(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2021-529807
(P2021-529807A)
(43)公表日　令和3年11月4日(2021.11.4)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07D 401/14	(2006.01)	C07D	401/14	CSP	4C050
C07D 487/04	(2006.01)	C07D	487/04	144	4C063
A61K 31/4985	(2006.01)	A61K	31/4985		4C076
A61K 31/4545	(2006.01)	A61K	31/4545		4C084
A61K 38/05	(2006.01)	A61K	38/05		4C086

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 432 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-500187 (P2021-500187)
(86)(22)出願日　令和1年7月3日 (2019.7.3)
(85)翻訳文提出日　令和3年3月4日 (2021.3.4)
(86)国際出願番号　PCT/US2019/040507
(87)国際公開番号　WO2020/010204
(87)国際公開日　令和2年1月9日 (2020.1.9)
(31)優先権主張番号　62/694,118
(32)優先日　平成30年7月5日 (2018.7.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国 (US)

(71)出願人　502375437
アイカーン　スクール　オブ　メディスン　アット　マウント　シナイ
アメリカ合衆国　ニューヨーク州　１００２９－６５４７　ニューヨーク　ワン　グスタフ　エル　レビー　プレイス
(74)代理人　100092783
弁理士　小林　浩
(74)代理人　100120134
弁理士　大森　規雄
(74)代理人　100181168
弁理士　丸山　智裕
(74)代理人　100104282
弁理士　鈴木　康仁

最終頁に続く

(54)【発明の名称】タンパク質チロシンキナーゼ６（ＰＴＫ６）分解／破壊化合物および使用方法

(57)【要約】
本明細書において開示されているのは、ＰＴＫ６リガンド、分解／破壊タグおよびリンカーを含めたタンパク質チロシンキナーゼ６（ＰＴＫ６）分解／破壊化合物、ならびにＰＴＫ６媒介疾患の処置においてこうした化合物を使用する方法である。

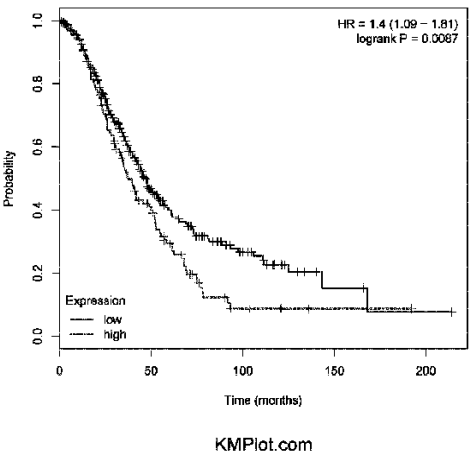
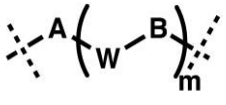


FIG. 1

【特許請求の範囲】
【請求項１】
リンカーを介して分解／破壊タグにコンジュゲートされているタンパク質チロシンキナーゼ６（ＰＴＫ６）リガンドを含む二価化合物であって、前記リンカーは、以下からなる群から選択される、二価化合物：
【化１】

(a) 

式７

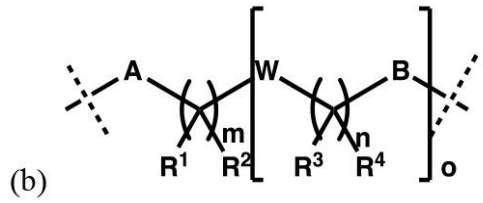
［式中、
Ａ、ＷおよびＢは、各出現で、ヌル、またはR’-R’’、R’COR’’、R’CO_2R’’、R’C(O)N(R^1)R’’、R’C(S)N(R^1)R’’、R’OR’’、R’OC(O)R’’、R’OC(O)OR’’、R’OCON(R^1)R’’、R’SR’’、R’SOR’’、R’SO_2R’’、R’SO_2N(R^1)R’’、R’N(R^1)R’’、R’NR^1COR’’、R’NR^1C(O)OR’’、R’NR^1CON(R^2)R’’、R’NR^1C(S)R’’、R’NR^1S(O)R’’、R’$NR^1S(O)_2$R’’、およびR’$NR^1S(O)_2$N(R^2)R’’、から選択される二価の部分から独立して選択され、ここで、
Ｒ’およびＲ”は、ヌル、任意選択により置換されているR^r－（C_1～C_8アルキル）、または任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルを含む部分、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニレン、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；
R^rは、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから選択され；
R^1およびR^2は、水素、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～

C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

R’およびR”、R^1およびR^2、R’およびR^1、R’およびR^2、R”およびR^1、R”およびR^2は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルまたは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

mは、０から１５である］；

【化２】



(b)

式7A

［式中、

R^1、R^2、R^3およびR^4は、各出現で、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシ、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノ、および任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルコキシ、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリルアミノ、任意選択により置換されている４～８員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、または

R^1およびR^2、R^3およびR^4は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルもしくは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

A、WおよびBは、各出現で、ヌル、またはR’-R’’、R’COR’’、R’CO_2R’’、R’C(O)N(R^5)R’’、R’C(S)N(R^5)R’’、R’OR’’、R’OC(O)R’’、R’OC(O)OR’’、R’OCONR^{5}R’’、R’SR’’、R’SOR’’、R’SO_2R’’、R’SO_2N(R^5)R’’、R’N(R^5)R’’、R’NR^{5}COR’’、R’NR^{5}C(O)OR’’、R’NR^{5}CON(R^6)R’’、R’NR^{5}C(S)R’’、R’NR^{5}S(O)R’’、R’NR^{5}S(O)$_2$R’’、およびR’NR^{5}S(O)$_2$N(R^6)R’’、から選択される二価の部分から独立して選択され、ここで、

R’およびR”は、ヌル、任意選択により置換されているR^r－（C_1～C_8アルキル）、または任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルを含む部分、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニレン、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換

されているC_{3}～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_{3}～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_{3}～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_{3}～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_{3}～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_{3}～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

R^{r}は、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_{3}～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_{3}～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_{3}～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_{3}～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_{3}～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_{3}～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから選択され；

R^{5}およびR^{6}は、水素、任意選択により置換されているC_{1}～C_{8}アルキル、任意選択により置換されているC_{2}～C_{8}アルケニル、任意選択により置換されているC_{2}～C_{8}アルキニル、任意選択により置換されているC_{1}～C_{8}アルコキシアルキル、任意選択により置換されているC_{1}～C_{8}ハロアルキル、任意選択により置換されているC_{1}～C_{8}ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_{1}～C_{8}アルキルアミノC_{1}～C_{8}アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

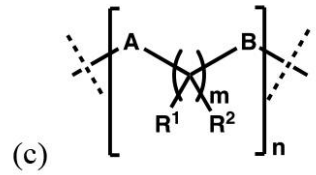
R’およびR”、R^{5}およびR^{6}、R’およびR^{5}、R’およびR^{6}、R”およびR^{5}、R”およびR^{6}は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルまたは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

mは、０から１５であり；

nは、各出現で、０から１５であり；

oは、０から１５である］；

【化３】



(c)

式 7B

［式中、

R^{1}およびR^{2}は、各出現で、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ニトロ、および任意選択により置換されているC_{1}～C_{8}アルキル、任意選択により置換されているC_{1}～C_{8}アルコキシ、任意選択により置換されているC_{1}～C_{8}アルコキシC_{1}～C_{8}アルキル、任意選択により置換されているC_{1}～C_{8}ハロアルキル、任意選択により置換されているC_{1}～C_{8}ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_{1}～C_{8}アルキルアミノ、C_{1}～C_{8}アルキルアミノC_{1}～C_{8}アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルコキシ、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリルアミノ、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、または

R^{1}およびR^{2}は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルもしくは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

ＡおよびＢは、各出現で、ヌル、またはR’-R’’、R’COR’’、R’CO_2R’’、R’C(O)NR^3R’’、R’C(S)NR^3R’’、R’OR’’、R’OC(O)R’’、R’OC(O)OR’’、R’OCON(R^3)R’’、R’SR’’、R’SOR’’、R’SO_2R’’、R’SO_2N(R^3)R’’、R’N(R^3)R’’、R’NR^3COR’’、R’NR^3C(O)OR’’、R’NR^3CON(R^4)R’、R’NR^3C(S)R’’、R’NR^3S(O)R’’、R’NR^3S(O)$_2$R’’、およびR’NR^3S(O)$_2$N(R^4)R’’、から選択される二価の部分から独立して選択され、ここで、

Ｒ’およびＲ”は、ヌル、任意選択により置換されているＲ^r－（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）、または任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルを含む部分、任意選択により置換されているＣ$_2$～Ｃ$_8$アルケニル、任意選択により置換されているＣ$_2$～Ｃ$_8$アルキニル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルアミノＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキレン、任意選択により置換されているＣ$_2$～Ｃ$_8$アルケニレン、任意選択により置換されているＣ$_2$～Ｃ$_8$アルキニレン、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$ヒドロキシアルキレン、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキレン、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルアミノＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキレン、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

Ｒ^{r}は、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから選択され；

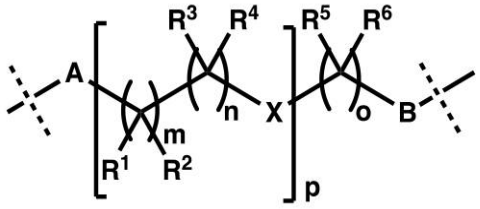
Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、水素、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_2$～Ｃ$_8$アルケニル、任意選択により置換されているＣ$_2$～Ｃ$_8$アルキニル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシアルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルアミノＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

Ｒ’およびＲ”、Ｒ^{3}およびＲ^4、Ｒ’およびＲ^3、Ｒ’およびＲ^4、Ｒ”およびＲ^3、Ｒ”およびＲ^{4}は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルまたは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

ｍは、各出現で、０から１５であり；

ｎは、０から１５である］；

【化４】



(d)

式 7C

［式中、

Ｘは、Ｏ、ＮＨおよびＮＲ^{7}から選択され；

Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、各出現で、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルケニル、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルキニル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキルアミノ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキルアミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルコキシ、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

ＡおよびＢは、ヌル、またはR’-R’’、R’COR’’、R’CO$_{2}$R’’、R’C(O)N(R^{8})R’’、R’C(S)N(R^{8})R’’、R’OR’’、R’OC(O)R’’、R’OC(O)OR’’、R’OCON(R^{8})R’’、R’SR’’、R’SOR’’、R’SO$_{2}$R’’、R’SO$_{2}$N(R^{8})R’’、R’N(R^{8})R’’、R’NR^{8}COR’’、R’NR^{8}C(O)OR’’、R’NR^{8}CON(R^{9})R’’、R’NR^{8}C(S)R’’、R’NR^{8}S(O)R’’、R’NR^{8}S(O)$_{2}$R’’、およびR’NR^{8}S(O)$_{2}$N(R^{9})R’’、から選択される二価の部分から独立して選択され、ここで、

Ｒ’およびＲ”は、ヌル、任意選択により置換されているＲ^{r}－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）、または任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキルを含む部分、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルケニル、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルキニル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキルアミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキレン、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルケニレン、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルキニレン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ヒドロキシアルキレン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキレン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキルアミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキレン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

Ｒ^{r}は、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{1}$

$_3$縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから選択され；

R^7、R^8およびR^9は、水素、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

R’およびR”、R^8およびR^9、R’およびR^8、R’およびR^9、R”およびR^8、R”およびR^9は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルまたは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

mは、各出現で、０から１５であり；

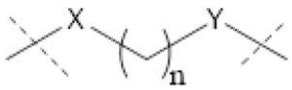
nは、各出現で、０から１５であり；

oは、０から１５であり；

pは、０から１５である］；

（ｅ）３員から１３員の環、３員から１３員の縮合環、３員から１３員の架橋環、および３員から１３員のスピロ環からなる群から選択される環を含む、前記リンカー；

【化５】



(f) 式A

［式中、Xは、C＝OまたはCH_2であり、
Yは、C＝OまたはCH_2であり、
nは、０～１５である］；

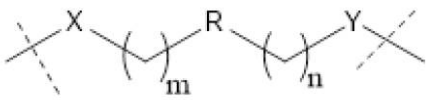
【化６】



(g) 式B

［式中、Xは、C＝OまたはCH_2であり、
Yは、C＝OまたはCH_2であり、
mは、０～１５であり、
nは、０～６であり、
oは、０～１５である］；または

【化７】



(h) 式C

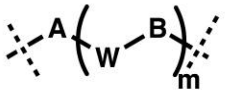
［式中
Xは、C＝OまたはCH_2であり、

Ｙは、Ｃ＝ＯまたはＣＨ$_2$であり、
Ｒは、－ＣＨ$_2$－、－ＣＦ$_2$－、－ＣＨ（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、－Ｃ（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）＝Ｃ（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、－Ｃ＝Ｃ－、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1\sim3}$アルキル）－、３～１３員の環、３～１３員の縮合環、３～１３員の架橋環、および／または３～１３員のスピロ環であり、
ｍは、０～１５であり、
ｎは、０～１５である］。

【請求項２】

前記リンカーが以下を含む、請求項１に記載の二価化合物：

【化８】



式７

［式中、
Ａ、ＷおよびＢは、各出現で、ヌル、またはR’-R’’、R’COR’’、R’CO$_2$R’’、R’C(O)N(R^1)R’’、R’C(S)N(R^1)R’’、R’OR’’、R’OC(O)R’’、R’OC(O)OR’’、R’OCON(R^1)R’’、R’SR’’、R’SOR’’、R’SO$_2$R’’、R’SO$_2$N(R^1)R’’、R’N(R^1)R’’、R’NR^{1}COR’’、R’NR^{1}C(O)OR’’、R’NR^{1}CON(R^2)R’’、R’NR^{1}C(S)R’’、R’NR^{1}S(O)R’’、R’NR^{1}S(O)$_2$R’’、およびR’NR^{1}S(O)$_2$N(R^2)R’’、から選択される二価の部分から独立して選択され、ここで、
Ｒ’およびＲ”は、ヌル、任意選択により置換されているＲ^r－（Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）、または任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルを含む部分、任意選択により置換されているＣ$_2$～Ｃ$_8$アルケニル、任意選択により置換されているＣ$_2$～Ｃ$_8$アルキニル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルアミノＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキレン、任意選択により置換されているＣ$_2$～Ｃ$_8$アルケニレン、任意選択により置換されているＣ$_2$～Ｃ$_8$アルキニレン、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$ヒドロキシアルキレン、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキレン、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルアミノＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキレン、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$ハロアルキレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；
Ｒ^{r}は、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_{13}$スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから選択され；

R^1およびR^2は、水素、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

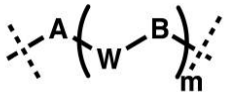
R’およびR”、R^1およびR^2、R’およびR^1、R’およびR^2、R”およびR^1、R”およびR^2は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルまたは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

mは、０から１５である］。

【請求項３】

前記リンカーが以下を含む、請求項１または２に記載の二価化合物：

【化９】



式７

［式中、

Aは、R’C（O）NR”R^1であり、ここで、R’およびRは各々、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキレンであり；

Wは、R’OR”であり、ここで、R’およびR”は各々、ヌルであり；

Bは、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキレンであり；

R^1は、水素であり；

mは、２から５である］。

【請求項４】

Aが、R’C（O）NR”R^1であり、ここで、R’およびR”は各々、－CH_2CH_2－であり；

Wが、－O－であり；

Bが、－CH_2CH_2－であり；

R^1が、水素であり；

mが、２から５である、

請求項３に記載の二価化合物。

【請求項５】

Aが、R’C（O）NR”R^1であり、ここで、R’およびR”は各々、－CH_2CH_2－であり；

Wが、－O－であり；

Bが、－CH_2CH_2－であり；

R^1が、水素であり；

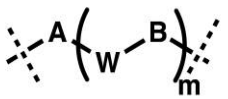
mが、４または５である、

請求項３に記載の二価化合物。

【請求項６】

前記リンカーが以下を含む、請求項１または２に記載の二価化合物：

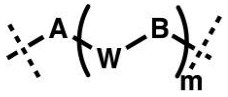
【化１０】



式７

［式中

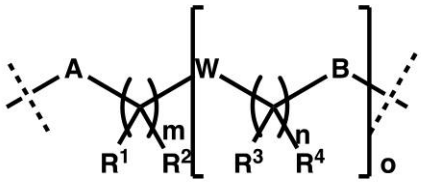
Ａは、Ｒ’Ｃ（Ｏ）Ｒ”であり、ここで、Ｒ’は、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリルであり、Ｒ”は、任意選択により置換されている$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{8}$アルキレンであり；
Ｗは、Ｒ’ＯＲ”であり、ここで、Ｒ’およびＲ”は、各々ヌルであり；
Ｂは、任意選択により置換されている$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{8}$アルキレンであり；
ｍは、２から９である］。
【請求項７】
Ａが、Ｒ’Ｃ（Ｏ）Ｒ”であり、ここで、Ｒ’はピペラジンであり、Ｒ”は－$ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}$－であり；
Ｗが、－Ｏ－であり；
Ｂが、－$ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}$－であり；
$Ｒ^{1}$が、水素であり；
ｍが、２から７、または９である、
請求項６に記載の二価化合物。
【請求項８】
Ａが、Ｒ’Ｃ（Ｏ）Ｒ”であり、ここで、Ｒ’はピペラジンであり、Ｒ”は－$ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}$－であり；
Ｗが、－Ｏ－であり；
Ｂが、－$ＣＨ_{2}ＣＨ_{2}$－であり；
$Ｒ^{1}$が、水素であり；
ｍが、４～６、８または９である、
請求項６に記載の二価化合物。
【請求項９】
前記リンカーが以下を含む、請求項１または２に記載の二価化合物：
【化１１】



式７

［式中、
Ａは、Ｒ’Ｃ（Ｏ）Ｒ”であり、ここで、Ｒ’は、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリルであり、Ｒ”は、任意選択により置換されている$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{8}$アルキレンであり；
Ｗは、Ｒ’ＯＲ”であり、ここで、Ｒ’はヌルであり、Ｒ”は、任意選択により置換されている$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{8}$アルキレンであり；
Ｂは、Ｒ’Ｃ（Ｏ）Ｒ”であり、ここで、Ｒ’は、ヌル、または任意選択により置換されている$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{8}$アルキレンであり；
ｍは、１である］。
【請求項１０】
Ａが、Ｒ’Ｃ（Ｏ）ＮＲ”$Ｒ^{1}$であり、ここで、Ｒ’はピペラジンであり、Ｒ”は－$ＣＨ_{2}$－であり；
Ｗが、－$ＯＣＨ_{2}$－であり；
Ｂが、－Ｃ（Ｏ）－であり；
ｍが、１である、
請求項９に記載の二価化合物。
【請求項１１】
Ａが、Ｒ’Ｃ（Ｏ）ＮＲ”$Ｒ^{1}$であり、ここで、Ｒ’はピペラジンであり、Ｒ”は、－$ＣＨ_{2}$－であり；
Ｗが、－$ＯＣＨ_{2}ＣＨ_{2}Ｏ$－であり；
Ｂが、－$ＣＨ_{2}$Ｃ（Ｏ）－であり；

mが、１である、
請求項９に記載の二価化合物。
【請求項１２】
前記リンカーが以下を含む、請求項１に記載の二価化合物：
【化１２】



式 7A

［式中、
R^1、R^2、R^3およびR^4は、各出現で、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシ、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノ、および任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルコキシ、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリルアミノ、任意選択により置換されている４～８員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、または
R^1およびR^2、R^3およびR^4は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルもしくは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；
A、WおよびBは、各出現で、ヌル、または$R'-R''$、$R'COR''$、$R'CO_2R''$、$R'C(O)N(R^5)R''$、$R'C(S)N(R^5)R''$、$R'OR''$、$R'OC(O)R''$、$R'OC(O)OR''$、$R'OCONR^5R''$、$R'SR''$、$R'SOR''$、$R'SO_2R''$、$R'SO_2N(R^5)R''$、$R'N(R^5)R''$、$R'NR^5COR''$、$R'NR^5C(O)OR''$、$R'NR^5CON(R^6)R''$、$R'NR^5C(S)R''$、$R'NR^5S(O)R''$、$R'NR^5S(O)_2R''$、および$R'NR^5S(O)_2N(R^6)R''$、から選択される二価の部分から独立して選択され、ここで、
R'およびR"は、ヌル、任意選択により置換されているR^r－（C_1～C_8アルキル）、または任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルを含む部分、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニレン、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換

されているC_{3}～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_{3}～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

R^{r}は、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_{3}～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_{3}～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_{3}～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_{3}～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_{3}～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_{3}～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから選択され；

R^{5}およびR^{6}は、水素、任意選択により置換されているC_{1}～C_{8}アルキル、任意選択により置換されているC_{2}～C_{8}アルケニル、任意選択により置換されているC_{2}～C_{8}アルキニル、任意選択により置換されているC_{1}～C_{8}アルコキシアルキル、任意選択により置換されているC_{1}～C_{8}ハロアルキル、任意選択により置換されているC_{1}～C_{8}ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_{1}～C_{8}アルキルアミノC_{1}～C_{8}アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

R’およびR”、R^{5}およびR^{6}、R’およびR^{5}、R’およびR^{6}、R”およびR^{5}、R”およびR^{6}は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルまたは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

ｍは、０から１５であり；

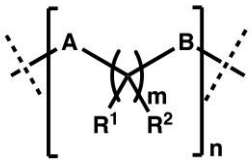
ｎは、各出現で、０から１５であり；

ｏは、０から１５である］。

【請求項１３】

前記リンカーが以下を含む、請求項１に記載の二価化合物：

【化１３】



式 7B

［式中、

R^{1}およびR^{2}は、各出現で、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ニトロ、ならびに任意選択により置換されているC_{1}～C_{8}アルキル、任意選択により置換されているC_{1}～C_{8}アルコキシ、任意選択により置換されているC_{1}～C_{8}アルコキシC_{1}～C_{8}アルキル、任意選択により置換されているC_{1}～C_{8}ハロアルキル、任意選択により置換されているC_{1}～C_{8}ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_{1}～C_{8}アルキルアミノ、C_{1}～C_{8}アルキルアミノC_{1}～C_{8}アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルコキシ、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリルアミノ、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、または

R^{1}およびR^{2}は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルもしくは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

AおよびBは、各出現で、ヌル、またはR’-R”、R’COR”、R’CO_{2}R”、R’C(O

)NR^3R''、$R'C(S)NR^3R''$、$R'OR''$、$R'OC(O)R''$、$R'OC(O)OR''$、$R'OCON(R^3)R''$、$R'SR''$、$R'SOR''$、$R'SO_2R''$、$R'SO_2N(R^3)R''$、$R'N(R^3)R''$、$R'NR^3COR''$、$R'NR^3C(O)OR''$、$R'NR^3CON(R^4)R'$、$R'NR^3C(S)R''$、$R'NR^3S(O)R''$、$R'NR^3S(O)_2R''$、および$R'NR^3S(O)_2N(R^4)R''$、から選択される二価の部分から独立して選択され、ここで、

R'およびR"は、ヌル、任意選択により置換されているR^r－（C_1～C_8アルキル）、または任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルを含む部分、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニレン、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

R^rは、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから選択され；

R^3およびR^4は、水素、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

R'およびR"、R^3およびR^4、R'およびR^3、R'およびR^4、R"およびR^3、R"およびR^4は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルまたは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

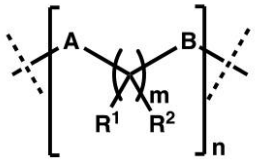
ｍは、各出現で、０から１５であり；

ｎは、０から１５である］。

【請求項１４】

前記リンカーが以下を含む、請求項１に記載の二価化合物：

【化１４】



式 7B

［式中、
R^1およびR^2は、各出現で、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ニトロ、および任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシ、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノ、C_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルコキシ、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリルアミノ、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、または
R^1およびR^2は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルもしくは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；
AおよびBは、各出現で、ヌル、またはR'-R''、$R'COR''$、$R'CO_2R''$、$R'C(O)NR^3R''$、$R'C(S)NR^3R''$、$R'OR''$、$R'OC(O)R''$、$R'OC(O)OR''$、$R'OCON(R^3)R''$、$R'SR''$、$R'SOR''$、$R'SO_2R''$、$R'SO_2N(R^3)R''$、$R'N(R^3)R''$、$R'NR^3COR''$、$R'NR^3C(O)OR''$、$R'NR^3CON(R^4)R''$、$R'NR^3C(S)R''$、$R'NR^3S(O)R''$、$R'NR^3S(O)_2R''$、および$R'NR^3S(O)_2N(R^4)R''$、から選択される二価の部分から独立して選択され、ここで、
R'およびR''は、ヌル、任意選択により置換されているR^r－（C_1～C_8アルキル）、または任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルを含む部分、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニレン、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；
R^rは、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合ヘテロシクリル

、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから選択され；

Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、水素、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルケニル、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルキニル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキルアミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

Ｒ’およびＲ”、Ｒ^{3}およびＲ^{4}、Ｒ’およびＲ^{3}、Ｒ’およびＲ^{4}、Ｒ”およびＲ^{3}、Ｒ”およびＲ^{4}は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルまたは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

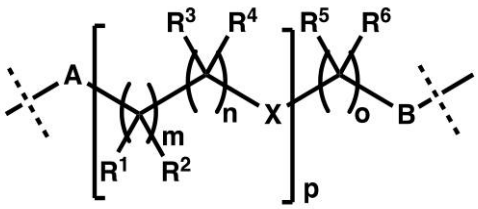
ｍは、各出現で、０から１５であり；

ｎは、０から１５である］。

【請求項１５】

前記リンカーが以下を含む、請求項１４に記載の二価化合物：

【化１５】



式 7C

［式中、

Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、各出現で、水素であり；

Ａは、Ｒ’Ｃ（Ｏ）ＮＲ”Ｒ^{1}またはＲ’ＮＲ^{1}Ｃ（Ｏ）Ｒ”であり、ここで、Ｒ’は、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキレンであり、Ｒ”は、ヌルであり；

Ｂは、Ｒ’Ｃ（Ｏ）Ｒ”であり、ここで、Ｒ’およびＲ”の両方はヌルであり、またはＢは、ヌルであり；

Ｒ^{1}は、水素であり；

ｏは、６から１０であり；

ｐは、０である］。

【請求項１６】

Ｒ^{5}およびＲ^{6}が、各出現で、水素であり；

Ａが、Ｒ’Ｃ（Ｏ）ＮＲ”Ｒ^{1}またはＲ’ＮＲ^{1}Ｃ（Ｏ）Ｒ”であり、ここで、Ｒ’は－ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{2}$－であり、Ｒ”はヌルであり；

Ｂが、－Ｃ（Ｏ）－であり；

Ｒ^{1}が、水素であり；

ｏが、７から１０であり；

ｐが、０である、

請求項１５に記載の二価化合物。

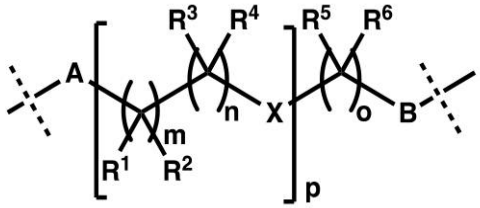
【請求項１７】

Ｒ^{5}およびＲ^{6}が、各出現で、水素であり；

Ａが、Ｒ’Ｃ（Ｏ）ＮＲ”Ｒ^{1}またはＲ’ＮＲ^{1}Ｃ（Ｏ）Ｒ”であり、ここで、Ｒ’は－

ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－であり、Ｒ”はヌルであり；
Ｂが、－Ｃ（Ｏ）－であり；
Ｒ^{1}が、水素であり；
ｏが、６から１０であり；
ｐが、０である、
請求項１５に記載の二価化合物。
【請求項１８】
Ｒ^{5}およびＲ^{6}が、各出現で、水素であり；
Ａが、Ｒ’Ｃ（Ｏ）ＮＲ”Ｒ^{1}であり、ここで、Ｒ’は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－であり、Ｒ”はヌルであり；
Ｂが、－Ｃ（Ｏ）－であり；
Ｒ^{1}が、水素であり；
ｏが、６、９または１０であり；
ｐが、０である、
請求項１５に記載の二価化合物。
【請求項１９】
Ｒ^{5}およびＲ^{6}が、各出現で、水素であり；
Ａが、Ｒ’ＮＲ^{1}Ｃ（Ｏ）Ｒ”であり、ここで、Ｒ’は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－であり、Ｒ”はヌルであり；
Ｂが、－Ｃ（Ｏ）－であり；
Ｒ^{1}が、水素であり；
ｏが、６から１０であり；
ｐが、０である、
請求項１５に記載の二価化合物。
【請求項２０】
Ｒ^{5}およびＲ^{6}が、各出現で、水素であり；
Ａが、Ｒ’Ｃ（Ｏ）ＮＲ”Ｒ^{1}であり、ここで、Ｒ’は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－であり、Ｒ”はヌルであり；
Ｂが、ヌルであり；
Ｒ^{1}が、水素であり；
ｏが、７または８であり；
ｐが、０である、
請求項１５に記載の二価化合物。
【請求項２１】
Ｒ^{5}およびＲ^{6}が、各出現で、水素であり；
Ａが、Ｒ’Ｃ（Ｏ）ＮＲ”Ｒ^{1}であり、ここで、Ｒ’は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－であり、Ｒ”はヌルであり；
Ｂが、ヌルであり；
Ｒ^{1}が、水素であり；
ｏが、６から８であり；
ｐが、０である、
請求項１５に記載の二価化合物。
【請求項２２】
Ｒ^{5}およびＲ^{6}が、各出現で、水素であり；
Ａが、Ｒ’Ｃ（Ｏ）ＮＲ”Ｒ^{1}であり、ここで、Ｒ’は－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－であり、Ｒ”はヌルであり；
Ｂが、ヌルであり；
Ｒ^{1}が、水素であり；
ｏが、８であり；
ｐが、０である、

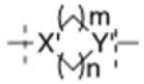
請求項１５に記載の二価化合物。
【請求項２３】
前記リンカーが以下を含む、請求項１４に記載の二価化合物：
【化１６】



式 7C

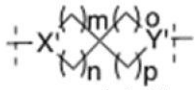
［式中
R^5およびR^6は、各出現で、水素であり；
Aは、R’C（O）R”であり、ここで、R’は、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリルであり、R”は、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキレンであり；
Bは、R’C（O）R”であり、ここで、R’およびR”は各々、ヌルであり；
oは、４から１２であり；
pは、０である］。
【請求項２４】
Aが、R’C（O）R”であり、ここで、R’はピペラジンであり、R”は－CH_2CH_2－であり；
Wが、－O－であり；
Bが、－C（O）－であり；
oが、４から１１であり；
pが、０である、
請求項２３に記載の二価化合物。
【請求項２５】
Aが、R’C（O）R”であり、ここで、R’はピペラジンであり、R”は－CH_2CH_2－であり；
Wが、－O－であり；
Bが、－C（O）－であり；
oが、９から１２であり；
pが、０である、
請求項２３に記載の二価化合物。
【請求項２６】
AおよびBが、各出現で、ヌル、CO、NH、NH－CO、CO－NH、CH_2－NH－CO、CH_2－CO－NH、NH－CO－CH_2、CO－NH－CH_2、CH_2－NH－CH_2－CO－NH、CH_2－NH－CH_2－NH－CO、－CO－NH、CO－NH－CH_2－NH－CH_2およびCH_2－NH－CH_2から独立して選択される、請求項１、２、１２、１３または１４のいずれか一項に記載の二価化合物。
【請求項２７】
oが、０から５である、請求項１、２、１２、１３または１４のいずれか一項に記載の二価化合物。
【請求項２８】
前記リンカーが、３員から１３員の環、３員から１３員の縮合環、３員から１３員の架橋環、および３員から１３員のスピロ環からなる群から選択される１個または複数の環を含む、請求項１、２、１２、１３または１４のいずれか一項に記載の二価化合物。
【請求項２９】
前記リンカーが、以下からなる群から選択される１個または複数の環を含む、請求項１

