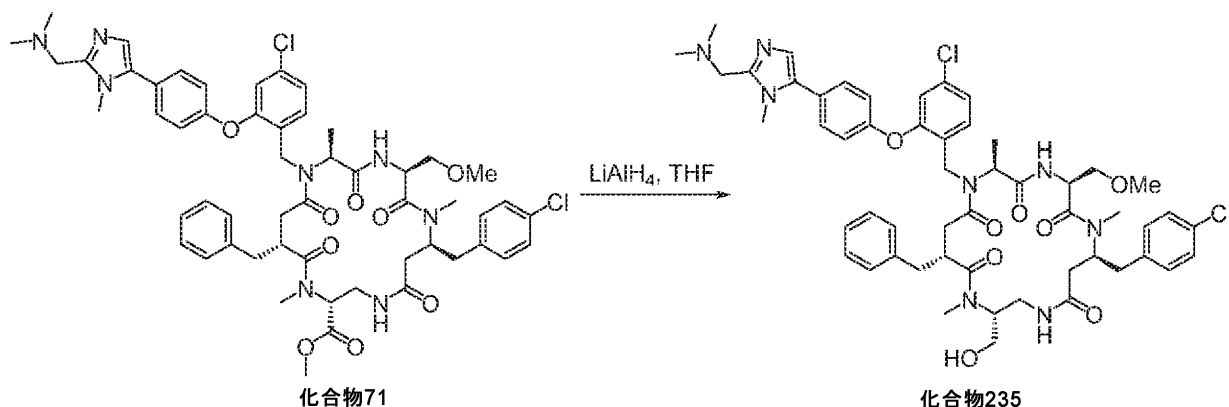
DMA (1 mL) に溶解させた化合物 169 (15.0 mg、10.55 μmol) に、 Ac_2O (20 μL 、0.212 mmol)、ピリジン (10 μL 、0.124 mmol)、及び DIEA (10 μL 、0.057 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 50 分間攪拌した。反応を AcOH (100 μL) でクエンチし、生成物を分取逆相 HPLC (溶離液 A: H_2O 中 0.1% TFA 及び溶離液 B: ACN) により単離した。純粋画分を合わせ、凍結乾燥して、化合物 217 (10.8 mg、7.68 μmol 、72.8% 収率) を白色の固体として得た。分析法 9; $t_R = 4.59$ 分; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 1120.5$ 、 $[\text{M} + 2\text{H}]^{2+} = 560.7$

20

【0688】

実施例 3.7: (2S, 5S, 8S, 13R, 16R) - 16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-13-(ヒドロキシメチル)-5-(メトキシメチル)-2,7,14-トリメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン (化合物 235) の合成

【化 5 2】



30

40

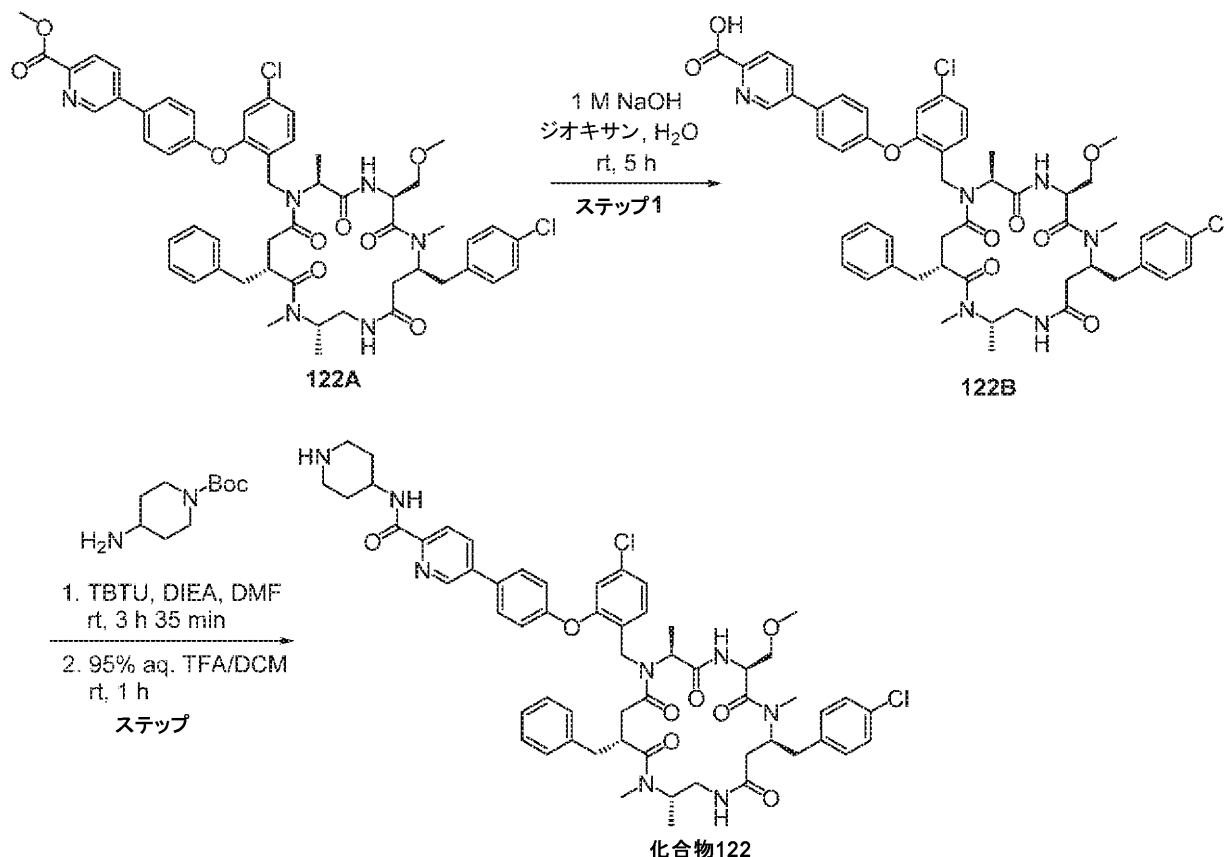
乾燥 THF (0.34 mL) に溶解させて 0°C に冷却した化合物 71 (35 mg、0.034 mmol) に THF 中の水素化リチウムアルミニウム (1M、100 μL 、0.1 mmol) を加え、得られた溶液を 0°C で攪拌した。2 時間後、反応混合物を 1.0 M HCl 及び水でクエンチし、減圧下で濃縮し、3 mL EtOH に取り、ろ過し、逆相 HPLC ($\text{MeCN}/\text{水}$ 、0.1% NH_4OH 含有) により精製した。純粋画分を合わせて、化合物 235 (3 mg、8%) を白色の粉末として入手した。分析法 4; $t_R = 1.95$ 分、 $[\text{M} + 2\text{H}]^{2+} = 506$

【0689】

50

実施例 3. 8 : 5 - (4 - (2 - (((2 S , 5 S , 8 S , 13 S , 16 R) - 16 - ベンジル - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2 , 7 , 13 , 14 - テトラメチル - 3 , 6 , 10 , 15 , 18 - ペンタオキソ - 1 , 4 , 7 , 11 , 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 1 - イル) メチル) - 5 - クロロフェノキシ) フェニル) - N - (ピペリジン - 4 - イル) ピコリンアミドトリフルオロ酢酸塩 (化合物 122) の合成

【化 5 3】



ステップ 1. 5 - (4 - (2 - (((2 S , 5 S , 8 S , 13 S , 16 R) - 16 - ベンジル - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2 , 7 , 13 , 14 - テトラメチル - 3 , 6 , 10 , 15 , 18 - ペンタオキソ - 1 , 4 , 7 , 11 , 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 1 - イル) メチル) - 5 - クロロフェノキシ) フェニル) ピコリン酸 (122 B)

ジオキサン / H₂O (9 : 1) (10 mL) に溶解させた 122 A (0 . 120 mmol) に 1 M NaOH (0 . 239 mL、0 . 239 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 5 時間攪拌し、次に EtOAc (60 mL) と H₂O (10 mL) とに分配した。有機層を H₂O (2 × 10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、122 B を白色の固体として得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに使用した。分析法 10 ; t_R = 1 . 17 分 ; [M + H]⁺ = 979 . 5、[M - H]⁻ = 977 . 6

【 0690】

ステップ 2. 5 - (4 - (2 - (((2 S , 5 S , 8 S , 13 S , 16 R) - 16 - ベンジル - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2 , 7 , 13 , 14 - テトラメチル - 3 , 6 , 10 , 15 , 18 - ペンタオキソ - 1 , 4 , 7 , 11 , 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 1 - イル) メチル) - 5 - クロロフェノキシ) フェニル) - N - (ピペリジン - 4 - イル) ピコリンアミドトリフルオロ酢酸塩 (化合物 122)

ステップ 2 - 1 : 122 B (60 μmol) 及び TBTU (23 . 12 mg、72 . 0 μ

mol) を DMF (5 mL) 及び DIEA (0.016 mL、90 μmol) に溶解させた。この溶液を室温で 2 時間攪拌し、次に 1-Boc-4-アミノピペリジン (18.03 mg、90 μmol) を加えた。反応物を室温で 3 時間 35 分攪拌し、次に EtOAc (30 mL) と 5% NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) とに分配した。有機層を 5% NaHCO₃ 水溶液 (2×5 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。

【0691】

ステップ 2-2: 残渣を 95% TFA / DCM 水溶液 (1:1) (5 mL) に溶解させた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物を分取 HPLC (溶離液 A: H₂O 中 0.1% TFA 及び溶離液 B: ACN) により精製した。純粋画分を合わせ、凍結乾燥して、化合物 122 (33.8 mg、25.9 μmol、43.2% 収率) を白色の固体として得た。分析法 12; t_R = 4.59 分; [M+H]⁺ = 1061.7、[M+2H]²⁺ = 531.3

10

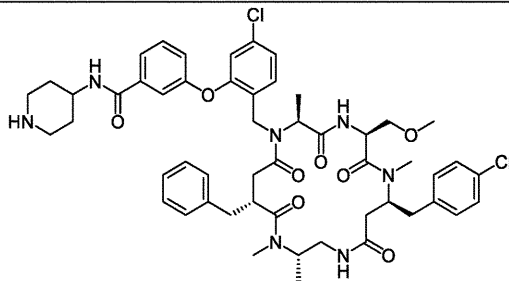
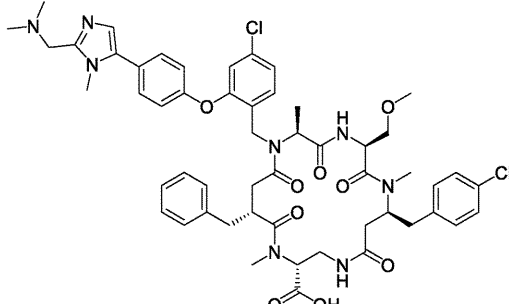
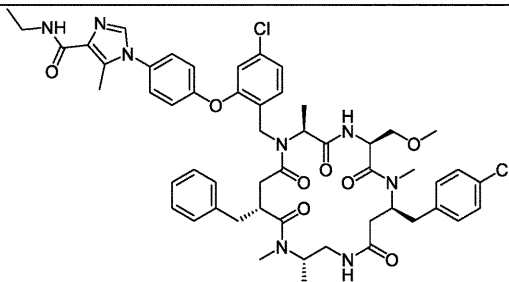
【0692】

表 11 に示す化合物は、化合物 122 (実施例 3.8) に用いた手順のとおり調製した。

【0693】

【表 115】

表 11:

化合物番号	構造	合成手順	LCMS
113		化合物 122 (実施例 3.8)	分析法 15 t _R = 2.21 min [M+H] ⁺ = 984.4
177		化合物 122 (実施例 3.8)	分析法 4 t _R = 1.97 min [M+2H] ²⁺ = 513.3
244		化合物 122 (実施例 3.8)	分析法 4 t _R = 2.83 min [M+H] ²⁺ = 1009.3

20

30

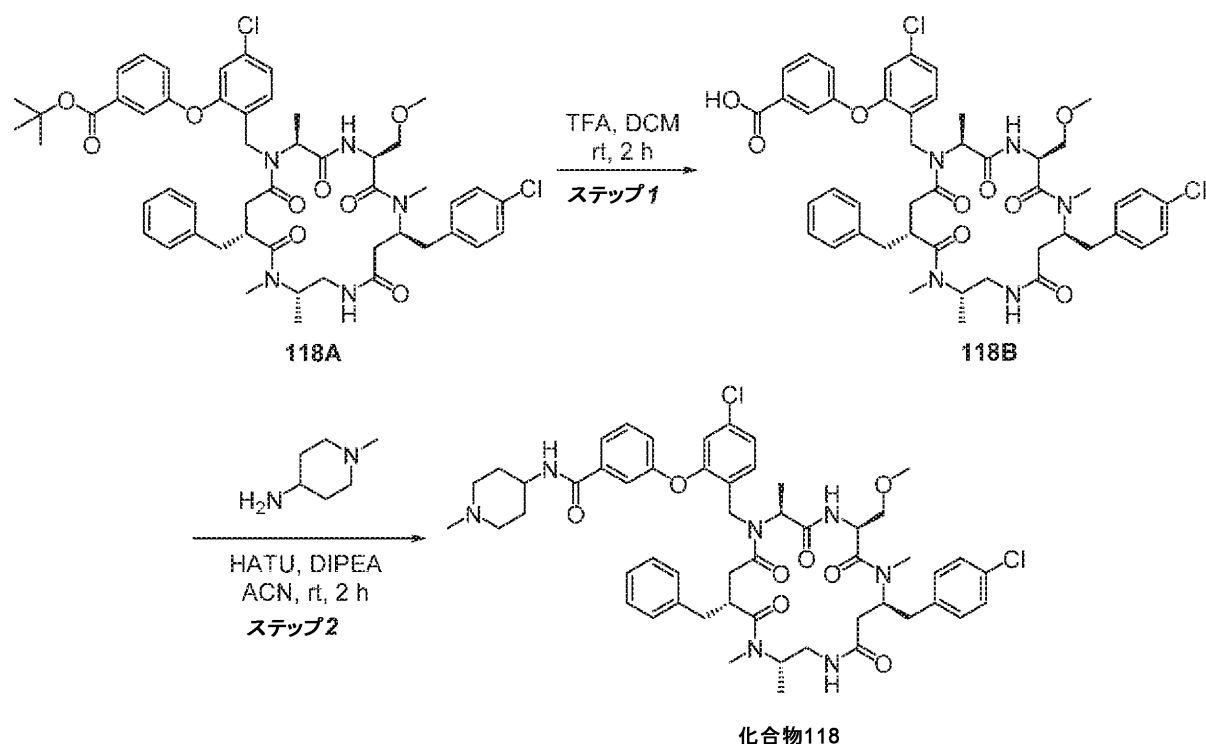
40

【0694】

実施例 3.9: 3-(2-((2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル

50

－ 8 －（ 4－クロロベンジル）－ 5－（メトキシメチル）－ 2， 7， 13， 14－テトラメチル－ 3， 6， 10， 15， 18－ペンタオキソ－ 1， 4， 7， 11， 14－ペンタアザシクロオクタデカン－ 1－イル）メチル）－ 5－クロロフェノキシ）－ N－（ 1－メチルピペリジン－ 4－イル）ベンズアミド（化合物 118）の合成
【化 5 4】



ステップ 1． 3－（ 2－（（ 2 S， 5 S， 8 S， 13 S， 16 R）－ 16－ベンジル－ 8－（ 4－クロロベンジル）－ 5－（メトキシメチル）－ 2， 7， 13， 14－テトラメチル－ 3， 6， 10， 15， 18－ペンタオキソ－ 1， 4， 7， 11， 14－ペンタアザシクロオクタデカン－ 1－イル）メチル）－ 5－クロロフェノキシ）安息香酸（ 118 B

）
DCM（ 10 mL）中の 118 A（ 514 mg、 0.536 mmol）に TFA（ 10 mL、 130 mmol）を滴下して加え、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。この粗製混合物を凍結乾燥して、 118 B（ 562 mg、 0.622 mmol、 116 % 収率）を白色の飛散性粉末として得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに持ち越した。分析法 5； t_R＝ 1.01 分； [M+H]⁺＝ 902.5 [0695]

ステップ 2． 3－（ 2－（（ 2 S， 5 S， 8 S， 13 S， 16 R）－ 16－ベンジル－ 8－（ 4－クロロベンジル）－ 5－（メトキシメチル）－ 2， 7， 13， 14－テトラメチル－ 3， 6， 10， 15， 18－ペンタオキソ－ 1， 4， 7， 11， 14－ペンタアザシクロオクタデカン－ 1－イル）メチル）－ 5－クロロフェノキシ）－ N－（ 1－メチルピペリジン－ 4－イル）ベンズアミド（化合物 118）

ACN（ 2 mL）中の 118 B（ 56 mg、 0.062 mmol）に DIPEA（ 0.043 mL、 0.248 mmol）及び 1－メチルピペリジン－ 4－アミン（ 14.17 mg、 0.124 mmol）を加え、続いて HATU（ 47.2 mg、 0.124 mmol）を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌した。この粗製物を ACN（ 1 mL）で希釈し、ろ過し、HPLC（水中 40→80 % ACN、水は 0.5 mM の NH₄OH を含有する）により精製して、凍結乾燥後に化合物 118（ 30 mg、 0.029 mmol、 47.4 % 収率）を飛散性の白色の粉末として得た。分析法 4； t_R＝ 2.08 分； [M+H]⁺＝ 998.9

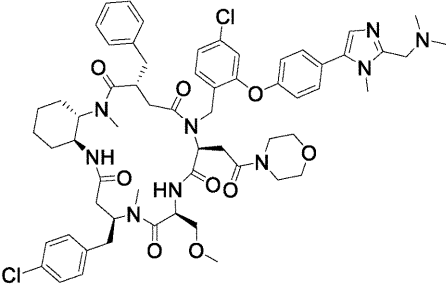
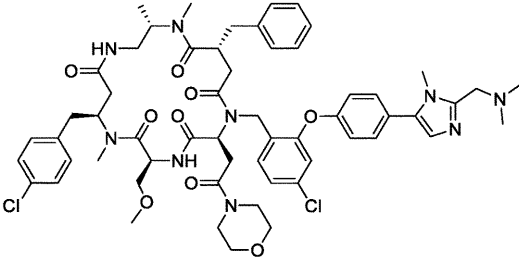
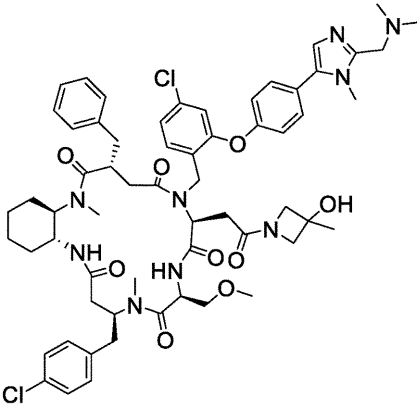
【 0 6 9 6 】

表 1 2 に示す化合物は、化合物 1 1 8 又は中間体 1 1 8 B（実施例 3 . 9）に用いた手順のとおりに調製した。

【 0 6 9 7 】

【 表 1 1 6 】

表 12:

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
20		化合物 118 (実施例 3.9)- 化合物 219 から出発	分析法 6 $t_R = 2.33 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1148.5$
38		化合物 118 (実施例 3.9)- 化合物 82 から出発	分析法 5 $t_R = 1.13 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1108.7$
52		化合物 118 (実施例 3.9)- 化合物 219 から出発	分析法 6 $t_R = 2.25 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1148.5$

10

20

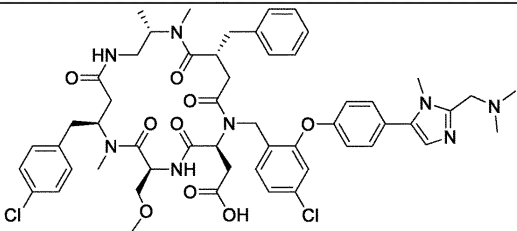
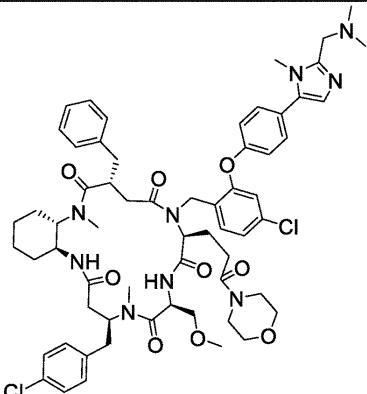
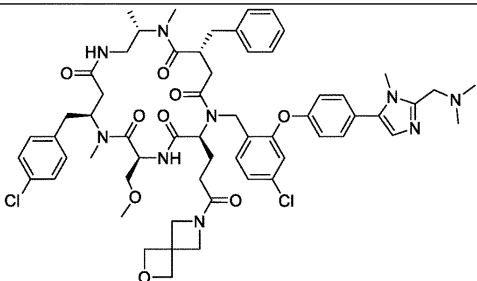
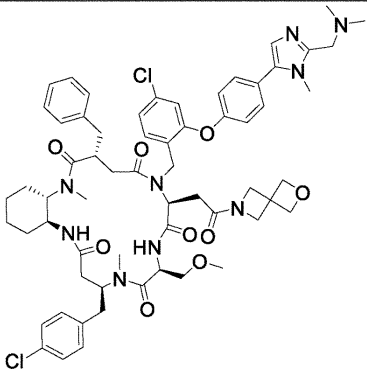
30

【 0 6 9 8 】

40

50

【表 1 1 7】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
82		中間体 118B (実施 例 3.9)- 化合物 174 から出発	分析法 3 $t_R = 1.01 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1039.4$
93		化合物 118 (実施例 3.9)-化合物 245 か ら出発	分析法 6 $t_R = 2.33 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1162.5$
95		化合物 118 (実施例 3.9)- 化合物 10 から 出発	分析法 3 $t_R = 0.98 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1134.5$
106		化合物 118 (実施例 3.9)- 化合物 219 か ら出発	分析法 6 $t_R = 2.26 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1160.5$

【 0 6 9 9 】

10

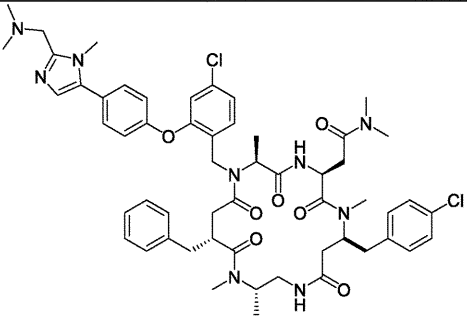
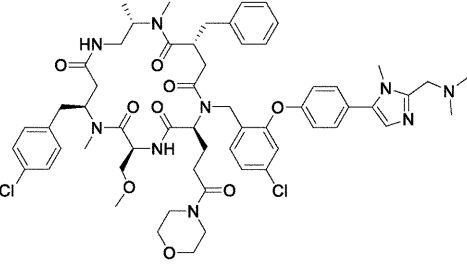
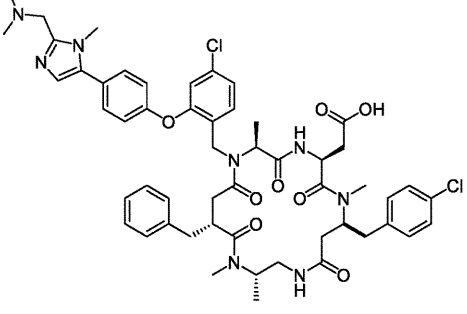
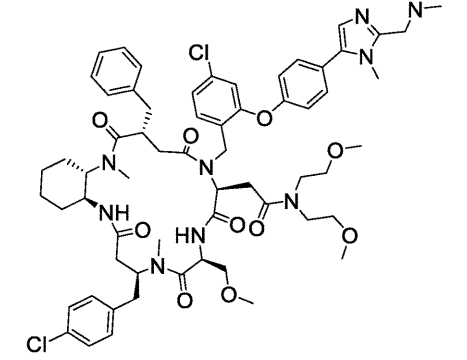
20

30

40

50

【表 1 1 8】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
160		化合物 118 (実施例 3.9)- 化合物 213 から出発	分析法 7 $t_R = 1.03 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1036.4$
175		化合物 118 (実施例 3.9)- 化合物 10 から出発	分析法 3 $t_R = 1.01 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1122.5$
213		中間体 118B (実施例 3.9) - 化合物 185 から出発	分析法 6 $t_R = 1.99 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1009.4$
218		化合物 118 (実施例 3.9)- 化合物 219 から出発	分析法 6 $t_R = 2.43 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1194.9$

【 0 7 0 0 】

10

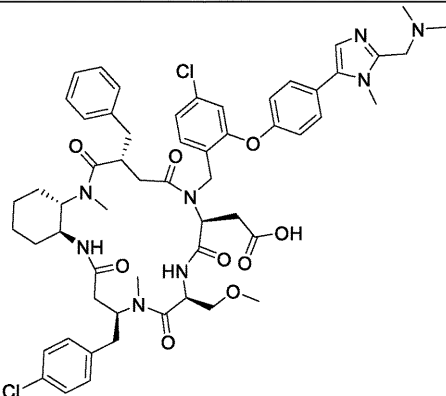
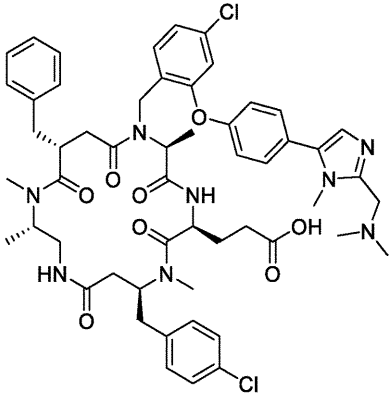
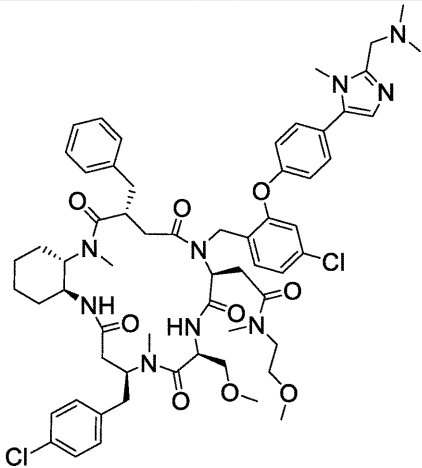
20

30

40

50

【表 1 1 9】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
219		中間体 118B (実施 例 3.9)- 化合物 237 から出発	分析法 6 $t_R = 2.31 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1079.5$
233		中間体 118B (実施 例 3.9)- 化合物 233A から出発	分析法 4 $t_R = 1.97 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1023.2$
239		化合物 118 (実施例 3.9)- 化合物 219 か ら出発	分析法 6 $t_R = 2.38 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1150.5$

【0 7 0 1】

10

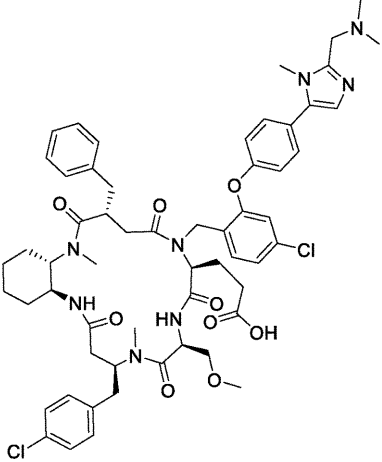
20

30

40

50

【表 120】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
245		中間体 118B (実施例 3.9)- 化合物 46 から出発	分析法 3 $t_R = 1.11 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1093.5$

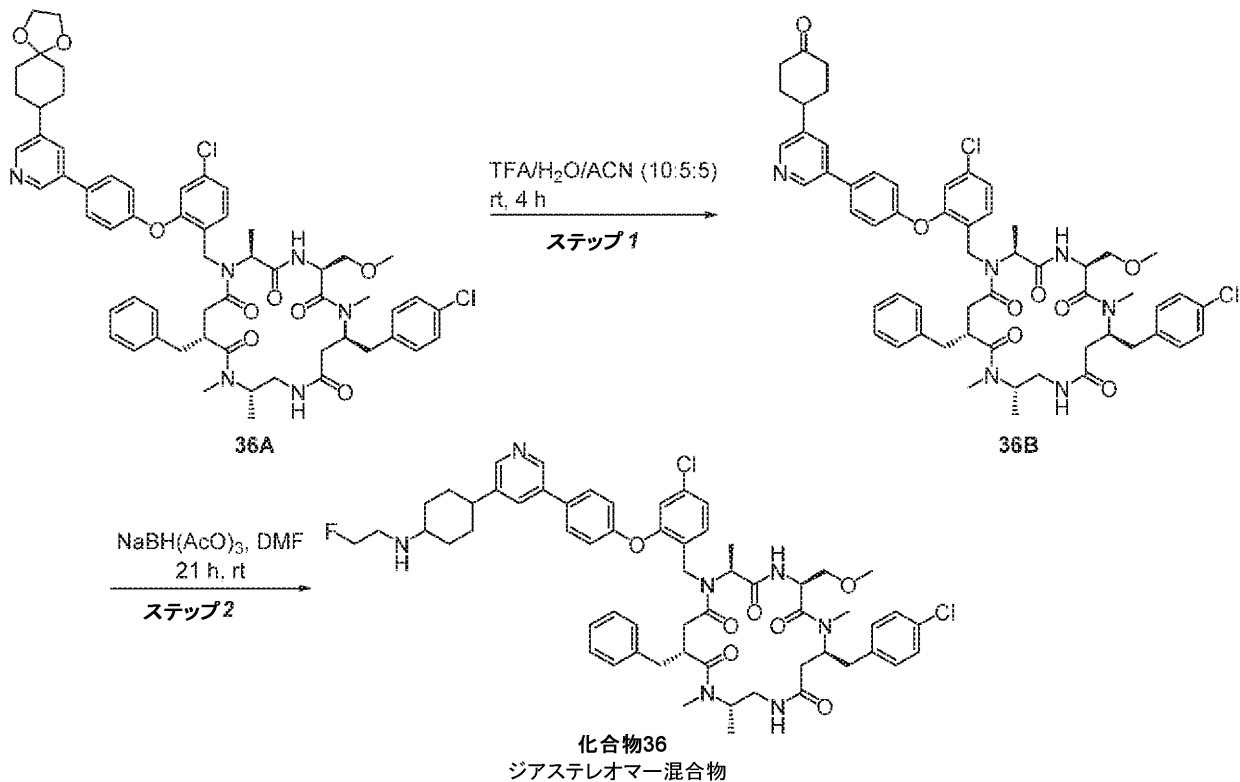
10

【0702】

20

実施例 3. 10: (2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(5-(4-(2-フルオロエチル)アミノ)シクロヘキシル)-ピリジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン塩酸塩 (化合物 36) の合成

【化 55】



30

40

50

ステップ1. (2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(5-(4-オキソシクロヘキシル)ピリジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン (36B)

36A (62.1 mg、0.052 mmol) を TFA/H₂O/ACN (10:5:5) (30 mL) に溶解させた。この反応混合物を室温で1時間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。残渣を ACN/H₂O (1:1) から凍結乾燥し、TFA/H₂O/ACN (50:25:25) (65 mL) に再び溶解させた。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。残渣を ACN/H₂O (1:1) から凍結乾燥して36Bを与え、これを精製なしに次のステップに持ち越した。分析法10; t_R = 1.30分; [M+H]⁺ = 1031.7

10

【0703】

ステップ2. 4. (2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(5-(4-(2-フルオロエチル)アミノ)シクロヘキシル)ピリジン-3-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン塩酸塩 (化合物36) DMF (12 mL) に溶解させた粗製材料の半分 (36B、26 μmol で計算) に2-フルオロエタンアミンHCl (9.12 mg、0.092 mmol) 及びDIEA (0.016 mL、0.092 mmol) を加え、得られた混合物を5分間攪拌した。次にNaBH(AcO)₃ (19.43 mg、0.092 mmol) を加え、混合物を室温で21時間攪拌し、次に真空濃縮した。この粗製生成物を分取逆相HPLC (溶離液A: H₂O 中0.1% TFA 及び溶離液B: ACN) により精製した。純粋画分を合わせ、凍結乾燥して、生成物をトリフルオロ酢酸塩として生じさせた。生成物をEtOAc (30 mL) と5% NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) とに分配した。有機層を5% NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。残渣を ACN/H₂O (1:1) (20 mL) に溶解させて、H₂O (5 mL) 中の1M HCl 水溶液 (64 μL、64 μmol) の溶液を加えた。凍結乾燥後に化合物36 (ジアステレオマー混合物) (11.2 mg、8.85 μmol) を白色の固体として入手した。分析法13; t_R = 3.89分; [M+H]⁺ = 1078.5

20

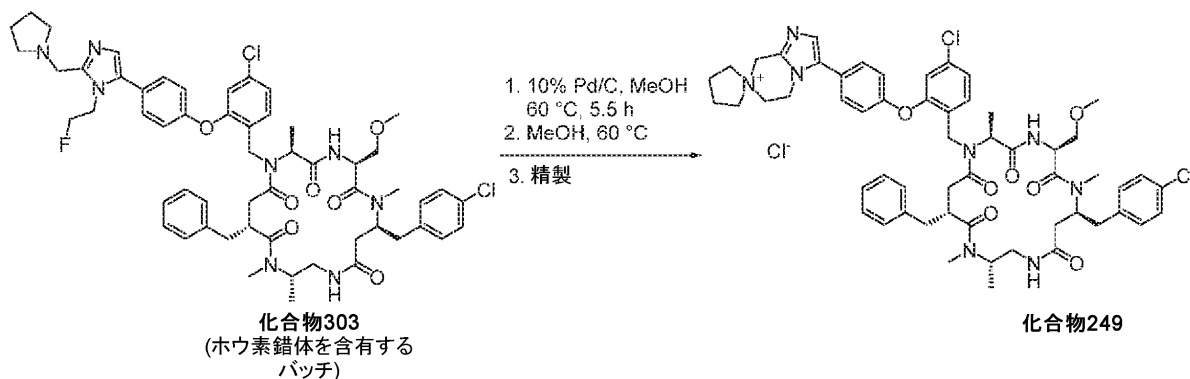
30

【0704】

実施例3. 11:3-(4-(2-(4-(2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-1-イル)メチル)-5-クロロフェノキシ)フェニル)-5, 6-ジヒドロ-8H-スピロ [イミダゾ [1, 2-a] ピラジン-7, 1'-ピロリジン] -7-イウムクロリド塩酸塩 (化合物249) の合成

【化56】

40



50

MeOH (5 mL) に溶解させた化合物 303 (約 96 μmol) (還元的アルキル化ステップ (実施例 2. 1、ステップ 5) でシアノ水素化ホウ素ナトリウムを使用したことに由来するホウ素錯体を含む) に 10% Pd/C (102 mg、96 μmol) を加えた。得られた懸濁液を 60°C で 5. 5 時間攪拌し、Hyflo でろ過した。次に得られた溶液を 60°C で 89. 5 時間攪拌し、真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物を分取逆相 HPLC (溶離液 A: H₂O 中 0. 1% TFA 及び溶離液 B: ACN) により精製した。純粋画分を合わせ、凍結乾燥して、化合物 249 を TFA 塩として得た。この固体を EtOAc (30 mL) と 1M NaOH (2 mL) とに分配した。有機層を 1M NaOH (2 × 2 mL) 及びブライン (3 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物を ACN/H₂O (1: 1) (20 mL) 及び 1M HCl (93 μL) に溶解させて、次に凍結乾燥して、化合物 249 (23. 3 mg、20. 42 μmol 、21. 3% 収率) を白色の固体として得て、これを精製なしに次のステップに持ち越した。分析法 13; t_R = 4. 06 分; $[M]^+ = 1033. 5$ 、 $[M+H]^2+ = 517. 2$

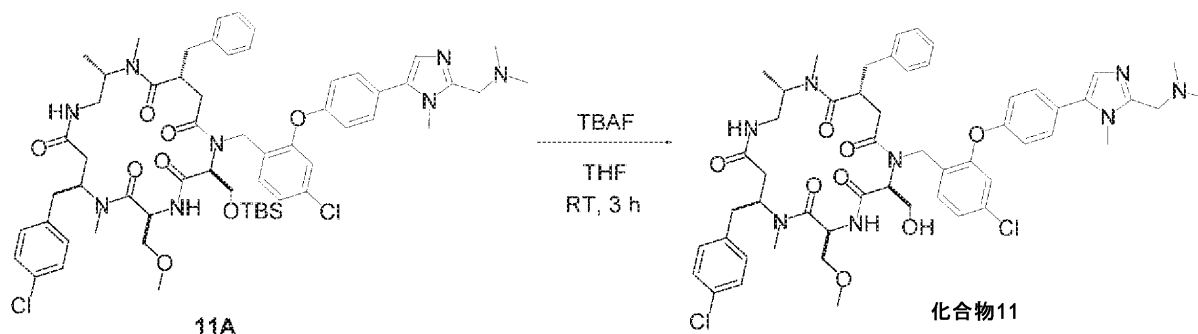
10

【0705】

実施例 3. 12: (2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2-(ヒドロキシメチル)-5-(メトキシメチル)-7, 13, 14-トリメチル-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン (化合物 11) の合成

20

【化 57】



30

中間体 11A (0. 187 mmol) を TBAF 溶液 (THF 中 1M、1. 9 mL、1. 90 mmol) に取った。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。混合物を濃縮し、次に逆相クロマトグラフィー (MeCN/水、0. 1% NH₄OH 含有) によって直接精製して、126 mg の白色の固体を得た。この固体を逆相 HPLC (MeCN/水、0. 1% NH₄OH 含有) により更に精製し、清浄な画分をプールし、凍結乾燥して、化合物 11 (42 mg、22%) を生じさせた。分析法 3; t_R = 1. 10 分; $[M+H]^+ = 1011. 4$

【0706】

40

表 13 に示す化合物は、化合物 11 (実施例 3. 12) に用いた手順のとおり調製した。

【0707】

50

【表 1 2 1】

表 13:

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
66		化合物 11 (実施 例 3.12)	分析法 2 $t_R = 2.20 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 857.3$
75		化合物 11 (実施 例 3.12)	分析法 2 $t_R = 2.57 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 977.5$
143		化合物 11 (実施 例 3.12)	分析法 3 $t_R = 1.21 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 894.4$

【0 7 0 8】

10

20

30

40

50

【表 1 2 2】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
151		化合物 11 (実施 例 3.12)	分析法 4 $t_R = 2.09 \text{ min}$ $[M-H]^- = 994.4$
167		化合物 11 (実施 例 3.12)	分析法 8 $t_R = 1.42 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 982.5$
200		化合物 11 (実施 例 3.12)	分析法 4 $t_R = 1.60 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 887.3$
207		化合物 11 (実施例 3.12)	分析法 2 $t_R = 2.74 \text{ min}$ $[M+2H]^{2+} = 498.4$

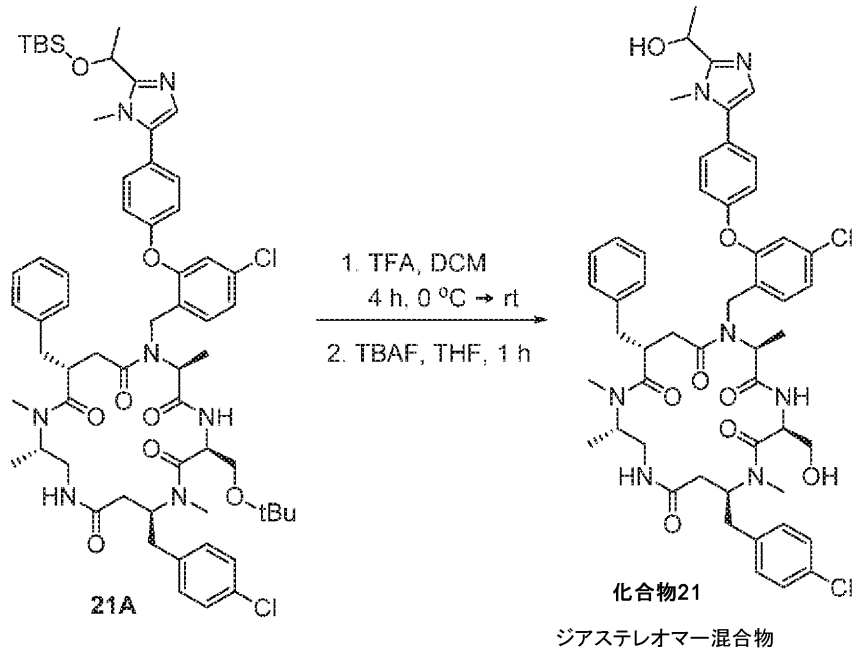
【表 1 2 3】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
242		化合物 11 (実施例 3.12)	分析法 2 $t_R = 2.85 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1022.3$
260		化合物 11 (実施例 3.12)	分析法 4 $t_R = 2.10 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1046.6$
278		化合物 11 (実施例 3.12)	分析法 3 $t_R = 1.04 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1021.5$

【0710】

実施例 3. 13 : (2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - (1 - ヒドロキシエチル) - 1 - メチル - 1H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (ヒドロキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオン (化合物 21) の合成

【化 5 8】



10

20

30

40

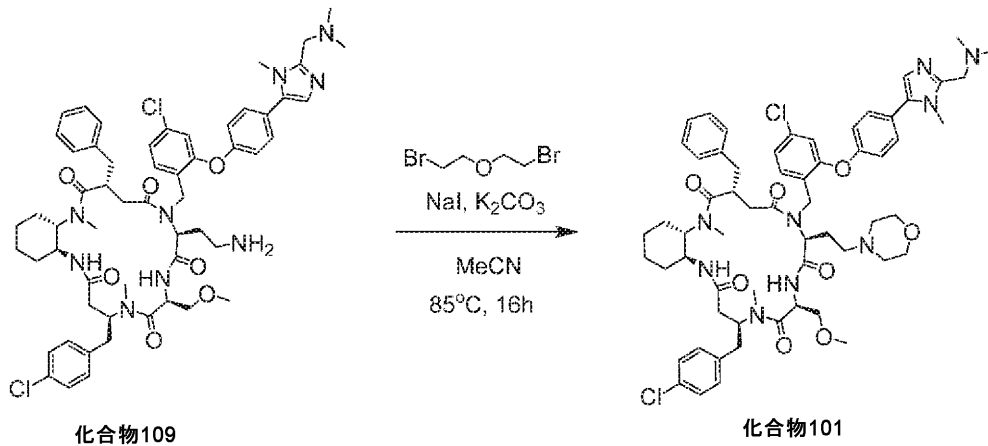
50

0 °Cで無水DCM (3.0 mL) 中の21A (75 mg、0.066 mmol) の溶液にTFA (3 mL) を滴下して加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下に0 °Cで2時間、次に室温で2時間撹拌した。この反応混合物をロータリーエバポレーターで濃縮してTFA及び溶媒を除去した。得られた油を5 mLのEtOAcに溶解させて、5.5 % W/W NaHCO₃で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。得られた油をTHF中1.0 M TBAF (1.975 mL、1.975 mmol) で処理し、室温で1時間撹拌した。反応を10 mLの5.5 % W/W NaHCO₃でクエンチし、2 × 10 mLのEtOAcで抽出した。合わせた有機層を逆相HPLC (Phenomenex Gemini 5 μm C18、30 × 100 mmカラム、水中30 → 80 % ACN、水中にのみ5 mM NH₄OHで溶出) により精製して、凍結乾燥後に化合物21 (35.5 mg、0.037 mmol、55.7 % 収率) を得た。分析法5; t_R = 1.16 分; [M + H]⁺ = 968.4

【0711】

実施例 3.14: (4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)-メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5,16-ジメチル-10-(2-モルホリノエチル)ヘキサデカヒドロベンゾ[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクターデシン-2,6,9,12,15(3H)-ペンタオン (化合物101) の合成

【化 5 9】



10

MeCN (2 mL、乾燥) 中の化合物 109 (20 mg、0.019 mmol)、K₂CO₃ (5.19 mg、0.038 mmol) 及び NaI (4.22 mg、0.028 mmol) の溶液にビス(2-プロモエチル) エーテル (4.35 µL、0.028 mmol) を加え、得られた混合物を 85 °C に一晩加熱した。この反応混合物をシリッジに通してろ過し、次に逆相 HPLC (水、0.1% NH₄OH 中 60 → 75% MeCN で溶出、10 分グラジエント、XBridge Peptide BEH C18 5 µm 19 × 150 mm) によって直接精製した。清浄な生成物含有画分を回収し、凍結乾燥して、化合物 101 (2.6 mg、11%) を生じさせた。分析法 7; t_R = 0.90 分; [M + H]⁺ = 1134.7

20

【0712】

以下の表 14 に示す化合物は、化合物 101 (実施例 3.14) に用いた手順のとおりに調製した。

【0713】

【表 124】

表 14:

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
158		化合物 101 (実施例 3.14)- 化合物 192 から出発	分析法 3 t _R = 0.86 min [M+H] ⁺ = 1108.5

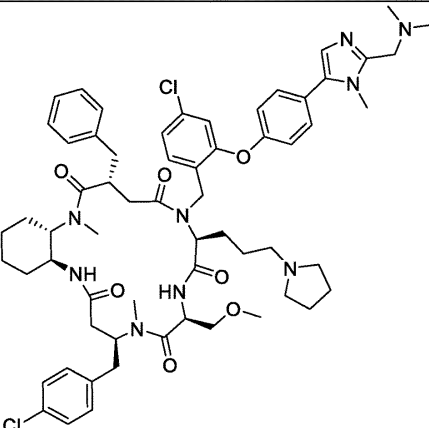
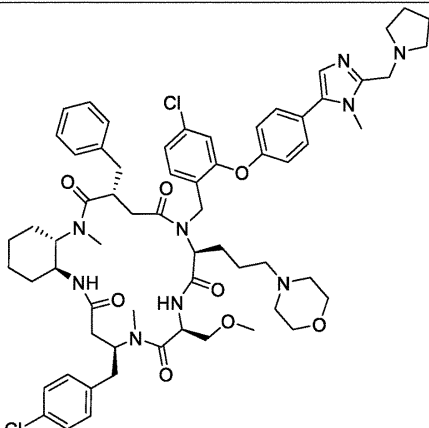
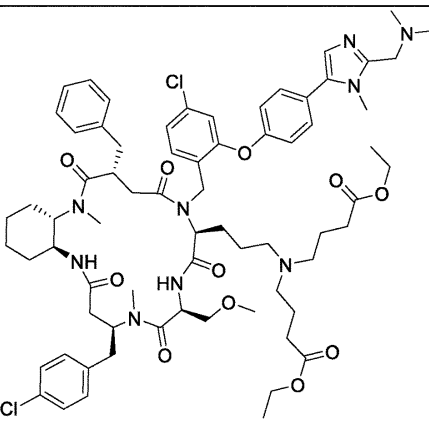
30

40

【0714】

50

【表 1 2 5】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
251		化合物 101 (実施例 3.14)- 化合物 304 から出発	分析法 3 t_R = 0.91 min [M+H] ⁺ = 1132.7
252		化合物 101 (実施例 3.14)- 中間体 252A から出発	分析法 3 t_R = 0.91 min [M+H] ⁺ = 1174.6
267		化合物 101 (実施例 3.14)- 化合物 304 から出発	分析法 3 t_R = 0.98 min [M+H] ⁺ = 1306.7

【 0 7 1 5】

10

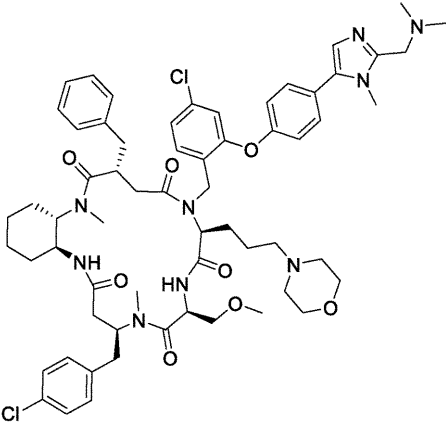
20

30

40

50

【表 1 2 6】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
272		化合物 101 (実施例 3.14)- 化合物 304 から出発	分析法 3 t_R = 0.90 min $[M+H]^+ =$ 1148.6

10

【 0 7 1 6 】

実施例 3. 15 : (4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)-メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5, 16-ジメチル-10-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル)ヘキサデカヒドロベンゾ[1][1, 4, 7, 11, 14]ペンターアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15(3H)-ペンタオン(化合物 296)の合成

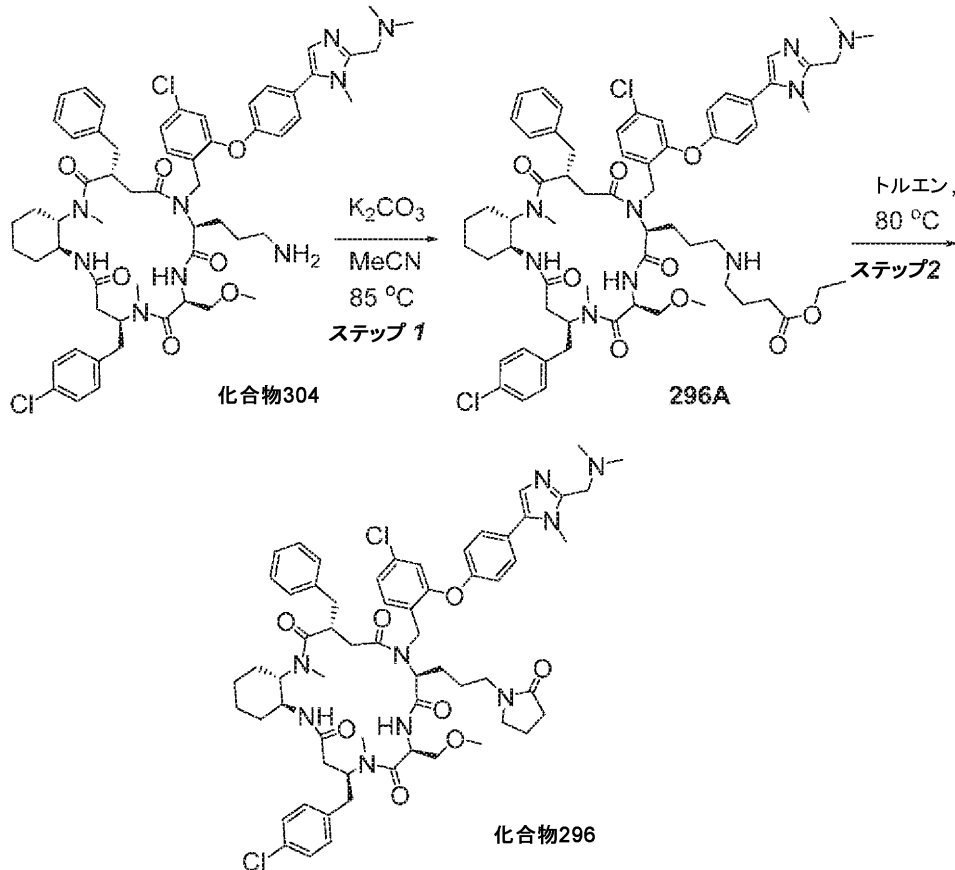
20

30

40

50

【化 6 0】



10

20

30

40

50

ステップ1. エチル 4-((3-((4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5, 16-ジメチル-2, 6, 9, 12, 15-ペンタオキソドコサヒドロベンゾ[1, 4, 7, 11, 14]ペンタアザシクロオクタデシン-10-イル)プロピル)アミノ)ブタノエート (296A)

6 mL の無水 ACN 中の化合物 304 (30 mg、0.025 mmol) の溶液に、 K_2CO_3 (13.90 mg、0.101 mmol)、NaI (4.22 mg、0.028 mmol)、及び 4-ブromo酪酸エチル (4.90 mg、0.025 mmol) を加え、得られた混合物を $85^\circ C$ に一晩加熱した。次にこの反応混合物をシリッジに通してろ過し、逆相 HPLC (水、0.1% NH_4OH 中 60→75% MeCN で溶出、10 分グラジエント、XBridge Peptide BEH C18 5 μm 19×150 mm) によって直接精製した。清浄な画分を回収し、凍結乾燥して、中間体 296A (10 mg、27%) を生じさせた。分析法 7; t_R = 1.30 分; $[M+H]^+ = 1193.7$

[0717]

ステップ2. (4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS)-14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-7-(メトキシメチル)-5, 16-ジメチル-10-(3-(2-オキソピロリジン-1-イル)プロピル)ヘキサデカヒドロベンゾ[1, 4, 7, 11, 14]ペンタアザシクロオクタデシン-2, 6, 9, 12, 15(3H)-ペンタオン (化合物 296)

296A (10 mg、8.38 μmol) をトルエン (6 mL) に溶解させて、得られた混合物を $80^\circ C$ で 24 時間攪拌した。この反応混合物を減圧下で濃縮し、逆相 HPLC (水、0.1% NH_4OH 中 60→75% MeCN で溶出、10 分グラジエント、XBri

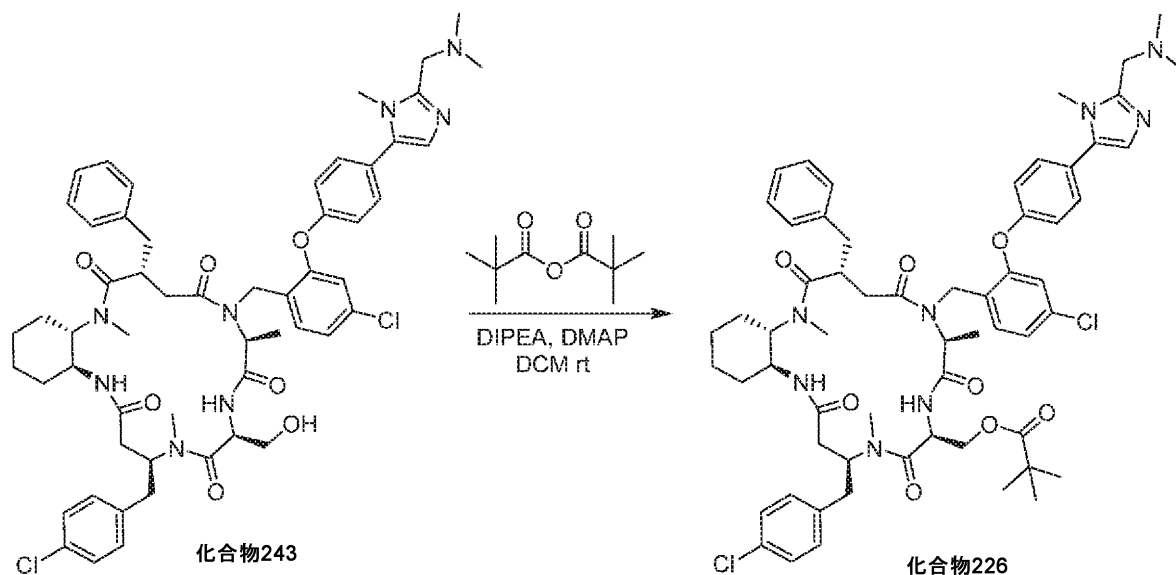
dge Peptide BEH C18 5 μ m 19 $\times$ 150mm) によって直接精製した。清浄な画分を回収し、凍結乾燥して、化合物 296 (1.5mg、13.5%) を生じさせた。分析法 3; t_R = 1.08 分; $[M+H]^+ = 1145.53$

【0718】

実施例 3.16: ((4S, 7S, 10S, 14R, 16aS, 20aS) - 14-ベンジル-11-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-4-(4-クロロベンジル)-5,10,16-トリメチル-2,6,9,12,15-ペンタオキソドコサヒドロベンゾ[1,4,7,11,14]ペンタアザシクロオクタデシン-7-イル)メチルピバレート (化合物 226) の合成

10

【化 6 1】



20

0 $^{\circ}$ CでDCM (5mL) 中の化合物 243 (72mg、0.070mmol) に、DMAP (1.0mg、0.8mmol)、続いてDIPEA (0.024mL、0.140mmol) を加えた。5分後、DCM (1mL) 中の無水トリメチル酢酸 (105mg、0.56mmol) を加え、得られた混合物を室温で48時間攪拌した。この反応混合物を濃縮し、逆相HPLC (0.1% NH_4OH 含有水中0-100% MeCN) によって精製して、白色の固体である化合物 226 (44.0mg、56.7%) を得た。分析法 6; t_R = 2.64 分; $[M+H]^+ = 1105.5$

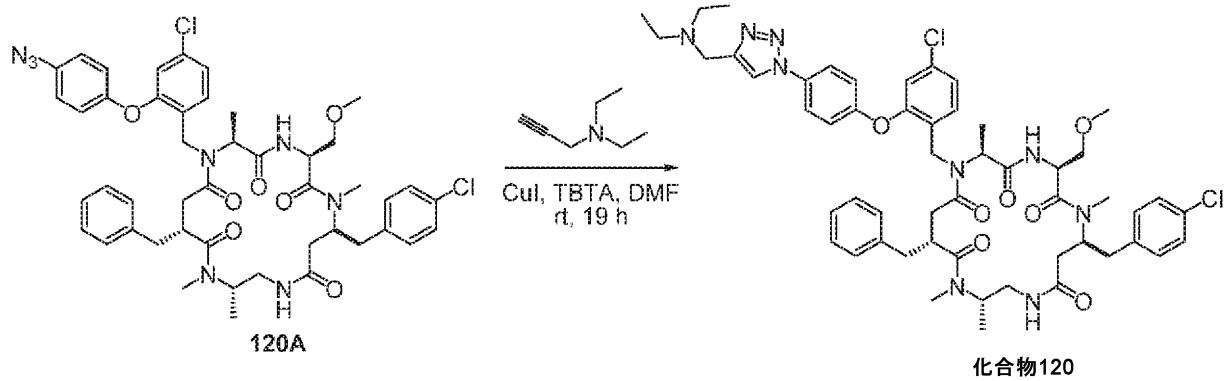
30

【0719】

実施例 3.17: (2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(4-(ジエチルアミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-5-(メトキシメチル)-2,7,13,14-テトラメチル-1,4,7,11,14-ペンタアザシクロオクタデカン-3,6,10,15,18-ペンタオン (化合物 120) の合成

40

【化 6 2】



10

Eppendorf cap内にあるDMF (0.3 mL) に取った中間体120A (9.5 mg、10.6 μmol) に、N,N-ジエチルプロパー-2-イン-1-アミン (3 μL 、0.022 mmol)、DMF中のトリス [(1-ベンジル-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル) メチル] アミン (TBTA、0.019 M、111 μL 、2.11 μmol) の溶液、及びヨウ化銅 (I) (2.6 mg、0.014 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で振盪機に19時間かけ、次にBiotage Isolute Si-TMTカラムにロードして、MeOHで溶出した。ろ液を濃縮した。この粗製生成物を逆相HPLC (ACN/水、0.1% TFA含有で溶出) により精製し、清浄な画分を回収し、凍結乾燥して、化合物120 (2.0 mg、19%) を生じさせた。分析法4; t_R = 2.20分; $[M+H]^+ = 1010.9$

20

【0720】

以下の表15に示す化合物は、化合物120 (実施例3.17) に用いた手順のとおりに調製した。

【0721】

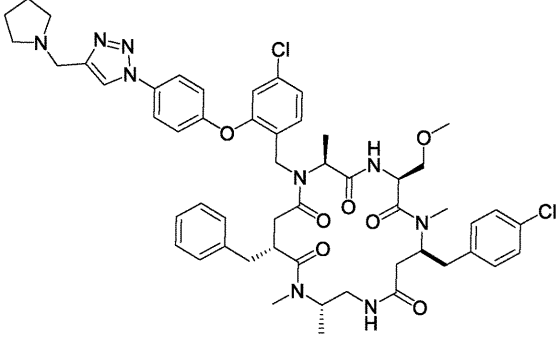
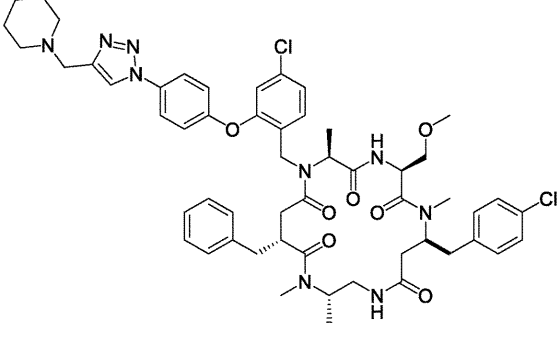
30

40

50

【表 1 2 7】

表 15:

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
127		化合物 120 (実 施例 3.17)	分析法 4 $t_R = 2.13 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1008.6$
128		化合物 120 (実 施例 3.17)	分析法 4 $t_R = 2.20 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 1022.6$

10

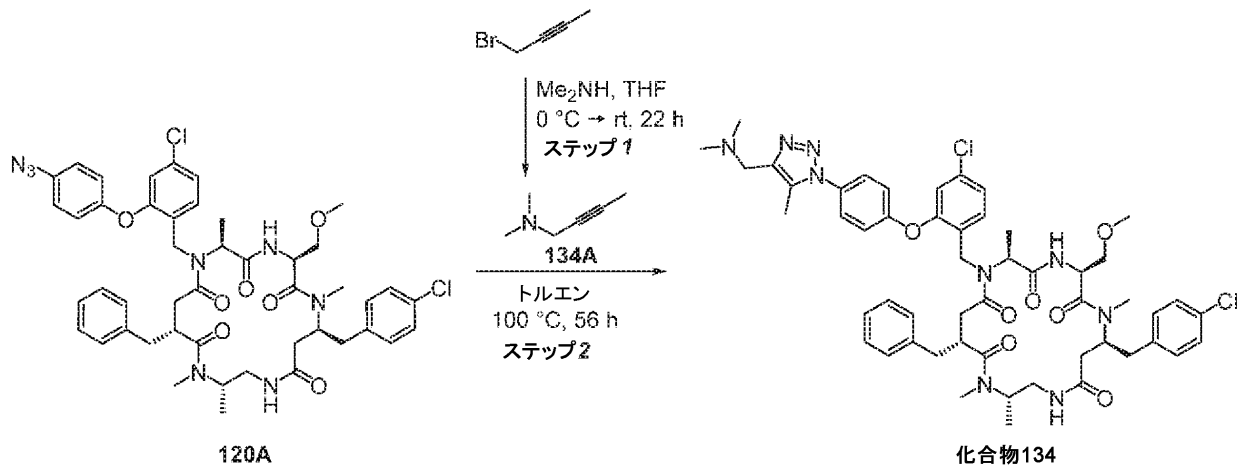
20

【0 7 2 2】

実施例 3. 18 : (2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 16 - ベンジル - 1 - (4 - クロロ - 2 - (4 - (4 - (ジメチルアミノ) メチル) - 5 - メチル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 1 - イル) フェノキシ) ベンジル) - 8 - (4 - クロロベンジル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14 - テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14 - ペンタアザシクロオクタデカン - 3, 6, 10, 15, 18 - ペンタオンギ酸塩 (化合物 134) の合成

30

【化 6 3】



40

ステップ 1. N, N - ジメチルブタ - 2 - イン - 1 - アミン (134A)

1 - ブロモ - 2 - プチン (0.3 mL、3.32 mmol) を 0 °C でジメチルアミン溶液 (THF 中 2 M、4.5 mL、9.00 mmol) に滴下して加えた。得られた混合物を

50

22時間かけて室温に至らせ、次に水でクエンチし、ジエチルエーテルで分配した。この二相混合物を分液漏斗に移した。層を分離させて、水層をエーテル(2×)で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮した。この粗製生成物(赤色の油)を窒素流下で乾燥させると、134A(90mg、10%)が提供され、それを精製なしに次のステップに持ち越した。¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 3.18–3.14(m, 2H), 2.27(s, 6H), 1.85–1.81(m, 3H)。

【0723】

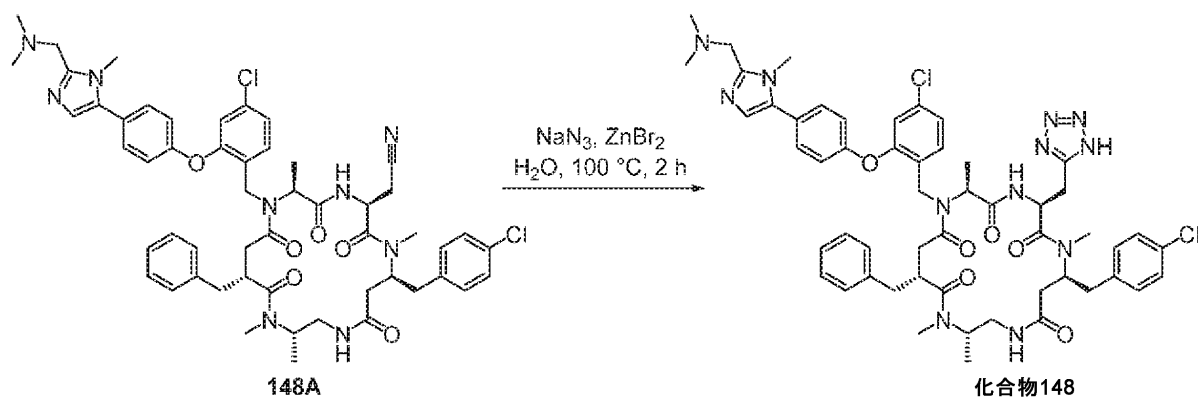
ステップ2. (2S, 5S, 8S, 13S, 16R)–16–ベンジル–1–(4–クロロ–2–(4–(4–(ジメチルアミノ)メチル)–5–メチル–1H–1, 2, 3–トリアゾール–1–イル)フェノキシ)ベンジル)–8–(4–クロロベンジル)–5–(メトキシメチル)–2, 7, 13, 14–テトラメチル–1, 4, 7, 11, 14–ペンタアザシクロオクタデカン–3, 6, 10, 15, 18–ペンタオンギ酸塩(化合物134)

中間体120A(20mg、0.022mmol)及び中間体134A(9mg、0.093mmol)を密封バイアル内のトルエン(0.1mL)に取り、100℃に加熱した。5時間後に更なるトルエン(0.1mL)を加えた。56時間後にLCMSが13%の生成物を示し、その時点で混合物をDMSOで希釈し、次に逆相HPLC(ACN/水、0.1%ギ酸含有で溶出)によって精製した。清浄な画分を回収し、凍結乾燥して、化合物134(1.3mg、4%)を生じさせた。分析法4; t_R=2.83分; [M+2H]²⁺=499.8

【0724】

実施例3.19: (2S, 5S, 8S, 13S, 16R)–5–((1H–テトラゾール–5–イル)メチル)–16–ベンジル–1–(4–クロロ–2–(4–(2–(ジメチルアミノ)メチル)–1–メチル–1H–イミダゾール–5–イル)フェノキシ)ベンジル)–8–(4–クロロベンジル)–2, 7, 13, 14–テトラメチル–1, 4, 7, 11, 14–ペンタアザシクロオクタデカン–3, 6, 10, 15, 18–ペンタオン(化合物148)の合成

【化64】

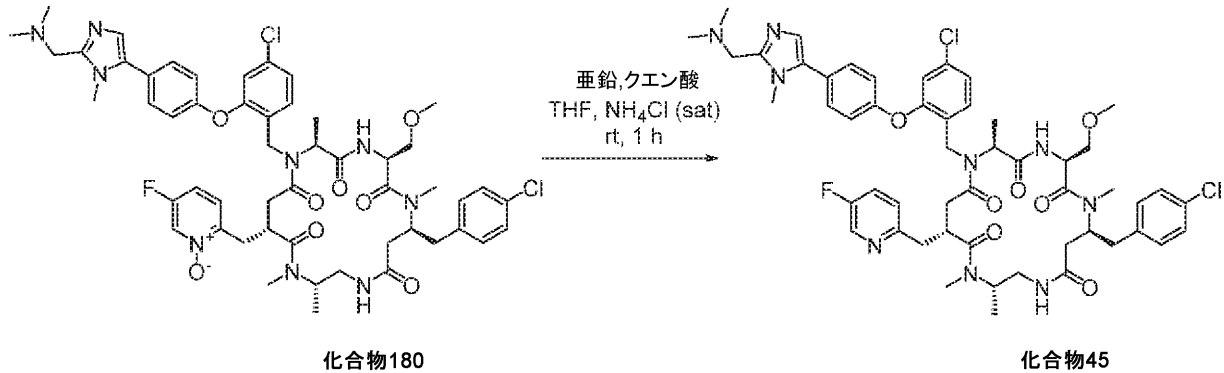


148A(0.017g、0.017mmol)、ZnBr₂(3.86mg、0.017mmol)、及びNaN₃(1.227mg、0.019mmol)を入れたマイクロ波バイアルに水(0.5mL)を加え、得られた混合物をマイクロ波において100℃で2時間加熱した。この粗製反応混合物をろ過した。得られた固体をMeOH/DMSOに溶解させて、逆相クロマトグラフィー(C18 aqカラム、ACN/水、0.1% NH₄OHで溶出)により精製して、凍結乾燥後に化合物148(0.4mg、0.348μmol、2%収率)を白色の固体として得た。分析法4; t_R=1.97分; [M+H]⁺=1033.4

【0725】

実施例 3.20: (2S, 5S, 8S, 13S, 16R) - 1 - (4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル) - 8 - (4-クロロベンジル) - 16 - ((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル) - 5 - (メトキシメチル) - 2, 7, 13, 14-テトラメチル - 1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオン (化合物 45) の合成

【化 6 5】



THF (3 mL) 中の化合物 180 (30 mg、0.029 mmol) の溶液に、NH₄Cl (飽和) (1 mL)、亜鉛 (80 mg、1.224 mmol) 及びクエン酸 (100 mg、0.520 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に DCM で希釈した。溶液の pH を NaHCO₃ (飽和) で pH 9~10 に調整した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して濃縮した。残渣を塩基性条件を用いた分取逆相 HPLC (0.1% NH₄OH 含有水中 0-100% MeCN) により精製して、化合物 45 を白色の固体として与えた (5.9 mg、19.0%)。分析法 4; t_R = 1.85 分; [M + H]⁺ = 1014.7

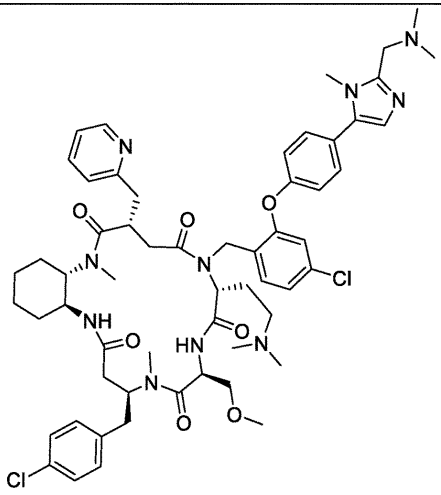
【0726】

以下の表 16 に示す化合物は、化合物 45 (実施例 3.20) に用いた手順のとおり調製した。

【0727】

【表 1 2 8】

表 16:

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
91		化合物 45 (実施 例 3.20)- 中間体 91A (実施例 2.10 参照)から出 発	分析法 3 $t_R = 0.82$ min $[M+H]^+ =$ 1093.5

10

20

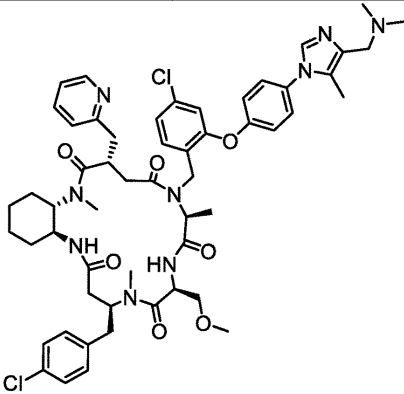
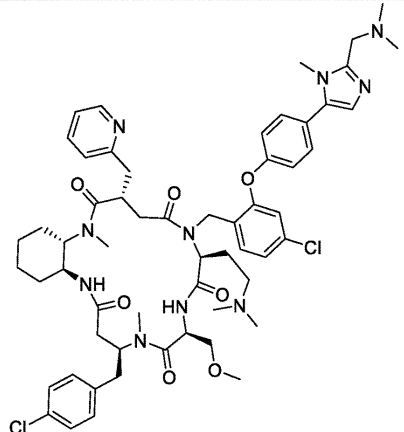
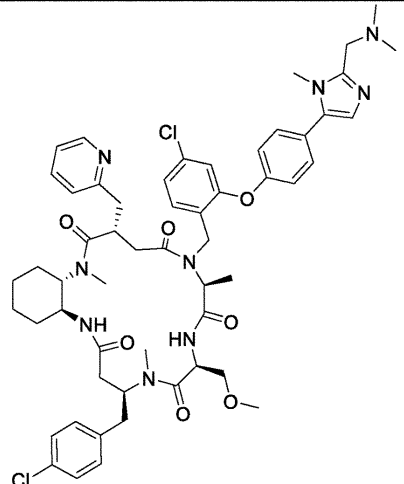
【 0 7 2 8 】