、２、１２、１３または１４のいずれか一項に記載の二価化合物：
【化１７】



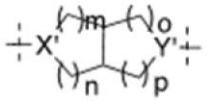
X'=N または CH
Y'=N または CH
m = 0–5
n = 0–5

式 C1,



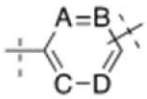
X'=N または CH
Y'=N または CH
m = 0–5
n = 0–5
0 = 0–5
p = 0–5

(a) 式 C2,



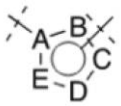
X'=N または CH
Y'=N または CH
m = 0–5
n = 0–5
0 = 0–5
p = 0–5

(b) 式 C3,



A=CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),または N
B=CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),または N
C=CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),または N
D=CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),または N

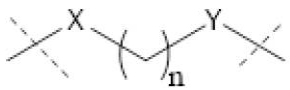
(c) 式 C4,および



A=C,CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),N,NH,N($C_{1\sim3}$アルキル),O,S
B=C,CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),N,NH,N($C_{1\sim3}$アルキル),O,S
C=C,CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),N,NH,N($C_{1\sim3}$アルキル),O,S
D=C,CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),N,NH,N($C_{1\sim3}$アルキル),O,S
E=C,CH,C(C1～3 アルキル),N,NH,N(C1～3 アルキル),O,S

(d) 式 C5

【請求項３０】
前記リンカーが以下を含む、請求項１に記載の二価化合物：
【化１８】



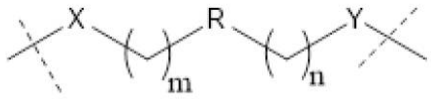
式 A

［式中、
Ｘは、Ｃ＝ＯまたはＣＨ$_2$であり、
Ｙは、Ｃ＝ＯまたはＣＨ$_2$であり、
ｎは、０～１５である］。
【請求項３１】
前記リンカーが以下を含む、請求項１に記載の二価化合物：
【化１９】



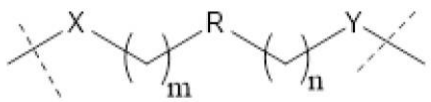
式Ｂ

［式中、
Ｘは、Ｃ＝ＯまたはＣＨ$_2$であり、
Ｙは、Ｃ＝ＯまたはＣＨ$_2$であり、
ｍは、０～１５であり、
ｎは、０～６であり、
ｏは、０～１５である］。
【請求項３２】
前記リンカーが以下を含む、請求項１に記載の二価化合物：
【化２０】



式Ｃ

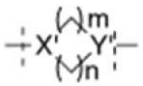
［式中、
Ｘは、Ｃ＝ＯまたはＣＨ$_2$であり、
Ｙは、Ｃ＝ＯまたはＣＨ$_2$であり、
Ｒは、－ＣＨ$_2$－、－ＣＦ$_2$－、－ＣＨ（Ｃ$_1$～$_3$アルキル）－、－Ｃ（Ｃ$_1$～$_3$アルキル）（Ｃ$_1$～$_3$アルキル）－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ（Ｃ$_1$～$_3$アルキル）＝Ｃ（Ｃ$_1$～$_3$アルキル）－、－Ｃ＝Ｃ－、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（Ｃ$_1$～$_3$アルキル）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_1$～$_3$アルキル）－、３～１３員の環、３～１３員の縮合環、３～１３員の架橋環、および／または３～１３員のスピロ環であり、
ｍは、０～１５であり、
ｎは、０～１５である］。
【請求項３３】
前記リンカーが以下を含む、請求項１に記載の二価化合物：
【化２１】



式Ｃ

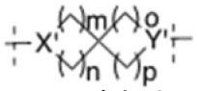
［式中、
Ｘは、Ｃ＝Ｏであり、
Ｙは、Ｃ＝Ｏであり、
Ｒは、－ＮＨ－であり、
ｍは、０であり、
ｎは、０～１５である］。

【請求項３４】
Ｒが、３～１３員の環、３～１３員の縮合環、３～１３員の架橋環、および／または３～１３員のスピロ環であり、これらの１つまたは複数は、１個または複数のヘテロ原子を含有することができる、請求項１のサブパート（ｈ）または請求項３２に記載の二価化合物。
【請求項３５】
Ｒが、
【化２２】



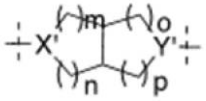
X'=N または CH
Y'=N または CH
m = 0–5
n = 0–5

式 C1,



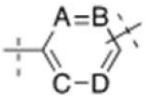
X'=N または CH
Y'=N または CH
m = 0–5
n = 0–5
0 = 0–5
p = 0–5

(a) 式 C2,



X'=N または CH
Y'=N または CH
m = 0–5
n = 0–5
0 = 0–5
p = 0–5

(b) 式 C3,



A=CH,C(C1~3アルキル),または N
B=CH,C(C1~3アルキル),または N
C=CH,C(C1~3アルキル),または N
D=CH,C(C1~3アルキル),または N

(c) 式 C4,または



A=C,CH,C(C1~3アルキル),N,NH,N(C1~3アルキル),O,S
B=C,CH,C(C1~3アルキル),N,NH,N(C1~3アルキル),O,S
C=C,CH,C(C1~3アルキル),N,NH,N(C1~3アルキル),O,S
D=C,CH,C(C1~3アルキル),N,NH,N(C1~3アルキル),O,S
(d) E=C,CH,C(C1～3 アルキル),N,NH,N(C1～3 アルキル),O,S 式 C5

の構造を有する、請求項１のサブパート（ｈ）または請求項３２に記載の二価化合物。
【請求項３６】

前記リンカーが、ＰＴＫ６リガンドに共有結合されている、請求項１から３５のいずれか一項に記載の二価化合物。

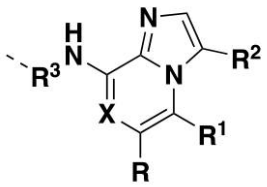
【請求項３７】

前記共有結合が、アミド結合またはアミノ結合である、請求項３６に記載の二価化合物。

【請求項３８】

前記ＰＴＫ６リガンドが、以下からなる群から選択される、請求項１から３７のいずれか一項に記載の二価化合物：

【化２３】



式１

［式中、
Ｒは、Ｈ、ハロ、または非置換もしくは任意選択により置換されているＣ$_{1\sim8}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキレンＯＲ^{4}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキレンＳＲ^{5}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキレンＮＲ^{6}Ｒ^{7}、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルキニル、ＯＲ^{4}、ＳＲ^{5}、ＮＲ^{6}Ｒ^{7}から選択され；
Ｒ^{1}は、Ｈ、Ｃ$_{1\sim8}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$ヘテロシクリル、ＯＲ^{8}、ＳＲ^{9}、ＮＲ^{10}Ｒ^{11}から選択され；
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールまたはＣ$_{5}$～Ｃ$_{10}$ヘテロアリールから選択され、Ｒ^{2}は、非置換であるか、またはハロ、＝Ｏ、＝Ｓ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、Ｃ$_{1\sim8}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキレンＯＲ^{12}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキレンＳＲ^{13}、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキレンＮＲ^{14}Ｒ^{15}、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルキニル、ＯＲ^{12}、ＳＲ^{13}、ＮＲ^{14}Ｒ^{15}から選択される基の１個または複数で任意選択により置換されており；
Ｒ^{3}は、Ｃ$_{6}$～Ｃ$_{10}$アリールまたはＣ$_{5}$～Ｃ$_{10}$ヘテロアリールから選択され、Ｒ^{3}は、非置換であるか、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルキニル、ハロ、ＣＮ、ＮＯ$_{2}$、＝Ｏ、＝Ｓ、Ｒ^{16}、ＯＲ^{16}、ＳＲ^{17}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{18}、ＮＲ^{19}Ｒ^{20}、Ｃ（Ｏ）Ｒ^{16}、Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{16}、Ｃ（Ｓ）ＯＲ^{16}、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{19}Ｒ^{20}、Ｃ（Ｓ）ＮＲ^{19}Ｒ^{20}、ＮＲ^{19}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{16}、ＮＲ^{19}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{16}、ＮＲ^{19}Ｓ（Ｏ）Ｒ^{16}、ＮＲ^{19}Ｓ（Ｏ）ＯＲ^{16}、Ｓ（Ｏ）Ｒ^{16}、Ｓ（Ｏ）ＯＲ^{16}、およびＳ（Ｏ）ＯＮＲ^{19}Ｒ^{20}から選択される基の１個または複数で置換されており；
Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{10}、Ｒ^{11}、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}は、Ｈ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$ヘテロシクリル、Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ヒドロキシアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$シクロアルキルおよびＣ（Ｏ）Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{10}$ヘテロシクリルから独立して選択されるか、またはＲ^{6}およびＲ^{7}；Ｒ^{10}およびＲ^{11}；Ｒ^{14}およびＲ^{15}は、それらが接続している窒素原子と一緒に、独立して、３～１０員のヘテロシクリル環を形成することができ；

R^{16}、R^{17}およびR^{18}は、H、C_1～C_8アルキル、C_1～C_8ハロアルキル、C_1～C_8アルコキシアルキル、C_1～C_8ヒドロキシアルキル、C_3～C_8シクロアルキル、C_3～C_7ヘテロシクロアルキル、C_6～C_{10}アリール、C_5～C_{10}ヘテロアリール、C（O）C_1～C_8アルキル、C（O）C_1～C_8ハロアルキル、C（O）C_1～C_8ヒドロキシアルキル、C（O）C_1～C_8アルコキシアルキル、C（O）C_3～C_{10}シクロアルキル、C（O）C_3～C_{10}ヘテロシクリル、C（O）C_6～C_{10}アリール、C（O）C_5～C_{10}ヘテロアリール、C_1～C_8アルキレンC_3～C_{10}シクロアルキル、C_1～C_8アルキレンC_3～C_{10}ヘテロシクロアルキル、C_1～C_8アルキレンC_6～C_{10}アリール、C_1～C_8アルキレン、またはC_5～C_{10}ヘテロアリールから独立して選択され；

R^{19}およびR^{20}は、H、C_1～C_8アルキル、C_1～C_8ハロアルキル、C_1～C_8アルコキシアルキル、C_1～C_8ヒドロキシアルキル、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_3～C_{10}ヘテロシクロアルキル、C_6～C_{10}アリール、C_5～C_{10}ヘテロアリール、C（O）C_1～C_8アルキル、C（O）C_1～C_8ハロアルキル、C（O）C_1～C_8ヒドロキシアルキル、C（O）C_1～C_8アルコキシアルキル、C（O）C_3～C_{10}シクロアルキル、C（O）C_3～C_{10}ヘテロシクロアルキル、C（O）C_6～C_{10}アリール、C（O）C_5～C_{10}ヘテロアリール、C（O）OC_1～C_8アルキル、C（O）OC_1～C_8ハロアルキル、C（O）OC_1～C_8ヒドロキシアルキル、C（O）OC_1～C_8アルコキシアルキル、C（O）OC_3～C_{10}シクロアルキル、C（O）OC_3～C_{10}ヘテロシクリル、C（O）OC_6～C_{10}アリール、C（O）OC_5～C_{10}ヘテロアリール、C（O）NC_1～C_8アルキル、C（O）NC_1～C_8ハロアルキル、C（O）NC_1～C_8ヒドロキシアルキル、C（O）NC_1～C_8アルコキシアルキル、C（O）NC_3～C_{10}シクロアルキル、C（O）NC_3～C_{10}ヘテロシクリル、C（O）NC_6～C_{10}アリール、C（O）NC_5～C_{10}ヘテロアリール、SO_2C_1～C_8アルキル、SO_2C_1～C_8ハロアルキル、SO_2C_1～C_8ヒドロキシアルキル、SO_2C_1～C_8アルコキシアルキル、SO_2C_3～C_{10}シクロアルキル、SO_2C_3～C_{10}ヘテロシクリル、SO_2C_6～C_{10}アリール、SO_2C_5～C_{10}ヘテロアリール、C_1～C_8アルキレンC_3～C_{10}シクロアルキル、C_1～C_8アルキレンC_3～C_{10}ヘテロシクロアルキル、C_1～C_8アルキレンC_6～C_{10}アリール、C_1～C_8アルキレンC_5～C_{10}ヘテロアリール、から独立して選択されるか、またはR^{19}およびR^{20}は、それらが接続している窒素原子と一緒に、独立して、３～１０員のヘテロシクリル環を形成することができ；

Xは、CHまたはNから選択される］。

【請求項３９】

Rが、H、ハロゲン、任意選択により置換されている$C_{1\sim3}$アルキル、および任意選択により置換されている$C_{1\sim3}$アルコキシから選択される、請求項３８に記載の二価化合物。

【請求項４０】

Rが、H、F、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、i－Pr、c－Pr、OCH_3、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、OCH_2CH3、OCH2CF_3、Oi－PrおよびOc－Prから選択される、請求項３８に記載の二価化合物。

【請求項４１】

Rが、CH_3、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3およびc－Prから選択される、請求項３８に記載の二価化合物。

【請求項４２】

Rが、CH_3およびc－Prから選択される、請求項３８に記載の二価化合物。

【請求項４３】

Rが、c－Prである、請求項３８に記載の二価化合物。

【請求項４４】

R^1が、H、ハロゲン、任意選択により置換されている$C_{1\sim3}$アルキル、および任意選択により置換されている$C_{1\sim3}$アルコキシから選択される、請求項３８に記載の二価化合物。

【請求項４５】

R^1が、H、F、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、ｉ－Ｐｒ、ｃ－Ｐｒ、OCH_3、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、Ｏｉ－ＰｒおよびＯｃ－Ｐｒから選択される、請求項３８に記載の二価化合物。

【請求項４６】

R^1が、H、F、CH_3およびCF_3から選択される、請求項３８に記載の二価化合物。

【請求項４７】

R^1が、Hである、請求項３８に記載の二価化合物。

【請求項４８】

R^2が、フェニルおよび５～６員のヘテロアリールから選択され、これらが、ハロゲン、任意選択により置換されている$C_{1\sim3}$アルキル、および任意選択により置換されている$C_{1\sim3}$アルコキシから選択される基の１個または複数で任意選択により置換されている、請求項３８に記載の二価化合物。

【請求項４９】

R^2が、ハロゲン、任意選択により置換されている$C_{1\sim3}$アルキル、および任意選択により置換されている$C_{1\sim3}$アルコキシから選択される基の１個または複数で任意選択により置換されている５～６員のヘテロアリールである、請求項３８に記載の二価化合物。

【請求項５０】

R^2が、フェニル、

【化２４】



から選択される、請求項３８に記載の二価化合物。

【請求項５１】

R^2が、

【化２５】



である、請求項３８に記載の二価化合物。

【請求項５２】

R^3が、フェニルおよび５～６員のヘテロアリールから選択され、これらが、ハロゲン、任意選択により置換されている$C_{1\sim8}$アルキル、および任意選択により置換されている$C_{1\sim8}$アルコキシ、任意選択により置換されている$C_{1\sim8}$アルキレン、任意選択により置換されている３～８員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～８員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、任意選択により置換されている５～６員のヘテロアリール、－ＣＯ－、－Ｃ（Ｏ）－（$C_{1\sim8}$アルキレン）－、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（$C_{1\sim8}$アルキレン）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（$C_{1\sim8}$アルキレン）（$C_{1\sim8}$アルキレン）－、－Ｃ（Ｏ）－（３～８員のカルボシクリル）－、－Ｃ（Ｏ）－（４～８員のヘテロシクリル）－、－Ｃ（Ｏ）－（５～６員のヘテロアリール）－、－ＮＨ（$C_{1\sim8}$アルキレン）－、－Ｎ（$C_{1\sim8}$アルキレン）（$C_{1\sim8}$アルキレン）－、－

CH_2－（３～８員のカルボシクリル）－、－CH_2－（４～８員のヘテロシクリル）－、ならびに－CH_2－（５～６員のヘテロアリール）－から選択される基の１個または複数で任意選択により置換されている、請求項３８に記載の二価化合物。

【請求項５３】

R^3が、フェニルおよび５～６員のヘテロアリールから選択され、これらが、Ｆ、Ｃｌ、CH_3、CF_3、OCH_3、OCF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、ｉ－Ｐｒ、ｃ－Ｐｒ、ｉ－ＰｒＯ、ｃ－ＰｒＯ、－ＣＯ－、任意選択により置換されている

【化２６】



任意選択により置換されている

【化２７】



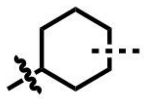
任意選択により置換されている

【化２８】



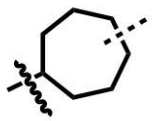
任意選択により置換されている

【化２９】



任意選択により置換されている

【化３０】



任意選択により置換されている

【化３１】

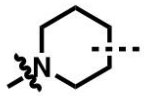


任意選択により置換されている

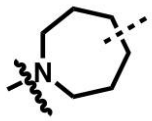
【化３２】



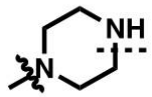
任意選択により置換されている
【化３３】



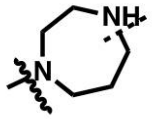
任意選択により置換されている
【化３４】



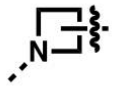
任意選択により置換されている
【化３５】



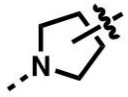
任意選択により置換されている
【化３６】



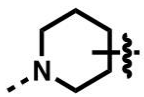
任意選択により置換されている
【化３７】



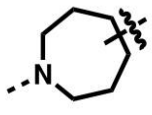
任意選択により置換されている
【化３８】



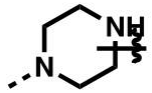
任意選択により置換されている
【化３９】



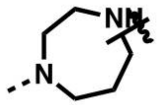
任意選択により置換されている
【化４０】



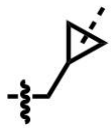
任意選択により置換されている
【化４１】



任意選択により置換されている
【化４２】



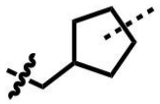
任意選択により置換されている
【化４３】



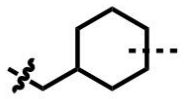
任意選択により置換されている
【化４４】



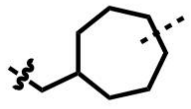
任意選択により置換されている
【化４５】



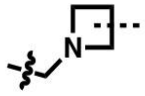
任意選択により置換されている
【化４６】



任意選択により置換されている
【化４７】

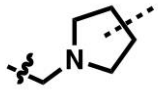


任意選択により置換されている
【化４８】



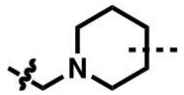
任意選択により置換されている

【化４９】



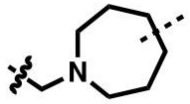
任意選択により置換されている

【化５０】



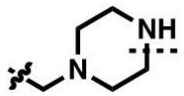
任意選択により置換されている

【化５１】



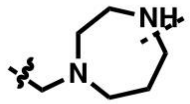
任意選択により置換されている

【化５２】



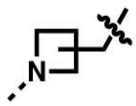
任意選択により置換されている

【化５３】



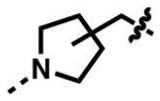
任意選択により置換されている

【化５４】



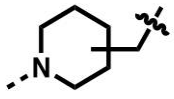
任意選択により置換されている

【化５５】



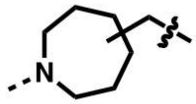
任意選択により置換されている

【化５６】



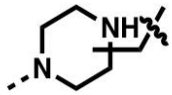
任意選択により置換されている

【化５７】



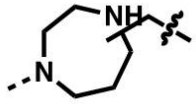
任意選択により置換されている

【化５８】



任意選択により置換されている

【化５９】



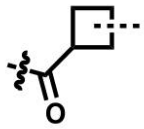
任意選択により置換されている

【化６０】



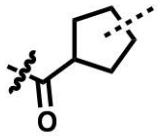
任意選択により置換されている

【化６１】



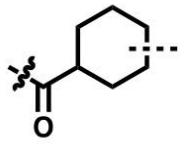
任意選択により置換されている

【化６２】



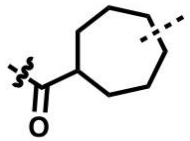
任意選択により置換されている

【化６３】



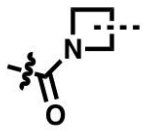
任意選択により置換されている

【化６４】



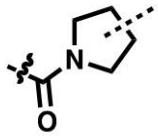
任意選択により置換されている

【化６５】



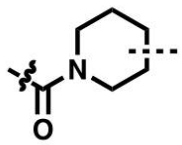
任意選択により置換されている

【化６６】



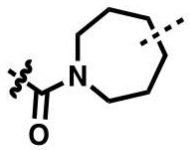
任意選択により置換されている

【化６７】



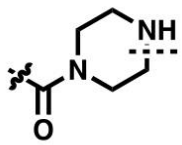
任意選択により置換されている

【化６８】



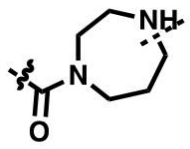
任意選択により置換されている

【化６９】



任意選択により置換されている

【化７０】

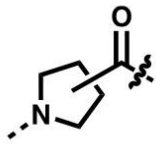


任意選択により置換されている

【化７１】



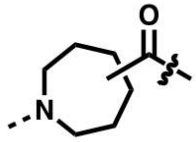
任意選択により置換されている
【化７２】



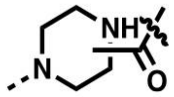
任意選択により置換されている
【化７３】



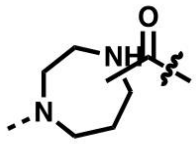
任意選択により置換されている
【化７４】



任意選択により置換されている
【化７５】



および任意選択により置換されている
【化７６】



から選択される基の１個または複数で任意選択により置換されている、請求項３８に記載の二価化合物。
【請求項５４】
R^3が、フェニル、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニルおよびピラジニルから選択され、これらが、Ｆ、Ｃｌ、CH_3、CF_3、OCH_3、OCF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、ｉ－Ｐｒ、ｃ－Ｐｒ、ｉ－ＰｒＯ、ｃ－ＰｒＯ、－ＣＯ－、任意選択により置換されている

【化７７】



任意選択により置換されている

【化７８】



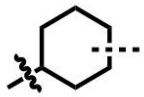
任意選択により置換されている

【化７９】



任意選択により置換されている

【化８０】



任意選択により置換されている

【化８１】



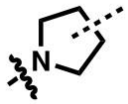
任意選択により置換されている

【化８２】



任意選択により置換されている

【化８３】



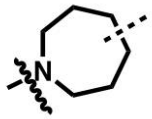
任意選択により置換されている

【化８４】



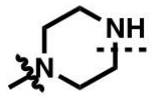
任意選択により置換されている

【化８５】



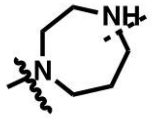
任意選択により置換されている

【化８６】



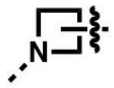
任意選択により置換されている

【化８７】



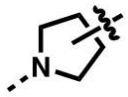
任意選択により置換されている

【化８８】



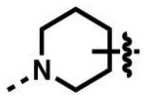
任意選択により置換されている

【化８９】



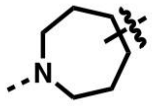
任意選択により置換されている

【化９０】



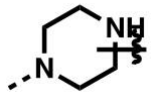
任意選択により置換されている

【化９１】



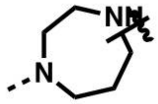
任意選択により置換されている

【化９２】



任意選択により置換されている

【化９３】



任意選択により置換されている

【化９４】



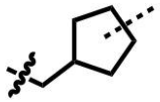
任意選択により置換されている

【化９５】



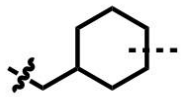
任意選択により置換されている

【化９６】



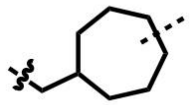
任意選択により置換されている

【化９７】



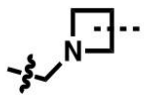
任意選択により置換されている

【化９８】



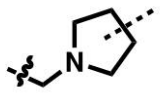
任意選択により置換されている

【化９９】



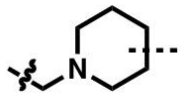
任意選択により置換されている

【化１００】



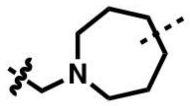
任意選択により置換されている

【化１０１】



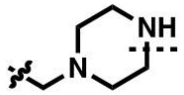
任意選択により置換されている

【化１０２】



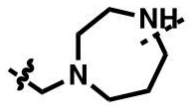
任意選択により置換されている

【化１０３】



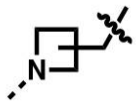
任意選択により置換されている

【化１０４】



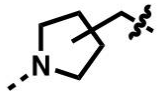
任意選択により置換されている

【化１０５】



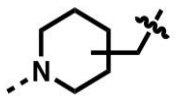
任意選択により置換されている

【化１０６】



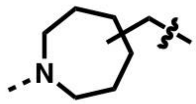
任意選択により置換されている

【化１０７】



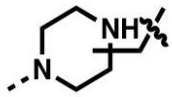
任意選択により置換されている

【化１０８】



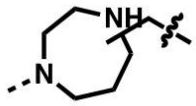
任意選択により置換されている

【化１０９】



任意選択により置換されている

【化１１０】



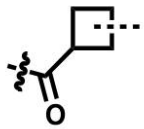
任意選択により置換されている

【化１１１】



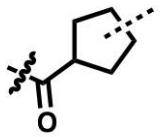
任意選択により置換されている

【化１１２】



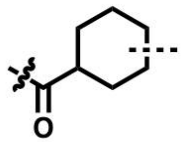
任意選択により置換されている

【化１１３】



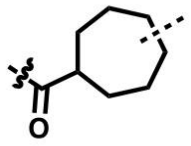
任意選択により置換されている

【化１１４】



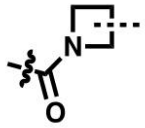
任意選択により置換されている

【化１１５】



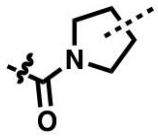
任意選択により置換されている

【化１１６】



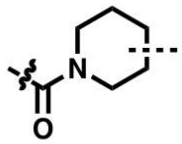
任意選択により置換されている

【化１１７】



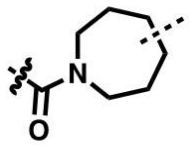
任意選択により置換されている

【化１１８】



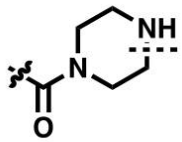
任意選択により置換されている

【化１１９】



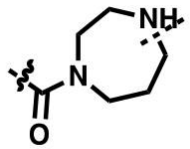
任意選択により置換されている

【化１２０】



任意選択により置換されている

【化１２１】



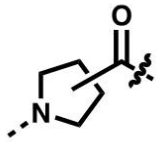
任意選択により置換されている

【化１２２】



任意選択により置換されている

【化１２３】



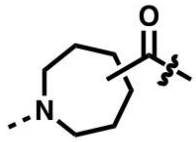
任意選択により置換されている

【化１２４】



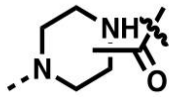
任意選択により置換されている

【化１２５】



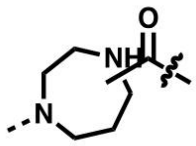
任意選択により置換されている

【化１２６】



および任意選択により置換されている

【化１２７】

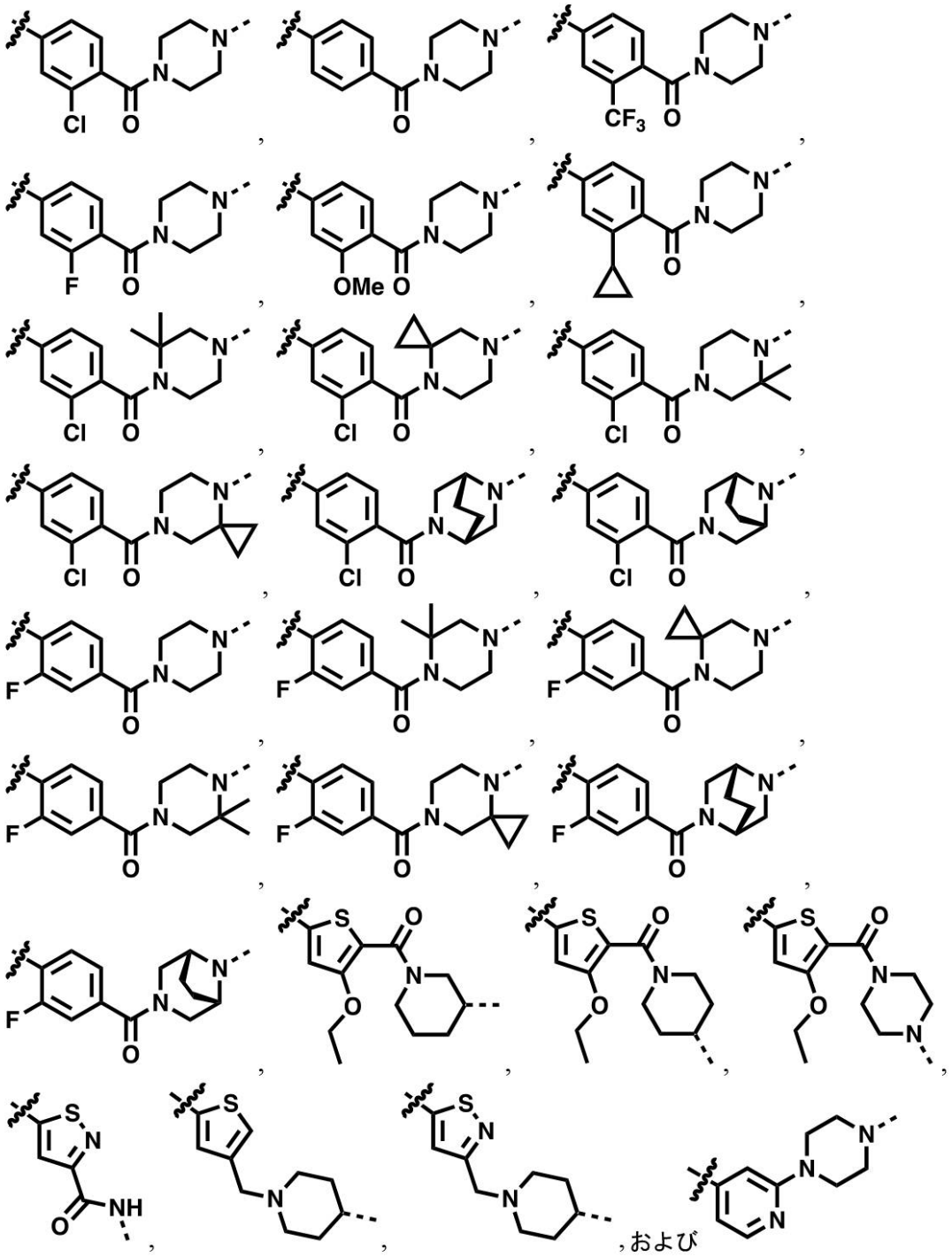


から選択される基の１個または複数で任意選択により置換されている、請求項３８に記載の二価化合物。

【請求項５５】

R^3が、

【化１２８】

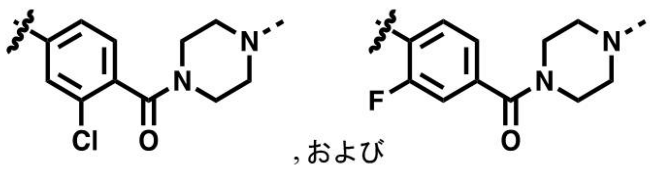


から選択される、請求項３８に記載の二価化合物。

【請求項５６】

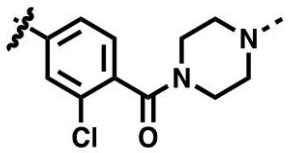
Ｒ^{3}が、

【化１２９】

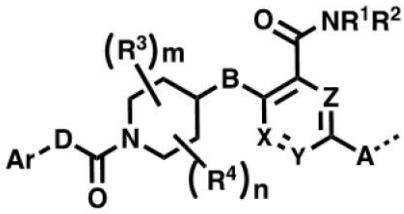


から選択される、請求項３８に記載の二価化合物。

【請求項５７】
Ｒ^{3}が、
【化１３０】



である、請求項３８に記載の二価化合物。
【請求項５８】
Ｘが、Ｎである、請求項３８に記載の二価化合物。
【請求項５９】
前記ＰＴＫ６リガンドが、以下からなる群から選択される、請求項１から３７のいずれか一項に記載の二価化合物：
【化１３１】



式２

［式中、
Ｘ、ＹおよびＺは、ヌル、ＣＲ^{5}およびＮから独立して選択され、ここで、
Ｒ^{5}は、水素、ハロゲン、または任意選択により置換されているＣ$_{1\sim3}$アルキルから選択され；
Ａは、ヌルまたは－Ｒ^{6}－Ｒ^{7}－から選択され、ここで、
Ｒ^{6}およびＲ^{7}は、ヌル、ＮＲ^{8}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{8}、ＮＲ^{8}Ｃ（Ｏ）、ＮＲ^{8}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{9}、ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{9}、ＮＲ^{8}Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{8}、ＮＲ^{8}Ｓ（Ｏ）、ＮＲ^{8}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{9}、ＯＳ（Ｏ）ＮＲ^{9}、ＮＲ^{8}Ｓ（Ｏ）Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{8}、ＮＲ^{8}Ｓ（Ｏ）$_{2}$、ＮＲ^{8}Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{9}、ＯＳ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{9}、ＮＲ^{8}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｏ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキレン、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルケニレン、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルキニレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され、ここで、
Ｒ^{8}およびＲ^{9}は、水素、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルケニル、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルキニル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキルアミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリルＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリルＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、またはＲ^{8}およびＲ^{9}は、それらが接続している原子と一緒に、４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

ＢおよびＤは、ＣＲ^{10}Ｒ^{11}、ＮＲ^{10}、Ｏ、ＳＯまたはＳＯ$_2$から独立して選択され、ここで、Ｒ^{10}およびＲ^{11}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、および任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルから独立して選択されるか、またはＲ^{10}およびＲ^{11}は、それらが接続している原子と一緒に、３～６員のカルボシクリル環もしくは４～６員のヘテロシクリル環を形成し；
Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、水素、および任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルから独立して選択されるか、または
Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それらが接続している原子と一緒に、４～６員のヘテロシクリル環を形成し；
Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、各出現で、水素、フルオロ、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、ニトロ、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、および任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルアミノから独立して選択され；
ｍおよびｎは、０、１、２、３および４から独立して選択され；
Ａｒは、アリールおよびヘテロアリールから選択され、これらは、水素、ハロゲン、オキソ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ＯＲ^{12}、ＳＲ^{12}、ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、ＯＣＯＲ^{12}、ＯＣＯ$_2$Ｒ^{12}、ＯＣＯＮ（Ｒ^{12}）Ｒ^{13}、ＣＯＲ^{12}、ＣＯ$_2$Ｒ^{12}、ＣＯＮ（Ｒ^{12}）Ｒ^{13}、ＳＯＲ^{12}、ＳＯ$_2$Ｒ^{12}、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{12}）Ｒ^{13}、ＮＲ^{14}ＣＯ$_2$Ｒ^{12}、ＮＲ^{14}ＣＯＲ^{12}、ＮＲ^{14}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）Ｒ^{13}、ＮＲ^{14}ＳＯＲ^{12}、ＮＲ^{14}ＳＯ$_2$Ｒ^{12}、ＮＲ^{14}ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{12}）Ｒ^{13}、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_2$～Ｃ$_8$アルケニル、任意選択により置換されているＣ$_2$～Ｃ$_8$アルキニル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルアミノＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリルＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリルＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択される１個または複数の置換基で任意選択により置換されており、ここで、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}およびＲ^{14}は、水素、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_2$～Ｃ$_8$アルケニル、任意選択により置換されているＣ$_2$～Ｃ$_8$アルキニル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルアミノＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリルＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリルＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、またはＲ^{12}およびＲ^{13}、Ｒ^{12}およびＲ^{14}は、それらが接続している原子と一緒に、４～２０員のヘテロシクリル環を形成する］。

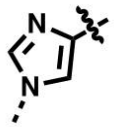
【請求項６０】
Ｘ、ＹおよびＺが、ＣＨ、ＣＦおよびＮから独立して選択される、請求項５９に記載の二価化合物。

【請求項６１】
Ｘが、Ｎであり；ＹおよびＺが、ＣＨ、ＣＦおよびＮから独立して選択される、請求項５９に記載の二価化合物。

【請求項６２】
Ｘが、Ｎであり；ＹおよびＺが、ＣＨである、請求項５９に記載の二価化合物。

【請求項６３】
Ａが、ヌルであるか、または任意選択により置換されている３～８員のカルボシクリル

、任意選択により置換されている４～８員のヘテロシクリル、任意選択により置換されている６員のアリール、任意選択により置換されている５～６員のヘテロアリール、縮合環、架橋環およびスピロ環から選択される、請求項５９に記載の二価化合物。
【請求項６４】
Ａが、ヌル、フェニル、４～８員のヘテロシクリルおよび５～６員のヘテロアリールであり、これらが、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、NO_2、NH_2、任意選択により置換されているC_1～C_6アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_6アルコキシ、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールによって任意選択により置換されている、請求項５９に記載の二価化合物。
【請求項６５】
Ａが、ヌル、フェニル、４～８員のヘテロシクリルおよび５～６員のヘテロアリールであり、これらが、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、NO_2、NH_2、CH_3、CF_3、ｉ－Ｐｒおよびｃ－Ｐｒによって任意選択により置換されている、請求項５９に記載の二価化合物。
【請求項６６】
Ａが、
【化１３２】

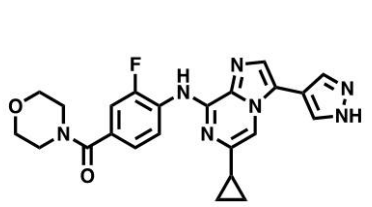


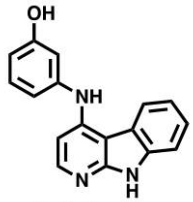
である、請求項５９に記載の二価化合物。
【請求項６７】
ＢおよびＤが、CH_2、ＣＨＯＨ、$CHCH_3$、$C(CH_3)_2$、
【化１３３】

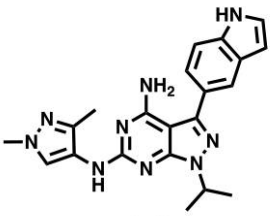


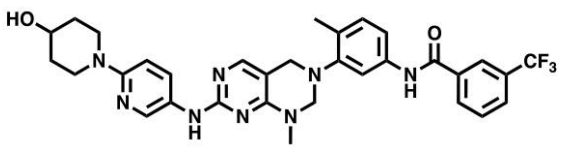
ＣＨＦ、CF_2、Ｏ、ＮＨおよびNCH_3から独立して選択される、請求項５９に記載の二価化合物。
【請求項６８】
Ｂが、Ｏである、請求項５９に記載の二価化合物。
【請求項６９】
Ｄが、CH_2である、請求項５９に記載の二価化合物。
【請求項７０】
R^1およびR^2が、Ｈ、および任意選択により置換されているC_1～C_3アルキルから独立して選択されるが、ただし、R^1およびR^2の少なくとも１つはＨである、請求項５９に記載の二価化合物。
【請求項７１】
R^1およびR^2が、ＨおよびCH_3から独立して選択されるが、ただし、R^1およびR^2の少なくとも１つはＨである、請求項５９に記載の二価化合物。
【請求項７２】
R^1およびR^2が、Ｈである、請求項５９に記載の二価化合物。
【請求項７３】
R^3およびR^4が、各出現で、Ｈ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、NH_2、NO_2、CH_3、CF_3、ｉ－Ｐｒおよびｃ－Ｐｒから独立して選択される、請求項５９に記載の二価化合物。
【請求項７４】
R^3およびR^4が、各出現で、ＨおよびＦから独立して選択される、請求項５９に記載

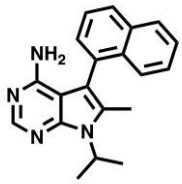
の二価化合物。
【請求項７５】
ｍおよびｎが、０、１および２から独立して選択される、請求項５９に記載の二価化合物。
【請求項７６】
ｍおよびｎが、１である、請求項５９に記載の二価化合物。
【請求項７７】
Ａｒが、アリールおよびヘテロアリールから選択され、これらが、Ｈ、Ｆ、＝Ｏ、ＣＮ、NO_2、CH_3、OCH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、ｉ－Ｐｒおよびｃ－Ｐｒから独立して選択される１個または複数の置換基で任意選択により置換されている、請求項５９に記載の二価化合物。
【請求項７８】
Ａｒが、４－OCF_3置換フェニルである、請求項５９に記載の二価化合物。
【請求項７９】
前記ＰＴＫ６リガンドが：
【化１３４】

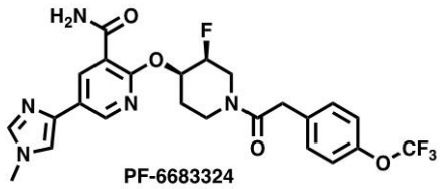

化合物 21d

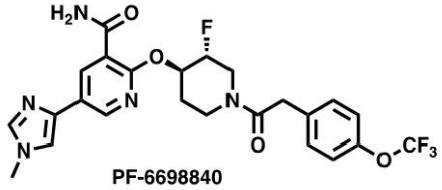

化合物 4f


化合物 1


XMU-MP-2

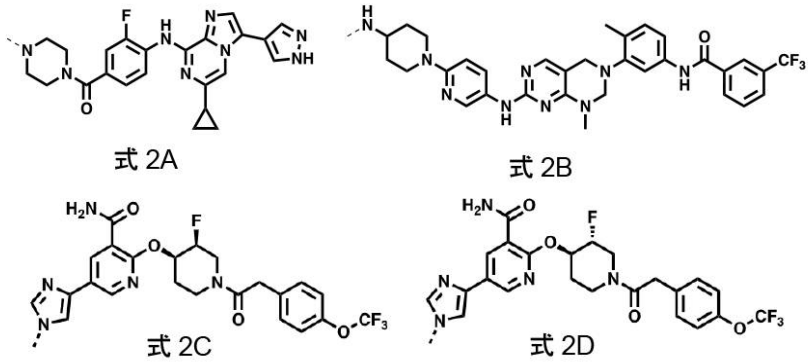

化合物 3s


PF-6683324


PF-6698840

およびその誘導体からなる群から選択される、請求項１から３７のいずれか一項に記載の二価化合物。
【請求項８０】
前記ＰＴＫ６リガンドが、以下からなる群から選択される、請求項１から３７のいずれか一項に記載の二価化合物。

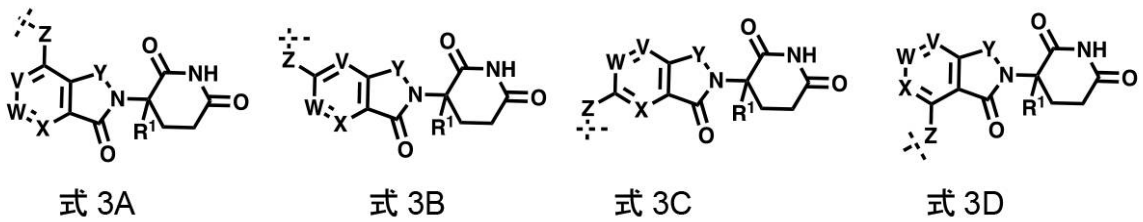
【化１３５】



【請求項８１】

前記分解／破壊タグが、以下からなる群から選択される、請求項１から８０のいずれか一項に記載の二価化合物：

【化１３６】



［式中、

Ｖ、ＷおよびＸは、ＣＲ^{2}およびＮから独立して選択され；

Ｙは、ＣＯ、ＣＲ^{3}Ｒ^{4}およびＮ＝Ｎから選択され；

Ｚは、ヌル、ＣＯ、ＣＲ^{5}Ｒ^{6}、ＮＲ^{5}、Ｏ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキレン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルケニレン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキニレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから選択され；好ましくは、Ｚは、ヌル、ＣＨ$_{2}$、ＣＨ＝ＣＨ、Ｃ≡Ｃ、ＮＨおよびＯから選択され；

Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択により置換されている３員から６員のカルボシクリル、および任意選択により置換されている４員から６員のヘテロシクリルから独立して選択され；

Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択により置換されている３員から６員のカルボシクリル、および任意選択により置換されている４員から６員のヘテロシクリルから独立して選択されるか；またはＲ^{3}およびＲ^{4}は、それらが接続している原子と一緒に、３～６員のカルボシクリルまたは４～６員のヘテロシクリルを形成し；

Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、ヌル、水素、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択により置換されている３員から６員のカルボシクリル、および任意選択により置換されている４員から６員のヘテロシクリルから独立して選択されるか、またはＲ^{5}およびＲ^{6}は、それらが接続し

ている原子と一緒に、３～６員のカルボシクリルもしくは４～６員のヘテロシクリルを形成する］。

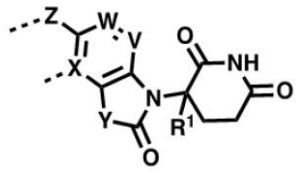
【請求項８２】

Ｖ、ＷおよびＸが、独立してＣＲ^{2}またはＮであり、
Ｙが、ＣＯまたはＣＨ$_{2}$であり、
Ｚが、ＣＨ$_{2}$、ＮＨまたはＯであり、
Ｒ^{1}が、水素、メチルまたはフルオロであり、
Ｒ^{2}が、水素、ハロゲンまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキルである、
請求項８１に記載の二価化合物。

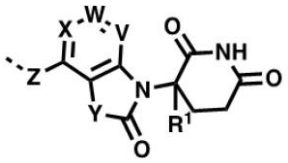
【請求項８３】

前記分解／破壊タグが、以下からなる群から選択される、請求項１から８０のいずれか一項に記載の二価化合物：

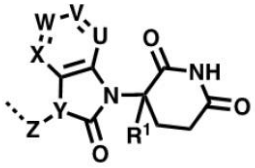
【化１３７】



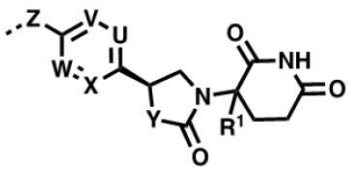
式 3E



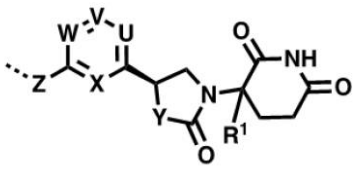
式 3F



式 3G



式 3H



式 3I

［式中、

Ｕ、Ｖ、ＷおよびＸは、ＣＲ^{2}およびＮから独立して選択され；

Ｙは、ＣＲ^{3}Ｒ^{4}、ＮＲ^{3}およびＯから選択され；任意選択により、Ｙは、ＣＨ$_{2}$、ＮＨ、ＮＣＨ$_{3}$およびＯから選択され；

Ｚは、ヌル、ＣＯ、ＣＲ^{5}Ｒ^{6}、ＮＲ^{5}、Ｏ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキレン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルケニレン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキニレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから選択され；好ましくは、Ｚは、ヌル、ＣＨ$_{2}$、ＣＨ＝ＣＨ、Ｃ≡Ｃ、ＮＨおよびＯから選択され；

Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択により置換されている３員から６員のカルボシクリル、および任意選択により置換されている４員から６員のヘテロシクリルから独立して選択され；

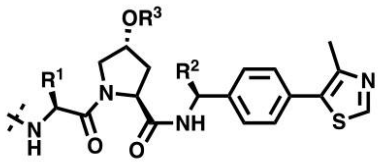
R^3およびR^4は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているC_1～C_6アルキル、任意選択により置換されている３員から６員のカルボシクリル、および任意選択により置換されている４員から６員のヘテロシクリルから独立して選択されるか；またはR^3およびR^4は、それらが接続している原子と一緒に、３～６員のカルボシクリルもしくは４～６員のヘテロシクリルを形成し；

R^5およびR^6は、ヌル、水素、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているC_1～C_6アルキル、任意選択により置換されている３員から６員のカルボシクリル、および任意選択により置換されている４員から６員のヘテロシクリルから独立して選択されるか；またはR^5およびR^6は、それらが接続している原子と一緒に、３～６員のカルボシクリルもしくは４～６員のヘテロシクリルを形成する］。

【請求項８４】

前記分解／破壊タグが、以下からなる群から選択される、請求項１から８０のいずれか一項に記載の二価化合物：

【化１３８】



式4A

［式中、

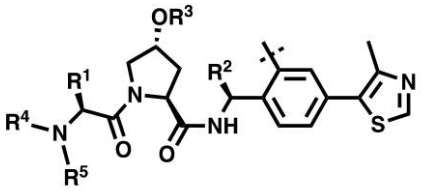
R^1およびR^2は、独立して水素、C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシアルキル、C_1～C_8ハロアルキル、C_1～C_8ヒドロキシアルキル、C_1～C_8アミノアルキル、C_1～C_8アルキルアミノアルキル、C_3～C_7シクロアルキル、C_3～C_7ヘテロシクリル、C_2～C_8アルケニル、およびC_2～C_8アルキニル;であり；

R^3は、H、$C(O)C_1$～C_8アルキル、$C(O)C_1$～C_8アルコキシアルキル、$C(O)C_1$～C_8ハロアルキル、$C(O)C_1$～C_8ヒドロキシアルキル、$C(O)C_1$～C_8アミノアルキル、$C(O)C_1$～C_8アルキルアミノアルキル、$C(O)C_3$～C_7シクロアルキル、$C(O)C_3$～C_7ヘテロシクリル、$C(O)C_2$～C_8アルケニル、$C(O)C_2$～C_8アルキニル、$C(O)OC_1$～C_8アルコキシアルキル、$C(O)OC_1$～C_8ハロアルキル、$C(O)OC_1$～C_8ヒドロキシアルキル、$C(O)OC_1$～C_8アミノアルキル、$C(O)OC_1$～C_8アルキルアミノアルキル、$C(O)OC_3$～C_7シクロアルキル、$C(O)OC_3$～C_7ヘテロシクリル、$C(O)OC_2$～C_8アルケニル、$C(O)OC_2$～C_8アルキニル、$C(O)NC_1$～C_8アルコキシアルキル、$C(O)NC_1$～C_8ハロアルキル、$C(O)NC_1$～C_8ヒドロキシアルキル、$C(O)NC_1$～C_8アミノアルキル、$C(O)NC_1$～C_8アルキルアミノアルキル、$C(O)NC_3$～C_7シクロアルキル、$C(O)NC_3$～C_7ヘテロシクリル、$C(O)NC_2$～C_8アルケニル、$C(O)NC_2$～C_8アルキニル、$P(O)(OH)_2$、$P(O)(OC_1$～C_8アルキル$)_2$、または$P(O)(OC_1$～C_8アリール$)_2$である］。

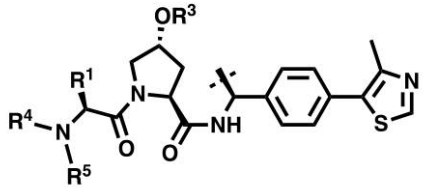
【請求項８５】

前記分解／破壊タグが、以下からなる群から選択される、請求項１から８０のいずれか一項に記載の二価化合物：

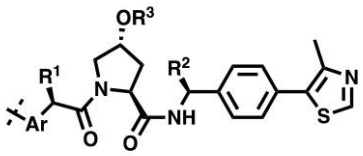
【化１３９】



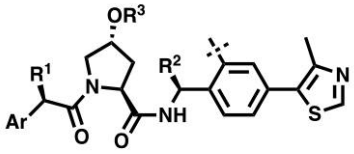
式 4B



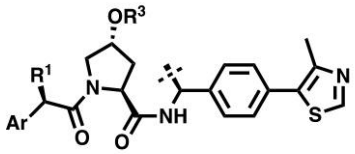
式 4C



式 4D



式 4E



式 4F

［式中、

R^1およびR^2は、水素、ハロゲン、ＯＨ、NH_2、ＣＮ、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アミノアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、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、任意選択により置換されている３～７員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、および任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニルから独立して選択され；（好ましくは、R^1は、イソ－プロピルまたはｔｅｒｔ－ブチルから選択され；R^2は、水素またはメチルから選択される）；

R^3は、水素、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_1～C_8アミノアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_3～C_7シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）（３～７員のヘテロシクリル）、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_1～C_8アミノアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_3～C_7シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）Ｏ（３～７員のヘテロシクリル）、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮC_1～C_8アミノアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮC_3～C_7シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）Ｎ（３～７員のヘテロシクリル）、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$、

任意選択により置換されているＰ（Ｏ）（ＯＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル）$_2$、および任意選択により置換されているＰ（Ｏ）（ＯＣ$_1$～Ｃ$_8$アリール）$_2$であり；

Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、水素、ＣＯＲ^6、ＣＯ$_2$Ｒ^6、ＣＯＮＲ^{6}Ｒ^7、ＳＯＲ^6、ＳＯ$_2$Ｒ^6、ＳＯ$_2$ＮＲ^{6}Ｒ^7、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルアミノＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択により置換されている３～８員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され、ここで、

Ｒ^{6}およびＲ^{7}は、水素、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルアミノＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択により置換されている３～８員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、または

Ｒ^{4}およびＲ^5；Ｒ^{6}およびＲ^{7}は、それらが接続している原子と一緒に、４～８員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル環を形成し；

Ａｒは、アリールおよびヘテロアリールから選択され、これらの各々は、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ＯＲ^8、ＮＲ^{8}Ｒ^9、ＣＯＲ^8、ＣＯ$_2$Ｒ^8、ＣＯＮＲ^{8}Ｒ^9、ＳＯＲ^8、ＳＯ$_2$Ｒ^8、ＳＯ$_2$ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＣＯＲ^{10}、ＮＲ^{8}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{9}Ｒ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯＲ^{10}、ＮＲ^{9}ＳＯ$_2$Ｒ^{10}、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルコキシアルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$ハロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルアミノＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、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、任意選択により置換されている３～７員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、任意選択により置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているＣ$_4$～Ｃ$_5$ヘテロアリールから独立して選択される１個または複数の置換基で任意選択により置換されており、ここで、

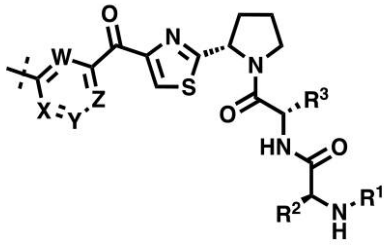
Ｒ^8、Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、ヌル、水素、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルケニル、任意選択により置換されているＣ$_2$～Ｃ$_6$アルキニル、任意選択により置換されているＣ$_3$～Ｃ$_7$シクロアルキル、任意選択により置換されている３～７員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、または

Ｒ^{8}およびＲ^9；Ｒ^{9}およびＲ^{10}は、それらが接続している原子と一緒に、４～８員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル環を形成する］。

【請求項８６】

前記分解／破壊タグが、以下からなる群から選択される、請求項１から８０のいずれか一項に記載の二価化合物：

【化１４０】



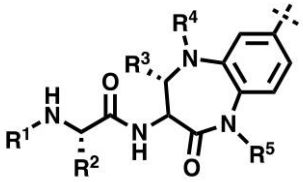
式 5A

［式中、
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、独立して、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$シクロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルケニル、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルキニルであり、
Ｖ、Ｗ、ＸおよびＺは、独立してＣＲ^{4}またはＮである］。

【請求項８７】

前記分解／破壊タグが、以下からなる群から選択される、請求項１から８０のいずれか一項に記載の二価化合物：

【化１４１】



式 5B

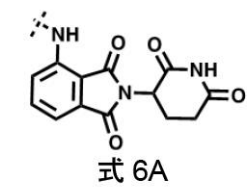
［式中、
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、およびＲ^{3}は、水素、ハロゲン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{7}$シクロアルキル、任意選択により置換されている３～７員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルケニル、および任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルキニルから独立して選択され；
Ｒ^{4}およびＲ^{5}は、水素、ＣＯＲ^{6}、ＣＯ$_{2}$Ｒ^{6}、ＣＯＮＲ^{6}Ｒ^{7}、ＳＯＲ^{6}、ＳＯ$_{2}$Ｒ^{6}、ＳＯ$_{2}$ＮＲ^{6}Ｒ^{7}、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキルアミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されているアリール－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択により置換されている３～８員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され、ここで、
Ｒ^{6}およびＲ^{7}は、水素、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキルアミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択により置換されている３～８員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、または

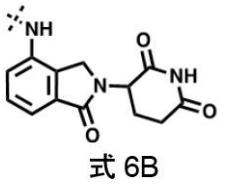
R^6およびR^7は、それらが接続している原子と一緒に、４～８員のシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成する］。

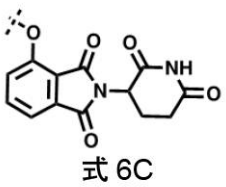
【請求項８８】

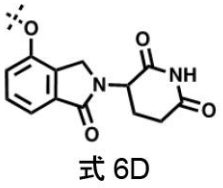
前記分解／破壊タグが、以下からなる群から選択される、請求項１から６３のいずれか一項に記載の二価化合物：