30

40

50

【表 1 2 9】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
105		化合物 45 (実施例 3.20)- 中間体 105A (実施例 2.8 参照)から出発	分析法 4 $t_R = 1.68$ min $[M+H]^+ = 1036.6$
250		化合物 45 (実施例 3.20)- 中間体 250I (実施例 2.10 参照)から出発	分析法 3 $t_R = 0.80$ min $[M+H]^+ = 1093.5$
284		化合物 45 (実施例 3.20)- 化合物 172 (実施例 2.7 参照)から出発	分析法 4 $t_R = 1.77$ min $[M+H]^+ = 1038.7$

【 0 7 2 9 】

10

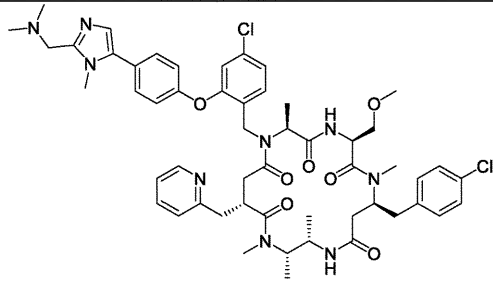
20

30

40

50

【表 130】

化合物 番号	構造	合成手順	LCMS
295		化合物 45 (実施 例 3.20)- 化合物 180 (実施例 2.7 参照)から出発	分析法 4 $t_R = 1.69$ min $[M+H]^+ =$ 1010.7

10

【0730】

実施例 3.21: tert-ブチル 2-((2S, 5S, 8S, 13S, 16R)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-5-イル)アセテート (化合物 185) の合成

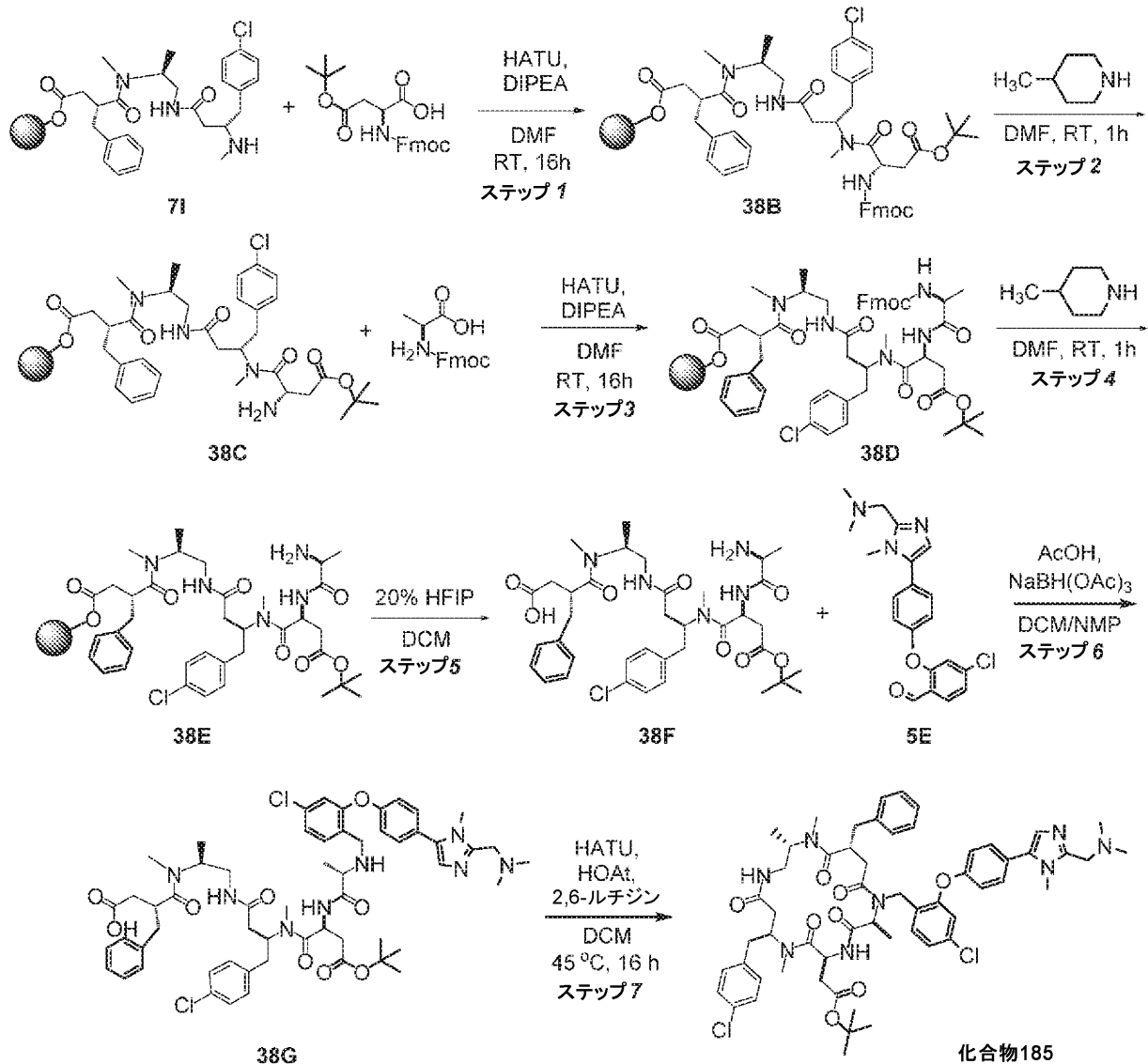
20

30

40

50

【化 6 6】



ステップ1．2-クロロトリチル樹脂結合5S，8S，13S，16R）-16-ベンジル-5-（2-（tert-ブトキシ）-2-オキソエチル）-8-（4-クロロベンジル）-1-（9H-フルオレン-9-イル）-7，13，14-トリメチル-3，6，10，15-テトラオキソ-2-オキサ-4，7，11，14-テトラアザオクタデカン-18-オイック酸（38B）

DMF（10mL）中の7I樹脂（0.779mg、1.0mmol）に、Fmoc-L-アスパラギン酸β-tert-ブチルエステル（0.823g、2.0mmol）、DIPEA（0.7mL、4.0mmol）及びHATU（0.760g、2.0mmol）の予め混合した溶液を加え、得られた混合物を室温で18時間振盪した。樹脂をろ過し、DMF（2×20mL）及びDCM（2×20mL）で洗浄し、真空下で乾燥させた。樹脂38B（1.75g、粗製）を精製なしに次のステップに回した。

【0731】

ステップ2．2-クロロトリチル樹脂結合（6S，9S，14S，17R）-6-アミノ-17-ベンジル-9-（4-クロロベンジル）-2，2，8，14，15-ペンタメチル-4，7，11，16-テトラオキソ-3-オキサ-8，12，15-トリアザノナデカン-19-オイック酸（38C）

38B（1.75g、1.0mmol）にDMF（10mL）中の20%4-メチルピペリジンを加え、得られた混合物を室温で2時間振盪した。次に樹脂をろ過し、DMF（2

× 10 mL) 及び DCM (2 × 10 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させた。樹脂 38 C (1.75 g、粗製) を精製なしに次のステップに回した。

【0732】

ステップ 3. 2-クロロトリチル樹脂結合 (5 S, 8 S, 11 S, 16 S, 19 R) - 19-ベンジル-8-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-11-(4-クロロベンジル)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-5, 10, 16, 17-テトラメチル-3, 6, 9, 13, 18-ペンタオキソ-2-オキサ-4, 7, 10, 14, 17-ペンタアザヘンイコサン-21-オイック酸 (38 D)

DMF (10 mL) 中の 38 C (1.75 g、1.0 mmol) に、Fmoc-アラニン-OH (0.623 g、2.0 mmol)、DIPEA (0.699 mL、4.0 mmol) 及び HATU (0.760 g、2.0 mmol) の予め混合した溶液を加え、得られた混合物を室温で 18 時間振盪した。次に樹脂をろ過し、DMF (2 × 20 mL) 及び DCM (2 × 20 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させた。樹脂 38 D (1.75 g、粗製) を精製なしに次のステップに回した。

10

【0733】

ステップ 4. 2-クロロトリチル樹脂結合 (6 S, 9 S, 14 S, 17 R) - 6-(S)-2-アミノプロパンアミド-17-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-2, 2, 8, 14, 15-ペンタメチル-4, 7, 11, 16-テトラオキソ-3-オキサ-8, 12, 15-トリアザノナデカン-19-オイック酸 (38 E)

38 D (1.75 g、1.0 mmol) に DMF (10 mL) 中の 20% 4-メチルピペリジンを加え、得られた混合物を室温で 2 時間振盪した。次に樹脂をろ過し、DMF (2 × 10 mL) 及び DCM (2 × 10 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させた。樹脂 38 E (1.75 g、粗製) を精製なしに次のステップに回した。

20

【0734】

ステップ 5. (6 S, 9 S, 14 S, 17 R) - 6-(S)-2-アミノプロパンアミド-17-ベンジル-9-(4-クロロベンジル)-2, 2, 8, 14, 15-ペンタメチル-4, 7, 11, 16-テトラオキソ-3-オキサ-8, 12, 15-トリアザノナデカン-19-オイック酸 (38 F)

シリンジフィルタ内で 20 mL の 20% HFIP / DCM と共に室温で 20 分間振盪することにより、38 E (1.75 g、1.0 mmol) を切断した。樹脂をろ過し、ろ液を回収した。両方のステップを更に 3 回繰り返して、生成物が全て樹脂から切断されたことを確実にした。合わせたろ液を濃縮して粗製油を提供し、これを逆相クロマトグラフィー (0-100% MeCN / 水、0.1% NH₄OH 含有で溶出) によって精製して、38 F を白色の固体として得た (526 mg、74%)。分析法 1; t_R = 1.14 分; [M + H]⁺ = 730.4

30

【0735】

ステップ 6. (3 S, 6 S, 9 S, 14 S, 17 R) - 17-ベンジル-6-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)フェニル)-9-(4-クロロベンジル)-3, 8, 14, 15-テトラメチル-4, 7, 11, 16-テトラオキソ-2, 5, 8, 12, 15-ペンタアザノナデカン-19-オイック酸 (38 G)

40

バイアル内の中間体 5 E (185 mg、0.5 mmol) に、DCM (16 mL) 中の 38 F (366 mg、0.5 mmol) の溶液、続いて AcOH (0.086 mL、1.5 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次にこの反応混合物を濃縮乾固し、MeOH (8 mL) を加えた。この混合物を 0℃ に冷却し、NaBH₄ (95 mg、2.51 mmol) を一度に全量加えた。得られた混合物を氷浴中において 30 分間攪拌し、次に水 (0.5 mL) 及び酢酸 (0.086 mL、1.504 mmol) でクエンチし、室温に加温させておき、C18 カラム (0-100% ACN / 水、0.1% TFA 含有グラジエントで溶出) を使用した逆相クロマトグラフィーにより直接精製した。これ

50

により、38 Gを白色の固体として提供した（576 mg、96%）。分析法1； $t_R = 1.12$ 分； $[M+H]^+ = 1084.1$

【0736】

ステップ7. *tert*-ブチル2-((2*S*, 5*S*, 8*S*, 13*S*, 16*R*)-16-ベンジル-1-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1*H*-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)-8-(4-クロロベンジル)-2, 7, 13, 14-テトラメチル-3, 6, 10, 15, 18-ペンタオキソ-1, 4, 7, 11, 14-ペンタアザシクロオクタデカン-5-イル)アセテート（化合物185）

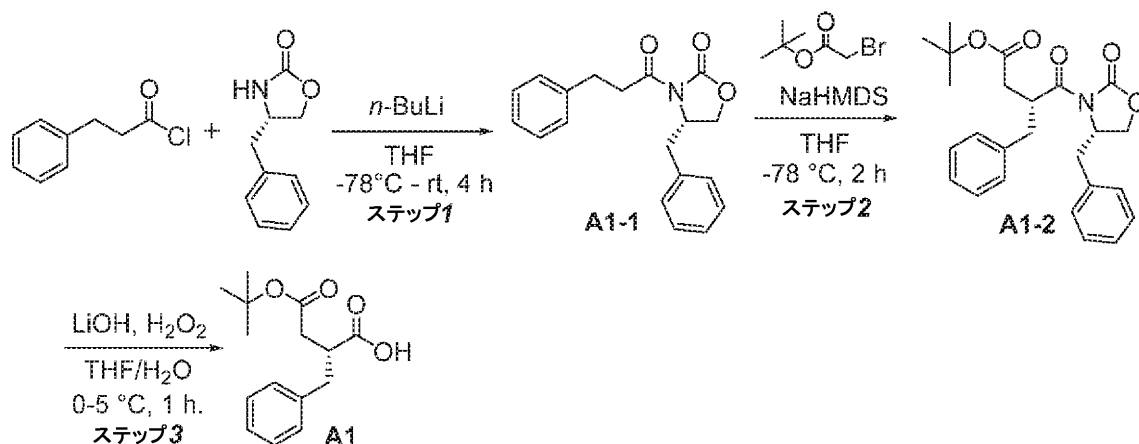
室温でDCM（260 mL）中の中間体38 G（576 mg、0.48 mmol）の混合物に、HOAc（164 mg、1.20 mmol）及びHATU（457 mg、1.20 mmol）、続いて2, 6-ルチジン（0.840 mL、7.21 mmol）を加え、得られた混合物を45℃に一晩加熱した。次にこの反応混合物を濃縮して粗製油を得て、これをC18カラムを使用した逆相カラムクロマトグラフィー（0-100% ACN/水 0.1% NH₄OHで溶出）により直接精製した。これにより、化合物185（233 mg、46%）を白色の固体として提供した。分析法6； $t_R = 2.37$ 分； $[M+H]^+ = 1065.48$

【0737】

実施例4：ビルディングブロックA（BB A）-コハク酸塩

実施例4. 1：(R)-2-ベンジル-4-(*tert*-ブトキシ)-4-オキソブタン酸（A1）の合成

【化67】



ステップ1. (S)-4-ベンジル-3-(3-フェニルプロパノイル)オキサゾリジン-2-オン（A1-1）

THF（9 L）中の（S）-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン（500 g、2.821 mol）の冷却攪拌溶液に*n*-BuLi（ヘキサン中2.5 M）（1.24 L、3.103 mol）を-78℃で30分の時間をかけてゆっくり加え、得られた反応混合物を-78℃で30分間攪拌した。次にTHF（1 L）中の塩化3-フェニルプロパノイル（571 g、3.38 mol）の溶液を-78～-60℃で1時間の時間をかけてゆっくり加え、得られた混合物を室温になるまで2時間ゆっくりと加温させた。この反応混合物を0℃に冷却し、NH₄Cl水溶液（500 mL）でクエンチし、ジクロロメタン（2×1.5 L）で抽出した。合わせた有機層を0.5 N NaOH（1 L）及びブライン（1 L）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、減圧下で蒸発させた。粗製生成物A1-1は、石油エーテル（5 L）で1時間研和した。固体生成物を濾過し、石油エーテル（500 mL）で洗浄し、真空乾燥させて、化合物A1-1（815 g、93%）をオフホワイトの固体として得た。分析法7； $t_R = 1.53$ 分； $[M+H]^+ = 310.2$ 。

【0738】

ステップ2. (R)-tert-ブチル3-ベンジル-4-((S)-4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4-オキソブタノエート(A1-2)

THF(7L)中のA1-1(500g、1.616mol)の冷却攪拌溶液にTHF中の1.0M NaHMDS(1.94L、1.939mol)を-78℃で30分の時間をかけてゆっくり加えた。次にこの得られた混合物を-78℃で1時間攪拌し、THF(500mL)中の2-プロモ酢酸tert-ブチル(472.8g、2.424mol)の溶液を-78℃で30分の時間をかけて滴下して加えた。この混合物を2時間攪拌し、次にNH₄Cl水溶液(500mL)でクエンチし、酢酸エチル(2×1.5L)で抽出した。合わせた有機相をブライン(2L)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮した。この粗製材料をメタノール(800mL)で1時間研和し、次に固体生成物をろ過し、メタノール(200mL)で洗浄し、真空乾燥させて、化合物A1-2(410g、60%)をオフホワイトの固体として得た。分析法7; t_R=1.78分; [M-tBu]⁺=368.3.

10

【0739】

ステップ3. (R)-2-ベンジル-4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブタン酸(A1)

0~5℃でTHF(9L)中のA1-2(250g、0.59mol)の冷却攪拌溶液に30% H₂O₂(267mL、2.37mol)を加え、得られた混合物を同じ温度で30分間攪拌した。次に水(3L)中のLiOH·H₂O(49.5g、1.18mol)の溶液を0~5℃で上記の反応混合物に加え、混合物を1時間攪拌した。この反応混合物を、亜硫酸ナトリウム水溶液(1.6L)及び飽和重炭酸ナトリウム(1.6L)でクエンチした。次に溶媒を減圧下で濃縮し、水(3L)で希釈し、DCM(2×1L)で洗浄して、不純物を除去した。次に水層を5℃に冷却し、6M HCl(1L)でpH約1.5に酸性化した。生成物を酢酸エチル(3×1L)で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液(1L)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、真空下で濃縮して、化合物A1を油として得た(125g、82%)。分析法7; t_R=1.78分; [M-H]⁻=263.5. ¹H NMR(400MHz, クロロホルム-d) δ 1.42(s, 9H), 2.36(dd, J=16.93, 4.58Hz, 1H), 2.48-2.62(m, 1H), 2.71-2.83(m, 1H), 3.00-3.18(m, 2H), 7.12-7.35(m, 6H).

20

30

【0740】

以下の表17に示すコハク酸塩ビルディングブロックは、A1(実施例4.1)、A8(実施例4.4)、A8-3(実施例4.4、ステップ1~3)、A26(実施例4.5)に用いた手順のとおり調製した。

【0741】

40

50

【表 1 3 1】

表 17: コハク酸塩 - ビルディングブロック A

BB 番号	構造	化学名	合成手順/ LCMS/ NMR
A2		(R)-4-(tert-ブトキシ)-4-オキソ-2-(ピリジン-3-イルメチル)ブタン酸	A1 (実施例 4.1)- 中間体 A2-1 (実施例 4.2 参照)から出発/ 分析法 10 $t_R = 0.61 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 266.1$
A3		(S)-2-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-4,5,5-トリフルオロペンタ-4-エン酸	A1 (実施例 4.1)- 中間体 A3-1 (表 18 参照)から出発/ 分析法 7 $t_R = 0.93 \text{ min}$ $[M-H]^- = 267.2$
A4		(S)-2-((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブタン酸	A1 (実施例 4.1)- 中間体 A4-3 (表 18 参照)から出発/分析法 5 $t_R = 0.46 \text{ min}$ $[M-H]^- = 253.1$
A5		(R)-2-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ペンタ-4-エン酸	A1 (実施例 4.1)- 中間体 A5-1 (表 18 参照)から出発/分析法 7 $t_R = 0.83 \text{ min}$ $[M-H]^- = 213.4$
A6		((R,E)-2-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ヘキサ-4-エン酸	A8-3 (実施例 4.4, ステップ 1-3)- A8-1 及び(E)-1-プロモブタ-2-エンから出発/ 分析法 4 $t_R = 2.03 \text{ min}$ $[M-tBu]^+ = 173.3$

【0 7 4 2】

10

20

30

40

50

【表 1 3 2】

BB 番号	構造	化学名	合成手順/ LCMS/ NMR
A7		(S)-2-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-3-エチルペンタン酸	A1 (実施例 4.1)- 中間体 A7-1 (表 18 参照)から出発/ 分析法 5 $t_R = 0.52 \text{ min}$ $[M-H]^+ = 243.1$
A9		(R)-2-(4-(tert-ブトキシ)-2-カルボキシ-4-オキソピペリジン 1-オキシド	A8 (実施例 4.4)- A8-1 及び対応する臭化物から出発/ 分析法 7 $t_R = 0.60 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 280.3$
A10		(R)-4-(tert-ブトキシ)-2-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)-4-オキソピペタン酸	A8-3 (実施例 4.4, ステップ 1-3)- A8-1 及び対応する臭化物から出発/ 分析法 7 $t_R = 0.56 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 281.3$
A11		(R)-4-(tert-ブトキシ)-4-オキソ-2-(2,3,6-トリフルオロベンジル)ブタン酸	A8-3 (実施例 4.4, ステップ 1-3)- A8-1 及び対応する臭化物から出発/ 分析法 7 $t_R = 1.02 \text{ min}$ $[M-H]^- = 317.0$
A12		(R)-4-(tert-ブトキシ)-4-オキソ-2-(2,3,5-トリフルオロベンジル)ブタン酸	A8-3 (実施例 4.4, ステップ 1-3)- A8-1 及び対応する臭化物から出発/ 分析法 7 $t_R = 1.04 \text{ min}$ $[M-H]^- = 317.0$

【0 7 4 3】

10

20

30

40

50

【表 1 3 3】

BB 番号	構造	化学名	合成手順/ LCMS/ NMR
A13		(R)-4-(tert-ブトキシ)-4-オキソ-2-(2,3,4-トリフルオロベンジル)ブタン酸	A8-3 (実施例 4.4, ステップ 1-3)- A8-1 及び対応する臭化物から出 発/ 分析法 5 $t_R = 0.61$ min $[M-H]^- = 317.0$
A14		(R)-4-(tert-ブトキシ)-4-オキソ-2-(2,3,5,6-テトラフルオロベンジル)ブタン酸	A8 (実施例 4.4)/ ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.53 (s, 1H), 7.79 (ddd, $J =$ 10.6, 7.7, 2.9 Hz, 1H), 3.05 (d, $J =$ 6.3 Hz, 1H), 2.97 - 2.81 (m, 2H), 2.45 (dd, $J = 8.4, 6.5$ Hz, 2H), 1.36 (s, 9H).
A15		(R)-4-(tert-ブトキシ)-2-(イソオキサゾール-3-イルメチル)-4-オキソブタン酸	A8-3 (実施例 4.4, ステップ 1-3)- A8-1 及び対応する臭化物から出 発/ ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 8.25 (s, 1H), 6.27 (d, $J =$ 1.3 Hz, 1H), 3.04 (dd, $J = 15.9,$ 8.1 Hz, 1H), 2.98 - 2.79 (m, 2H), 2.75 - 2.53 (m, 2H), 1.40 (s, 9H).
A16		(R)-4-(tert-ブトキシ)-2-(3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)-4-オキソブタン酸	A8-3 (実施例 4.4, ステップ 1-3)- A8-1 及び対応する臭化物から出 発/ 分析法 7 $t_R = 1.03$ min $[M-H]^- = 329.3$
A17		(R)-4-(tert-ブトキシ)-2-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)-4-オキソブタン酸	A8-3 (実施例 4.4, ステップ 1-3)- A8-1 及び対応する臭化物から出 発/ 分析法 7 $t_R = 1.01$ min $[M-H]^- = 313.3$

10

20

30

40

【0 7 4 4】

50

【表 1 3 4】

BB 番号	構造	化学名	合成手順/ LCMS/ NMR
A18		(R)-4-(tert-ブトキシ)-2-(4-(ジフルオロメチル)ベンジル)-4-オキソブタン酸	A8-3 (実施例 4.4, ステップ 1-3)-A8-1 及び対応する臭化物から出発/ 分析法 2 $t_R = 0.97$ min $[M-H]^- = 313.3$
A19		(R)-4-(tert-ブトキシ)-2-(3-フルオロベンジル)-4-オキソブタン酸	A8-3 (実施例 4.4, ステップ 1-3)-A8-1 及び対応する臭化物から出発/ 分析法 10 $t_R = 1.03$ min $[M-H]^- = 281.2$
A20		(R)-4-(tert-ブトキシ)-2-(2-フルオロベンジル)-4-オキソブタン酸	A8-3 (実施例 4.4, ステップ 1-3)-A8-1 及び対応する臭化物から出発/ 分析法 10 $t_R = 1.02$ min $[M-H]^- = 281.2$
A21		(R)-4-(tert-ブトキシ)-2-(4-フルオロベンジル)-4-オキソブタン酸	A8-3 (実施例 4.4, ステップ 1-3)-A8-1 及び対応する臭化物から出発/ 分析法 10 $t_R = 1.03$ min $[M-H]^- = 281.2$
A22		(R)-4-(tert-ブトキシ)-4-オキソ-2-(3-(トリフルオロメトキシ)ベンジル)ブタン酸	A8-3 (実施例 4.4, ステップ 1-3)-A8-1 及び対応する臭化物から出発/ 分析法 10 $t_R = 1.15$ min $[M-H]^- = 347.3$
A23		(R)-4-(tert-ブトキシ)-2-(2,3-ジフルオロベンジル)-4-オキソブタン酸	A8-3 (実施例 4.4, ステップ 1-3)-A8-1 及び対応する臭化物から出発/ 分析法 10 $t_R = 1.05$ min $[M-H]^- = 299.2$

10

20

30

40

【0 7 4 5】

50

【表 1 3 5】

BB 番号	構造	化学名	合成手順/ LCMS/ NMR
A24		(R)-4-(tert-ブトキシ)-2-(2,4-ジフルオロベンジル)-4-オキソブタン酸	A8-3 (実施例 4.4, ステップ 1-3)- A8-1 及び対応する臭化物から出 発/ 分析法 10 $t_R = 1.04$ min $[M-H]^- = 299.2$
A25		(R)-4-(tert-ブトキシ)-2-(3,4-ジフルオロベンジル)-4-オキソブタン酸	A8-3 (実施例 4.4, ステップ 1-3)- A8-1 及び対応する臭化物から出 発/ 分析法 10 $t_R = 1.06$ min $[M-H]^- = 299.2$
A26		2-((1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-メトキシ-4-オキソブタン酸 (ラセミ体)	A26 (実施例 4.5)/ 分析法 10 $t_R = 0.61$ min $[M+H]^+ = 263.1$
A29		(R)-4-(tert-ブトキシ)-2-メチル-4-オキソブタン酸	市販品
A30		1-(2-メトキシ-2-オキソエチル)シクロプロパン-1-カルボン酸	A1 (実施例 4.1)/ ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 3.70 (s, 3H), 2.54 (s, 2H), 1.44 (q, $J = 4.4$ Hz, 2H), 0.90 (q, $J = 4.4$ Hz, 2H).
A31		(R)-4-(tert-ブトキシ)-2-(2-シアノベンジル)-4-オキソブタン酸	A8-3 (実施例 4.4, ステップ 1-3)- A8-1 及び対応する臭化物から出 発/ 分析法 7 $t_R = 0.90$ min $[M-H]^- = 288.2$
A32		(S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブタン酸	市販品

【0 7 4 6】

10

20

30

40

50

【表 1 3 6】

BB 番号	構造	化学名	合成手順/ LCMS/ NMR
A33		4-メトキシ-4-オキソ ブタン酸	市販品
A34		4-(tert-ブトキシ)-4- オキソブタン酸	市販品
A35		(S)-4-(tert-ブトキシ)-2-シクロプロピ ル-4-オキソブタン 酸	A1 (実施例 4.1)/ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): δ ppm: 12.14 (s, 1H), 2.57-2.23 (m, 1H), 2.42-2.37 (dd, J = 5.0 Hz & 16.1 Hz; 1H), 1.93-1.87 (m, 1H), 1.37 (s, 9H), 0.86-0.77 (m, 1H), 0.49-0.40 (m, 2H), 0.33-0.30 (m, 1H), 0.18-0.15 (m, 1H).

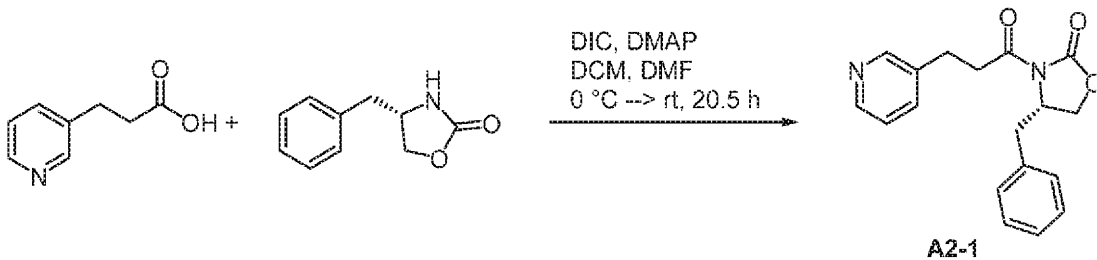
10

20

【0 7 4 7】

実施例 4. 2 : (S) - 4 - ベンジル - 3 - (3 - (ピリジン - 3 - イル) プロパノイル) オキサゾリジン - 2 - オン (A 2 - 1) の合成

【化 6 8】



30

3 - (ピリジン - 3 - イル) プロパン酸 (7 . 5 6 g 、 5 0 m m o l) 、 (S) - 4 - ベンジルオキサゾリジン - 2 - オン (8 . 8 6 g 、 5 0 . 0 m m o l) 及び DMAP (1 . 8 3 3 g 、 1 5 . 0 m m o l) に DCM (1 5 0 m L) を加えた。得られた混合物を室温で 2 0 分間攪拌し、次に 0 °C に冷却した。この酸は十分な程度まで溶解しなかった。DCM (1 0 m L) 中の DIC (1 0 . 9 1 m L 、 7 0 . 0 m m o l) の溶液を 0 °C で滴下して加えた。この酸はなおも一部が溶解したに過ぎなかった。次に DMF (7 5 m L) を加え、得られた混合物を 2 0 . 5 時間攪拌した (室温になるまで加温させた) 。この溶液を真空中で濃縮乾固し、残渣を DCM に懸濁した。懸濁液をろ過し、残渣を DCM で洗浄した。ろ液を真空中で濃縮乾固し、粗製生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 A : ヘプタン / DIEA (9 8 : 2) 、溶離液 B : EtOAc / DIEA (9 8 : 2)) により精製した。純粋画分を合わせ、真空中で濃縮乾固した。得られた残渣をトルエンに溶解させて、溶液を真空中で 2 回濃縮乾固した。A 2 - 1 (1 1 . 5 6 3 g 、 3 7 . 3 m m o l 、 7 4 . 5 % 収率) が油と結晶との混合物として得られた。分析法 1 0 ; t_R = 0 . 7 7 分 ; [M + H] ⁺ = 3 1 1 . 1 .

40

【0 7 4 8】

表 1 8 に示す中間体は、市販のカルボン酸又は A 4 - 2 (実施例 4 . 3) から、A 2 - 1

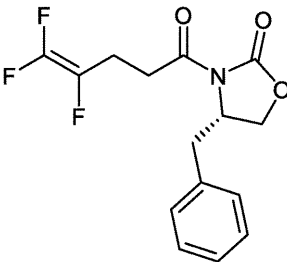
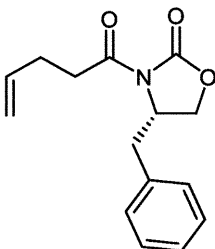
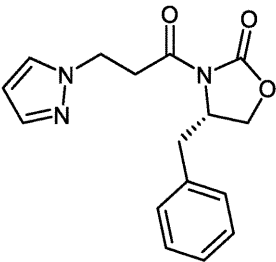
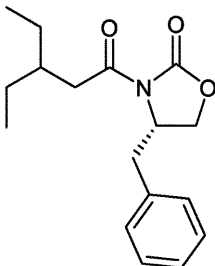
50

(実施例 4. 2) に用いた手順のとおりに調製した。

【 0 7 4 9 】

【表 137】

表 18:

BB 番号	構造/化学名	LCMS	BB 番号	構造/化学名	LCMS
A3-1	 (S)-4-ベンジル-3-(4,5,5- トリフルオロペンタ-4-エノ イル)オキサゾリジン-2-オ ン	分析法 7 $t_R = 1.08$ min $[M+H]^+ = 314.2$	A5-1	 (S)-4-ベンジル-3-(ペンタ -4-エノイル)オキサゾリジ ン-2-オン	分析法 5 $t_R = 1.02$ min $[M+H]^+ = 260.0$
A4-3	 (S)-3-(3-(1H-ピラゾール -1-イル)プロパノイル)-4- ベンジルオキサゾリジン- 2-オン	分析法 5 $t_R = 0.85$ min $[M+H]^+ = 300.2$	A7-1	 (S)-4-ベンジル-3-(3-エチ ルペンタノイル)オキサゾ リジン-2-オン	分析法 5 $t_R = 1.21$ min $[M+H]^+ = 290.3$

10

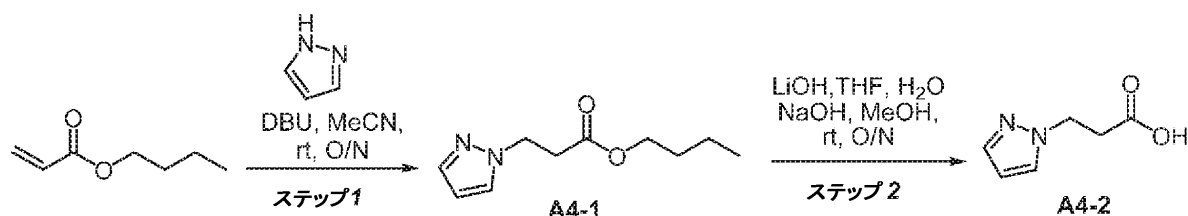
20

30

【 0 7 5 0 】

実施例 4 . 3 : 3 - (1 H - ピラゾール - 1 - イル) プロパン酸 (A 4 - 2) の合成

【化 6 9】



40

ステップ1. ブチル3-(1H-ピラゾール-1-イル)プロパノエート(A4-1)
磁気攪拌子を備えたバイアル内にあるMeCN(3.6mL)中のピラゾール(250mg、3.67mmol)及びアクリル酸ブチル(789mL、5.51mmol)の溶液に、DBU(0.277mL、1.836mmol)を加えた。反応を室温で一晩進行させておくと、その後、所望の生成物[M+1]⁺に対応するピークがLCMSにより観察された。反応物を真空濃縮して、淡黄色の油を提供した。この粗製油をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー(40gカラム、液体ローディング(DCM中)、0-15-100%EtOAc:ヘプタンで溶出)により精製して、A4-1(723mg、100%)を無色の油として提供した。分析法7; t_R=0.85分; [M+H]⁺=197.3

【 0 7 5 1 】

ステップ 2. 3 - (1H-ピラゾール-1-イル) プロパン酸 (A 4 - 2)

50

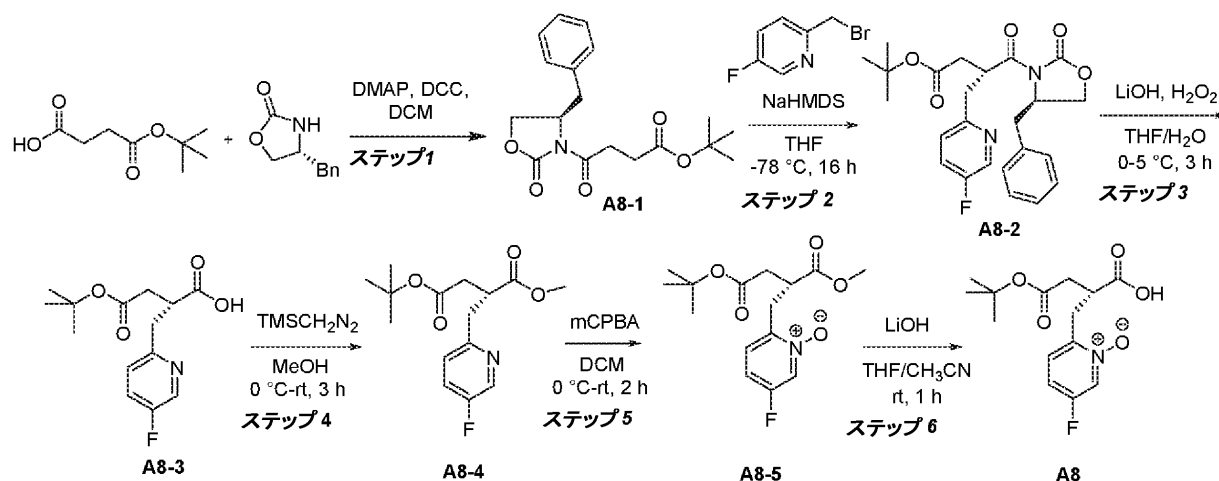
磁気攪拌子を備えた丸底フラスコ内にある THF (7.675 mL) と H₂O (1.535 mL) との混合物中の A4-1 (723 mg、3.68 mmol) の溶液に、LiOH (106 mg、4.42 mmol) を加えた。この反応物を室温で一晩攪拌させておいた。反応混合物を 10 mL のメタノールで希釈し、10 mL の 2 N NaOH 溶液で処理し、室温で 1.5 時間攪拌すると、その後、LCMS によって出発材料が完全に消費されたことが示された。この粗製生成物を 1 N HCl で酸性化し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、A4-2 (NaCl 塩と混合) を白色の粉末として得た。分析法 5; t_R = 0.15 分; [M-H]⁻ = 139.2

【0752】

実施例 4.4: (R)-2-(4-(tert-ブトキシ)-2-カルボキシ-4-オキソブチル)-5-フルオロピリジン 1-オキシド (A8) の合成

10

【化70】



20

ステップ 1. (R)-tert-ブチル 4-(4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4-オキソブタノエート (A8-1)

氷浴で冷却した DCM (100 mL) 中の 4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブタン酸 (5 g、28.7 mmol)、(R)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン (6.61 g、37.3 mmol) 及び DMAP (0.351 g、2.87 mmol) が入った 200 mL 丸底フラスコに DCC (7.7 g、37.3 mmol) を一度に全量加えた。得られた冷却混合物を 15 分間攪拌し、次に室温に加温し、一晩攪拌して、黄色のスラリー混合物を得た。反応混合物を DCM と共に celite (登録商標) パッドでろ過し、ろ液を濃縮した。この粗製生成物をシリカカラム (DCM 中 0→10% EtOAc で溶出) により精製して、所望の生成物 A8-1 (6.82 g、71%) を無色の固体として得た。

30

¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.36 (dd, J = 8.0, 6.4 Hz, 2H), 7.33-7.30 (m, 1H), 7.26-7.19 (m, 2H), 4.79-4.64 (m, 1H), 4.32-4.11 (m, 2H), 3.31 (dd, J = 13.4, 3.3 Hz, 1H), 3.23 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.80 (dd, J = 13.4, 9.6 Hz, 1H), 2.65 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 1.49 (s, 9H)。

40

【0753】

ステップ 2. (R)-tert-ブチル 4-((R)-4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-3-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-4-オキソブタノエート (A8-2)

THF (50 mL) 中の A8-1 (2 g、6.00 mmol) の溶液に NaHMDS (THF 中 1 M) (7.20 mL、7.20 mmol) を -78 °C で滴下して加えた。得られた混合物を -78 °C で 40 分間攪拌し、次に 2-(ブロモメチル)-5-フルオロピリジ

50

ン (1.3 g、6.84 mmol) を滴下して加えた。この反応混合物を -78°C で 16 時間攪拌し、次に NH_4Cl (飽和) でクエンチし、 EtOAc 及び H_2O で希釈した。水層を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して濃縮した。この粗製生成物をシリカでのフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中 0 → 40% EtOAc で溶出) により精製して、 A8-2 を濃厚な油として得た (1.6 g、60%)。分析法 7; $t_R = 0.94$ 分; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 443.3$

【0754】

ステップ 3. (R)-4-(tert-ブトキシ)-2-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-4-オキソブタン酸 (A8-3)

A8-2 (1.6 g、3.62 mmol) から出発して、実施例 4.1、ステップ 3 に用いた手順のとおり A8-3 (1.6 g、3.62 mmol) を調製した。分析法 5; $t_R = 0.43$ 分; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 284.3$

10

【0755】

ステップ 4. (R)-4-tert-ブチル 1-メチル 2-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)スクシネート (A8-4)

12 mL の乾燥 MeOH 中の (R)-4-(tert-ブトキシ)-2-((5-フルオロピリジン-2-イル)メチル)-4-オキソブタン酸 A8-3 (402 mg、1.419 mmol) の溶液に、 TMSCH_2N_2 (ヘキサン中 2 M、3.4 mL、7.0 mmol) を 0°C で滴下して加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌させておき、次に 1 mL の酢酸でクエンチした。この反応混合物を飽和 NaHCO_3 で希釈し、 EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して A8-4 (422 mg、100%) を提供し、これを精製なしに次のステップに使用した。

20

【0756】

ステップ 5. (R)-2-(4-(tert-ブトキシ)-2-(メトキシカルボニル)-4-オキソブチル)-5-フルオロピリジン 1-オキシド (A8-5)

0°C で DCM (10 mL) 中の A8-4 (422 mg、1.419 mmol) の溶液に mCPBA (636 mg、2.84 mmol) を加えた。この反応物を 0°C で 1 時間攪拌し、次に更に 1 時間室温に加温した。反応を飽和 NaHCO_3 でクエンチし、 EtOAc で 3 回抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して濃縮した。得られた残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (0-100% EtOAc /ヘプタン) により精製して、 A8-5 (381 mg、86%) を淡黄色の油として得た。分析法 7; $t_R = 0.78$ 分; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 315.0$

30

【0757】

ステップ 6. (R)-2-(4-(tert-ブトキシ)-2-カルボキシ-4-オキソブチル)-5-フルオロピリジン 1-オキシド、(R)-2-(2,3-ジカルボキシプロピル)-5-フルオロピリジン 1-オキシド (A8)

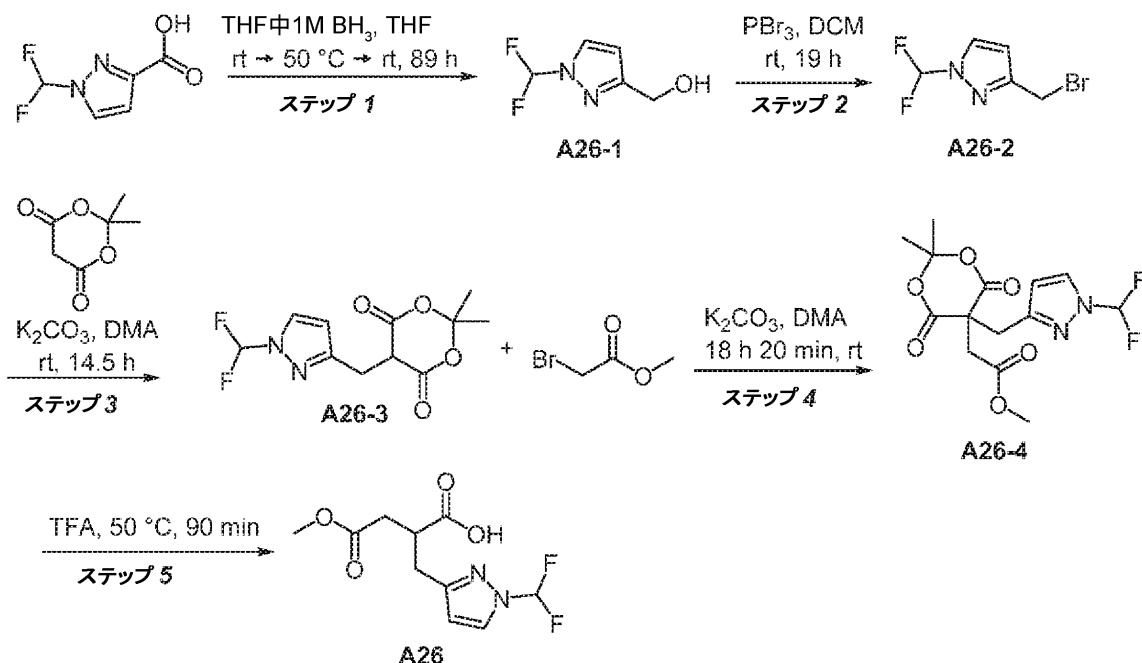
THF (9 mL) 及び ACN (3.00 mL) 中の A8-5 (381 mg、1.216 mmol) の溶液に 1 N LiOH 水溶液 (4 mL、4.00 mmol) を加えた。この反応物を室温で 1 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。得られた残渣を HCl (4 M 水溶液) で酸性化し、 EtOAc で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。この粗製生成物 A8 (364 mg、100%) を精製なしに使用した。分析法 7; $t_R = 0.66$ 分; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 300.1$

40

【0758】

実施例 4.5: 2-((1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)メチル)-4-メトキシ-4-オキソブタン酸 (A26) の合成

【化 7 1】



10

20

30

40

50

ステップ 1. (1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタノール (A26-1)

THF (34 mL) 中の 1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール-3-カルボン酸 (1.84 g、11.35 mmol) の溶液に 1M BH₃·THF (34.1 mL、34.1 mmol) を加えた。この反応物を室温で 17 時間、次に 50 °C で 5 時間攪拌した。更なる 1M BH₃·THF (5.68 mL、5.68 mmol) を加え、攪拌を 50 °C で 4 時間、次に室温で 63 時間継続した。H₂O (5 mL) を加えることにより反応をクエンチした。THF を真空除去し、得られた残渣を EtOAc (50 mL) と 5% NaHCO₃ 水溶液 (25 mL) 及び 1M NaOH (10 mL) の混合物とに分配した。有機層を 1M NaOH (5 mL) で洗浄し、合わせた水層を EtOAc (2×20 mL) で洗浄した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、A26-1 (約 11.35 mmol) を無色の油として得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに使用した。分析法 11; t_R = 0.63 分; [M+H]⁺ = 149.0

【0759】

ステップ 2. 3-(ブロモメチル)-1-(ジフルオロメチル)-1H-ピラゾール (A26-2)

DCM (20 mL) 中の A26-1 (11.35 mmol) の溶液に PBr₃ (2.14 mL、22.70 mmol) を加えた。この反応物を室温で 19 時間攪拌し、DCM (30 mL) で希釈し、0 °C に冷却した。4M NaOH (28.4 mL、114 mmol) を加え、層を分離させた。水層を DCM (1×20 mL) で洗浄した。合わせた有機層をブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。得られた残渣を DCM に溶解させて、シリカゲルでろ過した。ろ液溶液を真空中で濃縮乾固し (40 °C、約 300 mbar)、粗製生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 A: シクロヘキサン; 溶離液 B: DCM) により精製した。純粋画分を合わせ、真空中で濃縮乾固して (40 °C、約 100 mbar)、A26-2 (1.45 g、6.87 mmol、2 ステップで 60.5% 収率) を無色の油として得た。分析法 10; t_R = 0.79 分; ¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) : δ 7.80 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 60.6 Hz, 1H), 6.54 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H)。

【0760】

ステップ 3. 5 - ((1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) - 2 , 2 - ジメチル - 1 , 3 - ジオキサン - 4 , 6 - ジオン (A 2 6 - 3)

メルドラム酸 (2 . 3 2 2 g 、 1 6 . 1 1 m m o l) 及び K_2CO_3 (2 . 2 2 7 g 、 1 6 . 1 1 m m o l) に DMA (1 5 m L) を加え、得られた混合物を室温で 5 分間撹拌した。DMA (2 m L) 中の A 2 6 - 2 (0 . 6 8 0 g 、 3 . 2 2 m m o l) の溶液を加え、反応物を室温で 1 4 . 5 時間撹拌し、次に EtOAc (1 0 0 m L) と 1 M HCl 水溶液 (5 0 m L) とに分配した。有機層を 5 % $KHSO_4$ 水溶液 (1 5 m L) で洗浄し、合わせた水層を EtOAc (3 0 m L) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (ヘプタン中 0 - 1 0 0 % EtOAc で溶出) により精製した。A 2 6 - 3 (3 . 2 2 m m o l と推定される) を無色の油として入手し、これを精製なしに次のステップに使用した。分析法 1 0 ; $t_R = 0 . 7 1$ 分 ; $[M+H]^+ = 2 7 5 . 1$

10

【 0 7 6 1 】

ステップ 4 . メチル 2 - (5 - ((1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) - 2 , 2 - ジメチル - 4 , 6 - ジオキソ - 1 , 3 - ジオキサン - 5 - イル) アセテート (A 2 6 - 4)

DMA (1 5 m L) に溶解させた A 2 6 - 3 (3 . 2 2 m m o l) に K_2CO_3 (1 . 3 3 4 g 、 9 . 6 5 m m o l) 及び 2 - ブロモ酢酸メチル (0 . 8 8 9 m L 、 9 . 6 5 m m o l) を加え、得られた懸濁液を室温で 3 時間 2 0 分撹拌した。更なる K_2CO_3 (1 . 3 3 4 g 、 9 . 6 5 m m o l) 及び 2 - ブロモ酢酸メチル (0 . 8 8 9 m L 、 9 . 6 5 m m o l) を加え、得られた混合物を室温で 1 5 時間撹拌した。この反応物を EtOAc (6 0 m L) と H_2O (1 5 m L) とに分配した。有機層を 5 % $NaHCO_3$ 水溶液 (3 × 1 0 m L) 及びブライン (1 0 m L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、A 2 6 - 4 (3 . 2 2 m m o l と推定される) を黄色がかった油 / ワックスとして得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに使用した。分析法 1 0 ; $t_R = 0 . 8 7$ 分 ; $[M+H]^+ = 3 4 7 . 2$

20

【 0 7 6 2 】

ステップ 5 . 2 - ((1 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メチル) - 4 - メトキシ - 4 - オキソブタン酸 (A 2 6)

30

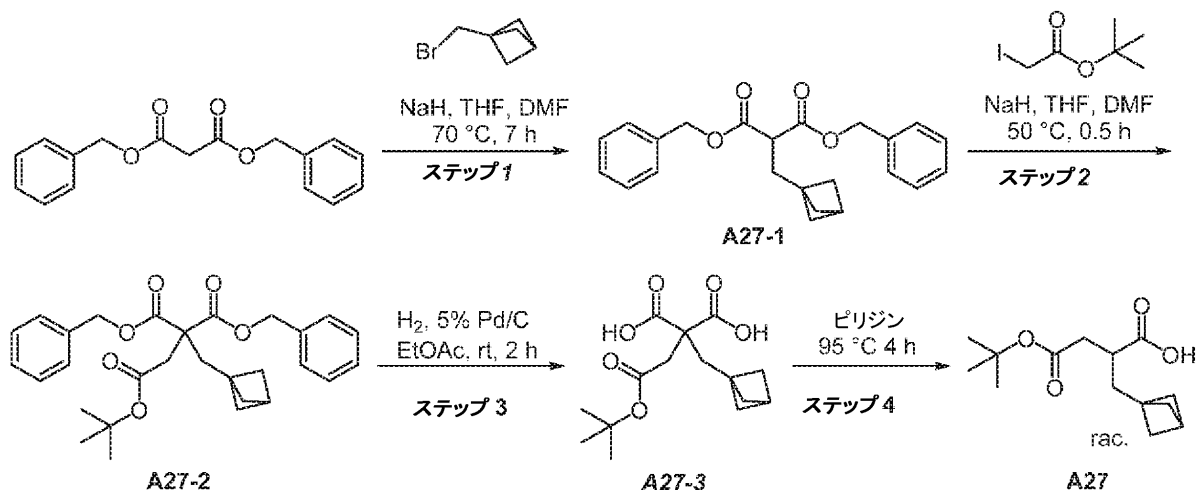
A 2 6 - 4 (3 . 2 2 m m o l) を TFA (1 2 m L) に溶解させた。この溶液を 5 0 °C で 9 0 分間撹拌し、 H_2O (2 m L) を加え、反応物を真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物を Polygoprep 60 - 50 C18 (溶離液 A : H_2O 中 0 . 1 % TFA 及び溶離液 B : ACN) でのフラッシュクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を合わせ、ACN を真空除去した。この生成物を EtOAc (5 × 5 0 m L) で抽出し、有機層を濃縮乾固して、A 2 6 (5 1 1 m g 、 1 . 9 4 9 m m o l 、 3 ステップで 6 0 . 5 % 収率) をやや黄色い油として得た。分析法 1 0 ; $t_R = 0 . 6 1$ 分 ; $[M+H]^+ = 2 6 3 . 1$

【 0 7 6 3 】

実施例 4 . 6 : 2 - (ビシクロ [1 . 1 . 1] ペンタン - 1 - イルメチル) - 4 - (t e r t - ブトキシ) - 4 - オキソブタン酸 (A 2 7) の合成

40

【化 7 2】



10

20

30

40

50

ステップ 1. ジベンジル 2-((1S,1S,1S)-ペンタン-1-イルメチル) マロネート (A27-1)

0 °C で THF (23 mL) 中に攪拌したマロン酸ベンジル (3574 mg、12.57 mmol) に水素化ナトリウム (503 mg、12.57 mmol、鉱油中 60%) を 2 回の分量に分けて加えた。この反応混合物を室温で 20 分間攪拌し、次に THF (3 mL) 及び DMF (19 mL) 中の 1-(ブロモメチル) ビシクロ [1.1.1] ペンタン (964 mg、5.99 mmol) を 0 °C で加えた。この反応混合物を 0 °C で 30 分間攪拌し、次に 70 °C に加温して 7 時間攪拌した。反応の進行を GC によってモニタした。反応混合物を TBME (100 mL) で希釈し、20 mL 10% クエン酸水溶液で酸性化した。この水溶液を TBME (100 mL) で洗浄した。合わせた有機相を 20 mL 10% クエン酸、5% NaHCO₃ 水溶液 (50 mL × 2) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過して濃縮した。この粗製生成物をシリカゲル (100-200 メッシュ) を使用した順相クロマトグラフィーによってヘプタン中 5→20% 酢酸エチルで溶出して精製することにより、化合物 A27-1 (1220 mg、53%) を澄明な油として得た。分析法 10; t_R = 1.46 分; [M+H]⁺ = 365.3

【0764】

ステップ 2. 2,2-ジベンジル 1-tert-ブチル 3-((1S,1S,1S)-ペンタン-1-イル) プロパン-1,2,2-トリカルボキシレート (A27-2)

A27-1 (1220 mg、3.35 mmol) を室温で THF (16 mL) に溶解させて、得られた溶液を約 4 °C に冷却した (氷浴冷却)。次に NaH (170 mg、4.25 mmol; 鉱油中 60%) を慎重に加えた。冷却浴を取り除き、混合物を室温で 20 分間攪拌した。次に混合物を DMF (8 mL) で希釈し、THF (4 mL) 中の 2-ヨード酢酸 tert-ブチル (1200 mg、4.71 mmol) を加えた。得られた混合物を 60 °C で攪拌し、10 分後に濃厚な懸濁液が形成された。この混合物を 2 mL THF で希釈し、次に 60 °C で 2 時間攪拌した。反応の進行を LCMS によってモニタした。混合物を室温に冷却し、TBME で希釈し、5% クエン酸水溶液で 2 回及び 5% NaHCO₃ 水溶液で 1 回洗浄した。合わせた水相を TBME で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させ、ろ過して濃縮した。この粗製化合物をシリカゲル (100-200 メッシュ) カラムクロマトグラフィーを用いた順相クロマトグラフィーでヘプタン中 5-20% 酢酸エチルを溶媒として溶出して精製することにより、化合物 A27-2 (1400 mg、83%) を澄明な油として得た。分析法 10; t_R = 1.58 分; [M+H]⁺ = 479.4。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.20-7.31 (m, 10H), 5.06-5.10 (s, 4H), 3.02 (s, 2H), 2.35 (s, 1H), 2.25 (s, 2H), 1.65 (s, 6H), 1.47 (s, 9H)。

【0765】

ステップ 3. 2-(ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルメチル)-2-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)マロン酸 (A27-3)

EtOAc (60 mL) に溶解させた A27-2 (1000 mg、2.09 mmol) に Pd/C (100 mg、湿潤基準で 5%) を加え、得られた混合物を水素雰囲気下 (バルーン) に室温で 2 時間攪拌した。次にこの反応混合物を celite (登録商標) パッドでろ過し、ろ液を濃縮乾固して化合物 A27-3 (598 mg、96%) を白色の固体として得て、これをそのまま精製なしに次の反応に使用した。MS (フローインジェクション) $[M-H]^- = 297.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6): δ 13.20-12.80 (bs, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.40 (s, 1H), 2.06 (s, 2H), 1.68 (s, 6H), 1.38 (s, 9H)。

10

【0766】

ステップ 4. 2-(ピシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルメチル)-4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブタン酸 (A27)

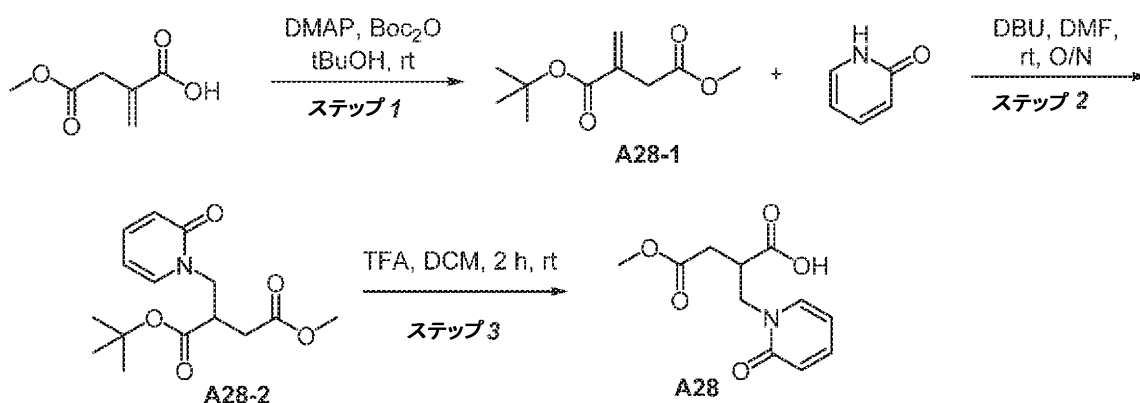
A27-3 (590 mg、2.09 mmol) をピリジン (20 mL) に溶解させた。得られた溶液を 95°C で 4 時間攪拌し、次に蒸発乾固させた (50°C、0.1 mbar)。この粗製生成物を TBME に希釈し、5% クエン酸水溶液で洗浄した。有機相を $MgSO_4$ で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固して、化合物 A27 (508 mg、99%) を得た。MS (フローインジェクション) $[M-H]^- = 253.3$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 2.88-2.76 (m, 1H), 2.60 (dd, $J=16.4, 9.0$ Hz, 1H), 2.44 (s, 1H), 2.44-2.36 (m, 1H), 1.87 (dd, $J=14.4, 7.1$ Hz, 1H), 1.72 (s, 6H), 1.64 (dd, $J=14.4, 6.2$ Hz, 1H), 1.44 (s, 9H)。

20

【0767】

実施例 4. 7: 4-メトキシ-4-オキソ-2-((2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル)ブタン酸 (A28)

【化 73】



30

ステップ 1. 1-tert-ブチル 4-メチル 2-メチレンスクシネート (A28-1)
4-メトキシ-2-メチレン-4-オキソブタン酸 (1 g、6.4 mmol) から出発して、2006 年 7 月 20 日の米国特許出願公開第 2006/074940 号明細書にある手順のとおり表題化合物を調製して A28-1 を得た (604 mg、43%)。粗製材料を精製なしに次のステップに回した。

40

【0768】

ステップ 2. 1-tert-ブチル 4-メチル 2-((2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル)スクシネート (A28-2)

A28-1 (320 mg、1.60 mmol) 及びピリジン-2(1H)-オン (152 mg、1.60 mmol) が入ったフラスコに DMF (1.1 mL) を加え、得られた混合物を、固体が全て溶解して澄明な溶液が得られるまで室温で攪拌した。次に DBU (0.241 mL、1.60 mmol) を滴下して加え、得られた混合物を一晩攪拌した。こ

50

の反応混合物を E t O A c に取り、ブライン (3 ×) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗製油を得た。この粗製生成物をシリカゲルカラムを使用した順相クロマトグラフィー (0-10% D C M / M e O H で溶出) によることで、A 28-2 (424 mg、82%) を得た。分析法 7 ; $t_R = 0.75$ 分 ; $[M+H]^+ = 295.8$

【0769】

ステップ 3 . 4-メトキシ-4-オキソ-2-((2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル)ブタン酸 (A 28)

N₂ 下で D C M (2 mL) 中の A 28-2 (424 mg、1.44 mmol) に T F A (2 mL) を加え、得られた混合物を 2 時間攪拌し、次に真空下で濃縮して、A 28 (343 mg、粗製) を得た。分析法 7 ; $t_R = 0.45$ 分 ; $[M+H]^+ = 240.2$

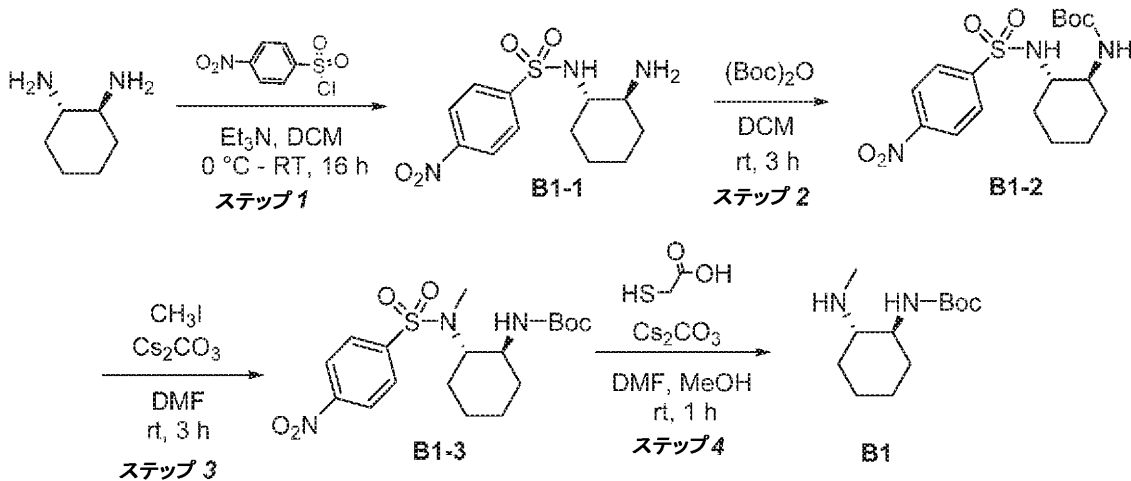
10

【0770】

実施例 5 : ビルディングブロック B (B B B) - D

実施例 5 . 1 : t e r t - ブチル ((1S, 2S) - 2 - (メチルアミノ)シクロヘキシル)カルバメート (B 1) の合成

【化 7 4】



20

30

ステップ 1 . N - ((1S, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシル) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (B 1 - 1)

4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド (23.29 g、105 mmol) を 0°C で D C M (200 mL) 中の ((1S, 2S) - (+) - 1, 2-ジアミノシクロヘキサン (12 g、105 mmol) 及びトリエチルアミン (21.97 mL、158 mmol) の溶液に加え、同じ温度で 30 分間攪拌した。反応物をゆっくりと室温に加温し、16 時間攪拌した。反応の進行を T L C (石油エーテル中 80% 酢酸エチル) によってモニタした。この反応混合物を濃縮し、水で希釈し、固体を沈殿させた。沈殿物をろ過し、過剰量の水及び E t O A c で洗浄し、真空下で乾燥させて、化合物 B 1 - 1 (17.66 g、56%) を白色の固体として得た。分析法 7 ; $t_R = 0.74$ 分 ; $[M+H]^+ = 300.2$ 。 ¹H N M R (300 MHz, C D C l₃) : δ 8.33-8.31 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 8.05-8.02 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.19-6.18 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 4.40-4.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.35-3.33 (d, J = 10.4 Hz, 1H), 2.97-2.91 (m, 1H), 2.01-1.93 (m, 2H), 1.73-1.68 (m, 2H), 1.67-1.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.52-1.47 (m, 9H), 1.29-1.16 (m, 4H)。

40

【0771】

ステップ 2 . t e r t - ブチル ((1S, 2S) - 2 - ((4-ニトロフェニル)スルホンアミド)シクロヘキシル)カルバメート (B 1 - 2)

50

Boc無水物(13.70mL、59.0mmol)をDCM(200mL)中の化合物B1-1(17.66g、59.0mmol)の攪拌溶液に加え、3時間攪拌した。反応の進行をTLC(石油エーテル中50%酢酸エチル)によってモニタした。この反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物B1-2(23.5g、100%)を白色の固体として得た。分析法7; $t_R=1.14$ 分; $[M-Boc+H]^+=299.9$ 。 ^1H NMR(400MHz, CDCl₃): δ 8.33-8.31(d, $J=9.2$ Hz, 2H), 8.04-8.02(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.17-6.16(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.38-4.36(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.35-3.32(m, 1H), 2.96-2.91(m, 1H), 2.02-1.92(m, 2H), 1.73-1.65(m, 2H), 1.52-1.46(m, 6H), 1.36-1.27(m, 9H), 1.28-1.21(m, 4H)。

10

【0772】

ステップ3. tert-ブチル((1S, 2S)-2-((N-メチル-4-ニトロフェニル)スルホンアミド)シクロヘキシル)カルバメート(B1-3)

ヨウ化メチル(18.19mL、294mmol)をDMF(200mL)中の化合物B1-2(23.5g、58.8mmol)及びCs₂CO₃(47.9g、147mmol)の攪拌溶液に加え、同じ温度で3時間攪拌した。反応の進行をTLC(石油エーテル中40%酢酸エチル)によってモニタした。この反応混合物を水(300mL)で希釈し、酢酸エチル(300mL)で抽出した。有機層を水及びブラインで洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させた。有機層を減圧下で濃縮して粗製化合物を得た。この粗製化合物をシリカゲル(100-200メッシュ)カラムクロマトグラフィーを用いた順相クロマトグラフィーで石油エーテル中0→30%酢酸エチルを溶媒として溶出して精製することにより、化合物B1-3(21.1g、89%)を白色の固体として得た。分析法7; $t_R=1.22$ 分; $[M-Boc]^+=313.9$ 。 ^1H NMR(300MHz, CDCl₃): δ 8.36-8.35(d, $J=6.8$ Hz, 2H), 8.00-7.97(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 4.48(s, 1H), 4.14-4.09(m, 1H), 3.56-3.54(d, $J=6.4$ Hz, 2H), 2.88(s, 3H), 2.12-2.10(m, 1H), 2.04(s, 1H), 1.72-1.70(d, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.41(s, 9H), 1.27-1.23(m, 4H)。

20

【0773】

ステップ4. tert-ブチル((1S, 2S)-2-(メチルアミノ)シクロヘキシル)カルバメート(B1)

DMF:MeOHの混合物(1:1、12mL)中の化合物B1-3(1.55g、3.75mmol)、Cs₂CO₃(8.55g、26.2mmol)及び2-メルカプト酢酸(1.524mL、14.99mmol)の混合物を室温で1時間攪拌した。反応の進行をTLC(DCM中10%MeOH)によってモニタした。この反応混合物を水(100mL)及び酢酸エチル(100mL)で希釈した。水層を酢酸エチル(100mL)で抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させた。有機層を減圧下で濃縮して粗製生成物を得た。この粗製生成物をシリカゲル(100-200メッシュ)カラムクロマトグラフィーによる順相クロマトグラフィーでDCM中0→5%MeOHを溶離液として溶出して精製することにより、淡黄色の固体B1(860mg、100%)を得た。分析法7; $t_R=0.75$ 分; $[M+H]^+=229.3$ 。 ^1H NMR(300MHz, DMSO-d₆): δ 6.26-6.18(m, 1H), 3.08-3.06(m, 1H), 2.35(s, 3H), 2.15-2.12(m, 1H), 1.93-1.86(m, 1H), 1.77(m, 1H), 1.61-1.58(m, 2H), 1.37(s, 9H), 1.23-0.96(m, 5H)。

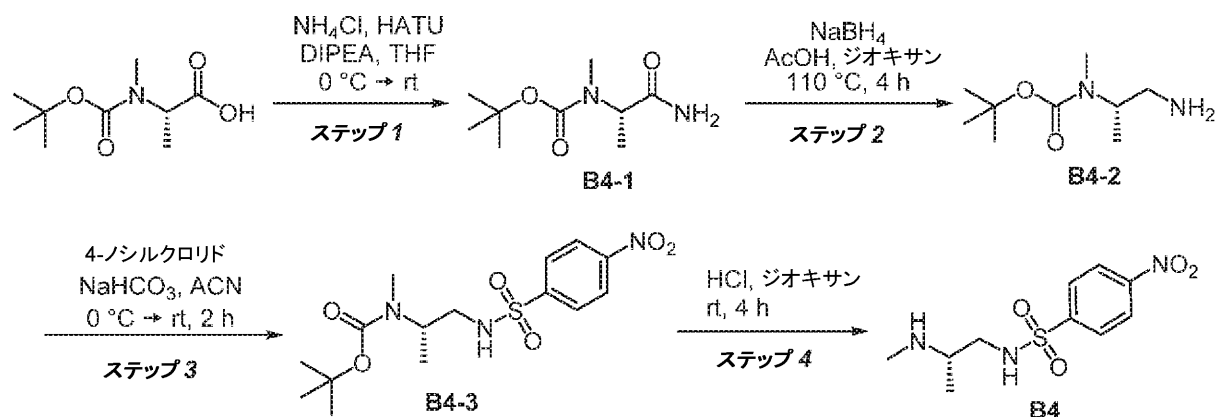
40

【0774】

実施例5.2: (S)-N-(2-(メチルアミノ)プロピル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド(B4)の合成

50

【化 7 5】



10

ステップ 1. tert-ブチル (S) - (1-アミノ-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル) カルバメート (B4-1)

THF (6 L) 中の N-Me-Boc-Ala-OH (1000.0 g、4.92 mol) の攪拌溶液に 0°C で DIEA (3179.0 g、24.6 mol) を加えた。5 分後に HATU (2058.0 g、294 mmol) を一度に全量加え、攪拌を同じ温度で 15 分間継続した。次に固体塩化アンモニウム (1316.0 g、24.6 mol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。多量の沈殿物が形成され、それを使い捨てのフリットでろ過し、固体の大部分が溶解するまで THF で複数回洗浄した。ろ液を減圧下で蒸発させて粗製生成物を得た。この粗製物マスを水 (2 L) で希釈し、石油エーテル (2 × 2.5 L) によって抽出して非極性不純物を除去した。次に水部分を石油エーテル中 40% EtOAc で数回抽出した。次に有機部分を全て合わせ、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して減圧下で蒸発させることにより、化合物 B4-1 (650.0 g、65%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 6.70–7.47 (m, 2 H), 4.48–4.49 (m, 1 H), 4.11–4.82 (m, 1 H), 3.08 (s, 1 H), 2.72 (s, 3 H), 1.39 (br. s., 9 H), 1.18–1.29 (m, 3 H), 1.11 (s, 1 H)。

20

【0775】

ステップ 2. tert-ブチル (S) - (1-アミノプロパン-2-イル) (メチル) カルバメート (B4-2)

1, 4-ジオキサン (500 mL) 中の B4-1 (100 g、0.49 mol) の攪拌溶液に、アルゴン下で NaBH₄ (56.4 g、1.48 mol) を加えた。この混合物に、ベントとしてバブラーを取り付けて、ジオキサン (200 mL) 中の酢酸 (90 mL) を穏やかな泡立ちが保たれるように滴下して加えた。酸を加え終わった後、還流冷却器を取り付け、混合物を 110°C に 4 時間加熱した。混合物を加熱から取り外し、室温に至らせた。この反応物マスを氷によってクエンチし、2 N HCl で酸性化した。この溶液を EtOAc で抽出し、水性部分を 50% NaOH で pH 13~14 まで塩基性化した。次に溶液をジエチルエーテルで抽出し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して減圧下で蒸発させることにより、粗製の黄色の油 B4-2 (55.3 g、59%) を得た。この粗製化合物を精製なしに次のステップに使用した。

40

【0776】

ステップ 3. tert-ブチル (S) - メチル (1-((4-ニトロフェニル)スルホンアミド)プロパン-2-イル) カルバメート (B4-3)

ACN (1500 mL) 中の粗製 B4-2 (300.0 g、1.59 mol) の攪拌溶液に、0°C で NaHCO₃ (406.9 g、4.78 mol)、続いてノシルクロリド (388.9 g、1.75 mol) を加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を氷水 (2000 mL) でゆっくりとクエンチし、2 時間攪拌し続けると、やがて白色の沈殿物が形成された。固体をろ過し、水及び石油エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、

50

淡黄色の固体の粗製 B 4-3 (451.2 g、75%) を与えた。この粗製化合物を精製なしに次のステップに使用した。

【0777】

ステップ4. (S)-N-(2-(メチルアミノ)プロピル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド (B 4)

1, 4-ジオキサン (2000 mL) 中の粗製化合物 B 4-3 (450.0 g、1.2 mol) の攪拌溶液に HCl (1, 4-ジオキサン中 4 M、2000 mL) を加え、反応混合物を室温で4時間攪拌した。この反応中に固体が沈殿し、それをろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、アミンを HCl 塩として得た。この粗製固体マスを n-ペンタンによって数回洗浄し、最後に乾燥させて、純粋化合物 B 4 (264.3 g、80%) を白色の固体として得た。分析法 7; $t_R = 0.69$ 分; $[M+H]^+ = 274.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 1.18 (d, J = 6.57 Hz, 3H) 2.47-2.55 (m, 4H) 2.89-3.13 (m, 2H) 3.14-3.26 (m, 1H) 8.03-8.16 (m, 2H) 8.37-8.52 (m, 2H)。

10

【0778】

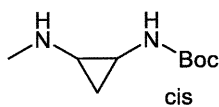
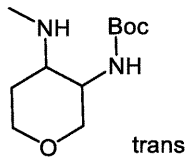
以下の表 19 に示すジアミンビルディングブロックは、B 1 (実施例 5.1)、B 4 (実施例 5.2)、及び B 4-2 (実施例 5.2、ステップ 1-2) に用いた手順のとおりに調製した。

【0779】

20

【表 138】

表 19:

BB 番号	構造	化学名	合成手順/ LCMS/ NMR
B2		tert-ブチル ((1R*,2S*)-2-(メチル アミノ)シクロプロピル) カルバメート	B1 (実施例 5.1)- B1-2 に対応する中間体は、tert-ブチル (cis)-2-アミノシクロプロピル)カルバメートのノシル化によって入手した/ 分析法 7 $t_R = 0.40$ min $[M+H]^+ = 187.3$
B3		tert-ブチル ((3S*,4R*)-4-(メチル アミノ)テトラヒドロ-2H- ピラン-3-イル)カルバメ ート	B1 (実施例 5.1)- B1-2 に対応する中間体は、tert-ブチル ((1R*,2R*)-2-アミノシクロヘキシル)カルバメートのノシル化によって入手した/ 分析法 7 $t_R = 0.44$ min $[M+H]^+ = 231.3$.

30

【0780】

40

50

【表 1 3 9】

BB 番号	構造	化学名	合成手順/ LCMS/ NMR
B5		(S)-N-(3-シクロプロピル-2-(メチルアミノ)プロピル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド	B4 (実施例 5.2)- 分析法 7 $t_R = 0.61 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 314.2$
B6		(S)-N-(4-メチル-2-(メチルアミノ)ペンチル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド	B4 (実施例 5.2)- 分析法 7 $t_R = 0.64 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 316.0$
B7		tert-ブチル (2-メチル-1-(メチルアミノ)プロパン-2-イル)カルバメート	B4-2 (実施例 5.2, ステップ 1-2)- 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2-メチルプロパン酸から出発/ 分析法 16 $t_R = 0.53 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 202.2$ / $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 6.13 (s, 1H), 2.30 (s, 4H), 1.37 (s, 12H), 1.24 (d, $J = 4.2 \text{ Hz}$, 3H), 1.16 (s, 8H).
B8-1		tert-ブチル (1-(アミノメチル)シクロプロピル)(メチル)カルバメート	B4 (実施例 5.2)- 1-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)シクロプロパン-1-カルボン酸から出発
B9		tert-ブチル ((2S,3S)-3-(メチルアミノ)ブタン-2-イル)カルバメート	B1 (実施例 5.1)- B9-5 から出発 (実施例 5.4 参照)/ $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm 0.89 (3 H, d, $J = 6.36 \text{ Hz}$) 0.95 (3 H, d, $J = 6.85 \text{ Hz}$) 1.31 - 1.46 (9 H, m) 2.24 - 2.32 (3 H, m) 3.42 - 3.58 (1 H, m) 6.60 (1 H, br d, $J = 8.31 \text{ Hz}$).
B10		tert-ブチル (3-(メチルアミノ)ブタン-2-イル)カルバメート	B1 (実施例 5.1)- ブタン-2,3-ジアミン二塩酸塩から出発。ステップ 1 及びステップ 2 は逆の順序で行った/ 分析法 8 $t_R = 0.96 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 203.2$

10

20

30

40

【0 7 8 1】

50

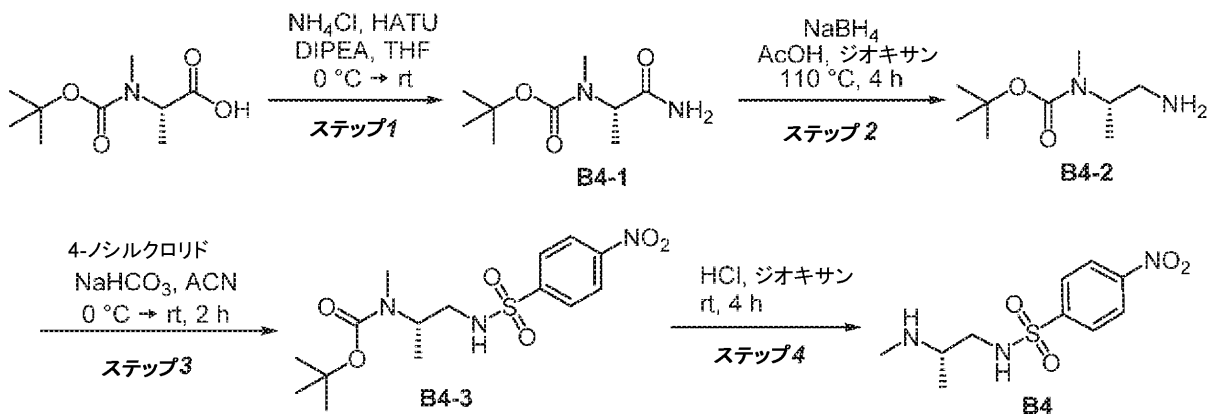
【表 1 4 0】

BB 番号	構造	化学名	合成手順/ LCMS/ NMR
B16		tert-ブチル (S)-(1-(メチルアミノ)プロパン-2-イル)カルバメート	B4-2 (実施例 5.2, ステップ 1-2)-Boc-Ala-OH 及びメチルアミンから出発/ ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 3.57 – 3.45 (m, 1H), 2.43 (dd, <i>J</i> = 11.7, 6.8 Hz, 1H), 2.33 (dd, <i>J</i> = 11.8, 6.4 Hz, 1H), 2.25 (s, 3H), 1.38 (s, 9H), 0.99 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 3H).
B17		メチル (S)-2-アミノ-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエート	市販品
B18		(R)-N-(3-メトキシ-2-(メチルアミノ)プロピル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド	B4 (実施例 5.2)- Boc-Ser(Me)-OH から出発/ 分析法 5 <i>t</i> _R = 0.68 min [M+H] ⁺ = 304.1
B19		tert-ブチル (2-(メチルアミノ)エチル)カルバメート塩酸塩	市販品

【 0 7 8 2 】

実施例 5. 2 : (S) - N - (2 - (メチルアミノ) プロピル) - 4 - ニトロベンゼンスルホンアミド (B 4) の合成

【 化 7 6 】



ステップ 1. tert-ブチル (S) - (1 - アミノ - 1 - オキソプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (B 4 - 1)

THF (6 L) 中の N - Me - Boc - Ala - OH (1000.0 g、4.92 mol) の攪拌溶液に 0°C で DIEA (3179.0 g、24.6 mol) を加えた。5 分後、HATU (2058.0 g、294 mmol) を一度に全量加え、攪拌を 0°C で 15 分間継続した。次に固体塩化アンモニウム (1316.0 g、24.6 mol) を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。多量の沈殿物が形成され、それを使い捨てのフリットでろ過し、固体の大部分が溶解するまで THF で複数回洗浄した。ろ液を減圧下で蒸発させて粗製

生成物を提供した。この粗製生成物に水を加え（2 L）、水層を石油エーテル（2 × 2.5 L）によって抽出して非極性不純物を除去した。次に水層を石油エーテル中 40 % EtOAc で数回抽出した。合わせた有機相を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で蒸発させて化合物 B 4-1（650.0 g、65 %）を提供し、これを精製なしに次のステップに持ち越した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 6.70-7.47（m, 2 H）, 4.48-4.49（m, 1 H）, 4.11-4.82（m, 1 H）, 3.08（s, 1 H）, 2.72（s, 3 H）, 1.39（br. s., 9 H）, 1.18-1.29（m, 3 H）, 1.11（s, 1 H）。

【0783】

ステップ 2. tert-ブチル（S）-（1-アミノプロパン-2-イル）（メチル）カルバメート（B 4-2）

アルゴン雰囲気下にある 1, 4-ジオキサン（500 mL）中の B 4-1（100 g、0.49 mol）の攪拌溶液に NaBH₄（56.4 g、1.48 mol）を加えた。反応混合物にベントとしてバブラーを取り付けて、穏やかな泡立ちが保たれるようにこの混合物にジオキサン（200 mL）中の酢酸（90 mL）を滴下して加えた。酸を加え終わった後、還流冷却器を取り付け、得られた混合物を 110 °C に 4 時間加熱した。この反応混合物を加熱から取り外し、室温に加温させておき、次に氷でクエンチし、2 N HCl で酸性化した。この混合物を EtOAc で抽出し、水相を 50 % NaOH で pH 13 ~ 14 に塩基性化した。次に塩基性化した水層をジエチルエーテルで抽出し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、減圧下で蒸発させて、B 4-2（55.3 g、59 %）を粗製の黄色の油として得て、これを精製なしに次のステップに使用した。

【0784】

ステップ 3. tert-ブチル（S）-メチル（1-（（4-ニトロフェニル）スルホンアミド）プロパン-2-イル）カルバメート（B 4-3）

ACN（1500 mL）中の粗製 B 4-2（300.0 g、1.59 mol）の攪拌溶液に NaHCO₃（406.9 g、4.78 mol）、続いてノシルクロリド（388.9 g、1.75 mol）を 0 °C で加えた。この混合物を室温で 2 時間攪拌した。反応液を氷水（2000 mL）でゆっくりとクエンチし、2 時間攪拌し続けると、やがて白色の沈殿物が形成された。固体をろ過し、水及び石油エーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、淡黄色の固体の粗製 B 4-3（451.2 g、75 %）を与えた。この粗製化合物を精製なしに次のステップに使用した。

【0785】

ステップ 4. （S）-N-（2-（メチルアミノ）プロピル）-4-ニトロベンゼンスルホンアミド（B 4）

1, 4-ジオキサン（2000 mL）中の B 4-3（450.0 g、1.2 mol）の攪拌溶液に HCl（1, 4-ジオキサン中 4 M、2000 mL）を加え、得られた混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応中に沈殿した固体をろ過し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下で乾燥させて、アミンを HCl 塩として得た。この粗製生成物を n-ペンタンにより数回洗浄し、次に乾燥させて、純粋 B 4（264.3 g、80 %）を白色の固体として提供した。分析法 7；t_R = 0.69 分；[M+H]⁺ = 274.2。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ ppm 1.18（d, J = 6.57 Hz, 3 H）2.47-2.55（m, 4 H）2.89-3.13（m, 2 H）3.14-3.26（m, 1 H）8.03-8.16（m, 2 H）8.37-8.52（m, 2 H）。

【0786】

実施例 5. 3：（9H-フルオレン-9-イル）メチル（（1-（メチルアミノ）シクロプロピル）メチル）カルバメート塩酸塩（B 8）の合成

10

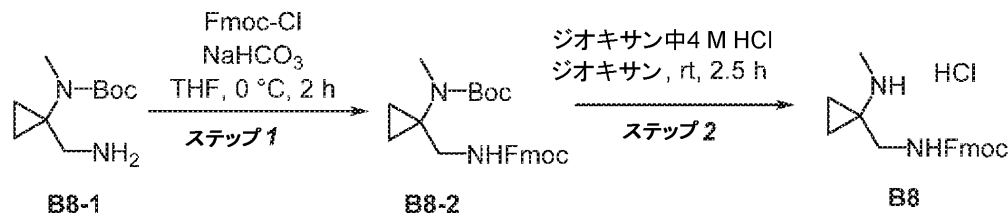
20

30

40

50

【化 7 7】



ステップ 1. tert-ブチル (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) (メチル) カルバメート (B8-2) THF (24 mL) 中の B8-1 (1.015 g、5.07 mmol) の攪拌溶液に NaHCO₃ (15.2 mL、15.2 mmol)、続いて (9H-フルオレン-9-イル) メチルカルボノクロリデート (1.573 g、6.08 mmol) を 0 °C で加え、得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に濃縮した。粗製材料を DCM (40 mL) に取り、有機相を水 (2 × 30 mL) で洗浄した。合わせた有機相を乾燥させて (MgSO₄)、ろ過し、減圧下で濃縮した。この粗製生成物を 80 g シリカカラムでの順相クロマトグラフィーによって DCM/EtOAc グラジエントで溶出して精製することにより、B8-2 (1.04 g、49%) を白色の泡として生じさせた。分析法 7; t_R = 1.71 分; [M-Boc]⁺ = 323.1

10

【0787】

ステップ 2. (9H-フルオレン-9-イル) メチル ((1-(メチルアミノ) シクロプロピル) メチル) カルバメート塩酸塩 (B8)

1,4-ジオキサン (3 mL) 中の B8-2 (196 mg、0.464 mmol) の攪拌溶液にジオキサン中 4 M HCl (1.74 mL、6.96 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 2.5 時間攪拌し、次に真空濃縮して、B8 (166 mg、100%) を白色の固体として生じさせた。分析法 7; t_R = 1.03 分; [M+H]⁺ = 323.1

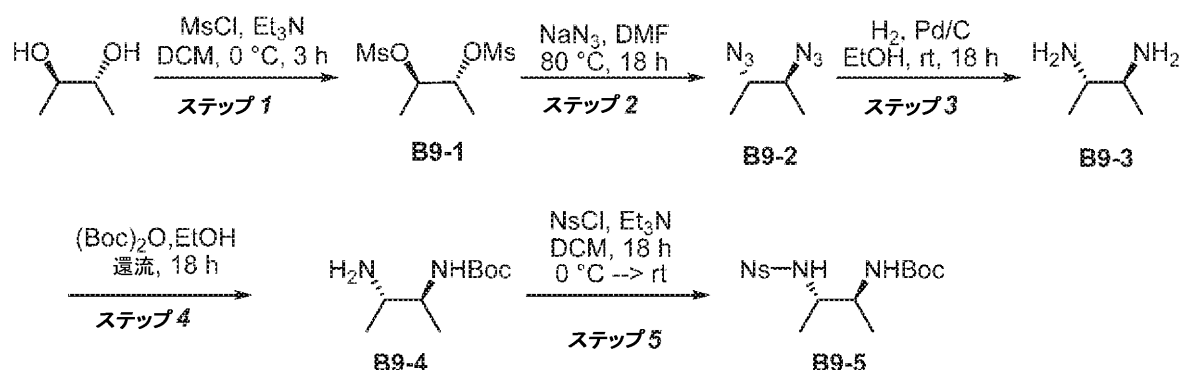
20

【0788】

実施例 5.4: tert-ブチル ((2S,3S)-3-((4-ニトロフェニル) スルホンアミド) ブタン-2-イル) カルバメートの合成

30

【化 7 8】



40

ステップ 1. ((2R,3R)-ブタン-2,3-ジイルジメタンスルホネート (B9-1)

DCM (1 L) 中の ((2R,3R)-ブタン-2,3-ジオール (25 g、278 mmol) の溶液に Et₃N (70 g、694 mmol) を加えた。次に温度を 10 °C 未満に保ちながら MsCl (80 g、694 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を 0 °C で攪拌させておき、次に 3 時間かけて室温にゆっくりと加温した。この反応混合物を 1 N HCl (500 mL) に注ぎ入れ、層を分離させた。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (

50

500 mL)、水、及びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより1:1のPE:EAで溶出して精製することにより、化合物B9-1(60 g、87%)を得た。 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 4.82 – 4.73 (m, 2H), 3.07 (s, 6H), 1.46 (d, $J=6\text{ Hz}$, 6H)。

【0789】

ステップ2. (2S, 3S) – 2, 3 – ジアジドブタン (B9-2)

DMF(500 mL)中のB9-1(60 g、244 mmol)の溶液に NaN_3 (40 g、615 mmol)を加え、得られた混合物を80℃で一晩攪拌した。この混合物に H_2O を加え、水相を Et_2O (3×1 L)で抽出した。合わせた有機相を乾燥させて、及び濃縮、 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮した。B9-2(34 g、粗製)を精製なしに次のステップに持ち越した。 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 3.65 – 3.37 (m, 2H), 1.48 – 1.30 (m, 6H)。

10

【0790】

ステップ3. (2S, 3S) – ブタン – 2, 3 – ジアミン (B9-3)

EtOH (600 mL)中のB9-2(17 g、121.4 mmol)の溶液にPd/C(1.7 g)を加え、得られた混合物を H_2 雰囲気下に室温で一晩攪拌した。この反応混合物をろ過し、ろ液(B9-3)を精製なしに次のステップに使用した。

【0791】

ステップ4. tert-ブチル((2S, 3S) – 3 – アミノブタン – 2 – イル)カルバメート (B9-4)

20

EtOH (600 mL)中の化合物B9-3の溶液に炭酸tert-ブチルフェニル(24 g、121 mmol)を加え、得られた混合物を還流させながら一晩攪拌し、次に減圧下で濃縮した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによりDCM:MeOH(10:1)で溶出して精製することにより、化合物B9-4(6 g、2ステップで26%)を得た。

【0792】

ステップ5. tert-ブチル((2S, 3S) – 3 – ((4 – ニトロフェニル)スルホンアミド)ブタン – 2 – イル)カルバメート (B9-5)

DCM(350 mL)中のB9-4(6 g、32 mmol)及びTEA(5.3 g、52 mmol)の氷冷溶液にDCM(60 mL)中の NsCl (7.6 g、34 mmol)の溶液を加え、得られた黄色の混合物を0℃で、次に室温で一晩攪拌した。反応を H_2O (300 mL)でクエンチし、水相を EtOAc (3×500 mL)で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮した。この粗製生成物をシリカゲルカラムを使用した順相クロマトグラフィーによりPE:EA(2:1)で溶出して精製することにより、化合物B9-5(7.4 g、64%)を与えた。 ^1H NMR(300 MHz, CDCl_3): δ 8.35 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 8.07 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 5.98 (br, 1H), 4.57 (br, 1H), 3.59 – 3.54 (m, 1H), 3.29 – 3.27 (m, 1H), 1.44 (s, 9H), 1.15 – 1.04 (m, 6H)。

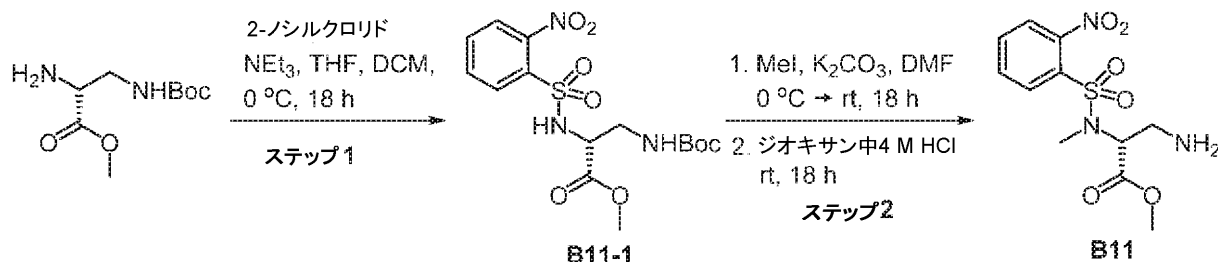
30

40

【0793】

実施例5. 5: (R) – メチル3 – アミノ – 2 – (N – メチル – 2 – ニトロフェニルスルホンアミド)プロパノエート塩酸塩 (B11)の合成

【化 7 9】



10

ステップ1. (R) - メチル 3 - ((t e r t - ブトキシカルボニル) アミノ) - 2 - (2 - ニトロフェニルスルホンアミド) プロパノエート (B 1 1 - 1)

DCM (3 1 m L) に溶解させた Boc - D a p - O M e 塩酸塩 (3 . 7 4 g 、 1 4 . 6 8 m m o l) にトリエチルアミン (4 . 7 m L 、 3 3 . 7 m m o l) を加え、得られた混合物を氷浴で 0 °C に冷却した。次に THF (2 7 m L) 中の 2 - ノシルクロリド (3 . 6 0 g 、 1 6 . 2 4 m m o l) の溶液を 0 °C で滴下漏斗を用いて滴下して加え、反応混合物を 0 °C で一晩攪拌させておき、次に濃縮した。入手されたオフホワイトの固体を E t O A c に取り、次に分液漏斗に移した。有機層を水 (3 ×) 及びブライン (1 ×) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮することにより、B 1 1 - 1 (5 . 5 6 g 、 9 4 %) をオフホワイトの固体として生じさせた。分析法 7 ; t_R 1 . 0 1 分 ; [M - H]⁻ = 4 0 2 . 0

20

【 0 7 9 4 】

ステップ2. (R) - メチル 3 - アミノ - 2 - (N - メチル - 2 - ニトロフェニルスルホンアミド) プロパノエート塩酸塩 (B 1 1)

窒素雰囲気下にある 0 °C に冷却した DMF (2 5 m L) 中の B 1 1 - 1 (5 . 5 6 g 、 1 3 . 7 8 m m o l) に炭酸カリウム (9 . 5 2 g 、 6 8 . 9 m m o l) を一度に全量加えた。得られた混合物を 0 °C で 3 0 分間攪拌し、次に Me I (2 . 6 m L 、 4 1 . 6 m m o l) を 0 °C で滴下して加えた。ヨウ化メチルを加え終わった後、氷浴を取り除いた。この反応混合物を室温に加温させておき、次に一晩攪拌した。この反応混合物をろ過し、G e n e v a c で DMF を蒸発させた。粗製残渣を E t O A c で希釈し、分液漏斗に移した。有機層を水 (3 ×) 及びブライン (1 ×) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させて、ろ過し、真空濃縮した。粗製の黄色の油 (6 . 0 5 g 、 6 8 %) をジオキサン中 4 M H C l (1 7 m L 、 6 8 . 0 m m o l) に取り、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次にこの反応混合物を真空下で濃縮して、B 1 1 を濃厚な橙色の油として生じさせた (6 . 9 2 g 、 7 0 %) 。分析法 7 ; t_R = 0 . 4 8 分 ; [M + H]⁺ = 3 1 7 . 7

30

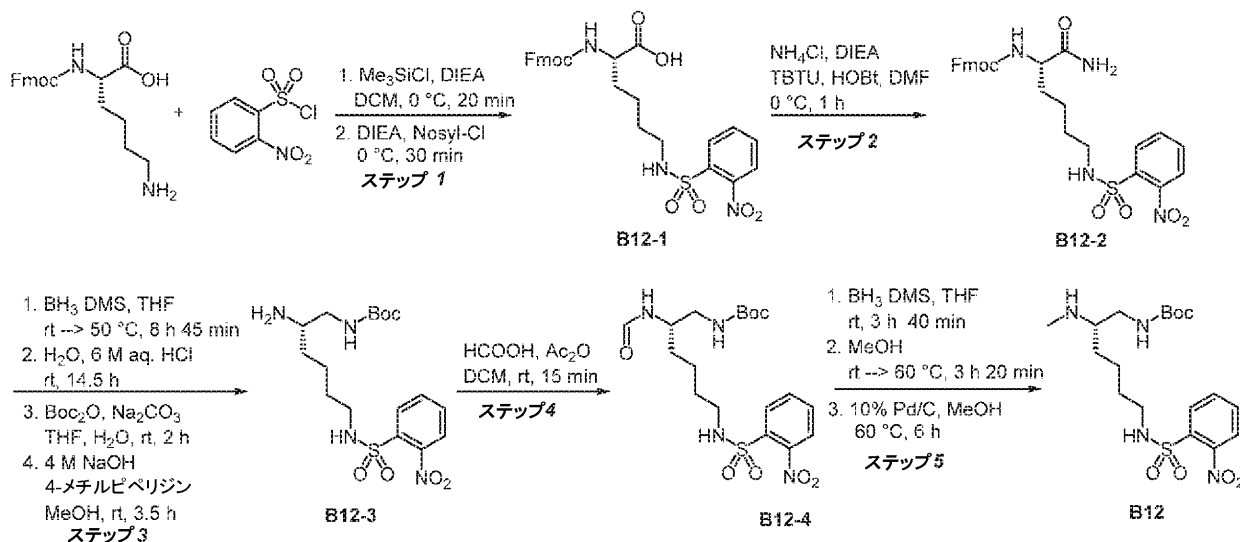
【 0 7 9 5 】

実施例 5 . 6 : t e r t - ブチル (S) - (2 - (メチルアミノ) - 6 - ((2 - ニトロフェニル) スルホンアミド) ヘキシル) カルバメート (B 1 2) の合成

40

50

【化 80】



10

ステップ 1. N 2 - ((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) - N 6 - ((2 - ニトロフェニル) スルホニル) - L - リジン (B 1 2 - 1)

0°C で DCM (80 mL) 中の Fmoc-Lys-OH HCl (4.05 g、10 mmol) の懸濁液に Me_3SiCl (3.83 mL、30.0 mmol) 及び DIEA (8.73 mL、50.0 mmol) を加え、得られた混合物を 0°C で 20 分間攪拌すると、澄明な溶液になった。DIEA (1.747 mL、10.00 mmol) 及び 2-ニトロベンゼン-1-スルホニルクロリド (2.327 g、10.50 mmol) を加え、反応混合物を 0°C で 30 分間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。得られた残渣を EtOAc (150 mL) と 5% KHSO_4 水溶液 (50 mL) とに分配した。有機層を 5% KHSO_4 水溶液 (3×50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、B12-1 (5.36 g、9.68 mmol、97% 収率) を黄色の泡として得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに使用した。分析法 10； $t_R = 1.08$ 分； $[\text{M} + \text{NH}_4]^+ = 571.3$

20

30

【 0 7 9 6 】

ステップ 2. (9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル (S) - (1 - アミノ - 6 - ((2 - ニトロフェニル) スルホンアミド) - 1 - オキソヘキサン - 2 - イル) カルバメート (B 1 2 - 2)

0°C で DMF (80 mL) 中の B12-1 (5.36 g、9.68 mmol)、 NH_4Cl (1.036 g、19.36 mmol) 及び HOBT (1.483 g、9.68 mmol) の懸濁液に DIEA (6.76 mL、38.7 mmol) を加えた。得られた懸濁液を 0°C で 5 分間攪拌し、次に TBTU (3.42 g、10.65 mmol) を加えた。 0°C で 1 時間攪拌した後、反応混合物を EtOAc (250 mL) と 5% NaHCO_3 水溶液 (100 mL) とに分配した。有機層を 5% NaHCO_3 水溶液 (3×50 mL) 及びブライン (25 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、B12-2 (5.56 g、9.66 mmol と推定される) を黄色の油として得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに使用した。分析法 19； $t_R = 1.04$ 分； $[\text{M} + \text{H}]^+ = 553.3$

40

【 0 7 9 7 】

ステップ 3. tert-ブチル (S) - (2 - アミノ - 6 - ((2 - ニトロフェニル) スルホンアミド) ヘキシル) カルバメート (B 1 2 - 3)

ステップ 3-1：THF (60 mL) に溶解させた B12-2 (9.66 mmol) に BH_3 ・DMS (5.50 mL、58.0 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 2 時間 15 分、次に 50°C で 6.5 時間攪拌した。この反応混合物を室温になるまで放冷した

50

。

【0798】

ステップ3-2: H_2O (1 mL) 及び 6 M HCl 水溶液 (2 mL) を加え、反応混合物を室温で 14.5 時間撹拌した。

【0799】

ステップ3-3: 0.5 M Na_2CO_3 水溶液 (48.3 mL、24.15 mmol) 及び THF (20 mL) 中の Boc_2O (2.243 mL、9.66 mmol) の溶液を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間撹拌し、EtOH (1 mL) 中の 8 M MeNH_2 でクエンチし、室温で 30 分間撹拌した。

【0800】

ステップ3-4: 4 M NaOH 水溶液 (9.66 mL、38.6 mmol) を加え、反応混合物を室温で 85 分間撹拌した。次に 4-メチルピペリジン (4 mL) を加え、反応混合物を室温で 40 分間撹拌した。更なる 4-メチルピペリジン (8 mL) を加え、室温での撹拌を 30 分間継続した。次に室温で 25 分間撹拌しながら MeOH (10 mL) を加えた。更なる MeOH (20 mL) 及び 4-メチルピペリジン (10 mL) を加え、30 分間撹拌した。次にこの反応混合物を真空濃縮し、粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 A: EtOAc / DIEA (98:2)、溶離液 B: EtOAc / MeOH / DIEA (95:5:2)) により精製した。純粋画分を合わせ、真空中で濃縮乾固して、B12-3 (1.326 g、3.18 mmol、33% 収率) を黄色の油として得た。分析法 10; $t_R = 0.69$ 分; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 417.2$

10

20

【0801】

ステップ4. tert-ブチル (S) - (2-ホルムアミド-6-((2-ニトロフェニル)スルホンアミド)ヘキシル)カルバメート (B12-4)

ギ酸 (0.611 mL、15.92 mmol) 及び Ac_2O (1.502 mL、15.92 mmol) の混合物を室温で 40 分間撹拌し、次に DCM (15 mL) 中の B12-3 (1.326 g、3.18 mmol) の溶液に加えた。この反応混合物を室温で 15 分間撹拌し、次に真空中で濃縮乾固した。入手された残渣を EtOAc (80 mL) と 5% NaHCO_3 水溶液 (10 mL) とに分配した。有機層を 5% NaHCO_3 水溶液 (4 × 10 mL) 及び ブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、B12-4 (1.217 g、2.74 mmol、86% 収率) を黄色の泡として得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに使用した。分析法 10; $t_R = 0.87$ 分; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 445.2$

30

【0802】

ステップ5. tert-ブチル (S) - (2-(メチルアミノ)-6-((2-ニトロフェニル)スルホンアミド)ヘキシル)カルバメート (B12)

ステップ5-1: THF (20 mL) に溶解させた B12-4 (1.217 g、2.74 mmol) に $\text{BH}_3 \cdot \text{DMS}$ (1.300 mL、13.69 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 3 時間 40 分撹拌した。

【0803】

ステップ5-2: MeOH (2 mL) を加えることにより反応をクエンチし、得られた溶液を室温で 125 分間撹拌した。MeOH (3 mL) を加え、撹拌を 60°C で 75 分間継続した。次にこの反応混合物を真空中で濃縮乾固した。

40

【0804】

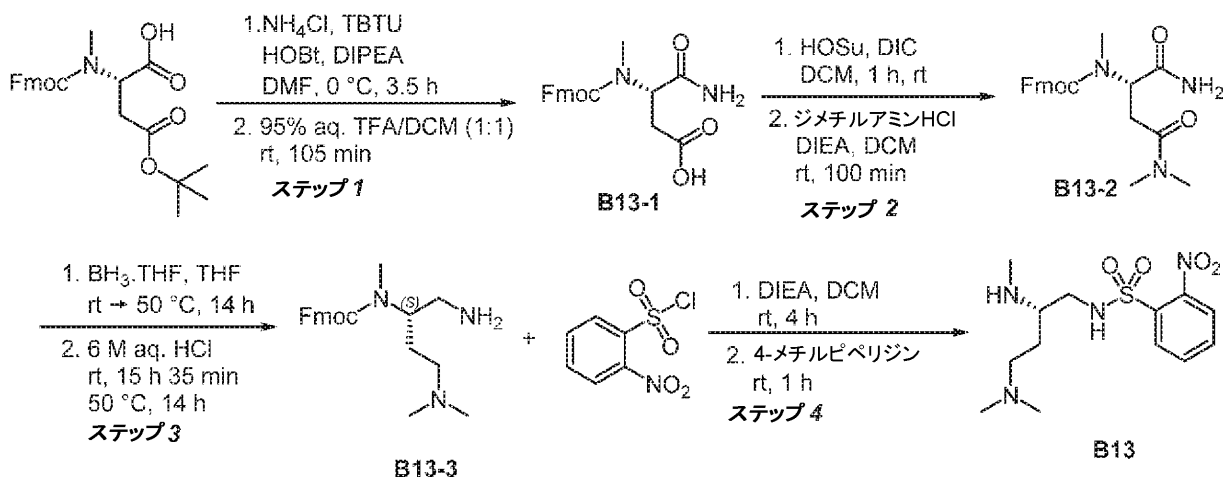
ステップ5-3: 入手された残渣を MeOH (20 mL) に溶解させて、 H_2O (1 mL) 中の 10% Pd/C (0.087 g、0.082 mmol) の懸濁液を加えた。得られた混合物を 60°C で 3.5 時間撹拌した。更なる H_2O (1 mL) 中の 10% Pd/C (0.087 g、0.082 mmol) を加え、60°C での撹拌を 2.5 時間継続した。この反応混合物を Hyflo でろ過し、ろ液を真空中で濃縮乾固して、B12 (1.048 g、2.434 mmol、89% 収率) を黄色の油として得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに使用した。分析法 10; $t_R = 0.71$ 分; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 431.$

50

3

【0805】

実施例 5.7: (S)-N-(4-(ジメチルアミノ)-2-(メチルアミノ)ブチル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (B13) の合成
【化81】



10

20

ステップ 1. ((S)-3-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)-4-アミノ-4-オキソブタン酸 (B13-1)

ステップ 1-1: N-Fmoc-N-Me-Asp(tBu)-OH (851 mg、2.00 mmol)、 NH_4Cl (0.214 g、4.00 mmol) 及び HOBT (306 mg、2.00 mmol) に DMF (10 mL) を加えた。得られた懸濁液を 0°C に冷却し、DIEA (1.397 mL、8.00 mmol) を加えた。懸濁液を 0°C で 5 分間攪拌し、次に TBTU (0.706 g、2.20 mmol) を加え、 0°C で 2.5 時間攪拌した。更なる NH_4Cl (0.107 g、2.00 mmol)、DIEA (0.699 mL、4.00 mmol) 及び TBTU (0.706 g、2.20 mmol) を加えた。この反応混合物を 0°C で 1 時間攪拌し、次に EtOAc (50 mL) と 5% NaHCO_3 水溶液 (20 mL) とに分配した。有機層を 5% NaHCO_3 水溶液 (3 $\times$ 10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、無色の油を得た。

30

【0806】

ステップ 1-2: 粗製の無色の油を 95% TFA/DCM 水溶液 (1:1) (20 mL) に溶解させた。得られた溶液を室温で 105 分間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 A: ヘプタン/AcOH (99:1)、溶離液 B: EtOAc/AcOH (99:1)) により精製した。純粋画分を合わせ、真空中で濃縮乾固した。入手された残渣を DCM に溶解させて、得られた溶液を真空中で濃縮乾固した。このステップを 2 回繰り返した。B13-1 (691 mg、1.876 mmol、94% 収率) を白色の泡として入手した。分析法 10; $t_R = 0.84$ 分; $[M+H]^+ = 369.2$

40

【0807】

ステップ 2. (9H-フルオレン-9-イル)メチル (S)-(1-アミノ-4-(ジメチルアミノ)-1,4-ジオキソブタン-2-イル)(メチル)カルバメート (B13-2)

DCM (20 mL) 中の B13-1 (690 mg、1.873 mmol) 及び HOSu (216 mg、1.873 mmol) に DIC (0.292 mL、1.873 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 1 時間攪拌した。次に DCM (20 mL) 中のジメチルアミン塩酸塩 (160 mg、1.967 mmol) 及び DIEA (0.393 mL、2.2

50

48 mmol) の溶液を40分かけて滴下して加えた。この反応混合物を室温で35分間攪拌し、次に更にジメチルアミン塩酸塩 (16.04 mg、0.197 mmol) 及び DIEA (0.039 mL、0.225 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で25分間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。入手された残渣を EtOAc (60 mL) と 5% NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) とに分配した。有機層を 5% NaHCO₃ 水溶液 (3 × 10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 A: EtOAc、溶離液 B: EtOAc / MeOH (90:10)) により精製した。純粋画分を合わせ、真空中で濃縮乾固した。残渣を DCM に溶解させて、得られた溶液を真空中で濃縮乾固した。B13-2 (501.5 mg、1.268 mmol、67.7% 収率) を白色の泡として入手した。分析法 10; t_R = 0.89 分; [M+H]⁺ = 396.3

10

【0808】

ステップ3. (9H-フルオレン-9-イル) メチル (S) - (1-アミノ-4-(ジメチルアミノ) ブタン-2-イル) (メチル) カルバメートトリフルオロ酢酸塩 (B13-3)

ステップ3-1: THF (乾燥) (15 mL) 中の B13-2 (500 mg、1.264 mmol) の溶液に THF 中 1M BH₃・THF (10.12 mL、10.12 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で30分間、次に 50℃ で13.5時間攪拌した。

20

【0809】

ステップ3-2: この反応混合物を室温に冷却し、次に 6M HCl 水溶液 (5 mL) を加えることによりクエンチし、室温で35分間、50℃ で9時間、室温で15時間、及び 50℃ で5時間攪拌した。混合物を真空中で濃縮乾固した。入手された残渣を EtOAc (50 mL) と 4M NaOH 水溶液 (10 mL) とに分配した。有機層を 1M NaOH 水溶液 (2 × 10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。残渣を THF (5 mL) 及び 4M HCl 水溶液 (3 mL) に溶解させ、真空中で濃縮乾固して、粗製生成物の HCl 塩を生じさせた。この粗製生成物を逆相クロマトグラフィー (溶離液 A: H₂O 中 0.1% TFA 及び溶離液 B: ACN 中 0.1% TFA) により精製した。純粋画分を合わせ、凍結乾燥した。残渣を DCM に溶解させ、溶液を真空中で濃縮乾固して、B13-3 の TFA 塩 (212 mg、0.356 mmol、28.2% 収率) を白色の泡として得た。分析法 10; t_R = 0.55 分; [M+H]⁺ = 368.3

30

【0810】

ステップ4. (S) - N - (4-(ジメチルアミノ) - 2-(メチルアミノ) ブチル) - 2-ニトロベンゼンスルホンアミド TFA (B13)

ステップ4-1: B13-3 (210 mg、0.353 mmol) を DMA (3 mL) に溶解させた。DIEA (0.185 mL、1.058 mmol) 及び 2-ニトロベンゼン-1-スルホニルクロリド (78 mg、0.353 mmol) を加え、得られた混合物を室温で4時間攪拌した。

40

【0811】

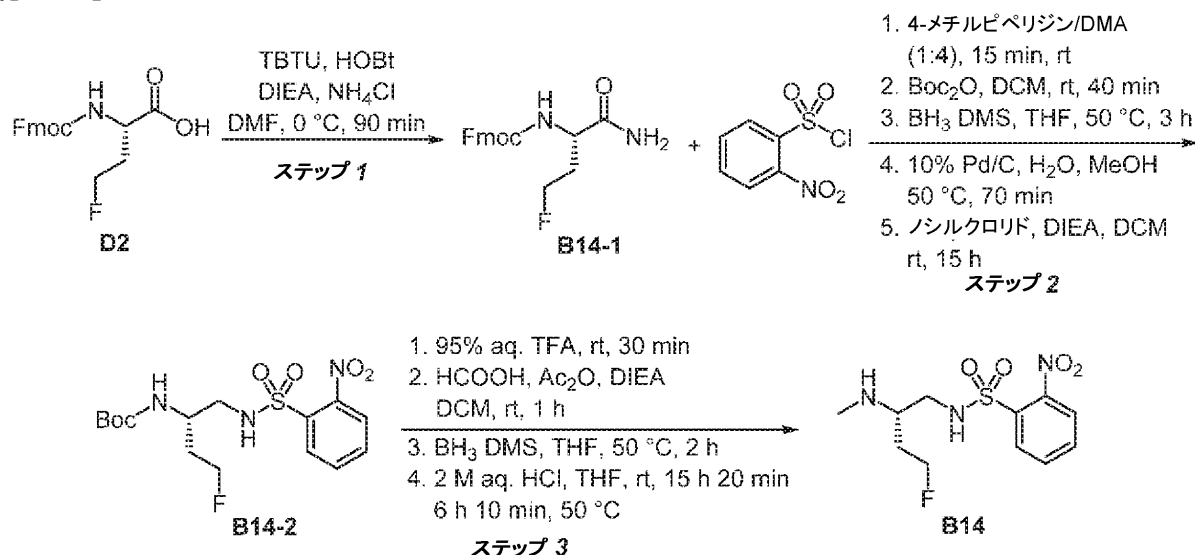
ステップ4-2: 4-メチルピペリジン (0.3 mL) を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌し、次に AcOH (0.4 mL) を加えることによりクエンチした。生成物を分取逆相 HPLC (溶離液 A: H₂O 中 0.1% TFA 及び溶離液 B: ACN) により単離した。純粋画分を合わせ、凍結乾燥して、B13 の TFA 塩 (113 mg、0.202 mmol、57.4% 収率) を無色の粘着性の油として得た。分析法 11; t_R = 0.56 分; [M+H]⁺ = 331.1

【0812】

実施例 5.8: (S) - N - (4-フルオロ-2-(メチルアミノ) ブチル) - 2-ニトロベンゼンスルホンアミド (B14) の合成

50

【化 8 2】



10

ステップ 1. (9H-フルオレン-9-イル) メチル (S) - (1-アミノ-4-フルオロ-1-オキソブタン-2-イル) カルバメート (B14-1)

D2 (1.030 g、3.0 mmol)、HOBt (0.459 g、3.00 mmol) 及び TBTU (1.060 g、3.30 mmol) に DMF (30 mL) を加えた。得られた混合物を 0 °C に冷却した。DIEA (0.524 mL、3.00 mmol) を加え、5 分間攪拌した。塩化アンモニウム (0.642 g、12.00 mmol) 及び DIEA (1.572 mL、9.00 mmol) を加えた。この反応混合物を 0 °C で 55 分間攪拌し、更なる TBTU (0.193 g、0.600 mmol) を加え、0 °C での攪拌を 35 分間継続した。この反応混合物を EtOAc (100 mL) と 5% NaHCO₃ 水溶液 (50 mL) とに分配した。有機層を 5% NaHCO₃ 水溶液 (3 × 25 mL) 及び ブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、B14-1 (3.0 mmol と推定される) をベージュ色の固体として得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに使用した。分析法 10; t_R = 0.91 分; [M+H]⁺ = 343.3

20

30

【0813】

ステップ 2. (tert-ブチル (S) - (4-フルオロ-1-((2-ニトロフェニル)スルホンアミド)ブタン-2-イル) カルバメート (B14-2)

ステップ 2-1: B14-1 (3.0 mmol) を 4-メチルピペリジン / DMA (1:4) (20 mL) に溶解させた。この反応混合物を室温で 15 分間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。

【0814】

ステップ 2-2: DCM (20 mL) に溶解させた入手された残渣に DCM (10 mL) 中の Boc₂O (0.697 mL、3.00 mmol) の溶液を加えた。この反応混合物を室温で 40 分間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。

40

【0815】

ステップ 2-3: 50 °C で THF (25 mL) 中の得られた残渣の溶液に BH₃ · DMS (1.424 mL、15.00 mmol) を加えた。この反応混合物を 50 °C で 3 時間攪拌し、MeOH (5 mL) を加えることによりクエンチし、次に真空中で濃縮乾固した。

【0816】

ステップ 2-4: MeOH (30 mL) に溶解させたステップ 2-3 からの残渣に H₂O (1 mL) 中の 10% Pd/C (96 mg、0.090 mmol) の懸濁液を加えた。この反応混合物を 50 °C で 70 分間攪拌し、Hyflo でろ過し、真空中で濃縮乾固した。

【0817】

50

ステップ 2-5: DCM (30 mL) に溶解させたステップ 2-4 からの残渣に DIEA (1.048 mL、6.00 mmol) を加えた。2-ニトロベンゼン-1-スルホニルクロリド (665 mg、3.00 mmol) 及び得られた混合物を室温で 15 時間攪拌した。次に DCM を真空除去し、得られた残渣を EtOAc (50 mL) と 5% NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) とに分配した。有機層を 5% NaHCO₃ 水溶液 (2×20 mL)、5% KHSO₄ 水溶液 (3×20 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 A: ヘプタン、溶離液 B: EtOAc) により精製した。純粋画分を合わせ、真空中で濃縮乾固して、B14-2 (305 mg、0.779 mmol、2 ステップで 26.0% 収率) を黄色の泡として得た。分析法 10; t_R = 0.97 分; [M+NH₄]⁺ = 409.3

10

【0818】

ステップ 3. ((S)-N-(4-フルオロ-2-(メチルアミノ)ブチル)-2-ニトロベンゼンスルホンアミド (B14)

ステップ 3-1: B14-2 (305 mg、0.779 mmol) を 95% TFA 水溶液 (10 mL) に溶解させた。得られた溶液を室温で 30 分間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。

【0819】

ステップ 3-2: ギ酸 (0.149 mL、3.90 mmol) と Ac₂O (0.368 mL、3.90 mmol) との混合物を室温で 30 分間攪拌し、次に DCM (10 mL) 中のステップ 3-1 からの残渣の溶液に加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。入手された残渣を EtOAc (50 mL) と 5% NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) とに分配した。有機層を 5% NaHCO₃ 水溶液 (3×10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。

20

【0820】

ステップ 3-3: 50°C で THF (10 mL) 中のステップ 3-2 からの残渣の溶液に BH₃·DMS (0.370 mL、3.90 mmol) を加えた。得られたものを 50°C で 2 時間攪拌し、MeOH (2 mL) を加えることによってクエンチし、真空中で濃縮乾固した。

30

【0821】

ステップ 3-4: 3-3 からの残渣を THF (10 mL) 及び 2M HCl 水溶液 (4 mL) に溶解させた。得られた溶液を室温で 15 時間 20 分、次に 50°C で 6 時間 10 分攪拌した。THF を真空除去し、入手された残渣を EtOAc (50 mL) と 5% Na₂CO₃ 水溶液 (10 mL) とに分配した。有機層を 5% Na₂CO₃ 水溶液 (10 mL) で洗浄した。水層を EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、B14 (209 mg、0.685 mmol、88% 収率) を黄色の油として得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに使用した。分析法 10; t_R = 0.45 分; [M+H]⁺ = 306.2

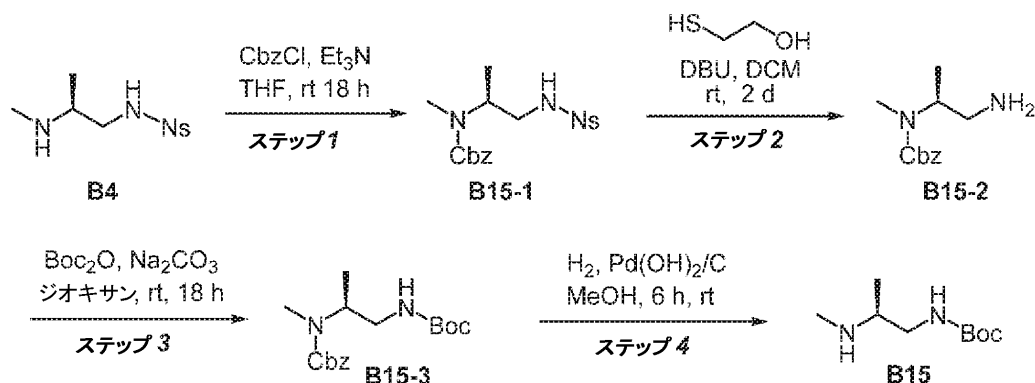
40

【0822】

実施例 5.9: tert-ブチル (S)-(2-(メチルアミノ)プロピル)カルバメート (B15) の合成

50

【化 8 3】



10

ステップ 1. ベンジル (S) - メチル (1 - ((4 - ニトロフェニル) スルホンアミド) プロパン - 2 - イル) カルバメート (B15-1)

0℃でTHF (100 mL) 中の B4 (7 g、22.60 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (9.45 mL、67.8 mmol) を加え、得られた混合物を 0℃で 30 分間攪拌した。THF (5 mL) 中の Cbz 塩化物 (6.49 g、36.2 mmol) を 0℃で滴下して加え、反応混合物を 22℃で 18 時間攪拌した。水 (5 mL) を加え、反応混合物を減圧下で濃縮した。この粗製残渣に 80 mL 水及び 20 mL 飽和 NaHCO₃ を加え、得られた混合物を 400 mL EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、真空濃縮した。この粗製生成物をシリカゲルカラムを使用した順相クロマトグラフィーにより 10:90 から 60:40 の EtOAc / ヘプタンで溶出して精製することにより、所望の中間体 B15-1 (7.2 g、15.90 mmol、70.4% 収率) を得た。分析法 7; t_R = 1.42 分; [M+H]⁺ = 408.2

20

【0823】

ステップ 2. ベンジル (S) - (1 - アミノプロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (B15-2)

DCM (100 mL) 中の B15-1 (7 g、17.18 mmol) の溶液に、室温で DBU (11.40 mL、75.6 mmol) 及びメルカプトエタノール (5.36 g、68.8 mmol) を加え、得られた混合物を 22℃で 2 日間攪拌した。次にこの反応混合物を 100 mL の水に注ぎ入れた。20 mL の飽和 NaHCO₃ 水溶液及び 300 mL の EtOAc を加えた。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、真空濃縮して、所望の中間体 B15-2 (3.82 g、17.18 mmol、100% 収率) を得た。分析法 5; t_R = 0.97 分; [M+H]⁺ = 223.2

30

【0824】

ステップ 3. ベンジル (S) - (1 - (tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロパン - 2 - イル) (メチル) カルバメート (B15-3)

0℃で攪拌したジオキサン (60 mL) 中の B15-2 (3.82 g、17.19 mmol) の溶液に 0℃で 1.0 M 炭酸ナトリウム水溶液 (34.4 mL、34.4 mmol) を加え、得られた混合物を 0℃で 30 分間攪拌した。次にジオキサン (5 mL) 中の Boc₂O (3.75 g、17.19 mmol) を 0℃で滴下して加え、反応混合物を 22℃で 18 時間攪拌した。ジオキサンを減圧下で除去し、水相を 200 mL EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮し、及びシリカゲルカラムを使用した順相クロマトグラフィーにより 5:95 から 60:40 の EtOAc / ヘプタンで溶出して精製することにより、B15-3 (4.0 g、72.2% 収率) を固体として得た。分析法 7; t_R = 1.43 分; [M+H]⁺ = 323.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 7.36 (s, 5H), 6.81 - 6.86 (m, 1H), 5.02 - 5.06 (m, 2H), 4.06 - 4.10 (m,

40

50

1 H), 2.92–2.98 (m, 2 H), 2.66–2.70 (m, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 1.02–1.06 (d, 3 H).

【0825】

ステップ4. tert-ブチル (S) - (2 - (メチルアミノ) プロピル) カルバメート (B15)

B15-3 (1.50 g、4.65 mmol) を 22°C で MeOH (10 mL) に溶解させた。得られた混合物を攪拌し、溶液中に N₂ を室温で 5 分間バブリングした。次に炭素担持 20% 水酸化パラジウム (0.327 g、0.465 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 6 時間攪拌した。この反応混合物を celite (登録商標) パッドでろ過し、パッドを MeOH 及び EtOAc で洗浄した。ろ液を真空濃縮して、所望の中間体 B15 を得た。分析法 7; t_R = 0.47 分; [M+H]⁺ = 189.2。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 5.03–5.08 (m, 1 H), 3.16–3.22 (m, 1 H), 3.06–3.10 (m, 1 H), 3.02–3.06 (m, 1 H), 2.72–2.76 (m, 1 H), 2.44 (s, 3 H), 1.45 (s, 9 H), 1.02–1.06 (d, 3 H).

10

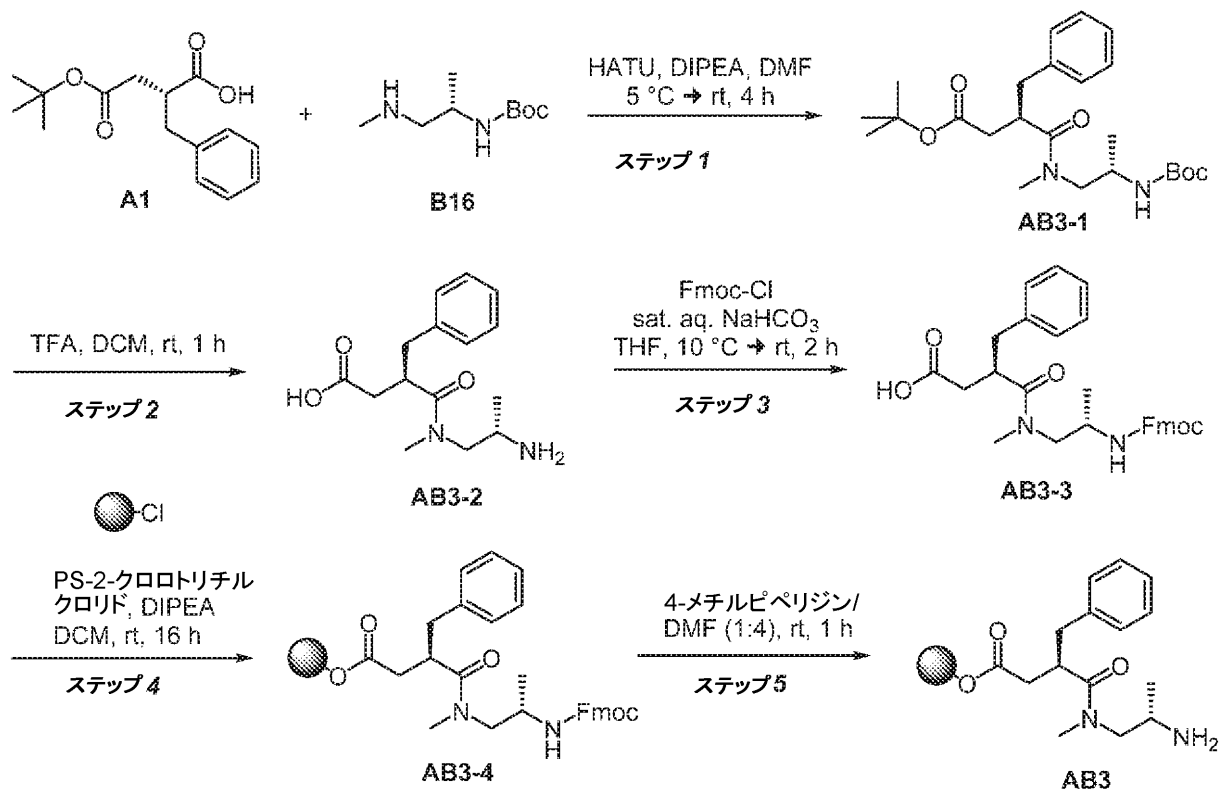
【0826】

実施例 6: ビルディングブロック AB-ポリマー結合二量体

実施例 6. 1: PS - (2-クロロトリチル) メチル (R) - 4 - ((S) - 2-アミノプロピル) (メチル) アミノ - 3-ベンジル - 4-オキソブタノエート (AB3) の合成

20

【化 8 4】



30

40

ステップ 1. tert-ブチル (R) - 3-ベンジル - 4 - ((S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) プロピル) (メチル) アミノ - 4-オキソブタノエート (AB3-1)

DMF (5 mL) 中の A1 (211 mg、0.797 mmol) 及び B16 (150 mg、0.797 mmol) 冷攪拌溶液に、DIPEA (0.557 mL、3.19 mmol)、続いて HATU (303 mg、0.797 mmol) を 5~10°C で加えた。得られ

50

た混合物を冷浴から取り出し、室温で4時間攪拌した。この反応混合物を氷冷水(5 mL)に注ぎ、生成物を酢酸エチル(2×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を1 M HCl(20 mL)、1 M NaOH(20 mL)、水(20 mL)及びブライン溶液(20 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、粗製AB3-1(300 mg、87%)を得た。この粗製化合物を精製なしに次のステップに使用した。分析法7; t_R=1.18分; [M+H]⁺=435.5

【0827】

ステップ2. (R)-4-((S)-2-アミノプロピル)(メチル)アミノ-3-ベンジル-4-オキソブタン酸(AB3-2)

室温でDCM(10 mL)中20%TFA中のAB3-1(300 mg、0.690 mmol)を1時間攪拌し、次に得られた混合物を真空濃縮した。この粗製油をDCM(10 mL)に取り、再び濃縮した。これを新鮮なDCM(2×)で繰り返し、AB3-2(271 mg、100%)を澄明な油として生じさせ、これをそのまま精製なしに次のステップに直接使用した。分析法7; t_R=0.44分; [M+H]⁺=279.3

10

【0828】

ステップ3. (R)-4-((S)-2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)プロピル)(メチル)アミノ-3-ベンジル-4-オキソブタン酸(AB3-3)

THF(30 mL)中のAB3-2(271 mg、0.69 mmol)の冷攪拌溶液にFmoc-Cl(179 mg、0.69 mmol)を10℃で少量ずつ30分かけて加え、続いて飽和重炭酸ナトリウム溶液(2.0 mL)を同じ温度で30分の時間をかけて加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、水(50 mL)で希釈した。水相を酢酸エチル(2×100 mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液(200 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、真空下で濃縮して、粗製化合物を得た。粗製材料を230-400メッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル中20%酢酸エチルで溶出して精製することにより、化合物AB3-3(210 mg、61%)を黄色のゴム質の固体として得た。分析法7; t_R=1.11分; [M+H]⁺=501.3

20

【0829】

ステップ4. PS-(2-クロロトリチル)-(R)-4-((S)-2-((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)プロピル)(メチル)-アミノ)-3-ベンジル-4-オキソブタン酸(AB3-4)

2-クロロトリチルクロリド樹脂(336 mg、0.336 mmol)をDCM(3×20 mL)で予め洗浄した。DCM(10 mL)中のAB3-3(210 mg、0.420 mmol)及びDIPEA(0.220 mL、1.259 mmol)を樹脂に加えた。得られた混合物を室温で16時間振盪し、DCM(3×20 mL)で洗浄し、次にDCM/MeOH(5:2)(7 mL)中で振盪して樹脂を30分間キャッピングした。次に樹脂をろ過し、DMF(2×20 mL)及びDCM(2×20 mL)で洗浄し、真空下で乾燥させた。これにより樹脂AB3-4(266 mg、粗製)を提供し、これを精製なしに次のステップに持ち越した。

40

【0830】

ステップ5. PS-(2-クロロトリチル)-(R)-4-((S)-2-アミノプロピル)(メチル)アミノ-3-ベンジル-4-オキソブタン酸(AB3)

AB3-4(266 mg、0.336 mmol)にDMF(10 mL)中の20%4-メチルピペリジンを加え、得られた混合物を室温で2時間振盪した。次に樹脂をろ過し、DMF(2×10 mL)及びDCM(2×10 mL)で洗浄し、真空下で乾燥させた。これにより樹脂AB3(191 mg、粗製)を提供し、これを精製なしに次のステップに持ち越した。

【0831】

以下の表20のポリマー結合ビルディングブロックAB(BB AB)は、表17及び表

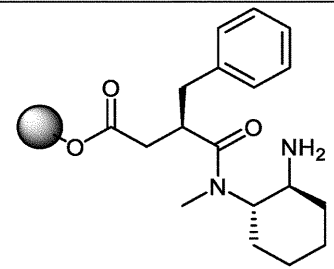
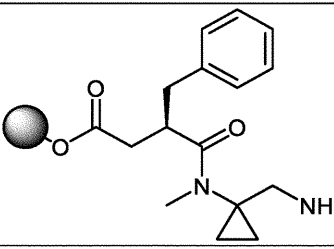
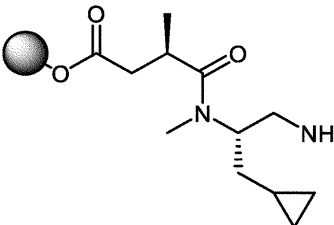
50

19に示すそれぞれの中間体から、AB3（実施例6.1）、AB1（実施例6.2）、AB5（実施例6.3）、又はAB6-3（実施例6.4）に用いた手順のとおりに調製した。

【0832】

【表141】

表 20: ビルディングブロック AB - ポリマー結合二量体

BB 番号	構造	化合物名	合成プロトコル
AB2		PS-(2-クロロトリチル) (R)-4-(((1S,2S)-2-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-3-ベンジル-4-オキソブタノエート	AB3 (実施例 6.1) 実施例 6.2
AB4		PS-(2-クロロトリチル) (R)-4-(((1-(アミノメチル)シクロプロピル)(メチル)アミノ)-3-ベンジル-4-オキソブタノエート	AB1 (実施例 6.2)- AB4-1 (実施例 6.6 参照)から出発.
AB5		PS-(2-クロロトリチル) (R)-4-(((S)-1-アミノ-3-シクロプロピルプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-3-メチル-4-オキソブタノエート	AB5 (実施例 6.3)

10

20

30

【0833】

40

50

【表 1 4 2】

BB 番号	構造	化合物名	合成プロトコル
AB6		PS-(2-クロロトリチル) (R)-4-(((1S,2S)-2-ア ミノシクロヘキシル)(メ チル)アミノ)-3-(シアノ メチル)-4-オキソプタノ エート	AB3 (実施例 6.1)- AB6-3 (実施例 6.4 参照)から出発
AB7		PS-(2-クロロトリチル) 2-((2S,5S)-5-(アミノメ チル)-1,4-ジメチル- 3,6-ジオキソピペラジ ン-2-イル)アセテート	AB3 (実施例 6.1)- AB7-4 (実施例 6.5 参照)から出発.
AB8		PS-(2-クロロトリチル) (3S,4R)-3-(((S)-1-ア ミノプロパン-2-イル)(メ チル)カルバモイル)-4- ((tert-ブチルジメチル シリル)オキシ)ヘプタノ エート	AB5 (実施例 6.3)- 出発材 料として AB8-6 から出発 (実 施例 6.7 参照).
AB9		PS-(2-クロロトリチル) (R)-4-(((S)-1-アミノプ ロパン-2-イル)(メチル) アミノ)-3-(3-フルオロ ベンジル)-4-オキソプ タノエート	AB5 (実施例 6.3)- A19 及 び B4 から出発.
AB 10		PS-(2-クロロトリチル) (R)-4-(((S)-1-アミノプ ロパン-2-イル)(メチル) アミノ)-3-(2-フルオロ ベンジル)-4-オキソプ タノエート	AB5 (実施例 6.3)- A20 及 び B4 から出発.
AB 11		PS-(2-クロロトリチル) (R)-4-(((S)-1-アミノプ ロパン-2-イル)(メチル) アミノ)-3-(4-フルオロ ベンジル)-4-オキソプ タノエート	AB5 (実施例 6.3)- A21 及 び B4 から出発.

【0 8 3 4】

10

20

30

40

50

【表 1 4 3】

BB 番号	構造	化合物名	合成プロトコル
AB 12		PS-(2-クロトリチル) (R)-4-(((S)-1-アミノプロ パン-2-イル)(メチル) アミノ)-4-オキソ-3-(3- (トリフルオロメトキシ) ベンジル)ブタノエート	AB5 (実施例 6.3)- A22 及 び B4 から出発.
AB 13		PS-(2-クロトリチル) (R)-4-(((S)-1-アミノプロ パン-2-イル)(メチル) アミノ)-3-(2,3-ジフル オロベンジル)-4-オキ ソブタノエート	AB5 (実施例 6.3)- A23 及 び B4 から出発.
AB 14		PS-(2-クロトリチル) (R)-4-(((S)-1-アミノプロ パン-2-イル)(メチル) アミノ)-3-(2,4-ジフル オロベンジル)-4-オキ ソブタノエート	AB5 (実施例 6.3)- A24 及 び B4 から出発.
AB 15		PS-(2-クロトリチル) (R)-4-(((S)-1-アミノプロ パン-2-イル)(メチル) アミノ)-3-(3,4-ジフル オロベンジル)-4-オキ ソブタノエート	AB5 (実施例 6.3)- A25 及 び B4 から出発.
AB 16		PS-(2-クロトリチル) (R)-4-(((1S,2S)-2-ア ミノシクロヘキシル)-(メ チル)アミノ)-4-オキソ- 3-(ピリジン-3-イルメチ ル)ブタノエート	AB3 (実施例 6.1)- A2 及び B1 から出発.

10

20

30

40

【 0 8 3 5 】

50

【表 1 4 4】

BB 番号	構造	化合物名	合成プロトコル
AB 17		PS-(2-クロロトリチル) 4-(((S)-1-アミノプロパ ン-2-イル)(メチル)アミ ノ)-3-((1-(ジフルオロ メチル)-1H-ピラゾ ル-3-イル)(メチル)-4- オキソブタノエート	AB5 (実施例 6.3)- A26 及 び B4 から出発.
AB 18		PS-(2-クロロトリチル) (R)-4-(((S)-1-アミノ 6-((2-ニトロフェニル) スルホンアミド)ヘキサ ン-2-イル)(メチル)アミ ノ)-3-ベンジル-4-オキ ソブタノエート	AB3 (実施例 6.1)- A1 及び B12 から出発.
AB 19		PS-(2-クロロトリチル) (R)-4-(((S)-1-アミノ 4-(ジメチルアミノ)プタ ン-2-イル)(メチル)アミ ノ)-3-ベンジル-4-オキ ソブタノエート	AB5 (実施例 6.3)- A1 及び B13 から出発.
AB 20		PS-(2-クロロトリチル) (R)-4-(((S)-1-アミノ 4-フルオロブタン-2-イ ル)(メチル)アミノ)-3- ベンジル-4-オキシブタ ノエート	AB5 (実施例 6.3)- A1 及び B14 から出発.
AB 21		PS-(2-クロロトリチル) (R)-4-(((S)-1-アミノ 4-メチルペンタン-2-イ ル)(メチル)アミノ)-3-メ チル-4-オキシブタノエ ート	AB5 (実施例 6.3)- A29 及 び B6 から出発.

10

20

30

40

【 0 8 3 6 】

【表 1 4 5】

BB 番号	構造	化合物名	合成プロトコル
AB 22		PS-(2-クロトリチル) (S)-3-(((S)-1-アミノプロパン-2-イル)(メチル)カルバモイル)-4-エチルヘキサノエート	AB5 (実施例 6.3)- A7 及び B4 から出発.
AB 23		PS-(2-クロトリチル) (R)-4-(((R)-1-アミノ-3-メトキシプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-3-ベンジル-4-オキソブタノエート	AB5 (実施例 6.3)- A1 及び B18 から出発.
AB 24		PS-(2-クロトリチル) (R)-4-(((S)-1-アミノプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-3-メチル-4-オキソブタノエート	AB1 (実施例 6.2)- AB29 及び B40 から出発
AB 25		PS-(2-クロトリチル) (R)-4-(((2S,3S)-3-アミノブタン-2-イル)(メチル)アミノ)-3-ベンジル-4-オキソブタノエート	AB3 (実施例 6.1)- A1 及び B9 から出発.
AB 26		PS-(2-クロトリチル) (R)-3-(((2S,3S)-3-アミノブタン-2-イル)(メチル)カルバモイル)ヘキサ-5-エノエート	AB3 (実施例 6.1)- A5 及び B9 から出発.
AB 27		PS-(2-クロトリチル) 4-((2-アミノエチル)(メチル)アミノ)-4-オキソブタノエート	AB3 (実施例 6.1)- A33 及び B19 から出発。ステップ 1～3 の後、追加的なメチルエステルの酸加水分解ステップ (HCl 水溶液、ジオキサン、100 °C)が必要であった。最

【0 8 3 7】

10

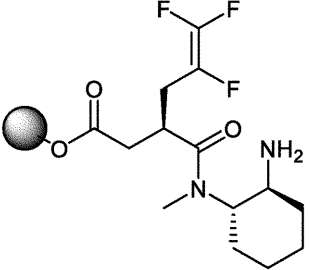
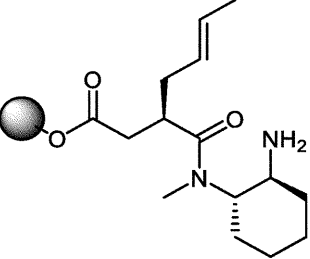
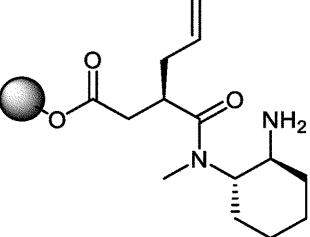
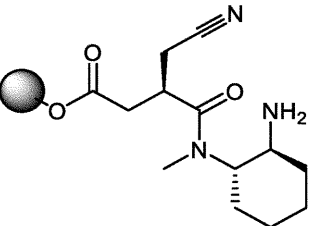
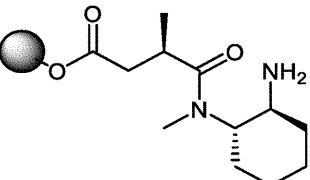
20

30

40

50

【表 1 4 6】

BB 番号	構造	化合物名	合成プロトコル
			後の 2 ステップは、AB3 につ いての記載のとおり行った。
AB 28		PS-(2-クロトリチル) (S)-3-(((1S,2S)-2-ア ミノシクロヘキシル)(メ チル)カルバモイル)- 5,6,6-トリフルオロヘキ サ-5-エノエート	AB3 (実施例 6.1)- A3 及び B1 から出発.
AB 29		PS-(2-クロトリチル) (R,E)-3-(((1S,2S)-2- アミノシクロヘキシ ル)(メチル)カルバモイ ル)ヘプタ-5-エノエート	AB3 (実施例 6.1)- A6 及び B1 から出発.
AB 30		PS-(2-クロトリチル) (R)-3-(((1S,2S)-2-ア ミノシクロヘキシル)(メ チル)カルバモイル)ヘ キサ-5-エノエート	AB3 (実施例 6.1)- A5 及び B1 から出発.
AB 31		PS-(2-クロトリチル) (R)-4-(((1S,2S)-2-ア ミノシクロヘキシル)(メ チル)アミノ)-3-(シアノ メチル)-4-オキソプタノ エート	AB6-3 (実施例 6.4) この後 に、実施例 6.2、ステップ 4～ 6 に記載のとおり脱保護が 続く
AB 32		PS-(2-クロトリチル) (R)-4-(((1S,2S)-2-ア ミノシクロヘキシル)(メ チル)アミノ)-3-メチル- 4-オキソプタノエート	AB3 (実施例 6.1)- A29 及 び B1 から出発.