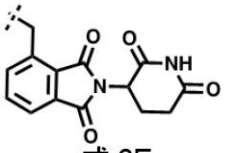
【化１４２】

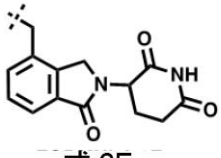

式 6A

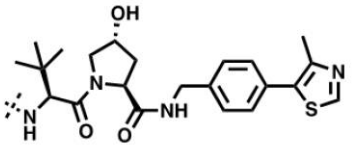

式 6B

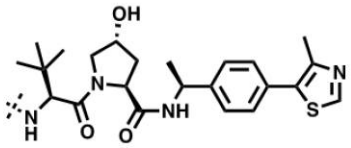

式 6C

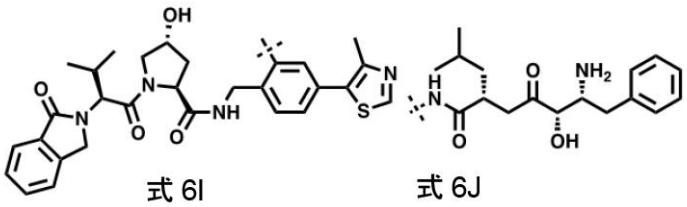

式 6D


式 6E

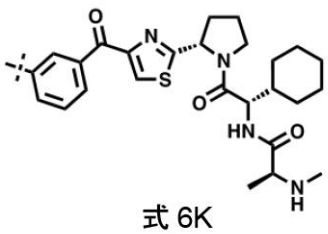

式 6F

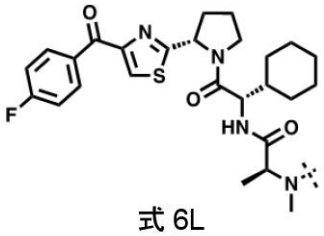

式 6G

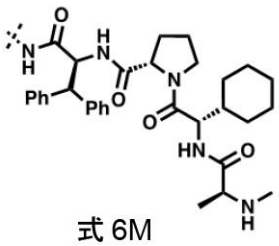

式 6H

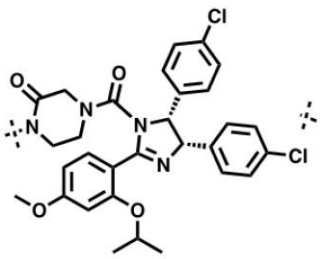

式 6I

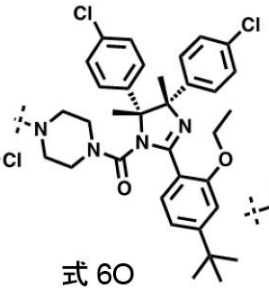
式 6J

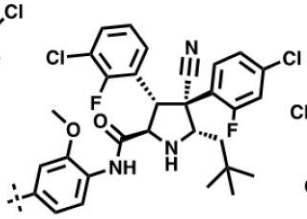

式 6K

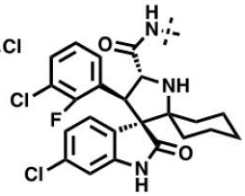

式 6L

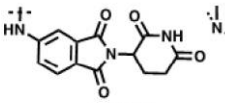

式 6M

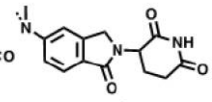

式 6N

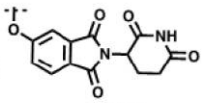

式 6O

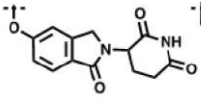

式 6P

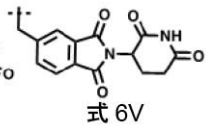

式 6Q

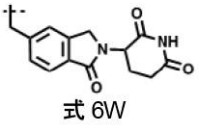

式 6R

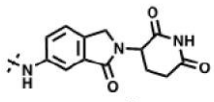

式 6S

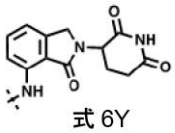

式 6T

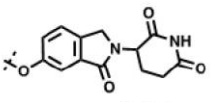

式 6U

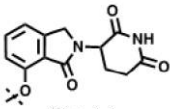

式 6V

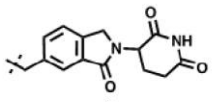

式 6W

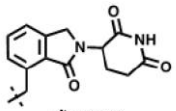

式 6X

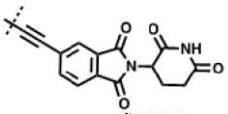

式 6Y

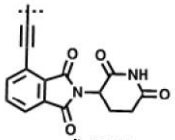

式 6Z

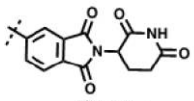

式 6AA

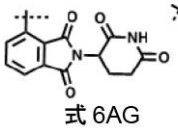

式 6AB

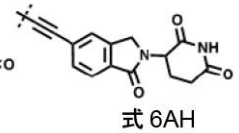

式 6AC

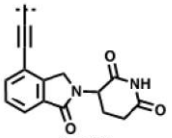

式 6AD

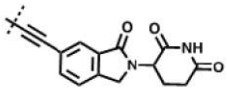

式 6AE

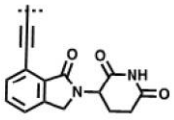

式 6AF

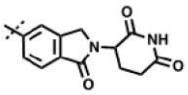

式 6AG

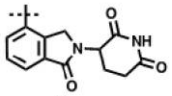

式 6AH

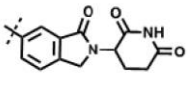

式 6AI

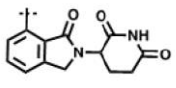

式 6AJ

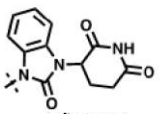

式 6AK

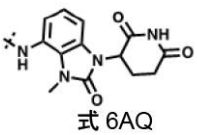

式 6AL

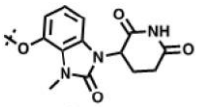

式 6AM

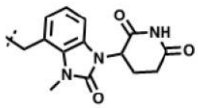

式 6AN

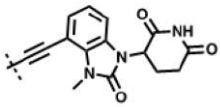

式 6AO

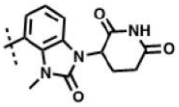

式 6AP

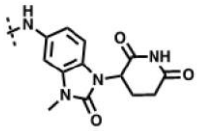

式 6AQ

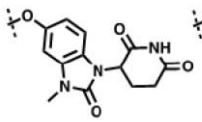

式 6AR

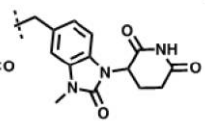

式 6AS

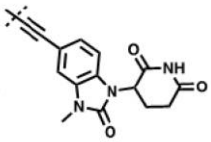

式 6AT

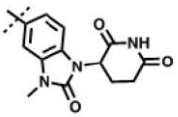

式 6AU

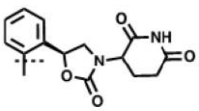

式 6AV

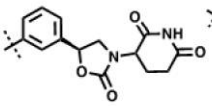

式 6AW

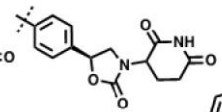

式 6AX

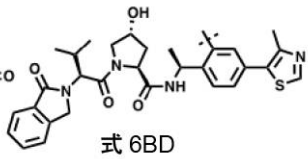

式 6AY

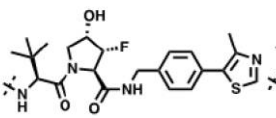

式 6AZ

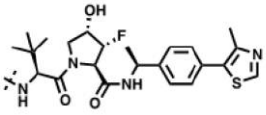

式 6BA

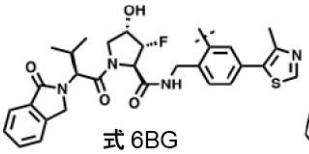

式 6BB

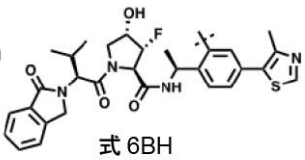

式 6BC

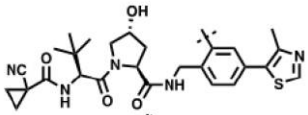

式 6BD

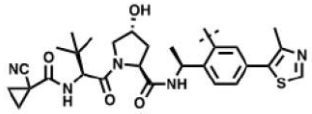

式 6BE


式 6BF

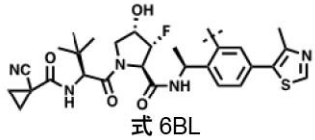

式 6BG

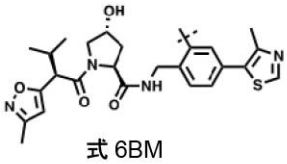

式 6BH


式 6BI

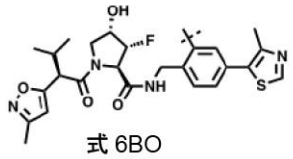

式 6BJ

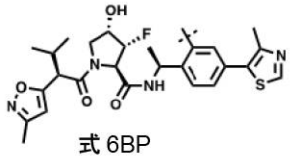

式 6BK

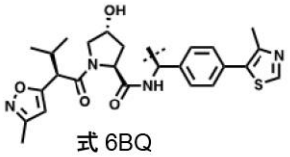

式 6BL


式 6BM

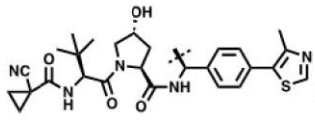

式 6BN


式 6BO

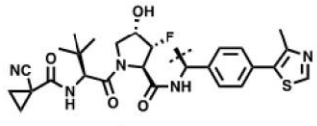

式 6BP

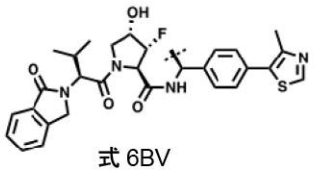

式 6BQ

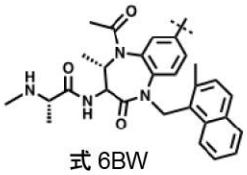

式 6BR

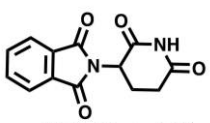

式 6BS

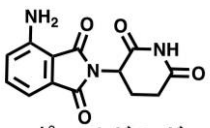

式 6BT

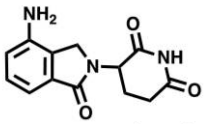

式 6BU

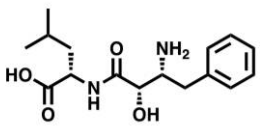

式 6BV

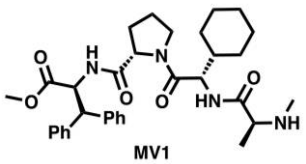

式 6BW

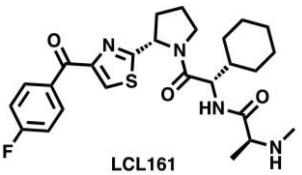

サリドマイド

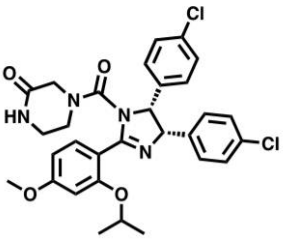

ポマリドミド

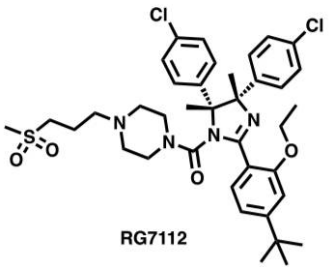

レナリドミド

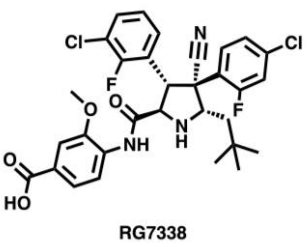

ベスタチン

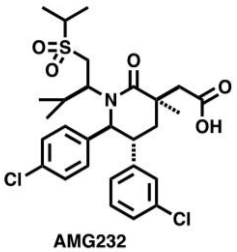

MV1

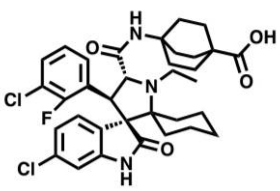

LCL161

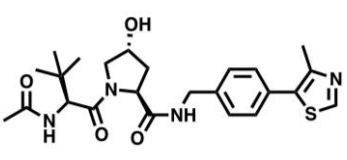

ヌトリン-3a

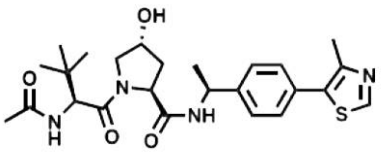

RG7112

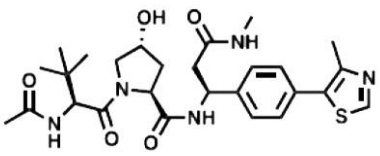

RG7338

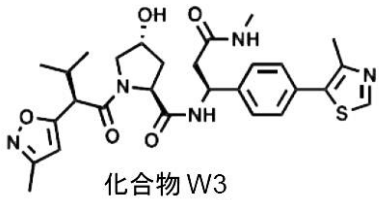

AMG232

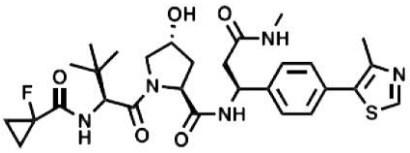

AA-115

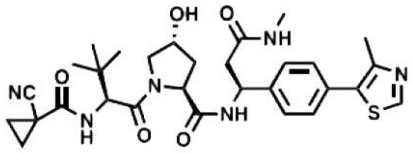

VH032


化合物Ｗ1

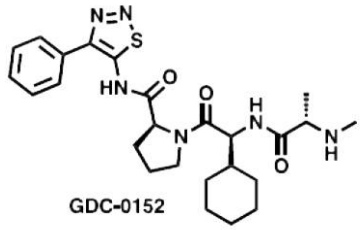

化合物Ｗ2

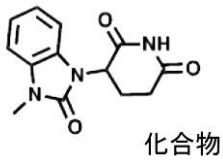

化合物Ｗ3

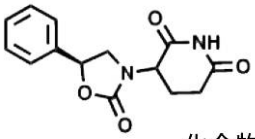

化合物Ｗ4


化合物Ｗ5


化合物Ｗ6


GDC-0152


化合物Ｗ7


化合物Ｗ8

【請求項８９】
前記分解／破壊タグが、ユビキチンリガーゼに結合するか、および／またはＰＴＫ６タンパク質ミスフォールディングをもたらす疎水基として機能する、請求項１から８０のいずれか一項に記載の二価化合物。
【請求項９０】
前記ユビキチンリガーゼがＥ３リガーゼである、請求項８９に記載の二価化合物。
【請求項９１】
前記Ｅ３リガーゼが、セレブロンＥ３リガーゼ、ＶＨＬ　Ｅ３リガーゼ、ＭＤＭ２リガーゼ、ＴＲＩＭ２４リガーゼ、ＴＲＩＭ２１リガーゼ、ＫＥＡＰ１リガーゼおよびＩＡＰリガーゼからなる群から選択される、請求項９０に記載の二価化合物。
【請求項９２】
ＹＸ３９－８６、ＹＸ３９－８９、ＹＸ３９－９０、ＹＸ３９－９１、ＹＸ３９－９２、ＹＸ３９－９３、ＹＸ３９－９４、ＹＸ３９－９６、ＹＸ３９－９７、ＹＸ３９－９８、ＹＸ３９－９９、ＹＸ３９－１００、ＹＸ３９－１０１、ＹＸ３９－１０２、ＹＸ３９－１０３、ＹＸ３９－１０４、ＹＸ３９－１０５、ＹＸ３９－１０６、ＹＸ３９－１０７、ＹＸ３９－１２７、ＹＸ３９－１２８、ＹＸ３９－１２９、ＹＸ４４－１５８、ＹＸ４４－１７２、ＹＸ４４－１８４、ＹＸ４９－７－２、ＹＸ４９－８、ＹＸ４９－９、ＹＸ４９－１０、ＹＸ４９－１１、ＹＸ４９－２４、ＹＸ４９－９９、ＹＸ４９－１００、ＹＸ４９－１０１、ＹＸ４９－１０２、ＹＸ５９－１２２、ＹＸ６９－５、ＹＸ６９－１５７、ＹＸ６９－１５８、ＹＸ６９－１５９、ＹＸ６９－１８２、ＹＸ６９－１８３、ＹＸ６９－１８４、ＹＸ７９－３、ＹＸ７９－４、ＹＸ７９－５、ＹＸ７９－６、ＹＸ７９－１０、ＹＸ７９－１１、ＹＸ７９－１２、ＹＸ７９－１３、ＹＸ７９－１４、ＹＸ７９－１５、ＹＸ７９－１６、ＹＸ７９－１７、ＹＸ７９－１８、ＹＸ７９－１９、ＹＸ７９－２０、ＹＸ７９－２１、ＹＸ７９－２２、ＹＸ７９－２３、ＹＸ７９－２４、ＹＸ７９－２５、ＹＸ７９－２９、ＹＸ７９－３０、ＹＸ７９－３４、ＹＸ７９－３５、ＹＸ７９－３６、ＹＸ７９－３７、ＹＸ７９－３８、ＹＸ７９－３９、ＹＸ７９－４０、ＹＸ７９－４１、ＹＸ７９－４２、ＹＸ７９－４３、ＹＸ７９－５６、ＹＸ７９－５７、ＹＸ７９－５８、ＹＸ７９－５９、ＹＸ７９－６０、ＹＸ７９－６１、ＹＸ７９－６２、ＹＸ７９－６３、ＹＸ７９－６４、ＹＸ７９－６５、ＹＸ７９－６６、ＹＸ７９－６７、ＹＸ７９－６８、ＹＸ７９－６９、ＹＸ７９－７０、ＹＸ７９－８６、ＹＸ７９－８７、ＹＸ７９－

８８、ＹＸ７９－８９、ＹＸ７９－９０、ＹＸ７９－９１、ＹＸ７９－９２、ＹＸ７９－９３、ＹＸ７９－９４、ＹＸ７９－９５、ＹＸ７９－９６７、ＹＸ７９－９７、ＹＸ７９－１３１、ＹＸ７９－１３２、ＹＸ７９－１３３、ＹＸ７９－１３４、ＹＸ７９－１３５、ＹＸ７９－１３６、ＹＸ７９－１３７、ＹＸ７９－１３８、ＹＸ７９－１３９、ＹＸ７９－１４０、ＹＸ７９－１４１、ＹＸ７９－１４２、ＹＸ７９－１４３、ＹＸ７９－１４４、ＹＸ７９－１４５、ＹＸ７９－１４６、ＹＸ７９－１４７、ＹＸ７９－１４８、ＹＸ７９－１４９、ＹＸ７９－１５０、ＹＸ７９－１５１、ＹＸ７９－１５２、ＹＸ７９－１５３、ＹＸ７９－１５４、ＹＸ７９－１５５、ＹＸ７９－１５６、ＹＸ７９－１５７、ＹＸ７９－１５８、ＹＸ７９－１５９、ＹＸ７９－１６０、ＹＸ７９－１６１、ＹＸ７９－１６２、ＹＸ７９－１６４、ＹＸ７９－１６５、ＪＨ０７７－２９、ＪＨ０７７－３０、ＪＨ０７７－３１、ＪＨ０７７－３２、ＪＨ０７７－３３、ＪＨ０７７－３４、ＪＨ０７７－３５、ＪＨ０７７－３５、ＪＨ０７７－３６、ＪＨ０７７－３７、ＪＨ０７７－３８、ＪＨ０７７－３９、ＪＨ０７７－４０、ＪＨ０７７－４１、ＪＨ０７７－４７、ＪＨ０７７－４８、ＪＨ０７７－４９、ＪＨ０７７－５１、ＪＨ０７７－５２、ＪＨ０７７－５３、ＪＨ０７７－５４、ＪＨ０７７－５５、ＪＨ０７７－５６、ＪＨ０７７－５７、ＪＨ０７７－５８、ＪＨ０７７－６５、ＪＨ０７７－６６、ＪＨ０７７－６７、ＪＨ０７７－６８、ＪＨ０７７－６９、ＪＨ０７７－７０、ＪＨ０７７－７１、ＪＨ０７７－７２、ＪＨ０７７－７３、ＪＨ０７７－７４、ＪＨ０７７－７５、ＪＨ０７７－７６、ＪＨ０７７－７６、ＪＨ０７７－７７、ＪＨ０７７－７８、ＪＨ０７７－７９、ＪＨ０７７－８０、ＪＨ０７７－８１、ＪＨ０７７－８２、ＪＨ０７７－８３、ＪＨ０７７－８４、ＪＨ０７７－８５、ＪＨ０７７－８６、ＪＨ０７７－８７、ＪＨ０７７－８８、ＪＨ０７７－８９、ＪＨ０７７－９０、ＪＨ０７７－９１、ＪＨ０７７－９２、ＪＨ０７７－９３およびその類似体からなる群から選択される、二価化合物。

【請求項９３】

ＹＸ３９－８６、ＹＸ３９－８９、ＹＸ３９－９０、ＹＸ３９－９１、ＹＸ３９－９２、ＹＸ３９－９３、ＹＸ３９－９４、ＹＸ３９－９６、ＹＸ３９－９７、ＹＸ３９－９８、ＹＸ３９－９９、ＹＸ３９－１００、ＹＸ３９－１０１、ＹＸ３９－１０２、ＹＸ３９－１０３、ＹＸ３９－１０４、ＹＸ３９－１０５、ＹＸ３９－１０６、ＹＸ３９－１０７、ＹＸ３９－１２７、ＹＸ３９－１２８、ＹＸ３９－１２９、ＹＸ４４－１５８、ＹＸ４４－１７２、ＹＸ４４－１８４、ＹＸ４９－７－２、ＹＸ４９－８、ＹＸ４９－９、ＹＸ４９－１０、ＹＸ４９－１１、ＹＸ４９－２４、ＹＸ４９－９９、ＹＸ４９－１００、ＹＸ４９－１０１、ＹＸ４９－１０２、ＹＸ５９－１２２、ＹＸ６９－５、ＹＸ６９－１５７、ＹＸ６９－１５８、ＹＸ６９－１５９、ＹＸ６９－１８２、ＹＸ６９－１８３、ＹＸ６９－１８４、ＹＸ７９－３、ＹＸ７９－４、ＹＸ７９－５、ＹＸ７９－６、ＹＸ７９－１０、ＹＸ７９－１１、ＹＸ７９－１２、ＹＸ７９－１３、ＹＸ７９－１４、ＹＸ７９－１５、ＹＸ７９－１６、ＹＸ７９－１７、ＹＸ７９－１８、ＹＸ７９－１９、ＹＸ７９－２０、ＹＸ７９－２１、ＹＸ７９－２２、ＹＸ７９－２３、ＹＸ７９－２４、ＹＸ７９－２５、ＹＸ７９－２９、ＹＸ７９－３０、ＹＸ７９－３４、ＹＸ７９－３５、ＹＸ７９－３６、ＹＸ７９－３７、ＹＸ７９－３８、ＹＸ７９－３９、ＹＸ７９－４０、ＹＸ７９－４１、ＹＸ７９－４２、ＹＸ７９－４３、ＹＸ７９－５６、ＹＸ７９－５７、ＹＸ７９－５８、ＹＸ７９－５９、ＹＸ７９－６０、ＹＸ７９－６１、ＹＸ７９－６２、ＹＸ７９－６３、ＹＸ７９－６４、ＹＸ７９－６５、ＹＸ７９－６６、ＹＸ７９－６７、ＹＸ７９－６８、ＹＸ７９－６９、ＹＸ７９－７０、ＹＸ７９－８６、ＹＸ７９－８７、ＹＸ７９－８８、ＹＸ７９－８９、ＹＸ７９－９０、ＹＸ７９－９１、ＹＸ７９－９２、ＹＸ７９－９３、ＹＸ７９－９４、ＹＸ７９－９５、ＹＸ７９－９６７、ＹＸ７９－９７、ＹＸ７９－１３１、ＹＸ７９－１３２、ＹＸ７９－１３３、ＹＸ７９－１３４、ＹＸ７９－１３５、ＹＸ７９－１３６、ＹＸ７９－１３７、ＹＸ７９－１３８、ＹＸ７９－１３９、ＹＸ７９－１４０、ＹＸ７９－１４１、ＹＸ７９－１４２、ＹＸ７９－１４３、ＹＸ７９－１４４、ＹＸ７９－１４５、ＹＸ７９－１４６、ＹＸ７９－１４７、ＹＸ７９－１４８、ＹＸ７９－１４９、ＹＸ７９－１５０、ＹＸ７９－１５１、ＹＸ７９－１５２、ＹＸ７９－１

５３、ＹＸ７９－１５４、ＹＸ７９－１５５、ＹＸ７９－１５６．　ＹＸ７９－１５７、ＹＸ７９－１５８、ＹＸ７９－１５９、ＹＸ７９－１６０、ＹＸ７９－１６１、ＹＸ７９－１６２、ＹＸ７９－１６４、ＹＸ７９－１６５、ＪＨ０７７－２９、ＪＨ０７７－３０、ＪＨ０７７－３１、ＪＨ０７７－３２、ＪＨ０７７－３３、ＪＨ０７７－３４、ＪＨ０７７－３５、ＪＨ０７７－３５、ＪＨ０７７－３６、ＪＨ０７７－３７、ＪＨ０７７－３８、ＪＨ０７７－３９、ＪＨ０７７－４０、ＪＨ０７７－４１、ＪＨ０７７－４７、ＪＨ０７７－４８、ＪＨ０７７－４９、ＪＨ０７７－５１、ＪＨ０７７－５２、ＪＨ０７７－５３、ＪＨ０７７－５４、ＪＨ０７７－５５、ＪＨ０７７－５６、ＪＨ０７７－５７、ＪＨ０７７－５８、ＪＨ０７７－６５、ＪＨ０７７－６６、ＪＨ０７７－６７、ＪＨ０７７－６８、ＪＨ０７７－６９、ＪＨ０７７－７０、ＪＨ０７７－７１、ＪＨ０７７－７２、ＪＨ０７７－７３、ＪＨ０７７－７４、ＪＨ０７７－７５、ＪＨ０７７－７６、ＪＨ０７７－７６、ＪＨ０７７－７７、ＪＨ０７７－７８、ＪＨ０７７－７９、ＪＨ０７７－８０、ＪＨ０７７－８１、ＪＨ０７７－８２、ＪＨ０７７－８３、ＪＨ０７７－８４、ＪＨ０７７－８５、ＪＨ０７７－８６、ＪＨ０７７－８７、ＪＨ０７７－８８、ＪＨ０７７－８９、ＪＨ０７７－９０、ＪＨ０７７－９１、ＪＨ０７７－９２、ＪＨ０７７－９３およびその類似体からなる群から選択される、二価化合物。

【請求項９４】

表１の化合物１９０～２８０からなる群から選択される、二価化合物。

【請求項９５】

ＹＸ３９－１０１、ＹＸ３９－１０２、ＹＸ３９－１０３、ＹＸ３９－１０４、ＹＸ３９－１０５、ＹＸ３９－１０６、ＹＸ３９－１０７、ＹＸ－４９－２４、ＹＸ４９－９９、ＹＸ４９－１００、ＹＸ４９－１０１、ＹＸ４９－１０２、ＹＸ６９－１５７、ＹＸ６９－１５８、ＹＸ６９－１５９、ＹＸ７９－１０、ＹＸ７９－１１、ＹＸ７９－１２、ＹＸ７９－１５、ＹＸ７９－３６、ＹＸ７９－３７、ＹＸ７９－４０、ＹＸ７９－４２、ＹＸ７９－５９およびＹＸ－７９～６５からなる群から選択される、二価化合物。

【請求項９６】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（５－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ペンタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（ＹＸ３９－１０１）。

【請求項９７】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ヘキサンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（ＹＸ３９－１０２）。

【請求項９８】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（７－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ヘプタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（ＹＸ３９－１０３）。

【請求項９９】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）オクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（ＹＸ３９－１０４）。

【請求項１００】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（９－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ノナンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（ＹＸ３９－１０５）。

【請求項１０１】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（１０－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）デカンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（ＹＸ３９－１０６）。

【請求項１０２】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（１１－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ウンデカンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（ＹＸ３９－１０７）。

【請求項１０３】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（１２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－１２－オキソドデカンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（ＹＸ４９－２４）。

【請求項１０４】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（１２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－１２－オキソドデカンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（ＹＸ４９－９９）。

【請求項１０５】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（１３－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－１３－オキソトリデカンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（ＹＸ４９－１００）。

【請求項１０６】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（１４－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－１４－オキソテトラデカンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（ＹＸ４９－１０１）。

【請求項１０７】

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１７－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－４，１６－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－３，１５－ジアザヘプタデカノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（ＹＸ４９－１０２）。

【請求項１０８】
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（７－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ヘプタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（ＹＸ６９－１５７）。
【請求項１０９】
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（９－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ノナンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（ＹＸ６９－１５８）。
【請求項１１０】
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１７－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－４，１６－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－３，１５－ジアザヘプタデカノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド（ＹＸ６９－１５９）。
【請求項１１１】
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（５－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（ＹＸ７９－１０）。
【請求項１１２】
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－６－オキソヘキサンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（ＹＸ７９－１１）。
【請求項１１３】
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（７－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－７－オキソヘプタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（ＹＸ７９－１２）。
【請求項１１４】
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（３－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロポキシ）プロパンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（ＹＸ７９－１５）。
【請求項１１５】
４－（（２－（２－（３－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロポキシ）エトキシ）エチル）アミ

ノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（ＹＸ７９－３６）。
【請求項１１６】
４－（（２－（２－（２－（３－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロポキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン（ＹＸ７９－３７）。
【請求項１１７】
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（ＹＸ７９－４０）。
【請求項１１８】
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１４－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－４，１４－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－３－アザテトラデカノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（ＹＸ７９－４２）。
【請求項１１９】
N^{1}－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）－N^{8}－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）オクタンジアミド（ＹＸ７９－５９）。
【請求項１２０】
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１４－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－４，１１－ジオキソ－６，９－ジオキサ－３，１２－ジアザテトラデカノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド（ＹＸ７９－６５）。
【請求項１２１】
ＰＴＫ６媒介疾患を有する対象に、リンカーを介して分解／破壊タグにコンジュゲートされているＰＴＫ６リガンドを含む二価化合物を投与することを含む、タンパク質チロシンキナーゼ６（ＰＴＫ６）媒介疾患を処置する方法。
【請求項１２２】
前記ＰＴＫ６媒介疾患が、ＰＴＫ６発現または突然変異に起因する、請求項１２１に記載の方法。
【請求項１２３】
前記対象からの組織は、前記対象と同じ種および組織型の野生型組織と比べてＰＴＫ６機能が上昇している、請求項１２１または１２２に記載の方法。
【請求項１２４】
前記二価化合物が、ＹＸ３９－１０１、ＹＸ３９－１０２、ＹＸ３９－１０３、ＹＸ３９－１０４、ＹＸ３９－１０５、ＹＸ３９－１０６、ＹＸ３９－１０７、ＹＸ－４９－２４、ＹＸ４９－９９、ＹＸ４９－１００、ＹＸ４９－１０１、ＹＸ４９－１０２、ＹＸ６

９－１５７、ＹＸ６９－１５８、ＹＸ６９－１５９、ＹＸ７９－１０、ＹＸ７９－１１、ＹＸ７９－１２、ＹＸ７９－１５、ＹＸ７９－３６、ＹＸ７９－３７、ＹＸ７９－４０、ＹＸ７９－４２、ＹＸ７９－５９およびＹＸ－７９－６５からなる群から選択される、請求項１２１から１２３のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１２５】

前記二価化合物が、前記対象に、経口的に、非経口的に、皮内に、皮下に、局所的にまたは直腸的に投与される、請求項１２１から１２４のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１２６】

がんを処置するための追加の治療的レジメンで前記対象を処置することをさらに含む、請求項１２１から１２５のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１２７】

前記追加の治療的レジメンが、外科手術、化学療法、放射線治療、ホルモン治療および免疫療法からなる群から選択される、請求項１２６に記載の方法。

【請求項１２８】

前記ＰＴＫ６媒介疾患が、白血病、リンパ腫、卵巣がん、胃がん、子宮頸がん、子宮がん、胃がん、頭部頸部扁平細胞癌腫（ＨＮＳＣＣ）、結腸直腸がん（ＣＲＣ）、肺がん、膵臓がん、膀胱がん、乳がんおよび神経芽細胞腫からなる群から選択される、請求項１２１から１２７のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１２９】

前記ＰＴＫ６媒介疾患が再発がんである、請求項１２１から１２８のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１３０】

前記ＰＴＫ６媒介疾患が、１つまたは複数の前処置に難治性である、請求項１２１から１２９のいずれか一項に記載の方法。

【請求項１３１】

ＰＴＫ６の分解／破壊を媒介する二価化合物を同定するための方法であって、

リンカーを介して分解／破壊タグにコンジュゲートされているＰＴＫ６リガンドを含むヘテロ二官能性試験化合物を提供すること；

前記ヘテロ二官能性試験化合物と、ユビキチンリガーゼおよびＰＴＫ６を含む細胞とを接触させること；

ＰＴＫ６レベルが前記細胞において減少するかどうかを決定すること；ならびに

前記ヘテロ二官能性試験化合物を、前記細胞におけるＰＴＫ６レベル減少の分解／低減を媒介する二価化合物として同定すること

を含む方法。

【請求項１３２】

前記細胞ががん細胞である、請求項１３１に記載の方法。

【請求項１３３】

前記がん細胞が、ＰＴＫ６媒介がん細胞である、請求項１３２に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

関連出願の相互参照

この出願は、２０１８年７月５日に出願された米国仮出願第６２／６９４，１１８号の利益を主張する。前述の全内容は、参照により組み込まれる。

【０００２】

この開示は、二価化合物（例えば、二官能性小分子化合物）であって、該二価化合物の１種または複数を含むタンパク質チロシンキナーゼ６（乳房腫瘍キナーゼまたはＢｒｋとしても知られているＰＴＫ６）組成物を分解および／または破壊する二価化合物、ならびにそれを必要とする対象におけるＰＴＫ６媒介疾患の処置のためのその使用の方法に関す

る。本開示は、こうした二価化合物を設計するための方法にも関する。
【背景技術】
【０００３】
Ｓｒｃキナーゼに遠位に関連した非受容体チロシンキナーゼの明確なファミリーのメンバーであるＰＴＫ６は、乳がんおよび複数の他のがん型において発現される（Brauer and Tyner, 2010；Derry et al., 2003；Mitchell et al., 1994；Ostrander et al., 2010；Schmandt et al., 2006）。ＰＴＫ６は、キナーゼ活性依存性および／または非依存性機序を介して、増殖の増強、アノイキス耐性の増強、オートファジーの調節、上皮間葉転換、および移動／侵襲を含めた発癌性表現型を促進する（Brauer and Tyner, 2010；Castro and Lange, 2010；Harvey and Crompton, 2003；Harvey et al., 2009；Ito et al., 2016；Ostrander et al., 2010；Park et al., 2015；Zheng et al., 2013）。遠位関連ｓｒｃキナーゼと異なり、ＰＴＫ６はミリスチル化配列を欠如する。そのため、ＰＴＫ６は、それの活性に影響し得る、より広い範囲の細胞局在化を呈し；ＰＴＫ６タンパク質は、細胞の核、サイトゾルおよび膜において検出されている（Derry et al., 2003）。
【０００４】
ＰＴＫ６は、前立腺、膵臓、膀胱、卵巣、肝臓および子宮頸のがんを含めて、複数のがん型において役割を有する。具体的には、膵臓および肝臓がん細胞におけるＰＴＫ６発現の下方調節（ｓｉＲＮＡ／ｓｈＲＮＡを介する）は、それらの生存能を損なうと報告された（Chen et al., 2016；Ono et al., 2014）。がん細胞生存調節におけるそれの役割に加えて、ＰＴＫ６は、上皮間葉転換（ＥＭＴ）、がん細胞によってしばしば利用されることで侵襲／移動を促進する発達プロセス、化学療法耐性および転移を促進する。我々は、ＰＴＫ６が、三重陰性乳がん細胞のＥＭＴを促進し、転写因子であるＳｎａｉｌの安定性を調節することによって侵襲および転移のそれらの能力を増強する（Ito et al., 2016）ことを示した。ＰＴＫ６発現のｓｈＲＮＡ媒介下方調節は、三重陰性乳がん細胞の３Ｄ成長、移動および転移を阻害した（Ito et al., 2016）。
【０００５】
ＰＴＫ６タンパク質レベルの低減は、宿主／患者に対して主要な副作用を有する可能性が低い。遺伝工学操作ＰＴＫ６ノックアウトマウスは、生存可能であり、成熟に達し、正常に再生する。これまでに観察された唯一の表現型は、小腸における細胞の過剰増殖であり、腸細胞分化におけるＰＴＫ６のための役割と一致する（Haegebarth et al., 2006）。これらのＰＴＫ６－／－マウスと乳腺腫瘍を発症するＥｒｂＢ２（Ｈｅｒ２）トランスジェニックマウスとの交雑は、肺転移の減少をもたらし、再び、がん転移におけるＰＴＫ６タンパク質のための決定的な役割を支持した（Peng et al., 2015）。
【０００６】
数種のＰＴＫ６阻害剤は、化合物２１ｄ（Zeng et al., 2011）、化合物４ｆ（Mahmoud et al., 2014）、化合物１（Yamamoto, 2016）、ＸＭＵ－ＭＰ－２（Jiang et al., 2017）、および化合物３ｓ（Cardenas et al., 2018）を含めて知られている。化合物２１ｄが近年検証された（Ito et al., 2017；Ito et al., 2016）。化合物２１ｄ処置は、ＴＮＢＣ細胞のＥＭＴ調節に関してＰＴＫ６　ｓｈＲＮＡの効果を表現型模写した。しかしながら、３Ｄ成長に関して、化合物２１ｄを用いる処置は、評価された全ての細胞株のためのｓｈＲＮＡの効果を一貫しては表現型模写しなかった。実際に、ＰＴＫ６のキナーゼ非依存性発癌性活性が報告されており（Harvey and Crompton, 2003）、これらの矛盾について説明することができ、治療戦略としてのキナーゼ阻害の一般化された有用性を制限し得る。ＰＴＫ６タンパク質レベルを低減するＰＴＫ６分解剤は、そのため、ＲＮＡ干渉を介するＰＴＫ６ノックダウンの効果をより一貫して表現型模写し、ＰＴＫ６のキナーゼ非依存性活性を克服する。
【発明の概要】
【０００７】
ＰＴＫ６のキナーゼ活性を阻害するＰＴＫ６阻害剤と異なり、本明細書において開示されているＰＴＫ６分解／破壊化合物（「ＰＴＫ６分解剤」）は、ＰＴＫ６を結合し、その

分解を誘発し、したがって、ＰＴＫ６のキナーゼ活性に加えてＰＴＫ６の任意の足場機能を排除する。本明細書において開示されているＰＴＫ６分解剤は、リンカーを介して分解／破壊タグにコンジュゲートされているＰＴＫ６リガンドを含めた二価化合物である。

【０００８】

本明細書において開示されているＰＴＫ６分解剤は、ＰＴＫ６媒介疾患を処置するための新規な機序を提供する。特に、本ＰＴＫ６分解剤は、ＰＴＫ６のキナーゼ活性を単に阻害するのと対照的に、分解のためにＰＴＫ６を標的化する能力を有する。

【０００９】

ある態様において、この開示は、ＰＴＫ６媒介疾患を処置する方法を提供し、該方法は、ＰＴＫ６媒介疾患を有する対象に１種または複数のＰＴＫ６分解剤を投与することを含み、ＰＴＫ６分解剤は、リンカーを介して分解／破壊タグにコンジュゲートされているＰＴＫ６リガンドを含めた二価化合物である。ＰＴＫ６媒介疾患は、ＰＴＫ６発現に起因する疾患であってよい。ＰＴＫ６媒介疾患は、同じ種および組織型の野生型組織と比べて、ＰＴＫ６発現の上昇を有することがある。ＰＴＫ６媒介疾患の非限定的な例としては、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、結腸がん、膵臓がん、膀胱がん、肝臓がんおよび子宮頸がんが挙げられる。

【００１０】

ＰＴＫ６媒介がんは、例えば、再発がんを含むことができる。ＰＴＫ６媒介がんは、例えば、１つまたは複数の前処置（前治療）に難治性であり得る。

【００１１】

本開示は、一般に、ＰＴＫ６を分解および／または破壊する二価化合物（例えば、二官能性小分子化合物）、ならびにＰＴＫ６媒介がん（即ち、ＰＴＫ６タンパク質に依存するがん；または同じ種および組織型の野生型組織と比べて、上昇したＰＴＫ６のレベルもしくはＰＴＫ６活性を有するがん）の処置のための方法に関する。ＰＴＫ６分解剤／破壊剤は、二重の機能（キナーゼ－活性阻害に加えて、タンパク質分解／破壊）を有するので、本開示の二価化合物は、ＰＴＫ６のキナーゼ活性を阻害するがＰＴＫ６タンパク質レベルに影響しない、現在のＰＴＫ６阻害剤よりも著しく有効な治療剤であり得る。本開示は、本明細書に記載されている通りのＰＴＫ６分解剤／破壊剤を同定するための方法をさらに提供する。

【００１２】

より具体的には、本開示は、リンカーを介して分解／破壊タグにコンジュゲートされているＰＴＫ６リガンドを含めた二価化合物を提供する。

【００１３】

一部の態様において、ＰＴＫ６分解剤／破壊剤は、下記に示されている通りの「ＰＩ－リンカー－ＥＬ」という形態を有する：

【００１４】

【化１】



式中、ＰＩ（「興味対象のタンパク質」、即ち、分解されるべきタンパク質に対するリガンド）は、ＰＴＫ６リガンド（例えば、ＰＴＫ６キナーゼ阻害剤）を含み、ＥＬ（例えば、Ｅ３リガーゼに対するリガンド）は、分解／破壊タグ（例えば、Ｅ３リガーゼリガンド）を含む。例証的なＰＴＫ６リガンド（ＰＩ）、例証的な分解／破壊タグ（ＥＬ）、および例証的なリンカー（リンカー）は、下記に例示されている：

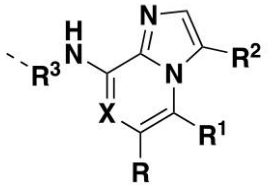
【００１５】

ＰＴＫ６リガンド

ＰＴＫ６リガンドとしては、限定されないが、以下が挙げられる：

【００１６】

【化２】



式１

式中、
Ｒは、Ｈ、ハロ、または非置換または任意選択により置換されているＣ１～８アルキル、Ｃ１～Ｃ８ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ８ヒドロキシアルキル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、Ｃ３～Ｃ１０ヘテロシクリル、Ｃ１～Ｃ８アルキレンＯＲ４、Ｃ１～Ｃ８アルキレンＳＲ５、Ｃ１～Ｃ８アルキレンＮＲ６Ｒ７、Ｃ２～Ｃ８アルケニル、Ｃ２～Ｃ８アルキニル、ＯＲ４、ＳＲ５およびＮＲ６Ｒ７から選択され；
Ｒ１は、Ｈ、Ｃ１～８アルキル、Ｃ１～Ｃ８ヒドロキシアルキル、Ｃ１～Ｃ８アルコキシアルキル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、Ｃ３～Ｃ１０ヘテロシクリル、ＯＲ８、ＳＲ９およびＮＲ１０Ｒ１１から選択され；
Ｒ２は、Ｃ６～Ｃ１０アリールまたはＣ５～Ｃ１０ヘテロアリールから選択される。Ｒ２は、非置換であるか、またはハロ、＝Ｏ、＝Ｓ、ＣＮ、ＮＯ２、Ｃ１～８アルキル、Ｃ１～Ｃ８ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ８ヒドロキシアルキル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、Ｃ３～Ｃ１０ヘテロシクリル、Ｃ１～Ｃ８アルキレンＯＲ１２、Ｃ１～Ｃ８アルキレンＳＲ１３、Ｃ１～Ｃ８アルキレンＮＲ１４Ｒ１５、Ｃ２～Ｃ８アルケニル、Ｃ２～Ｃ８アルキニル、ＯＲ１２、ＳＲ１３およびＮＲ１４Ｒ１５から選択される基の１個または複数で任意選択により置換されており；
Ｒ３は、Ｃ６～Ｃ１０アリールまたはＣ５～Ｃ１０ヘテロアリールから選択される。Ｒ３は、非置換であるか、またはＣ１～Ｃ８アルキル、Ｃ１～Ｃ８ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ８ヒドロキシアルキル、Ｃ１～Ｃ８アルコキシアルキル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、Ｃ３～Ｃ１０ヘテロシクリル、Ｃ２～Ｃ８アルケニル、Ｃ２～Ｃ８アルキニル、ハロ、ＣＮ、ＮＯ２、＝Ｏ、＝Ｓ、Ｒ１６、ＯＲ１６、ＳＲ１７、ＳＯ２Ｒ１８、ＮＲ１９Ｒ２０、Ｃ（Ｏ）Ｒ１６、Ｃ（Ｏ）ＯＲ１６、Ｃ（Ｓ）ＯＲ１６、Ｃ（Ｏ）ＮＲ１９Ｒ２０、Ｃ（Ｓ）ＮＲ１９Ｒ２０、ＮＲ１９Ｃ（Ｏ）Ｒ１６、ＮＲ１９Ｃ（Ｏ）ＯＲ１６、ＮＲ１９Ｓ（Ｏ）Ｒ１６、ＮＲ１９Ｓ（Ｏ）ＯＲ１６、Ｓ（Ｏ）Ｒ１６、Ｓ（Ｏ）ＯＲ１６、およびＳ（Ｏ）ＯＮＲ１９Ｒ２０から選択される基の１個または複数で置換されており；
Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９、Ｒ１０、Ｒ１１、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ１５は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ８アルキル、Ｃ１～Ｃ８ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ８ヒドロキシアルキル、Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、Ｃ３～Ｃ１０ヘテロシクリル、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～Ｃ８アルキル、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～Ｃ８ハロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～Ｃ８ヒドロキシアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキルおよびＣ（Ｏ）Ｃ３～Ｃ１０ヘテロシクリルから独立して選択されるか、または
Ｒ６およびＲ７；Ｒ１０およびＲ１１；Ｒ１４およびＲ１５は、それらが接続している窒素原子と一緒に、独立して、３～１０員のヘテロシクリル環を形成することができ；
Ｒ１６、Ｒ１７およびＲ１８は、Ｈ、Ｃ１～Ｃ８アルキル、Ｃ１～Ｃ８ハロアルキル、Ｃ１～Ｃ８アルコキシアルキル、Ｃ１～Ｃ８ヒドロキシアルキル、Ｃ３～Ｃ８シクロアルキル、Ｃ３～Ｃ７ヘテロシクロアルキル、Ｃ６～Ｃ１０アリール、Ｃ５～Ｃ１０ヘテロアリール、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～Ｃ８アルキル、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～Ｃ８ハロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～Ｃ８ヒドロキシアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｃ１～Ｃ８アルコキシアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｃ３～Ｃ１０シクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｃ３～Ｃ１０ヘテロシクリル、Ｃ（Ｏ）Ｃ６～Ｃ１０アリール、Ｃ（Ｏ）Ｃ５～Ｃ１０ヘテロアリール、Ｃ１～Ｃ８アルキレンＣ３～Ｃ１０シクロアルキル、Ｃ１～Ｃ８アルキレンＣ３～Ｃ１０ヘテロシクロアルキル、Ｃ１～Ｃ８アルキレ

ンC$_{6}$～C$_{10}$アリール、C$_{1}$～C$_{8}$アルキレン、およびC$_{5}$～C$_{10}$ヘテロアリールから独立して選択され；
R^{19}およびR^{20}は、H、C$_{1}$～C$_{8}$アルキル、C$_{1}$～C$_{8}$ハロアルキル、C$_{1}$～C$_{8}$アルコキシアルキル、C$_{1}$～C$_{8}$ヒドロキシアルキル、C$_{3}$～C$_{10}$シクロアルキル、C$_{3}$～C$_{10}$ヘテロシクロアルキル、C$_{6}$～C$_{10}$アリール、C$_{5}$～C$_{10}$ヘテロアリール、C（O）C$_{1}$～C$_{8}$アルキル、C（O）C$_{1}$～C$_{8}$ハロアルキル、C（O）C$_{1}$～C$_{8}$ヒドロキシアルキル、C（O）C$_{1}$～C$_{8}$アルコキシアルキル、C（O）C$_{3}$～C$_{10}$シクロアルキル、C（O）C$_{3}$～C$_{10}$ヘテロシクロアルキル、C（O）C$_{6}$～C$_{10}$アリール、C（O）C$_{5}$～C$_{10}$ヘテロアリール、C（O）OC$_{1}$～C$_{8}$アルキル、C（O）OC$_{1}$～C$_{8}$ハロアルキル、C（O）OC$_{1}$～C$_{8}$ヒドロキシアルキル、C（O）OC$_{1}$～C$_{8}$アルコキシアルキル、C（O）OC$_{3}$～C$_{10}$シクロアルキル、C（O）OC$_{3}$～C$_{10}$ヘテロシクリル、C（O）OC$_{6}$～C$_{10}$アリール、C（O）OC$_{5}$～C$_{10}$ヘテロアリール、C（O）NC$_{1}$～C$_{8}$アルキル、C（O）NC$_{1}$～C$_{8}$ハロアルキル、C（O）NC$_{1}$～C$_{8}$ヒドロキシアルキル、C（O）NC$_{1}$～C$_{8}$アルコキシアルキル、C（O）NC$_{3}$～C$_{10}$シクロアルキル、C（O）NC$_{3}$～C$_{10}$ヘテロシクリル、C（O）NC$_{6}$～C$_{10}$アリール、C（O）NC$_{5}$～C$_{10}$ヘテロアリール、SO$_{2}$C$_{1}$～C$_{8}$アルキル、SO$_{2}$C$_{1}$～C$_{8}$ハロアルキル、SO$_{2}$C$_{1}$～C$_{8}$ヒドロキシアルキル、SO$_{2}$C$_{1}$～C$_{8}$アルコキシアルキル、SO$_{2}$C$_{3}$～C$_{10}$シクロアルキル、SO$_{2}$C$_{3}$～C$_{10}$ヘテロシクリル、SO$_{2}$C$_{6}$～C$_{10}$アリール、SO$_{2}$C$_{5}$～C$_{10}$ヘテロアリール、C$_{1}$～C$_{8}$アルキレンC$_{3}$～C$_{10}$シクロアルキル、C$_{1}$～C$_{8}$アルキレンC$_{3}$～C$_{10}$ヘテロシクロアルキル、C$_{1}$～C$_{8}$アルキレンC$_{6}$～C$_{10}$アリール、C$_{1}$～C$_{8}$アルキレンC$_{5}$～C$_{10}$ヘテロアリールから独立して選択されるか、または、
R^{19}およびR^{20}は、それらが接続している窒素原子と一緒に、独立して、３～１０員のヘテロシクリル環を形成することができ；
Xは、CHまたはNから選択される。

【００１７】

式１の一部の態様において、Rは、H、ハロゲン、任意選択により置換されているC$_{1～3}$アルキル、および任意選択により置換されているC$_{1～3}$アルコキシから選択される。

【００１８】

式１の一部の態様において、Rは、H、F、CH$_{3}$、CH$_{2}$F、CHF$_{2}$、CF$_{3}$、CH$_{2}$CH$_{3}$、CH$_{2}$CF$_{3}$、i－Pr、c－Pr、OCH$_{3}$、OCH$_{2}$F、OCHF$_{2}$、OCF$_{3}$、OCH$_{2}$CH$_{3}$、OCH$_{2}$CF$_{3}$、Oi－PrおよびOc－Prから選択される。

【００１９】

式１の一部の態様において、Rは、CH$_{3}$、CF$_{3}$、CH$_{2}$CH$_{3}$、CH$_{2}$CF$_{3}$およびc－Prから選択される。

【００２０】

式１の一部の態様において、Rは、CH$_{3}$およびc－Prから選択される。

【００２１】

式１の一部の態様において、Rは、c－Prである。

【００２２】

式１の一部の態様において、R^{1}は、H、ハロゲン、任意選択により置換されているC$_{1～3}$アルキル、および任意選択により置換されているC$_{1～3}$アルコキシから選択される。

【００２３】

式１の一部の態様において、R^{1}は、H、F、CH$_{3}$、CH$_{2}$F、CHF$_{2}$、CF$_{3}$、CH$_{2}$CH$_{3}$、CH$_{2}$CF$_{3}$、i－Pr、c－Pr、OCH$_{3}$、OCH$_{2}$F、OCHF$_{2}$、OCF$_{3}$、OCH$_{2}$CH$_{3}$、OCH$_{2}$CF$_{3}$、Oi－PrおよびOc－Prから選択される。

【００２４】
式１の一部の態様において、R^1は、Ｈ、Ｆ、CH_3およびCF_3から選択される。
【００２５】
式１の一部の態様において、R^1は、Ｈである。
【００２６】
式１の一部の態様において、R^2は、フェニルおよび５～６員のヘテロアリールから選択され、これらは、ハロゲン、任意選択により置換されている$C_{1\sim3}$アルキル、および任意選択により置換されている$C_{1\sim3}$アルコキシから選択される基の１個または複数で任意選択により置換されている。
【００２７】
式１の一部の態様において、R^2は、ハロゲン、任意選択により置換されている$C_{1\sim3}$アルキル、および任意選択により置換されている$C_{1\sim3}$アルコキシから選択される基の１個または複数で任意選択により置換されている５～６員のヘテロアリールである。
【００２８】
式１の一部の態様において、R^2は、フェニル、
【００２９】
【化３】



から選択される。
【００３０】
式１の一部の態様において、R^2は、
【００３１】
【化４】



である。
【００３２】
式１の一部の態様において、R^3は、フェニルおよび５～６員のヘテロアリールから選択され、これらは、ハロゲン、任意選択により置換されている$C_{1\sim8}$アルキル、および任意選択により置換されている$C_{1\sim8}$アルコキシ、任意選択により置換されている$C_{1\sim8}$アルキレン、任意選択により置換されている３～８員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～８員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、任意選択により置換されている５～６員のヘテロアリール、－ＣＯ－、－Ｃ（Ｏ）－（$C_{1\sim8}$アルキレン）－、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（$C_{1\sim8}$アルキレン）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（$C_{1\sim8}$アルキレン）（$C_{1\sim8}$アルキレン）－、－Ｃ（Ｏ）－（３～８員のカルボシクリル）－、－Ｃ（Ｏ）－（４～８員のヘテロシクリル）－、－Ｃ（Ｏ）－（５～６員のヘテロアリール）－、－ＮＨ（$C_{1\sim8}$アルキレン）－、－Ｎ（$C_{1\sim8}$アルキレン）（$C_{1\sim8}$アルキレン）－、－CH_2－（３～８員のカルボシクリル）－、－CH_2－（４～８員のヘテロシクリル）－、ならびに－CH_2－（５～６員のヘテロアリール）－から選択される基の１個または複数で任意選択により置換されている。
【００３３】
式１の一部の態様において、R^3は、フェニルおよび５～６員のヘテロアリールから選択され、これらは、Ｆ、Ｃｌ、CH_3、CF_3、OCH_3、OCF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、ｉ－Ｐｒ、ｃ－Ｐｒ、ｉ－ＰｒＯ、ｃ－ＰｒＯ、－ＣＯ－、任意選択により置換されている

【００３４】
【化５】



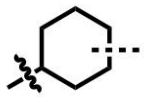
任意選択により置換されている
【００３５】
【化６】



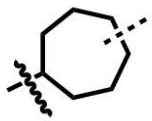
任意選択により置換されている
【００３６】
【化７】



任意選択により置換されている
【００３７】
【化８】



任意選択により置換されている
【００３８】
【化９】



任意選択により置換されている
【００３９】
【化１０】

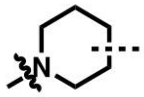


任意選択により置換されている
【００４０】
【化１１】

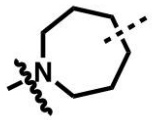


任意選択により置換されている

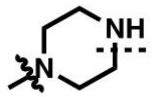
【００４１】
【化１２】



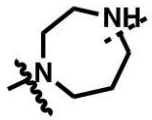
任意選択により置換されている
【００４２】
【化１３】



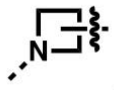
任意選択により置換されている
【００４３】
【化１４】



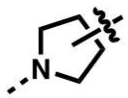
任意選択により置換されている
【００４４】
【化１５】



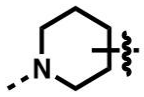
任意選択により置換されている
【００４５】
【化１６】



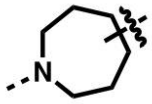
任意選択により置換されている
【００４６】
【化１７】



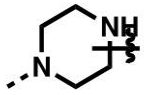
任意選択により置換されている
【００４７】
【化１８】



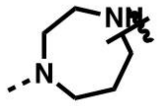
任意選択により置換されている
【００４８】
【化１９】



任意選択により置換されている
【００４９】
【化２０】



任意選択により置換されている
【００５０】
【化２１】



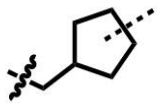
任意選択により置換されている
【００５１】
【化２２】



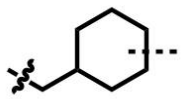
任意選択により置換されている
【００５２】
【化２３】



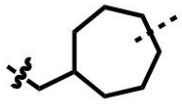
任意選択により置換されている
【００５３】
【化２４】



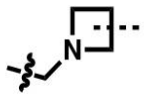
任意選択により置換されている
【００５４】
【化２５】



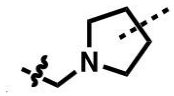
任意選択により置換されている
【００５５】
【化２６】



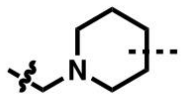
任意選択により置換されている
【００５６】
【化２７】



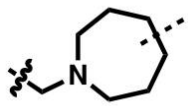
任意選択により置換されている
【００５７】
【化２８】



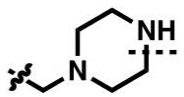
任意選択により置換されている
【００５８】
【化２９】



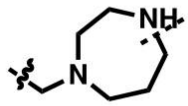
任意選択により置換されている
【００５９】
【化３０】



任意選択により置換されている
【００６０】
【化３１】

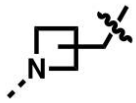


任意選択により置換されている
【００６１】
【化３２】

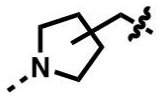


任意選択により置換されている

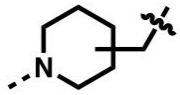
【００６２】
【化３３】



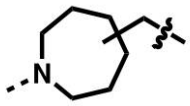
任意選択により置換されている
【００６３】
【化３４】



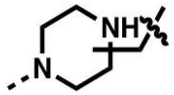
任意選択により置換されている
【００６４】
【化３５】



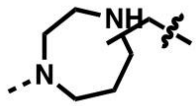
任意選択により置換されている
【００６５】
【化３６】



任意選択により置換されている
【００６６】
【化３７】



任意選択により置換されている
【００６７】
【化３８】

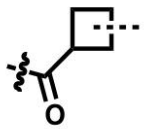


任意選択により置換されている
【００６８】
【化３９】

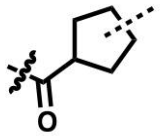


任意選択により置換されている

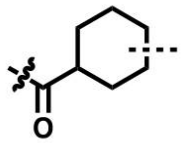
【００６９】
【化４０】



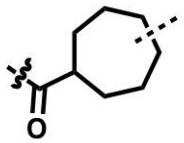
任意選択により置換されている
【００７０】
【化４１】



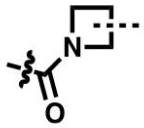
任意選択により置換されている
【００７１】
【化４２】



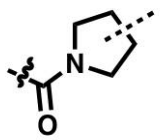
任意選択により置換されている
【００７２】
【化４３】



任意選択により置換されている
【００７３】
【化４４】

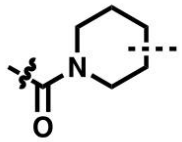


任意選択により置換されている
【００７４】
【化４５】

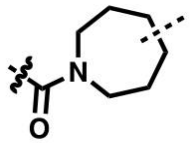


任意選択により置換されている
【００７５】

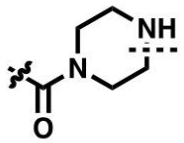
【化４６】



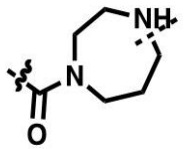
任意選択により置換されている
【００７６】
【化４７】



任意選択により置換されている
【００７７】
【化４８】



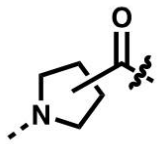
任意選択により置換されている
【００７８】
【化４９】



任意選択により置換されている
【００７９】
【化５０】



任意選択により置換されている
【００８０】
【化５１】

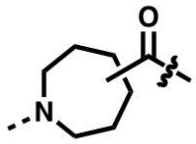


任意選択により置換されている
【００８１】

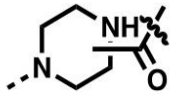
【化５２】



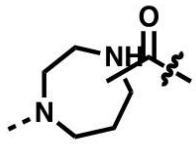
任意選択により置換されている
【００８２】
【化５３】



任意選択により置換されている
【００８３】
【化５４】



および任意選択により置換されている
【００８４】
【化５５】



から選択される基の１個または複数で任意選択により置換されている。
【００８５】
式１の一部の態様において、R^3は、フェニル、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニルおよびピラジニルから選択され、これらは、Ｆ、Ｃｌ、CH_3、CF_3、OCH_3、OCF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、ｉ－Ｐｒ、ｃ－Ｐｒ、ｉ－ＰｒＯ、ｃ－ＰｒＯ、－ＣＯ－、任意選択により置換されている
【００８６】
【化５６】