10

20

30

40

【 0 8 3 8 】

50

【表 1 4 7】

BB 番号	構造	化合物名	合成プロトコル
AB 33		PS-(2-クロトリチル) 4-(((1S,2S)-2-アミノ シクロヘキシル)(メチ ル)アミノ)-4-オキソブ タノエート	AB3 (実施例 6.1)- A34 及 び B1 から出発.
AB 34		PS-(2-クロトリチル) (R)-4-(((3S*,4R*)-3- アミノテトラヒドロ-2H- ピラン-4-イル)(メチル) アミノ)-3-ベンジル-4- オキソブタノエート	AB3 (実施例 6.1)- A1 及び B3 から出発.
AB 35		PS-(2-クロトリチル) (3R)-4-((3-アミノプ タン-2-イル)(メチル)アミ ノ)-3-ベンジル-4-オキ ソブタノエート	AB3 (実施例 6.1)- A1 及び B10 から出発.
AB 36		PS-(2-クロトリチル) (R)-4-(((1R*,2S*)-2- アミノシクロ-プロピ ル)(メチル)アミノ)-3- ベンジル-4-オキソブタ ノエート	AB3 (実施例 6.1)- A1 及び B2 から出発.
AB 37		PS-(2-クロトリチル) (S)-4-(((S)-1-アミノプ ロパン-2-イル)(メチル) アミノ)-3-シクロプロピ ル-4-オキソブタノエ ート	AB5 (実施例 6.3)

10

20

30

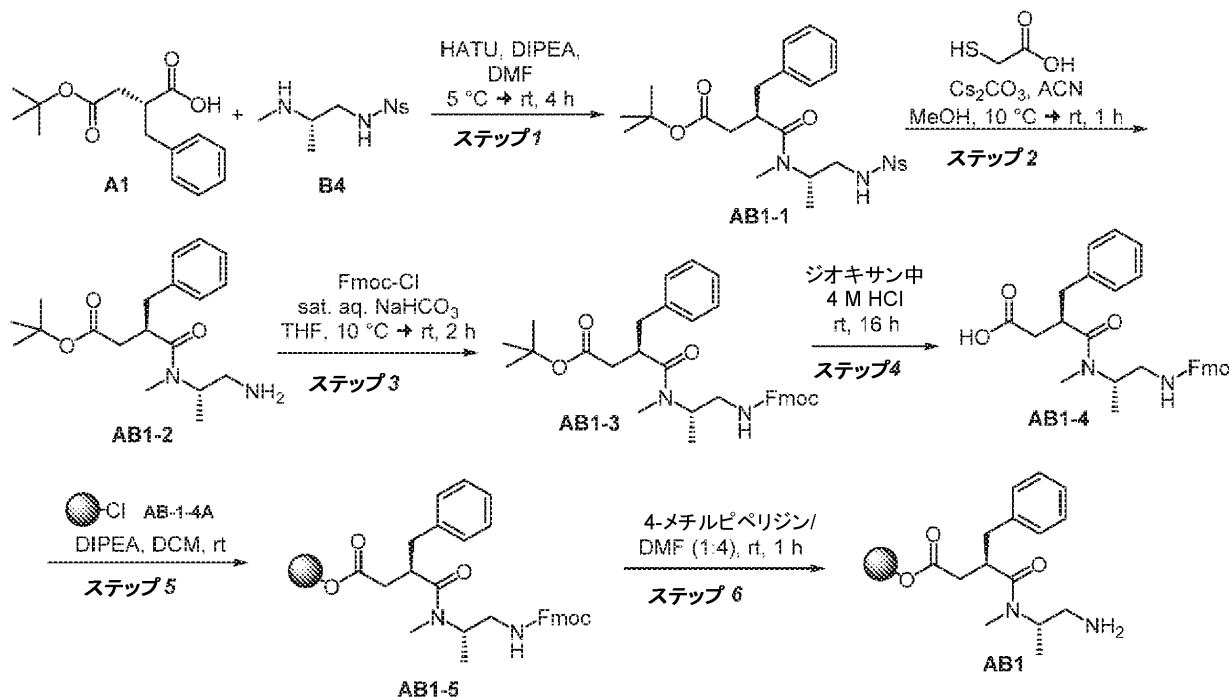
【0839】

実施例 6. 2 : PS-(2-クロトリチル) (R)-4-(((S)-1-アミノプロ
パン-2-イル) (メチル) アミノ) -3-ベンジル-4-オキソブタノエート (A B 1
) の合成

40

50

【化 8 5】



10

20

ステップ1. *tert*-ブチル (R) - 3 - ベンジル - 4 - (メチル ((S) - 1 - ((4 - ニトロフェニル) スルホンアミド) プロパン - 2 - イル) アミノ) - 4 - オキソブタノエート (AB1-1)

DMF (460 mL) 中の B4 (230 g、0.742 mol) 及び A1 (186.4 g、0.705 mol) の冷撹拌溶液に、DIPEA (388 mL、2.227 mol)、続いて HATU (310.3 g、0.816 mol) を 5 ~ 10 °C で加えた。得られた混合物を冷浴から取り出し、室温で 4 時間撹拌した。次にこの反応混合物を氷冷水 (5 L) に注ぎ入れ、酢酸エチル (2 × 2 L) で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (2 L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、真空下で濃縮して、粗製 AB1-1 を得た。この粗製生成物を 230 - 400 メッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより石油エーテル中 20 % 酢酸エチルで溶出して精製することにより、化合物 AB1-1 (232 g、60 %) を蒼白色のゴム質の固体として得た。分析法 7 ; t_R = 1.40 分 ; [M + H]⁺ = 520.3

30

【0840】

ステップ2. *tert*-ブチル (R) - 4 - (((S) - 1 - アミノプロパン - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - ベンジル - 4 - オキソブタノエート (AB1-2)

10 °C 未満のアセトニトリル (3.5 L) 及びメタノール (3.5 L) 中の AB1-1 (455 g、0.875 mol) の冷撹拌溶液に炭酸セシウム (1.995 kg、6.125 mol) を加え、得られた混合物を 15 分間撹拌した。次に同じ温度で 2 - メルカプト酢酸 (322.7 g、3.50 mol) を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間撹拌し、減圧下で濃縮して溶媒を除去した。この粗製生成物を水 (3 L) に溶解させて、水相をジクロロメタン (2 × 2 L) で抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム (3 L) 及びブライン溶液 (2 L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮して、AB1-2 (300 g、粗製) を黄色の油として得て、これを精製なしに次のステップに使用した。

40

【0841】

ステップ3. *tert*-ブチル (R) - 4 - (((S) - 1 - (((9H-フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) アミノ) プロパン - 2 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - ベンジル - 4 - オキソブタノエート (AB1-3)

50

THF (1.5 L) 中の AB1-2 (270 g、0.807 mol) の冷攪拌溶液に Fmoc-Cl (209.1 g、0.807 mol) を 10℃ で 30 分かけて少量ずつ加え、続いて飽和重炭酸ナトリウム溶液 (3.3 L) を同じ温度で 30 分の時間をかけて加えた。次にこの混合物を室温で 2 時間攪拌した。この反応混合物を水 (2 L) で希釈し、酢酸エチル (2×1 L) で抽出した。合わせた有機層をブライン溶液 (2 L) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮した。粗製材料を 230-400 メッシュシリカゲルカラムで石油エーテル中 20% 酢酸エチルで溶出して精製することにより、化合物 AB1-3 (265 g、59%) を黄色のゴム質の固体として得た。分析法 7; t_R = 1.49 分; [M+H]⁺ = 557.3

【0842】

ステップ 4. (R)-4-(((S)-1-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)プロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-3-ベンジル-4-オキソブタン酸 (AB1-4)

1, 4-ジオキサン (530 mL) 中の AB1-3 (265 g、0.476 mol) の溶液にジオキサン中 4M HCl (2.65 L) を室温で加えた。得られた混合物を 16 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。この粗製生成物を 230-400 メッシュシリカゲルカラムで石油エーテル中 30% 酢酸エチルで溶出して精製することにより、AB1-4 (200 g、84%) をオフホワイトの固体として与えた。分析法 7; t_R = 1.48 分; [M+H]⁺ = 501.4

【0843】

ステップ 5. PS-(2-クロロトリチル)(R)-4-(((S)-1-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)プロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-3-ベンジル-4-オキソブタン酸 (AB1-5)

2-クロロトリチルクロリド樹脂 (AB-1-4A、4.27 g、4.27 mmol) を DCM (3×20 mL) で予め洗浄した。樹脂に、DCM (20 mL) に溶解させた AB1-4 (1.9 g、3.80 mmol) 及び DIPEA (1.5 mL、8.59 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 16 時間振盪し、次に DCM (3×40 mL) で洗浄し、DCM/MeOH (50 mL/20 mL) 中で 30 分間振盪して樹脂をキャッピングした。次に樹脂をろ過し、DMF (2×50 mL)、及び DCM (2×50 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて、AB1-5 樹脂 (6.13 g、粗製) を与えた。この樹脂を精製なしに次のステップに回した。

【0844】

ステップ 6. PS-(2-クロロトリチル)(R)-4-(((S)-1-アミノプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-3-ベンジル-4-オキソブタン酸 (AB1)

AB1-5 樹脂 (2.85 g、1.283 mmol) から出発して、実施例 6. 1、ステップ 5 にある手順のとおり AB1 樹脂 (2.2 g、粗製) を調製した。AB1 は精製なしに次のステップに回した。

【0845】

実施例 6. 3: PS-(2-クロロトリチル)(R)-4-(((S)-1-アミノ-3-シクロプロピルプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-3-メチル-4-オキソブタノエート (AB5) の合成

10

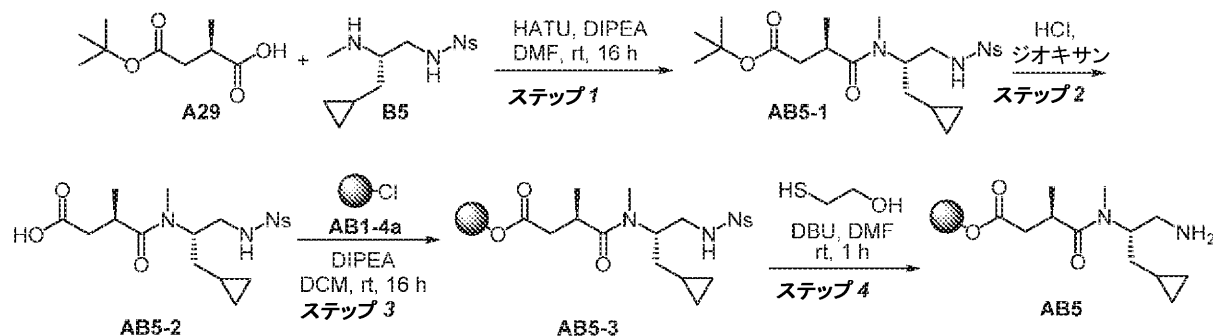
20

30

40

50

【化 8 6】



10

ステップ1. *tert*-ブチル (R)-4-((S)-1-シクロプロピル-3-((4-ニトロフェニル)スルホンアミド)プロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-3-メチル-4-オキソブタノエート (AB5-1)

B5 (1.3 g、3.72 mmol) 及び A29 (572 mg、0.304 mmol) から出発して、実施例 6.2、ステップ1にある手順のとおり AB5-1 (700 mg、48%) を調製した。分析法 5; $t_R = 1.14$ 分; $[M-H]^- = 482.4$

【0846】

ステップ2. (R)-4-((S)-1-シクロプロピル-3-((4-ニトロフェニル)スルホンアミド)プロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-3-メチル-4-オキソブタン酸 (AB5-2)

20

1,4-ジオキサン (5 mL) 中の AB5-1 (700 mg、1.448 mmol) の溶液にジオキサン (7.3 mL) 中の 4 M HCl を室温で加えた。得られたものを 16 時間攪拌し、次に減圧下で濃縮して、粗製中間体 AB5-2 (619 mg、100%) を得た。分析法 5; $t_R = 0.57$ 分; $[M+H]^+ = 428.2$

【0847】

ステップ3. PS-(2-クロロトリチル)(R)-4-((S)-1-シクロプロピル-3-((4-ニトロフェニル)スルホンアミド)プロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-3-メチル-4-オキソブタノエート (AB5-3)

AB5-2 (619 mg、1.45 mmol) から出発して、実施例 6.2、ステップ5にある手順のとおり AB5-3 (832 mg、80%) を調製した。AB5-3 は精製なしに次のステップに回した。

30

【0848】

ステップ4. PS-(2-クロロトリチル)(R)-4-((S)-1-アミノ-3-シクロプロピルプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-3-メチル-4-オキソブタノエート (AB5)

AB5-3 (832 mg、1.158 mmol) を DMF (10 mL) に懸濁し、2-メルカプトエタノール (0.815 mL、11.58 mmol) 及び DBU (0.873 mL、5.79 mmol) で処理した。この懸濁液を室温で 1 時間振盪した。樹脂をろ過し、NMP (2×10 mL)、DMF (2×10 mL)、及び DCM (3×10 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて、AB5 樹脂 (617 mg、粗製) を生じさせた。この樹脂を精製なしに次のステップに回した。

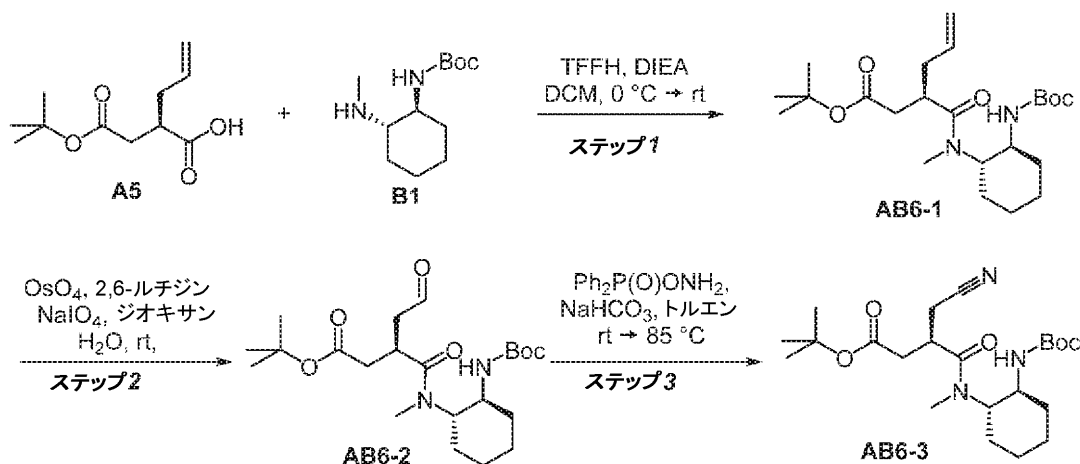
40

【0849】

実施例 6.4: *tert*-ブチル (R)-4-((1S,2S)-2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)-(メチル)アミノ)-3-(シアノメチル)-4-オキソブタノエート (AB6-3) の合成

50

【化 8 7】



10

ステップ1. *tert*-ブチル (R) - 3 - (((1S, 2S) - 2 - ((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシル) (メチル) カルバモイル) ヘキサ-5-エノエート (AB6-1)

0 °CでDCM (13.3 mL) 中のA5 (286 mg、1.335 mmol) の溶液に、DIEA (0.699 mL、4.00 mmol)、続いてフルオロ-N, N, N', N' - 20
テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート (441 mg、1.669 mmol) を3回の分量に分けて2分かけて加えた。得られた澄明な淡黄色～橙色の混合物を30分間攪拌し、次にB1 (442 mg、1.669 mmol) を加えた。得られた混合物を室温にゆっくりと加温し、48時間攪拌した。水性分のワークアップ後、有機残渣をシリカゲルカラムを使用した順相クロマトグラフィーにより、ヘプタン中0-100 % EtOAcで溶出して精製し、AB6-1 (355 mg、0.836 mmol、62.6 % 収率) を提供した。分析法7 ; t_R = 1.24分、 $[M+H]^+ = 425.3$

【0850】

ステップ2. *tert*-ブチル (R) - 3 - (((1S, 2S) - 2 - ((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシル) (メチル) カルバモイル) - 5 - オキソペンタノエート (AB6-2)

ジオキサン：水 (3 : 1、15 mL) 中のAB6-1 (315 mg、0.742 mmol) の溶液に、2, 6-ルチジン (173 μ L、1.484 mmol)、続いて四酸化オスミウム (tBuOH中2.5 %) (186 μ L、0.015 mmol) 及び過ヨウ素酸ナトリウム (635 mg、2.97 mmol) の溶液を加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。水、続いてDCMを加えた。有機層を分離し、水層をDCM (2 $\times$) で抽出した。合わせた有機層を0.1N HCl (2 $\times$)、飽和重炭酸ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮して、AB6-2 (300 mg、0.703 mmol、95 % 収率) を提供した。この粗製材料を精製なしに次のステップに直接回した。分析法7 ; t_R = 1.10分、 $[M+Na]^+ = 449.4$ 。方法5 ; t_R = 1.09分、 $[M+H]^+ = 427.5$

30

40

【0851】

ステップ3. *tert*-ブチル (R) - 4 - (((1S, 2S) - 2 - ((*tert*-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシル) (メチル) アミノ) - 3 - (シアノメチル) - 4 - オキソブタノエート (AB6-3)

トルエン (4 mL) 中のAB6-2 (255 mg、0.598 mmol) の溶液に、(アミノオキシ) ジフェニルホスフィンオキシド (174 mg、0.747 mmol)、続いて重炭酸ナトリウム (151 mg、1.793 mmol) を加え、得られた混合物を室温で2時間攪拌した。次にこの反応混合物を85 °Cに加熱し、この温度で攪拌した。4時間攪拌した後、更なる各当量の(アミノオキシ) ジフェニルホスフィンオキシド及び重炭酸

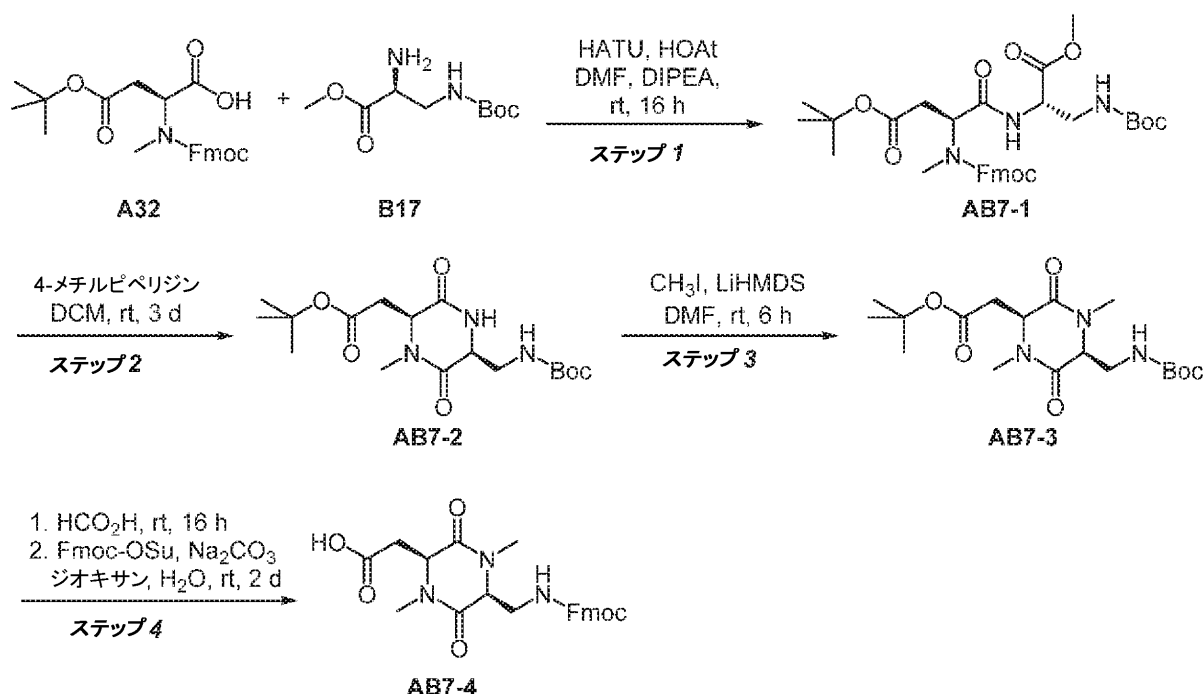
50

ナトリウムを加え、攪拌を 85℃で一晩継続した。次に反応混合物を室温になるまで放冷し、EtOAc 及び飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈した。有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して濃縮した。この粗製生成物をシリカカラムを使用した順相クロマトグラフィーにより精製して、AB6-3 (168 mg、0.397 mmol、66% 収率) を提供した。分析法 7; $t_R = 1.11$ 分、 $[M + Na]^+ = 446.2$ 。方法 5; $t_R = 1.12$ 分、 $[M + Na]^+ = 446.2$ 。

【0852】

実施例 6.5: 2-((2S, 5S)-5-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)メチル)-1,4-ジメチル-3,6-ジオキソピペラジン-2-イル)酢酸 (AB7-4) の合成

【化88】



ステップ 1. (S)-tert-ブチル 3-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)-4-(((S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-1-メトキシ-1-オキソプロパン-2-イル)アミノ)-4-オキソブタノエート (AB7-1)

DMF (11 mL) に溶解させた A32 (0.97 g、2.29 mmol) 及び HOAt (0.03 g、0.23 mmol) に HATU (0.87 g、2.29 mmol) 及び DIEA (2 mL) を加え、得られた溶液を 5 分間攪拌した。次に B17 (0.58 g、2.29 mmol) を加えた。この反応混合物を 16 時間攪拌し、次に 0.1 M HCl と EtOAc とに分配した。有機層を 10% LiCl (3×) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、真空下で濃縮して、Ab7-1 を白色の固体として提供し、これを精製なしに次のステップに回した。

分析法 1; $t_R = 1.75$ 分、 $[M + H]^+ = 626.0$

【0853】

ステップ 2. tert-ブチル 2-((2S, 5S)-5-(((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-1-メチル-3,6-ジオキソピペラジン-2-イル)アセテート (AB7-2)

AB7-1 (1.4 g、2.29 mmol) を DCM (18 mL) に懸濁し、4-メチルピペリジン (4.5 mL) をゆっくりと加えた。溶液が澄明になり、黄色に変わり、これ

を室温で3日間攪拌した。この溶液を真空下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ SiO_2 、ヘプタン／ EtOAc 、80%－100% EtOAc で溶出）により精製した。100% EtOAc 中0.25の R_f の材料を回収して（TLC染色：リンモリブデン酸）、201mg（24%）の所望のシス異性体AB7-2を無色の固体として入手した。 $^1\text{H NMR}$ （400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 8.20－8.12（m, 1H）, 6.84（d, $J=6.1\text{ Hz}$, 1H）, 4.23－4.14（m, 1H）, 3.88（s, 1H）, 3.31（m, 2H）, 3.28－3.18（m, 1H）, 1.99（s, 3H）, 1.41（s, 9H）, 1.38（s, 9H）。

【0854】

ステップ3. *tert*-ブチル2-（（2*S*, 5*S*）-5-（（（*tert*-ブトキシカルボニル）アミノ）メチル）-1, 4-ジメチル-3, 6-ジオキソピペラジン-2-イル）アセテート（AB7-3）

DMF （4.2mL）及び THF （0.4mL）に溶解させたラクタムAB7-2（170mg、0.46mmol）に、 MeI （65mg、0.46mmol）、続いて LiHMDS （77mg、0.458mmol）を加えた。得られた混合物を室温で6時間攪拌し、次に水及び EtOAc でクエンチした。有機層を10% LiCl （2×）で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（ヘプタン／ EtOAc 、90－100% EtOAc で溶出）によって精製することにより、AB7-3を黄色の油として提供した（155mg、88%）。

【0855】

ステップ4. 2-（（2*S*, 5*S*）-5-（（（（9*H*-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ）メチル）-1, 4-ジメチル-3, 6-ジオキソピペラジン-2-イル）酢酸（AB7-4）

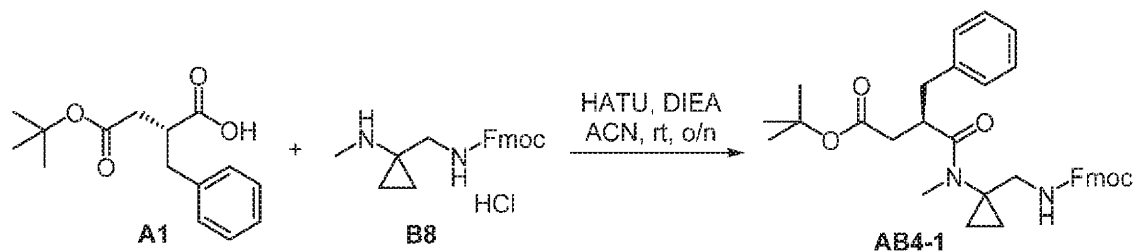
AB7-3（140mg、0.36mmol）を5.5mLのギ酸中において室温で16時間攪拌した。この反応混合物を真空下で濃縮し、次に水に取り、凍結乾燥した。入手された材料を7.2mLジオキサランに懸濁し、 Na_2CO_3 （1M、1.8mL）を加えた。得られた溶液を0℃に冷却し、 Fmoc-Osu （121mg、0.36mmol、1.8mLジオキサラン中）を加えた。この溶液を2日間攪拌した後、1M HCl （5mL）を加え、有機揮発物を真空下で除去した。入手された残渣を SiO_2 でのカラムクロマトグラフィー（ DCM/MeOH （0→30% MeOH ）で溶出）により精製して、AB7-4を無色の固体として提供した（84mg、52%）。分析法1； $t_R=1.14$ 分、 $[\text{M}+\text{H}]^+=452.0$

$^1\text{H NMR}$ （400MHz, $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 7.88（d, $J=7.5\text{ Hz}$, 2H）, 7.78－7.60（m, 3H）, 7.41（t, $J=7.4\text{ Hz}$, 2H）, 7.32（t, $J=6.9\text{ Hz}$, 2H）, 4.37－4.15（m, 4H）, 4.01（s, 1H）, 3.66－3.53（m, 1H）, 3.43－3.34（m, 1H）, 2.85（s, 2H）, 2.82（s, 3H）。

【0856】

実施例6.6：*tert*-ブチル（*R*）-4-（（1-（（（（9*H*-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）-（メチル）アミノ）-3-ベンジル-4-オキソブタノエート（AB4-1）の合成

【化89】



10

20

30

40

50

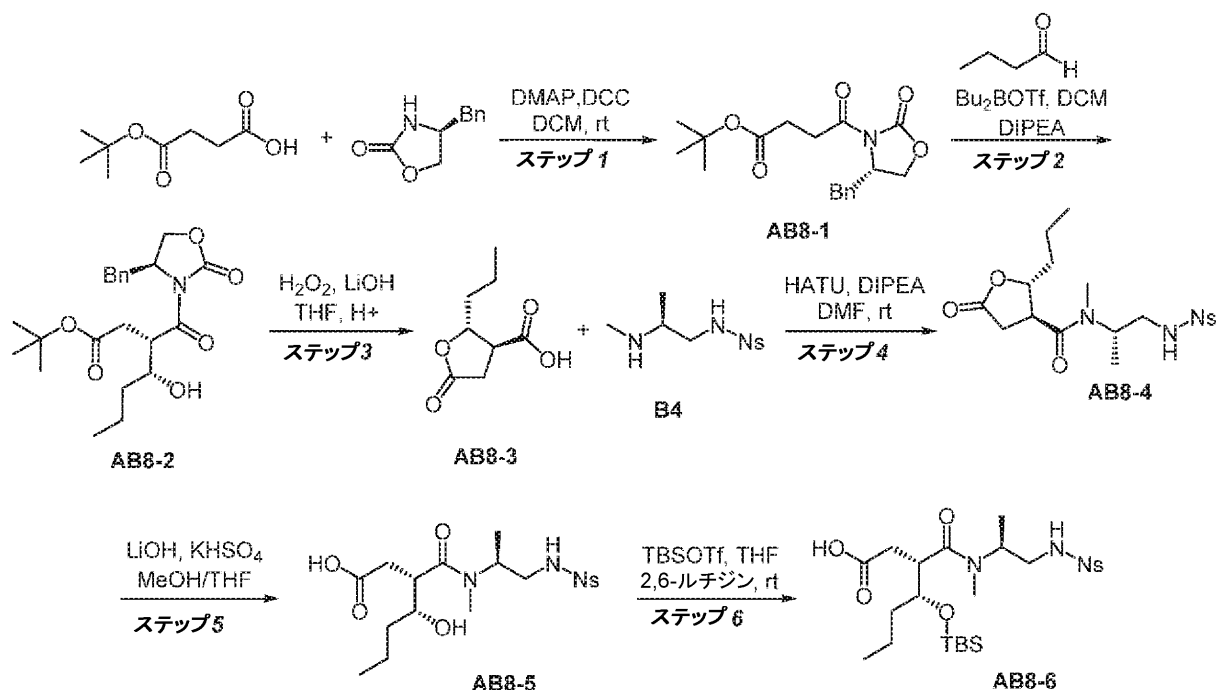
B 8 (794 mg、2.21 mmol)、A 1 (585 mg、2.21 mmol)、H A T U (1.01 g、2.66 mmol) 及び H O A t (512 mg、3.76 mmol) が入ったフラスコに、A C N (15 mL)、続いて D I P E A (1.24 mL、7.08 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮乾固し、粗製材料をシリカゲルでのフラッシュカラム (E t O A c / ヘプタン、0-30% で溶出) により精製して、純粋画分の減圧下での濃縮後に A B 4-1 を得た (863 mg、65% 収率)。分析法 1; $t_R = 1.87$ 分; $[M+H]^+ = 569.3$

【0857】

実施例 6. 7: (3S, 4R)-4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ-3-(メチル((S)-1-((4-ニトロフェニル)スルホンアミド)-プロパン-2-イル)カルバモイル)ヘプタン酸 (A B 8-6) の合成

10

【化90】



20

30

ステップ 1. (S)-tert-ブチル 4-(4-ベンジル-2-オキソオキサゾリジン-3-イル)-4-オキソブタノエート (A B 8-1)

4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブタン酸 (1 g、5.74 mmol) 及び (S)-4-ベンジルオキサゾリジン-2-オン (1.32 g、7.46 mmol) から出発して、実施例 4. 4、ステップ 1 についての手順のとおり A B 8-1 (1.2 g、63%) を調製した。分析法 5; $t_R = 1.08$ 分; M S $[M+N a]^+ = 356.1$

【0858】

ステップ 2. (3S, 4R)-tert-ブチル 3-((S)-4-ベンジル-2-オキサゾリジン-3-カルボニル)-4-ヒドロキシヘプタノエート (A B 8-2)

40

-78℃に冷却した A B 8-1 (500 mg、1.50 mmol) 及び D C M (8 mL) が入ったフラスコにトリフルオロメタンスルホン酸ジブチルボリル (D C M 中 1 M、1.65 mL、1.65 mmol) の溶液を滴下して加え、得られた混合物を -78℃で 30 分間攪拌した。次に D I P E A (0.31 mL、1.80 mmol) を滴下して加え、更に 45 分間攪拌した。1.5 mL D C M 中のブチルアルデヒド (151 mg、2.10 mmol) の溶液を滴下して加え、-78℃で 3 時間攪拌し、次に -15℃に加温した。反応を水でクエンチし、次に室温で攪拌して、二相性の層を得た。有機相を濃縮し、シリカゲルカラムを使用した順相カラムクロマトグラフィー (D C M / E t O A c で溶出) により精製して、A B 8-2 (319 mg、53% 収率) を得た。分析法 5; $t_R = 1.14$ 分; $[M+N a]^+ = 428.3$

50

【0859】

ステップ3. (2R, 3S) - 5 - オキソ - 2 - プロピルテトラヒドロフラン - 3 - カルボン酸 (AB8-3)

氷浴で冷却したTHF (6 mL) 中のAB8-2 (219 mg、0.54 mmol) が入ったフラスコにH₂O₂ (35%水溶液、0.19 mL、2.16 mmol) 及びLiOH (0.5 M、2.2 mL、1.08 mmol) の溶液を加え、得られた混合物を氷浴中で1.5時間攪拌した。次に亜硫酸ナトリウム (0.8 M、4.05 mL、3.24 mmol) の溶液を加え、反応混合物を室温に加温し、30分間攪拌し、次に濃縮して過剰なTHFを除去することにより、大部分が水性の混合物を得た。少量の飽和重炭酸ナトリウム溶液を加え、この混合物をDCMで2回洗浄した。得られた水性部分を回収し、pHを4 N HClでpH約2に調整した。この混合物をEtOAcで2回抽出し、合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮して、AB8-3を固体として得た (76 mg、82%収率)。

10

【0860】

ステップ4. (2R, 3S) - N - メチル - N - ((S) - 1 - (4 - ニトロフェニルスルホンアミド) プロパン - 2 - イル) - 5 - オキソ - 2 - プロピルテトラヒドロフラン - 3 - カルボキサミド (AB8-4)

AB8-3 (76 mg、0.44 mmol) 及びB4 (121 mg、0.44 mmol) から出発して、実施例6.5、ステップ1に用いた手順のとおりAB8-4 (117 mg、62%) を調製した。分析法5; t_R = 0.90分; [M+H]⁺ = 428.2

20

【0861】

ステップ5. (3S, 4R) - 4 - ヒドロキシ - 3 - (メチル ((S) - 1 - (4 - ニトロフェニルスルホンアミド) プロパン - 2 - イル) カルバモイル) ヘプタン酸 (AB8-5)

室温でTHF (1.5 mL) 及びMeOH (0.5 mL) 中のAB8-4 (117 mg、0.27 mmol) が入ったフラスコにLiOH溶液 (0.93 mL、0.47 mmol) を加え、得られた混合物を50℃に一晩加熱した。この反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。粗製材料を水に取り、pHを1 NのKHSO₄溶液で3~4のpHに調整した。次にこの混合物をフリーズドライして、AB8-5を粗製粉末として得た。この材料を精製なしに次のステップに持ち越した (122 mg、定量的収率を推定)。分析法7; t_R = 0.77分; [M+H]⁺ = 446.2

30

【0862】

ステップ6. (3S, 4R) - 4 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) - 3 - (メチル ((S) - 1 - (4 - ニトロフェニルスルホンアミド) プロパン - 2 - イル) - カルバモイル) ヘプタン酸 (AB8-6)

氷浴で冷却したTHF (3 mL) 中のAB8-5 (122 mg、0.27 mmol) が入ったフラスコに、2, 6 - エルチジン (0.16 mL、1.37 mmol)、続いてTBSOTf (0.22 mL、0.96 mmol) を加え、得られた混合物を室温に加温し、1.5時間攪拌した。次にMeOHを加え、この反応混合物を30分間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。次に入手された残渣をACNに取り、水中10%クエン酸水溶液で1時間処理した。次にEtOAcを加え、水相を更なるEtOAcで抽出した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗製生成物を得た。この材料を前のバッチと合わせ、逆相フラッシュC18カラム (水/ACNで溶出、中性) により精製して、AB8-6 (166 mg、81%収率) を得た。分析法7; t_R = 1.25分; [M+H]⁺ = 560.1

40

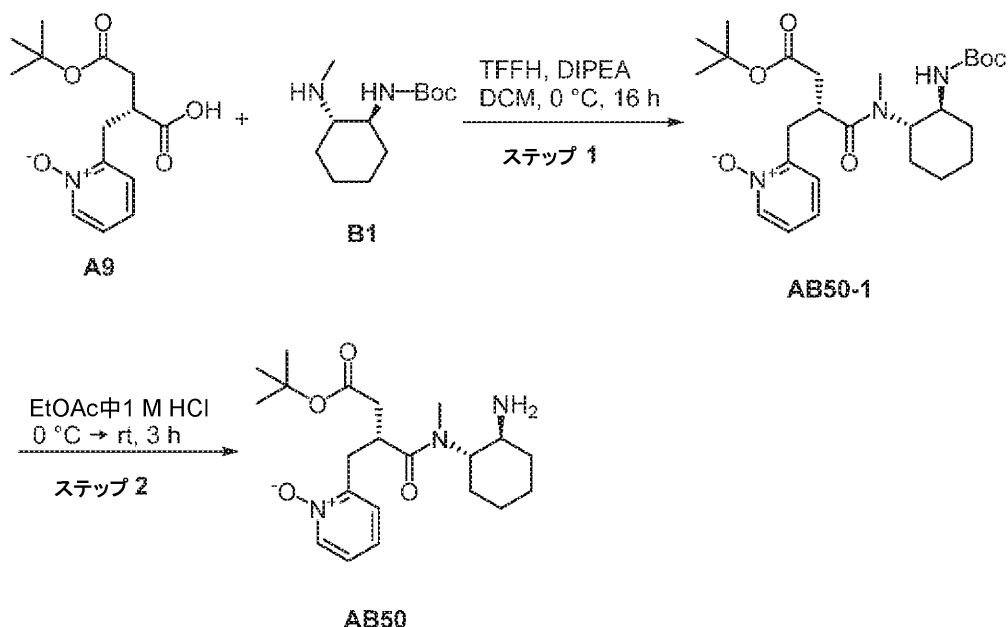
【0863】

実施例7: ビルディングブロックAB

実施例7.1: tert-ブチル(R) - 3 - ((ピリジノキシド - 2 - イル) メチル) - 4 - (((1S, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシル) (メチル) - アミノ) - 4 - オキソブタノエート (AB50) の合成

50

【化 9 1】



10

ステップ 1. tert-ブチル (R) - 3 - ((ピリジノキシド - 2 - イル) メチル) - 4 - (((1S, 2S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) - シクロヘキシル) - (メチル) アミノ) - 4 - オキソブタノエート (AB50-1)

20

DCM (200 mL) 中の中間体 A9 (560 mg、1.79 mmol) の溶液に DIPEA (0.94 mL、5.37 mmol) 及び TFFH (709 mg、2.685 mmol) を 0 °C で加え、得られた混合物を 30 分間攪拌した。中間体 B1 (474 mg、1.79 mmol) を加えた。得られた混合物をゆっくりと室温に加温し、次に室温で一晩攪拌した。この反応混合物を 20 mL の DCM になるまで濃縮し、次に EtOAc (200 mL) で希釈した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (3 × 200 mL)、水、及びブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、ろ過し、真空濃縮した。この粗製生成物を ISCO 40 g シリカゲルカラムを使用した順相クロマトグラフィーによって 0 - 50 % EtOAc / ヘプタンで溶出して精製することにより、AB50-1 (778 mg、88 %)

30

を白色の固体として得た。分析法 2 ; t_R = 2.15 分 ; [M + H]⁺ = 492.2 [0864]

ステップ 2. 2 - ((R) - 2 - (((1S, 2S) - 2 - アミノシクロヘキシル) (メチル) カルバモイル) - 4 - (tert-ブトキシ) - 4 - オキソブチル) ピリジン 1 - オキシド (AB50)

EtOAc (1 mL) 中の AB50-1 (778 mg、1.583 mmol) の溶液に EtOAc 中 1 M HCl (15.83 mL、15.83 mmol) を 0 °C で加えた。次にこの反応混合物を室温で 3 時間攪拌し、次に室温で減圧下に濃縮した。入手された残渣を EtOAc で希釈した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、AB50 (281 mg、45.4 %) を与えた。分析法 7 ; t_R = 0.71 分 ; [M + H]⁺ = 392.7

40

[0865]

以下の表 21 のビルディングブロック AB (BB AB) を液相化学による直鎖状五量体化合物の構築に使用した。これらは、表 17 及び表 19 に掲載する単量体ビルディングブロックから、AB50 (実施例 7.1)、AB55 (実施例 7.2)、AB65 及び AB66 (実施例 7.3)、AB70 (実施例 7.4)、AB72 (実施例 7.5)、又は AB70-2 (実施例 7.4、ステップ 1 ~ 2) に用いた手順のとおり調製した。

[0866]

50

【表 1 4 8】

表 21: ビルディングブロック AB- ポリマー結合二量体

BB 番号	構造	化合物名	合成手順/ LCMS
AB 51		tert-ブチル (S)-3-(((1H-ピラゾール-1-イル)メチル)-4-(((1S,2S)-2-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-4-オキソブタノエート	AB50 (実施例 7.1)- A4 及び B1 から出発/ 分析法 5 $t_R = 0.88\text{min}$ $[M+H]^+ = 365.3$
AB 52		tert-ブチル (R)-4-(((1S,2S)-2-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-3-(イソオキサゾール-3-イルメチル)-4-オキソブタノエート	AB50 (実施例 7.1)- A15 及び B1 から出発/ 分析法 5 $t_R = 0.88\text{min}$ $[M+H]^+ = 366.0$
AB 53		tert-ブチル (R)-4-(((2S,3S)-3-アミノブタン-2-イル)(メチル)アミノ)-3-ベンジル-4-オキソブタノエート	AB50 (実施例 7.1)- A1 及び B9 から出発/ 分析法 7 $t_R = 1.27\text{min}$ $[M-tBu]^+ = 293.0$
AB 54		tert-ブチル (R)-4-(((2S,3S)-3-アミノブタン-2-イル)(メチル)アミノ)-4-オキソ-3-(2,3,4-トリフルオロベンジル)ブタノエート	AB50 (実施例 7.1)- A13 及び B9 から出発/ 分析法 5 $t_R = 1.05\text{min}$ $[M+H]^+ = 403.6$

【0 8 6 7】

10

20

30

40

50

【表 1 4 9】

BB 番号	構造	化合物名	合成手順/ LCMS
AB 56		tert-ブチル (R)-4-(((S)-1-アミノプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-3-ベンジル-4-オキソブタノエート	AB55 (実施例 7.2)- A1 及び B4 から出発/ 分析法 5 $t_R = 0.91 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 335.2$
AB 57		tert-ブチル (R)-4-(((S)-1-アミノプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-4-オキソ-3-(2,3,4-トリフルオロベンジル)ブタノエート	AB55 (実施例 7.2)- A13 及び B4 から出発/ 分析法 5 $t_R = 1.01 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 389.3$
AB 58		tert-ブチル (R)-4-(((S)-1-アミノプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-4-オキソ-3-(2,3,5-トリフルオロベンジル)ブタノエート	AB55 (実施例 7.2)- A12 及び B4 から出発/ 分析法 5 $t_R = 1.02 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 389.3$
AB 59		tert-ブチル (R)-4-(((S)-1-アミノプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-4-オキソ-3-(2,3,6-トリフルオロベンジル)ブタノエート	AB55 (実施例 7.2)- A11 及び B4 から出発/ 分析法 5 $t_R = 0.96 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 389.1$

【0 8 6 8】

【表 150】

BB 番号	構造	化合物名	合成手順/ LCMS
AB 60		tert-ブチル (R)-4-(((S)-1-アミノプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-4-オキソ-3-(2,3,5,6-テトラフルオロベンジル)ブタノエート	AB55 (実施例 7.2)- A14 及び B4 から出発/ 分析法 5 $t_R = 0.98 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 407.1$
AB 61		tert-ブチル (R)-4-(((S)-1-アミノプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-3-(3-(ジフルオロメチル)ベンジル)-4-オキソブタノエート	AB55 (実施例 7.2)- A17 及び B4 から出発/ 分析法 5 $t_R = 0.95 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 385.2$
AB 62		tert-ブチル (R)-4-(((S)-1-アミノプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-3-(4-(ジフルオロメチル)ベンジル)-4-オキソブタノエート	AB55 (実施例 7.2)- A18 及び B4 から出発/ 分析法 5 $t_R = 0.95 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 385.3$
AB 63		tert-ブチル (R)-4-(((S)-1-アミノプロパン-2-イル)(メチル)アミノ)-3-(3-(ジフルオロメトキシ)ベンジル)-4-オキソブタノエート	AB55 (実施例 7.2)- A22 及び B4 から出発/ 分析法 5 $t_R = 1.01 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 401.3$

【0869】

10

20

30

40

50

【表 151】

BB 番号	構造	化合物名	合成手順/ LCMS
AB 64		2-((R)-2-(((S)-1-アミノプロパン-2-イル)(メチル)カルバモイル)-4-(tert-ブトキシ)-4-オキソブチル)-5-フルオロピリジン 1-オキシド	AB55 (実施例 7.2)- A8 及び B4 から出発/ 分析法 7 $t_R = 0.59 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 370.3$
AB 67		メチル (R)-4-((2-アミノ-2-メチルプロピル)(メチル)アミノ)-3-ベンジル-4-オキソブタノエート	AB65 及び AB66 (実施例 7.3)- A1 及び B7 から出発/ 分析法 5 $t_R = 0.79 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 306.8$
AB 68		メチル (R)-4-(((1S,2S)-2-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-3-(ビシクロ[1.1.1]ペンタン-1-イルメチル)-4-オキソブタノエート	AB65 及び AB66 (実施例 7.3)- A27 及び B1 から出発/ 分析法 5 $t_R = 1.35 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 465.4$
AB 69		2-((R)-2-(((1S,2S)-2-アミノシクロヘキシル)(メチル)カルバモイル)-4-メトキシ-4-オキソブチル)ピリジン 1-オキシド	AB65 及び AB66 (実施例 7.3)- A9 及び B1 から出発/ 分析法 5 $t_R = 0.54 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 349.9$
AB 71		メチル (R)-4-(((1S,2S)-2-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-3-ベンジル-4-オキソブタノエート	AB70 (実施例 7.4)- A1 及び B1 から出発/ 分析法 5 $t_R = 0.85 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 333.5$

【0870】

10

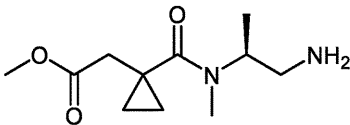
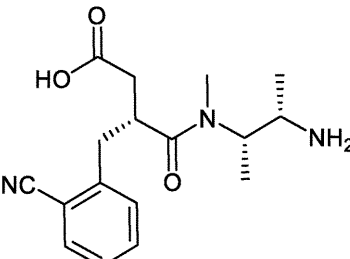
20

30

40

50

【表 152】

BB 番号	構造	化合物名	合成手順/ LCMS
AB 73		メチル (S)-2-(1-((1-アミノプロパン-2-イル)(メチル)カルバモイル)シクロプロピル)アセテート	AB72 (実施例 7.5)- A29 及び B15 から出発/ 分析法 5 $t_R = 0.47 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 229.0$
AB 75		(R)-4-(((2S,3S)-3-アミノブタン-2-イル)(メチル)アミノ)-3-(2-シアノベンジル)-4-オキソブタン酸	AB70-2 (実施例 7.4, ステップ 1-2)- A31 及び B9 から出発/ 分析法 5 $t_R = 0.44 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 317.8$

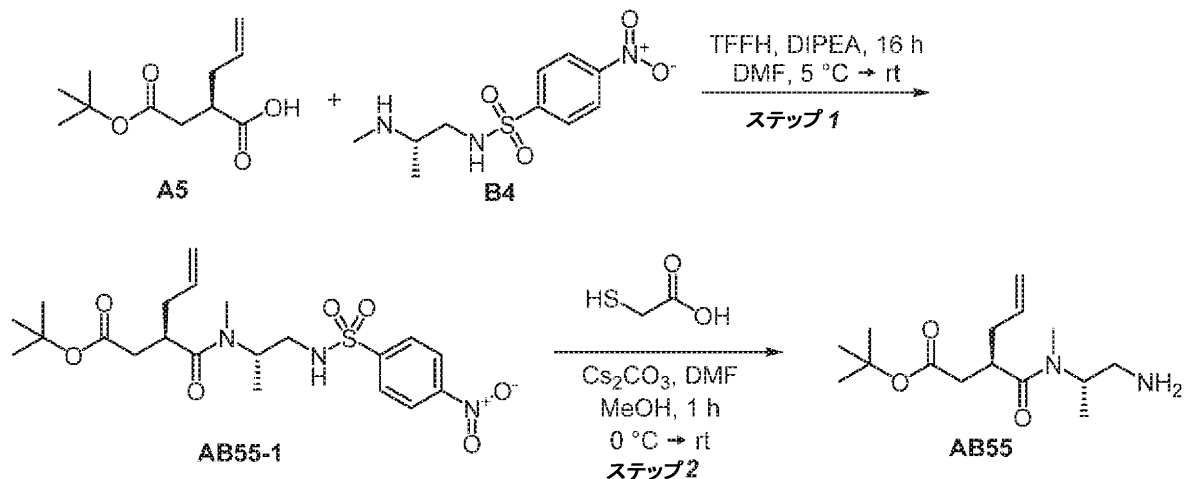
10

【0871】

実施例 7.2: tert-ブチル (R)-3-(((S)-1-アミノプロパン-2-イル)(メチル)カルバモイル)ヘキサ-5-エノエート (AB55) の合成

20

【化92】



30

ステップ1. tert-ブチル (R)-3-((メチル ((S)-1-((4-ニトロフェニル)スルホンアミド)プロパン-2-イル)カルバモイル)ヘキサ-5-エノエート (AB55-1)

DCM (15 mL) 中の (R)-2-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)ペンター-4-エン酸 A5 (332 mg、1.550 mmol) の溶液に DIPEA (0.541 mL、3.10 mmol) 及び TFFH (409 mg、1.550 mmol) を 0 °C で加えた。得られた混合物を溶解するまで 30 分間攪拌し、次に DCM (15 mL) 中の中間体 B4 (320 mg、1.033 mmol) を加えた。氷浴を取り除き、反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に 5 mL DCM に濃縮し、EtOAc (25 mL) で希釈した。有機層を飽和 NaHCO₃ (25 mL)、水 (25 mL)、及びブライン (25 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して、これにより黄色の油を提供した。粗製材料を 80 g シリカゲルカラムを使用した順相クロマトグラフィーによってヘプタン中 0-50% EtOAc で溶出して精製することにより、中間体 AB55-1 (200 mg、39%) を澄明な油として生じさせた。分析法 2; $t_R = 2.44$

40

50

分； $[M-H]^- = 468.4$

【0872】

ステップ2. *tert*-ブチル(R)-3-((S)-1-アミノプロパン-2-イル)(メチル)カルバモイル)ヘキサ-5-エノエート(AB55)

DMF(3mL)及びメタノール(4mL)中のAB55-1(200mg、0.426mmol)の冷撹拌溶液に10℃未満で炭酸セシウム(971mg、2.98mmol)を加え、得られた混合物を15分間撹拌した。2-メルカプト酢酸(0.182mL、2.56mmol)を同じ温度で加え、得られた混合物を室温で1時間撹拌し、次に減圧下で濃縮した。入手された残渣を水(30mL)に溶解させて、水相をジクロロメタン(2×20mL)で抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム水溶液(30mL)及びブライン溶液(20mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空下で濃縮して、粗製AB55(121mg、100%)を黄色の油として得た。分析法4； $t_R = 0.94$ 分； $[M+H]^+ = 285.3$ 。この粗製材料を精製なしに次のステップに持ち越した。

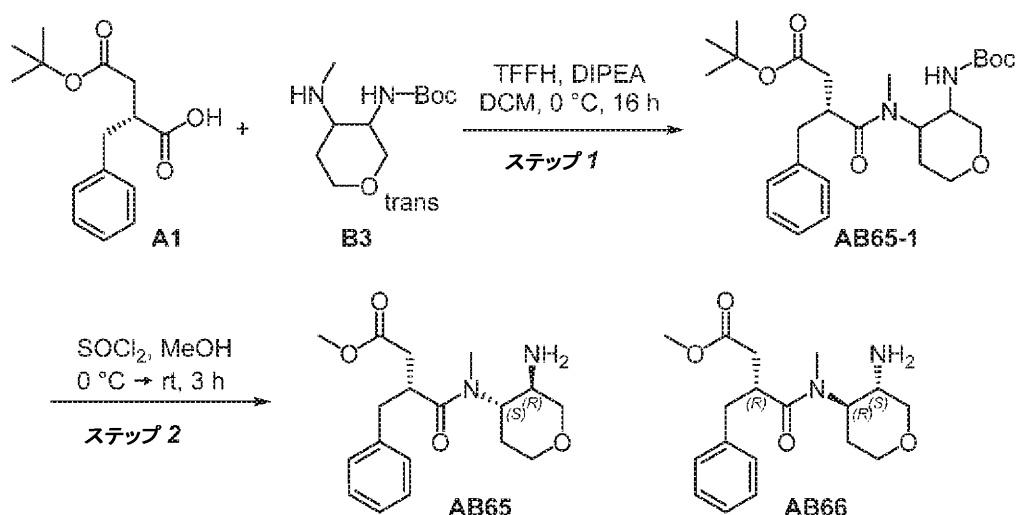
10

【0873】

実施例7.3：メチル(R)-4-((3R,4S)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)(メチル)アミノ)-3-ベンジル-4-オキソブタノエート(AB65)及びメチル(R)-4-((3S,4R)-3-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)(メチル)アミノ)-3-ベンジル-4-オキソブタノエート(AB65及びAB66)の合成

20

【化93】



30

ステップ1. *tert*-ブチル(3R)-3-ベンジル-4-((3-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)(メチル)アミノ)-4-オキソブタノエート(AB65-1)

DCM(15mL)中のA1(252mg、0.955mmol)の溶液にDIPEA(0.501mL、2.87mmol)及びTFFH(124mg、1.051mmol)を0℃で加えた。得られた混合物を30分間撹拌し、次にB3(220mg、0.955mmol)を加えた。得られた混合物をゆっくりと室温に加温し、室温で一晩撹拌し、次に2mL DCMになるまで濃縮し、EtOAc(20mL)で希釈した。有機層を飽和NaHCO₃水溶液(3×20mL)、水、及びブラインで洗浄し、次に乾燥させ(Na₂SO₄)、ろ過し、真空濃縮した。この粗製油をISCO 40gシリカゲルカラムを使用した順相クロマトグラフィーによって0-50% EtOAc/ヘプタンで溶出して精製することにより、AB65-1(330mg、73%)を白色の固体として得た。分析法7； $t_R = 1.17$ 分； $[M+H]^+ = 477.5$

40

【0874】

50

ステップ 2. メチル (R) - 4 - (((3 R, 4 S) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - ベンジル - 4 - オキソブタノエート (A B 6 5) 及びメチル (R) - 4 - (((3 S, 4 R) - 3 - アミノテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) (メチル) アミノ) - 3 - ベンジル - 4 - オキソブタノエート (A B 6 5 及び A B 6 6)

無水 MeOH (4 mL) 中の A B 6 5 - 1 (320 mg、0.671 mmol) の溶液に塩化チオニル (0.2 mL、2.8 mmol) を 0 °C で加えた。この反応混合物を室温で 16 時間攪拌し、次に室温で減圧下に濃縮した。トルエンを加え、得られた混合物を室温で濃縮した。入手された残渣を乾燥させて、A B 6 5 及び A B 6 6 のジアステレオマー混合物 (250 mg) を与えた。分析法 5 ; 2 つのピークを示した $t_R = 0.88$ 分及び $t_R = 0.91$ 分、 $[M+H]^+ = 335.2$ 。この混合物を SFC (超臨界流体クロマトグラフィー; カラム: Lux Cellulose-4 30 × 250 mm) により、5 - 55 % メタノールを共溶媒として CO₂ (80 g/分) によって溶出して分離することにより、A B 6 5 (90 mg、LCMS 法 5、 $t_R = 0.69$ 分、 $[M+H]^+ = 335.2$) 及び A B 6 6 (90 mg、LCMS 法 5、 $t_R = 0.73$ 分、 $[M+H]^+ = 335.1$) を得た。

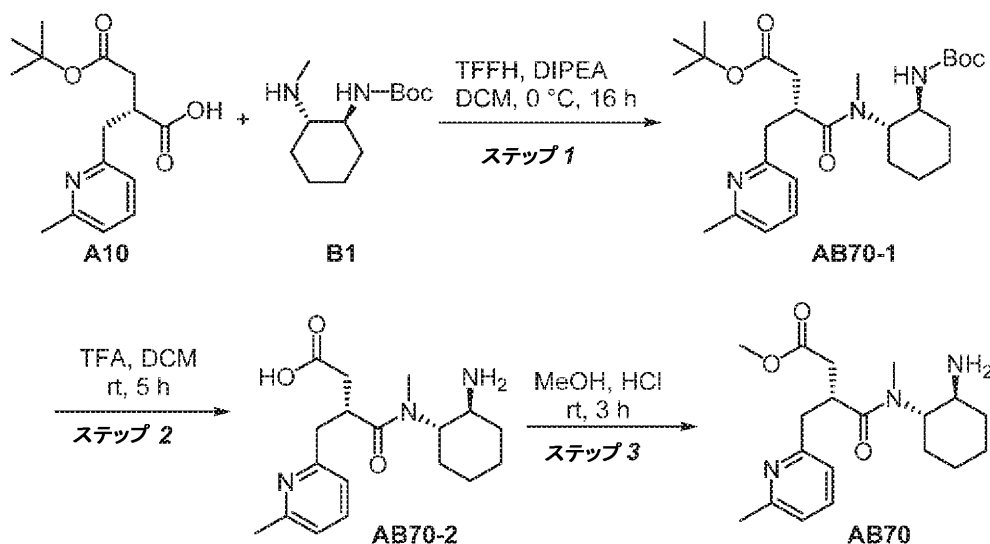
10

【0875】

実施例 7. 4 : メチル (R) - 4 - (((1 S, 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシル) (メチル) アミノ) - 3 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 4 - オキソブタノエート (A B 7 0) の合成

20

【化 9 4】



30

ステップ 1. tert-ブチル tert-ブチル (R) - 4 - (((1 S, 2 S) - 2 - ((tert-ブトキシカルボニル) アミノ) シクロヘキシル) (メチル) アミノ) - 3 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 4 - オキソブタノエート (A B 7 0 - 1)

40

B 1 (450 mg、1.97 mmol) 及び A 1 0 (550 mg、1.97 mmol) から出発して、実施例 7. 3、ステップ 1 にある手順のとおり A B 7 0 - 1 (197 mg、20.4 %) を調製した。分析法 5 ; $t_R = 1.20$ 分 ; $[M+H]^+ = 490.4$

【0876】

ステップ 2. (R) - 4 - (((1 S, 2 S) - 2 - アミノシクロヘキシル) (メチル) アミノ) - 3 - ((6 - メチルピリジン - 2 - イル) メチル) - 4 - オキソブタン酸トリフルオロ酢酸塩 (A B 7 0 - 2)

室温で DCM (10 mL) 中 20 % TFA 中の A B 7 0 - 1 (197 mg、0.402 mmol) を 5 時間攪拌し、次に反応混合物を真空濃縮した。この粗製油を DCM (10 mL)

50

L)に取り、再び濃縮した。これを新鮮なDCM(2×10mL)で繰り返して、AB70-2(TFA塩、226mg、100%)を白色の固体として生じさせた。分析法5； $t_R=0.54$ 分； $[M+H]^+=334.2$

【0877】

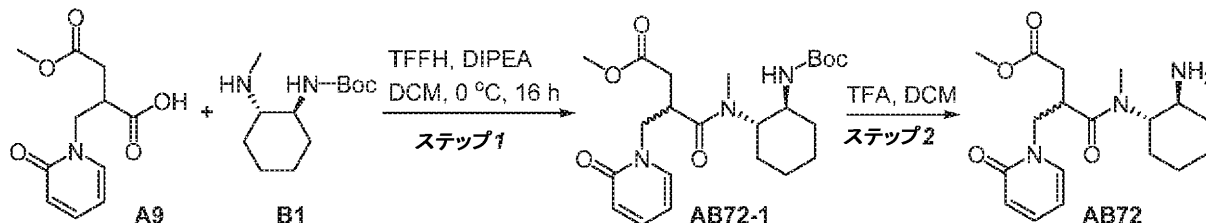
ステップ3. メチル(R)-4-(((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-3-((6-メチルピリジン-2-イル)メチル)-4-オキソブタノエート(AB70)

無水MeOH(8mL)中のAB70-2(225mg、0.4mmol)の溶液にジオキサン中4M HCl(2mL、8.00mmol)を加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、次に減圧下で濃縮した。入手された残渣をEtOAcとNaHCO₃(水溶液)とに分配し、水層をEtOAcで抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して、AB70(139mg、100%)を与えた。分析法7； $t_R=0.43$ 分； $[M+H]^+=348.2$

【0878】

実施例7. 5: メチル4-(((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-4-オキソ-3-((2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル)ブタノエート(AB72)の合成

【化95】



ステップ1. メチル4-(((1S, 2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)(メチル)アミノ)-4-オキソ-3-((2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル)ブタノエートAB72-1

B1(419mg、1.84mmol)及びA9(439mg、1.84mmol)から出発して、実施例7. 3、ステップ1にある手順のとおりAB72-1を調製することにより、2つのジアステレオマーの混合物を与えた。ワークアップ後、粗製材料をシリカゲルカラムを使用した順相クロマトグラフィーにより10%DCM/MeOHで溶出して精製することにより、純粋画分の減圧下での濃縮後にAB72-1をジアステレオマーのうち的一方として得た(96mg、12%収率)。分析法5； $t_R=0.86$ 分； $[M+H]^+=450.3$

【0879】

残りの画分をプールし、シリカゲルカラムを使用した順相クロマトグラフィーにより10%DCM/ACNで溶出して精製することにより、純粋画分の減圧濃縮後に他方のジアステレオマーを得た(117mg、14%収率)。分析法5； $t_R=0.88$ 分； $[M+H]^+=450.3$

【0880】

ステップ2. メチル4-(((1S, 2S)-2-アミノシクロヘキシル)(メチル)アミノ)-4-オキソ-3-((2-オキソピリジン-1(2H)-イル)メチル)ブタノエート(AB72)

AB72-1(96mg、0.21mmol)から出発して、実施例7. 4、ステップ2にある手順のとおりAB72(99mg、定量的収率を推定)を調製した。この材料を精製なしに次のステップに持ち越した。分析法5； $t_R=0.59$ 分； $[M+H]^+=349.9$

【0881】

10

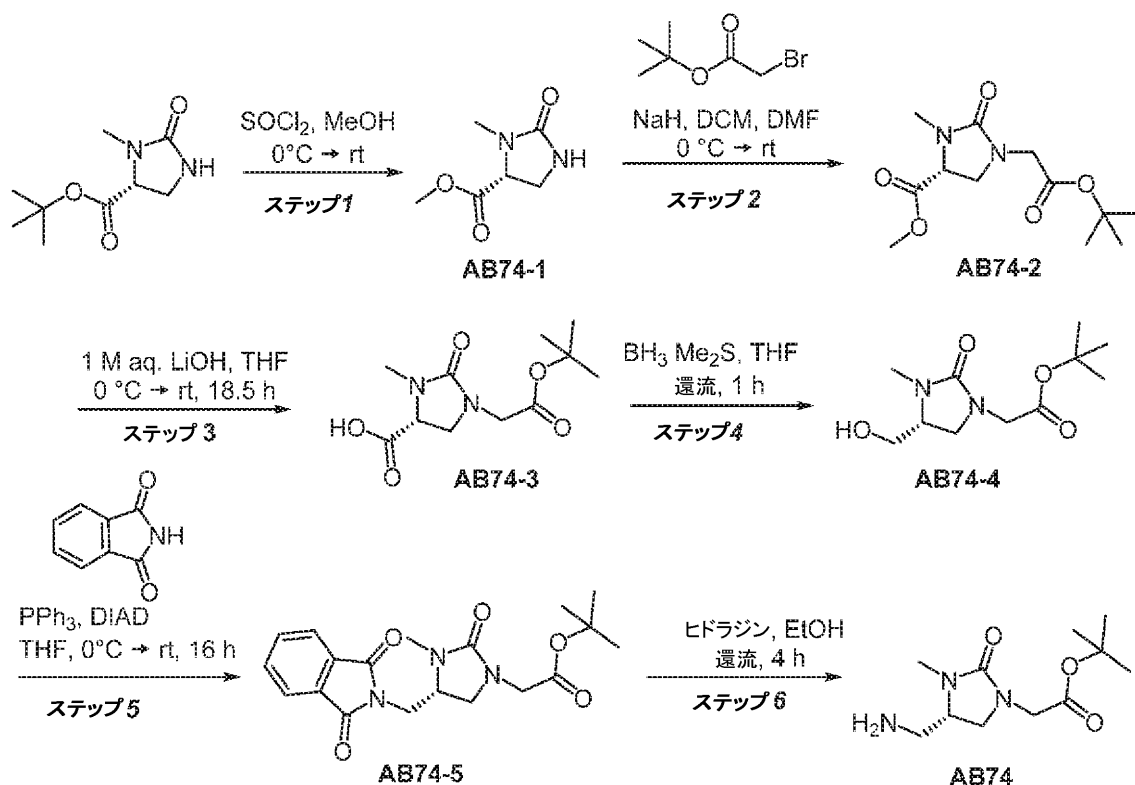
20

30

40

50

実施例 7. 6 : *tert*-ブチル (S)-2-(4-(アミノメチル)-3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) アセテート (AB74) の合成
【化 9 6】



10

20

ステップ 1. (R)-メチル 3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボキシレート (AB74-1)

0℃で MeOH (30 mL) 中の (R)-*tert*-ブチル 3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボキシレート (800 mg、4.00 mmol) の溶液に、塩化チオニル (0.875 mL、11.99 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を 0℃で 3 時間、次に室温で 16 時間攪拌し、加熱浴なしに濃縮し、減圧下で乾燥させて、AB74-1 (650 mg、98%) を得た。¹H NMR (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 4.24–4.27 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.61–3.65 (m, 1H), 3.33–3.38 (m, 1H), 2.86 (s, 3H).

30

【0882】

ステップ 2. (R)-メチル 1-(2-(*tert*-ブトキシ)-2-オキソエチル)-3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボキシレート (AB74-2)

CH₂Cl₂/DMF (5:1) (24 mL) 中の AB74-1 の溶液に Cs₂CO₃ (9.98 mmol、3.26 g) を加えた。この反応混合物を室温で 20 分間攪拌し、次に 2-ブromo-*tert*-ブチルアセテート (1.951 g、10.00 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 24 時間攪拌し、次に EtOAc (100 mL) で希釈した。有機相を 10% クエン酸 (20 mL)、5% NaHCO₃ 水溶液 (2×20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮した。この粗製生成物をシリカゲル (100–200 メッシュ) カラムを使用した順相クロマトグラフィーでヘプタン中 5–35% 酢酸エチルを溶媒として溶出して精製することにより、AB74-2 (1.06 g、78%) を濃厚な油として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.12–4.16 (m, 1H), 4.02–3.98 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.80 (s, 3H), 3.76–3.78 (m, 1H), 3.74–3.78 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.44–3.49 (m, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

40

50

【0883】

ステップ3. (R)-1-(2-(tert-ブトキシ)-2-オキソエチル)-3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-4-カルボン酸 (AB74-3)

THF (40 mL) 中の AB74-2 (1060 mg、3.89 mmol) の溶液に、水中の 1.0 N LiOH (6.0 mL、6.0 mmol) を加え、得られた溶液を 0℃で 30 分間攪拌し、次に室温にゆっくりと加温し、室温で 18 時間攪拌した。反応の進行を LCMS によってモニタした。この反応混合物を 0℃に冷却し、1.0 N HCl (6.0 mL) で pH 7 に中和し、真空中で濃縮乾固した。入手された残渣を EtOAc (60 mL) と水 (10 mL) とに分配した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して AB74-3 (916 mg、91%) を得て、これを精製なしに次のステップに持ち越した。分析法 7; t_R=0.61 分; [M-H]⁻=257.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 4.12-4.16 (m, 1H), 3.94-3.98 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.78-3.82 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.76-3.78 (m, 1H), 3.54-3.57 (m, 1H), 2.92 (s, 3H), 1.47 (s, 9H).

10

【0884】

ステップ4. (R)-tert-ブチル 2-(4-(ヒドロキシメチル)-3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) アセテート (AB74-4)

窒素雰囲気下にある室温で THF (50 mL) 中の AB74-3 (910 mg、3.52 mmol) の攪拌溶液に BH₃・DMS 錯体 (0.502 mL、5.29 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を還流させながら 1 時間加熱した。反応の進行を LCMS によってモニタした。室温に冷却した後、反応混合物を減圧下で濃縮した。入手された残渣を、CH₂Cl₂ (160 mL)、NaHCO₃ 水溶液 (10 mL)、及びブライン (10 mL) の混合物に溶解させた。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して AB74-4 (700 mg、81%) を得て、これを精製なしに次のステップに持ち越した。分析法 16; t_R=0.87 分; [M-tBu]⁺=189.1. ¹H NMR (400 MHz, CD₃OD): δ ppm 3.94-3.98 (m, 2H), 3.61-3.70 (m, 2H), 3.52-3.60 (m, 3H), 2.90 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

20

【0885】

ステップ5. (S)-tert-ブチル 2-(4-((1,3-ジオキソイソインドリン-2-イル)メチル)-3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル) アセテート (AB74-5)

窒素雰囲気下にある THF (20 mL) 中の AB74-4 (700 mg、2.87 mmol)、フタルイミド (506 mg、3.44 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (902 mg、3.44 mmol) の攪拌溶液に DIAD (0.641 mL、3.30 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物をゆっくりと室温に加温し、室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を LCMS によってモニタした。この反応混合物を減圧下で濃縮し、入手された残渣を CH₂Cl₂ (100 mL) 及び水 (20 mL) の混合物に溶解させた。これらの 2 層を分離させて、CH₂Cl₂ 層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮した。この粗製生成物をシリカゲル (100-200 メッシュ) カラムを使用した順相クロマトグラフィーでヘプタン中 5-30% 酢酸エチルを溶媒として溶出して精製することにより、AB74-5 (600 mg、56.1%) を得た。分析法 7; t_R=0.87 分; [M-tBu]⁺=318.2; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.86-7.90 (d, J=6.2 Hz, 2H), 7.74-7.78 (d, J=6.2 Hz, 2H), 3.88-3.92 (m, 1H), 3.94-3.90 (d, J=10.4 Hz, 2H), 3.72-3.76 (d, J=10.4 Hz, 2H), 3.33-3.36 (t, J=8.8 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 1.45 (s, 9H).

30

40

【0886】

50

ステップ6. (S)-tert-ブチル 2-(4-(アミノメチル)-3-メチル-2-オキソイミダゾリジン-1-イル)アセテート、2,3-ジヒドロフタラジン-1,4-ジオン (AB74)

エタノール (40 mL) 中の AB74-5 (550 mg、1.473 mmol) の十分な攪拌下にある溶液にヒドラジン (0.462 mL、14.73 mmol) を加えた。この反応混合物を還流させながら4時間加熱し、次に冷却した。形成された固体をろ過し、エタノール (10 mL) で洗浄した。ろ液を合わせ、減圧下で濃縮した。入手された残渣を CH₂Cl₂ (100 mL) 及び飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) の混合物に溶解させた。これらの2層を分離させて、CH₂Cl₂ 層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して AB74 (360 mg、80%) を得て、これを精製なしに次のステップに持ち越した。分析法7; t_R=0.45分; [M+H]⁺=244.3; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ ppm 7.40-8.00 (bs, 1H), 6.74-7.00 (bs, 1H), 3.90-3.94 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.78-3.82 (d, J=10.4 Hz, 1H), 3.50-3.54 (m, 2H), 3.30-3.34 (m, 1H), 2.94-2.99 (m, 1H), 2.80-2.86 (m, 1H), 2.80 (s, 3H), 1.46 (s, 9H).