任意選択により置換されている
【００８７】
【化５７】

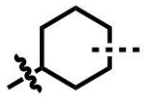


任意選択により置換されている
【００８８】

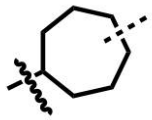
【化５８】



任意選択により置換されている
【００８９】
【化５９】



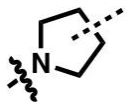
任意選択により置換されている
【００９０】
【化６０】



任意選択により置換されている
【００９１】
【化６１】



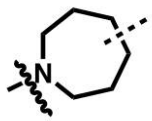
任意選択により置換されている
【００９２】
【化６２】



任意選択により置換されている
【００９３】
【化６３】

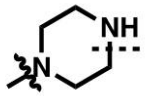


任意選択により置換されている
【００９４】
【化６４】

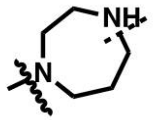


任意選択により置換されている

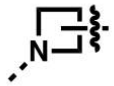
【００９５】
【化６５】



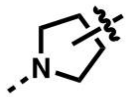
任意選択により置換されている
【００９６】
【化６６】



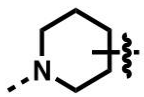
任意選択により置換されている
【００９７】
【化６７】



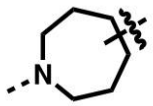
任意選択により置換されている
【００９８】
【化６８】



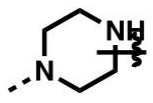
任意選択により置換されている
【００９９】
【化６９】



任意選択により置換されている
【０１００】
【化７０】

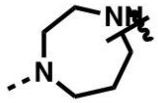


任意選択により置換されている
【０１０１】
【化７１】



任意選択により置換されている

【０１０２】
【化７２】



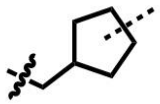
任意選択により置換されている
【０１０３】
【化７３】



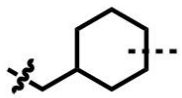
任意選択により置換されている
【０１０４】
【化７４】



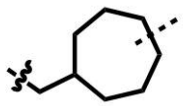
任意選択により置換されている
【０１０５】
【化７５】



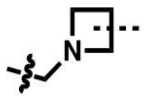
任意選択により置換されている
【０１０６】
【化７６】



任意選択により置換されている
【０１０７】
【化７７】

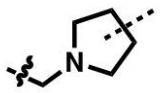


任意選択により置換されている
【０１０８】
【化７８】

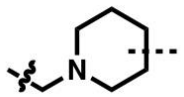


任意選択により置換されている

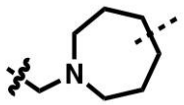
【０１０９】
【化７９】



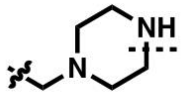
任意選択により置換されている
【０１１０】
【化８０】



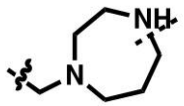
任意選択により置換されている
【０１１１】
【化８１】



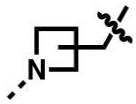
任意選択により置換されている
【０１１２】
【化８２】



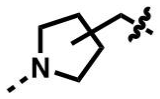
任意選択により置換されている
【０１１３】
【化８３】



任意選択により置換されている
【０１１４】
【化８４】

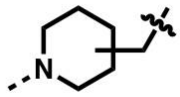


任意選択により置換されている
【０１１５】
【化８５】



任意選択により置換されている
【０１１６】

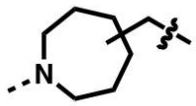
【化８６】



任意選択により置換されている

【０１１７】

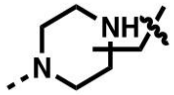
【化８７】



任意選択により置換されている

【０１１８】

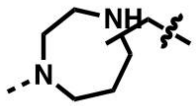
【化８８】



任意選択により置換されている

【０１１９】

【化８９】



任意選択により置換されている

【０１２０】

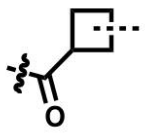
【化９０】



任意選択により置換されている

【０１２１】

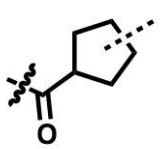
【化９１】



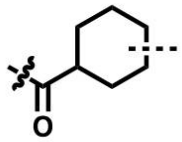
任意選択により置換されている

【０１２２】

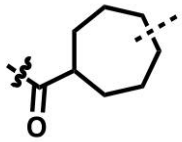
【化９２】



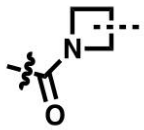
任意選択により置換されている
【０１２３】
【化９３】



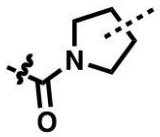
任意選択により置換されている
【０１２４】
【化９４】



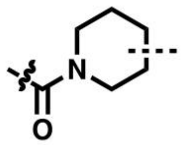
任意選択により置換されている
【０１２５】
【化９５】



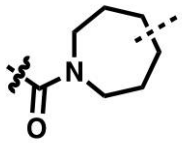
任意選択により置換されている
【０１２６】
【化９６】



任意選択により置換されている
【０１２７】
【化９７】

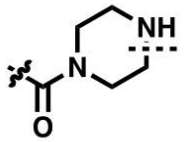


任意選択により置換されている
【０１２８】
【化９８】



任意選択により置換されている
【０１２９】

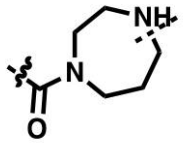
【化９９】



任意選択により置換されている

【０１３０】

【化１００】



任意選択により置換されている

【０１３１】

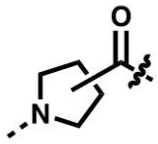
【化１０１】



任意選択により置換されている

【０１３２】

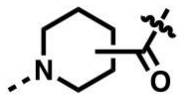
【化１０２】



任意選択により置換されている

【０１３３】

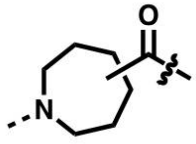
【化１０３】



任意選択により置換されている

【０１３４】

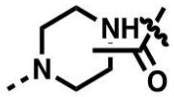
【化１０４】



任意選択により置換されている

【０１３５】

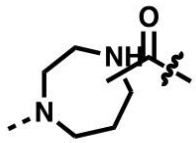
【化１０５】



および任意選択により置換されている

【０１３６】

【化１０６】



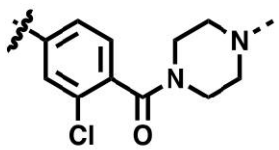
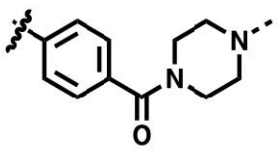
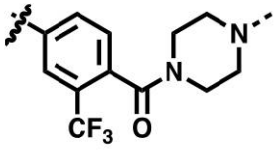
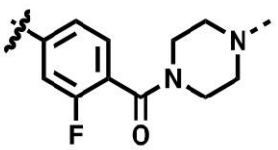
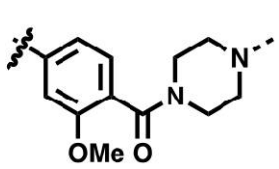
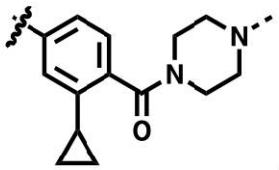
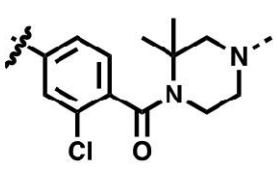
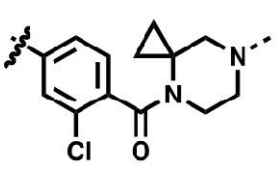
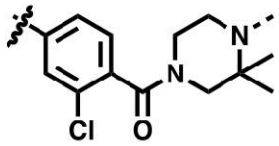
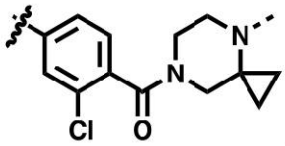
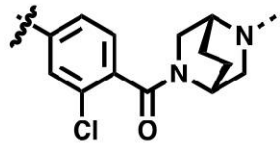
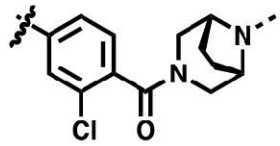
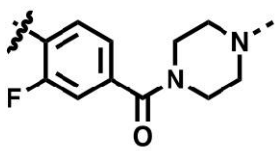
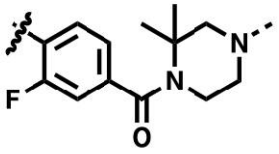
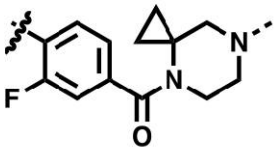
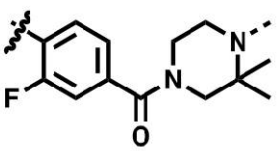
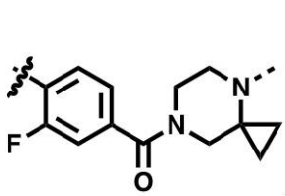
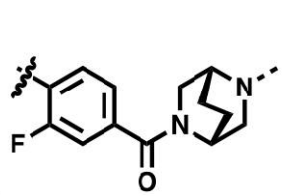
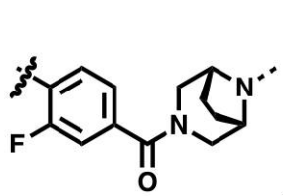
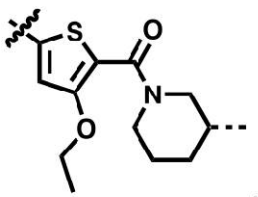
から選択される基の１個または複数で任意選択により置換されている。

【０１３７】

式１の一部の態様において、R^3は、

【０１３８】

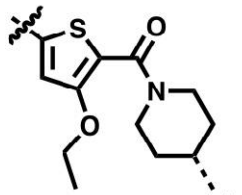
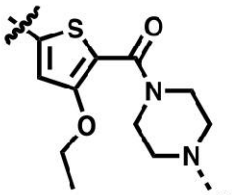
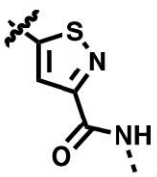
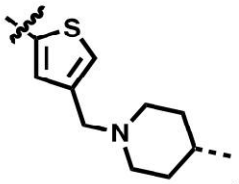
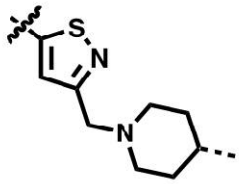
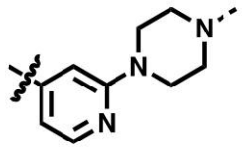
【化１０７】


,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

,

, および


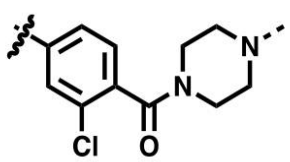
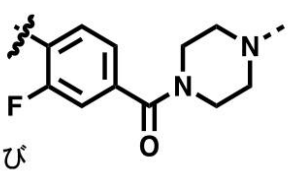
から選択される。

【０１３９】

式１の一部の態様において、Ｒ^{3}は、

【０１４０】

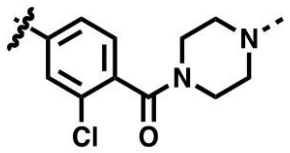
【化１０８】



, および

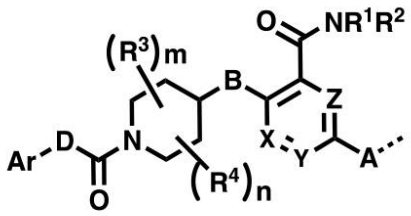
から選択される。

【０１４１】

式１の一部の態様において、Ｒ^{3}は、
【０１４２】
【化１０９】



である。
【０１４３】
式１の一部の態様において、Ｘは、Ｎである。
【０１４４】
ＰＴＫ６リガンドとしては、その上、限定されないが、以下が挙げられる：
【０１４５】
【化１１０】



式２

式中、
Ｘ、ＹおよびＺは、ヌル（null）（非存在）、ＣＲ^{5}およびＮから独立して選択され、ここで、
Ｒ^{5}は、水素、ハロゲン、または任意選択により置換されているＣ$_{1\sim3}$アルキルから選択され；
Ａは、ヌルまたは－Ｒ^{6}－Ｒ^{7}－から選択され、ここで、
Ｒ^{6}およびＲ^{7}は、ヌル、ＮＲ^{8}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{8}、ＮＲ^{8}Ｃ（Ｏ）、ＮＲ^{8}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{9}、ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{9}、ＮＲ^{8}Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{8}、ＮＲ^{8}Ｓ（Ｏ）、ＮＲ^{8}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{9}、ＯＳ（Ｏ）ＮＲ^{9}、ＮＲ^{8}Ｓ（Ｏ）Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{8}、ＮＲ^{8}Ｓ（Ｏ）$_{2}$、ＮＲ^{8}Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{9}、ＯＳ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{9}、ＮＲ^{8}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｏ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキレン、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルケニレン、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルキニレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され、ここで、
Ｒ^{8}およびＲ^{9}は、水素、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルケニル、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルキニル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキルアミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリルＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリルＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、または
Ｒ^{8}およびＲ^{9}は、それらが接続している原子と一緒に、４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

ＢおよびＤは、ＣＲ^{10}Ｒ^{11}、ＮＲ^{10}、Ｏ、ＳＯまたはＳＯ$_2$から独立して選択され、ここで、
Ｒ^{10}およびＲ^{11}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、および任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルから独立して選択されるか、または
Ｒ^{10}およびＲ^{11}は、それらが接続している原子と一緒に、３～６員のカルボシクリル環もしくは４～６員のヘテロシクリル環を形成し；
Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、水素、および任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルから独立して選択されるか、または
Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、それらが接続している原子と一緒に、４～６員のヘテロシクリル環を形成し；
Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、各出現で、水素、フルオロ、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、ニトロ、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ、および任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキルアミノから独立して選択される。
ｍおよびｎは、０、１、２、３および４から独立して選択される。
Ａｒは、アリールおよびヘテロアリールから選択され、これらは、水素、ハロゲン、オキソ、ＣＮ、ＮＯ$_2$、ＯＲ^{12}、ＳＲ^{12}、ＮＲ^{12}Ｒ^{13}、ＯＣＯＲ^{12}、ＯＣＯ$_2$Ｒ^{12}、ＯＣＯＮ（Ｒ^{12}）Ｒ^{13}、ＣＯＲ^{12}、ＣＯ$_2$Ｒ^{12}、ＣＯＮ（Ｒ^{12}）Ｒ^{13}、ＳＯＲ^{12}、ＳＯ$_2$Ｒ^{12}、ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{12}）Ｒ^{13}、ＮＲ^{14}ＣＯ$_2$Ｒ^{12}、ＮＲ^{14}ＣＯＲ^{12}、ＮＲ^{14}Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{12}）Ｒ^{13}、ＮＲ^{14}ＳＯＲ^{12}、ＮＲ^{14}ＳＯ$_2$Ｒ^{12}、ＮＲ^{14}ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ^{12}）Ｒ^{13}、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_2$～Ｃ$_8$アルケニル、任意選択により置換されているＣ$_2$～Ｃ$_8$アルキニル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルアミノＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリルＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリルＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択される１個または複数の置換基で任意選択により置換されており、ここで、
Ｒ^{12}、Ｒ^{13}およびＲ^{14}は、水素、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_2$～Ｃ$_8$アルケニル、任意選択により置換されているＣ$_2$～Ｃ$_8$アルキニル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキルアミノＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリルＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリルＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、または
Ｒ^{12}およびＲ^{13}、Ｒ^{12}およびＲ^{14}は、それらが接続している原子と一緒に、４～２０員のヘテロシクリル環を形成する。

【０１４６】

式２の一部の態様において、Ｘ、ＹおよびＺは、ＣＨ、ＣＦおよびＮから独立して選択される。

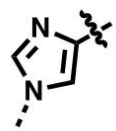
【０１４７】

式２の一部の態様において、Ｘは、Ｎであり；ＹおよびＺは、ＣＨ、ＣＦおよびＮから独立して選択される。

【０１４８】

式２の一部の態様において、Ｘは、Ｎであり；ＹおよびＺは、ＣＨである。

【０１４９】
式２の一部の態様において、Ａは、ヌルであるか、または任意選択により置換されている３～８員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～８員のヘテロシクリル、任意選択により置換されている６員のアリール、任意選択により置換されている５～６員のヘテロアリール、縮合環、架橋環およびスピロ環から選択される。
【０１５０】
式２の一部の態様において、Ａは、ヌル、フェニル、４～８員のヘテロシクリルおよび５～６員のヘテロアリールであり、これらは、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、NO_2、NH_2、任意選択により置換されているC_1～C_6アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_6アルコキシ、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールによって任意選択により置換されている。
【０１５１】
式２の一部の態様において、Ａは、ヌル、フェニル、４～８員のヘテロシクリルおよび５～６員のヘテロアリールであり、これらは、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、NO_2、NH_2、CH_3、CF_3、ｉ－Ｐｒおよびｃ－Ｐｒによって任意選択により置換されている。
【０１５２】
式２の一部の態様において、Ａは、
【０１５３】
【化１１１】



である。
【０１５４】
式２の一部の態様において、ＢおよびＤは、CH_2、ＣＨＯＨ、$CHCH_3$、$C(CH_3)_2$、
【０１５５】
【化１１２】



ＣＨＦ、CF_2、Ｏ、ＮＨおよびNCH_3から独立して選択される。
【０１５６】
式２の一部の態様において、Ｂは、Ｏである。
【０１５７】
式２の一部の態様において、Ｄは、CH_2である。
【０１５８】
式２の一部の態様において、R^1およびR^2は、Ｈ、および任意選択により置換されているC_1～C_3アルキルから独立して選択されるが、ただし、R^1およびR^2の少なくとも１つはＨである。
【０１５９】
式２の一部の態様において、R^1およびR^2は、ＨおよびCH_3から独立して選択されるが、ただし、R^1およびR^2の少なくとも１つはＨである。
【０１６０】
式２の一部の態様において、R^1およびR^2は、Ｈである。
【０１６１】

式２の一部の態様において、R^3およびR^4は、各出現で、Ｈ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、NH_2、NO_2、CH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、ｉ－Ｐｒおよびｃ－Ｐｒから独立して選択される。

【０１６２】

式２の一部の態様において、R^3およびR^4は、各出現で、ＨおよびＦから独立して選択される。

【０１６３】

式２の一部の態様において、ｍおよびｎは、０、１および２から独立して選択される。

【０１６４】

式２の一部の態様において、ｍおよびｎは、１である。

【０１６５】

式２の一部の態様において、Ａｒは、アリールおよびヘテロアリールから選択され、これらは、Ｈ、Ｆ、＝Ｏ、ＣＮ、NO_2、CH_3、OCH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、ｉ－Ｐｒおよびｃ－Ｐｒから独立して選択される１個または複数の置換基で任意選択により置換されている。

【０１６６】

式２の一部の態様において、Ａｒは、Ｈ、Ｆ、＝Ｏ、ＣＮ、NO_2、CH_3、OCH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、ｉ－Ｐｒおよびｃ－Ｐｒから独立して選択される１個または複数の置換基で任意選択により置換されているフェニルである。

【０１６７】

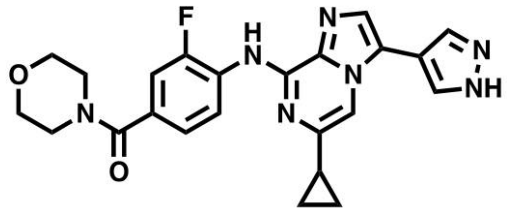
式２の一部の態様において、Ａｒは、４－OCF_3置換フェニルである。

【０１６８】

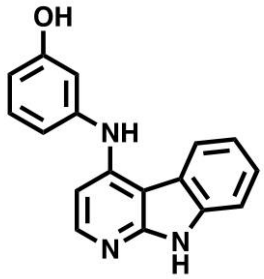
一部の態様において、ＰＴＫ６リガンドは、以下の化合物の誘導体であり得る：

【０１６９】

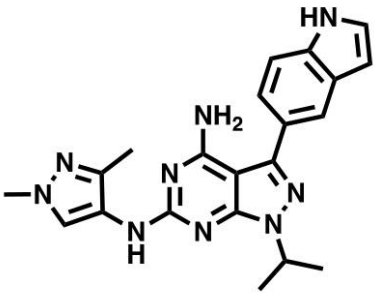
【化１１３】



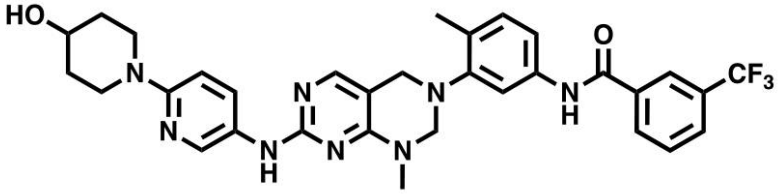
化合物 21d



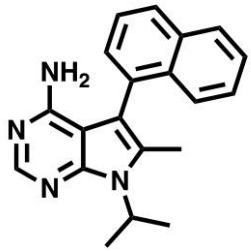
化合物 4f



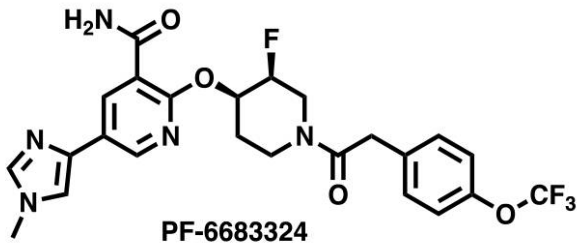
化合物 1



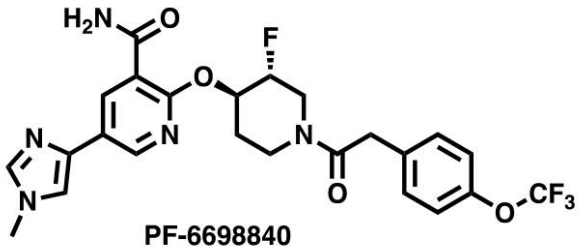
XMU-MP-2



化合物 3s



PF-6683324



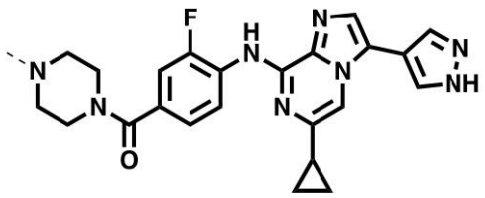
PF-6698840

【０１７０】

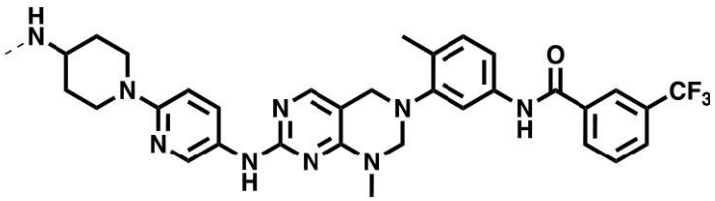
一部の態様において、ＰＴＫ６リガンドは、例えば、以下であり得る：

【０１７１】

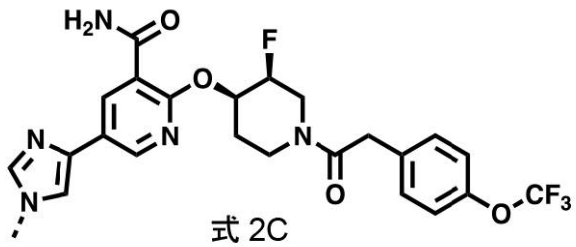
【化１１４】



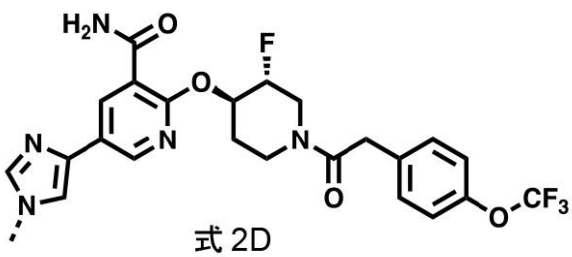
式 2A



式 2B



式 2C



式 2D

【０１７２】

ＰＴＫ６リガンドは、ＰＴＫ６および／またはＰＴＫ６突然変異体タンパク質に結合していてよい。

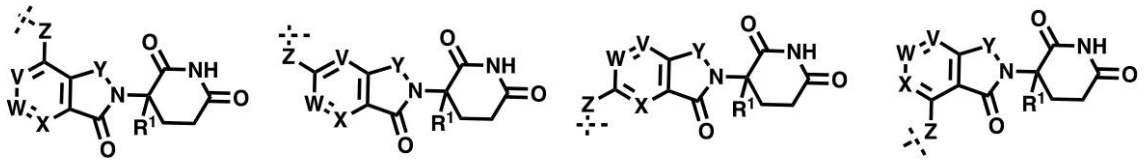
【０１７３】

分解／破壊タグ

分解／破壊タグ（ＥＬ）は、限定されないが、以下が挙げられる：

【０１７４】

【化１１５】



式 3A　式 3B　式 3C　式 3D

式中、

Ｖ、ＷおよびＸは、ＣＲ^{2}およびＮから独立して選択され；

Ｙは、ＣＯ、ＣＲ^{3}Ｒ^{4}およびＮ＝Ｎから選択され；

Ｚは、ヌル、ＣＯ、ＣＲ^{5}Ｒ^{6}、ＮＲ^{5}、Ｏ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキレン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルケニレン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキニレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから選択され；好ましくは、Ｚは、ヌル、ＣＨ$_{2}$、ＣＨ＝ＣＨ、Ｃ≡Ｃ、ＮＨおよびＯから選択され；

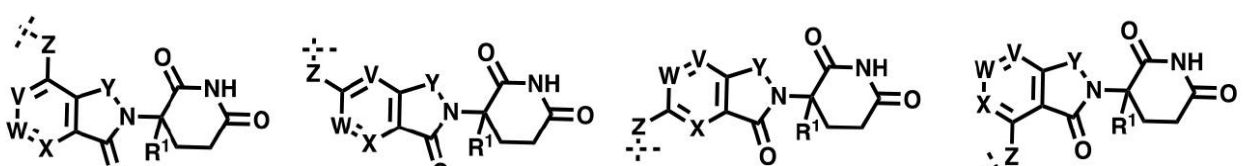
Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択により置換されている３員から６員のカルボシクリル、および任意選択により置換されている４員から６員のヘテロシクリルから独立して選択され；

Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択により置換されている３員から６員のカルボシクリル、および任意選択により置換されている４員から６員のヘテロシクリルから独立して選択されるか；またはＲ^{3}およびＲ^{4}は、それらが接続している原子と一緒に、３～６員のカルボシクリルもしくは４～６員のヘテロシクリルを形成し；

Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、ヌル、水素、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択により置換されている３員から６員のカルボシクリル、および任意選択により置換されている４員から６員のヘテロシクリルから独立して選択されるか；またはＲ^{5}およびＲ^{6}は、それらが接続している原子と一緒に、３～６員のカルボシクリルもしくは４～６員のヘテロシクリルを形成する。

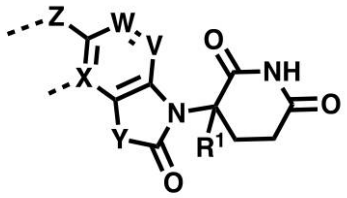
【０１７５】

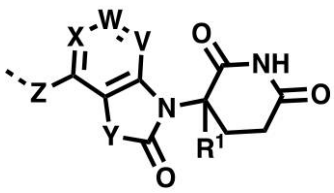
【化１１６】

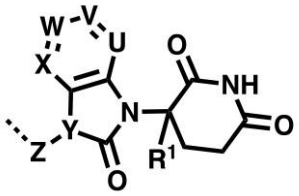


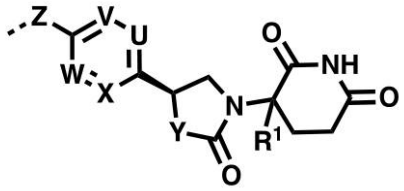
式 3A　式 3B　式 3C　式 3D

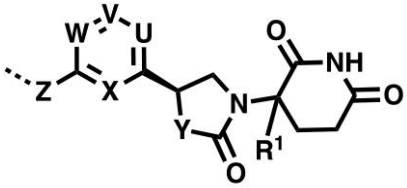
式中、
Ｖ、ＷおよびＸは、独立してＣＲ^{2}またはＮであり、
Ｙは、ＣＯまたはＣＨ$_{2}$であり、
Ｚは、ＣＨ$_{2}$、ＮＨまたはＯであり、
Ｒ^{1}は、水素、メチルまたはフルオロであり、
Ｒ^{2}は、水素、ハロゲンまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキルであり、
【０１７６】
【化１１７】


式 3E


式 3F


式 3G


式 3H

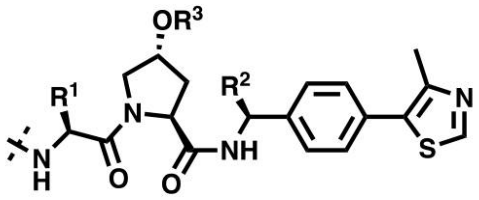

式 3I

式中、
Ｕ、Ｖ、ＷおよびＸは、ＣＲ^{2}およびＮから独立して選択され；
Ｙは、ＣＲ^{3}Ｒ^{4}、ＮＲ^{3}およびＯから選択され；好ましくは、Ｙは、ＣＨ$_{2}$、ＮＨ、ＮＣＨ$_{3}$およびＯから選択され；
Ｚは、ヌル、ＣＯ、ＣＲ^{5}Ｒ^{6}、ＮＲ^{5}、Ｏ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキレン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルケニレン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキニレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから選択され；好ましくは、Ｚは、ヌル、ＣＨ$_{2}$、ＣＨ＝ＣＨ、Ｃ≡Ｃ、ＮＨおよびＯから選択され；
Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択により置換されている３員から６員のカルボシクリル、および任意選択により置換されている４員から６員のヘテロシクリルから独立して選択され；
Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択により置換されている３員から６員のカルボシクリル、および任意選択により置換されている４員から６員のヘテロシクリルから独立して選択されるか；またはＲ^{3}およびＲ^{4}は、それらが接続している原子と一緒に、３～６員のカルボシクリルもしくは４～６員のヘテロシクリルを形成し；
Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、ヌル、水素、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択により置換されている３員から６員のカルボシクリル、および任意選択により置換されている４員から６員

のヘテロシクリルから独立して選択されるか；またはＲ^{5}およびＲ^{6}は、それらが接続している原子と一緒に、３～６員のカルボシクリルもしくは４～６員のヘテロシクリルを形成する。

【０１７７】

【化１１８】



式 4A

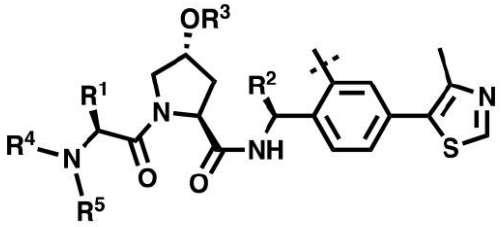
式中、

Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、独立して、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アミノアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキルアミノアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$シクロアルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{7}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルケニル、またはＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルキニルであり；

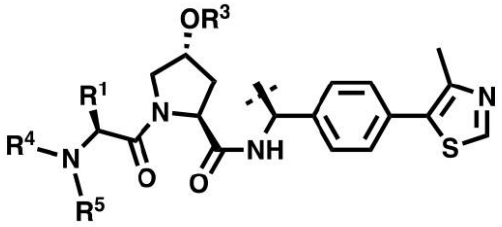
Ｒ^{3}は、H、$C(O)C_1$～C_8アルキル、$C(O)C_1$～C_8アルコキシアルキル、$C(O)C_1$～C_8ハロアルキル、$C(O)C_1$～C_8ヒドロキシアルキル、$C(O)C_1$～C_8アミノアルキル、$C(O)C_1$～C_8アルキルアミノアルキル、$C(O)C_3$～C_7シクロアルキル、$C(O)C_3$～C_7ヘテロシクリル、$C(O)C_2$～C_8アルケニル、$C(O)C_2$～C_8アルキニル、$C(O)OC_1$～C_8アルコキシアルキル、$C(O)OC_1$～C_8ハロアルキル、$C(O)OC_1$～C_8ヒドロキシアルキル、$C(O)OC_1$～C_8アミノアルキル、$C(O)OC_1$～C_8アルキルアミノアルキル、$C(O)OC_3$～C_7シクロアルキル、$C(O)OC_3$～C_7ヘテロシクリル、$C(O)OC_2$～C_8アルケニル、$C(O)OC_2$～C_8アルキニル、$C(O)NC_1$～C_8アルコキシアルキル、$C(O)NC_1$～C_8ハロアルキル、$C(O)NC_1$～C_8ヒドロキシアルキル、$C(O)NC_1$～C_8アミノアルキル、$C(O)NC_1$～C_8アルキルアミノアルキル、$C(O)NC_3$～C_7シクロアルキル、$C(O)NC_3$～C_7ヘテロシクリル、$C(O)NC_2$～C_8アルケニル、$C(O)NC_2$～C_8アルキニル、$P(O)(OH)_2$、$P(O)(OC_1$～C_8アルキル$)_2$、または$P(O)(OC_1$～C_8アリール$)_2$であり；

【０１７８】

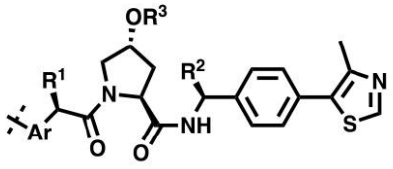
【化１１９】



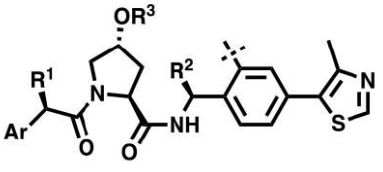
式 4B



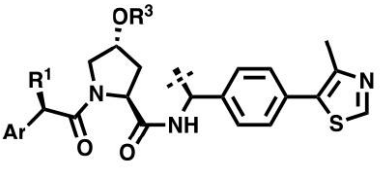
式 4C



式 4D



式 4E



式 4F

式中、

Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、水素、ハロゲン、ＯＨ、ＮＨ$_{2}$、ＣＮ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシＣ$_{1}$～Ｃ

$_8$アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アミノアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、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、任意選択により置換されている３～７員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、および任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニルから独立して選択され；（好ましくは、R^1は、イソ－プロピルまたはｔｅｒｔ－ブチルから選択され；R^2は、水素またはメチルから選択される）；

R^3は、水素、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_1～C_8アミノアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_3～C_7シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）（３～７員のヘテロシクリル）、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_1～C_8アミノアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_3～C_7シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）Ｏ（３～７員のヘテロシクリル）、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮＣ$_1$～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮＣ$_1$～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮＣ$_1$～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮＣ$_1$～C_8アミノアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮＣ$_1$～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮＣ$_3$～C_7シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）Ｎ（３～７員のヘテロシクリル）、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮＣ$_2$～C_8アルケニル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮＣ$_2$～C_8アルキニル、任意選択により置換されているＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$、任意選択により置換されているＰ（Ｏ）（ＯC_1～C_8アルキル）$_2$、および任意選択により置換されているＰ（Ｏ）（ＯC_1～C_8アリール）$_2$であり；

R^4およびR^5は、水素、ＣＯＲ^6、ＣＯ$_2$Ｒ^6、ＣＯＮＲ^{6}Ｒ^7、ＳＯＲ^6、ＳＯ$_2$Ｒ^6、ＳＯ$_2$ＮＲ^{6}Ｒ^7、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択により置換されている３～８員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され、ここで、

R^6およびR^7は、水素、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシ、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択により置換されている３～８員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、または

R^4およびR^5；R^6およびR^7は、それらが接続している原子と一緒に、４～８員のシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成し；

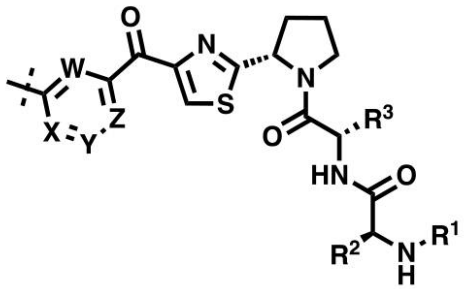
Ａｒは、アリールおよびヘテロアリールから選択され、これらの各々は、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、NO_2、OR^8、NR^8R^9、COR^8、CO_2R^8、$CONR^8R^9$、SOR^8、SO_2R^8、$SO_2NR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、$NR^8C(O)NR^9R^{10}$、NR^9SOR^{10}、$NR^9SO_2R^{10}$、任意選択により置換されているC_1～C_6アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_6アルコキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_6ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_6ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_6アルキルアミノC_1～C_6アルキル、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、任意選択により置換されている３～７員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_2～C_6アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_6アルキニル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているC_4～C_5ヘテロアリールから独立して選択される１個または複数の置換基で任意選択により置換されており、ここで、

R^8、R^9およびR^{10}は、ヌル、水素、任意選択により置換されているC_1～C_6アルキル、任意選択により置換されているC_2～C_6アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_6アルキニル、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、任意選択により置換されている３～７員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、または

R^8およびR^9；R^9およびR^{10}は、それらが接続している原子と一緒に、４～８員のシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成する。

【０１７９】

【化１２０】



式 5A

式中、

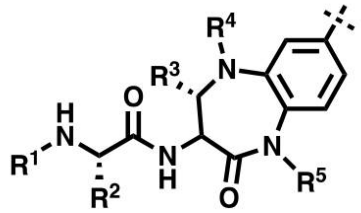
R^1、R^2、R^3およびR^4は、独立して、水素、C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシアルキル、C_1～C_8ハロアルキル、C_1～C_8ヒドロキシアルキル、C_3～C_7シクロアルキル、C_3～C_7ヘテロシクリル、C_2～C_8アルケニル、またはC_2～C_8アルキニルであり、

Ｖ、Ｗ、ＸおよびＺは、独立してCR^4またはＮである。

ならびに

【０１８０】

【化１２１】



式 5B

式中、

R^1、R^2およびR^3は、水素、ハロゲン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、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、任意選択により置換されている３～７員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、および任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニルから独立して選択され；

R^4およびR^5は、水素、COR^6、CO_2R^6、$CONR^6R^7$、SOR^6、SO_2R^6、$SO_2NR^6R^7$、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているアリール－C_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択により置換されている３～８員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され、ここで、

R^6およびR^7は、水素、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択により置換されている３～８員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、または

R^6およびR^7は、それらが接続している原子と一緒に、４～８員のシクロアルキルまたはヘテロシクリル環を形成する。

【０１８１】

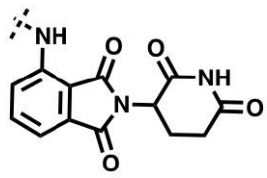
一部の態様において、分解／破壊タグは、例えば、ポマリドミド（Fischer et al., 2014）、サリドマイド（Fischer et al., 2014）、レナリドミド（Fischer et al., 2014）、ＶＨ０３２（Galdeano et al., 2014；Maniaci et al., 2017）、アダマンチン（Xie et al., 2014）、１－（（４，４，５，５，５－ペンタフルオロペンチル）スルフィニル）ノナン（E.Wakeling, 1995）、ヌトリン－３ａ（Vassilev et al., 2004）、ＲＧ７１１２（Vu et al., 2013）、ＲＧ７３３８、ＡＭＧ２３２（Sun et al., 2014）、ＡＡ－１１５（Aguilar et al., 2017）、ベスタチン（Hiroyuki Suda et al., 1976）、ＭＶ１（Varfolomeev et al., 2007）、ＬＣＬ１６１（Weisberg et al., 2010）、ＦＫ５０６（Liu et al., 1991）、ラパマイシン（Fan et al., 2017；Rodrik-Outmezguine et al., 2016）、および／またはその類似体であり得る。

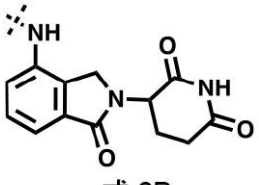
【０１８２】

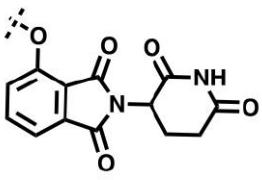
一部の態様において、分解／破壊タグは、例えば、以下の構造の１つであり得る：

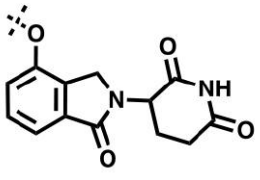
【０１８３】

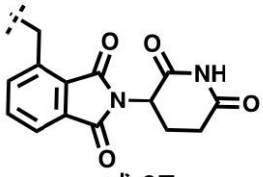
【化１２２】

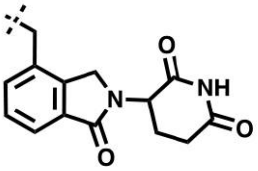

式 6A

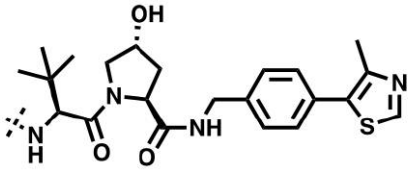

式 6B

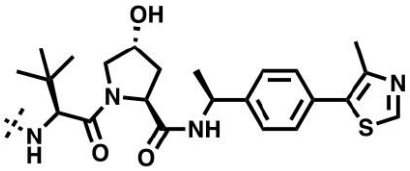

式 6C

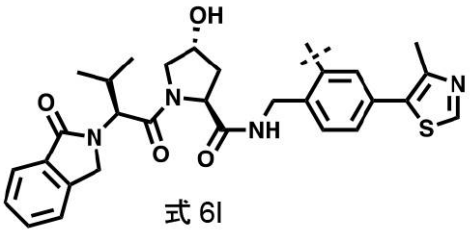

式 6D

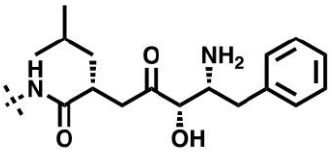

式 6E

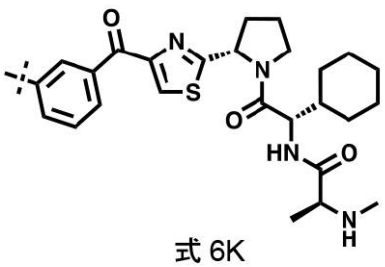

式 6F

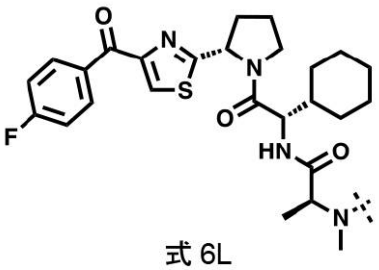

式 6G

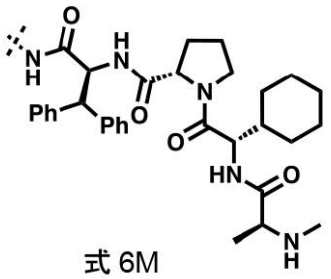

式 6H

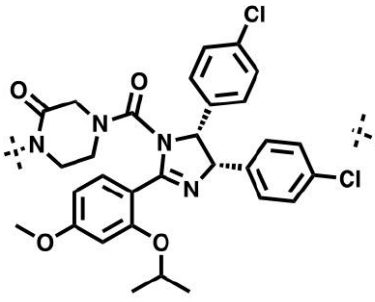

式 6I

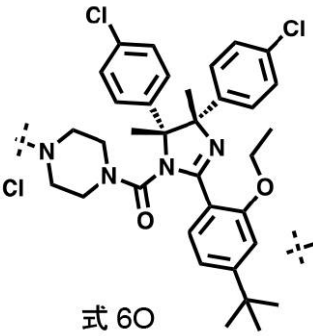

式 6J

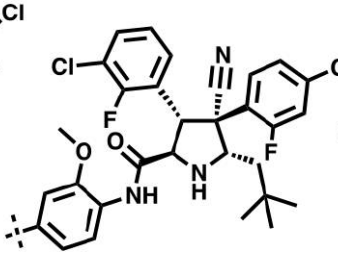

式 6K

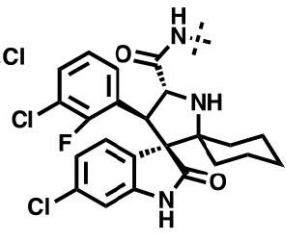

式 6L

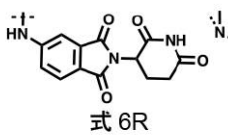

式 6M

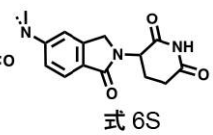

式 6N

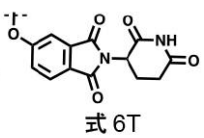

式 6O

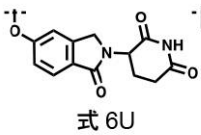

式 6P

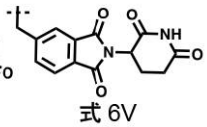

式 6Q

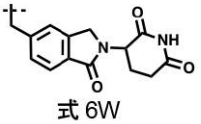

式 6R

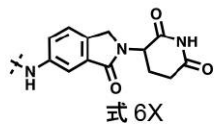

式 6S

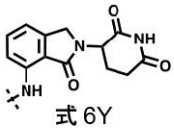

式 6T

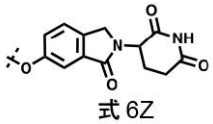

式 6U

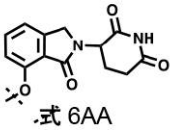

式 6V

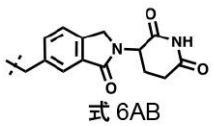

式 6W


式 6X

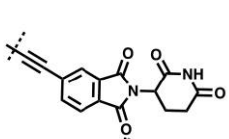

式 6Y

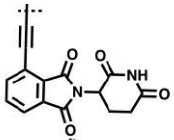

式 6Z


式 6AA

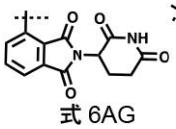

式 6AB

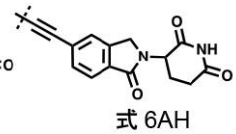

式 6AC

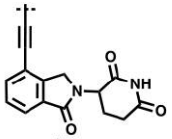

式 6AD

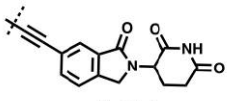

式 6AE

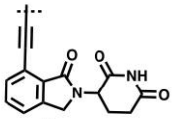

式 6AF

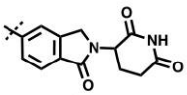

式 6AG

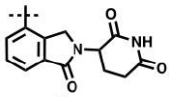

式 6AH

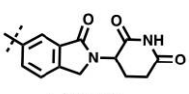

式 6AI

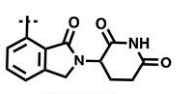

式 6AJ

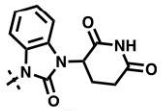

式 6AK

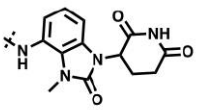

式 6AL

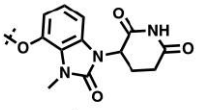

式 6AM

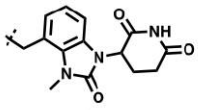

式 6AN

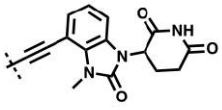

式 6AO

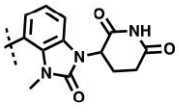

式 6AP

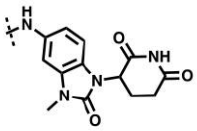

式 6AQ

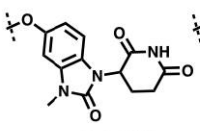

式 6AR

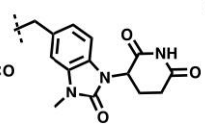

式 6AS

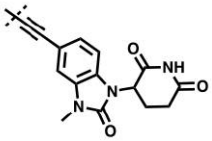

式 6AT

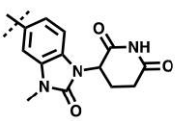

式 6AU

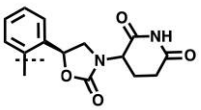

式 6AV

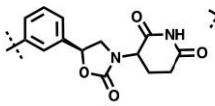

式 6AW

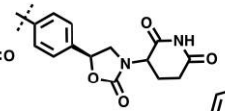

式 6AX

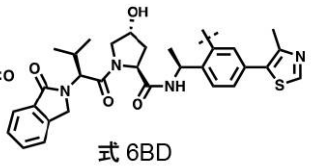

式 6AY

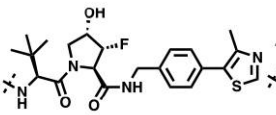

式 6AZ

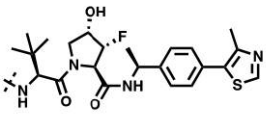

式 6BA

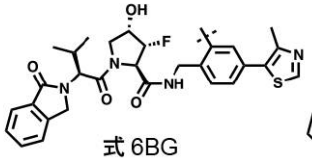

式 6BB

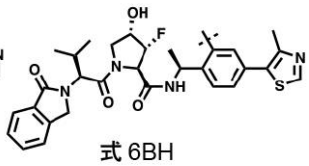

式 6BC

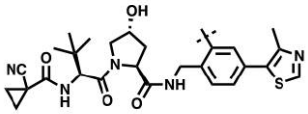

式 6BD

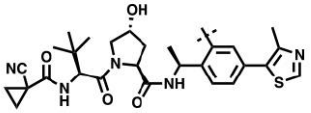

式 6BE

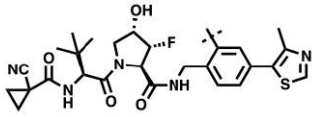

式 6BF

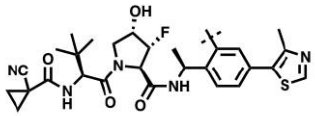

式 6BG

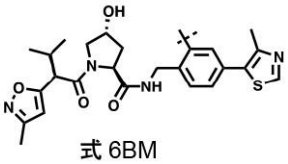

式 6BH

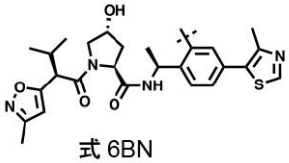

式 6BI

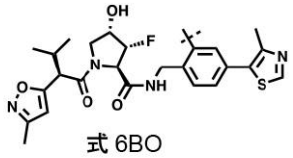

式 6BJ

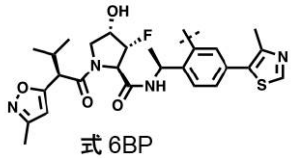

式 6BK

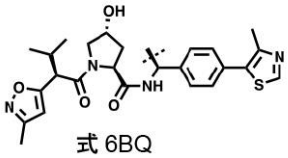

式 6BL


式 6BM

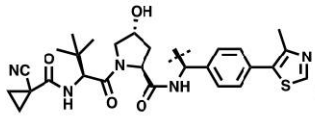

式 6BN

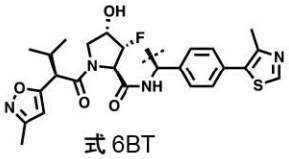

式 6BO

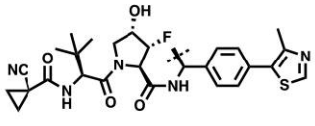

式 6BP


式 6BQ

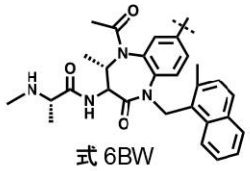

式 6BR

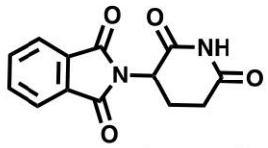

式 6BS

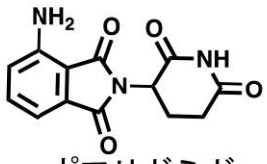

式 6BT

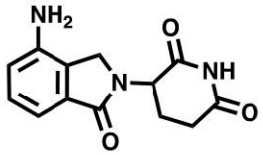

式 6BU

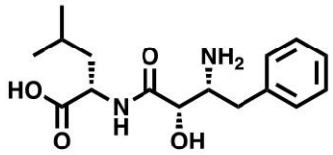

式 6BV

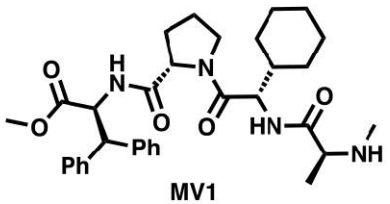

式 6BW

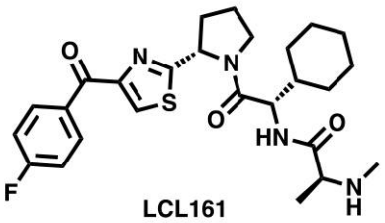

サリドマイド

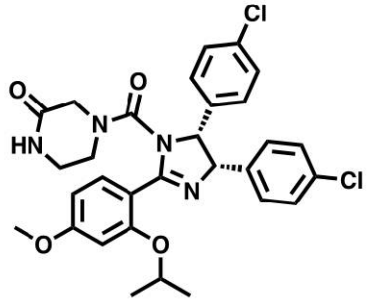

ポマリドミド

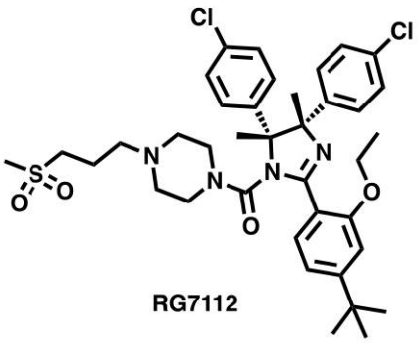

レナリドミド

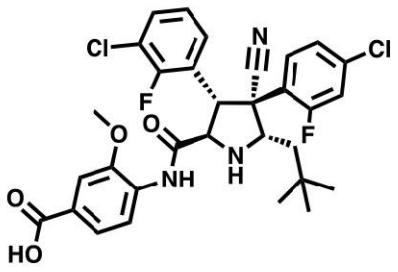

ベスタチン

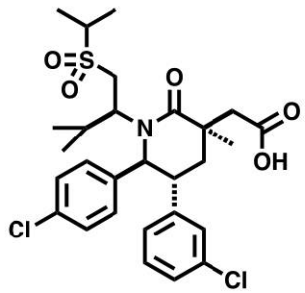

MV1

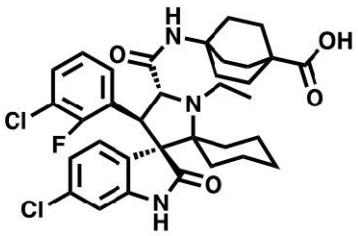

LCL161

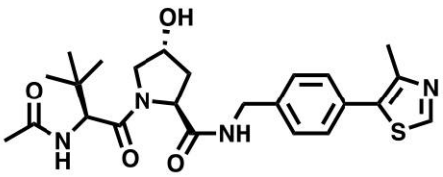

ヌトリン-3a

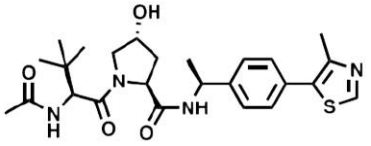

RG7112

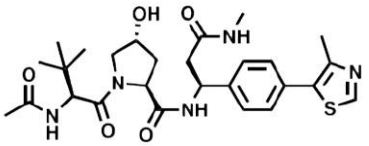

RG7338

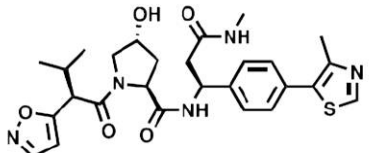

AMG232

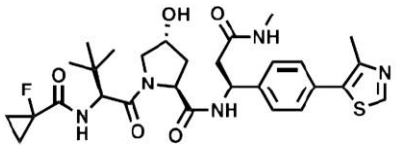

AA-115

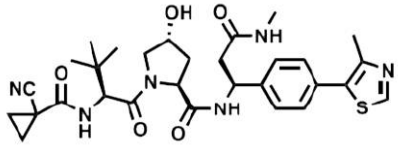

VH032


化合物Ｗ1

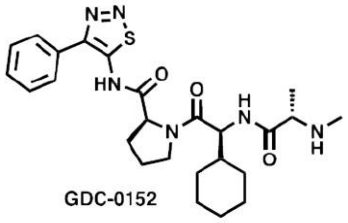

化合物Ｗ2

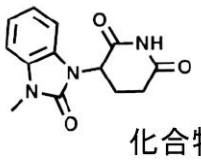

化合物Ｗ3

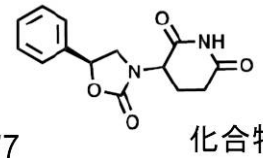

化合物Ｗ4


化合物Ｗ5


化合物Ｗ6


GDC-0152


化合物Ｗ7


化合物Ｗ8

【０１８４】

一部の態様において、分解／破壊タグは、ユビキチンリガーゼ（例えば、Ｅ３リガーゼ、例えばセレブロンＥ３リガーゼ、ＶＨＬ　Ｅ３リガーゼ、ＭＤＭ２リガーゼ、ＴＲＩＭ２１リガーゼ、ＴＲＩＭ２４リガーゼ、ＫＥＡＰ１リガーゼおよび／またはＩＡＰリガーゼ）に結合するものでもよいし、および／またはＰＴＫ６タンパク質ミスフォールディングをもたらす疎水基もしくはタグ基として機能するものでもよい。

【０１８５】

リンカー

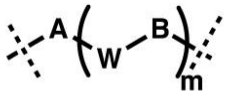
上に記載されている化合物の全てにおいて、ＰＴＫ６リガンドは、リンカーを介して分解／破壊タグにコンジュゲートされている。リンカーは、例えば、非環式または環式の飽和または不飽和の炭素、エチレングリコール、アミド、アミノ、エーテル、尿素、カルバメート、芳香族、複素芳香族、複素環式および／またはカルボニル含有基を、異なる長さで含むことができる。

【０１８６】

一部の態様において、リンカーは、以下の部分であり得る：

【０１８７】

【化１２３】



式７

式中、

Ａ、ＷおよびＢは、各出現で、ヌル、またはR’-R’’、R’COR’’、R’CO_2R’’、R’C(O)N(R^1)R’’、R’C(S)N(R^1)R’’、R’OR’’、R’OC(O)R’’、R’OC(O)OR’’、R’OCON(R^1)R’’、R’SR’’、R’SOR’’、R’SO_2R’’、R’SO_2N(R^1)R’’、R’N(R^1)R’’、R’NR^1COR’’、R’NR^1C(O)OR’’、R’NR^1CON(R^2)R’’、R’NR^1C(S)R’’、R’NR^1S(O)R’’、R’$NR^1S(O)_2$R’’、およびR’$NR^1S(O)_2$N(R^2)R’’、から選択される二価の部分から独立して選択され、ここで、

Ｒ’およびＲ”は、ヌル、任意選択により置換されているＲ^{r}－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル

）、または任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルを含む部分、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニレン、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

R^rは、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから選択され；

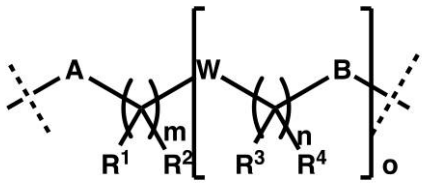
R^1およびR^2は、水素、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

R’およびR”、R^1およびR^2、R’およびR^1、R’およびR^2、R”およびR^1、R”およびR^2は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルまたは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

mは、０から１５である。

【０１８８】

【化１２４】



式7A

式中、

R^1、R^2、R^3およびR^4は、各出現で、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、

シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシ、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノ、および任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルコキシ、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリルアミノ、任意選択により置換されている４～８員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、または

R^1およびR^2、R^3およびR^4は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルもしくは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

Ａ、ＷおよびＢは、各出現で、ヌル、またはR'-R''、$R'COR''$、$R'CO_2R''$、$R'C(O)N(R^5)R''$、$R'C(S)N(R^5)R''$、$R'OR''$、$R'OC(O)R''$、$R'OC(O)OR''$、$R'OCONR^5R''$、$R'SR''$、$R'SOR''$、$R'SO_2R''$、$R'SO_2N(R^5)R''$、$R'N(R^5)R''$、$R'NR^5COR''$、$R'NR^5C(O)OR''$、$R'NR^5CON(R^6)R''$、$R'NR^5C(S)R''$、$R'NR^5S(O)R''$、$R'NR^5S(O)_2R''$、および$R'NR^5S(O)_2N(R^6)R''$、から選択される二価の部分から独立して選択され、ここで、

R'およびR''は、ヌル、任意選択により置換されているR^r－（C_1～C_8アルキル）、または任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルを含む部分、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニレン、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

R^rは、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから選択され；

R^5およびR^6は、水素、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C

$_8$ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

R’およびR”、R^5およびR^6、R’およびR^5、R’およびR^6、R”およびR^5、R”およびR^6は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルまたは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

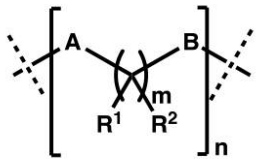
ｍは、０から１５であり；

ｎは、各出現で、０から１５であり；

ｏは、０から１５である。

【０１８９】

【化１２５】



式7B

式中、

R^1およびR^2は、各出現で、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ニトロ、および任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシ、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノ、C_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルコキシ、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリルアミノ、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、または

R^1およびR^2は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルもしくは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

AおよびBは、各出現で、ヌル、またはR’-R”、R’COR”、$R'CO_2R''$、$R'C(O)NR^3R''$、$R'C(S)NR^3R''$、R’OR”、$R'OC(O)R''$、$R'OC(O)OR''$、$R'OCON(R^3)R''$、R’SR”、R’SOR”、$R'SO_2R''$、$R'SO_2N(R^3)R''$、$R'N(R^3)R''$、$R'NR^3COR''$、$R'NR^3C(O)OR''$、$R'NR^3CON(R^4)R'$、$R'NR^3C(S)R''$、$R'NR^3S(O)R''$、$R'NR^3S(O)_2R''$、および$R'NR^3S(O)_2N(R^4)R''$、から選択される二価の部分から独立して選択され、ここで、

R’およびR”は、ヌル、任意選択により置換されているR^r－（C_1～C_8アルキル）、または任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルを含む部分、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニレン、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されて

いるC_1～C_8ハロアルキレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

R^rは、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから選択され；

R^3およびR^4は、水素、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

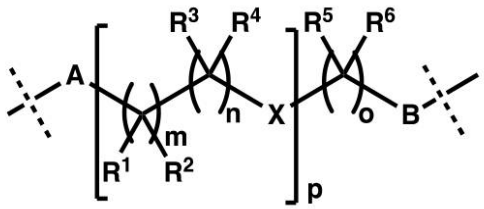
R’およびR”、R^3およびR^4、R’およびR^3、R’およびR^4、R”およびR^3、R”およびR^4は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルまたは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

ｍは、各出現で、０から１５であり；

ｎは、０から１５である。

【０１９０】

【化１２６】



式 7C

式中、

Ｘは、Ｏ、ＮＨおよびＮR^7から選択され；

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は、各出現で、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシ、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノ、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルコキシ

、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

ＡおよびＢは、ヌル、またはR’-R’’、R’COR’’、R’CO_2R’’、R’C(O)N(R^8)R’’、R’C(S)N(R^8)R’’、R’OR’’、R’OC(O)R’’、R’OC(O)OR’’、R’OCON(R^8)R’’、R’SR’’、R’SOR’’、R’SO_2R’’、R’SO_2N(R^8)R’’、R’N(R^8)R’’、R’NR^8COR’’、R’NR^8C(O)OR’’、R’NR^8CON(R^9)R’’、R’NR^8C(S)R’’、R’NR^8S(O)R’’、R’NR^8S($O)_2$R’’、およびR’NR^8S($O)_2$N(R^9)R’’、から選択される二価の部分から独立して選択され、ここで、

Ｒ’およびＲ”は、ヌル、任意選択により置換されているR^r－（C_1～C_8アルキル）、または任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルを含む部分、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニレン、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

R^rは、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから選択され；

R^7、R^8およびR^9は、水素、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

Ｒ’およびＲ”、R^8およびR^9、Ｒ’およびR^8、Ｒ’およびR^9、Ｒ”およびR^8、Ｒ”およびR^9は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルまたは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

ｍは、各出現で、０から１５であり；

ｎは、各出現で、０から１５であり；

ｏは、０から１５であり；

ｐは、０から１５である。

【０１９１】

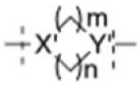
式７、７Ａ、７Ｂおよび７Ｃの一部の態様において、リンカー部分は、３員から１３員の環、３員から１３員の縮合環、３員から１３員の架橋環、および３員から１３員のスピロ環からなる群から選択される環を含む。

【０１９２】

式７、７Ａ、７Ｂおよび７Ｃの一部の態様において、リンカー部分は、式Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４およびＣ５からなる群から選択される環を含む：

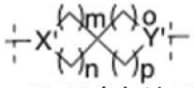
【０１９３】

【化１２７】



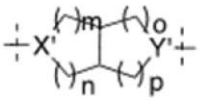
X'=N または CH
Y'=N または CH
m = 0–5
n = 0–5

式 C1,



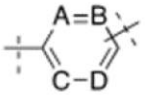
X'=N または CH
Y'=N または CH
m = 0–5
n = 0–5
0 = 0–5
p = 0–5

式 C2,



X'=N または CH
Y'=N または CH
m = 0–5
n = 0–5
0 = 0–5
p = 0–5

式 C3,



A=CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),または N
B=CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),または N
C=CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),または N
D=CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),または N

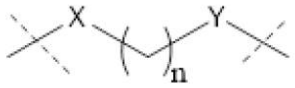
式 C4,および



A=C,CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),N,NH,N($C_{1\sim3}$アルキル),O,S
B=C,CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),N,NH,N($C_{1\sim3}$アルキル),O,S
C=C,CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),N,NH,N($C_{1\sim3}$アルキル),O,S
D=C,CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),N,NH,N($C_{1\sim3}$アルキル),O,S
E=C,CH,C(C1～3 アルキル),N,NH,N(C1～3 アルキル),O,S