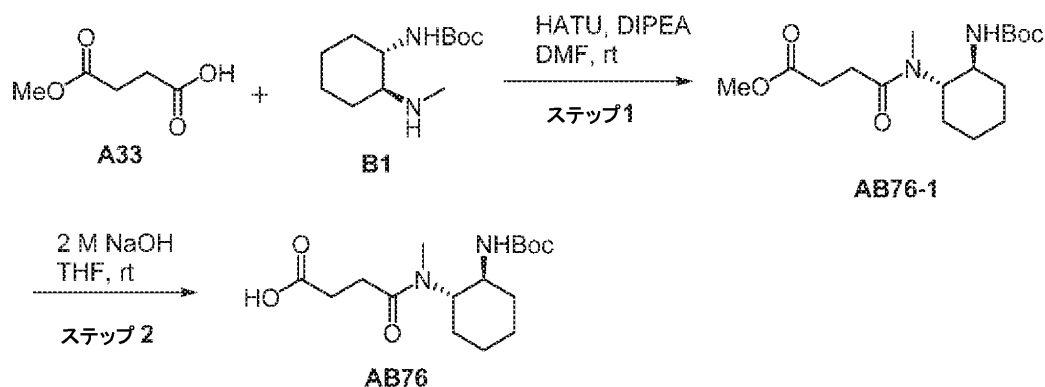
10

【0887】

実施例7.7: 4-(((1S,2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)(メチル)アミノ)-4-オキソブタン酸 (AB76) の合成

20

【化97】



30

ステップ1. メチル 4-(((1S,2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)(メチル)アミノ)-4-オキソブタノエート (AB76-1)

磁気攪拌子を備えた丸底フラスコ内にある DMF (5.7 mL) 中の A33 (374 mg、2.83 mmol) に、DIPEA (1.48 mL、8.50 mmol) をシリンジで一度に全量加えた。次に HATU (1.08 g、2.83 mmol) を一度に全量加えた。5分後、中間体 B1 (750 mg、2.83 mmol) を一度に全量加え、得られた混合物を N₂ 雰囲気下に室温で一晩攪拌させておいた。次にこの反応混合物を EtOAc (75 mL) で希釈し、1 N HCl (50 mL)、1 M NaOH (50 mL)、H₂O (50 mL)、及びブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、真空濃縮することにより、AB76-1 を粗製の橙色の油として提供し、これを精製なしに次のステップに回した。分析法5; t_R=0.89分; [M-H]⁻=341.3

40

【0888】

ステップ2. 4-(((1S,2S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)シクロヘキシル)(メチル)アミノ)-4-オキソブタン酸 (AB76)

室温で磁気攪拌子を備えた丸底フラスコ内にある THF (7.1 mL) 中の中間体 AB76-1 (970 mg、2.83 mmol) に、2 M NaOH (2.8 mL、5.67 mmol) をシリンジで一度に全量加え、得られた混合物を N₂ 雰囲気下に室温で一晩攪拌

50

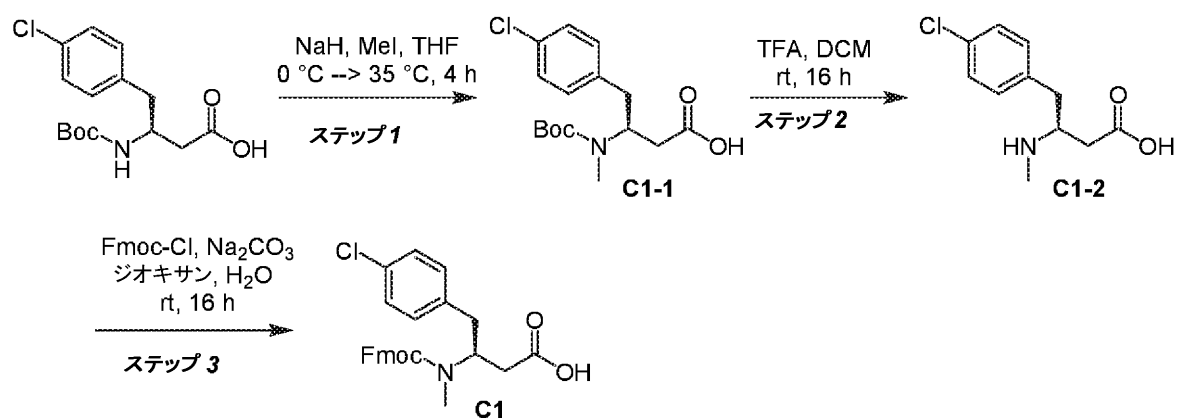
させておいた。次にこの反応混合物を EtOAc (50 mL) で希釈し、1 N NaOH (50 mL) で洗浄した。有機層を廃棄し、水層を 1 N HCl (75 mL) で希釈し、EtOAc (2 × 100 mL) で抽出した。この有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、混濁した淡黄色の油を提供した。この粗製油を EtOAc (100 mL) に取り、飽和 NH₄Cl (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、1.2 g の混濁した淡黄色の油を提供した。この粗製材料を EtOAc 及び酢酸に取り、試料をヘプタンと共沸して、650 mg (62%) の AB76 を白色の固体として提供した。分析法 7; t_R = 0.78 分; [M + H]⁺ = 327.3

【0889】

実施例 8: ビルディングブロック C – β-アミノ酸

実施例 8.1: (S)-3-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)-4-(4-クロロフェニル)ブタン酸 (C1)

【化98】



ステップ 1. (S)-3-(((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-4-(4-クロロフェニル)ブタン酸 (C1-1)

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した、THF (8 L) 中の (3S)-3-[[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]-4-(4-クロロフェニル)ブタン酸 (360 g、1.15 mol) の溶液が入った 20 L 4つ口丸底フラスコに、水素化ナトリウム (212 g、5.74 mol、65%) を 0°C で少しずつ加え、得られた混合物を 0°C で 1 時間攪拌した。次に MeI (1633 g、11.5 mol) を 0°C で攪拌しながら滴下して加え、得られた溶液を 35°C で 4 時間攪拌した。次に -10°C で 300 g の水/氷を加えることによりこの反応混合物をクエンチし、真空下で濃縮し、次に 3 L の水で希釈した。水相を 3 × 1 L のエーテルで抽出した。水相の pH 値を 0°C で HCl (2 N) によって pH 3 に調整し、得られた溶液を 3 × 2 L の酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をブライン (1 × 2 L) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して真空下で濃縮することにより、C1-1 を黄色の油として提供した (284.2 g、76%)。分析法 7; t_R = 1.01 分; [M + H]⁺ = 328.1

【0890】

ステップ 2. (S)-4-(4-クロロフェニル)-3-(メチルアミノ)ブタン酸 (C1-2)

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した、DCM (3 L) 中の C1-1 (284.2 g、866.98 mmol) の溶液が入った 5 L 4つ口丸底フラスコに TFA (990.8 g、8.77 mol) を 0°C で攪拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌し、次に真空下で濃縮して、中間体 C1-2 (320 g、粗製) を提供した。分析法 1; t_R = 0.66 分; [M + H]⁺ = 228.2

【0891】

10

20

30

40

50

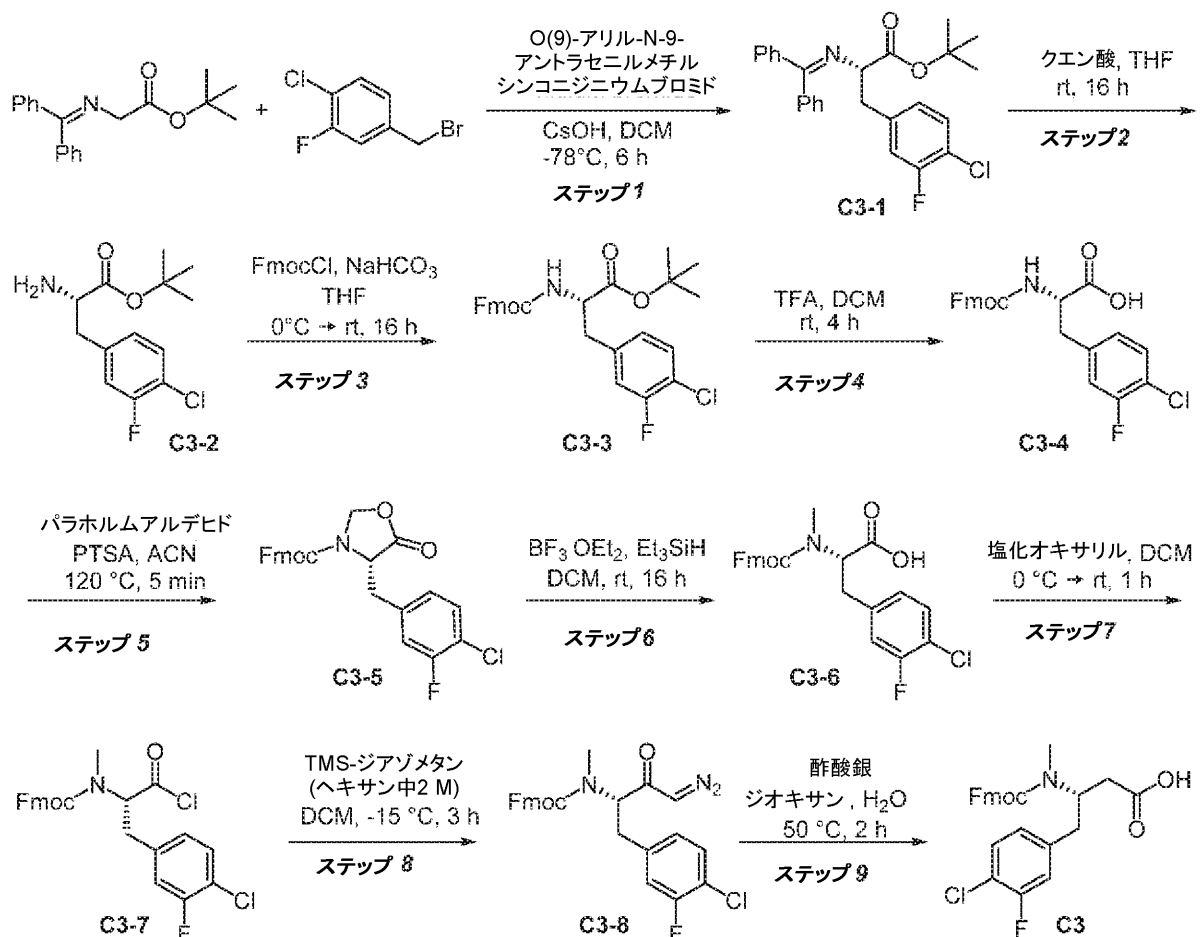
ステップ3. (S)-3-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)-4-(4-クロロフェニル)ブタン酸(C1)

窒素の不活性雰囲気中でパージして維持した、ジオキサン：H₂O(5：1)(3.6L)中の(3S)-4-(4-クロロフェニル)-3-(メチルアミノ)ブタン酸トリフルオロ酢酸塩(C1-2)(320g粗製)の溶液が入った5L 4つ口丸底フラスコに炭酸ナトリウム(249.1g、2.35mol)を数回のバッチに分けて加えた。次にFmoc-Cl(242g、935.45mmol)を0℃で数回のバッチに分けて加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、真空下で濃縮し、次に3Lの水で希釈した。水溶液のpH値をHCl(1N)でpH5に調整した。水相を3×1Lの酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相をブライン(1×1L)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、真空下で濃縮した。この粗製残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにより酢酸エチル／石油エーテル(1：5-1：3)で溶出して精製することにより、C1を白色の固体として提供した(193g、2ステップで49.77%)。分析法1；t_R=1.60分；[M+H]⁺=450.3。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆, ppm)：δ 12.09-12.45(br, 1H), 7.89(m, 2H), 7.21-7.69(m, 8H), 7.13-7.20(m, 1H), 6.85-7.08(br, 1H), 4.04-4.55(m, 4H), 2.73-2.8(m, 1H), 2.11-2.85(m, 6H)。

【0892】

実施例8.2：(S)-3-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)-4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)ブタン酸(C3)の合成

【化99】



10

20

30

40

50

ステップ1. *tert*-ブチル (S) - 3 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) - 2 - ((ジフェニルメチレン) アミノ) プロパノエート (C3-1)

DCM (25 mL) 中の *tert*-ブチルグリシネートベンゾフェノンイミン (2.5 g、8.46 mmol) 及び O (9) - アリル - N - 9 - アントラセニルメチルシンコニジニウムブロミド (1) (513 mg、0.846 mmol) 及び CsOH · H₂O (14.21 g、85 mmol) の混合物を DCM (5 mL) 中の 4 - (ブロモメチル) - 1 - クロロ-2-フルオロベンゼン (3.3 g、14.77 mmol) の溶液により -78 °C で滴下して処理した。得られた混合物を -78 °C で6時間激しく攪拌し、次に0 °Cに一晩ゆっくりと加温した。入手された懸濁液をエーテルで希釈し、水及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過して濃縮した。この粗製生成物を順相フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム40 g、0-40 % EtOAc / ヘプタンで溶出) により精製して、C3-1 (3.69 g、100 %) を黄色の油として与えた。分析法5 ; t_R = 1.46 分 ; [M+H]⁺ = 438.2

10

【0893】

ステップ2. *tert*-ブチル (S) - 2 - アミノ-3 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) プロパノエート (C3-2)

THF (160 mL) 中の C3-1 (3.69 g、8.43 mmol) の溶液にクエン酸 (162 mL、126 mmol) をゆっくりと加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次に氷浴で冷却し、K₂CO₃ (飽和) によって塩基性 (pH 約9) になるまでゆっくりと塩基性化した。次にこの混合物を EtOAc で希釈し、相分離させた。水層を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮して C3-2 (3.63 g、100 %) を与え、これを精製なしに次のステップに持ち越した。分析法5 : t_R = 1.01 分 ; [M-OtBu]⁺ = 218.1

20

【0894】

ステップ3. (S) - *tert*-ブチル 2 - (((9H-フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) アミノ - 3 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) プロパノエート (C3-3)

C3-2 (3.63 g、8.35 mmol) からの材料で出発して、C3-3 (2.9 g、70.0 %、白色の固体) を実施例8.1、ステップ3にある手順のとおり調製した。分析法7 ; t_R = 1.40 分 ; [M-tBu]⁺ = 440.1

30

【0895】

ステップ4. (S) - 2 - (((9H-フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) アミノ - 3 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) プロパン酸 (C3-4)

C3-3 (2.9 g、5.85 mmol) から出発して、実施例8.1、ステップ2にある手順のとおり C3-4 (2.57 g、100 % 白色の固体) を調製した。反応は4時間で完了した。分析法7 ; t_R = 1.17 分 ; [(M+2)/2]⁺⁺ = 220.1

【0896】

ステップ5. (9H-フルオレン-9-イル) メチル (S) - 4 - (4-クロロ-3-フルオロベンジル) - 5 - オキサゾリジン-3-カルボキシレート (C3-5)

ACN (5 mL) 中の C3-4 (620 mg、1.41 mmol) の溶液にパラホルムアルデヒド (254 mg、8.46 mmol) 及び p-トルエンスルホン酸一水和物 (26.8 mg、0.14 mmol) を加えた。得られた混合物をマイクロ波を用いて120 °C で5分間加熱し、次に減圧下で濃縮した。この粗製生成物を順相フラッシュクロマトグラフィー (40 g シリカゲルカラム、0-50 % EtOAc / ヘプタンで溶出) により精製して、C3-5 (602 mg、95 %) を白色の泡として与えた。分析法7 ; t_R = 1.30 分 ; [M+2H]²⁺ = 228.1

40

【0897】

ステップ6. (S) - 2 - (((9H-フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) (メチル) アミノ - 3 - (4-クロロ-3-フルオロフェニル) プロパン酸 (C3-6)

50

DCM (8 mL) 中の C3-5 (600 mg、1.328 mmol) の溶液にトリエチルシラン (1.591 mL、9.96 mmol) 及び $\text{BF}_3 \cdot \text{OEt}_2$ (0.673 mL、5.31 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に水でクエンチし、DCM で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮した。この粗製生成物を順相フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲルカラム 40 g、30-100% EtOAc / ヘプタンで溶出) により精製して、C3-6 (521 mg、86%) を白色の泡として得た。分析法 7; $t_R = 1.22$ 分; $[\text{M} + \text{Na}]^+ = 476.2$ [0898]

ステップ 7. (S) - (9H-フルオレン-9-イル) メチル (1-クロロ-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-1-オキソプロパン-2-イル) (メチル) カルバメート、(S) - メチル 2-(((9H-フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) (メチル) アミノ)-3-(4-クロロ-3-フルオロフェニル) プロパノエート (C3-7)

DCM (6 mL) 中の C3-6 (521 mg、1.148 mmol) の溶液に 2 滴の DMF を加え、塩化オキサリル (0.201 mL、2.296 mmol) を 0°C で滴下して加えた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に濃縮乾固して、C3-7 (542 mg、100%) を淡黄色の泡として得た。分析法 7; $t_R = 1.32$ 分; $[\text{M} - \text{Cl} + \text{OCH}_3 + \text{H}]^+ = 467.9$

[0899]

ステップ 8. (S) - (9H-フルオレン-9-イル) メチル (1-(4-クロロ-3-フルオロフェニル)-4-ジアゾ-3-オキソブタン-2-イル) (メチル) カルバメート (C3-8)

DCM (5 mL) 中の C3-7 (542 mg、1.148 mmol) の溶液を TMS-ジアゾメタン (ヘキサン中 2 M) (1.722 mL、3.44 mmol) に -20~-10°C で滴下して加えた。この反応混合物を 3 時間攪拌し、次に 10% HOAc (10 mL) でクエンチした。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。入手された残渣を EtOAc に再び溶解させて、 Na_2CO_3 (水溶液) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、濃縮して、C3-8 (549 mg、100%) を淡黄色の泡として得て、これを精製なしに次のステップに持ち越した。分析法 7; $t_R = 1.30$ 分; $[\text{M} - \text{N}_2 + \text{H}]^+ = 450.1$

[0900]

ステップ 9. (S) - 3-(((9H-フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) (メチル) アミノ)-4-(4-クロロ-3-フルオロフェニル) ブタン酸 (C3) ジオキサン (10 mL) 及び H_2O (2.5 mL) 中の C3-8 (549 mg、1.148 mmol) の溶液に酢酸銀 (19.16 mg、0.115 mmol) を加えた。この反応混合物を 50°C に 2 時間加熱し、次に DCM 及び H_2O で希釈した。水層を HCl (4 N) を用いて pH 1 に調整した。得られた混合物を celite (登録商標) でろ過した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過して濃縮した。この粗製生成物を順相フラッシュクロマトグラフィー (シリカゲル 24 g カラム、10-100% EtOAc / ヘプタンで溶出) により精製して、C3 (351 mg、65.3%) を与えた。分析法 7; $t_R = 1.20$ 分; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 467.8$

[0901]

10

20

30

40

50

【表 153】

表 22: β -アミノ酸

BB 番号	構造	化合物名	合成手順/ LCMS
C2		(S)-3-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-(4-クロロフェニル)ブタン酸	市販品
C4		(S)-3-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)(メチル)アミノ)-4-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)ブタン酸	C3 (実施例 8.2)- 4-クロロ-2-フルオロベンジルブロミドから出発/ 分析法 7 $t_R = 1.21 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 467.8$

10

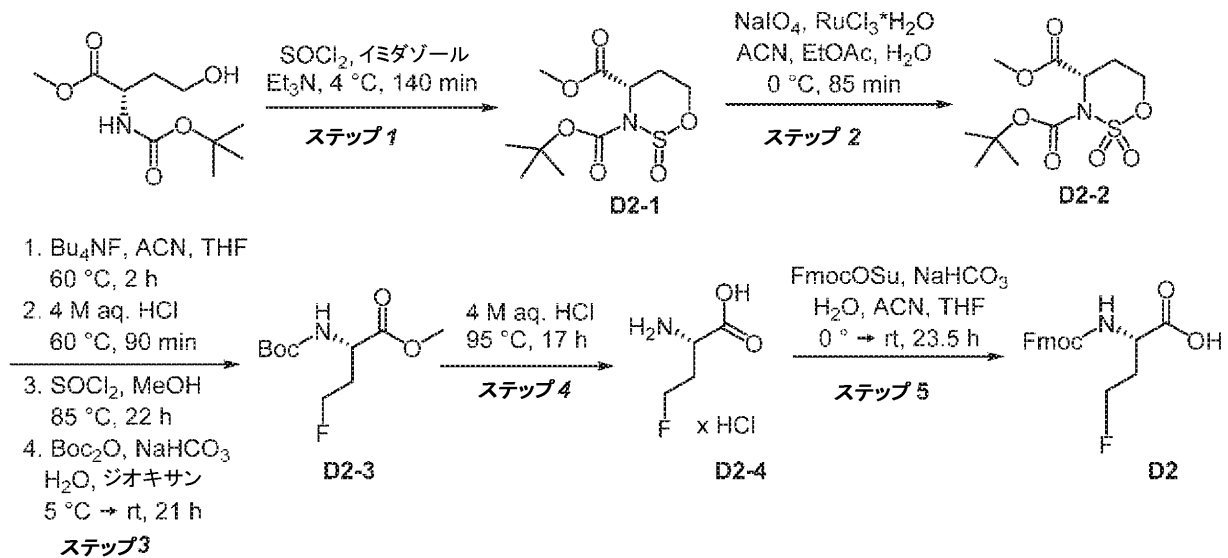
【0902】

実施例 9：ビルディングブロック D (BB D) - α -アミノ酸

20

実施例 9.1：(S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-フルオロブタン酸 (D2) の合成

【化 100】



30

ステップ 1. 3-(tert-ブチル) 4-メチル (4S)-1, 2, 3-オキサチアジナン-3, 4-ジカルボキシレート 2-オキシド (D2-1)

40

4 °C で DCM (3 L) 中のイミダゾール (173.4 g、2.55 mol) 及びトリエチルアミン (132.0 mL、939 mmol) の溶液に SOCl_2 (65 mL) を 1 時間かけて滴下して加えた。得られた懸濁液を 4 °C で 25 分間攪拌し、次に DCM (0.5 L) 中のメチル (tert-ブトキシカルボニル)-L-ホモセリネート (110.65 g、90% 含量、427.0 mmol) の溶液を 30 分かけて加えた。この反応混合物を 4 °C で 2 時間 20 分攪拌し、次に H_2O (1.2 L) を加えることによりクエンチした。相分離させ、水層を DCM (0.5 L) で抽出した。合わせた有機相を H_2O (1 L) 及びブライン (1 L) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。D2-1 が黄色の油とし

50

て入手された (78.14 g、279.8 mmol、66% 収率)。

【0903】

ステップ2. 3-(tert-ブチル)4-メチル(4S)-1,2,3-オキサチアジナン-3,4-ジカルボキシレート2-オキシド(D2-2)

0℃でACN(1.8 L)及びEtOAc(180 mL)中のD2-1(97.3 g、348.4 mmol)の溶液にRuCl₃・H₂O(4.19 g、20.2 mmol)を加え、続いてH₂O(800 mL)中のNaIO₄(149.0 g、696.7 mmol)の冷混濁溶液を15分かけて加えた。この反応混合物を0℃で85分間攪拌し、次にEt₂O(1400 mL)を加えた。得られた懸濁液をろ過し、相分離させた。水相をEt₂O(2×800 mL)で抽出した。合わせた有機相をNaHCO₃溶液(1000 mL)及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、D2-2(92.75 g、282.7 mmol、NMRにより90%純度、81%収率)を白色の固体として得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに回した。

10

【0904】

ステップ3. メチル(S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-フルオロブタノエート(D2-3)

ACN(1 L)に溶解したD2-2(92.75 g、90%純度、282.7 mmol)にTHF中1M フッ化テトラブチルアンモニウム(466.5 mL; 466.5 mmol)を室温でゆっくりと加えた。反応混合物を60℃で2時間攪拌し、次に溶媒を真空蒸発させて、得られた油を4M HCl水溶液(800 mL)と混合した。得られた混合物を60℃に加熱し、90分間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。得られた油をトルエンと共蒸発して乾固させて、粘稠性の黄色の油を与えた。この粗製中間体をMeOH(1200 mL)に溶解し、5℃でSOCl₂(102.6 mL、1.41 mol)を加え、得られた混合物を還流下で22時間攪拌した。出発材料が完全に消費された後、溶媒を真空除去し、粗製生成物をトルエンと共蒸発して乾固させた。

20

【0905】

5℃で1M NaHCO₃水溶液及びジオキサン(200 mL)に得られた油を溶解させ、ジオキサン(100 mL)中のBoc₂O(124.1 g、568.6 mmol)を加えた。反応混合物を室温に加温させて、次に21時間攪拌した。H₂O(500 mL)及びEt₂O(500 mL)を加え、相分離させた。水相をEt₂O(2×500 mL)で抽出した。合わせた有機相をH₂O(500 mL)及びブライン(300 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。D2-3(55.0 g、233.8 mmol、83%収率)が黄色の油として得られた。

30

【0906】

ステップ4. (S)-2-アミノ-4-フルオロブタン酸(D2-4)

D2-3(55.0 g、233.8 mmol)を4M HCl(1000 mL)に溶解し、得られた混合物を95℃で17時間攪拌し、次に真空濃縮した。トルエンとの共蒸発によって更なる乾燥を達成した。D2-4(33.94 g、194 mmol、90%純度、83%収率)が黄色の固体として入手された。

40

【0907】

ステップ5. (S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-フルオロブタン酸(D2)

0.5M NaHCO₃水溶液(1 L、500 mmol)に溶解したD5-4(33.9 g、194 mmol)にACN/THF(4:1)を加えた。反応混合物を0℃に冷却し、ACN/THF(4:1)(500 mL)中のFmoc-OSu(75.35 g、223.4 mmol)の溶液を加えた。この得られた混合物を室温に加温させて、23.5時間攪拌した。氷(1000 mL)を加え、この反応混合物を濃HCl(25 mL)を加えることにより慎重にpH約2~3に酸性化した。Et₂O(2 L)を加え、相分離させた。水層をEt₂O(600 mL)で抽出した。合わせた有機相をH₂O(600 mL)及

50

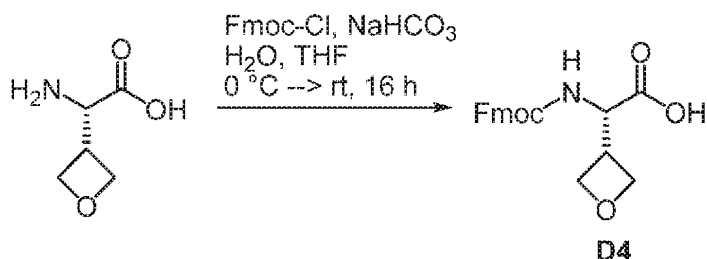
びブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製した。純粋画分を合わせ、真空中で濃縮乾固した。残渣をトルエン（150 mL）に懸濁し、次に真空中で濃縮乾固した。このステップを2回繰り返した。D2（17.5 g、50.7 mmol、26%収率）がオフホワイトの固体として入手された。分析法10； $t_R=0.96$ 分； $[\text{M}+\text{H}]^+=344.1$ 。 ^1H NMR（600 MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ） δ 12.75（s，1H），7.88（d， $J=7.5$ Hz，2H），7.71（t， $J=7.2$ Hz，2H），7.40（t， $J=7.4$ Hz，2H），7.32（t， $J=7.4$ Hz，2H），4.55（dt， $J=9.7$ ，5.0 Hz，0.5H），4.48（dt， $J=9.7$ ，4.8 Hz，1H），4.40（td， $J=8.9$ ，4.4 Hz，0.5H），4.30（d， $J=7.1$ Hz，2H），4.22（t， $J=7.0$ Hz，1H），4.06（td， $J=9.6$ ，4.4 Hz，1H），2.14（dtt， $J=19.0$ ，8.7，4.4 Hz，1H），1.92（dtd， $J=31.2$ ，10.2，5.1 Hz，1H）。

10

【0908】

実施例9.2：（S）-2-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）アミノ-2-（オキセタン-3-イル）酢酸（D4）の合成

【化101】



20

THF（40 mL）中の（S）-2-アミノ-2-（オキセタン-3-イル）酢酸（1 g、7.63 mmol）の溶液に0℃で NaHCO_3 （19.07 mL、38.1 mmol）、続いてTHF（5 mL）中のFmocCl（1.973 g、7.63 mmol）を加えた。得られた混合物を室温にゆっくりと加温し、一晚攪拌した。この反応混合物を真空中で濃縮し、水（100 mL）で希釈した。水相をエチルエーテル：ヘプタン（3：2、150：100 mL）で洗浄し、次に0℃でHCl（ジオキサン中4 M）を用いてpH 1～2に酸性化し、EtOAc（2×100 mL）で抽出した。合わせた有機相を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、D4（1.82 g、67.5%）を白色の固体として生じさせた。分析法7； $t_R=0.91$ 分； $[\text{M}+\text{H}]^+=354.1$

30

【0909】

実施例9.3：N-（（（9H-フルオレン-9-イル）メトキシ）カルボニル）-O-（ジフルオロメチル）-L-セリン（D12）の合成

40

50

30

40

50

真空を用いた排気及び窒素ガスの充填を3回行った丸底フラスコ内にあるEtOH(20 mL)中のD12-1(特許:米国特許出願公開第2015/218212 A1号明細書にある手順のとおり調製した)(1 g、2.90 mmol)に、炭素担持20%水酸化パラジウム(50%水含有)(0.203 g、0.290 mmol)を加えた。反応フラスコの真空を用いた排気及び窒素ガスの充填を再び3回行い、次にバルーンをガラスコネクタでつないで水素を充填した。この反応混合物を一晩攪拌し、LCMSによりモニタした。次に水素バルーンを切り離し、反応フラスコの真空引き及び窒素の充填を3回行った後、曝気した。celite(登録商標)及び20 mLのDCMを加えた。予め(DCMで)湿らせたcelite(登録商標)パッドで混合物をろ過し、更なるDCMで洗浄した。ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して、D12-2を黄色の油として得て、これを精製なしに次のステップに持ち越した。分析法5; $t_R = 0.94$ 分; 質量実測値243.3(質量計算値は観察されなかった)。

ステップ 2. O-（ジフルオロメチル）-L-セリン（D12-3）

無水DCM (20 mL) 中のD12-2 (1.56 g、6.11 mmol) の溶液にTFA (7.06 mL、92 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、その後、LCMSによって出発材料が完全に消費されたことが示された。この反応混合物をロータリーエバポレーターで濃縮し、トルエン (10 mL で希釈し、再び濃縮して (このプロセスを2回繰り返す)、D12-3 (0.948 g、6.11 mmol、100% 収率) を得て、これを精製なしに次のステップに持ち越した。分析法5; $t_R = 0.13$ 分;

$$[M+H]^+ = 156.0$$

【 0 9 1 1 】

ステップ 3. N - ((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) - O - (ジフルオロメチル) - L - セリン (D 1 2)

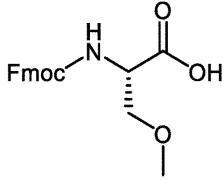
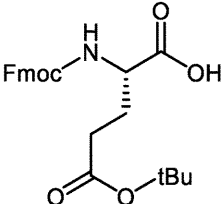
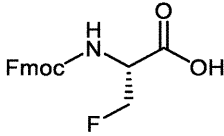
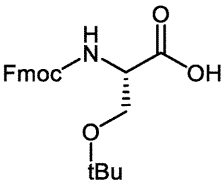
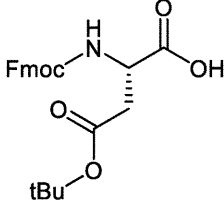
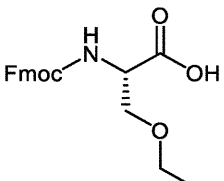
1, 4-ジオキサン (40 mL) と水 (20.00 mL) との混合物に溶解させた D12-3 (0.948 g、6.11 mmol) に、0℃で飽和 NaHCO₃ (30.8 g、36.7 mmol)、続いて Fmoc-Cl (1.739 g、6.72 mmol) を加えた。得られた混合物を 0℃で 1 時間、次に室温で一晩攪拌し、次に EtOAc を加えた。有機相を H₂O、1 N HCl 及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、真空濃縮した。この粗製生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (0-100% EtOAc:ヘプタンで溶出) によって精製することにより、減圧下で一晩の乾燥後に純粋な D12 (1.6 g、4.24 mmol、69.4% 収率) を純粋な白色の固体として与え

た。分析法 5 ; $t_R = 0.63$ 分 ; $[M+H]^+ = 378.1$

【 0 9 1 2 】

【 表 1 5 4 】

表 23: ビルディングブロック D – α -アミノ酸

BB 番号	構造/化学名	合成手順/ LCMS	BB 番号	構造/化学名	合成手順/ LCMS
D1	 N-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-O-メチル-L-セリン	市販品	D6	 (S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5-(tert-ブトキシ)-5-オキソペンタン酸	市販品
D3	 (R)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-フルオロプロパン酸	市販品	D7	 N-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-O-(tert-ブチル)-L-セリン	市販品
D5	 (S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4-(tert-ブトキシ)-4-オキソプタン酸	市販品	D8	 N-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-O-エチル-L-セリン	市販品

【 0 9 1 3 】

10

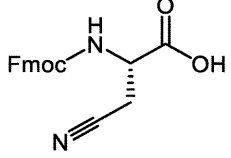
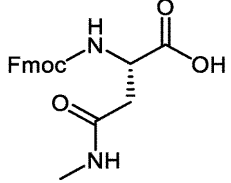
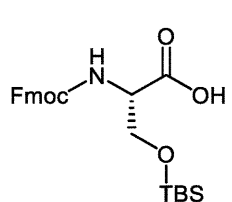
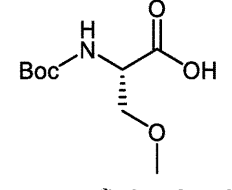
20

30

40

50

【表 1 5 5】

D9	 (S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-3-シアノプロパン酸	市販品
D10	 N2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-N4-メチル-L-アスパラギン	市販品
D11	 N-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-O-(tert-ブチルジメチルシリル)-L-セリン	市販品
D13	 N-(tert-ブトキシカルボニル)-O-メチル-L-セリン	市販品

10

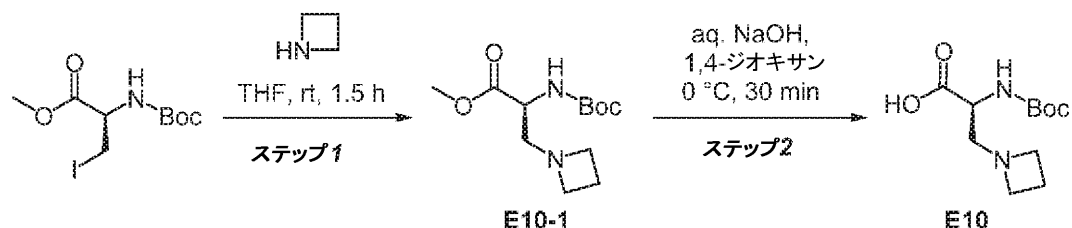
20

【0914】

実施例 10：ビルディングブロック E – α-アミノ酸

実施例 10.1：(S)-3-(アゼチジン-1-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (E10) の合成

【化 103】



30

ステップ1. メチル (S)-3-(アゼチジン-1-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパノエート (E10-1)

THF (5 mL) 中の (R)-メチル 2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-3-ヨードプロパノエート (500 mg、1.519 mmol) の溶液にアゼチジン (347 mg、6.08 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 1.5 時間攪拌し、その後それを飽和 NaHCO₃ (10 mL) で希釈し、2 × 20 mL の EtOAc で抽出した。合わせた有機層を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させて、ロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (40 g カラム、DCM 中 0-10% MeOH で溶出) により精製して、E10-1 (360 mg、1.394 mmol、92% 収率) を淡黄色の油として得た。分析法 5；t_R = 0.81 分；[M+H]⁺ = 259.2

40

【0915】

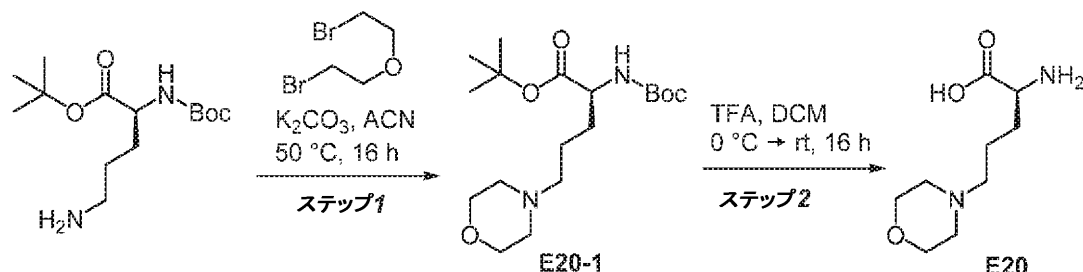
ステップ2. (S)-3-(アゼチジン-1-イル)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (E10)

50

氷浴で0℃に冷却したジオキサン（2 mL）中のE10-1（350 mg、1.355 mmol）に0.67 M NaOH（5.06 mL、3.39 mmol）をシリンジで滴下して加えた。得られた混合物を0℃で30分間攪拌し（15分後にLCMSによって出発材料が完全に消費されたことが示された）、次に0.2 M HClでpH5に酸性化した。水相をEtOAcで抽出したが、水層中に生成物が残存した。この水層を一晩凍結乾燥し、MeOHを加えて所望の生成物を溶解させた。この混合物を超音波処理し、ろ過した。ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮して、E10（370 mg、1.515 mmol、112%収率）を得た。分析法5； t_R = 0.30分； $[M-H]^-$ = 243.4【0916】

実施例10.2：（S）-2-アミノ-5-モルホリノペンタン酸（E20）の合成【化104】

10



20

ステップ1. tert-ブチル（S）-2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）-5-モルホリノペンタノエート（E20-1）

乾燥ACN（6 mL）中の（S）-tert-ブチル5-アミノ-2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）ペンタノエート（500 mg、1.734 mmol）及びビス-2-ブロモエチルエーテル（483 mg、2.081 mmol）の溶液に乾燥ACN（2 mL）中の K_2CO_3 （719 mg、5.20 mmol）の溶液を加えた。得られた混合物を50℃で一晩攪拌し、次に真空濃縮し、入手された残渣をシリカゲルカラムを使用した順相シリカゲルクロマトグラフィーによりヘプタン中EtOAc 10-70%で溶出して直接精製することにより、E20-1（500 mg、80%）を白色の固体として生じさせた。分析法5； t_R = 1.00分； $[M+H]^+$ = 358.9

30

【0917】

ステップ2. （S）-2-アミノ-5-モルホリノペンタン酸（E20）

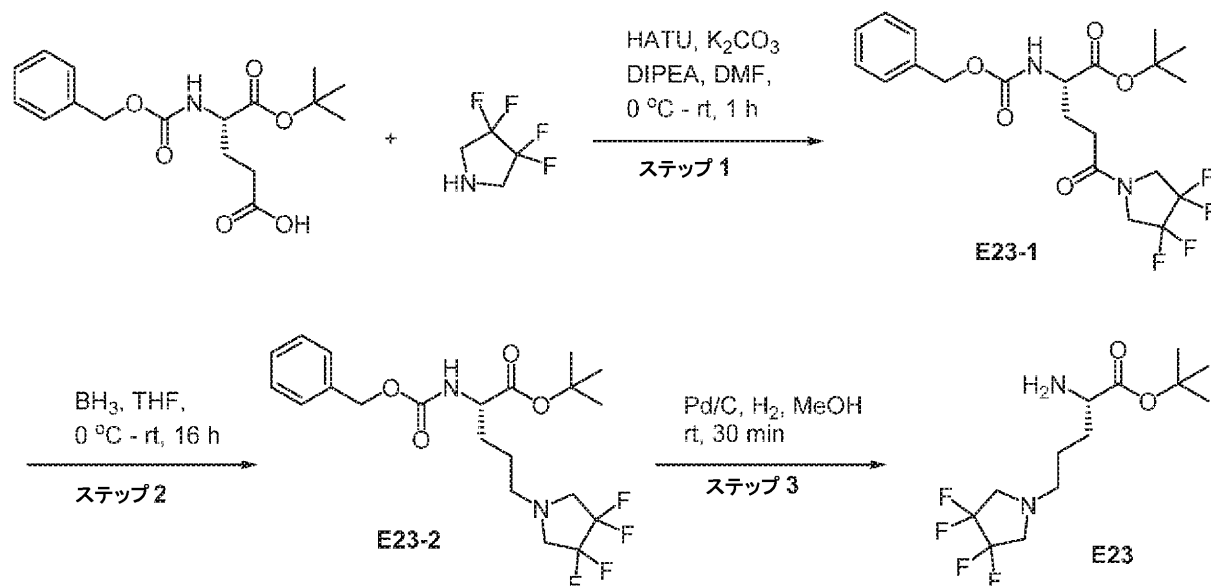
0℃で乾燥DCM（2 mL）中のE20-1（220 mg、0.614 mmol）の溶液にトリフルオロ酢酸（1 mL、12.98 mmol）を滴下してゆっくりと加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、次に加熱なしに濃縮し、入手された残渣を高真空下で2時間乾燥させた。残渣E20（210 mg、97%）をそのまま精製なしに次のステップに使用した。分析法7； t_R = 0.12分； $[M+H]^+$ = 203.0

【0918】

実施例10.3：（S）-tert-ブチル2-アミノ-5-（3,3,4,4-テトラフルオロピロリジン-1-イル）ペンタノエート（E23）の合成

40

【化 105】



ステップ 1. (S)-tert-ブチル 2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-5-オキソ-5-(3,3,4,4-テトラフルオロピロリジン-1-イル)ペンタノエート (E23-1)

0 °C で DMF (5 mL) 中の (S)-4-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-5-(tert-ブトキシ)-5-オキソペンタン酸 (1 g、2.96 mmol) の溶液に DIPEA (2.59 mL、14.82 mmol) 及び HATU (1.240 g、3.26 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 15 分間攪拌し、次に 3,3,4,4-テトラフルオロピロリジン (0.532 g、2.96 mmol) (DMF (5 mL) 中で過剰量の K_2CO_3 (1.229 g、8.89 mmol) により予め 20 分間塩基性化した) を加えた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次にろ過し、クロマトグラフィー (80 g シリカゲルカラム、20-50% EtOAc / ヘプタンで溶出) により精製して、E23-1 (1.22 g、89%) を生じさせた。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.38 (s, 5H), 5.46 (s, 1H), 5.12 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 4.27 (s, 1H), 3.92 (dd, $J=30.6, 15.5$ Hz, 4H), 2.29 (s, 3H), 1.96 (s, 1H), 1.48 (s, 9H)。

【0919】

ステップ 2. (S)-tert-ブチル 2-((ベンジルオキシ)カルボニル)アミノ-5-(3,3,4,4-テトラフルオロピロリジン-1-イル)ペンタノエート、(S)-tert-ブチル 2-アミノ-5-(3,3,4,4-テトラフルオロピロリジン-1-イル)ペンタノエート (E23-2)

0 °C で THF (10 mL) 中の E23-1 (1.02 g、2.206 mmol) の溶液に ボラン (THF 中 2 M、4.41 mL、4.41 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を室温に徐々に加温し、22 °C で 16 時間攪拌した。この反応混合物を -78 °C で MeOH (10 mL) により滴下してクエンチし、蒸発させた。このプロセスを更に 3 回繰り返した。この混合物に EtOAc (10 mL) を加え、溶媒を蒸発させた。入手された残渣をクロマトグラフィー (80 g シリカゲルカラム、10-50% EtOAc / ヘプタンで溶出) により精製して、生成物 E23-2 (0.63 g、64% 収率) を得た。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.38 (s, 5H), 5.43 (s, 1H), 5.13 (d, $J=5.8$ Hz, 2H), 4.26 (s, 1H), 3.10 (t, $J=12.4$ Hz, 4H), 2.59 (s, 2H), 2.19 (s, 2H), 1.87 (s, 1H), 1.69 (d, $J=13.8$ Hz, 1H), 1.48 (s, 9H)。

【0920】

ステップ3. (S)-tert-ブチル2-アミノ-5-(3,3,4,4-テトラフルオロピロリジン-1-イル)ペンタノエート(E23)

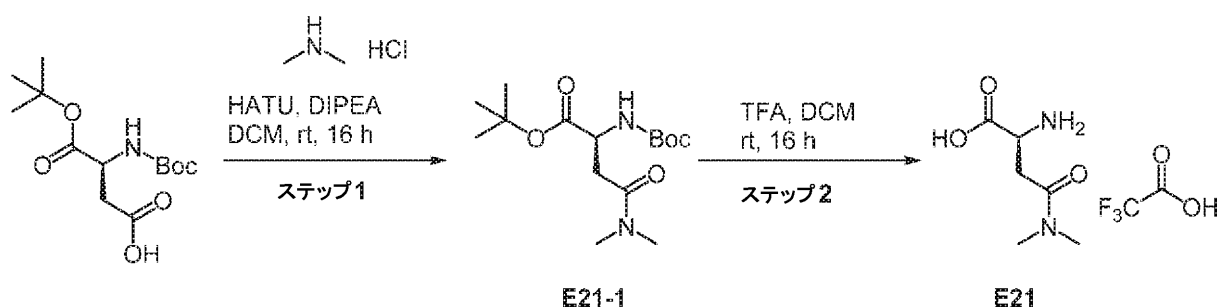
フラスコ内にあるMeOH(5mL)中のE23-2(0.63g、1.405mmol)の溶液にPd/C(0.020g、0.140mmol)を加えた。フラスコを水素で3回フラッシュし、バルーンを使用して水素雰囲気下で30分間撹拌した。この反応混合物を窒素で3回フラッシュし、次にcelite(登録商標)を充填したろ過漏斗に通してろ過した。ろ液を濃縮し、真空下で乾燥させて、E23(442mg、粗製)を生じさせた。分析法5; $t_R = 0.97$ 分; $[M+H]^+ = 315.2$ 。この残渣を精製なしに次のステップに使用した。

10

【0921】

実施例10.4: N⁴, N⁴-ジメチル-L-アスパラギントリフルオロ酢酸塩(E21)の合成

【化106】



20

ステップ1. tert-ブチルN²-(tert-ブトキシカルボニル)-N⁴, N⁴-ジメチル-L-アスパラギネート(E21-1)

無水DCM(30mL)中の(S)-4-(tert-ブトキシ)-3-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-オキソブタン酸(1.000g、3.46mmol)の溶液に、ジメチルアミンHCl塩(0.846g、10.37mmol)、HATU(1.511g、3.97mmol)及びDIPEA(1.811mL、10.37mmol)を加えた。この反応混合物を室温で16時間撹拌し、次に濃縮した。この粗製生成物をシリカゲルクロマトグラフィー(95/5から40/60のヘプタン/EtOAcで溶出)により精製して、E21-1(1.10g、96%)を得た。分析法7; $t_R = 0.89$ 分; $[M+H]^+ = 317.1$

30

【0922】

ステップ2. N⁴, N⁴-ジメチル-L-アスパラギントリフルオロ酢酸塩(E21)

0℃でDCM(6mL)中のE21-1(350mg、1.106mmol)の溶液にTFA(1.5mL、19.47mmol)をゆっくりと加えた。この反応混合物を室温で16時間撹拌し、次に真空中で濃縮乾固して、E21(300mg、94%)を得た。分析法16; $t_R = 0.13$ 分; $[M+H]^+ = 160.8$

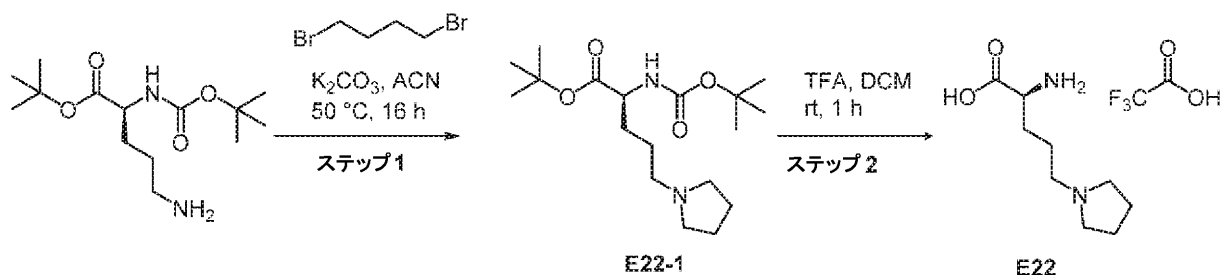
40

【0923】

実施例10.5: (S)-2-アミノ-5-(ピロリジン-1-イル)ペンタン酸トリフルオロ酢酸塩(E22)の合成

50

【化 1 0 7】



10

ステップ1. *tert*-ブチル (S)-2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-(ピロリジン-1-イル)ペンタノエート (E22-1)

6 mL の無水 ACN 中の *tert*-ブチル (S)-5-アミノ-2-((*tert*-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタノエート (1.6 g、5.55 mmol) 及び 1,4-ジブロモブタン (2.396 g、11.10 mmol) の溶液に 2 mL の無水 ACN 中の K_2CO_3 (2.300 g、16.64 mmol) の溶液を加えた。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌した後、50 °C に加熱し、一晩攪拌した。この反応混合物を Celite (登録商標) パッドでろ過し、濃縮した。この粗製残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (95/5 から 80/20 の DCM/MeOH (TEA 調整剤) により溶出) によって精製して、白色の固体の中間体 E22-1 (700 mg、37%) を得た。分析法 7; $t_R = 1.18$ 分; $[M+H]^+ = 343.3$

20

【0924】

ステップ2. (S)-2-アミノ-5-(ピロリジン-1-イル)ペンタン酸トリフルオロ酢酸塩 (E22)

0 °C で無水 DCM (8 mL) 中の E22-1 (700 mg、2.044 mmol) の溶液に、TFA (2.0 mL、25.96 mmol) を 0 °C で滴下して加えた。この反応物を室温で 3 時間攪拌し、その後それを真空濃縮した。粗製残渣を減圧下で乾燥させて、E22 (940 mg、100%) をオフホワイトの固体として得た。分析法 7; $t_R = 0.30$ 分; $[M+H]^+ = 187.2$

【0925】

30

【表 1 5 6】

表 24: ビルディングブロック E

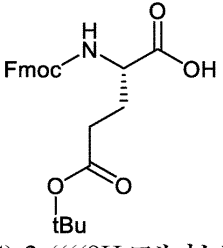
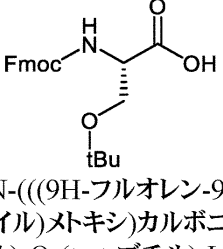
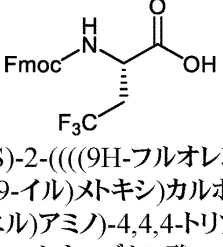
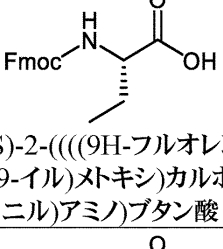
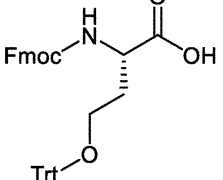
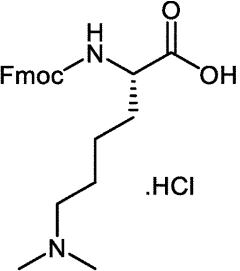
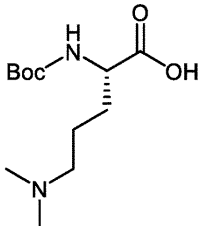
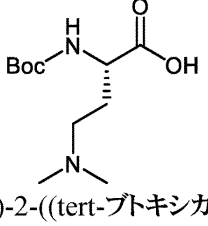
BB 番号	構造	合成手順/ LCMS	BB 番号	構造	合成手順/ LCMS
E1	(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-L-アラニン	市販品	E3	N-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-O-メチル-L-セリン	市販品
E2	(S)-2-(((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ-4,4-ジフルオロブタン酸	市販品			

40

50

【 0 9 2 6 】

【 表 1 5 7 】

E4	 (S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-5-(tert-ブトキシ)-5-オキソペンタン酸	市販品
E5	 N-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-O-(tert-ブチル)-L-セリン	市販品
E6	 (S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)-4,4,4-トリフルオロブタン酸	市販品
E7	 (S)-2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)アミノ)ブタン酸	市販品
E8		市販品
	N-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-O-トリチル-L-ホモセリン	
E11	 .HCl N2-((((9H-フルオレン-9-イル)メトキシ)カルボニル)-N6,N6-ジメチル-L-リジン塩酸塩	市販品
E12	 (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-5-(ジメチルアミノ)ペンタン酸	市販品
E13	 (S)-2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-4-(ジメチルアミノ)ブタン酸	市販品

【 0 9 2 7 】

10

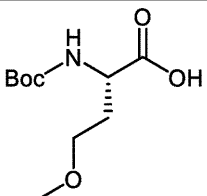
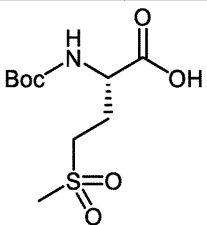
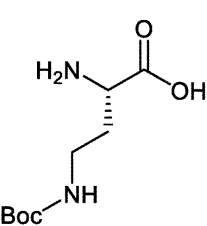
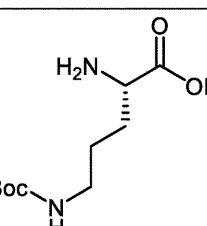
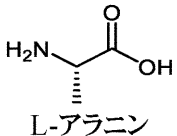
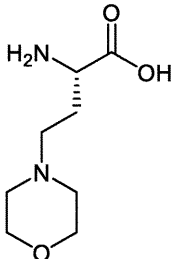
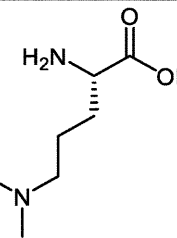
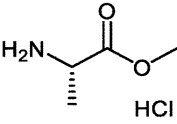
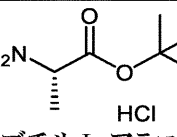
20

30

40

50

【表 158】

E14		市販品
E15		市販品
E16		市販品
E17		市販品
	(S)-2-アミノ-5-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ペンタン酸	
E18		市販品
E19		市販品
E24		市販品
E25		市販品
E26		市販品
	tert-ブチル L-アラニナート塩酸塩	

10

20

30

【0928】

実施例 11：ビルディングブロック F - アルデヒド類

実施例 11.1：4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ-ベンズアルデヒド (F1) の合成

40

50

3 L の 4 つ口丸底フラスコの中に、N，N－ジメチルホルムアミド（2 L）中の F 1－2（120 g、518.82 mmol、1.00 当量）及び炭酸カリウム（214.9 g、1.55 mol、3.00 当量）を入れた。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌した及び 4－クロロ－2－フルオロベンズアルデヒド（98.5 g、621.23 mmol、1.20 当量）。この反応混合物を油浴中において 90℃で 4 時間攪拌し、次に室温に冷却し、水（3 L）で希釈した。得られた溶液を EtOAc（3×2 L）で抽出し、有機層を合わせた。この混合物を水（1 L）で希釈し、溶液の pH 値を 2 M HCl 水溶液で 2 に調整した。水相を EtOAc（3×2 L）で抽出し、水層を合わせた。溶液の pH 値を NH₃・H₂O で 11 に調整し、次に DCM（2×2 L）で抽出した。合わせた有機相を真空下で濃縮し、次にシリカゲルカラムクロマトグラフィーによってジクロロメタン／酢酸エチル（7：3）で溶出して精製することにより、F 1（43.8 g、23%）を得た。
¹H NMR：（300 MHz，CDCl₃，ppm）：δ 10.47（s，1H），7.90（d，J=8.4 Hz，1H），7.44（d，J=8.6 Hz，1H），7.25－7.10（m，3H），7.02（s，1H），6.94（d，J=1.9 Hz，1H），3.71（s，3H），3.60（s，2H）。分析法 5；t_R=1.00 分；[M+H]⁺=370.2。

10

【0931】

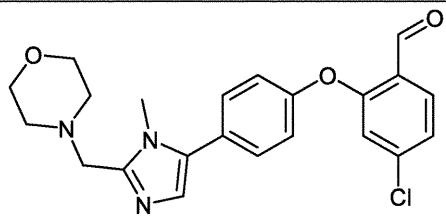
以下の表 25 に示すアルデヒド類は、F 1（実施例 11.1）、F 63（実施例 11.2）、F 2（実施例 11.3）、F 27（実施例 11.4）、F 34（実施例 11.5）、F 71（実施例 11.6）、又は F 68（実施例 11.7）に用いた手順のとおりに調製した。

20

【0932】

【表 159】

表 25: ビルディングブロック F－アルデヒド類

BB 番号	構造/化学名	合成手順/ LCMS
F3	 4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(モルホリノメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F2 (実施例 11.3)- モルホリン、5-プロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発 / 分析法 10 t_R = 0.84 min [M+H]⁺ = 412.1

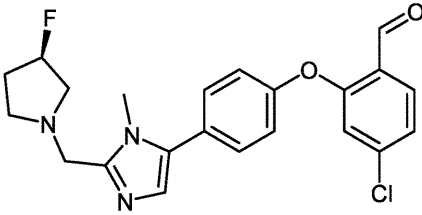
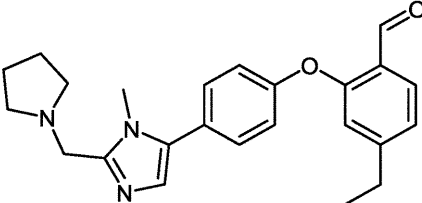
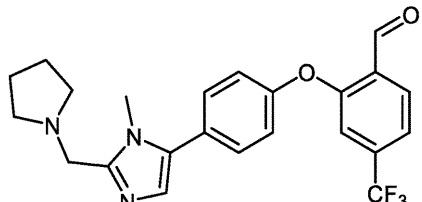
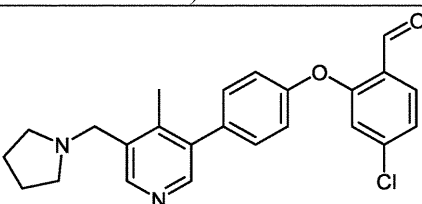
30

【0933】

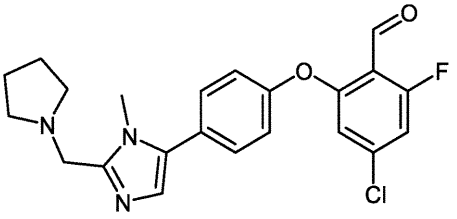
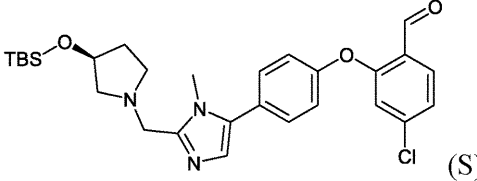
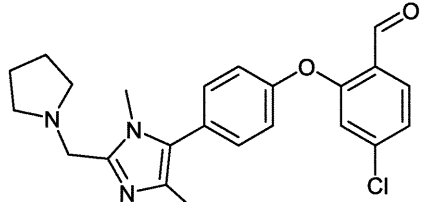
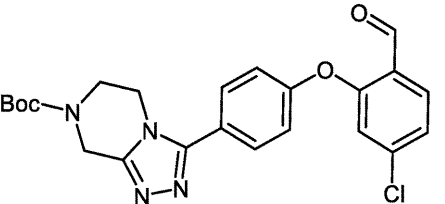
40

50

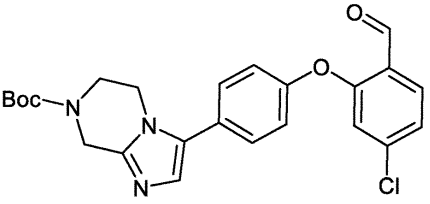
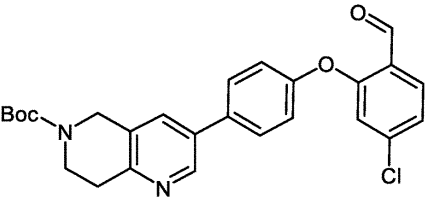
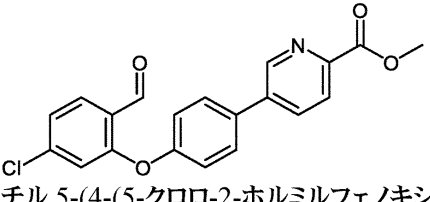
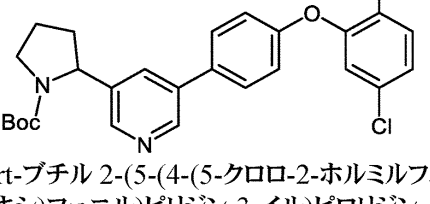
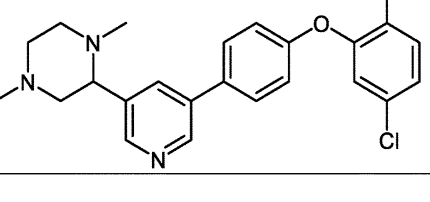
【表 160】

BB 番号	構造/化学名	合成手順/ LCMS
F4	 (R)-4-クロロ-2-(4-(2-((3-フルオロピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F2 (実施例 11.3)- (R)-3-フルオロピロリジン、5-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 0.86 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 414.2$
F5	 4-エチル-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F2 (実施例 11.3)又は F63 (実施例 11.2)-5-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸、ピロリジン及び 4-エチル-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 0.80 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 390.4$
F6	 2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド	F2 (実施例 11.3)- ピロリジン、5-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸及び 2-フルオロ-4-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 0.83 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 430.4$
F7	 4-クロロ-2-(4-(4-メチル-5-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F2 (実施例 11.3)- ピロリジン、5-ブromo-4-メチルニコチンアルデヒド、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 0.82 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 407.3$

【表 161】

BB 番号	構造/化学名	合成手順/ LCMS
F8	 4-クロロ-2-(4-(4-メチル-5-(ピロリジン-1-イルメチル)ピリジン-3-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F2 (実施例 11.3)- ピロリジン、5-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸及び 4-クロロ-2,6-ジフルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 0.81 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 414.2$
F9	 (S)-2-(4-(2-((3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン-1-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-クロロベンズアルデヒド	F2 (実施例 11.3)- 出発材料として(S)-3-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)ピロリジン、5-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発。TBS はステップ 3 で部分的に失われた。TBS-Cl 及びイミダゾールで処理することによりアルコールを再保護した/ 分析法 10 $t_R = 1.21 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 526.3$
F10	 4-クロロ-2-(4-(1,4-ジメチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒドトリフルオロ酢酸塩	F2 (実施例 11.3)- ピロリジン、F10-1 (位置異性体の混合物) (実施例 11.9 参照)、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 0.83 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 410.2$
F11	 tert-ブチル 3-(4-(5-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)フェニル)-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート	F2 (実施例 11.3)- tert-ブチル 3-ブromo-5,6-ジヒドロ-[1,2,4]トリアゾロ[4,3-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 1.07 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 455.2$

【表 1 6 2】

BB 番号	構造/化学名	合成手順/ LCMS
F12	 tert-ブチル 3-(4-(5-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)フェニル)-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート	F2 (実施例 11.3)- tert-ブチル 3-ブromo-5,6-ジヒドロイミダゾ[1,2-a]ピラジン-7(8H)-カルボキシレート、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 1.04 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 454.4$
F13	 tert-ブチル 3-(4-(5-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)フェニル)-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボキシレート	F2 (実施例 11.3)- F13-1 (実施例 11.10 参照) 、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 1.36 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 465.3$
F14	 メチル 5-(4-(5-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)フェニル)ピコリネート	F2 (実施例 11.3)- メチル 5-ブromoピコリネート、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 1.16 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 368.1$
F15	 tert-ブチル 2-(5-(4-(5-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)フェニル)ピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (ラセミ体)	F2 (実施例 11.3)- F15-1 (表 26 参照) 、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 1.34 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 479.2$
F16		F2 (実施例 11.3)- F16-2 (実施例 11.18 参照) 、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 0.80 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 422.3$

【0 9 3 6】

10

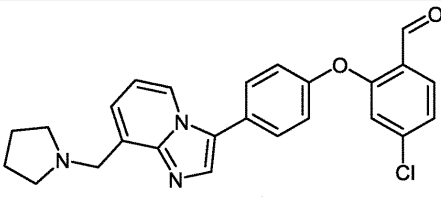
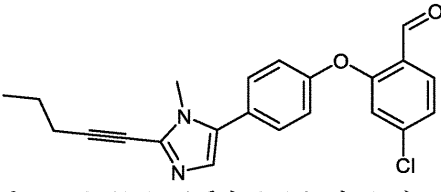
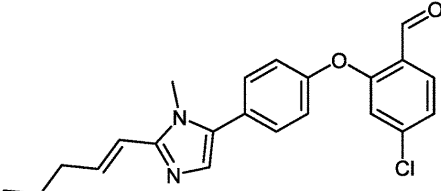
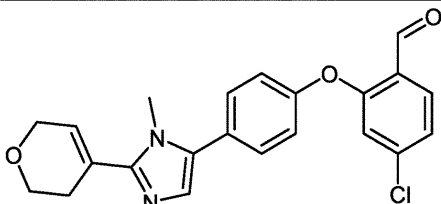
20

30

40

50

【表 1 6 3】

BB 番号	構造/化学名	合成手順/ LCMS
	4-クロロ-2-(4-(5-(1,4-ジメチルピペラジン-2-イル)ピリジン-3-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド (ラセミ体)	
F17	 4-クロロ-2-(4-(8-(ピロリジン-1-イルメチル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F2 (実施例 11.3)- F17-2 (実施例 11.19 参照)、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 0.88 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 432.3$
F18	 4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ペンタ-1-イン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F2 (実施例 11.3)- F18-4 (実施例 11.21 参照)及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 1.23 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 379.2$
F19	 (E)-4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ペンタ-1-エン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F2 (実施例 11.3)- F19-2 (実施例 11.22 参照)及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 0.95 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 381.2$
F20	 4-クロロ-2-(4-(2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F2 (実施例 11.3)- F20-2 (実施例 11.23 参照)及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 0.81 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 395.1$

10

20

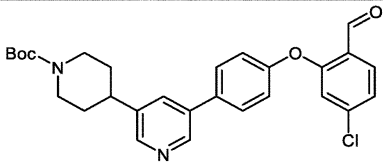
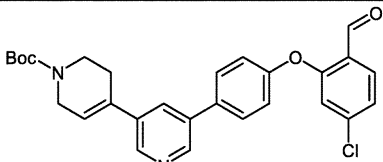
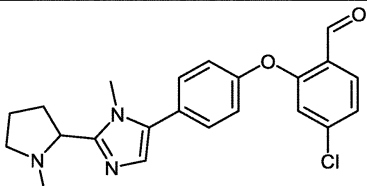
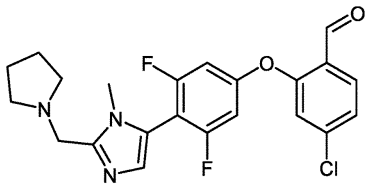
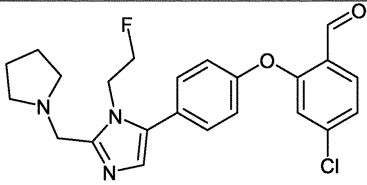
30

40

【0 9 3 7】

50

【表 1 6 4】

BB 番号	構造/化学名	合成手順/ LCMS
F21	 tert-ブチル 4-(5-(4-(5-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)フェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート	F2 (実施例 11.3)- F21-3 (実施例 11.24 参照)及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 1.39 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 493.4$
F22	 tert-ブチル 5-(4-(5-(4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)フェニル)-3',6'-ジヒドロ-[3,4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボキシレート	F2 (実施例 11.3)- F21-2 (実施例 11.24 参照)及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 1.44 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 491.3$
F23	 4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(1-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド (ラセミ体)	F2 (実施例 11.3)- F23-2 (実施例 11.25 参照)及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 0.81 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 396.3$
F24	 4-クロロ-2-(3,5-ジフルオロ-4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F2 (実施例 11.3)- F24-3 (実施例 11.26 参照)及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 0.82 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 432.1$
F25	 4-クロロ-2-(4-(1-(2-フルオロエチル)-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F2 (実施例 11.3) F25-3 (実施例 11.27 参照)及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 0.84 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 428.2$

10

20

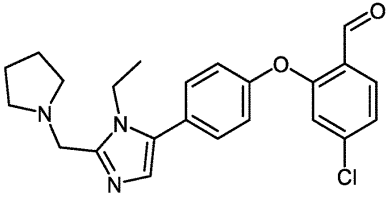
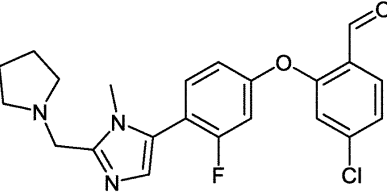
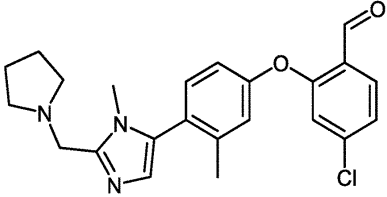
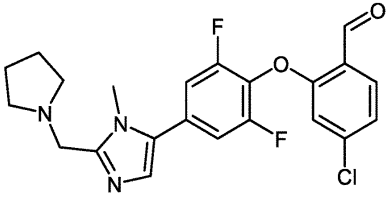
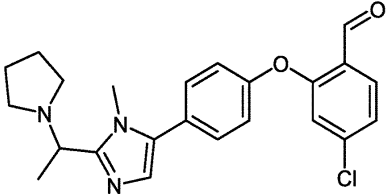
30

40

【0 9 3 8】

50

【表 165】

BB 番号	構造/化学名	合成手順/ LCMS
F26	 4-クロロ-2-(4-(1-エチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F2 (実施例 11.3)- F26-2 (実施例 11.27 参照)及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 0.88 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 410.1$
F28	 4-クロロ-2-(3-フルオロ-4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F27 (実施例 11.4)- F2-1 (実施例 11.3 参照)、(4-(ベンジルオキシ)-2-フルオロフェニル)ボロン酸及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 0.82 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 414.3$
F29	 4-クロロ-2-(3-メチル-4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F27 (実施例 11.4)- F2-1 (実施例 11.3 参照)、(4-(ベンジルオキシ)-2-メチルフェニル)ボロン酸及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 0.85 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 410.3$
F30	 4-クロロ-2-(2,6-ジフルオロ-4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F27 (実施例 11.4)- F2-1 (実施例 11.3 参照)、(4-(ベンジルオキシ)-3,5-ジフルオロフェニル)ボロン酸及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 0.81 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 432.2$
F31	 4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F27 (実施例 11.4)- F31-2 (実施例 11.20 参照)、(4-(ベンジルオキシ)フェニル)ボロン酸及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 10 $t_R = 0.83 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 410.0$

【0939】

10

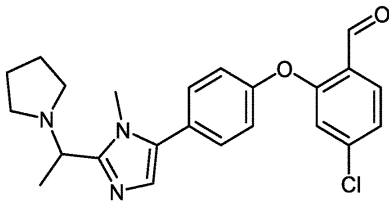
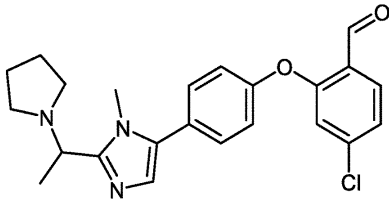
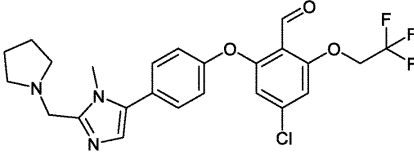
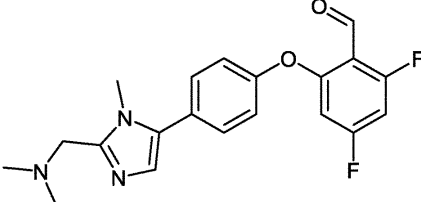
20

30

40

50

【表 166】

BB 番号	構造/化学名	合成手順/ LCMS
	4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(1-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド (ラセミ体)	
F32	 4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(1-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド (F33 のエナンチオマー)	F27 (実施例 11.4)- キラルクロマトグラフィーによるラセミ体 F31 の分離後に入手された/ 分析法 10 $t_R = 0.84 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 410.3$
F33	 4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(1-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド (F32 のエナンチオマー)	F27 (実施例 11.4)- キラルクロマトグラフィーによるラセミ体 F31 の分離後に入手された/ 分析法 10 $t_R = 0.85 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 410.2$
F35	 4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(1-(ピロリジン-1-イル)メチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)-ベンズアルデヒド	F34 (実施例 11.5)- F2-2 (実施例 11.3 参照)から出発/ 分析法 10 $t_R = 0.87 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 494.2$
F36	 2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4,6-ジフルオロベンズアルデヒド	F1 (実施例 11.1)- F1-2 及びそれぞれの置換アルデヒドから出発/ 分析法 7 $t_R = 0.69 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 372.2$

10

20

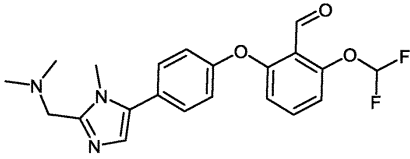
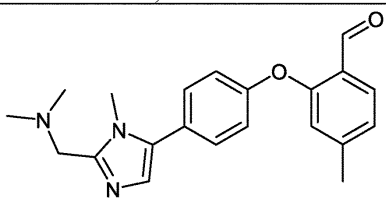
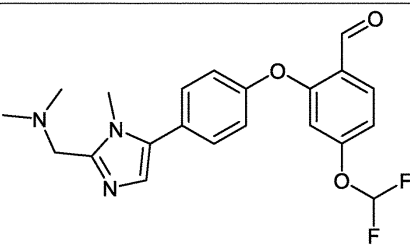
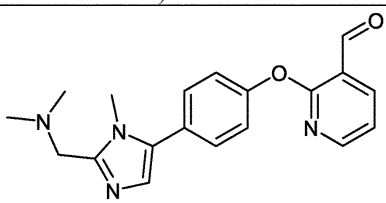
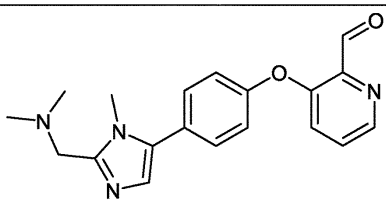
30

40

【0940】

50

【表 1 6 7】

BB 番号	構造/化学名	合成手順/ LCMS
F37	 2-((ジフルオロメトキシ)-6-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F1 (実施例 11.1)- F1-2 及びそれぞれの置換アルデヒドから出発/ 分析法 7 $t_R = 0.66 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 402.1$
F38	 2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-メチルベンズアルデヒド	F1 (実施例 11.1)- F1-2 及びそれぞれの置換アルデヒドから出発/ 分析法 7 $t_R = 0.67 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 350.3$
F39	 4-(ジフルオロメトキシ)-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F1 (実施例 11.1)- F1-2 及びそれぞれの置換アルデヒドから出発/ 分析法 7 $t_R = 0.59 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 402.2$
F40	 2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ニコチンアルデヒド	F1 (実施例 11.1)- F1-2 及びそれぞれの置換アルデヒドから出発/ 分析法 7 $t_R = 0.50 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 336.7$
F41		F1 (実施例 11.1)- F1-2 及びそれぞれの置換アルデヒドから出発/ 分析法 1 $t_R = 0.59 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 337.2$

【0 9 4 1】

10

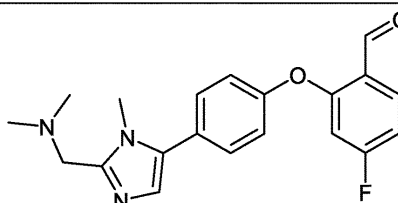
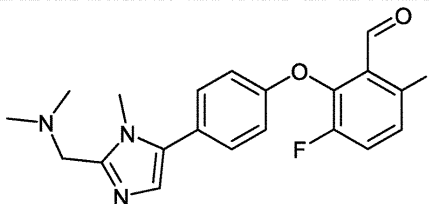
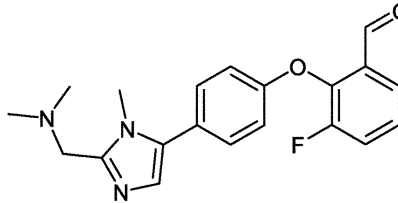
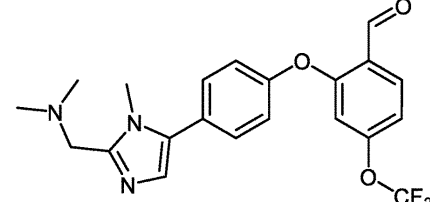
20

30

40

50

【表 168】

BB 番号	構造/化学名	合成手順/ LCMS
	3-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ピコリンアルデヒド	
F42	 2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-フルオロベンズアルデヒド	F1 (実施例 11.1)- F1-2 及びそれぞれの置換アルデヒドから出発 / 分析法 7 $t_R = 0.61 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 354.2$
F43	 2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-3,6-ジフルオロベンズアルデヒド	F1 (実施例 11.1) - F1-2 及びそれぞれの置換アルデヒドから出発/ 分析法 7 $t_R = 0.89 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 372.4$
F44	 2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-3-フルオロベンズアルデヒド	F1 (実施例 11.1) - F1-2 及びそれぞれの置換アルデヒドから出発/ 分析法 7 $t_R = 0.91 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 354.3$
F45	 2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒド	F1 (実施例 11.1) - F1-2 及びそれぞれの置換アルデヒドから出発/ 分析法 7 $t_R = 0.70 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 420.4$

10

20

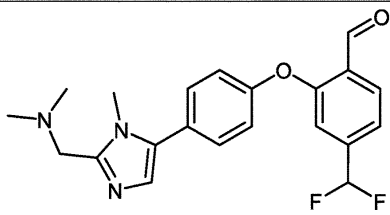
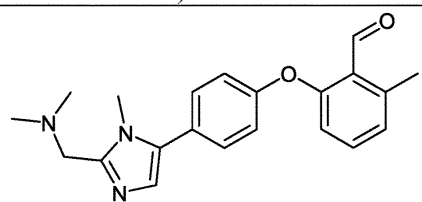
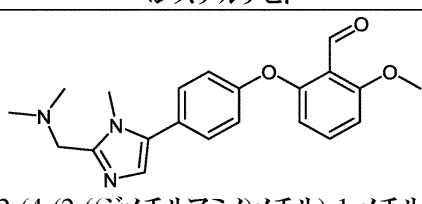
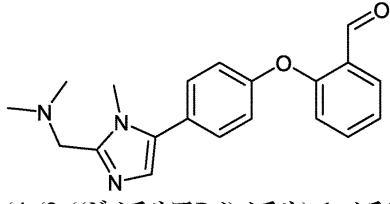
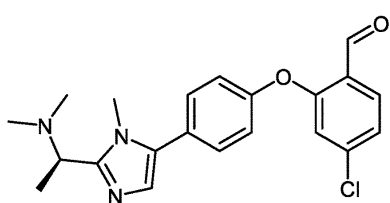
30

40

【0942】

50

【表 169】

BB 番号	構造/化学名	合成手順/ LCMS
F46	 4-(ジフルオロメチル)-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F1 (実施例 11.1)- F1-2 及び F46-1 (実施例 11.34 参照)から出発/ 分析法 5 $t_R = 0.99 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 386.2$
F47	 2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-6-メチルベンズアルデヒド	F1 (実施例 11.1) - F1-2 及びそれぞれの置換アルデヒドから出発/ 分析法 5 $t_R = 0.98 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 350.1$
F48	 2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-6-メトキシベンズアルデヒド	F1 (実施例 11.1) - F1-2 及びそれぞれの置換アルデヒドから出発/ 分析法 5 $t_R = 0.85 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 366.2$
F49	 2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F1 (実施例 11.1- F1-2 及びそれぞれの置換アルデヒドから出発/ 分析法 7 $t_R = 1.00 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 336.2$
F50	 F1 (実施例 11.1)- F50-4 (実施例 11.13 参照)、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 5 $t_R = 1.03 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 384.3$	

【0943】

10

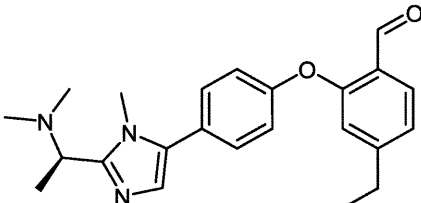
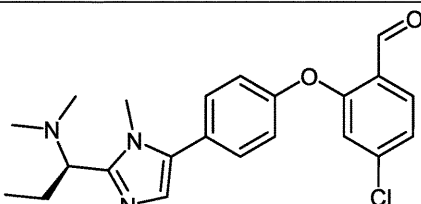
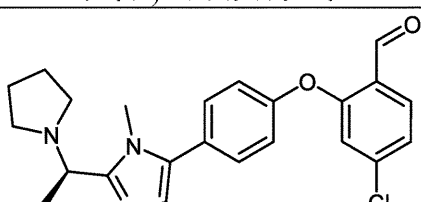
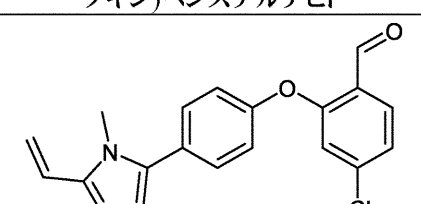
20

30

40

50

【表 170】

BB 番号	構造/化学名	合成手順/ LCMS
	(R)-4-クロロ-2-(4-(2-(1-(ジメチルアミノ)エチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	
F51	 (R)-2-(4-(2-(1-(ジメチルアミノ)エチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-エチルベンズアルデヒド	F1 (実施例 11.1)- F50-4 (実施例 11.13 参照)、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸及び 4-エチル-2-フルオロベンズアルデヒドから出発 / 分析法 5 $t_R = 1.08 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 378.1$
F52	 (R)-4-クロロ-2-(4-(2-(1-(ジメチルアミノ)プロピル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F1 (実施例 11.1)- F1 F52-1 (参照 エラー! 参照元が見つかりません。)、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発 / 分析法 5 $t_R = 1.10 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 398.1$
F53	 (R)-4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(1-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F1 (実施例 11.1)- F53-1 (実施例 11.14 参照)、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発 / 分析法 5 $t_R = 1.13 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 410.2.$
F54	 4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-ビニル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F1 (実施例 11.1)- F54-1 (実施例 11.15 参照)、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発 / 分析法 5 $t_R = 1.17 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 339.1$

10

20

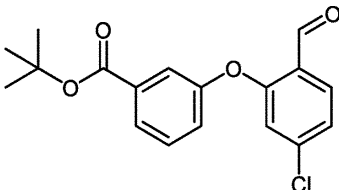
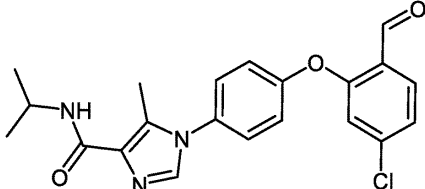
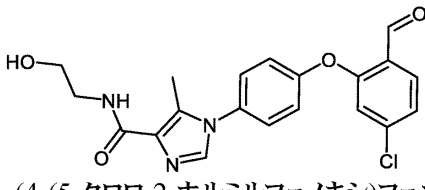
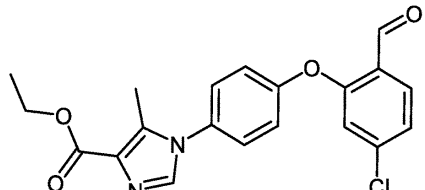
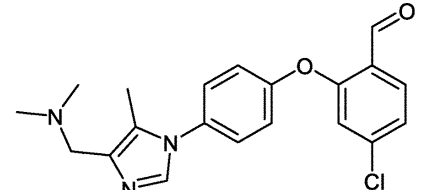
30

40

【0944】

50

【表 1 7 1】

BB 番号	構造/化学名	合成手順/ LCMS
F55	 tert-ブチル 3-(5-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)ベンゾエート	F1 (実施例 11.1)- tert-ブチル 3-ヒドロキシベンゾエート及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発 / 分析法 7 $t_R = 1.50 \text{ min}$ $[M-tBu+H]^+ = 277.2$
F56	 -(4-(5-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)フェニル)-N-イソプロピル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	F27 (実施例 11.4)- F56-2 (実施例 11.29)及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 4 $t_R = 2.37 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 398.1$
F57-2	 1-(4-(5-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)フェニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	F27 (実施例 11.4)- F57-1 (表 31 参照)及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 7 $t_R = 0.96 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 400.1$
F58	 エチル 1-(4-(5-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)フェニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート	F27 (実施例 11.4)- F59-3 (実施例 11.28 参照)及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 1 $t_R = 1.28 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 385.3$
F59		F27 (実施例 11.4)- F59-7 (実施例 11.28 参照)及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 5 $t_R = 1.02 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 370.2$

【 0 9 4 5 】

10

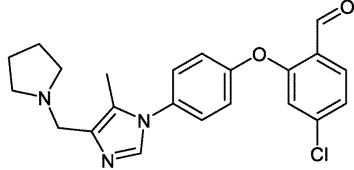
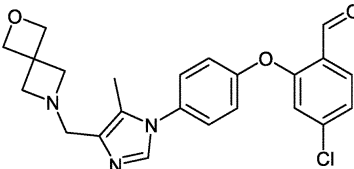
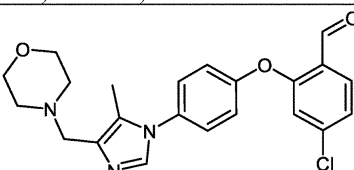
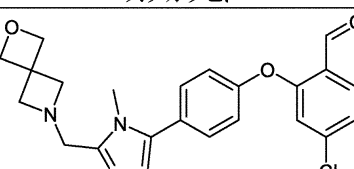
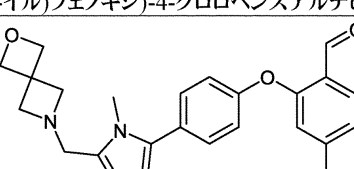
20

30

40

50

【表 172】

BB 番号	構造/化学名	合成手順/ LCMS
	4-クロロ-2-(4-(4-(ジメチルアミノ)メチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	
F60	 4-クロロ-2-(4-(5-メチル-4-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F27 (実施例 11.4)- F60-1 (参照 エラー! 参照元が見つかりません。) 及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 7 $t_R = 0.78 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 396.2$
F61	 2-(4-(4-((2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)-4-クロロベンズアルデヒド	F27 (実施例 11.4)- F61-1 (参照 エラー! 参照元が見つかりません。) 及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 5 $t_R = 0.90 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 424.0$
F62	 4-クロロ-2-(4-(5-メチル-4-(モルホリノメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F27 (実施例 11.4)- F62-5 (実施例 1130 参照) 及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発 分析法 5 $t_R = 0.94 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 412.2$
F64	 2-(4-(2-((2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-クロロベンズアルデヒド	F63 (実施例 11.2)- 5-プロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 5 $t_R = 0.91 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 424.2$
F65	 2-(4-(2-((2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-エチルベンズアルデヒド	F63 (実施例 11.2)-5-プロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン及び 4-エチル-2-フルオロベンズアルデヒドから出発/ 分析法 7 $t_R = 0.79 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 418.3$

【0946】

10

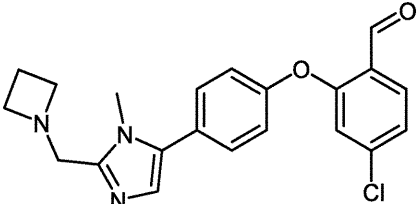
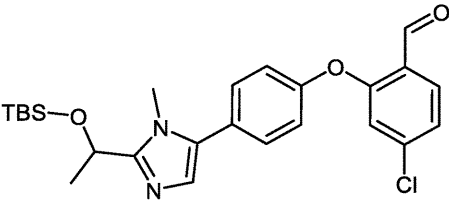
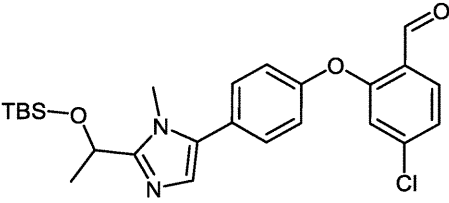
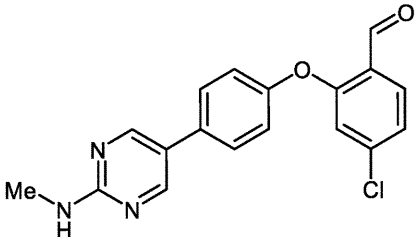
20

30

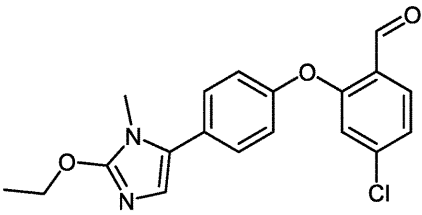
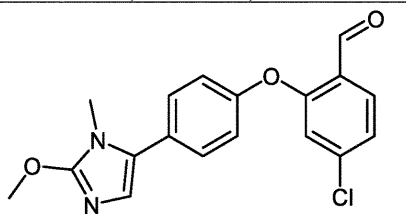
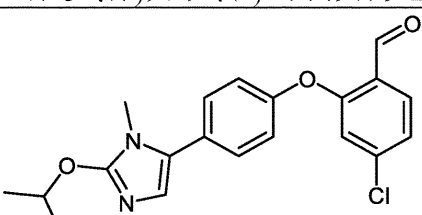
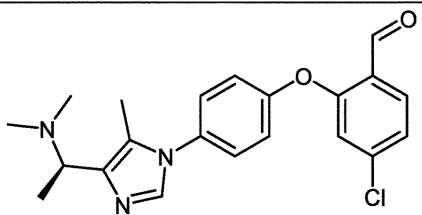
40

50

【表 173】

BB 番号	構造/化学名	合成手順/ LCMS
F66	 2-(4-(2-(アゼチジン-1-イルメチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-クロロベンズアルデヒド	F63 (実施例 11.2)- 5-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール、アゼチジン及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド/ 分析法 5 $t_R = 0.99$ min $[M+H]^+ = 382.2$
F69	 2-(4-(2-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-クロロベンズアルデヒド (ラセミ体)	F68 (実施例 11.7)- F69-1 (表 28 参照)から出発/ 分析法 5 $t_R = 1.61$ min $[M+H]^+ = 471.1$
F70	 2-(4-(2-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-クロロベンズアルデヒド (単一のエナンチオマー)	F68 (実施例 11.7)- F70-1 (実施例 11.16 参照)から出発 分析法 5 $t_R = 1.61$ min $[M+H]^+ = 471.1$
F72	 4-クロロ-2-(4-(2-(メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F71 (実施例 11.6)- F71-1 及び 5-ブromo-N-メチルピリミジン-2-アミンから出発/ 分析法 8 $t_R = 1.38$ min $[M+H]^+ = 339.0$

【表 174】

BB 番号	構造/化学名	合成手順/ LCMS
F73	 4-クロロ-2-(4-(2-エトキシ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F71 (実施例 11.6)- F71-1 及び F73-1 (実施例 11.17 参照)から出発 分析法 1 $t_R = 1.09 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 357.3$
F74	 4-クロロ-2-(4-(2-メトキシ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F71 (実施例 11.6)- F71-1 及び F74-1 (表 29 参照)から出発/ 分析法 1 $t_R = 1.07 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 343.0$
F75	 4-クロロ-2-(4-(2-イソプロポキシ-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F71 (実施例 11.6)- F71-1 及び F75-1 から出発 (表 29 参照) 分析法 1 $t_R = 1.15 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 371.0$
F80	 (R)-4-クロロ-2-(4-(4-(1-(ジメチルアミノ)エチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド	F63 (実施例 11.2)- F80-2 (表 27 参照)及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド/ 分析法 5 $t_R = 1.08 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 384.0$

10

20

30

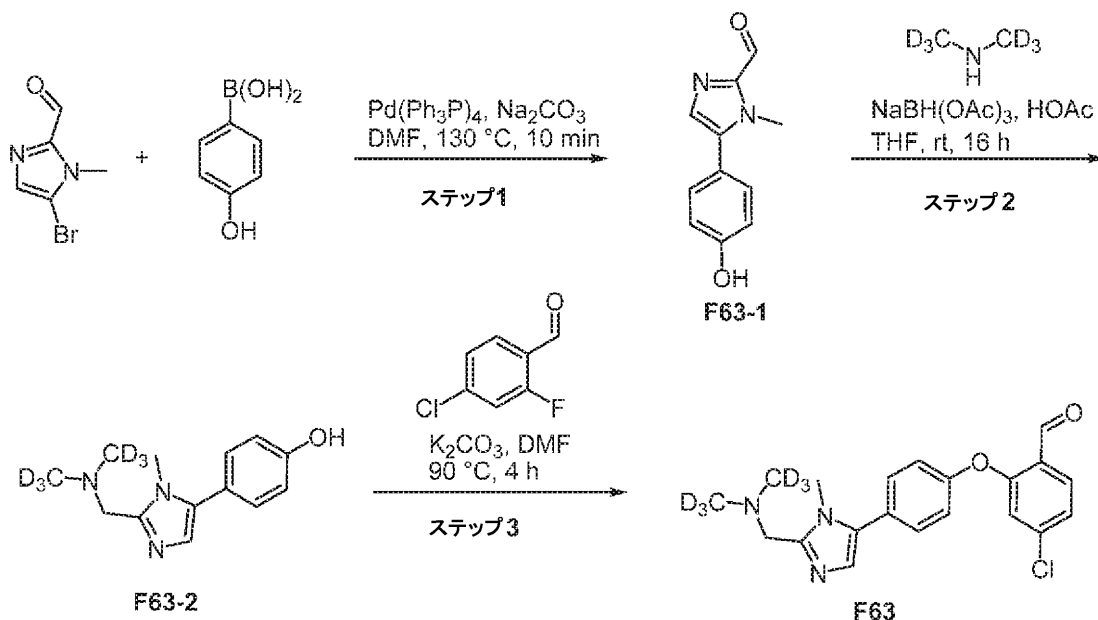
【0948】

実施例 11.2: 2-(4-(2-((ビス(メチル-d3)アミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-クロロベンズアルデヒド (F63) の合成

40

50

【化 1 0 9】



10

ステップ 1. 5- (4-ヒドロキシフェニル) -1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (F63-1)

20

DMF (7 mL) 中の 5-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (500 mg、2.65 mmol)、(4-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (547 mg、3.97 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (153 mg、0.132 mmol) の溶液に Na_2CO_3 (1M、5.29 mL) を加えた。得られた混合物を窒素ガスでパージした後、マイクロ波で 130 °C で 10 分間照射した。次にこの反応混合物を水に注ぎ入れ、pH を酢酸で pH 6 に調整した。この反応混合物を EtOAc で 2 回抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。得られた固体を少量の EtOAc と共に研和して、F63-1 をオレンジ色の固体として提供した (425 mg、79%)。分析法 5; $t_R = 0.47$ 分; $[M+H]^+ = 203.1$

30

【0949】

ステップ 2. 4- (2- ((ビス(メチル-d3) アミノ) メチル) -1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェノール (F63-2)

THF (21 mL) 中の F63-1 (850 mg、4.20 mmol) (2 バッチから) の溶液に重水素化 d6-ジメチルアミン HCl 塩 (736 mg、8.41 mmol) 及び TEA (1.758 mL、12.61 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌し、次に $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (1960 mg、9.25 mmol) 及び酢酸 (0.963 mL、16.81 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に飽和 NaHCO_3 水溶液でクエンチし、EtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、褐色の固体を与えた。この褐色の固体を EtOAc 中で研和することにより、F63-2 (906 mg、91%) をベージュ色の固体として得た。分析法 5; $t_R = 0.51$ 分; $[M+H]^+ = 238.3$

40

【0950】

ステップ 3. 2- (4- (2- ((ビス(メチル-d3) アミノ) メチル) -1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) -4-クロロベンズアルデヒド (F63)

無水 DMF (12 mL) 中の K_2CO_3 (1583 mg、11.45 mmol) 及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (605 mg、3.82 mmol) の混合物に F63-2 (906 mg、3.82 mmol) を加えた。得られた混合物を 90 °C で 4 時間

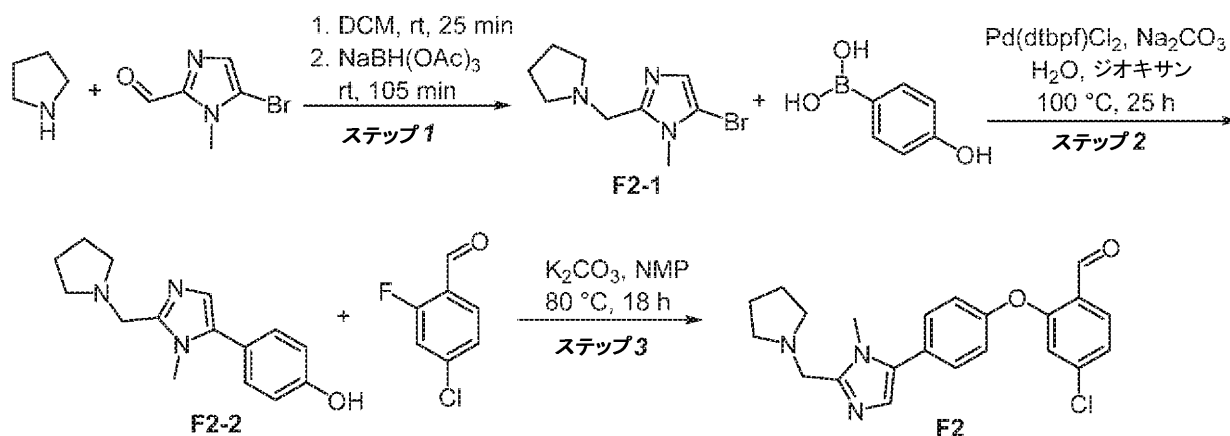
50

攪拌し、次に室温に冷却し、水で希釈した。この反応混合物を EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機相を水 (2×100 mL) で洗浄し、次に 1.0 N HCl 水溶液 (2×50 mL) で洗浄した。合わせた水相を飽和 K₂CO₃ 水溶液で塩基性化し、次に EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、真空中で一晩静置した後に F63 (1.22 g、3.25 mmol、85% 収率) を清浄な薄茶色の固体として得た。分析法 5; t_R = 0.99 分; [M+H]⁺ = 376.1。¹H NMR (400 MHz, ジクロロメタン-d₂) δ ppm 10.50 (d, J = 0.73 Hz, 1H) 7.91 (d, J = 8.44 Hz, 1H) 7.49 (d, J = 7.78 Hz, 2H) 7.19–7.26 (m, 3H) 7.01 (m, 1H) 7.00 (s, 1H) 3.73 (s, 3H) 3.60 (s, 2H)。

10

【0951】

実施例 11. 3:4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド (F2) の合成
【化110】



20

ステップ 1. 5-ブromo-1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール (F2-1)

30

DCM (70 mL) 中の 5-ブromo-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (1.890 g、10.0 mmol) の溶液にピロリジン (1.643 mL、20.0 mmol) を加えた。室温で 25 分間攪拌した後、NaBH(OAc)₃ (8.48 g、40.0 mmol) を加えた。この得られた混合物を室温で 105 分間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固し、EtOAc (250 mL) と 1 M NaOH 水溶液 (50 mL) とに分配した。有機層を 1 M NaOH (2×40 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、F2-1 (10.0 mmol と仮定される) を黄色の固体として得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに使用した。分析法 11; t_R = 0.66 分; [M+H]⁺ = 244.1。

【0952】

40

ステップ 2. 4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノール (F2-2)

F2-1 (10 mmol)、(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (2.76 g、20.0 mmol) 及び [1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (0.978 g、1.50 mmol) にジオキサン (30 mL) 及び 1 M Na₂CO₃ 水溶液 (30 mL) を加えた。この反応混合物を N₂ 雰囲気下に 100 °C で 4 時間攪拌した。追加量の (4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (1.379 g、10.0 mmol) を加え、100 °C での攪拌を 135 分間継続した。追加の (4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (1.379 g、10.0 mmol) 及び [1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II)

50

(0.244 g、0.375 mmol)を加え、100℃での攪拌を18.75時間継続した。EtOAc (250 mL) 及び H₂O (50 mL)を加え、この混合物をHyfloでろ過した。層分離させ、有機層を5% NaHCO₃水溶液 (3×40 mL) 及びブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶離液A: EtOAc/MeOH/DIEA (95:5:2)、溶離液B: EtOAc/MeOH/DIEA (85:15:2)) により精製して、F2-2 (2.28 g、8.86 mmol、2ステップで89%収率) を褐色の固体として与えた。分析法11; t_R=0.76分; [M+H]⁺=258.1.

【0953】

ステップ3. 4-クロロ-2-(4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド (F2)

NMP (20 mL) に溶解した F2-2 (1.029 g、4 mmol) 及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (0.824 g、5.20 mmol) に K₂CO₃ (1.437 g、10.40 mmol) を加えた。この反応混合物を80℃で18時間攪拌し、次に EtOAc (125 mL) と H₂O (20 mL) とに分配した。有機層を5% NaHCO₃水溶液 (3×10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶離液A: EtOAc/DIEA (98:2)、溶離液B: EtOAc/MeOH/DIEA (90:10:2)) により精製して、F2を褐色の油として与えた。分析法10; t_R=0.79分; [M+H]⁺=396.2.

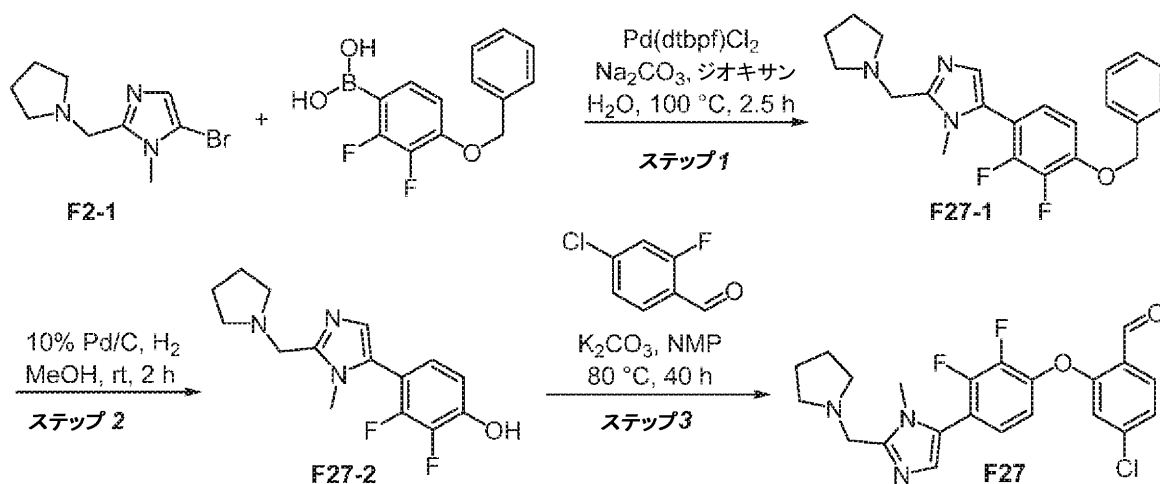
【0954】

或いは、F2は、5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド、(4-ヒドロキシフェニル) ボロン酸、ピロリジン及び4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒドから出発して、F63 (実施例11.2) に用いられる手順のとおり合成してもよい。

【0955】

実施例11.4: 4-クロロ-2-(2,3-ジフルオロ-4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-ベンズアルデヒド (F27) の合成

【化111】



ステップ1. 5-(4-(ベンジルオキシ)-2,3-ジフルオロフェニル)-1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール (F27-1)

ジオキサン (4 mL) に溶解させた F2-1 (325 mg、1.33 mmol)、(4-(ベンジルオキシ)-2,3-ジフルオロフェニル) ボロン酸 (702 mg、2.66 m

mol) 及び [1, 1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (87 mg、0.133 mmol) に 1M Na₂CO₃ 水溶液 (4 mL、4.0 mmol) を加えた。この反応混合物を窒素雰囲気下に 100℃ で 2.5 時間攪拌し、次に EtOAc (70 mL) と H₂O (10 mL) とに分配した。有機層を 5% NaHCO₃ 水溶液 (2×10 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 A: EtOAc/DIEA (98:2)、溶離液 B: EtOAc/MeOH/DIEA (90:10:2)) により精製して、F27-1 (387.6 mg、1.011 mmol、76% 収率) を得た。分析法 10; t_R = 0.83 分; [M+H]⁺ = 384.5

10

【0956】

ステップ 2. 2, 3-ジフルオロ-4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノール (F27-2)

MeOH (5 mL) に溶解させた F27-1 (387 mg、1.009 mmol) に 10% Pd/C (53.7 mg、0.050 mmol) を加え、得られた懸濁液を窒素雰囲気下に室温で 2 時間攪拌した。この反応混合物を Hyflo でろ過し、真空中で濃縮乾固して、F27-2 (293 mg、0.999 mmol、99% 収率) を与えた。分析法 10; t_R = 0.46 分; [M+H]⁺ = 294.2

【0957】

ステップ 3. 4-クロロ-2-(2, 3-ジフルオロ-4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-ベンズアルデヒド (F27)

20

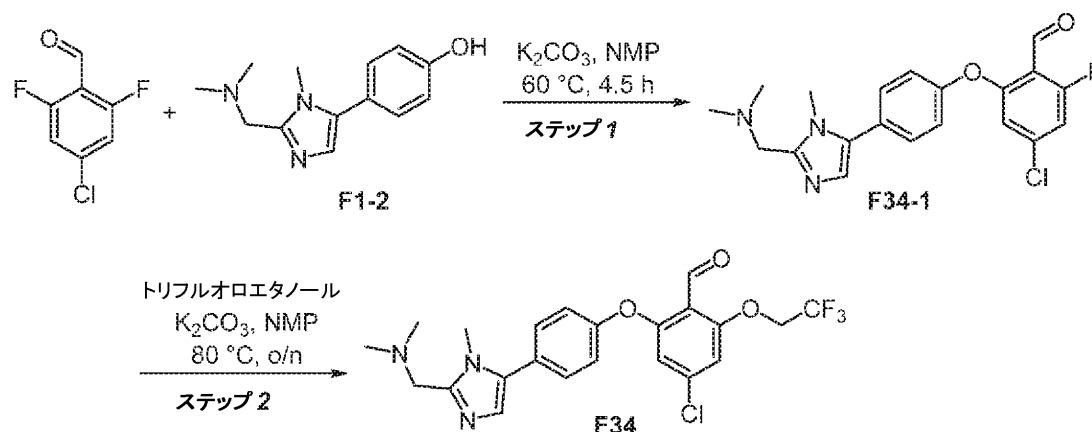
F27-2 及び 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (158 mg、0.999 mmol) を NMP (8 mL) に溶解させて、K₂CO₃ (276 mg、1.998 mmol) を加えた。この反応混合物を 80℃ で 20 時間攪拌した。更なる分量の 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (15.8 mg、0.099 mmol) を加え、攪拌を 80℃ で 20 時間継続した。この反応混合物を EtOAc (70 mL) と H₂O (15 mL) とに分配した。有機層を 5% NaHCO₃ 水溶液 (2×10 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 A: EtOAc/DIEA (98:2)、溶離液 B: EtOAc/MeOH/DIEA (90:10:2)) により精製して、F27 (283 mg、0.655 mmol、65.6% 収率) を黄色の固体として得た。分析法 10; t_R = 0.85 分; [M+H]⁺ = 432.2

30

【0958】

実施例 11. 5-(4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-6-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ベンズアルデヒド (F34) の合成

【化 112】



40

50

ステップ 1. 4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-6-フルオロベンズアルデヒド (F34-1)

4-クロロ-2,6-ジフルオロベンズアルデヒド (404 mg、2.288 mmol)、F1-2 (529 mg、2.288 mmol)、及び K_2CO_3 (949 mg、6.86 mmol) を、磁気攪拌子を備えた丸底フラスコ内にある NMP (10 mL) に取った。この反応物を 60 °C に 4.5 時間加熱し、次に室温に冷却し、EtOAc (100 mL) で希釈した。有機層を H_2O (2 × 75 mL)、飽和 $NaHCO_3$ (50 mL)、及びブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、真空濃縮して粗製の黄緑色の油 (F34-1) を提供し、これを精製なしに次のステップに持ち越した。分析法 7; $t_R = 0.71$ 分; $[M+H]^+ = 388.2$

10

【0959】

ステップ 2. 4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-6-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ベンズアルデヒド (F34)

磁気攪拌子を備えた丸底フラスコ内にある NMP (10 mL) 中の粗製中間体 F34-1 (887 mg、2.288 mmol) 及び K_2CO_3 に、2,2,2-トリフルオロエタノール (0.82 mL、11.44 mmol) をシリンジで一度に全量加えた。この反応物を N_2 雰囲気下で 80 °C に一晩加熱し、次に室温に冷却し、EtOAc (150 mL) で希釈した。有機層を H_2O (1 × 100 mL、1 × 75 mL)、飽和 $NaHCO_3$ (50 mL)、及びブライン (50 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、真空濃縮して、粗製の暗橙色の油を提供した。この粗製油をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (40 g カラム、液体ローディング (10% MeOH: DCM 中)、0-100% EtOAc、次に 10% MeOH: DCM で溶出) により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、真空濃縮して、F34 (380 mg、36%) をベージュ色の泡として提供した。分析法 7; $t_R = 0.81$ 分; $[M+H]^+ = 468.1$

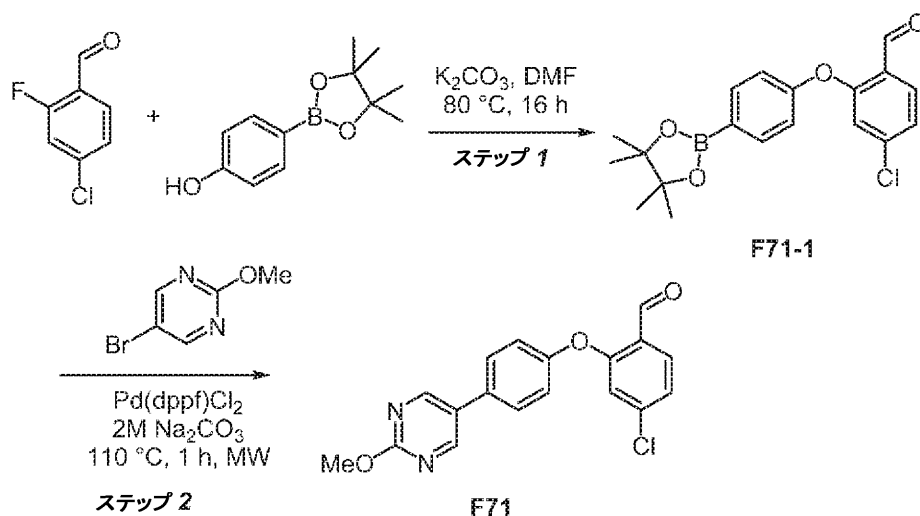
20

【0960】

実施例 11.6: 4-クロロ-2-(4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド (F71) の合成

【化 113】

30



40

ステップ 1: 4-クロロ-2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド (F71-1)

DMF (31.5 mL) 中の 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (2.5 g、15.77 mmol) 及び 4-ヒドロキシフェニルボロン酸エステル (3.47 g、15.77 mmol) の溶液に K_2CO_3 (4.36 g、31.5 mmol) を加え、得られた

50

混合物を 80℃ の油浴中で撹拌した。80℃ で 16 時間後、反応物を室温に冷却し、水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮して、粗製の橙色のシロップを得た。この粗製材料をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (50 g カラム、ヘプタン中 0 → 25 % EtOAc で溶出) によって精製して、F71-1 を白色の固体として与えた (4.27 g、76 %)。分析法 8 ; t_R = 1.77 分 ; [M+H]⁺ = 359.0

【0961】

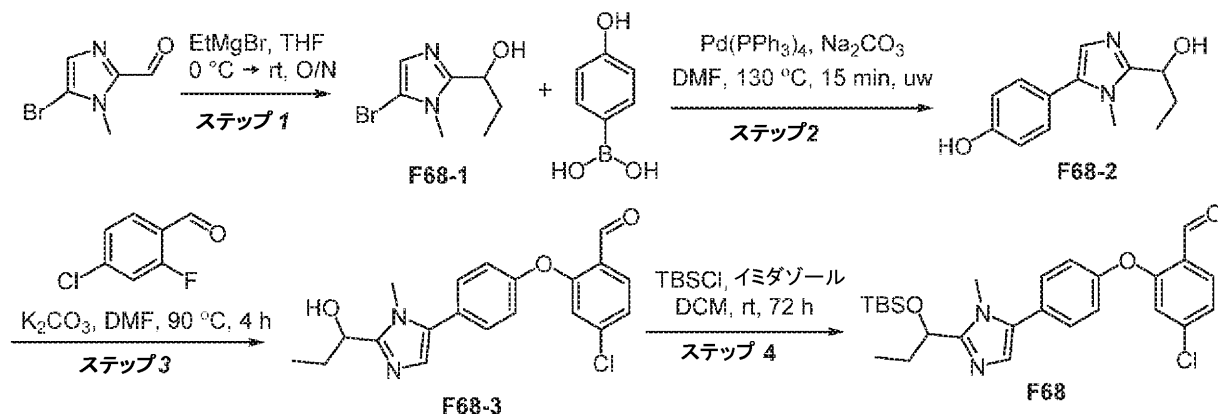
ステップ 2 : 4-クロロ-2-(4-(2-メトキシピリミジン-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド (F71)

F71-1 (285 mg、0.795 mmol)、5-ブロモ-2-メトキシピリミジン (186 mg、0.984 mmol) 及び Pd(dppf)Cl₂-DCM (32.4 mg、0.040 mmol) を入れたマイクロ波バイアルに、DMF (2271 µL) 及び 2 M Na₂CO₃ (795 µL、1.589 mmol) を加えた。このバイアルに蓋をし、N₂ で 10 分間のスパージング後、マイクロ波反応器において 110℃ で 1 時間撹拌した。この反応混合物を水で希釈し、EtOAc で抽出した。合わせた有機相をブライン (3×) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固して、粗製生成物 (379 mg) を暗色のシロップとして得た。この粗製材料をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (50 g カラム、ヘプタン中 0 → 100 % EtOAc で溶出) によって精製して、F71 (213 mg、79 % 収率) を淡黄色の固体として与えた。分析法 8 ; t_R = 1.44 分 ; [M+H]⁺ = 341.0

【0962】

実施例 11.7 : 2-(4-(2-(1-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-クロロベンズアルデヒド (F68) の合成

【化 114】



ステップ 1 . 1-(5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)プロパン-1-オール (F68-1)

0℃ で N₂ 雰囲気下、磁気撹拌子を備えた丸底フラスコ内にある THF (9.9 mL) 中の 5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (375 mg、1.984 mmol) の溶液に、EtMgBr (THF 中 1 M、2.08 mL、2.08 mmol) を 1 分かけて滴下して加えた。得られた混合物を室温に加温させておき、一晚撹拌した。次にこの反応混合物を飽和 NH₄Cl (25 mL)、DCM (100 mL)、及び H₂O (25 mL) で希釈した。有機相を分離し、水層を DCM (2×50 mL) で洗浄した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、真空濃縮して、粗製の黄色の油を提供した。この粗製油をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (24 g カラム、液体ローディング (DCM 中)、0-5 % MeOH : DCM で溶出) により精製したが、生成物を含有する画分に多量の不純物が含まれていた。この画分を真空濃縮し、得られた油をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (24 g カラム、液体ローディング (

DCM中)、0-50-100% EtOAc:ヘプタンで溶出)によって再び精製して、F68-1 (105 mg、24%収率)を無色の油として提供した。分析法5; $t_R = 0.62$ 分、 $[M-H]^- = 217.0$

【0963】

ステップ2. 4-(2-(1-ヒドロキシプロピル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノール (F68-2)

磁気攪拌子を備えた2~5 mLマイクロ波バイアル内にある(4-ヒドロキシフェニル)ボロン酸 (130 mg、0.940 mmol) 及びPd(PPh₃)₄ (27.2 mg、0.024 mmol) に、F68-1 (103 mg、0.470 mmol) をDMF (2 mL) 中の溶液として加えた。1 M Na₂CO₃水溶液 (0.940 mL、0.940 mmol) を加え、得られたスラリーをN₂で3分間パージした。バイアルに蓋をし、得られた混合物をマイクロ波において130℃で15分間加熱し、次にH₂O (50 mL) 及びEtOAc (50 mL) で希釈した。有機相を分離し、水相をEtOAc (2×50 mL) で洗浄した。合わせた有機相をH₂O (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、真空濃縮して、粗製の赤色の油を提供した。この粗製油をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (24 g カラム、液体ローディング (DCM+溶解を助けるための数滴のMeOH中)、0-10% MeOH:DCMで溶出) によって精製することにより、F68-2 (104 mg、95%収率) を淡褐色の油として提供した。分析法5; $t_R = 0.58$ 分、 $[M+H]^+ = 233.1$

10

【0964】

ステップ3. 4-クロロ-2-(4-(2-(1-ヒドロキシプロピル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンズアルデヒド (F68-3)

磁気攪拌子を備えた丸底フラスコ内にあるDMF (5 mL) 中のF68-2 (102 mg、0.437 mmol) 及びK₂CO₃の懸濁液に、4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (69 mg、0.437 mmol) を一度に全量加えた。この反応混合物を90℃で4時間攪拌させておき、次にEtOAc (75 mL) で希釈し、H₂O (75 mL) で洗浄した。この水相をEtOAc (75 mL) で洗浄した。合わせた有機相をH₂O (50 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、真空濃縮して、F68-3 (134 mg) を粗製の赤色/黄褐色の残渣として提供し、これを精製なしに次のステップに持ち越した。分析法5; $t_R = 1.09$ 分; $[M+H]^+ = 371.1$

20

30

【0965】

ステップ4. 2-(4-(2-(1-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)プロピル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-4-クロロベンズアルデヒド (F68)

室温で磁気攪拌子を備えたバイアル内にあるDCM (2 mL) 中のF68-3 (128 mg、0.345 mmol) の懸濁液に、イミダゾール (47 mg、0.690 mmol) を一度に全量加えた。TBSCl (78 mg、0.518 mmol) をガラスピペットでDCM (1.5 mL) 中の溶液として一度に全量加えた。得られた混合物をN₂下に室温で2日間攪拌させておき、次にEtOAc (75 mL) で希釈した。この反応混合物を飽和NaHCO₃ (50 mL) 及びブライン (40 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、真空濃縮して、粗製の淡い黄褐色の油を提供した。この粗製油をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (24 g カラム、液体ローディング (DCM中)、0-50% EtOAc:ヘプタンで溶出) によって精製して、F68 (141.8 mg、85%収率) を無色の油として提供した。分析法5; $t_R = 1.72$ 分; $[M+H]^+ = 484.9$

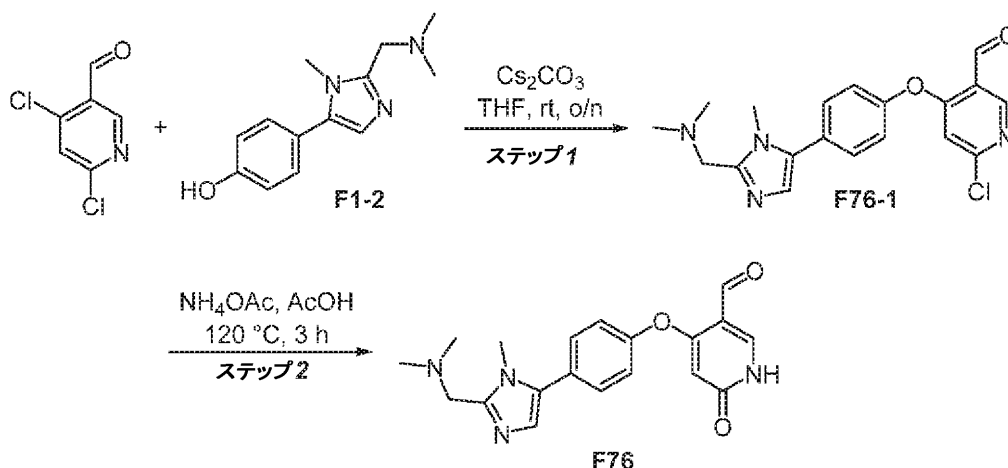
40

【0966】

実施例11. 8: 4-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)-6-ヒドロキシニコチン-アルデヒド (F76) の合成

50

【化 1 1 5】



10

ステップ 1. 6-クロロ-4-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシニコチンアルデヒド (F76-1)

4,6-ジクロロニコチンアルデヒド (400 mg、2.27 mmol)、F1-2 (526 mg、2.27 mmol) 及び炭酸セシウム (740 mg、2.27 mmol) が入ったフラスコに THF (11 mL) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次に濃縮した。水を加えて白色のスラリーを得た。この反応混合物をろ過し、水で洗浄して、オフホワイトの固体を得た。この粗製生成物を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (水/ACN、中性) により精製して、純粋画分のフリーズドライ後に F76-1 をオフホワイトの粉末として得た (381 mg、45% 収率)。分析法 5; $t_R = 0.83$ 分; $[M+H]^+ = 371.1$

20

【0967】

ステップ 2. 4-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ-6-ヒドロキシニコチンアルデヒド (F76)

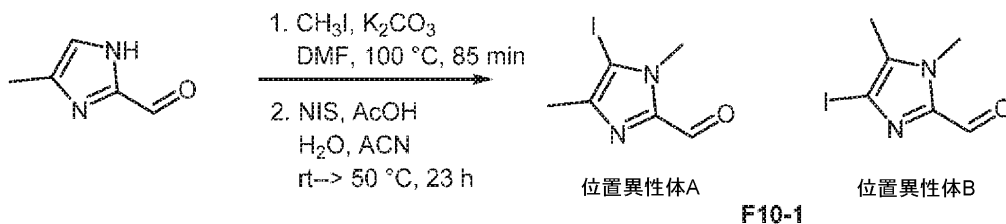
F76-1 (381 mg、1.03 mmol) 及び酢酸アンモニウム (396 mg、5.14 mmol) が入ったフラスコに酢酸 (7 mL) を加えた。この混合物を 120 °C に 3 時間加熱し、次に室温に冷却し、濃縮乾固して、粗製油を得た。この粗製材料を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィー (水/ACN、中性) により精製して、純粋画分のフリーズドライ後に F76 をオフホワイトの粉末として得た (53 mg、15% 収率)。分析法 5; $t_R = 0.51$ 分; $[M+H]^+ = 353.2$

30

【0968】

実施例 11. 9:5-ヨード-1,4-ジメチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (F10-1) の合成

【化 1 1 6】



40

4-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (881 mg、8.00 mmol) を 100 °C で DMF (15 mL) に溶解させた。この溶液を室温に冷却し、 K_2CO_3 (1.327 g、9.60 mmol) 及びヨウ化メチル (0.650 mL、10.40 mmol) を加えた。得られた懸濁液を密閉容器において 100 °C で 75 分間攪拌し、次に

50

K₂CO₃ (0.332 g、2.400 mmol) 及びヨウ化メチル (0.150 mL、2.400 mmol) を加えた。この反応混合物を100℃で10分間攪拌し、次に室温に冷却した。H₂O (10 mL)、AcOH (4.58 mL、80 mmol) 及びNIS (1980 mg、8.80 mmol) を加え、得られた混合物を室温で40分、次に50℃で13時間40分攪拌した。更なる量のNIS (990 mg、4.40 mmol) を加え、50℃での攪拌を5時間継続した。次にNIS (495 mg、2.200 mmol) 及びACN/H₂O (1:1) (20 mL) を加え、反応混合物を50℃で3時間攪拌した。更にAcOH (2.290 mL、40.0 mmol) を加え、攪拌を50℃で40分間継続した。ACNを真空除去した。この反応混合物にEtOAc (150 mL)、4 M NaOH水溶液 (30 mL) 及びチオ硫酸ナトリウム水溶液 (3162 mg、20.00 mmol) を加え、相分離させた。有機相を1 M NaOH水溶液 (3×20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶離液A: DCM; 溶離液B: DCM/MeOH (95:5)) により精製して、F10-1 (808 mg、3.23 mmol、40.4% 収率) (位置異性体の混合物) を淡黄色の固体として得た。分析法11; 位置異性体A: t_R=1.09分; [M+H]⁺=251.0; 位置異性体B: t_R=1.07分; [M+H]⁺=251.1

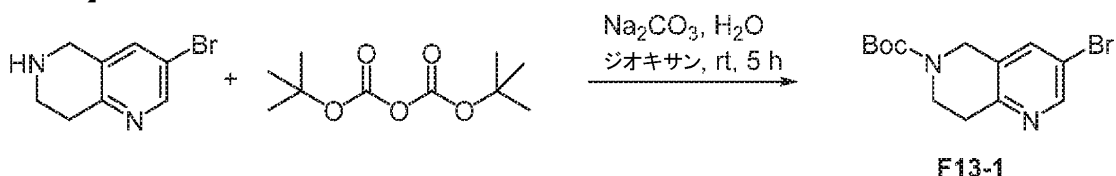
10

【0969】

実施例11.10: tert-ブチル 3-ブロモ-7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-カルボキシレート (F13-1) の合成

20

【化117】



ジオキサン (15 mL) 及び1 M Na₂CO₃水溶液 (6.0 mL、6.00 mmol) に溶解させた3-ブロモ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジンHCl (499 mg、2.00 mmol) にジオキサン (5 mL) 中のBoc₂O (458 mg、2.100 mmol) の溶液を加え、得られた混合物を室温で5時間攪拌した。この反応混合物をEtOAc (50 mL) と5% NaHCO₃水溶液 (20 mL) とに分配した。有機相を5% NaHCO₃水溶液 (2×10 mL)、5% KHSO₄水溶液 (3×10 mL)、5% NaHCO₃水溶液 (10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、F13-1 (692 mg、2.99 mmol、100% 収率) を得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに使用した。分析法10; t_R=1.08分; [M+H]⁺=313.2

30

【0970】

【表175】

表26:

BB 番号	構造	化学名	合成手順/ LCMS
F15-1		tert-ブチル 2-(5-ブロモピリジン-3-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート (ラセミ体)	F13-1 (実施例 11.10)- 3-ブロモ-5-(ピロリジン-2-イル)ピリジンから出発/ 分析法 10 t _R = 1.10 min [M+H] ⁺ = 327.1

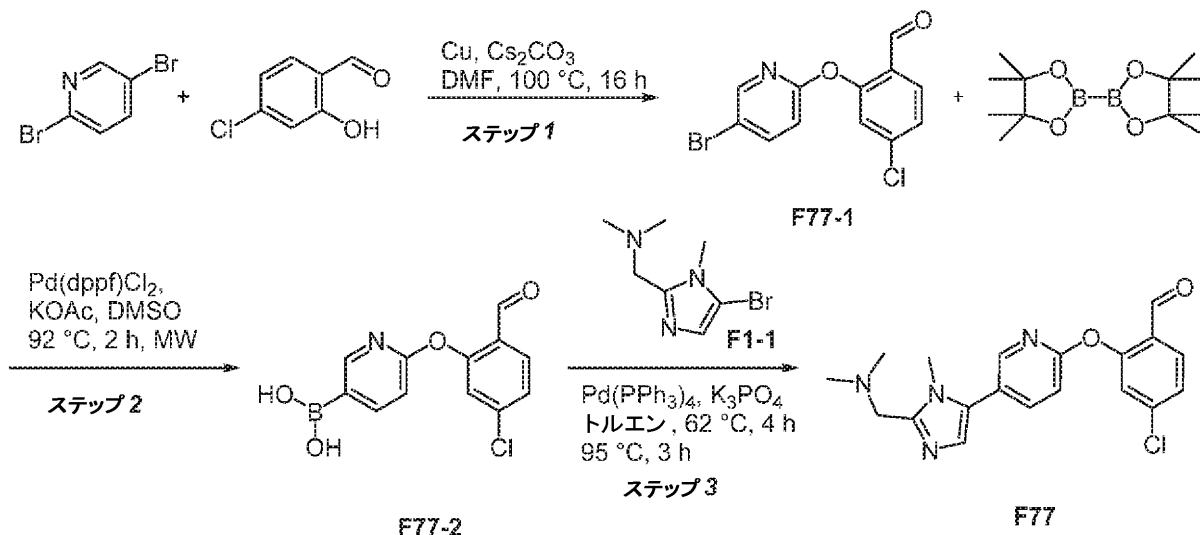
40

【0971】

50

実施例 11. 11: 4-クロロ-2-((5-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズアルデヒドトリフルオロ酢酸塩 (F77) の合成

【化 118】



10

ステップ 1. 2-((5-ブロモピリジン-2-イル)オキシ)-4-クロロベンズアルデヒド (F77-1)

20

N₂ 雰囲気下にある DMF (5 mL) 中の 2,5-ジブロモピリジン (1 g、4.22 mmol)、4-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (0.661 g、4.22 mmol)、銅 (0.107 g、1.689 mmol) 及び炭酸セシウム (2.063 g、6.33 mmol) を 100 °C で 16 時間加熱した。この反応混合物をろ過し、順相シリカゲルクロマトグラフィー (120 g カラム、ヘプタン中 30→70% EtOAc で溶出) により直接精製して、中間体 F77-1 (0.24 g、18% 収率) を得た。分析法 5; t_R = 1.11 分; [M+H]⁺ = 311.6。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.22 (s, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.7, 1.6 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H)。

30

【0972】

ステップ 2. (6-(5-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)ピリジン-3-イル)ボロン酸 (F77-2)

乾燥 DMSO (2 mL) 中のピナコールボラン (0.390 g、1.536 mmol)、F77-1 (0.24 g、0.768 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (0.056 g、0.077 mmol) 及び KOAc (0.151 g、1.536 mmol) の混合物を N₂ 雰囲気下に 92 °C で 2 時間マイクロ波処理した。この反応混合物をろ過して F77-2 (粗製) を提供し、これを精製なしに次のステップに使用した。分析法 5; t_R = 0.77 分; [M+H]⁺ = 277.9

40

【0973】

ステップ 3. 4-クロロ-2-((5-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)ベンズアルデヒドトリフルオロ酢酸塩 (F77)

マイクロ波バイアルに Pd(PPh₃)₄ (83 mg、0.072 mmol)、F1-1 (189 mg、0.865 mmol)、F77-2 (200 mg、0.721 mmol)、リン酸三カリウム (2 M 水溶液、1.081 mL、2.162 mmol) 及びトルエン (6 mL) を入れ、N₂ 雰囲気下に置いた。得られた混合物を 62 °C で 4 時間及び 95 °C で 3 時間マイクロ波処理した。この粗製生成物を逆相クロマトグラフィー (40 g C1

50

8 カラム、0.1% TFA 含有水中 0-100% MeCN で溶出) により精製して、生成物 F77 (70 mg、26% 収率) を TFA 塩として得た。分析法 7; $t_R = 0.90$ 分; $[M+H]^+ = 370.8$

【0974】

実施例 11.12: N-(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)-1-(4-(5-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)-フェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド (F57) の合成

【化119】

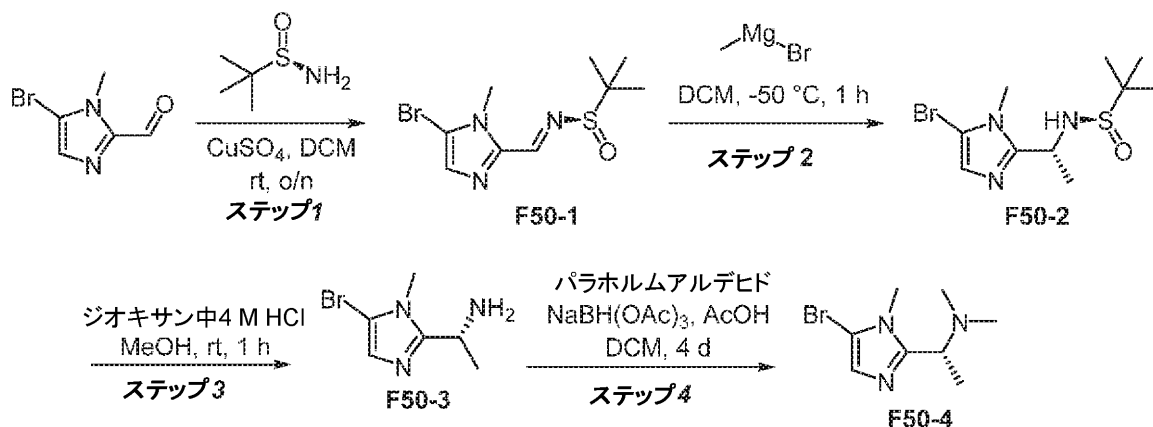


DCM (2 mL) に懸濁した F57-2 (57 mg、0.142 mmol) (表 25 を参照のこと) に TBS-Cl (34 mg、0.226 mmol) 及びイミダゾール (21 mg、0.308 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 63 時間攪拌した。更なる DCM (2 mL)、TBS-Cl (11 mg、0.0729 mmol)、及びイミダゾール (8 mg、0.117 mmol) を加えた。次に DMF (3 滴) を加え、得られた混合物を室温で 16 時間攪拌し、次に濃縮した。シリカカラムでの順相クロマトグラフィーによってヘプタン中 0-100% 酢酸エチルで溶出して精製することにより、F57 (28 mg、36%) をオフホワイトの泡として 94% 純度で提供した。分析法 4; $t_R = 3.30$ 分; $[M+H]^+ = 514.1$ ^1H NMR (400 MHz, CD_2Cl_2) δ 10.32 (d, $J = 0.7$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.31-7.24 (m, 2H), 7.21-7.13 (m, 3H), 6.94 (d, $J = 1.9$ Hz, 1H), 3.69 (t, $J = 5.9$ Hz, 2H), 3.42 (q, $J = 5.9$ Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 0.82 (s, 9H).

【0975】

実施例 11.13: (R)-1-(5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-N,N-ジメチルエタン-1-アミン (F50-4) の合成

【化120】



ステップ 1. (R, E)-N-((5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)メチレン)-2-メチルプロパン-2-スルフィナム (F50-1)

無水 DCM (40 mL) 中の 5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバ

ルデヒド (3 g、15.87 mmol) に (R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (2.116 g、17.46 mmol) 及び無水硫酸銅 (5.07 g、31.7 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌し、次に celite (登録商標) パッドでろ過し、DCM でフラッシュした。ろ液をロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルカラムを使用して順相フラッシュクロマトグラフィーによりヘプタン中 0-100% EtOAc で溶出して精製することにより、F50-1 (4 g、13.69 mmol、86% 収率) を白色の固体として得た。分析法 5; $t_R = 0.83$ 分; $[M+H]^+ = 294.2$

【0976】

ステップ 2. (R)-N-((R)-1-(5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エチル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (F50-2) -50°C で無水 DCM (50 mL) 中の F50-1 (2.7 g、9.24 mmol) の溶液にエーテル中 3 M 臭化メチルマグネシウム (7.08 mL、21.25 mmol) をシリンジで加えた。得られた混合物を -50°C で 1 時間攪拌し、次に飽和 NH₄Cl でクエンチした。室温に加温後、反応混合物を飽和 NaHCO₃ (50 mL) で希釈し、2×60 mL の DCM で抽出した。分離した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、白色の固体を得た。この固体を EtOAc/ヘプタン中で再び再結晶化させて、F50-2 (2.03 g、6.59 mmol、71% 収率) を白色の粉末として得た。分析法 5; $t_R = 0.68$ 分; $[M+H]^+ = 310.1$

10

【0977】

ステップ 3. (R)-1-(5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタンアミン塩酸塩 (F50-3)

無水 MeOH (10 mL) 中の F50-2 (2.02 g、6.55 mmol) の懸濁液にジオキサン中 4 M HCl (6.55 mL、26.2 mmol) を加えた。得られた混合物が澄明になり、これを室温で 1 時間攪拌した。次にジエチルエーテル (100 mL) を加えた。得られた白色の沈殿物を真空ろ過によって回収して、F50-3 (1.815 g、6.55 mmol、100% 収率) を白色の粉末として与えた。分析法 5; $t_R = 0.51$ 分; $[M+H]^+ = 203.9$

20

【0978】

ステップ 4. (R)-1-(5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-N,N-ジメチルエタンアミン (F50-4)

F50-3 (1.815 g、6.55 mmol) に無水 DCM (50 mL)、パラホルムアルデヒド (1.967 g、65.5 mmol)、NaBH(OAc)₃ (3.47 g、16.38 mmol)、及び AcOH (5 mL) を加えた。得られた混合物を室温で 2 日にわたって攪拌した。更なる量の NaBH(OAc)₃ (1600 mg) 及びパラホルムアルデヒド (600 mg) を加えた。この反応混合物を一晩攪拌し、次に 100 mL の 2 N Na₂CO₃ 溶液でクエンチし、2×100 mL の DCM で抽出した。分離した有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、F50-4 (1.46 g、3.14 mmol、48.0% 収率) を黄色の油として得た。微量の不純物が存在した。この材料を精製なしに次のステップに持ち越した。分析法 5; $t_R = 0.66$ 分; $[M+H]^+ = 233.9$

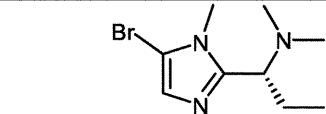
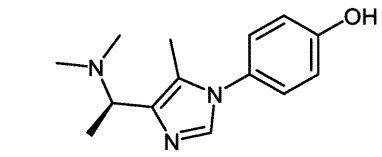
30

40

【0979】

【表 176】

表 27: 以下の表 27 の中間体は、F50-4 (実施例 11.13) に用いた手順のとおりに調製した

BB 番号	構造	合成手順/LCMS/NMR
F52-1	 (R)-1-(5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-N,N-ジメチルプロパン-1-アミン	F50-4 (実施例 11.13)/ 分析法 5 $t_R = 0.72$ min $[M+H]^+ = 246.2$
F80-2	 (R)-4-(4-(1-(ジメチルアミノ)エチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノール	F50-4 (実施例 11.13)- F80-1 (実施例 11.31) から出発。ステップ 3 でジオキサン中 4 M HCl で処理すると、TBS 基が切断された/ ^1H NMR (400 MHz, $\text{CDCl}_3+\text{D}_2\text{O}$): δ 8.30 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.93 (d, $J = 8.3$ Hz, 2H), 4.48-4.44 (m, 1H), 2.65 (s, 6H), 2.13 (s, 3H), 1.57 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H)

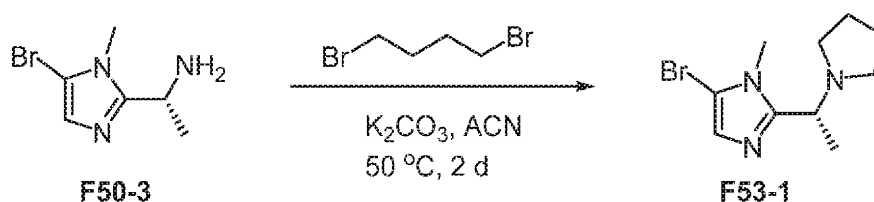
10

20

【0980】

実施例 11.14: (R)-5-ブロモ-1-メチル-2-(1-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール (F53-1) の合成

【化 121】



30

10 mL の無水 ACN 中の 1, 4-ジブロモブタン (468 mg、2.166 mmol) 及び K_2CO_3 (998 mg、7.22 mmol) の溶液に無水 ACN (5 mL) 中の F50-3 (400 mg、1.444 mmol) の懸濁液を加えた。得られた混合物を室温で 30 分間攪拌した後、50 °C に加熱し、2 日間攪拌した。LCMS により反応の約 83% の完了が示され、所望の生成物ピークが観察された。この粗製反応混合物をろ過した。ろ液を 50 mL の EtOAc で希釈し、50 mL 1.0 N HCl 水溶液で抽出した。水相を EtOAc で洗浄し、1 N K_2CO_3 溶液で塩基性化し、DCM (50 mL) 及び EtOAc (50 mL) で抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮して、F53-1 (300 mg、1.162 mmol、80% 収率) を白色の沈殿物が混じった無色の油として得て、これを精製なしに次のステップに使用した。分析法 5; $t_R = 0.80$ 分; $[M+H]^+ = 258.0$

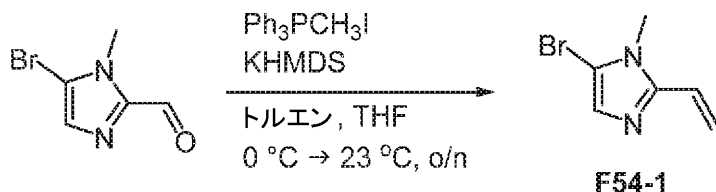
40

【0981】

実施例 11.15: 5-ブロモ-1-メチル-2-ビニル-1H-イミダゾール (F54-1) の合成

50

【化 1 2 2】



窒素雰囲気下にある 0 °C で無水 THF (30 mL) 中の $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{I}$ (3.21 g、7.94 mmol) にトルエン中 0.5 M $\text{KN}(\text{TMS})_2$ (17.99 mL、8.99 mmol) を加えた。得られた黄色の混合物を 0 °C で 30 分間攪拌し、次に無水 THF (30 mL) 中の 5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (1 g、5.29 mmol) の溶液を滴下して加えた。得られた混合物を室温に加温させておき、一晩攪拌した。この反応混合物を飽和 NaHCO_3 溶液でクエンチし、 2×100 mL の EtOAc で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて、ロータリーエバポレーターで濃縮し、シリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (80 g カラム、ヘプタン中 0 → 100 % EtOAc で溶出) により精製して、F54-1 (280 mg、1.497 mmol、28.3 % 収率) を得た。分析法 5 ; $t_R = 0.68$ 分 ; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 187.0$ 。TLC : $R_f = 0.35$ 、EtOAc / ヘプタン (1 : 1)。

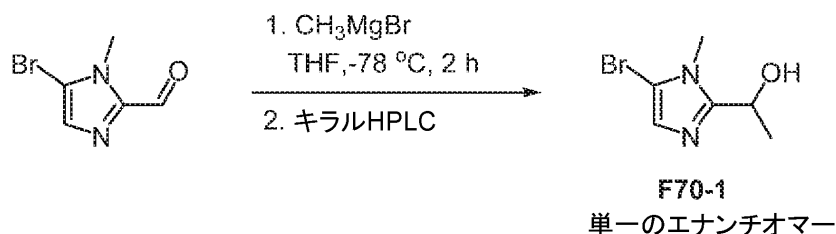
10

【0982】

実施例 11. 16 : 1- (5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エタン-1-オール (F70-1) の合成

20

【化 1 2 3】



窒素雰囲気の下において -78 °C で無水 THF (20 mL) 中の 5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (1 g、5.29 mmol) の溶液にジエチルエーテル中 3 M 臭化メチルマグネシウム (2.65 mL、7.94 mmol) をシリンジで滴下して加えた。この反応混合物を -78 °C で 2 時間攪拌し、次にメタノール及び飽和 NH_4Cl でクエンチした。得られた混合物を 3×40 mL の DCM で抽出した。合わせた有機相を MgSO_4 で乾燥させて、ろ過し、ロータリーエバポレーターで濃縮した。形成された沈殿物を 2 mL の DCM で希釈してろ過することにより、ラセミ体の F70-1 (550 mg、2.68 mmol、50.7 % 収率) を白色の固体として得た。このラセミ体をキラル HPLC により精製し、F70-1 (260 mg、1.268 mmol、24 % 収率) を入手した (キラル分離からの最初のピーク)。分析法 5 ; $t_R = 0.50$ 分 ; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 205.1$

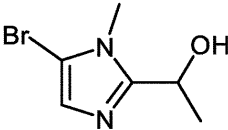
30

40

【0983】

【表 177】

表 28: 以下の表 28 の F69-1 は、F70-1 (実施例 11.16)に用いた手順のとおりに調製した。

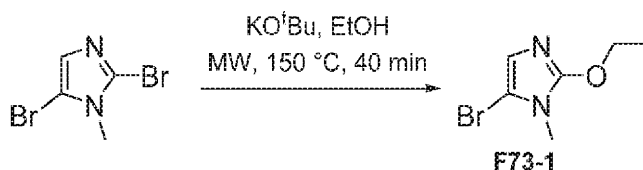
BB 番号	構造	化学名	LCMS
F69-1		1-(5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)エタン-1-オール (ラセミ体)	分析法 5 $t_R = 0.50 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 205.1$

10

【0984】

実施例 11.17: 5-ブロモ-2-エトキシ-1-メチル-1H-イミダゾール (F73-1) の合成

【化 124】



20

2,5-ジブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール (620 mg、2.58 mmol) 及びカリウム *tert*-ブトキシド (870 mg、7.75 mmol) が入ったマイクロ波バイアルに無水 EtOH (6.2 mL) を加えた。このバイアルを密封し、マイクロ波反応器内において 150 °C に 40 分間加熱して反応を完了させた。この反応混合物を室温に冷却し、濃縮した。粗製材料を EtOAc に取り、飽和重炭酸ナトリウム及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮した。この粗製材料をシリカゲルカラムを使用した順相フラッシュクロマトグラフィーにより DCM 中 0-100% EtOAc で溶出して精製することにより、純粋画分の濃縮後に F73-1 を淡黄色の油として得た (832 mg、97% 収率)。分析法 8; $t_R = 1.04 \text{ 分}$; $[M+H]^+ = 207.1$ 。低沸点の可能性があるので、材料は真空下で慎重に乾燥させた。

30

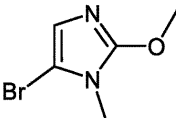
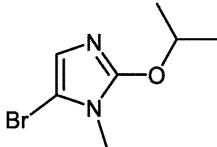
【0985】

表 29 に示すイミダゾールビルディングブロックは、F73-1 (実施例 11.17) に用いた手順のとおりに調製した。

【0986】

【表 178】

表 29:

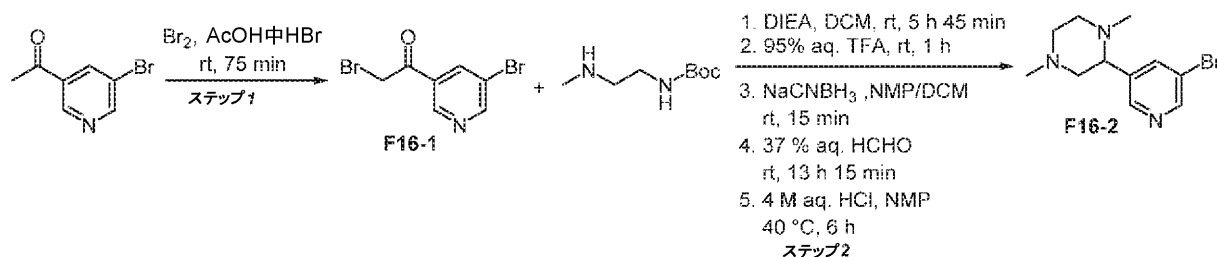
BB 番号	構造	化学名	LCMS
F74-1		5-ブロモ-2-メトキシ-1-メチル-1H-イミダゾール	分析法 7 $t_R = 0.39 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 192.9$
F75-1		5-ブロモ-2-イソプロポキシ-1-メチル-1H-イミダゾール	分析法 5 $t_R = 1.16 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 219.1$

40

【0987】

50

実施例 11. 18 : 2-(5-ブロモピリジン-3-イル)-1,4-ジメチルピペラジン (F16-2) の合成
【化 125】



10

ステップ 1. 2-ブロモ-1-(5-ブロモピリジン-3-イル)エタン-1-オン (F16-1)

3-アセチル-5-ブロモピリジン (1.000 g、5.00 mmol) を AcOH 中 5.7 M HBr (10 mL、57.0 mmol) に溶解させて、Br₂ (0.258 mL、5.00 mmol) を滴下して加えた。この反応混合物を室温で 75 分間攪拌し、次にろ過した。回収した固体を EtOAc (70 mL) と 5% NaHCO₃ 水溶液 (20 mL) とに分配した。有機相を 5% NaHCO₃ 水溶液 (2×10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、F16-1 (1.20 g、4.30 mmol、86% 収率) をオフホワイトの固体として得た。分析法 10; t_R = 0.86 分; [M+H]⁺ = 278.0

20

【0988】

ステップ 2. 2-(5-ブロモピリジン-3-イル)-1,4-ジメチルピペラジン (F16-2)

DCM (10 mL) に溶解させた F16-1 (279 mg、1.000 mmol) に DCM (10 mL) 及び DIEA (0.524 mL、3.00 mmol) 中の tert-ブチル (2-(メチルアミノ)エチル)カルバメート (192 mg、1.100 mmol) の溶液を加えた。得られた溶液を N₂ 雰囲気下に室温で 5 時間 45 分攪拌した。次に 95% TFA 水溶液 (20 mL) を加えた。この反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。入手された残渣をトルエンに懸濁し、この混合物を真空中で 2 回濃縮乾固した。

30

【0989】

残渣を NMP/DCM (1:1) (10 mL) に溶解させて、NaCNBH₃ (126 mg、2.000 mmol) を加えた。この反応物を室温で 15 分間攪拌した。

【0990】

次に 37% HCHO (0.243 mL、3.00 mmol) を加え、室温での攪拌を 13.5 時間継続した。DCM を真空除去した。

【0991】

入手された残渣に NMP (5 mL) 及び 4 M HCl 水溶液 (10 mL) を加え、得られた混合物を 40 °C で 6 時間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。入手された残渣を EtOAc (30 mL) と H₂O (20 mL) とに分配した。有機相を廃棄した。水相を 4 M NaOH (10 mL) で塩基性化し、生成物を EtOAc (1×40 mL、2×20 mL) で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、F16-2 (217 mg、0.803 mmol、80% 収率) を褐色の油として得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに使用した。分析法 10; t_R = 0.45 分; [M+H]⁺ = 270.1

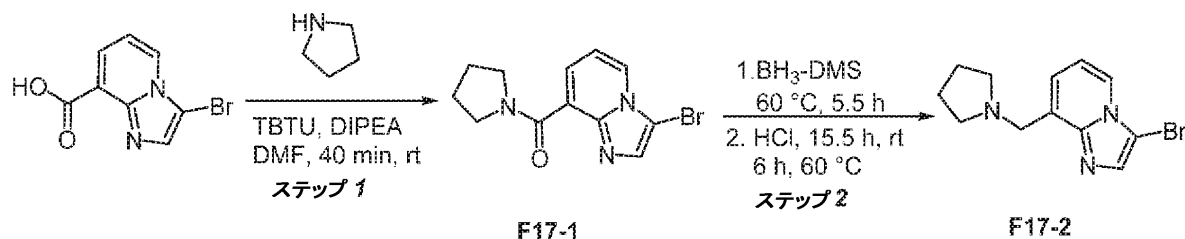
40

【0992】

実施例 11. 19 : 3-ブロモ-8-(ピロリジン-1-イルメチル)イミダゾ [1,2-a]ピリジン (F17-2) の合成

50

【化 1 2 6】



ステップ 1. (3-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-イル) (ピロリジン-1-イル) メタノン F17-1

DMF (5 mL) 中の 3-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-8-カルボン酸 (362 mg、1.5 mmol)、TBTU (530 mg、1.650 mmol) 及び DIPEA (0.288 mL、1.650 mmol) の溶液を室温で 10 分間攪拌した。次にピロリジン (0.136 mL、1.650 mmol) を加え、攪拌を室温で 40 分間継続した。この反応混合物を EtOAc (50 mL) と 5% NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) とに分配した。有機相を 5% NaHCO₃ 水溶液 (2×10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、F17-1 (440 mg、1.301 mmol、87% 収率) を褐色の油として得て、これを精製なしに次のステップに使用した。分析法 10; t_R = 0.69 分; [M+H]⁺ = 294.0 [0993]

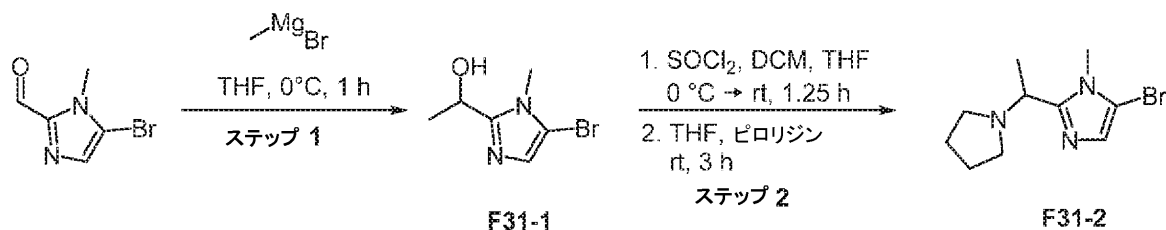
ステップ 2. 3-ブロモ-8-(ピロリジン-1-イルメチル) イミダゾ [1, 2-a] ピリジン F17-2

THF (10 mL) に溶解させた F17-1 (440 mg、1.301 mmol) にボラン-硫化ジメチル錯体 (371 µL、3.90 mmol) を室温で滴下して加え、得られた混合物を 60 °C で 5.5 時間攪拌した。1 M HCl 水溶液 (10 mL) を加え、反応混合物を室温で 15.5 時間、次に 60 °C で 6 時間攪拌した。この反応混合物を EtOAc (50 mL) と 5% Na₂CO₃ 水溶液 (10 mL) とに分配した。有機相を 5% Na₂CO₃ 水溶液 (2×5 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、F17-2 (285 mg、78% 収率) を黄色の油として与え、これを精製なしに次のステップに使用した。分析法 10; t_R = 0.47 分; [M+H]⁺ = 280.1

【0994】

実施例 11. 20:5-ブロモ-1-メチル-2-(1-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール (F31-2) の合成

【化 1 2 7】



ステップ 1. 1-(5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) エタン-1-オール (F31-1)

0 °C で THF (15 mL) 中の 5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (567 mg、3.0 mmol) にジエチルエーテル中 3 M 臭化メチルマグネシウム (1.100 mL、3.30 mmol) を 10 分間にわたって滴下して加えた。得られた混合物を 0 °C で 45 分間攪拌し、更なる量のジエチルエーテル中 3 M 臭化メチルマ

グネシウム (0.20 mL、0.60 mmol) を加え、攪拌を 0 °C で更に 15 分間継続した。この反応混合物を真空中で濃縮乾固した。入手された残渣を EtOAc (70 mL) と 5 % NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) とに分配した。有機相を 5 % NaHCO₃ 水溶液 (2 × 10 mL) で洗浄した。合わせた水相を EtOAc (7 × 15 mL) で洗浄した。次に、合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、F31-1 (3.0 mmol と推定される) を与えた。この粗製生成物を精製なしに次のステップに使用した。分析法 11; t_R = 0.58 分; [M + H]⁺ = 205.1

【0995】

ステップ 2. 5-ブロモ-1-メチル-2-(1-(ピロリジン-1-イル)エチル)-1H-イミダゾール (F31-2)

10

ステップ 2-1. 0 °C で DCM/THF (1:1) (12 mL) 中の F31-1 (2.9 mmol) の溶液に SOCl₂ (0.684 mL、9.38 mmol) を加えた。この反応混合物を室温になるまで加温させておき、1.25 時間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。

【0996】

ステップ 2-2. ステップ 2-1 からの残渣を THF (6 mL) とピロリジン (2.59 mL、31.3 mmol) との混合物に溶解させた。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。入手された残渣を EtOAc (70 mL) と 10 % Na₂CO₃ 水溶液 (10 mL) とに分配した。有機相を 10 % Na₂CO₃ 水溶液 (2 × 5 mL) で洗浄した。合わせた水相を EtOAc (6 × 15 mL) で洗浄した。全ての有機相を合わせ、ブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、F31-2 (715 mg、2.77 mmol、95 % 収率) を得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに使用した。分析法 11; t_R = 0.75 分; [M + H]⁺ = 258.1

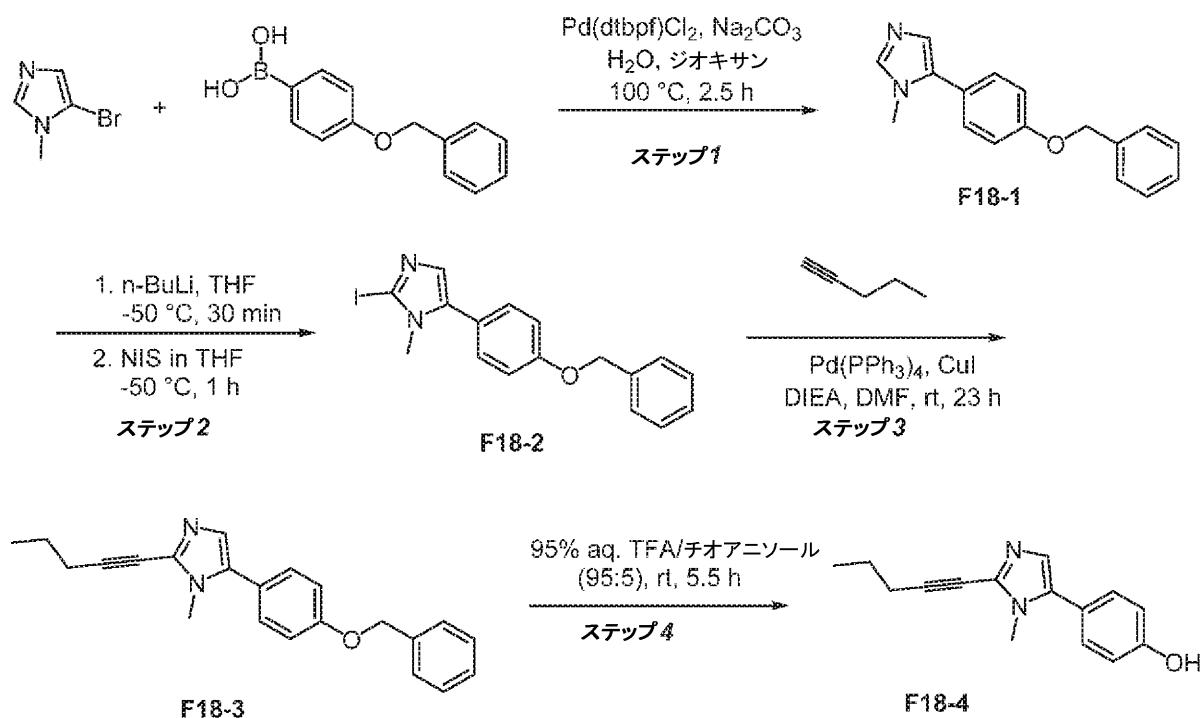
20

【0997】

実施例 11. 21: 4-(1-メチル-2-(ペンター-1-イン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノール (F18-4) の合成

【化 128】

30



40

50

ステップ1. 5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール(F18-1)

(4-(ベンジルオキシ)フェニル)ボロン酸(2.281g、10.00mmol)、5-ブロモ-1-メチル-1H-イミダゾール(1.610g、10.00mmol)及び[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.326g、0.500mmol)にジオキサン(25mL)及び1M Na₂CO₃水溶液(25mL、25.00mmol)を加えた。得られた混合物をN₂雰囲気において100℃で2.5時間攪拌し、次にEtOAc(200mL)とH₂O(20mL)とに分配した。有機相を5%NaHCO₃水溶液(3×25mL)及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。粗製生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液A:EtOAc/DIEA(98:2);溶離液B:EtOAc/MeOH/DIEA(90:10:2))により精製して、F18-1(1.173g、4.44mmol、44%収率)を得た。分析法10;t_R=0.75分;[M+H]⁺=265.2

10

[0998]

ステップ2. 5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-2-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾール(F18-2)

F18-1(538mg、2.035mmol)をTHF(50mL)に溶解させた。この褐色の溶液を-50℃になるまで冷却し、N₂雰囲気下に置くと、褐色の懸濁液に変わった。ヘキサン中1.6M n-BuLi(1.781mL、2.85mmol)を-50℃で10分かけて滴下して加えた。-50℃で20分間攪拌した後、更なる量のヘキサン中1.6M n-BuLi(0.509mL、0.814mmol)を5分かけて滴下して加えた。褐色の懸濁液が赤色の溶液に変わった。-50℃で10分間攪拌した後、THF(5mL)中のN-ヨードコハク酸イミド(641mg、2.85mmol)を10分かけて滴下して加えた。この反応混合物を-50℃で1時間攪拌し、次にH₂O(10mL)を加えることによりクエンチした。THFを真空除去し、残渣をEtOAc(80mL)と5%NaHCO₃水溶液(10mL)とに分配した。有機相を5%NaHCO₃水溶液(2×5mL)で洗浄した。合わせた水相をEtOAc(2×20mL)で洗浄した。合わせた有機相をブライン(15mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液A:.ヘプタン/DIEA(98:2);溶離液B:EtOAc/DIEA(98:2))により精製して、F18-2(372mg、0.953mmol、47%収率)をベージュ色の固体として生じさせた。分析法10;t_R=1.12分;[M+H]⁺=391.0

20

30

[0999]

ステップ3. 5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-1-メチル-2-(ペンター1-イン-1-イル)-1H-イミダゾール(F18-3)

アルゴン雰囲気下にあるDMF(20mL)に溶解させたF18-2(293mg、750μmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(87mg、75μmol)及びCuI(14.28mg、75μmol)にDIEA(0.393mL、2250μmol)及びペンター1-イン(0.110mL、1125μmol)を加え、得られた混合物をアルゴン雰囲気下に室温で2.5時間攪拌した。更なる量のペンター1-イン(0.037mL、375μmol)を加え、攪拌をアルゴン下に室温で1時間継続した。更なる分量のテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(87mg、75μmol)、CuI(14.28mg、75μmol)及びペンター1-イン(0.110mL、1125μmol)を加えた。この反応混合物を室温で更に19.5時間攪拌し、次にEtOAc(60mL)とH₂O(10mL)とに分配した。有機相を5%NaHCO₃水溶液(3×5mL)及びブライン(5mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー(溶離液A:.ヘプタン/DIEA(98:2);溶離液B:EtOAc/DI

40

50

E A (98:2)) により精製して、F18-3 (196 mg、593 μ mol、79% 収率) を褐色の油として与えた。分析法10; t_R = 1.19分; $[M+H]^+ = 331.3$

【1000】

ステップ4. 4-(1-メチル-2-(ペンタ-1-エン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノール (F18-4)

F18-3 (196 mg、0.593 mmol) を95% TFA水溶液/チオアニソール (95:5) (5 mL) に溶解させて、得られた混合物を室温で5.5時間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。入手された残渣をEtOAc (30 mL) とH₂O (8 mL) とに分配した。有機相を5% NaHCO₃水溶液 (2×5 mL) 及びブライン (5 mL) で洗淨し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶離液A: ヘプタン/DIEA (98:2); 溶離液B: EtOAc/DIEA (98:2)) により精製して、F18-4 (78 mg、0.325 mmol、54.7% 収率) をベージュ色の固体として得た。分析法10; t_R = 0.68分; $[M+H]^+ = 241.3$

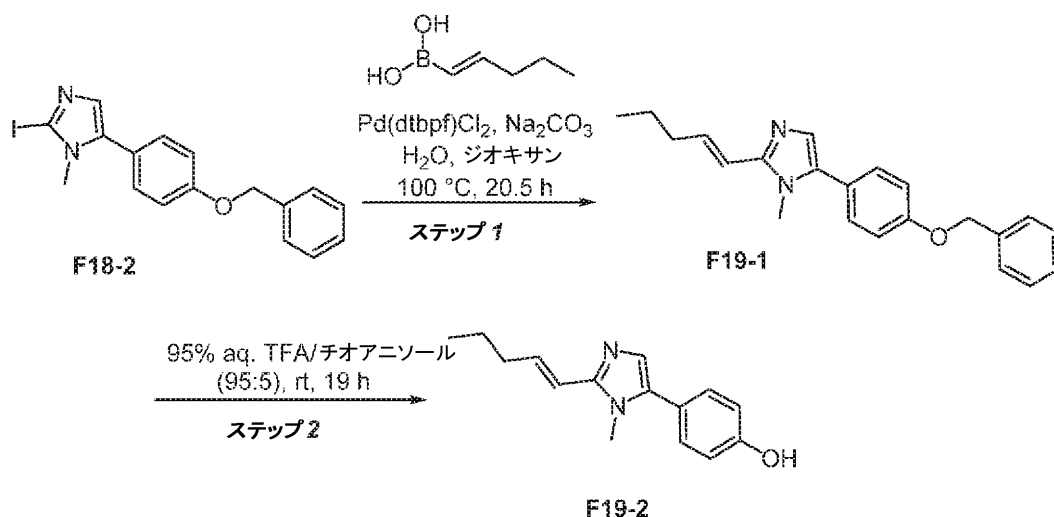
10

【1001】

実施例11.22: (E)-4-(1-メチル-2-(ペンタ-1-エン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノール (F19-2) の合成

【化129】

20



30

ステップ1. (E)-5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-1-メチル-2-(ペンタ-1-エン-1-イル)-1H-イミダゾール (F19-1)

F18-2 (234 mg、600 μ mol) に (E)-ペンタ-1-エン-1-イルボロン酸 (89 mg、780 μ mol)、[1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (19.6 mg、30 μ mol)、1M Na₂CO₃水溶液 (1.800 mL、1800 μ mol) 及びジオキサン (6 mL) を加えた。攪拌せずに混合物を脱気し、N₂ガスで(5回)フラッシュした。この反応混合物を100 °Cで2時間攪拌し、次にEtOAc (70 mL) とH₂O (15 mL) とに分配した。有機相を5% NaHCO₃水溶液 (2×10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗淨し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、F19-1 (600 μ molと推定される) を与えた。この粗製生成物を精製なしに次のステップに使用した。分析法10; t_R = 0.97分; $[M+H]^+ = 333.3$

40

【1002】

ステップ2. (E)-4-(1-メチル-2-(ペンタ-1-エン-1-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノール (F19-2)

F19-1 (600 μ mol) を95% TFA水溶液/チオアニソール (thioani

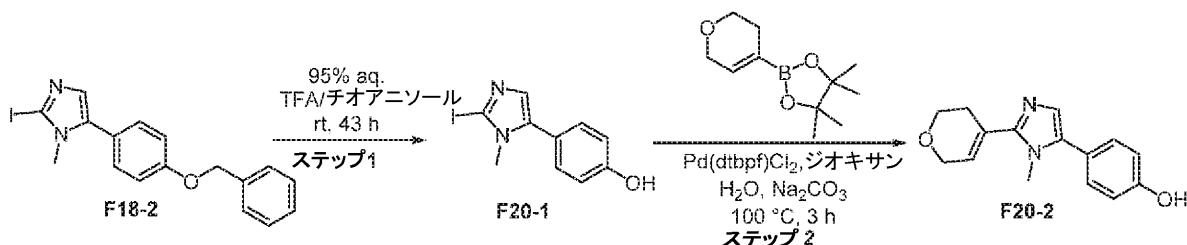
50

s o l) (95:5) (20 mL) に溶解させた。この反応混合物を室温で19時間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。残渣にトルエン (20 mL) を加え、混合物を再び真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルカラムを使用した順相フラッシュクロマトグラフィーによりシクロヘキサン中0-100% MeOHで溶出して精製した。純粋画分を合わせ、濃縮乾固して、F19-2 (180.7 mg、492 μ mol、82% 収率、2ステップ) を得た。分析法10; t_R = 0.61分; $[M+H]^+ = 243.1$

【1003】

実施例11.23: 4-(2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノール (F20-2) の合成

【化130】



ステップ1. 4-(2-ヨード-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノール (F20-1)

F18-2 (405.3 mg、1.039 mmol) を95% TFA水溶液/チオアニソール (thioanisole) (95:5) (20 mL) に溶解させて、得られた混合物を室温で43時間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。入手された残渣をEtOAc (70 mL) と5% NaHCO₃水溶液 (10 mL) とに分配した。有機相を5% NaHCO₃水溶液 (3×10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。残渣をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶離液A: ヘプタン/DIEA (98:2); 溶離液B1: EtOAc/DIEA; 溶離液B2: EtOAc/MeOH/DIEA (90:10:2)) により精製して、F20-1 (165 mg、0.55 mmol、53% 収率) を得た。分析法10; t_R = 0.55分; $[M-H]^- = 299.0$

【1004】

ステップ2. 4-(2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノール (F20-2)

F20-1 (165 mg、0.55 mmol)、2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (139 mg、0.660 mmol) 及び [1,1'-ビス(ジ-tert-ブチルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (17.92 mg、0.027 mmol) にジオキサン (10 mL) 及び0.5M Na₂CO₃水溶液 (3.30 mL、1.649 mmol) を加えた。得られた混合物をN₂雰囲気下に100 °Cで3時間攪拌し、次にEtOAc (50 mL) とH₂O (10 mL) とに分配した。有機相を5% NaHCO₃水溶液 (3×10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、F20-2を褐色の油として得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに使用した。分析法10; t_R = 0.42分; $[M+H]^+ = 257.1$

【1005】

実施例11.24: tert-ブチル4-(5-(4-ヒドロキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (F21-3) の合成

10

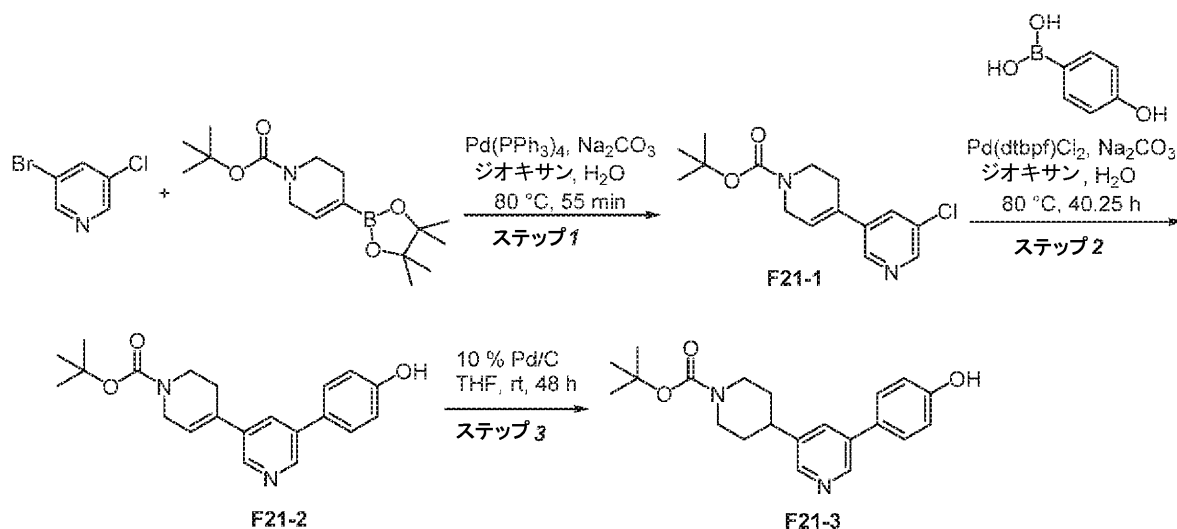
20

30

40

50

【化 1 3 1】



10

ステップ 1. *tert*-ブチル 5-クロロ-3', 6'-ジヒドロ-[3, 4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボキシレート (F21-1)

3-ブromo-5-クロロピリジン (0.577 g、3 mmol)、*tert*-ブチル 4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-5, 6-ジヒドロピリジン-1(2H)-カルボキシレート (0.928 g、3.00 mmol) 及び $\text{Pd}(\text{Ph}_3\text{P})_4$ (0.173 g、0.150 mmol) の混合物にジオキサン (9 mL) 及び 1M Na_2CO_3 水溶液 (9.00 mL、9.00 mmol) を加えた。この反応混合物を窒素雰囲気下に 80 °C で 55 分間攪拌し、次に室温に冷却し、精製なしに次のステップに使用した。分析法 10; $t_R = 1.17$ 分; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 295.1$

20

【1006】

ステップ 2. *tert*-ブチル 5-(4-ヒドロキシフェニル)-3', 6'-ジヒドロ-[3, 4'-ビピリジン]-1'(2'H)-カルボキシレート (F21-2)

ステップ 1 からの F21-1 の溶液に 4-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (0.497 g、3.60 mmol) 及び [1, 1-ビス (ジ-*tert*-ブチルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0.098 g、0.150 mmol) を加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下に 80 °C で 16.25 時間攪拌し、次に室温に冷却した。更なる分量の (4-ヒドロキシフェニル) ボロン酸 (0.497 g、3.60 mmol) 及び [1, 1-ビス (ジ-*tert*-ブチルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0.098 g、0.150 mmol) を加え、攪拌を窒素雰囲気下に 80 °C で 24 時間継続した。この反応混合物を EtOAc (100 mL) と H_2O (20 mL) とに分配した。有機相を 5% NaHCO_3 水溶液 (4 × 20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物を、シリカゲルカラムを使用した、ヘプタン中 0-100% EtOAc で溶出する順相フラッシュクロマトグラフィーによることで、F21-2 (467 mg、1.325 mmol、2 ステップで 44%) を得た。分析法 10; $t_R = 0.99$ 分; $[\text{M} + \text{H}]^+ = 353.2$

30

40

【1007】

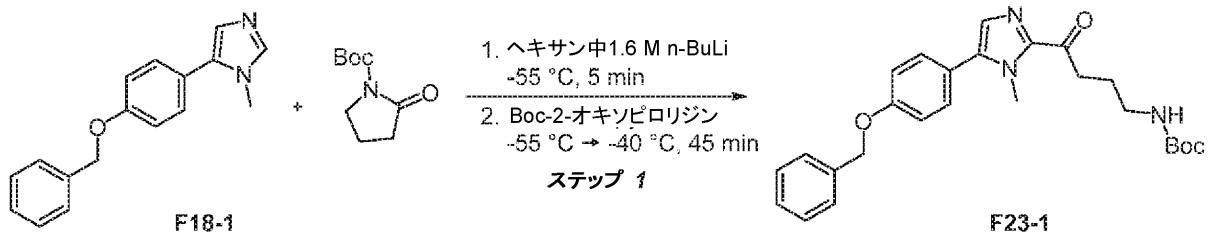
ステップ 3. *tert*-ブチル 4-(5-(4-ヒドロキシフェニル)ピリジン-3-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (F21-3)

THF (15 mL) 中に溶解させた F21-2 (467 mg、1.325 mmol) に 10% Pd/C (141 mg、0.133 mmol) を加えた。得られた懸濁液を水素雰囲気下に室温で 48 時間攪拌し、次に Hylflo でろ過した。ろ液を真空中で濃縮乾固して、F21-3 (1.325 mmol と推定される) を得た。この粗製生成物を精製なしに

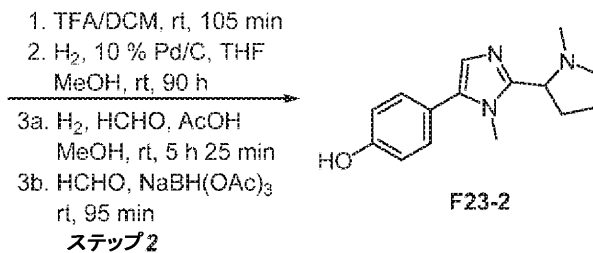
50

次のステップに使用した。分析法 10 ; $t_R = 0.94$ 分 ; $[M+H]^+ = 355.3$
【1008】

実施例 11. 25 : 4-(1-メチル-2-(1-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノール (F23-2) の合成
【化132】



10



20

ステップ 1. tert-ブチル (4-(5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル)-4-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (F-23-1)

-55 °C に冷却した F18-1 (450 mg、1.702 mmol) の溶液にヘキサン中 1.6 M n-BuLi (1.702 mL、2.72 mmol) を滴下して加えた。-55 °C で 5 分間攪拌した後、tert-ブチル 2-オキソピロリジン-1-カルボキシレート (473 mg、2.55 mmol) を加えた。得られた混合物を 45 分間攪拌し、次に -40 °C に加温させておいた。この反応混合物を AcOH (200 μ L) を加えることによりクエンチし、次に真空濃縮した。入手された残渣を EtOAc (50 mL) と 5% NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) とに分配した。有機相を 5% NaHCO₃ 水溶液 (2 $\times$ 10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、F23-1 (1.702 mmol と推定される) をベージュ色のワックスとして得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに使用した。分析法 10 ; $t_R = 1.27$ 分 ; $[M+H]^+ = 450.3$

30

【1009】

ステップ 2. 4-(1-メチル-2-(1-メチルピロリジン-2-イル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノール (F23-2)

ステップ 2-1 : F23-1 (967 mg、1.70 mmol) を TFA / DCM (1 : 1) (20 mL) に溶解させた。得られた溶液を室温で 105 分間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。入手された残渣をトルエン (5 mL) に溶解させて、溶液を真空中で濃縮乾固した。トルエンによる処理を繰り返した。

40

【1010】

ステップ 2-2 : THF / MeOH (1 : 1) (10 mL) 中のステップ 2-1 からの残渣の溶液に 10% Pd / C (90 mg、0.085 mmol) を加えた。懸濁液を水素雰囲気下に室温で 90 時間攪拌した。

【1011】

ステップ 2-3 : ステップ 2-2 からの懸濁液に、37% HCHO (0.253 mL、3.40 mmol)、AcOH (0.097 mL、1.700 mmol)、及び MeOH (5 mL) を加え、得られた混合物を水素雰囲気下に室温で 5 時間 25 分攪拌した。更なる

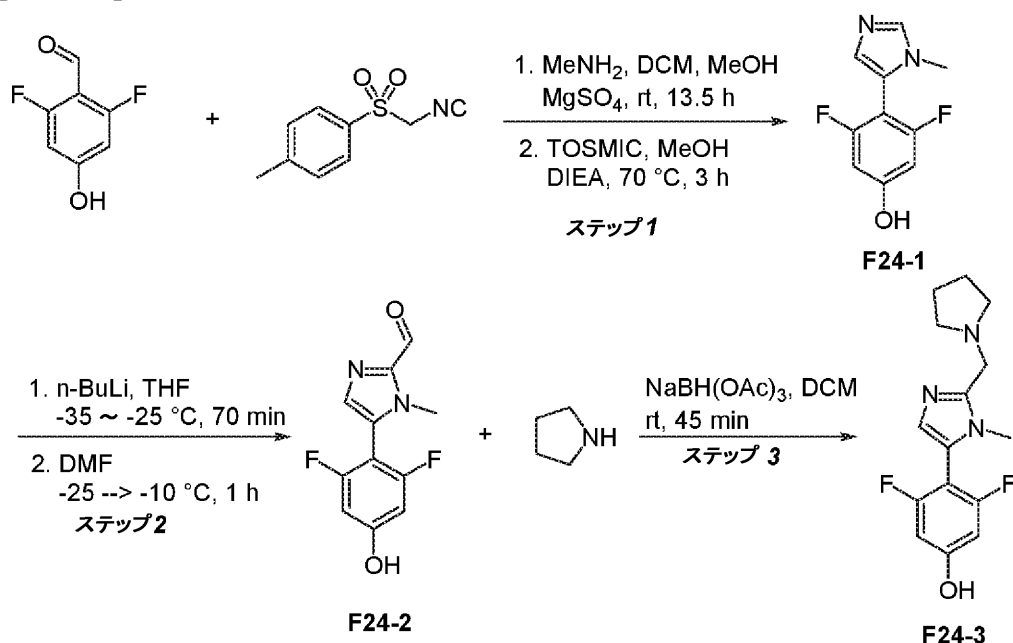
50

量の 37% HCHO (0.253 mL、3.40 mmol) 及び NaBH(OAc)₃ (721 mg、3.40 mmol) を加え、混合物を 70 分間撹拌した。更なる NaBH(OAc)₃ (144 mg、0.680 mmol) を加え、撹拌を 25 分間継続した。この反応混合物を Hyflo でろ過し、ろ液を真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 A: EtOAc/MeOH/DIEA (95:5:2)、溶離液 B: EtOAc/MeOH/DIEA (90:10:2)) により精製して、F23-2 (412 mg、1.601 mmol、2 ステップで 94% 収率) をベージュ色の油として生じさせた。分析法 10; t_R = 0.44 分; [M+H]⁺ = 258.1

【1012】

実施例 11. 26: 3, 5-ジフルオロ-4-(1-メチル-2-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール-5-イル)フェノール (F24-3) の合成

【化133】



ステップ 1. 3, 5-ジフルオロ-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノール (F24-1)

ステップ 1-1: DCM (20 mL) に溶解した 2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (949 mg、6.00 mmol) に、メタノール中 2M メチルアミン (9.00 mL、18.00 mmol)、続いて MgSO₄ (4333 mg、36.0 mmol) を加えた。得られた懸濁液を室温で 13.5 時間撹拌し、次にろ過した。得られた残渣を DCM (約 40 mL) で洗浄し、ろ液を真空中で濃縮乾固して橙褐色の固体を得た。

【1013】

ステップ 1-2: TOSMIC (1523 mg、7.80 mmol) に、MeOH (15 mL) 及び DIEA (3.14 mL、18.00 mmol) 中の残渣の溶液を加えた。溶液を 70 °C で 3 時間撹拌し、次に真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 A: EtOAc/MeOH/DIEA (95:5:2)、溶離液 B: EtOAc/MeOH/DIEA (90:10:2)) により精製して、F24-1 (960 mg、4.57 mmol、76% 収率) をベージュ色の固体として生じさせた。分析法 11; t_R = 0.71 分; [M+H]⁺ = 211.1.

【1014】

ステップ 2. 5-(2, 6-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-1-メチル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (F24-2)

10

20

30

40

50

F 2 4 - 1 (0 . 4 2 0 g、2 . 0 0 m m o l) を、T H F (5 . 0 m L) 及び T T P A (5 . 0 m L) (トリス (N , N - テトラメチレン) リン酸トリアミド) に溶解させた。得られた溶液を - 3 0 ° C に冷却し、n - B u L i (ヘキサン中 1 . 6 M) (7 . 5 0 m L、1 2 . 0 0 m m o l) を滴下して加えた。この反応混合物を - 2 5 ~ - 3 5 ° C で 6 5 分間攪拌した (n - B u L i を加えると、一部ゲルが形成された) 。追加の T T P A (1 . 0 m L) 及び n - B u L i (ヘキサン中 1 . 6 M) (1 . 2 5 m L、2 . 0 0 m m o l) を加え、- 2 5 ° C で攪拌を 5 分間継続した。次に D M F (1 . 5 5 m L、2 0 . 0 m m o l) を滴下して加え、得られた混合物を 1 時間攪拌し、次に - 1 0 ° C に加温させた。A c O H (0 . 9 1 6 m L、1 6 . 0 m m o l) を加えることにより反応混合物をクエンチした。得られた混合物を、E t O A c (5 0 m L) と 5 % 飽和 N a H C O ₃ (1 5 m L) とに分配した。有機相を 5 % N a H C O ₃ 水溶液 (2 × 1 0 m L) 及びブライン (1 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、F 2 4 - 2 (2 . 0 m m o l と仮定) を黄色の油として得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに使用した。分析法 1 1 ; t_R = 1 . 1 0 分 ; [M + H] ⁺ = 2 3 9 . 1 .

10

【 1 0 1 5 】

ステップ 3 . 3 , 5 - ジフルオロ - 4 - (1 - メチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノール (F 2 4 - 3)

F 2 4 - 2 (2 . 0 m m o l) を D C M (2 0 m L) 及びピロリジン (0 . 3 3 1 m L、4 . 0 0 m m o l) に溶解した。得られた溶液を室温で 5 分間攪拌し、次に N a B H (O A c) ₃ (0 . 8 4 8 g、4 . 0 0 m m o l) を加えた。この反応混合物を室温で 4 5 分間攪拌し、次に E t O A c (4 0 m L) と 1 M H C l 水溶液 (1 0 m L) とに分配した。有機層を 1 M H C l 水溶液 (3 × 1 0 m L) で洗浄した。4 M N a O H 水溶液を加えることにより、合わせた水相を p H = 8 ~ 9 に塩基性化し、次に E t O A c (3 × 4 0 m L) で洗浄した。合わせた有機相をブライン (2 0 m L) で洗浄し、N a ₂ S O ₄ で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、F 2 4 - 3 (2 . 0 m m o l と仮定) を黄色の油として得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに使用した。分析法 1 1 ; t_R = 0 . 8 4 分 ; [M + H] ⁺ = 2 9 4 . 2 .

20

【 1 0 1 6 】

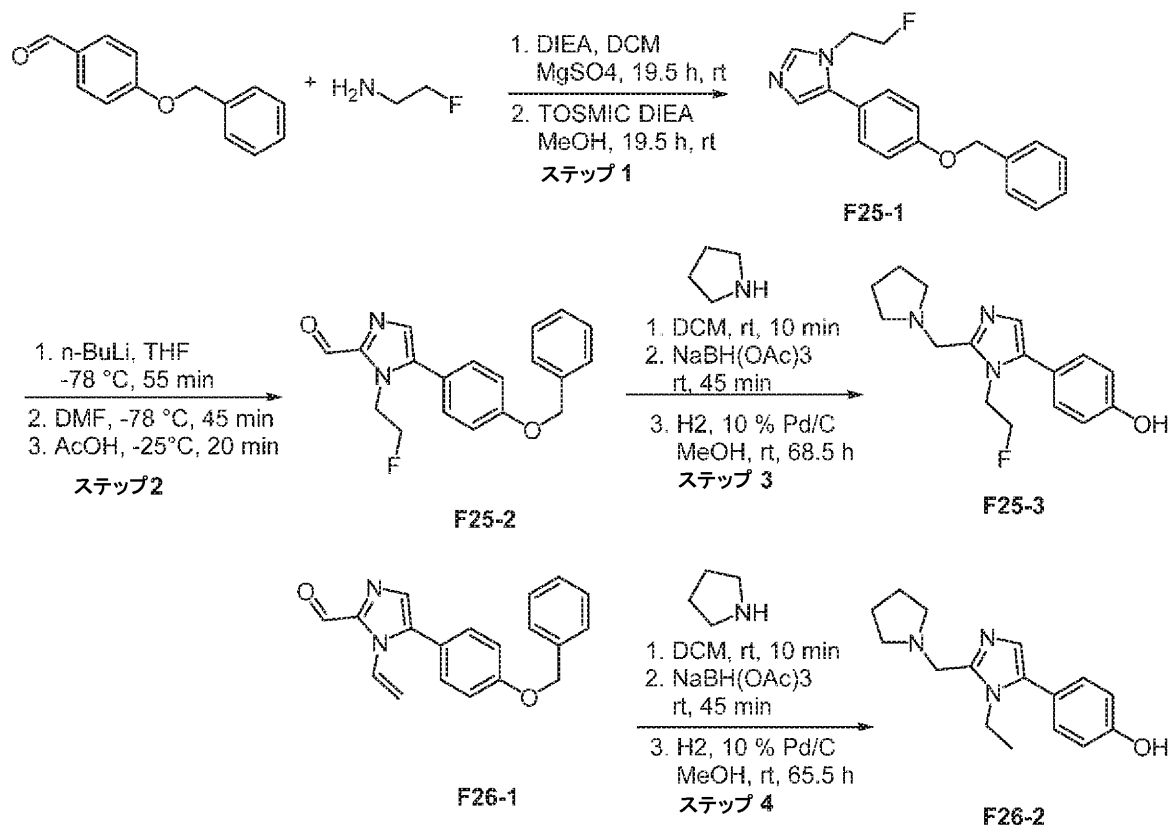
実施例 1 1 . 2 7 : 4 - (1 - (2 - フルオロエチル) - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノール (F 2 5 - 3) 及び 4 - (1 - エチル - 2 - (ピロリジン - 1 - イルメチル) - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノール (F 2 6 - 2) の合成

30

40

50

【化 1 3 4】



10

20

ステップ 1. 5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-1-(2-フルオロエチル)-1H-イミダゾール (F25-1)

DCM (25 mL) 中の 4-(ベンジルオキシ)ベンズアルデヒド (1.061 g、5 mmol)、2-フルオロエタンアミン (0.547 g、5.50 mmol) 及び DIEA (1.223 mL、7.00 mmol) に MgSO₄ (3.61 g、30.0 mmol) を加えた。得られた懸濁液を室温で 19.5 時間攪拌し、次にろ過し、濃縮した。入手された残渣を DCM (5×10 mL) で洗浄した。合わせたろ液及び洗浄溶液を真空中で濃縮乾固した。残渣を DCM (70 mL) と H₂O (10 mL) とに分配した。有機相を H₂O (5 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。残渣を MeOH (15 mL) に溶解させた。TOSMIC (1.269 g、6.50 mmol) 及び DIEA (2.62 mL、15.00 mmol) を加え、反応混合物を室温で 19.5 時間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 A: EtOAc/DIEA (98:2)、溶離液 B: EtOAc/MeOH/DIEA (95:5:2)) により精製して、F25-1 (1.07 g、3.61 mmol、72% 収率) を黄色の固体として生じさせた。分析法 10; t_R = 0.78 分; [M-H]⁻ = 295.0

30

40

【1017】

ステップ 2. 5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-1-(2-フルオロエチル)-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (F25-2) 及び 5-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-1-ビニル-1H-イミダゾール-2-カルバルデヒド (F26-1) -78 °C で窒素雰囲気下にある THF (30 mL) 中の F25-1 (942 mg、3.18 mmol) の溶液に BuLi (3.97 mL、6.36 mmol) を 15 分かけて滴下して加え (やや混濁した赤色の溶液の形成)、得られた混合物を -78 °C で 55 分間攪拌した。次に DMF (0.985 mL、12.72 mmol) を滴下して加え、攪拌を -78 °C で 45 分間継続した。この反応混合物を -25 °C になるまで加温させておき、次に酢酸 (0.728 mL、12.72 mmol) を滴下して加えた。この反応混合物を室温に

50

なるまで加温させておき、次に真空中で濃縮乾固した。入手された残渣を EtOAc (50 mL) と 5% NaHCO₃ 水溶液 (25 mL) とに分配した。有機相を 5% NaHCO₃ 水溶液 (2 × 10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。この粗製生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (溶離液 A: ヘプタン、溶離液 B: EtOAc) により精製して、F25-2 (430.8 mg、1.328 mmol、41.8% 収率) を黄色の固体として (分析法 10; t_R = 1.09 分; [M+H]⁺ = 325.2) 及び F26-1 (275.2 mg、0.904 mmol、28.4% 収率) を白色の固体として (分析法 10; t_R = 1.11 分; [M+H]⁺ = 304.9) 与えた。

10

【1018】

ステップ 3 4- (1- (2-フルオロエチル) -2- (ピロリジン-1-イルメチル) -1H-イミダゾール-5-イル) フェノール (F25-3)

ステップ 3-1: F25-2 (430 mg、1.326 mmol) 及びピロリジン (0.218 mL、2.65 mmol) を DCM (10 mL) に溶解させて、得られた混合物を室温で 10 分間攪拌した。次に NaBH(OAc)₃ (562 mg、2.65 mmol) を加え、攪拌を室温で 45 分間継続した。この反応混合物を真空中で濃縮乾固した。残渣を EtOAc (50 mL) と 5% NaHCO₃ 水溶液 (10 mL) とに分配した。有機相を 5% NaHCO₃ 水溶液 (2 × 5 mL) 及びブライン (5 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。

20

【1019】

ステップ 3-2: MeOH (10 mL) に溶解させたステップ 3-1 からの残渣に 10% Pd/C (70.8 mg、0.067 mmol) を加え、反応混合物を水素雰囲気下に室温で 3 時間攪拌した。更なる量の 10% Pd/C (142 mg、0.133 mmol) を加え、水素雰囲気下での攪拌を室温で 65.5 時間継続した。この反応混合物を Hyflo でろ過し、ろ液を濃縮乾固して、F25-3 (1.326 mmol と推定される) を与えた。この粗製生成物を精製なしに次のステップに使用した。分析法 10; t_R = 0.48 分; [M+H]⁺ = 290.1

【1020】

ステップ 4. 4- (1-エチル-2- (ピロリジン-1-イルメチル) -1H-イミダゾール-5-イル) フェノール (F26-2)

30

F26-1 (275 mg、0.904 mmol) から出発して、F25-3 に用いた手順のとおり F26-2 を調製した。F26-2 (0.879 mmol と推定される) は淡紅色の油として入手され、これを精製なしに次のステップに使用した。分析法 10; t_R = 0.44 分; [M+H]⁺ = 273.2

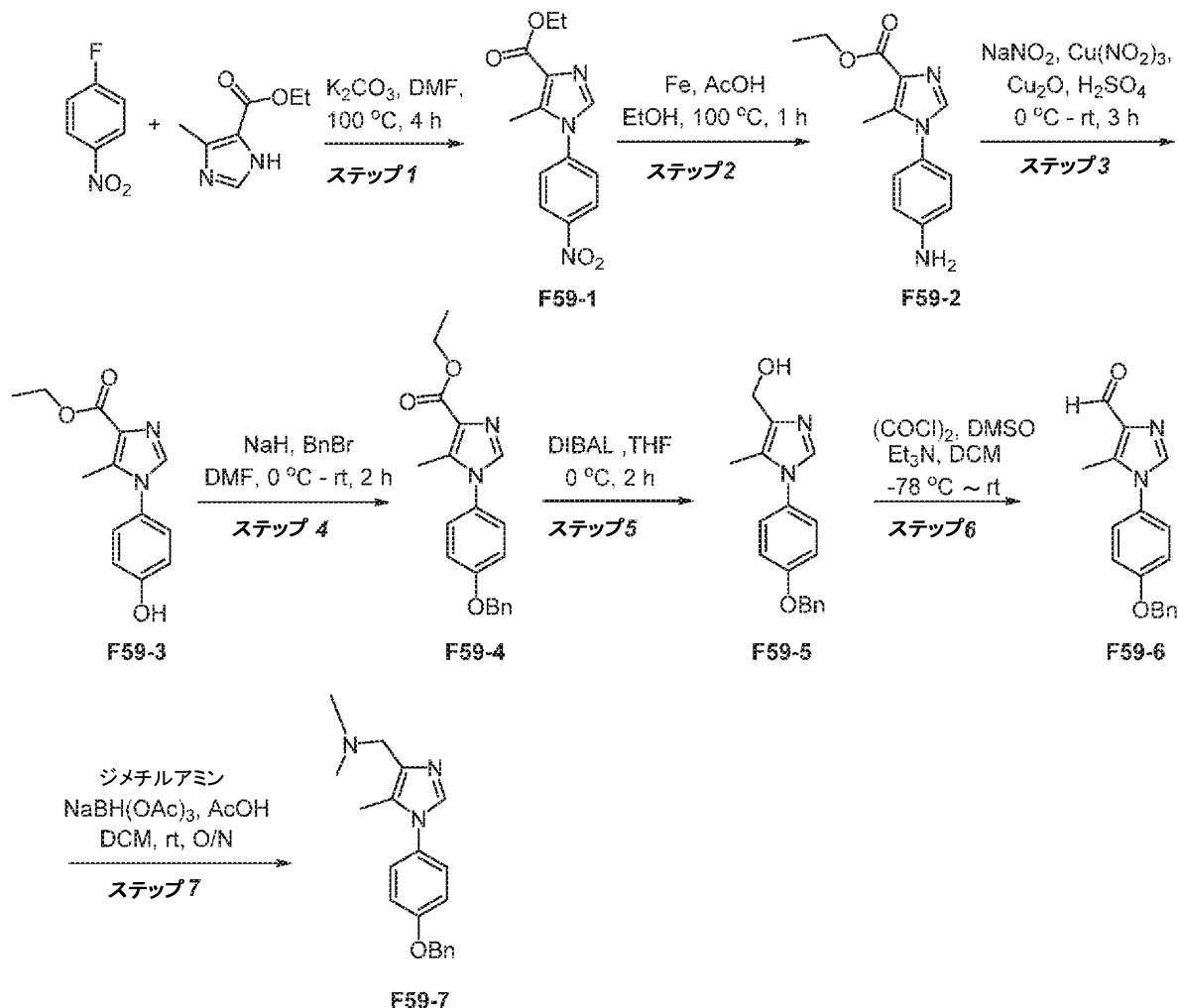
【1021】

実施例 11.28: (S)-3- ((S)-2- ((S)-2- ((4-クロロ-2- (4- (4- (ジメチルアミノ) メチル) -5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル) フェノキシ) ベンジル) アミノ) プロパンアミド) -3-メトキシ-N-メチルプロパンアミド) -4- (4-クロロフェニル) ブタン酸 (F59-7) の合成

40

50

【化 1 3 5】



10

20

30

40

50

ステップ 1. エチル 5-メチル-1-(4-ニトロフェニル)-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (F59-1)

DMF (800 mL) 中の 1-フルオロ-4-ニトロベンゼン (100 g、0.71 mol) 及びエチル 4-メチル-1H-イミダゾール-5-カルボキシレート (101 g、0.71 mol) が入った丸底フラスコに炭酸カリウム (392 g、2.84 mmol) を加えた。得られた混合物を 100 °C に加熱し、4 時間攪拌した。次にこの反応混合物を室温に冷却し、氷浴中に注いで攪拌によりスラリーを得た。この混合物をろ過し、ろ過ケーキを高真空下で乾燥させて、F59-1 を淡黄色の固体として得た (170 g、87 % 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) : δ 8.42 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 6.8 Hz, 2H), 4.27 (q, *J* = 7.2 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 1.30 (t, *J* = 7.2 Hz, 2H)。

【1022】

ステップ 2. エチル 1-(4-アミノフェニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (F59-2)

氷浴中で冷却されたエタノール (700 mL) 中の F59-1 (85 g、0.31 mol) の混合物に、酢酸 (200 mL)、続いて鉄粉 (69 g、1.24 mol) を加えた。次に氷浴を取り除き、混合物を 1 時間 100 °C に加熱した。この反応混合物を室温まで加温し、減圧下で濃縮し、DCM と水とに分配した。分離した有機相を Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮すると、F59-2 がゴム状の材料として得られた (55 g、73 % 収率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 7.56 (s, 1

H), 7.02 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.20 (bs, 2H), 4.38 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H).

【1023】

ステップ3. エチル1-(4-ヒドロキシフェニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (F59-3)

氷浴中の水 (2 L) 中で冷却した F59-2 (25 g、0.10 mol) の混合物に硫酸 (35%、100 mL) を加えた。得られた混合物を10分間攪拌し、次に NaNO₂ (14 g、0.23 mol) を加え、更に10分間攪拌して冷却した。次に尿素 (6.13 g、0.10 mol) を加え、次にこの反応混合物を室温に加温させた。Cu(NO₃)₂ の水溶液 (370 g、1.53 mol)、続いて Cu₂O (7.3 g、0.05 mol) を加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、次にアンモニア水でクエンチし、DCM 中10%メタノールで繰り返し抽出した。分離した有機層を Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して、F59-3 をオフホワイトの固体として得た (16 g、64% 収率)。この粗製化合物を精製なしに次のステップに使用した。

10

【1024】

ステップ4. エチル1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキシレート (F59-4)

DMF (75 mL) 中の NaH (2.85 g、71.4 mmol) の氷冷懸濁液に DMF (75 mL) 中の F59-3 (16 g、65 mmol) の溶液を加えた。この混合物を室温に加温させて、次に1時間攪拌した。臭化ベンジル (13.3 g、78 mmol) を加え、室温で約2時間攪拌を続けた。この反応混合物を、次に氷冷水でクエンチし、EtOAc で2回抽出した。分離した有機相を Na₂SO₄ で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して粗製材料を得た。粗製生成物を順相カラムクロマトグラフィー (シリカゲルカラムを使用してエーテル中0~40% EtOAc で溶出) により精製して、純粋画分の乾燥後に F59-4 を淡黄色の固体として得た (8 g、37% 収率)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.50 (s, 1H), 7.48-7.36 (m, 5H), 7.18 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.12 (s, 2H), 4.39 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.42 (t, J = 7.2 Hz, 2H)。

20

30

【1025】

ステップ5. (1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール (F59-5)

氷浴中の THF (150 mL) 中の F59-4 (10 g、30 mmol) の冷却溶液に DIHAL-H (トルエン中1M、98 mL、98 mmol) を加え、得られた混合物を2時間攪拌した。次にこの反応混合物を水 (21 mL) でクエンチし、次に5% NaOH 水溶液 (6 mL) を加えた。この得られた混合物を徐々に室温に加温し、15分間攪拌した。この反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、乾燥後に F59-5 をオフホワイトの固体として得た (8 g、91% 収率)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.59 (s, 1H), 7.48 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.14 (dd, J₁ = 2.0 Hz, J₂ = 6.8 Hz, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.70 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.34 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 2.09 (s, 3H)。

40

【1026】

ステップ6. 1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド (F59-6)

-78℃に冷却した CH₂Cl₂ (80 mL) 中の塩化オキサリル (4.7 mL、54 mmol) の溶液に DMSO (7.7 mL、108 mmol) を滴下して加えた。得られた混合物を -78℃で10分間攪拌し、CH₂Cl₂ (60 mL) 中の F59-5 (8 g、27 mmol) の溶液を滴下して加えた。この混合物を -78℃で10分間攪拌し、次に

50

Et₃N (23 mL、162 mmol)を滴下して加えた。この得られた混合物を室温に加温させて、約3時間攪拌した。この反応混合物を水で希釈し、DCMで2回抽出した。分離した有機相をNa₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗製生成物を得た。Grace分取HPLCシステムを使用してこの粗製材料を精製することにより、純粋画分の乾燥後にE19-1をオフホワイトの固体として得た(4 g、50%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9.88 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.49–7.35 (m, 7H), 7.19 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 2.39 (s, 3H)。

【 1 0 2 7 】

ステップ 7. 1 - (1 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - 5 - メチル - 1 H - イミ
ダゾール - 4 - イル) - N, N - ジメチルメタンアミン (F 59 - 7)

THF (42 mL) 中の F59-6 (1.4 g、4.79 mmol) が入った丸底フラスコにジメチルアミン (THF 中 2 M、4.79 mL、9.58 mmol) 及び酢酸 (0.82 mL、14.4 mmol) の溶液を室温で加えた。得られた混合物を 1 時間攪拌し、次に NaBH(OAc)₃ (2.2 g、10.54 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で一晩攪拌し、次に MeOH でクエンチした。全てのガスの発生が止むまで混合物を攪拌し、次に濃縮して、粗製材料を得た。この粗製生成物を EtOAc に取り、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を回収し、少量のブラインを加えた。水性部分をもう一度 EtOAc で逆抽出した。合わせた有機相をブライン (2×) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮して、高真空下での乾燥後に F59-7 を黄色の油として得た (1.45 g、94% 収率)。分析法 5; t_R = 1.03 分; [M+H]⁺ = 322.1。この材料を精製なしに次のステップに使用した。

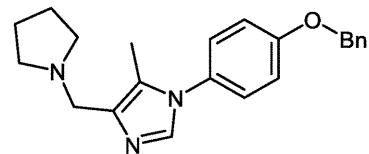
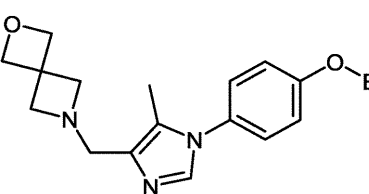
【 1 0 2 8 】

以下の表 30 の F 6 0 - 1 及び F 6 1 - 1 は、F 5 9 - 6 から出発して、F 5 9 - 7（実施例 11.28）に用いた手順のとおりに調製した。

【 1 0 2 9 】

【表 1 7 9】

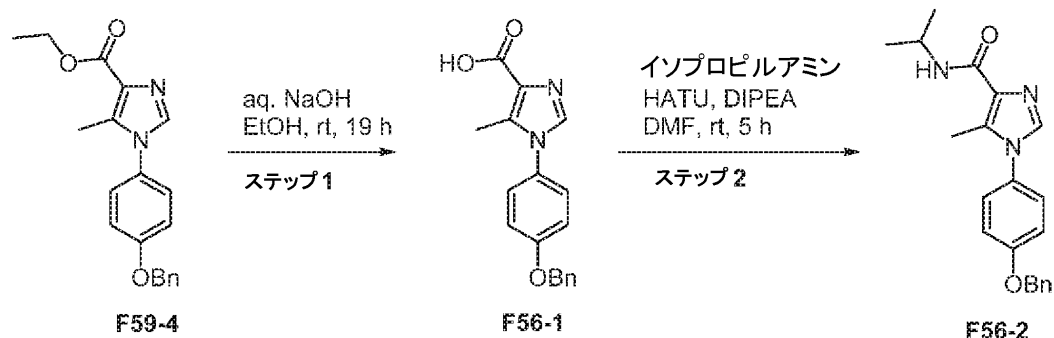
表 30:

BB 番号	構造	化学名	LCMS
F60-1		1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-5-メチル-4-(ピロリジン-1-イルメチル)-1H-イミダゾール	分析法 5 t _R = 1.08 min [M+H] ⁺ = 347.9
F61-1		6-(((1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)-2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン	分析法 5 t _R = 0.94 min [M+H] ⁺ = 375.9

【 1 0 3 0 】

実施例 11. 29 : 1 - (4 - (ベンジルオキシ) フェニル) - N - イソプロピル - 5 -
メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキサミド (F 5 6 - 2) の合成

【化 1 3 6】



10

ステップ 1. 1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボン酸 (F56-1)

中間体 F59-4 (300 mg、0.892 mmol) を EtOH (5 mL) に懸濁し、1 M NaOH 水溶液 (9 mL、9 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 2 時間攪拌させておき、次に濃縮して EtOH を除去した。残留溶液の pH を 1 M HCl を使用して pH 5 に調整した。沈殿物が形成され、これを回収し、次に MeCN/水からの凍結乾燥によって更に乾燥させた。NMR 分析に基づき、この沈殿物が当該の生成物であることが示された。F56-1 (264 mg、96%) を白色の固体として入手した。分析法 1; $t_R = 1.07$ 分; $[M+H]^+ = 309.1$ H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.76 (s, 1H), 7.52–7.31 (m, 7H), 7.18 (d, $J = 8.9$ Hz, 2H), 5.19 (s, 2H), 2.35 (s, 3H).

20

【1031】

ステップ 2. 1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-イソプロピル-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド (F56-2)

DMF (0.8 mL) に懸濁した F56-1 (50 mg、0.162 mmol) に DIEA (0.140 mL、0.802 mmol) 及び HATU (62 mg、0.162 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 5 分間攪拌させておき、イソプロピルアミン (0.090 mL、1.05 mmol) を加えた。この反応混合物を室温で 5 時間攪拌させておき、次に DCM と 10% LiCl 水溶液とに分配し、分液漏斗に移した。相を分離させた。有機相を 10% LiCl 水溶液 (2×)、ブライン (1×) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮することにより、F56-2 (50 mg、88%) を黄色の固体として提供し、これを精製なしに次のステップに使用した。分析法 1; $t_R = 1.39$ 分; $[M+H]^+ = 350$.

30

【1032】

以下の表 31 の F57-1 は、F56-1 及び 2-アミノエタン-1-オールから出発して、F56-2 (実施例 11.29) に用いた手順のとおり調製した。

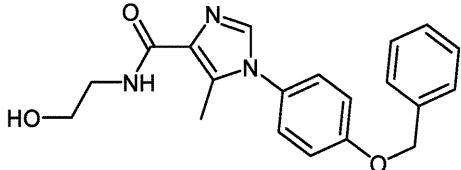
【1033】

40

50

【表 180】

表 31:

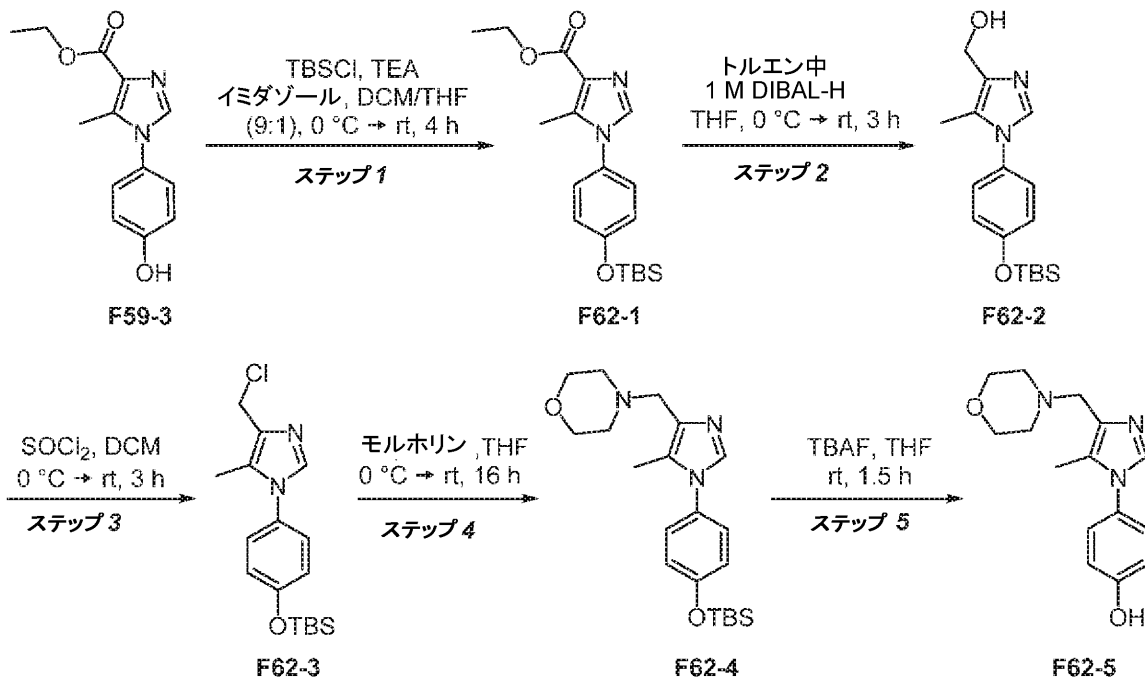
BB 番号	構造	化学名	LCMS
F57-1		1-(4-(ベンジルオキシ)フェニル)-N-(2-ヒドロキエチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルボキサミド	分析法 1 $t_R = 1.18 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 352.1$

10

【1034】

実施例 11. 30 : 4 - (5 - メチル - 4 - (モルホリノメチル) - 1 H - イミダゾール - 1 - イル) フェノール (F62-5) の合成

【化 137】



20

30

ステップ 1. エチル 1 - (4 - (tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) フェニル) - 5 - メチル - 1 H - イミダゾール - 4 - カルボキシレート (F62-1)

窒素雰囲気下にある CH_2Cl_2 (180 mL) 及び THF (20 mL) (9 : 1) 中の F59-3 (3.5 g、14.22 mmol) の攪拌溶液に、トリエチルアミン (3.94 mL、28.44 mmol)、イミダゾール (0.096 g、1.422 mmol) 及び tert-ブチルククロジメチルシラン (4.28 g、28.44 mmol) を 0°C で加えた。得られた溶液を室温で 4 時間攪拌させておき、次に蒸発乾固させた。入手された残渣を EtOAc (150 mL) に溶解させて、水 ($2 \times 200 \text{ mL}$) で洗浄し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させて、減圧下で濃縮した。この粗製化合物を 40 g シリカゲルカラムを使用した順相クロマトグラフィーによりヘキサン中 40 - 45 % の EtOAc で溶出して精製することにより、所望の生成物 F62-1 をオフホワイトの固体として得た (4 g、78%)。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) : δ 7.47 (s, 1H), 7.13 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.95 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 4.

40

50

4.37 (q, $J = 6.80 \text{ Hz}$, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.42 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.25 (s, 6H).

【1035】

ステップ2. (1-(4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メタノール (F62-2)

窒素雰囲気下にある0℃でTHF (50 mL)中の化合物F62-1 (2.5 g、6.94 mmol)の攪拌溶液にトルエン中1.0 M DIBAL-H溶液 (34.70 mL、34.70 mmol)を加えた。得られた反応混合物を室温で3時間攪拌させておいた。この反応混合物を氷冷酒石酸ナトリウムカリウム水溶液 (50 mL)に慎重に注ぎ入れ、EtOAc (2×200 mL)で抽出した。合わせた有機相をcelite (登録商標)でろ過し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮して、所望の生成物F62-2をオフホワイトの固体として得た (1.5 g、68%)。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.51 (s, 1H), 7.12 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.92 (d, $J = 8.3 \text{ Hz}$, 2H), 4.63 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.24 (s, 6H); LC-MS: $t_R = 1.00 \text{ min.}$ (97.40%); 319.2 (M+1)

10

【1036】

ステップ3. 1-(4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)-4-(クロロメチル)-5-メチル-1H-イミダゾール (F62-3)

CaCl₂ガードチューブ下にあるDCM (20 mL)中のF62-2 (0.30 g、0.94 mmol)の攪拌溶液に塩化チオニル (0.21 mL、2.83 mmol)を0℃で加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌させておいた。出発材料が全て消費された後、反応混合物を減圧下で濃縮し、高真空下でトルエンと2回共蒸留して、所望の生成物F62-3を黄色の粘着性の固体として得た (0.30 g、粗製)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 8.95 (s, 1H), 7.48 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 7.06 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 4.92 (s, 2H), 2.19 (s, 3H), 0.98 (s, 9H), 0.25 (s, 6H).

20

【1037】

ステップ4. 4-(1-(4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)メチル)モルホリン (F62-4)

窒素雰囲気下にある0℃で乾燥THF (10 mL)中のF62-3 (0.30 g、0.89 mmol)の攪拌溶液にモルホリン (0.38 mL、4.46 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌させておいた。この反応混合物を水 (20 mL)で希釈し、EtOAc (2×30 mL)で抽出した。合わせた有機相をブライン (10 mL)で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させて、減圧下で濃縮した。この粗製化合物を12 g シリカゲルカラムを使用した順相クロマトグラフィーによりジクロロメタン中3-4%メタノールで溶出して精製することにより、所望の生成物F62-4を薄茶色の液体として得た (0.3 g、65%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 7.61 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 6.97 (d, $J = 8.8 \text{ Hz}$, 2H), 3.55 (t, $J = 4.4 \text{ Hz}$, 4H), 3.36 (s, 2H), 2.49-2.41 (m, 4H), 2.08 (s, 3H), 0.97 (s, 9H), 0.23 (s, 6H); LC-MS: $t_R = 1.16 \text{ min.}$ (99.89%).

30

40

【1038】

ステップ5. 4-(5-メチル-4-(モルホリノメチル)-1H-イミダゾール-1-イル)フェノール (F62-5)

THF (7 mL)中のF62-4 (290 mg、0.748 mmol)の溶液にTBAF (1.122 mL、1.122 mmol)を室温で滴下して加えた。この反応混合物を1.5時間攪拌し、その後LCMSにより反応が完了したことが示された。この反応混合物を濃縮し、DCM/H₂Oで希釈した。有機相を分離した。水層をDCMで2回抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させて濃縮することにより、F62-5 (19

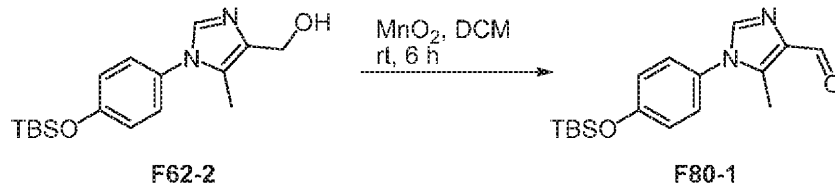
50

6.5 mg、96%) をオフホワイトの固体として与え、これを精製なしに直接使用した。
 分析法5: $t_R = 0.51$ 分; MS $[M+H]^+ = 274.2$

【1039】

実施例11.31: 1-(4-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)フェニル)-5-メチル-1H-イミダゾール-4-カルバルデヒド (F80-1) の合成

【化138】



10

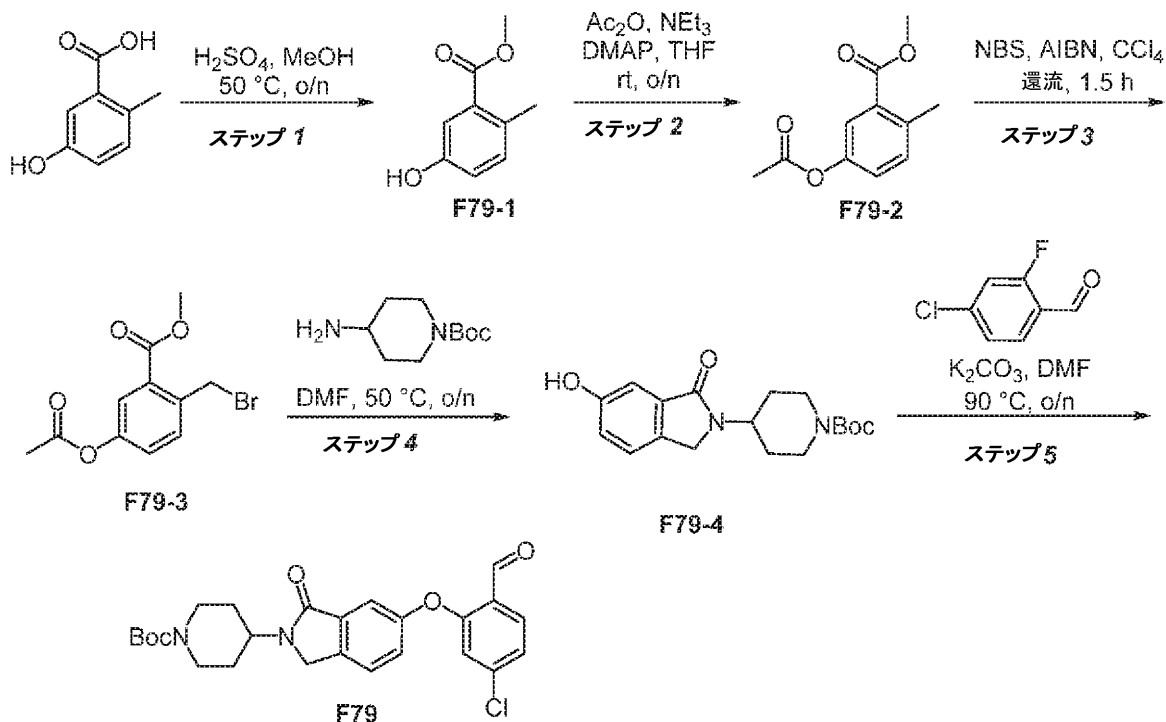
室温でDCM (30 mL) 中のF62-2 (1.5 g、4.71 mmol、1.0 当量) の攪拌溶液に窒素雰囲気下でMnO₂ (4.09 g、47.14 mmol、10.0 当量) を加えた。得られた反応混合物を室温で6時間攪拌し、次にcelite (登録商標) でろ過し、EtOAcで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮して、粗製化合物を得た。この粗製化合物を12 gシリカゲルカラムを使用した順相クロマトグラフィーによりヘキサン中35-40%のEtOAcで溶出して精製することにより、F80-1 (1.2 g、80% 収率) をオフホワイトの固体として提供した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 10.02 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.14 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 6.96 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 2.45 (s, 3H), 1.01 (s, 9H), 0.25 (s, 6H).

20

【1040】

実施例11.32: tert-ブチル 4-(6-(5-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル) ピペリジン-1-カルボキシレート (F79) の合成

【化139】



30

40

ステップ1. メチル 5-ヒドロキシ-2-メチルベンゾエート (F79-1)

メタノール (31.3 mL) 中の5-ヒドロキシ-2-メチル安息香酸 (1.91 g、1

50

2.55 mmol) の溶液に硫酸 (1 mL、18.76 mmol) を加えた。得られた混合物を 50 °C に加熱し、一晚攪拌した。この反応混合物を室温になるまで放冷し、次に水 (80 mL) に注ぎ入れた。水層を EtOAc (3 × 80 mL) で抽出し、合わせた有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して、F79-1 (2 g、12.04 mmol、96 % 収率) を提供した。この粗製残渣を続くステップで精製なしに直接使用した。分析法 7 ; $t_R = 1.05$ 分、 $[M+H]^+ = 167.2$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.40 (d, $J = 2.78$ Hz, 1H) 7.11 (d, $J = 8.21$ Hz, 1H) 6.90 (dd, $J = 8.27, 2.84$ Hz, 1H) 3.88 (s, 3H) 2.51 (s, 3H)。

10

【1041】

ステップ 2. メチル 5-アセトキシ-2-メチルベンゾエート (F79-2)

THF (48.1 mL) 中の F79-1 (2 g、12.04 mmol) の溶液に、トリエチルアミン (5.03 mL、36.1 mmol)、続いて DMAP (0.147 g、1.204 mmol) 及び無水酢酸 (1.703 mL、18.05 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で一晩攪拌した。この反応混合物を濃縮して THF のバルクを除去し、残渣を EtOAc で希釈した。有機層を 0.1 N HCl、続いて水、飽和重炭酸ナトリウム溶液、及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して、F79-2 を提供した。この粗製残渣を続くステップで精製なしに直接使用した。分析法 7 ; $t_R = 1.28$ 分、 $[M+H]^+ = 209.1$ 。 ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 7.67 (d, $J = 2.65$ Hz, 1H) 7.25 (s, 1H) 7.15 (dd, $J = 8.34, 2.53$ Hz, 1H) 3.89 (s, 3H) 2.60 (s, 3H) 2.31 (s, 3H)。

20

【1042】

ステップ 3. メチル 5-アセトキシ-2-(ブロモメチル)ベンゾエート (F79-3) 四塩化炭素 (30.7 mL) 中の F79-2 (1.92 g、9.22 mmol) の溶液を N-ブロモコハク酸イミド (1.805 g、10.14 mmol) 及び AIBN (0.151 g、0.922 mmol) の存在下で 1.5 時間還流した。コハク酸イミドをろ過によって除去した後、溶媒を蒸発させて、生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘプタン中 0-20 % EtOAc で溶出) により精製して、F79-3 (2.0 g、6.97 mmol、76 % 収率) を提供した。分析法 7 ; $t_R = 1.35$ 分、 $[M+NH_4]^+ = 304.2$ 。方法 5 ; $t_R = 1.24$ 分、 $[M+NH_4]^+ = 304.2$

30

【1043】

ステップ 4. tert-ブチル 4-(6-ヒドロキシ-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (F79-4)

DMF (27.9 mL) 中の tert-ブチル 4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート (4.46 g、22.29 mmol) の溶液に F79-3 (2.0 g、6.97 mmol) を加え、得られた混合物を 50 °C で一晚攪拌した。この反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液及び EtOAc (50 : 50) に注ぎ入れ、水相の pH を 4 M HCl で中性に調整した。水相を EtOAc で更に 2 回抽出し、合わせた有機相を水 (3 ×) 及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して濃縮した。残渣をシリカゲルカラムを使用した順相クロマトグラフィー (ヘプタン中 25-100 % EtOAc で溶出) により精製して、F79-4 (1.84 g、5.54 mmol、79 % 収率) をオフホワイトの泡として提供した。分析法 7 ; $t_R = 1.19$ 分、 $[M+H]^+ = 333.4$ 。方法 5 ; $t_R = 1.06$ 分、 $[M+H]^+ = 333.4$

40

【1044】

ステップ 5. tert-ブチル 4-(6-(5-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル)ピペリジン-1-カルボキシレート (F79)

無水 DMF (10 mL) 中の 4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (0.41 g、2.59 mmol) 及び F79-4 (0.860 g、2.59 mmol) の混合物に K₂

50

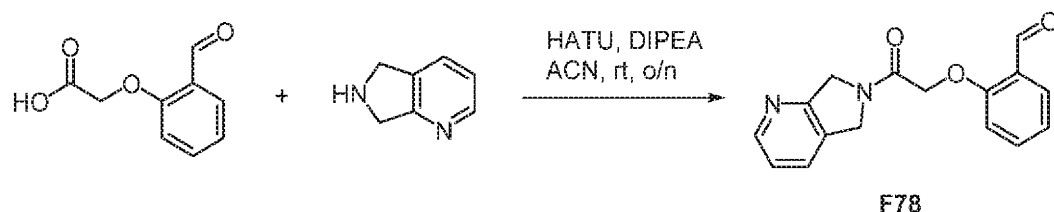
CO₃ (0.715 g、5.17 mmol) を一度に全量加えた。得られた混合物を窒素雰囲気下に 90℃で一晩撹拌した。この反応混合物を室温に冷却し、水及び EtOAc で希釈した。有機相を分離し、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して濃縮した。この粗製物をシリカゲルカラムを使用した順相クロマトグラフィー (0–70% EtOAc / ヘプタンで溶出) により精製して、F79 (278 mg、22.8%) を白色の泡として得た。分析法 7; t_R = 1.27 分; [M – C(CH₃)₃ + H]⁺ = 415.2。¹H NMR (400 MHz, ジクロロメタン-d₂) δ ppm 10.47 (d, J = 0.86 Hz, 1H) 7.91 (d, J = 8.44 Hz, 1H) 7.58 (d, J = 8.19 Hz, 1H) 7.49 (d, J = 2.20 Hz, 1H) 7.36 (dd, J = 8.19, 2.32 Hz, 1H) 7.24 (ddd, J = 8.41, 1.86, 0.73 Hz, 1H) 6.90 (d, J = 1.83 Hz, 1H) 4.40 (s, 2H) 4.34–4.45 (m, 1H) 4.28 (dt, J = 13.63, 2.11 Hz, 2H) 2.84–2.95 (m, 2H) 1.82–1.90 (m, 2H) 1.64–1.78 (m, 2H) 1.46–1.51 (s, 9H)。

10

【1045】

実施例 11.33: 2-(2-オキソ-2-(5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-6(7H)-イル)エトキシ)ベンズアルデヒド (F78) の合成

【化140】



20

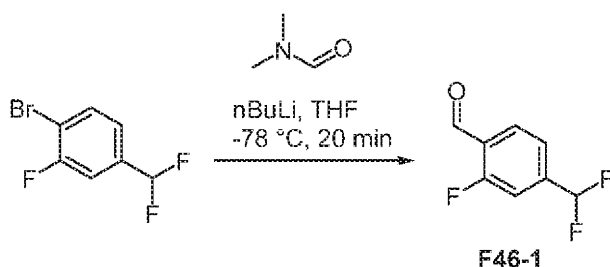
2-(2-ホルミルフェノキシ)酢酸 (300 mg、1.67 mmol)、6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン (338 mg、1.75 mmol) 及び HATU (633 mg、1.67 mmol) が入ったバイアルに ACN (8 mL) を加えた。得られた溶液を室温で撹拌し、次に DIPEA (1.45 mL、8.33 mmol) を加えた。この反応混合物を一晩撹拌し、次に減圧下で濃縮した。入手された残渣を DCM に取り、水で 2 回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させて、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製材料をシリカゲルカラムを使用した順相フラッシュクロマトグラフィーによって DCM 中 0–10% MeOH で溶出することにより、純粋画分の濃縮後に所望の生成物を蒼白色の固体として得た (231 mg、47% 収率)。分析法 1; t_R = 0.89 分; [M + H]⁺ = 283.0

30

【1046】

実施例 11.34: 4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロベンズアルデヒド (F46-1) の合成

【化141】



40

N₂ 雰囲気下にある -78℃で THF (20 mL) 中の 1-ブromo-4-(ジフルオロメチル)-2-フルオロベンゼン (950 mg、4.22 mmol) の溶液にヘキサン中 1

50

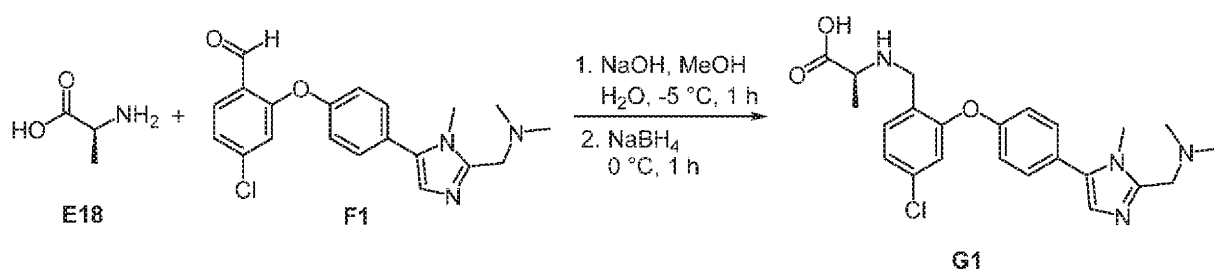
． 6 M *n*-ブチルリチウム (2 . 7 7 m L 、 4 . 4 3 m m o l) を 5 分かけて加えた。得られた混合物が濃緑色になり、これを -78°C で 3 0 分間攪拌した。次に D M F (0 . 4 9 0 m L 、 6 . 3 3 m m o l) を 1 分かけて滴下して加え、反応混合物を 2 0 分間攪拌し、次に 1 M H C l / M e O H (2 : 1) (3 m L) でクエンチし、室温に加温した (橙色の溶液) 。 H_2O (5 m L) を加え (p H 約 5) 、水相をジエチルエーテル (3×5 m L) で抽出した。合わせた有機相を 1 M N a O H (1 0 m L) 及びブライン (1 0 m L) で洗浄し、M g S O ₄ で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮して、F 4 6 - 1 を暗橙色の油として得た (9 2 0 m g 、 1 2 5 %) 。この粗製材料を精製なしに次のステップに回した。分析法 5 ; $t_{\text{R}} = 0 . 8 3$ 分 ; $[\text{M} - \text{H}]^{-} = 1 7 3 . 2$

【 1 0 4 7 】

実施例 1 2 : ビルディングブロック G - ベンジル化ビルディングブロック E

実施例 1 2 . 1 : (4 - クロロ - 2 - (4 - (2 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 5 - イル) フェノキシ) ベンジル) - L - アラニン (G 1) の合成

【 化 1 4 2 】



室温で M e O H (4 m L) 及び水 (0 . 4 m L) 中の L - アラニン (E 1 8) (2 5 7 m g 、 2 . 8 8 m m o l) の懸濁液に N a O H (1 1 5 m g 、 2 . 8 8 m m o l) を加えた。得られた混合物を室温で 3 0 分間攪拌させた。次に中間体 F 1 (1 . 0 2 g 、 2 . 7 4 m m o l) を加え、この反応混合物を -5°C に冷却し、1 時間攪拌させておいた。N a B H ₄ (4 2 m g 、 1 . 1 m m o l) を少しずつ、内部反応温度を 0°C 未満に維持しながら加えた。この反応混合物を 0°C で 1 時間攪拌し、次に気体の発生が止まるまで水を滴下して加えることによりクエンチした。この混合物を減圧下で濃縮し、この水相を E t O A c ($2 \times 5 0$ m L) で抽出した。水相を d o w e x パッドにロードした。このパッドを、水、続いて水中 2 N N H ₄ O H で溶出した。ろ液水溶液を凍結乾燥すると白色の固体がもたらされた。次にこの固体を水に溶解し、次に p H 7 に酸性化した。水相を C H C l ₃ (1 0 0 m L) 中 2 0 % イソプロパノールで数回抽出した。ブラインを水相に加え、抽出を継続した。合わせた有機相を N a ₂ S O ₄ で乾燥させて、ろ過し、濃縮して、白色の固体 G 1 として生じさせた (5 1 0 m g 、 4 2 %) 。分析法 7 、 $t_{\text{R}} = 0 . 4 9$ 分 ; $[\text{M} + \text{H}]^{+} = 4 4 3 . 3$.

【 1 0 4 8 】

以下の表 3 2 に示すビルディングブロック (B B) は、表 2 4 の対応するアミノ酸から出発して、G 1 (実施例 1 2 . 1) に用いた手順のとおり調製した。

【 1 0 4 9 】

10

20

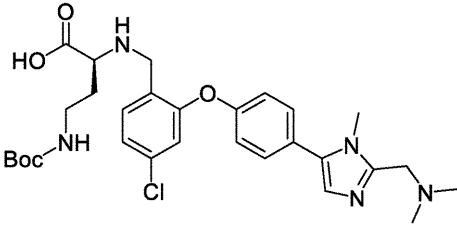
30

40

50

【表 1 8 1】

表 32: ビルディングブロック G

BB 番号	構造	化学名	合成手順/ LCMS
G2		(S)-4-(((tert-ブトキシカルボ ニル)アミノ)-2-((4-クロロ- 2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メ チル)-1-メチル-1H-イミダ ゾール-5-イル)フェノキシ) ベンジル)アミノ)ブタン酸	G1 (実施例 12.1)/ 分析法 7 $t_R = 0.66 \text{ min}$ $[M+H]^+ =$ 572.0

10

20

30

40

50

【1 0 5 0】

【表 182】

BB 番号	構造	化学名	合成手順/ LCMS
G3		(S)-5-((tert-ブトキシカルボ ニル)アミノ)-2-((4-クロロ- 2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メ チル)-1-メチル-1H-イミダ ゾール-5-イル)フェノキシ) ベンジル)アミノ)ペンタン酸	G1 (実施例 12.1)/ 分析法 7 $t_R = 0.67$ min $[M+H]^+ =$ 586.2
G4		(S)-2-((4-クロロ-2-(4-(2- ((ジメチルアミノ)メチル)-1- メチル-1H-イミダゾール-5- イル)フェノキシ)ベンジル)ア ミノ)-4-モルホリノブタン酸	G1 (実施例 12.1)/ 分析法 5 $t_R = 0.60$ min $[M+H]^+ =$ 542.2
G5		(S)-2-((4-クロロ-2-(4-(2- ((ジメチルアミノ)メチル)-1- メチル-1H-イミダゾール-5- イル)フェノキシ)ベンジル)ア ミノ)-5-モルホリノペンタン 酸	G1 (実施例 12.1)/ 分析法 5 $t_R = 0.59$ min $[M+1]^+ =$ 556.4
G6		(S)-2-((4-クロロ-2-(4-(2- ((ジメチルアミノ)メチル)-1- メチル-1H-イミダゾール-5- イル)フェノキシ)ベンジル)ア ミノ)-5-(ピロリジン-1-イル) ペンタン酸	G1 (実施例 12.1)/ 分析法 5 $t_R = 0.72$ min $[M+H]^+ =$ 540.3
G7		(S)-2-((4-クロロ-2-(4-(2- ((ジメチルアミノ)メチル)-1- メチル-1H-イミダゾール-5- イル)フェノキシ)ベンジル)ア ミノ)-4-(ジメチルアミノ)-4- オキソブタン酸	G1 (実施例 12.1)/ 分析法 5 $t_R = 0.57$ min $[M+H]^+ =$ 513.7

【1051】

10

20

30

40

50

【表 183】

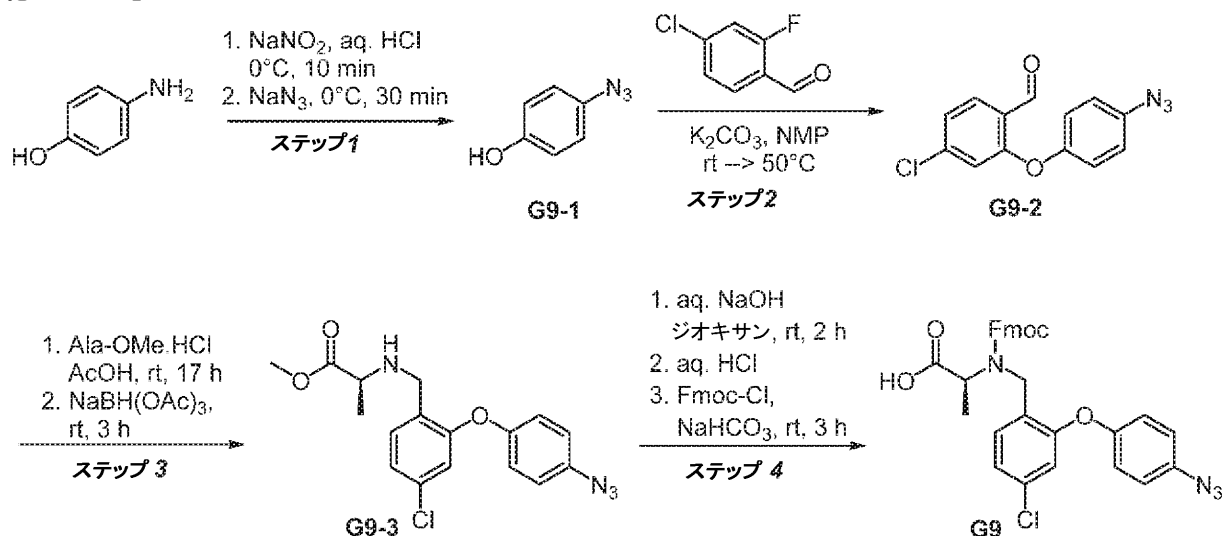
BB 番号	構造	化学名	合成手順/ LCMS
G8		(S)-2-(((4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)アミノ)-5-(ジメチルアミノ)ペンタン酸	G1 (実施例 12.1)/ 分析法 5 tr = 0.68 min [M+1] ⁺ = 514.0

10

【1052】

実施例 12. 2 : N - (((9 H - フルオレン - 9 - イル) メトキシ) カルボニル) - N - (2 - (4 - アジドフェノキシ) - 4 - クロロベンジル) - L - アラニン (G 9) の合成

【化 143】



20

30

ステップ 1. 4-アジドフェノール (G9-1)

2 N HCl 水溶液 (18 mL) に懸濁して 0°C に冷却した 4-アミノフェノール (1.00 g、9.16 mmol) に、水 (1.5 mL) 中の亜硝酸ナトリウム (948 mg、13.8 mmol) の溶液を滴下して加えた。得られた混合物を 10 分間攪拌させておき、水中のナトリウムアジド (953 mg、14.7 mmol) の溶液を滴下して加えた (泡立ちを観察した)。この反応混合物を 30 分間攪拌させておき、次に水と DCM とに分配した。分液漏斗で層を分離させた。水相を DCM (2×) で抽出した。合わせた有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して、G9-1 (890 mg、72%) を褐色の油として提供し、これを精製なしに次のステップに持ち越した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 6.94–6.89 (m, 2H), 6.85–6.80 (m, 2H)。

40

【1053】

ステップ 2. 2-(4-アジドフェノキシ)-4-クロロベンズアルデヒド (G9-2) G9-1 (890 mg、6.59 mmol) 及び 2-(4-アジドフェノキシ)-4-クロロベンズアルデヒド (1.04 g、6.59 mmol) を室温で NMP (16.5 mL) に懸濁した。得られた混合物を 17 時間攪拌させておき、次に 50°C に 23 時間加熱した。この反応混合物を EtOAc とブラインとに分配した。この二相混合物を分液漏斗に

50

移した。層を分離させた。有機層を水（４×）及びブライン（１×）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過して濃縮した。シリカゲルでの精製（ヘプタン／酢酸エチル）により、G 9-2（１．４０ g、７８％）を黄色の油として提供した。分析法１； t_R ＝１．６９分； $[M+H]^+=273.9$ 。 ^1H NMR（４００ MHz， $CDCl_3$ ） δ １０．４９（d， $J=0.8$ Hz，１ H），７．９０（d， $J=8.4$ Hz，１ H），７．１７（ddd， $J=8.4, 1.9, 0.8$ Hz，１ H），７．１２（s，４ H），６．８２（d， $J=1.8$ Hz，１ H）。

【１０５４】

ステップ３．メチル（２－（４－アジドフェノキシ）－４－クロロベンジル）－Ｌ－アラニナート（G 9-3）

室温でDCM（５０ mL）に懸濁した中間体G 9-2（１．４０ g、５．１２ mmol）及びAla-OMe·HCl（１．０７ g、７．６７ mmol）にAcOH（０．５９０ mL、１０．３ mmol）を加えた。得られた混合物を室温で１７時間攪拌させておき、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２．８０ g、１３．２ mmol）を少しずつ加えた。泡立ちを観察した。この反応混合物を室温で３時間攪拌させておき、次に飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、DCMを加えた。この二相混合物を分液漏斗に移し、相分離させた。水相をDCM（２×）で抽出した。合わせた有機相を飽和重炭酸ナトリウム溶液及びブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮して、G 9-3（１．７２ g、６８％）をオレンジ色の油としてLCMSによる７３％の純度で提供した。この材料を精製なしに次のステップに使用した。分析法１； t_R ＝１．１１分； $[M+H]^+=361$ 。

【１０５５】

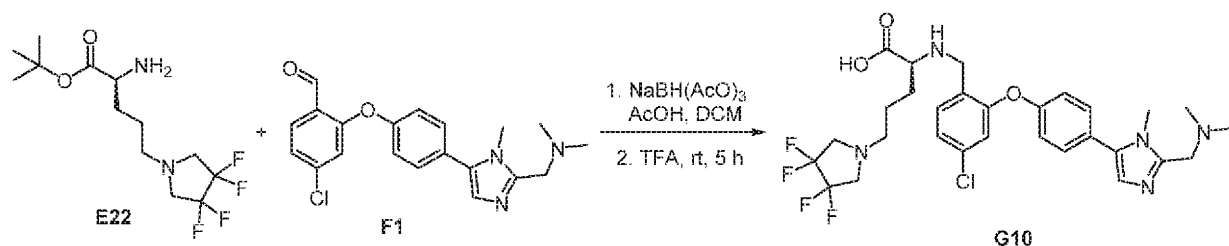
ステップ４．N－（（（９ H－フルオレン－９－イル）メトキシ）カルボニル）－N－（２－（４－アジドフェノキシ）－４－クロロベンジル）－Ｌ－アラニン（G 9）

ジオキサン（４０ mL）に懸濁した中間体G 9-3（１．７２ g、３．４８ mmol）に、１ M NaOH水溶液（１２ mL）であった。得られた混合物を室温で２時間攪拌させておき、次に１ M HCl水溶液（７ mL）を加えることにより残りの塩基をクエンチした。次にFmoc-Cl（１．３６ g、５．２６ mmol）、炭酸ナトリウム（１．０７ g、１０．１ mmol）、及び水（１０ mL）を加えた。この反応混合物を室温で３時間攪拌させておき、次に１ M HCl水溶液を加えることによりクエンチし、EtOAcを加えた。この二相混合物を分液漏斗に移し、相分離させた。水相をEtOAc（２×）で抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥させて、ろ過し、濃縮した。シリカゲルでの精製（ヘプタン／EtOAc、０．１％ AcOH含有で溶出）により、生成物をオフホワイトの泡として提供した。この泡をMeCN／水から凍結乾燥して残留溶媒を除去することにより、G 9（１．４５ g、５１％）を黄褐色の固体として９５％純度で生じさせた。分析法７； t_R ＝１．６０分； $[M+H]^+=569.2$

【１０５６】

実施例１２．３：（S）－２－（（４－クロロ－２－（４－（２－（（ジメチルアミノ）メチル）－１－メチル－１ H－イミダゾール－５－イル）フェノキシ）－ベンジル）アミノ）－５－（３，３，４，４－テトラフルオロピロリジン－１－イル）ペンタン酸（G 10）の合成

【化１４４】



10

20

30

40

50

無水DCM (10 mL) 中の (S)-tert-ブチル 2-アミノ-5-(3,3,4,4-テトラフルオロピロリジン-1-イル) ペンタノエート E22 (0.442 g、1.405 mmol) 及び 4-クロロ-2-(4-(2-(ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル) フェノキシ) ベンズアルデヒド F1 (1.039 g、2.81 mmol) の溶液に AcOH (0.322 mL、5.62 mmol) を加えた。得られた混合物を 1 時間攪拌した後、NaBH(AcO)₃ (1.489 g、7.03 mmol) を加えた。次にこの反応混合物を更に 1.5 時間攪拌すると、LCMS によって出発材料が完全に消費されたことが示された。0℃で飽和 NaHCO₃ 水溶液 (50 mL)、次に EtOAc (100 mL) をゆっくりと加えることにより反応をクエンチした。有機相を分離し、水 (50 mL) 及びブラインで洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させて濃縮した。この粗製材料を濃縮し、80 g C18 カラムでのクロマトグラフィーにより 0-100% MeCN/水、0.1% NH₄OH で溶出して精製した。

10

【1057】

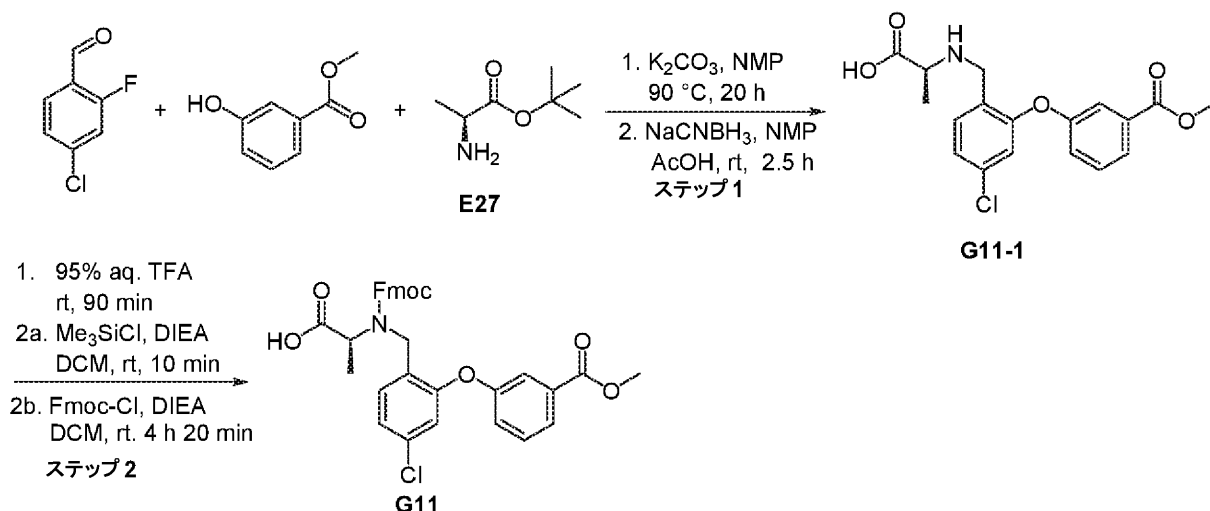
脱保護：精製した中間体に TFA (10 mL) を加え、混合物を室温で 5 時間攪拌した。LCMS により所望の生成物への完全な変換が示された。この反応混合物を濃縮し、10 mL のトルエンを加え、混合物を濃縮した。残渣に ACN/水を加えて凍結乾燥し、この生成物を精製なしに次のステップに使用した。分析法 5；t_R = 0.67 分；[M+H]⁺ = 612.1

【1058】

実施例 12.4：N-(((9H-フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) -N-(4-クロロ-2-(3-(メトキシカルボニル) フェノキシ) -ベンジル) -L-アラニン (G11) の合成

20

【化145】



30

ステップ 1. メチル (S)-3-(2-(((1-(tert-ブトキシ) -1-オキソプロパン-2-イル) アミノ) メチル) -5-クロロフェノキシ) ベンゾエート (G11-1)

40

4-クロロ-2-フルオロベンズアルデヒド (0.238 g、1.50 mmol)、メチル 3-ヒドロキシベンゾエート (0.228 g、1.500 mmol) 及び K₂CO₃ (0.415 g、3.00 mmol) に NMP (4 mL) を加えた。得られた混合物を 90℃で 20 時間攪拌した。NMP (6 mL) 及び AcOH (0.429 mL、7.50 mmol) を加え、攪拌を室温で 1 時間継続した。H-Ala-OtBu HCl (E27、0.409 g、2.250 mmol) を加え、反応混合物を室温で更に 2.5 時間攪拌した。NaCNBH₃ (0.283 g、4.50 mmol) を加え、攪拌を室温で 2.5 時間継続した。この反応混合物を EtOAc (60 mL) と 5% NaHCO₃ 水溶液 (15 mL) とに分配した。有機相を 5% NaHCO₃ 水溶液 (2×15 mL)、半飽和 KH₂

50

P O₄ (4 × 15 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、ろ過し、真空中で濃縮乾固して、G11-1 (1.50 mmol と推定される) を褐色の油として得た。この粗製生成物を精製なしに次のステップに使用した。分析法 10 ; t_R = 1.05 分 ; [M + H]⁺ = 420.6

【1059】

ステップ 2 : N - (((9H-フルオレン-9-イル) メトキシ) カルボニル) - N - (4-クロロ-2- (3- (メトキシカルボニル) フェノキシ) ベンジル) - L-アラニン (G11)

ステップ 2-1 : G11-1 (1.500 mmol) を 95% TFA 水溶液 (10 mL) に溶解させた。この溶液を室温で 90 分間攪拌し、次に真空中で濃縮乾固した。残渣を DCM に溶解させて、溶液を真空中で濃縮乾固した。 10

【1060】

ステップ 2-2 : DCM (15 mL) に溶解させたステップ 2-1 からの残渣に DIEA (1.310 mL、7.50 mmol) 及びトリメチルシリルクロリド (0.575 mL、4.50 mmol) を加え、得られた溶液を室温で 10 分間攪拌した。DCM (5 mL) 中の Fmoc-Cl (0.349 g、1.350 mmol) の溶液を加え、攪拌を室温で 1 時間継続した。更なる DCM (2 mL) 中の Fmoc-Cl (0.039 g、0.150 mmol) を加え、攪拌を 1 時間 50 分継続した。DIEA (0.262 mL、1.500 mmol) を加え、室温での攪拌を 35 分間継続した。DIEA (0.262 mL、1.500 mmol) を加え、室温での攪拌を 55 分間継続した。H₂O (0.5 mL) を加え、反応混合物を真空濃縮した。入手された残渣を EtOAc (60 mL) と 1M HCl 水溶液 (15 mL) とに分配した。有機層を 5% KHSO₄ 水溶液 (3 × 15 mL) 及びブライン (15 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。 20

【1061】

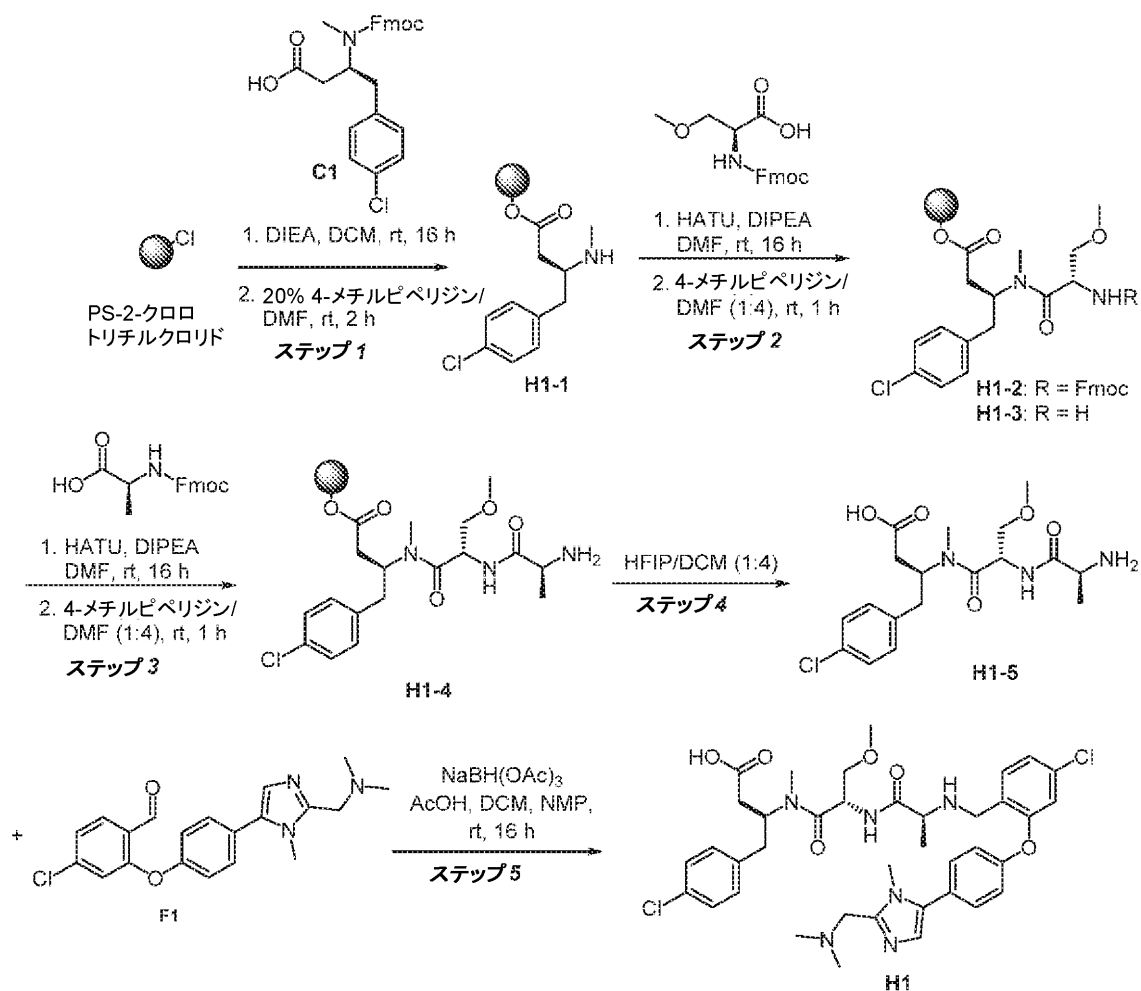
この粗製生成物をシリカゲルフラッシュクロマトグラフィー (パート 1、溶離液 A : DCM ; パート 2、溶離液 A : ヘプタン / AcOH (99 : 1)、溶離液 B : EtOAc / AcOH (99 : 1)) により精製した。純粋画分を合わせ、真空中で濃縮乾固した。残渣を EtOAc (50 mL) に溶解させて、溶液を 5% NaHCO₃ 水溶液 (3 × 5 mL)、5% KHSO₄ 水溶液 (1 × 10 mL) 及びブライン (10 mL) で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させて、ろ過し、真空中で濃縮乾固した。残渣を tert-BuOH / H₂O (4 : 1) から凍結乾燥して、G11 (434 mg、0.741 mmol、2 ステップで 49.4% 収率) を白色の固体として得た。分析法 10 ; t_R = 1.36 分 ; [M + H]⁺ = 586.5 30

【1062】

実施例 13 : ビルディングブロック H - ベンジル化 CDE-三量体

実施例 13.1 : (S)-3-((S)-2-((S)-2-((4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)アミノ)プロパンアミド)-3-メトキシ-N-メチルプロパンアミド)-4-(4-クロロフェニル)ブタン酸 (H1) の合成 40

【化 1 4 6】



10

20

30

40

50

ステップ 1. PS-2-クロロトリチル (S)-4-(4-クロロフェニル)-3-(メチルアミノ)ブタノエート (H1-1)

ステップ 1-1. 2-クロロトリチルクロリド PS 樹脂 (49.8 g、49.8 mmol) を DCM (3×200 mL) で予め洗浄した。この樹脂に、DCM (100 mL) に溶解させた C1 (20.0 g、44.5 mmol) 及び DIPEA (17.0 mL、97 mmol) の溶液を加えた。得られた混合物を室温で 16 時間振盪し、次に DCM (3×200 mL) で洗浄し、DCM/MeOH (5:2) (70 mL) 中で振盪させて樹脂を 30 分間キャッピングした。次に樹脂をろ過し、DMF (2×200 mL) 及び DCM (2×200 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させた。

【1063】

ステップ 1-2. 乾燥させた樹脂 (70.0 g) に DMF (300 mL) 中の 20% 4-メチルピペリジンを加え、混合物を室温で 2 時間振盪した。樹脂をろ過し、DMF (4×100 mL) 及び DCM (4×100 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させた。樹脂 H1-1 (60 g、粗製) を精製なしに次のステップに回した。

【1064】

ステップ 2. PS-2-クロロトリチル (S)-3-((S)-2-アミノ-3-メトキシ-N-メチルプロパンアミド)-4-(4-クロロフェニル)ブタノエート (H1-3)

ステップ 2-1. DMF (300 mL) 中の H1-1 (60.0 g、48.0 mmol) に、Fmoc-L-Ser(OMe)-OH (19.66 g、57.6 mmol)、DIPEA (20.96 mL、120.0 mmol) 及び HATU (21 g、55.2 mmol) の予め混合した溶液を加えた。この反応混合物を室温で 18 時間振盪した。樹脂をろ

過し、DMF (2×200 mL) 及び DCM (2×200 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させて、H1-2を生じさせた。

【1065】

ステップ2-2. 実施例13. 1、ステップ1-2に用いた手順のとおりH1-3 (72 g、粗製) を調製し、これを精製なしに次のステップに回した。

【1066】

ステップ3. PS-2-クロロトリチル(S)-3-((S)-2-((S)-2-アミノプロパンアミド)-3-メトキシ-N-メチルプロパンアミド)-4-(4-クロロフェニル)ブタノエート(H1-4)

H1-3 (62 g、49.6 mmol) 及び Fmoc-Ala-OH (18.53 g、59.5 mmol) から出発して、実施例13. 1、ステップ2に用いた手順のとおりH1-4樹脂(66 g、粗製) を調製した。H1-4樹脂を精製なしに次のステップに回した。

【1067】

ステップ4. (S)-3-((S)-2-((S)-2-アミノプロパンアミド)-3-メトキシ-N-メチルプロパンアミド)-4-(4-クロロフェニル)ブタン酸(H1-5)

400 mLの20% HFIP / DCMと共に室温で30分間振盪することにより、H1-4 (66 g、52.8 mmol) を樹脂から切断した。樹脂を液切りし、ろ液を回収した。これを更に3回繰り返した。合わせたろ液を濃縮して、H1-5 (22.29 g、98%) を淡紅色の泡として提供した。分析法2; $t_R = 0.65$ 分; $[M+H]^+ = 400.2$

【1068】

ステップ5. (S)-3-((S)-2-((S)-2-((4-クロロ-2-(4-(2-((ジメチルアミノ)メチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)アミノ)プロパンアミド)-3-メトキシ-N-メチルプロパンアミド)-4-(4-クロロフェニル)ブタン酸(H1)

DCM (50 mL) 及び NMP (10 mL) に溶解させた中間体H1-5 (2.2 g、5.5 mmol) に中間体F1 (1.628 g、4.40 mmol)、続いて酢酸 (0.472 mL、8.25 mmol) を加え、得られた混合物を室温で1.5時間攪拌した。次にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (0.624 g、16.51 mmol) を加え、攪拌を室温で16時間継続した。この反応混合物をMeOH / 水 (1 mL) でクエンチし、ガスの発生が止まるまで攪拌した。混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィー (MeCN / 水、0.1% NH₄OH含有で溶出) によって直接精製して、H1 (2.7 g、63.7%) を得た。分析法5; $t_R = 0.73$ 分; $[M+H]^+ = 753.2$

【1069】

以下の表33に示すビルディングブロック(BB) H2~H4は、H1 (実施例13. 1) に用いた手順のとおり調製した。

【1070】

10

20

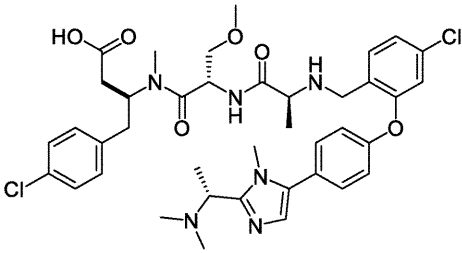
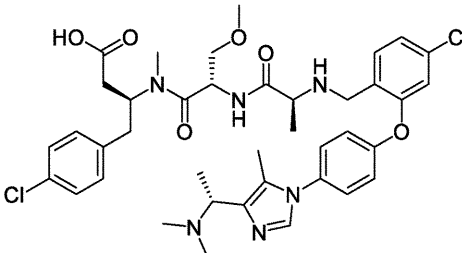
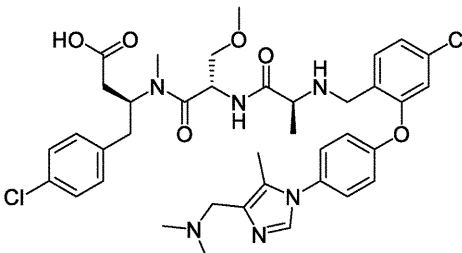
30

40

50

【表 184】

表 33: ベンジル化 CDE 三量体

BB 番号	構造	化学名	LCMS
H2		(S)-3-((S)-2-((S)-2-((4-クロロ-2-(4-(2-((R)-1-(ジメチルアミノ)エチル)-1-メチル-1H-イミダゾール-5-イル)フェノキシ)ベンジル)アミノ)プロパンアミド)-3-メトキシ-N-メチルプロパンアミド)-4-(4-クロロフェニル)ブタン酸	分析法 5 $t_R = 0.73 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 767.0$
H3		(S)-3-((S)-2-((S)-2-((4-クロロ-2-(4-(4-((R)-1-(ジメチルアミノ)エチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)ベンジル)アミノ)プロパンアミド)-3-メトキシ-N-メチルプロパンアミド)-4-(4-クロロフェニル)ブタン酸	分析法 5 $t_R = 0.77 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 767.0$
H4		(S)-3-((S)-2-((S)-2-((4-クロロ-2-(4-(4-((ジメチルアミノ)メチル)-5-メチル-1H-イミダゾール-1-イル)フェノキシ)ベンジル)アミノ)プロパンアミド)-3-メトキシ-N-メチルプロパンアミド)-4-(4-クロロフェニル)ブタン酸	分析法 5 $t_R = 0.76 \text{ min}$ $[M+H]^+ = 753.2$

【1071】

実施例 14: ビルディングブロック J - Fmoc 保護 CDE 三量体

実施例 14.1 (5S, 8S, 11S) - 11 - (4-クロロベンジル) - 1 - (9H-フルオレン-9-イル) - 8 - (メトキシメチル) - 5, 10 - ジメチル - 3, 6, 9 - トリオキソ - 2 - オキサ - 4, 7, 10 - トリアザトリデカン - 13 - オイック酸 (J1) の合成

10

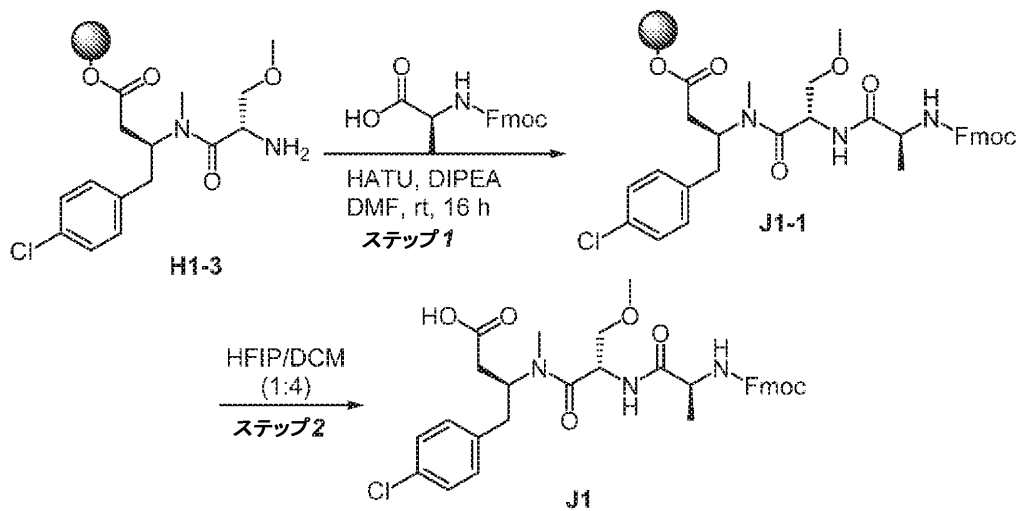
20

30

40

50

【化 1 4 7】



10

中間体 H 1 - 3 (1 0 g 、 5 m m o l) から出発して、実施例 1 3 . 1 、ステップ 3 - 1 及びステップ 4 に用いた手順のとおり J 1 (2 g 、 6 4 %) を調製した。分析法 1 ; $t_R = 1.50$ 分 ; $[M-H]^- = 622.6$

20

【 1 0 7 2 】

以下の表 3 4 の J 2 は、J 1 (実施例 1 4 . 1) に用いた手順のとおり調製した。

【 1 0 7 3 】

【表 1 8 5】

表 34: Fmoc 保護 CDE 三量体 J2

BB 番号	構造	化学名	LCMS
J2		(5S,8S,11S)-11-(4-クロロベンジル)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-5-(2-フルオロエチル)-8-(メキシメチル)-10-メチル-3,6,9-トリオキソ-2-オキサ-4,7,10-トリアザトリデカン-13-オイック酸	分析法 5 $t_R = 0.82$ min $[M+H]^+ = 654.1$

30

【 1 0 7 4 】

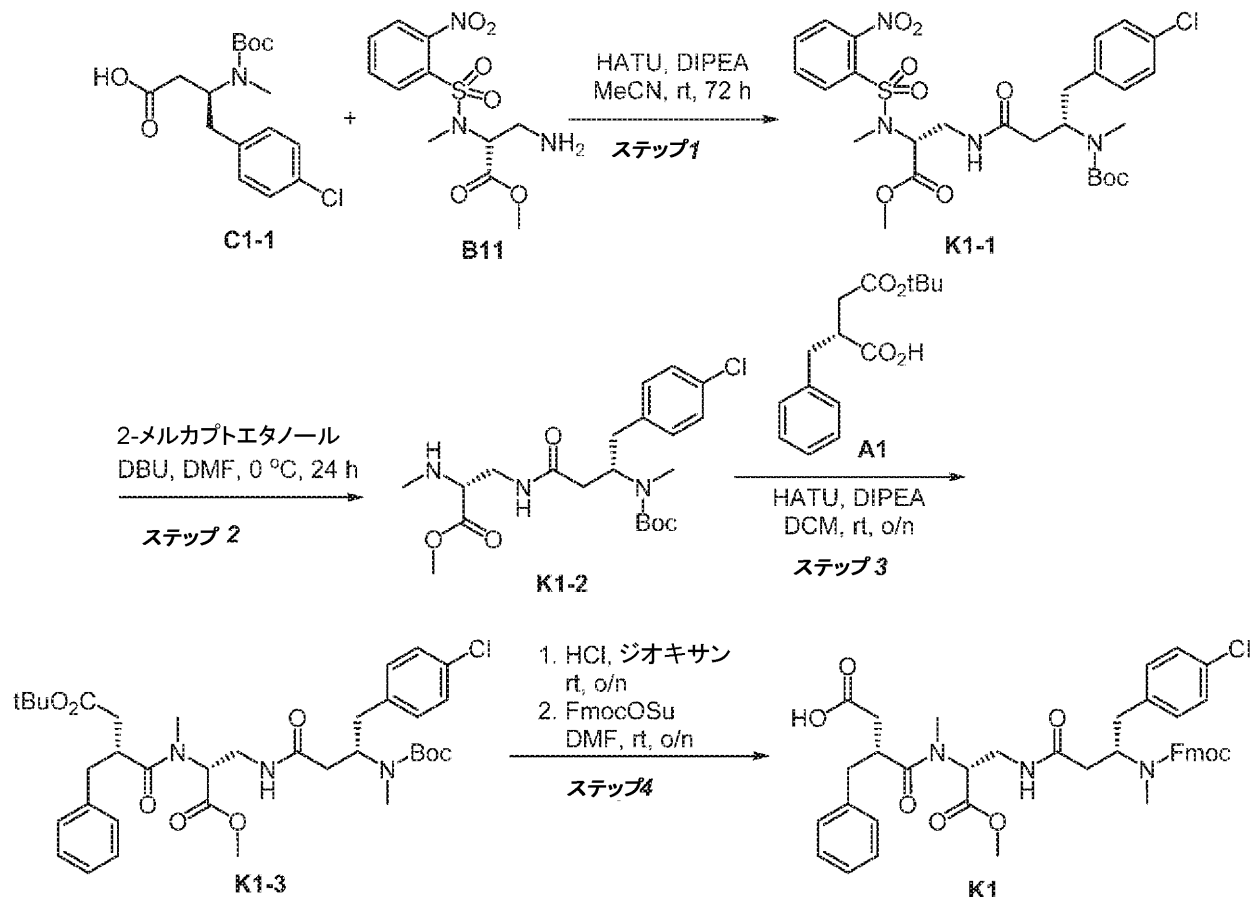
実施例 1 5 : ビルディングブロック K - A B C 三量体

40

実施例 1 5 . 1 : (5 S , 1 0 R , 1 3 R) - 1 3 - ベンジル - 5 - (4 - クロロベンジル) - 1 - (9 H - フルオレン - 9 - イル) - 1 0 - (メトキシカルボニル) - 4 , 1 1 - ジメチル - 3 , 7 , 1 2 - トリオキソ - 2 - オキサ - 4 , 8 , 1 1 - トリアザペンタデカン - 1 5 - オイック酸 (K 1)

50

【化 1 4 8】



10

20

30

40

50

ステップ 1. (R)-メチル 3-((S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-4-(4-クロロフェニル)ブタンアミド)-2-(N-メチル-2-ニトロフェニルスルホンアミド)プロパノエート (K1-1)

MeCN (50 mL) 中の C1-1 (2.39 g、7.29 mmol) の溶液に、MeCN (40 mL) に溶解させた B11 (6.92 g、6.65 mmol) を加えた。HATU (2.78 g、7.32 mmol) 及び DIPEA (5.8 mL、33.2 mmol) 及び得られた混合物を室温で約 2 日間攪拌した。この反応混合物を濃縮した。得られた残渣を EtOAc で希釈し、分液漏斗に移した。有機相を 1 M HCl、飽和 NaHCO₃ 溶液、及びブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。粗製生成物をシリカフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘプタン中 25→75% EtOAc で溶出) によって精製して、K1-1 を黄色の泡状固体として入手した (5.80 g、85%)。分析法 1; t_R = 1.19 分、[M+H]⁺ = 671.1

【1075】

ステップ 2. (R)-メチル 3-((S)-3-((tert-ブトキシカルボニル)(メチル)アミノ)-4-(4-クロロフェニル)ブタンアミド)-2-(メチルアミノ)プロパノエート (K1-2)

DMF (56 mL) 中の 0 °C に冷却した K1-1 (5.41 g、5.26 mmol) の溶液に滴下して DBU (4 mL、26.5 mmol) を滴下して加え、続いて 2-メルカプトエタノール (3.7 mL、52.6 mmol) を加え、得られた混合物を 0 °C で 24 時間攪拌した。次にこの反応混合物を飽和 NaHCO₃ 溶液でクエンチし、EtOAc で分配し、次に分液漏斗に移した。相分離させ、水相を EtOAc (5×) で抽出した。合わせた有機相を MgSO₄ で乾燥させて、ろ過し、真空濃縮した。シリカフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM 中 0→10% MeOH で溶出) による粗製生成物の精製により、K1-2 を黄色の油として提供した (3.98 g、91%)。分析法 1; t_R = 0.

80分； $[M+H]^+=442.2$

【1076】

ステップ3. (6S, 11R, 14R) - tert-ブチル14-ベンジル-6-(4-クロロベンジル)-11-(メトキシカルボニル)-2, 2, 5, 12-テトラメチル-4, 8, 13-トリオキソ-3-オキサ-5, 9, 12-トリアザヘキサデカン-16-オエート (K1-3)

DCM (53 mL) 中のアミンK1-2 (3.98 g、4.77 mmol) の溶液に、コハク酸A1 (1.91 g、7.23 mmol)、HATU (2.72 g、7.16 mmol)、及びDIPEA (3.5 mL、20.04 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次にこの反応混合物を濃縮してDCMを除去した。得られた残渣をEtOAcに取り、分液漏斗に移した。相分離させた。有機相を1M HCl及び飽和NaHCO₃で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、ろ過し、真空濃縮した。シリカフラッシュカラムクロマトグラフィー (10% MeOH / DCMで溶出) により、K1-3を黄褐色の泡状固体として提供した (3.53 g、71%)。分析法5； $t_R=1.32$ 分、 $[M+H]^+=688.5$

【1077】

ステップ4. (5S, 10R, 13R) - 13-ベンジル-5-(4-クロロベンジル)-1-(9H-フルオレン-9-イル)-10-(メトキシカルボニル)-4, 11-ジメチル-3, 7, 12-トリオキソ-2-オキサ-4, 8, 11-トリアザペンタデカン-15-オイック酸 (K1)

K1-3 (3.53 g、3.39 mmol) にジオキサン中HCl (12 mL、48.0 mmol) を加え、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に揮発物を真空除去し、黄褐色の泡状固体を入手した (3.45 g)。得られた粗製生成物 (348 mg、0.654 mmol) 及びFmoc-OSu (331 mg、0.981 mmol) をDMF (7 mL) に取り、得られた混合物を室温で一晩攪拌した。次に揮発物を真空除去した。残渣のシリカフラッシュカラムクロマトグラフィー (DCM中0→10% MeOHで溶出) により、K1を無色のガムとして提供した (215 mg、43%)。分析法1； $t_R=1.08$ 分、 $[M+H]^+=754.4$

【1078】

実施例16：PCSK9リガンド結合アッセイ

本開示の化合物のPCSK9結合を時間分解蛍光共鳴エネルギー転移 (TR-FRET) アッセイを用いて測定した。この時間分解蛍光共鳴エネルギー転移 (TR-FRET) アッセイは、本開示の化合物がヒトPCSK9によるヒトLDLRへの結合を妨げる能力を測定するものであり、効力 (IC₅₀) 及び有効性 (A_{max}) の両方の尺度を提供する。

【1079】

材料

- ・ ヒトPCSK9
- ・ ヒトPCSK9 Alexa Fluor 647
- ・ ヒトLDLR細胞外ドメイン-ユウロピウムクリプテート (Europium Kryptate)
- ・ Proxi plate - 低容量アッセイプレート (PerkinElmer #6008280)
- ・ Greiner V字底 (Greiner BioOne #781280)
- ・ アッセイ緩衝液
- 20mM HEPES、pH 7.5
- 150mM NaCl
- 1mM CaCl₂
- 0.01% v/v Tween 20
- 0.01% w/v BSA

【1080】

本開示の化合物を所望の最終濃度に基づき所望の最高濃度に正しい濃度となるようにジメチルスルホキシドに希釈することにより、Greiner V字底プレートにマスター化合物プレートを調製した：30 uM最終濃度については、マスタープレート濃度は1.5 mMであり（68 uL DMSO + 12 uL 10 mMの本開示の化合物）、10 uM最終濃度については、マスタープレート濃度は0.5 mMであり（76 uL DMSO + 4 uL 10 mMの本開示の化合物）、3 uM最終濃度については、マスタープレート濃度は150 uMである（69 uL DMSO + 1 uL 10 mMの本開示の化合物）。これらの溶液をピペティングして化合物プレートの列1及び11に入れた。化合物プレートの列2～10及び12～20には、10 uLを20 uLのDMSOに移すことにより3倍段階希釈を作成した。化合物プレートの列21及び22は、DMSOを単独で含む陰性対照であった。

10

【1081】

Greiner V字底プレートに、マスタープレートの各ウェルから8 uLを、92 uLのアッセイ緩衝液が入った対応するウェルに移して十分に混合することにより、中間プレートを作成した。

【1082】

本アッセイには、Proxi plate—低容量アッセイプレートを使用した。プレートの全てのウェルに、10 uLの16 nMヒトPCSK9 Alexa Fluor 647、続いて中間プレートからの5 uLを加えた。プレートの列23及び24の陽性対照ウェルについては、8% DMSOを含有するアッセイ緩衝液に5 uLの非標識ヒトPCSK9を4 uMで加えた。30分間インキュベートした後、5 uLの4 nMヒトLDLR細胞外ドメイン-ユウロピウムクリプテート（Europium Kryptate）を加え、この混合物を更に2時間インキュベートした。

20

【1083】

TR-FRETシグナルは、EnVision又はPheraStar機器において、60 μs遅延、330 nm励起及び665 nm発光（FRET）、及び330 nm励起及び615 nm（ユウロピウム）で測定した。計算には、FRET比（FRET／ユウロピウム）を使用した。

30

【1084】

データ分析

化合物プレートの列21及び22にあるDMSO（対照）が入ったウェルからは、阻害がないこと（0%）が観察された。プレートの列23及び24にある1 uMヒトPCSK9（対照）が入ったウェルからは、完全な阻害（100%）が観察された。データは、阻害率：（値－0%）／（100%－0%）として表す。表35は、本開示の環状ポリペプチドのPCSK9活性を示す。

【1085】

40

50

【表 1 8 6】

表35: PCSK9 FRETアッセイにおける本開示の環状ポリペプチドのPCSK9活性。

化合物 番号	PCSK9 FRET アッセイ IC ₅₀ (uM)	最大% 阻害	化合物 番号	PCSK9 FRET アッセイ IC ₅₀ (uM)	最大% 阻害	化合物 番号	PCSK9 FRET アッセイ IC ₅₀ (uM)	最大% 阻害
2	0.1722	95.16	20	0.0012	98.33	38	0.0021	101.48
3	0.0013	95.68	21	0.0024	66.09	39	0.0009	104.01
4	0.0029	97.50	22	0.0011	98.82	40	0.0996	104.99
5	0.0096	83.48	23	0.0022	96.76	41	0.0047	84.34
7	0.0099	93.00	25	0.1132	52.86	42	0.0245	102.18
8	0.0089	101.12	26	0.0024	104.11	43	0.0018	94.38
9	0.0031	98.16	27	0.0011	101.53	44	0.0026	102.15
10	0.0043	101.88	28	0.0036	102.04	45	0.0022	95.96
11	0.0026	105.07	29	0.0006	94.90	46	0.0027	96.56
12	0.0741	98.09	30	0.0598	85.21	48	0.0048	87.82
13	0.1062	101.32	31	0.7868	60.09	49	0.0017	99.12
14	0.3073	93.84	32	0.0018	103.15	50	0.0410	101.21
15	0.3308	48.77	33	0.0013	95.65	51	0.0005	94.86
16	0.0017	92.71	34	0.0010	95.86	52	0.0015	104.32
17	0.0612	81.08	35	0.0042	104.05	53	0.0211	92.32
18	0.0011	86.12	36	0.0027	82.38	54	0.0046	92.54
19	0.0015	106.65	37	0.0023	100.65	55	0.0093	58.77

【1 0 8 6】

10

20

30

40

50

【表 1 8 7】

化合物 番号	PCSK9 FRET アッセイ IC ₅₀ (uM)	最大% 阻害
56	0.0026	101.80
57	0.0021	95.83
58	0.0093	103.43
60	0.0029	82.23
61	0.0014	99.31
62	0.0168	88.46
63	0.0873	103.93
64	0.0090	79.08
65	0.1886	92.63
66	0.0772	91.88
67	0.0006	96.63
68	0.0305	77.84
69	0.0430	64.09
70	0.0009	101.10
71	0.0129	102.12
72	0.0005	92.57
73	0.0399	90.77
74	0.0465	104.33
75	0.0040	103.69
76	0.0010	96.97
77	0.0090	104.08
78	0.0946	97.49
79	0.0018	103.04
80	0.0063	103.62
81	0.0345	87.86
82	0.0013	99.99
83	0.0017	99.18
84	0.0032	95.65
85	0.0009	114.68
86	0.0205	56.62

化合物 番号	PCSK9 FRET アッセイ IC ₅₀ (uM)	最大% 阻害
87	0.4968	87.74
88	0.0401	90.30
89	0.0016	85.89
90	0.0021	101.52
91	0.1682	86.95
92	0.0646	61.54
93	0.0063	96.70
94	0.0024	104.90
95	0.0008	104.58
96	0.3043	78.14
97	0.0022	90.83
98	0.0019	98.16
99	0.0016	104.20
100	0.0054	105.41
101	0.0011	94.32
102	0.0015	101.56
103	0.0101	106.00
104	0.0014	109.94
105	0.0010	104.44
106	0.0020	106.45
107	0.0017	100.41
108	0.0007	99.73
109	0.0076	76.18
110	0.0012	99.22
111	0.0009	103.17
112	0.0032	107.46
113	0.2992	53.35
114	0.0045	57.46
115	0.0053	72.72
116	0.0048	59.45

化合物 番号	PCSK9 FRET アッセイ IC ₅₀ (uM)	最大% 阻害
117	0.0042	67.25
118	0.0246	65.13
119	0.0035	64.72
120	0.0236	48.04
121	0.0028	59.89
122	0.0087	55.05
123	0.0034	74.19
124	0.0038	100.50
125	0.0280	60.93
126	0.0015	101.12
127	0.0078	55.01
128	0.0204	51.35
129	0.0063	94.48
130	0.0203	77.42
131	0.0099	90.72
132	0.0073	71.97
133	0.0058	93.15
134	0.0395	98.77
135	0.0094	58.33
136	0.0050	96.16
137	0.0084	90.76
138	0.0015	98.02
139	0.0057	65.69
141	0.8817	102.37
142	0.0012	100.91
143	0.7742	49.36
144	0.0070	100.34
145	0.0011	102.40
146	0.0031	51.67
147	0.0037	104.16

10

20

30

40

【1 0 8 7】

50

【表 188】

化合物 番号	PCSK9 FRET アッセイ IC ₅₀ (uM)	最大% 阻害
148	0.0292	94.67
149	0.0187	72.43
150	0.0008	104.13
151	0.0088	64.23
152	0.0012	107.64
154	0.0051	80.05
155	0.0008	98.43
156	0.0037	108.38
157	0.0018	89.28
158	0.0014	98.98
159	0.0740	55.26
160	0.0076	91.45
161	0.0147	92.62
162	0.0029	91.41
163	0.1347	84.60
164	0.0036	80.18
165	0.0056	92.29
166	0.0043	96.70
167	0.0018	81.26
168	0.0677	85.66
169	0.0013	91.73
170	0.0013	102.49
171	0.0031	91.76
172	0.0014	102.44
173	0.0733	84.80
174	0.0114	102.02
175	0.0058	102.55
176	0.0043	70.99
177	0.0098	107.53
178	0.0023	114.16

化合物 番号	PCSK9 FRET アッセイ IC ₅₀ (uM)	最大% 阻害
179	0.0006	103.76
180	0.0031	102.27
181	0.0103	54.93
182	0.0012	99.86
183	0.0112	81.31
184	0.0094	54.06
185	0.0115	96.86
186	0.0006	103.39
187	0.0013	94.30
188	0.0162	75.17
189	0.0014	95.01
190	0.0326	100.60
191	0.0021	94.20
192	0.1066	97.97
193	0.0061	84.54
194	0.0055	96.92
195	0.0734	100.43
196	0.0030	97.92
197	0.0174	72.51
198	0.0006	98.27
199	0.0248	100.29
200	0.0654	93.78
201	0.4414	72.22
202	0.0029	95.27
203	0.0020	90.79
204	0.2859	83.07
205	0.0020	93.20
206	0.0058	99.72
207	0.0022	102.49
208	0.0027	87.45

化合物 番号	PCSK9 FRET アッセイ IC ₅₀ (uM)	最大% 阻害
209	0.0049	98.10
210	0.0147	91.38
211	0.0039	102.01
212	0.0054	71.82
213	0.0035	91.51
214	0.0332	97.43
215	0.0110	95.08
216	0.0006	109.48
217	0.0007	95.74
218	0.0010	105.97
219	0.0009	105.15
220	0.0021	94.82
221	0.0014	98.35
222	0.0026	50.13
223	0.0018	100.16
224	0.6495	95.15
225	0.0080	98.86
226	0.2493	42.24
227	0.0088	104.70
228	0.0084	93.92
229	0.0006	99.91
230	0.0778	46.03
232	0.0057	96.17
233	0.7049	90.08
234	0.0008	100.63
235	0.0111	100.56
236	0.0066	95.33
237	0.0014	102.97
238	0.0025	104.90
239	0.0013	106.17

10

20

30

40

【1088】

50

【表 189】

化合物 番号	PCSK9 FRET アッセイ IC ₅₀ (uM)	最大% 阻害
240	0.0009	99.28
241	0.2469	72.66
242	0.0013	87.34
243	0.0009	97.38
244	0.0229	80.79
245	0.0013	104.03
246	0.0024	103.97
247	0.0332	98.86
248	0.0022	106.74
249	0.0023	98.36
250	0.0004	84.24
251	0.0008	99.24
252	0.0021	92.00
253	0.0015	98.40
254	0.0030	102.70
255	0.0197	64.95
256	0.0524	79.36
257	0.0213	50.23
258	0.0043	98.94
259	0.0032	108.15
260	0.0021	109.05

化合物 番号	PCSK9 FRET アッセイ IC ₅₀ (uM)	最大% 阻害
261	0.0020	111.41
262	0.2052	97.63
263	0.0053	76.79
265	0.3124	104.88
266	0.0019	106.30
267	0.0071	93.76
268	0.0094	68.37
269	0.0013	97.18
270	0.0027	106.63
271	0.0069	84.13
272	0.0012	98.30
273	0.0030	105.53
274	0.0014	93.20
275	0.0008	102.47
276	0.0164	101.53
277	0.0025	83.22
278	0.0013	107.17
279	0.0007	105.26
280	0.0006	100.09
281	0.0010	89.62
282	0.0061	60.78

化合物 番号	PCSK9 FRET アッセイ IC ₅₀ (uM)	最大% 阻害
283	0.0016	105.87
284	0.0009	98.50
285	0.0021	90.24
286	0.0007	59.34
287	0.0026	89.28
288	0.0241	87.05
289	0.0006	100.92
290	0.0036	79.21
291	0.0016	102.86
292	0.0030	113.30
293	0.0007	103.68
294	0.1046	55.44
295	0.0018	101.64
296	0.0012	98.03
298	0.00201	99.00
299	0.0033	95.40
300	0.0021	80.60
301	0.0039	54.20
302	0.0035	54.00
303	0.0029	52.60
304	0.0006	88.80

10

20

30

【1089】

均等物

当業者は、本明細書に具体的に記載される具体的な実施形態の数多くの均等物を認識し、又は常法に過ぎない実験を用いて確かめることができるであろう。かかる均等物は、以下の特許請求の範囲に包含されることが意図される。

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2019/060200

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. C07D401/12 C07D401/14 C07D403/06 C07D403/12 C07D403/14 C07D407/04 C07D471/04 C07D487/02 C07D498/10 C07K7/00 A61P9/00 A61P3/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) C07D C07K A61P		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2014/150395 A1 (SHIFA BIOMEDICAL CORP [US]) 25 September 2014 (2014-09-25)	1-26, 29-50
A	claims 1-9; figure 1; example 10	27,28
A	WO 2010/046900 A2 (STIBA BIOTECH N V [NL]; EREN DORON [IL] ET AL.) 29 April 2010 (2010-04-29) conjugate 31; claims 1-59	1-50
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 23 January 2020		Date of mailing of the international search report 03/02/2020
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Sáez Díaz, R

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/IB2019/060200

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2014150395 A1	25-09-2014	AU 2014237198 A1	05-11-2015
		BR 112015023193 A2	18-07-2017
		CA 2904662 A1	25-09-2014
		CN 105473141 A	06-04-2016
		EP 2968318 A1	20-01-2016
		JP 2016520515 A	14-07-2016
		US 2015376139 A1	31-12-2015
		US 2018079730 A1	22-03-2018
		WO 2014150395 A1	25-09-2014

WO 2010046900 A2	29-04-2010	AU 2009305893 A1	29-04-2010
		BR PI0920108 A2	13-12-2016
		CA 2741207 A1	29-04-2010
		CN 102264756 A	30-11-2011
		DK 2358737 T3	19-06-2017
		EP 2358737 A2	24-08-2011
		ES 2627377 T3	27-07-2017
		HU E033118 T2	28-11-2017
		JP 5773495 B2	02-09-2015
		JP 2012506419 A	15-03-2012
		LT 2358737 T	26-06-2017
		PL 2358737 T3	31-10-2017
		PT 2358737 T	12-06-2017
		RU 2011120332 A	27-11-2012
		US 2011250144 A1	13-10-2011
		US 2014154181 A1	05-06-2014
		WO 2010046900 A2	29-04-2010
		ZA 201103712 B	27-03-2013

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 7/00 (2006.01)
A 6 1 K 38/06 (2006.01)

F I

A 6 1 P 7/00
A 6 1 K 38/06

テーマコード (参考)

,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,D
 K,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),O
 A(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,B
 B,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD
 ,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,
 MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,
 RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,ZA,ZM,ZW

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. T W E E N

アメリカ合衆国 0 1 7 7 5 マサチューセッツ州, ストー, ハーバード ロード 5 1

(72)発明者 デクリストファー, ブライアン アディソン

アメリカ合衆国 0 2 4 7 8 マサチューセッツ州, ベルモント, ロング アベニュー 3

(72)発明者 フライヤー, アレック ナタンソン

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
 2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
 イテッド

(72)発明者 フレッドマン, アダム

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
 2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
 イテッド

(72)発明者 ギャンプ, クリスチャン

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
 2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
 イテッド

(72)発明者 ゴーロソフ, アンドレイ アレクサンドロビッチ

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
 2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
 イテッド

(72)発明者 グロシュ, フィリップ

スイス国 4 0 0 2 バーゼル, ポストファッハ, ノバルティス ファーマ アーゲー

(72)発明者 ハリソン, テイラー

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
 2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
 イテッド

(72)発明者 リウ, キャン

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
 2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
 イテッド

(72)発明者 リウ, ユージン ウエジン

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
 2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
 イテッド

(72)発明者 マオ, ジャスティン イク チン

アメリカ合衆国 0 2 1 3 9 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
 2 5 0, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ

- イテッド
- (72)発明者 モノビッチ, ローレン ギルクリスト
アメリカ合衆国 02139 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
イテッド
- (72)発明者 パテル, タジェシュ ジェイブラカシュ
アメリカ合衆国 02139 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
イテッド
- (72)発明者 サンチェス, カリーナ クリスティーナ
アメリカ合衆国 02139 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
イテッド
- (72)発明者 ス, リャンシェン
アメリカ合衆国 02139 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
イテッド
- (72)発明者 ヤン, リウ
アメリカ合衆国 02139 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
イテッド
- (72)発明者 ゼン, ルイ
アメリカ合衆国 02139 マサチューセッツ州, ケンブリッジ, マサチューセッツ アベニュー
250, ノバルティス インスティテューツ フォー バイオメディカル リサーチ, インコーポレ
イテッド
- F ターム (参考) 4C084 AA02 AA06 AA07 BA01 BA08 BA15 BA28 CA59 MA52 MA55
MA66 NA14 ZA361 ZA362 ZA451 ZA452 ZA511 ZA512 ZC021 ZC022 ZC331
ZC332
4H045 AA10 AA30 BA13 BA30 EA20 FA10

【要約の続き】