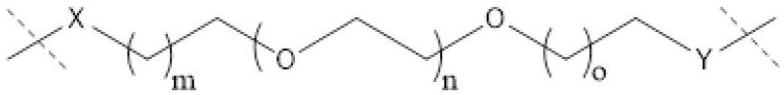
式 C5

【０１９４】
一部の態様において、リンカーは、その上、以下の部分であり得る：
【０１９５】
【化１２８】



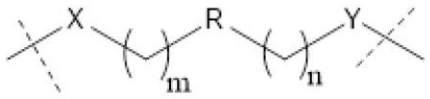
式Ａ

式中、Ｘは、Ｃ＝ＯまたはＣＨ$_2$であり、
Ｙは、Ｃ＝ＯまたはＣＨ$_2$であり、
ｎは、０～１５である；
【０１９６】
【化１２９】



式Ｂ

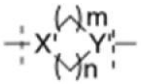
式中、Ｘは、Ｃ＝ＯまたはＣＨ$_2$であり、
Ｙは、Ｃ＝ＯまたはＣＨ$_2$であり、
ｍは、０～１５であり、
ｎは、０～６であり、
ｏは、０～１５である；あるいは
【０１９７】
【化１３０】



式Ｃ

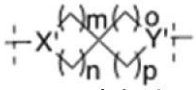
式中、
Ｘは、Ｃ＝ＯまたはＣＨ$_2$であり、
Ｙは、Ｃ＝ＯまたはＣＨ$_2$であり、
Ｒは、－ＣＨ$_2$－、－ＣＦ$_2$－、－ＣＨ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、－Ｃ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）＝Ｃ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、－Ｃ＝Ｃ－、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、３～１３員の環、３～１３員の縮合環、３～１３員の架橋環および／または３～１３員のスピロ環であり、
ｍは、０～１５であり、
ｎは、０～１５である。
【０１９８】
式Ｃの一部の態様において、Ｒは、３～１３員の環、３～１３員の縮合環、３～１３員の架橋環、および／または３～１３員のスピロ環であり、これらの１つまたは複数は、１個または複数のヘテロ原子を含有することができる。
【０１９９】
式Ｃの一部の態様において、Ｒは、以下の構造を有する：
【０２００】

【化１３１】



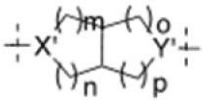
X'=N または CH
Y'=N または CH
m = 0–5
n = 0–5

式 C1,



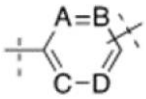
X'=N または CH
Y'=N または CH
m = 0–5
n = 0–5
0 = 0–5
p = 0–5

式 C2,



X'=N または CH
Y'=N または CH
m = 0–5
n = 0–5
0 = 0–5
p = 0–5

式 C3,



A=CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),または N
B=CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),または N
C=CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),または N
D=CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),または N

式 C4,または



A=C,CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),N,NH,N($C_{1\sim3}$アルキル),O,S
B=C,CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),N,NH,N($C_{1\sim3}$アルキル),O,S
C=C,CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),N,NH,N($C_{1\sim3}$アルキル),O,S
D=C,CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),N,NH,N($C_{1\sim3}$アルキル),O,S
E=C,CH,C(C1～3 アルキル),N,NH,N(C1～3 アルキル),O,S

式 C5

【０２０１】

一部の態様において、二価化合物は、下記の表１において同定されている通りの、以下の化合物から選択される化合物である：ＹＸ３９－８６、ＹＸ３９－８９、ＹＸ３９－９０、ＹＸ３９－９１、ＹＸ３９－９２、ＹＸ３９－９３、ＹＸ３９－９４、ＹＸ３９－９６、ＹＸ３９－９７、ＹＸ３９－９８、ＹＸ３９－９９、ＹＸ３９－１００、ＹＸ３９－１０１、ＹＸ３９－１０２、ＹＸ３９－１０３、ＹＸ３９－１０４、ＹＸ３９－１０５、ＹＸ３９－１０６、ＹＸ３９－１０７、ＹＸ３９－１２７、ＹＸ３９－１２８、ＹＸ３９－１２９、ＹＸ４４－１５８、ＹＸ４４－１７２、ＹＸ４４－１８４、ＹＸ４９－７－２、ＹＸ４９－８、ＹＸ４９－９、ＹＸ４９－１０、ＹＸ４９－１１、ＹＸ４９－２４、Ｙ

Ｘ４９－９９、ＹＸ４９－１００、ＹＸ４９－１０１、ＹＸ４９－１０２、ＹＸ５９－１２２、ＹＸ６９－５、ＹＸ６９－１５７、ＹＸ６９－１５８、ＹＸ６９－１５９、ＹＸ６９－１８２、ＹＸ６９－１８３、ＹＸ６９－１８４、ＹＸ７９－３、ＹＸ７９－４、ＹＸ７９－５、ＹＸ７９－６、ＹＸ７９－１０、ＹＸ７９－１１、ＹＸ７９－１２、ＹＸ７９－１３、ＹＸ７９－１４、ＹＸ７９－１５、ＹＸ７９－１６、ＹＸ７９－１７、ＹＸ７９－１８、ＹＸ７９－１９、ＹＸ７９－２０、ＹＸ７９－２１、ＹＸ７９－２２、ＹＸ７９－２３、ＹＸ７９－２４、ＹＸ７９－２５、ＹＸ７９－２９、ＹＸ７９－３０、ＹＸ７９－３４、ＹＸ７９－３５、ＹＸ７９－３６、ＹＸ７９－３７、ＹＸ７９－３８、ＹＸ７９－３９、ＹＸ７９－４０、ＹＸ７９－４１、ＹＸ７９－４２、ＹＸ７９－４３、ＹＸ７９－５６、ＹＸ７９－５７、ＹＸ７９－５８、ＹＸ７９－５９、ＹＸ７９－６０、ＹＸ７９－６１、ＹＸ７９－６２、ＹＸ７９－６３、ＹＸ７９－６４、ＹＸ７９－６５、ＹＸ７９－６６、ＹＸ７９－６７、ＹＸ７９－６８、ＹＸ７９－６９、ＹＸ７９－７０、ＹＸ７９－８６、ＹＸ７９－８７、ＹＸ７９－８８、ＹＸ７９－８９、ＹＸ７９－９０、ＹＸ７９－９１、ＹＸ７９－９２、ＹＸ７９－９３、ＹＸ７９－９４、ＹＸ７９－９５、ＹＸ７９－９６７、ＹＸ７９－９７、ＹＸ７９－１３１、ＹＸ７９－１３２、ＹＸ７９－１３３、ＹＸ７９－１３４、ＹＸ７９－１３５、ＹＸ７９－１３６、ＹＸ７９－１３７、ＹＸ７９－１３８、ＹＸ７９－１３９、ＹＸ７９－１４０、ＹＸ７９－１４１、ＹＸ７９－１４２、ＹＸ７９－１４３、ＹＸ７９－１４４、ＹＸ７９－１４５、ＹＸ７９－１４６、ＹＸ７９－１４７、ＹＸ７９－１４８、ＹＸ７９－１４９、ＹＸ７９－１５０、ＹＸ７９－１５１、ＹＸ７９－１５２、ＹＸ７９－１５３、ＹＸ７９－１５４、ＹＸ７９－１５５、ＹＸ７９－１５６、ＹＸ７９－１５７、ＹＸ７９－１５８、ＹＸ７９－１５９、ＹＸ７９－１６０、ＹＸ７９－１６１、ＹＸ７９－１６２、ＹＸ７９－１６４、ＹＸ７９－１６５、ＪＨ０７７－２９、ＪＨ０７７－３０、ＪＨ０７７－３１、ＪＨ０７７－３２、ＪＨ０７７－３３、ＪＨ０７７－３４、ＪＨ０７７－３５、ＪＨ０７７－３５、ＪＨ０７７－３６、ＪＨ０７７－３７、ＪＨ０７７－３８、ＪＨ０７７－３９、ＪＨ０７７－４０、ＪＨ０７７－４１、ＪＨ０７７－４７、ＪＨ０７７－４８、ＪＨ０７７－４９、ＪＨ０７７－５１、ＪＨ０７７－５２、ＪＨ０７７－５３、ＪＨ０７７－５４、ＪＨ０７７－５５、ＪＨ０７７－５６、ＪＨ０７７－５７、ＪＨ０７７－５８、ＪＨ０７７－６５、ＪＨ０７７－６６、ＪＨ０７７－６７、ＪＨ０７７－６８、ＪＨ０７７－６９、ＪＨ０７７－７０、ＪＨ０７７－７１、ＪＨ０７７－７２、ＪＨ０７７－７３、ＪＨ０７７－７４、ＪＨ０７７－７５、ＪＨ０７７－７６、ＪＨ０７７－７６、ＪＨ０７７－７７、ＪＨ０７７－７８、ＪＨ０７７－７９、ＪＨ０７７－８０、ＪＨ０７７－８１、ＪＨ０７７－８２、ＪＨ０７７－８３、ＪＨ０７７－８４、ＪＨ０７７－８５、ＪＨ０７７－８６、ＪＨ０７７－８７、ＪＨ０７７－８８、ＪＨ０７７－８９、ＪＨ０７７－９０、ＪＨ０７７－９１、ＪＨ０７７－９２、ＪＨ０７７－９３、実施例１９０～２８０、またはその類似体。

【０２０２】

一部の態様において、この開示は、ＰＴＫ６媒介がんを処置する方法を提供し、該方法は、リンカーを介して分解／破壊タグにコンジュゲートされているＰＴＫ６リガンドを含めた１種または複数の二価化合物を、それを必要とする対象に投与することを含む。ＰＴＫ６媒介がんは、（異常な）ＰＴＫ６活性化に起因するがんであってよい。ＰＴＫ６媒介がんは、同じ種および組織型の野生型組織と比べて、ＰＴＫ６発現の上昇を有することがある。ＰＴＫ６媒介疾患の非限定的な例としては、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、結腸がん、膵臓がん、膀胱がん、肝臓がんおよび子宮頸がんが挙げられる。

【０２０３】

ＰＴＫ６媒介がんは、再発がんであってよい。ＰＴＫ６媒介がんは、異なる治療による１つまたは複数の前処置（前治療）に難治性であってよい。

【０２０４】

上に記載されている方法のいずれかにおいて、二価化合物は、ＹＸ３９－８６、ＹＸ３９－８９、ＹＸ３９－９０、ＹＸ３９－９１、ＹＸ３９－９２、ＹＸ３９－９３、ＹＸ３９－９４、ＹＸ３９－９６、ＹＸ３９－９７、ＹＸ３９－９８、ＹＸ３９－９９、ＹＸ３

９－１００、ＹＸ３９－１０１、ＹＸ３９－１０２、ＹＸ３９－１０３、ＹＸ３９－１０４、ＹＸ３９－１０５、ＹＸ３９－１０６、ＹＸ３９－１０７、ＹＸ３９－１２７、ＹＸ３９－１２８、ＹＸ３９－１２９、ＹＸ４４－１５８、ＹＸ４４－１７２、ＹＸ４４－１８４、ＹＸ４９－７－２、ＹＸ４９－８、ＹＸ４９－９、ＹＸ４９－１０、ＹＸ４９－１１、ＹＸ４９－２４、ＹＸ４９－９９、ＹＸ４９－１００、ＹＸ４９－１０１、ＹＸ４９－１０２、ＹＸ５９－１２２、ＹＸ６９－５、ＹＸ６９－１５７、ＹＸ６９－１５８、ＹＸ６９－１５９、ＹＸ６９－１８２、ＹＸ６９－１８３、ＹＸ６９－１８４、ＹＸ７９－３、ＹＸ７９－４、ＹＸ７９－５、ＹＸ７９－６、ＹＸ７９－１０、ＹＸ７９－１１、ＹＸ７９－１２、ＹＸ７９－１３、ＹＸ７９－１４、ＹＸ７９－１５、ＹＸ７９－１６、ＹＸ７９－１７、ＹＸ７９－１８、ＹＸ７９－１９、ＹＸ７９－２０、ＹＸ７９－２１、ＹＸ７９－２２、ＹＸ７９－２３、ＹＸ７９－２４、ＹＸ７９－２５、ＹＸ７９－２９、ＹＸ７９－３０、ＹＸ７９－３４、ＹＸ７９－３５、ＹＸ７９－３６、ＹＸ７９－３７、ＹＸ７９－３８、ＹＸ７９－３９、ＹＸ７９－４０、ＹＸ７９－４１、ＹＸ７９－４２、ＹＸ７９－４３、ＹＸ７９－５６、ＹＸ７９－５７、ＹＸ７９－５８、ＹＸ７９－５９、ＹＸ７９－６０、ＹＸ７９－６１、ＹＸ７９－６２、ＹＸ７９－６３、ＹＸ７９－６４、ＹＸ７９－６５、ＹＸ７９－６６、ＹＸ７９－６７、ＹＸ７９－６８、ＹＸ７９－６９、ＹＸ７９－７０、ＹＸ７９－８６、ＹＸ７９－８７、ＹＸ７９－８８、ＹＸ７９－８９、ＹＸ７９－９０、ＹＸ７９－９１、ＹＸ７９－９２、ＹＸ７９－９３、ＹＸ７９－９４、ＹＸ７９－９５、ＹＸ７９－９６７、ＹＸ７９－９７、ＹＸ７９－１３１、ＹＸ７９－１３２、ＹＸ７９－１３３、ＹＸ７９－１３４、ＹＸ７９－１３５、ＹＸ７９－１３６、ＹＸ７９－１３７、ＹＸ７９－１３８、ＹＸ７９－１３９、ＹＸ７９－１４０、ＹＸ７９－１４１、ＹＸ７９－１４２、ＹＸ７９－１４３、ＹＸ７９－１４４、ＹＸ７９－１４５、ＹＸ７９－１４６、ＹＸ７９－１４７、ＹＸ７９－１４８、ＹＸ７９－１４９、ＹＸ７９－１５０、ＹＸ７９－１５１、ＹＸ７９－１５２、ＹＸ７９－１５３、ＹＸ７９－１５４、ＹＸ７９－１５５、ＹＸ７９－１５６、ＹＸ７９－１５７、ＹＸ７９－１５８、ＹＸ７９－１５９、ＹＸ７９－１６０、ＹＸ７９－１６１、ＹＸ７９－１６２、ＹＸ７９－１６４、ＹＸ７９－１６５、ＪＨ０７７－２９、ＪＨ０７７－３０、ＪＨ０７７－３１、ＪＨ０７７－３２、ＪＨ０７７－３３、ＪＨ０７７－３４、ＪＨ０７７－３５、ＪＨ０７７－３５、ＪＨ０７７－３６、ＪＨ０７７－３７、ＪＨ０７７－３８、ＪＨ０７７－３９、ＪＨ０７７－４０、ＪＨ０７７－４１、ＪＨ０７７－４７、ＪＨ０７７－４８、ＪＨ０７７－４９、ＪＨ０７７－５１、ＪＨ０７７－５２、ＪＨ０７７－５３、ＪＨ０７７－５４、ＪＨ０７７－５５、ＪＨ０７７－５６、ＪＨ０７７－５７、ＪＨ０７７－５８、ＪＨ０７７－６５、ＪＨ０７７－６６、ＪＨ０７７－６７、ＪＨ０７７－６８、ＪＨ０７７－６９、ＪＨ０７７－７０、ＪＨ０７７－７１、ＪＨ０７７－７２、ＪＨ０７７－７３、ＪＨ０７７－７４、ＪＨ０７７－７５、ＪＨ０７７－７６、ＪＨ０７７－７６、ＪＨ０７７－７７、ＪＨ０７７－７８、ＪＨ０７７－７９、ＪＨ０７７－８０、ＪＨ０７７－８１、ＪＨ０７７－８２、ＪＨ０７７－８３、ＪＨ０７７－８４、ＪＨ０７７－８５、ＪＨ０７７－８６、ＪＨ０７７－８７、ＪＨ０７７－８８、ＪＨ０７７－８９、ＪＨ０７７－９０、ＪＨ０７７－９１、ＪＨ０７７－９２、ＪＨ０７７－９３、実施例１９０～２８０、またはその類似体であり得る。

【０２０５】

本明細書に記載されている方法の一部の態様において、二価化合物は、例えば、経口的に、非経口的に、皮内に、皮下に、局所的におよび／または直腸的に投与することができる。

【０２０６】

上に記載されている方法のいずれも、がんを処置するための１つまたは複数の追加の治療的レジメンで対象を処置することをさらに含むことができる。がんを処置するための１つまたは複数の追加の治療的レジメンは、例えば、外科手術、化学療法、放射線治療、ホルモン治療または免疫療法の１つまたは複数であってよい。

【０２０７】

この開示は、追加的に、ＰＴＫ６の分解／破壊を媒介する二価化合物を同定するための方法を提供し、該方法は、リンカーを介して分解／破壊タグにコンジュゲートされているＰＴＫ６リガンドを含めたヘテロ二官能性試験化合物を提供すること、ヘテロ二官能性試験化合物を、ユビキチンリガーゼおよびＰＴＫ６を含めた細胞（例えば、ＰＴＫ６媒介がん細胞などのがん細胞）と接触させることを含む。

【０２０８】

本明細書で使用される場合、「約」および「およそ」という用語は、所与の値または状態のプラスまたはマイナス１０％内、好ましくは前記値または状態のプラスまたはマイナス５％内であるとして定義されている。「二価」および「二官能性」という用語は、本明細書において相互交換可能に使用される。別段に定義されていない限り、本明細書において使用されている全ての技術的および化学的用語は、この発明が属する当業者によって共通して理解されるのと同じ意味を有する。方法および材料は、本明細書において、本発明における使用のために記載されており；当技術分野において知られている他の適当な方法および材料も使用することができる。該材料、方法および例は、例示のみであり、限定していると意図されない。本明細書において記述されている全ての公報、特許出願、特許、配列、データベースエントリーおよび他の参照は、参照によりそれら全体で組み込まれる。矛盾する場合には、定義を含めて本明細書が優先する。

【０２０９】

本発明の他の特色および利点は、以下の詳細な記載および図からならびに請求項から明らかである。

【図面の簡単な説明】

【０２１０】

【図１】ＫＭＰｌｏｔ．ｃｏｍを使用する分析に基づく、高いＰＴＫ６転写物発現の予後有意性を示すカプラン・マイヤー曲線を示す図である。ＰＴＫ６のより高い発現は、卵巣がん、段階２／３を有する患者について、より不十分な生存と関連する。

【図２】乳がん細胞におけるＰＴＫ６タンパク質レベルを低減することに対する例証的な化合物の効果を示す図である。三重陰性ＭＤＡ－ＭＢ２３１細胞は、２４時間の間５００ｎＭ、２ｕＭまたは２．５ｕＭの試験化合物で処置し、溶解した。タンパク質は、ＳＤＳ／ＰＡＧＥによって分解し、ＰＴＫ６（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ、Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）またはＧＡＰＤＨ負荷対照（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）に対する抗体で免疫ブロットした。

【図３】乳がん細胞におけるＰＴＫ６タンパク質レベルを低減することに対する例証的な化合物の効果を示す図である。三重陰性ＭＤＡ－ＭＢ２３１細胞は、２４時間の間５００ｎＭ、２ｕＭまたは２．５ｕＭの試験化合物で処置し、溶解した。タンパク質は、ＳＤＳ／ＰＡＧＥによって分解し、ＰＴＫ６（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ、Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）またはＧＡＰＤＨ負荷対照（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）に対する抗体で免疫ブロットした。

【図４】乳がん細胞におけるＰＴＫ６タンパク質レベルを低減することに対する例証的な化合物の効果を示す図である。三重陰性ＭＤＡ－ＭＢ２３１細胞は、２４時間の間５００ｎＭ、２ｕＭまたは２．５ｕＭの試験化合物で処置し、溶解した。タンパク質は、ＳＤＳ／ＰＡＧＥによって分解し、ＰＴＫ６（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ、Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）またはＧＡＰＤＨ負荷対照（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）に対する抗体で免疫ブロットした。

【図５】乳がん細胞におけるＰＴＫ６タンパク質レベルを低減することに対する例証的な化合物の効果を示す図である。三重陰性ＭＤＡ－ＭＢ２３１細胞は、２４時間の間５００ｎＭ、２ｕＭまたは２．５ｕＭの試験化合物で処置し、溶解した。タンパク質は、ＳＤＳ／ＰＡＧＥによって分解し、ＰＴＫ６（Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ、Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）またはＧＡＰＤＨ負荷対照（Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）に対する抗体で免疫ブロットした。

【図６】図６Ａ：ＰＴＫ６分解剤は３Ｄ培養において生存能を抑制するが、キナーゼ活性

阻害剤は抑制しないことを示す図である。ＭＤＡ－ＭＢ２３１三重陰性乳がん細胞は、３Ｄマトリゲル培養中に播種され（４×１０＾３細胞／ウェル）、表示ＰＴＫ６分解剤、陰性対照化合物またはＰＴＫ６キナーゼ活性阻害剤を用いて１ｕＭで５日間処置し、化合物を３日後に培養中に再送給した。生存能は、３Ｄ　Ｃｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を使用して判定された。図６Ｂ:ＰＴＫ６分解剤、陰性対照化合物またはＰＴＫ６キナーゼ活性阻害剤で処置された細胞におけるＰＴＫ６の発現が、１ｕＭの化合物を有する単層培養における２４時間の処置後に判定されたことを示す図である。細胞は溶解され、タンパク質は分解され、抗ＰＴＫ６抗体（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）でプローブされた。

【図７】図７Ａ：ＰＴＫ６分解剤処置がＥＲ＋乳がん細胞の成長を抑制することを示す図である。ＥＲ＋乳がん細胞（ＭＣＦ－７）は、表示濃度の上位候補分解剤、陰性対照化合物またはＰＴＫ６キナーゼ活性阻害剤で２４時間の間処置され、溶解され、タンパク質は、ＳＤＳ－ＰＡＧＥによって分解された。ＰＴＫ６発現は、ウエスタン分析によって調べられた。図７Ｂ：ＭＣＦ－７細胞が３Ｄマトリゲル培養中に播種され、表示ＰＴＫ６分解剤またはＰＴＫ６キナーゼ阻害剤で４日間処置されたことを示す図である。生存能は、３－Ｄ　Ｃｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を使用して定量化された。

【図８】ＰＴＫ６分解剤での処置は化学療法耐性卵巣がん細胞（ＣＰ７０）の生存能を抑制するが、キナーゼ活性阻害剤では抑制しないことを示す図である。細胞は、３Ｄマトリゲル培養中に播種され、化合物（２ｕＭ）で６日間処置された。生存能は、３Ｄ　Ｃｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　ｇｌｏアッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を使用して判定された。

【図９】ＰＴＫ６分解剤は、プロテアソーム依存方式でＰＴＫ６発現を抑制することを示す図である。ＭＤＡ－ＭＢ２３１細胞（左）またはＯＶ２００８細胞（右）は、ＤＭＳＯまたはＭＧ－１３２（１０ｕＭ）で２時間の間予備処置され、次いで、追加の４時間の間ＤＭＳＯまたはＰＴＫ６分解剤を用いて表示濃度で処置された。

【図１０】ＰＴＫ６キナーゼ活性阻害剤予備処置が、ＰＴＫ６発現のＰＴＫ６分解剤依存性抑制を防止することを示す図である。単層培養におけるＭＤＡ－ＭＢ２３１細胞は、ＤＭＳＯまたはＰＴＫ６キナーゼ活性阻害剤（５ｕＭ）で予備処置され、次いで、追加の２４時間の間ＰＴＫ６分解剤、ＹＸ３９－１０５で処置された。細胞は溶解され、ＰＴＫ６の発現はウエスタン分析によって判定された。

【図１１】ＰＴＫ６分解剤は、内分泌治療耐性ＥＲ＋乳がん細胞（ＭＣＦ／ＥＤＲ）におけるＰＴＫ６発現を抑制することを示す図である。単層培養におけるＭＣＦ７ＥＤＲ細胞は、ＰＴＫ６分解剤を用いて２４時間の間表示濃度で処置された。細胞は溶解され、ＰＴＫ６の発現が判定された。

【図１２】図１２Ａ：ＰＴＫ６分解剤は、３Ｄ培養における生存能を抑制するが、キナーゼ活性阻害剤は抑制しないことを示す図である。ＰＴＫ６分解剤、陰性対照化合物またはＰＴＫ６キナーゼ活性阻害剤で処置された細胞におけるＰＴＫ６の発現は、１ｕＭの化合物を有する単層培養における２４時間の処置後に判定された。細胞は溶解され、タンパク質は分解され、抗ＰＴＫ６抗体（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）でプローブされた。図１２Ｂ：ＭＤＡ－ＭＢ２３１三重陰性乳がん細胞は、３Ｄマトリゲル培養中に播種され（４×１０＾３細胞／ウェル）、表示されているＰＴＫ６分解剤、陰性対照化合物またはＰＴＫ６キナーゼ活性阻害剤を用いて１ｕＭで６日間処置され、化合物を３日後に培養中に再送給した。生存能が、３Ｄ　Ｃｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を使用して判定されたことを示す図である。

【図１３】ＰＴＫ６分解剤が、ＰＴＫ６発現を抑制することを示す図である。ＭＤＡ－ＭＢ２３１細胞は、化合物（５００ｎＭまたは１ｕＭ）で２４時間の間、単層培養において処置された。細胞は溶解され、溶解物は抗ＰＴＫ６抗体でプローブされた。

【発明を実施するための形態】

【０２１１】

本開示は、ＰＴＫ６および／またはＰＴＫ６突然変異体を分解する新規なヘテロ二官能性小分子が、ＰＴＫ６媒介疾患、特に乳がん、卵巣がん、前立腺がん、結腸がん、膵臓が

ん、膀胱がん、肝臓がんおよび子宮頸がんの処置において有用であるという発見に部分的に基づく。

【０２１２】

二官能性小分子によって誘発された標的タンパク質の選択的な分解／破壊のための功を奏する戦略は、Ｅ３ユビキチンリガーゼを動員すること、および疎水性タグを用いてタンパク質ミスフォールディングを模倣することを含む（Buckley and Crews, 2014）。二官能性分子は、３つの部分：Ｅ３ユビキチンリガーゼを結合する１つのＥ３バインダー部分；興味対象のタンパク質標的を結合する１つの標的化タンパク質バインダー部分；ならびにＥ３バインダーおよび標的化タンパク質バインダー部分を接続するリンカー部分を有する（Buckley and Crews, 2014）。誘発された近接は、標的の選択的ユビキチン化、続いて、プロテアソームでのそれの分解に至る。高い親和性小分子Ｅ３リガーゼリガンドのいくつかの型が同定／開発された。それらは、（１）カリン－ＲＩＮＧユビキチンリガーゼ（ＣＲＬ）複合体の構成成分であるセレブロン（ＣＲＢＮまたはＣＲＬ４ＣＲＢＮ）を結合するサリドマイドおよびポマリドミドなどの免疫変調薬（ＩＭｉＤ）（Bondeson et al., 2015；Chamberlain et al., 2014；Fischer et al., 2014；Ito et al., 2010；Winter et al., 2015）；（２）別のＣＲＬ複合体の構成成分であるフォン・ヒッペル－リンダウタンパク質（ＶＨＬまたはＣＲＬ２ＶＨＬ）を結合する、ヒドロキシプロリン含有リガンドであるＶＨＬ－１（Bondeson et al., 2015；Buckley et al., 2012a；Buckley et al., 2012b；Galdeano et al., 2014；Zengerle et al., 2015）；（３）ＣＲＬ３複合体の構成成分であるＫＥＡＰ１に選択的に結合する化合物７（Davies et al., 2016）；（４）ヘテロ二量体ＲＩＮＧ　Ｅ３リガーゼであるＭＤＭ２を選択的に結合するＡＭＧ２３２（Sun et al., 2014）；ならびに（５）ホモ二量体ＲＩＮＧ　Ｅ３リガーゼであるＩＡＰを選択的に結合するＬＣＬ１６１（Ohoka et al., 2017；Okuhira et al., 2011；Shibata et al., 2017）を含む。該技術は、いくつかのタンパク質標的の分解に適用したが（Bondeson et al., 2015；Buckley et al., 2015；Lai et al., 2016；Lu et al., 2015；Winter et al., 2015；Zengerle et al., 2015）、ＰＴＫ６またはＰＴＫ６突然変異体タンパク質の分解には適用しなかった。加えて、嵩高いおよび疎水性のアダマンチル基を利用する疎水性タグ付け手法が、プロテアソームによる標的タンパク質の分解に至るタンパク質ミスフォールディングを模倣するために開発された（Buckley and Crews, 2014）。この手法は、偽キナーゼＨｅｒ３の選択的分解に適用したが（Xie et al., 2014）、ＰＴＫ６またはＰＴＫ６突然変異体タンパク質の分解には適用しなかった。

【０２１３】

以下の実施例において考察されている通り、この開示は、新規なＰＴＫ６分解剤／破壊剤の具体例を提供し、ＰＴＫ６機能を阻害／破壊すること、ＰＴＫ６タンパク質レベルを低減すること、およびがん細胞増殖を阻害することにおける例証的な分解剤／破壊剤の効果を検査する。結果は、これらの新規な小分子が、ヒト疾患、殊に乳がん、卵巣がん、前立腺がん、結腸がん、膵臓がん、膀胱がん、肝臓がんおよび子宮頸がんを処置することにおいて有益であり得ることを示す。

【０２１４】

化合物２１ｄ（Zeng et al., 2011）、化合物４ｆ（Mahmoud et al., 2014）、化合物１（Yamamoto, 2016）、ＸＭＵ－ＭＰ－２（Jiang et al., 2017）、および化合物３ｓ（Cardenas et al., 2018）など、多数の選択的小分子ＰＴＫ６キナーゼ阻害剤が報告されている。

【０２１５】

ＰＴＫ６を標的化する現在利用可能な小分子は、ＰＴＫ６のキナーゼ活性の阻害に焦点を合わせる。本開示において、異なる手法がとられることで：ＰＴＫ６のキナーゼ活性だけでなく、それのタンパク質レベルも直接的におよび選択的に標的化する化合物を開発する。タンパク質分解を誘発するための戦略は、Ｅ３ユビキチンリガーゼを動員すること、疎水性タグを用いてタンパク質ミスフォールディングを模倣すること、およびシャペロンを阻害することを含む。例えば、サリドマイド－ＪＱ１二価化合物は、セレブロンＥ３リ

ガーゼを奪い、高度に選択的なＢＥＴタンパク質分解をインビトロおよびインビボで誘発するとともにマウスにおいて白血病進行における遅延の実証をもたらすために使用されてきた（Winter et al., 2015）。同様に、ＢＥＴタンパク質分解は、その上、別のＥ３リガーゼ、ＶＨＬを介して誘発されている（Zengerle et al., 2015）。Ｈｅｒ３の部分的分解は、アダマンタン修飾化合物を使用して誘発されている（Xie et al., 2014）。二価の小分子化合物の使用に基づくこうした手法は、遺伝子ノックアウトまたはｓｈＲＮＡ（低分子ヘアピン型ＲＮＡ）ノックダウンなどの技法と比較して、インビトロおよびインビボでタンパク質レベルのより柔軟な調節を可能にする。遺伝子ノックアウトまたはｓｈＲＮＡノックダウンと異なり、小分子手法は、関連小分子の投与の濃度および頻度を変動することを介して疾患モデルにおける用量および時間依存性を研究するための機会をさらに提供する。

【０２１６】

この開示は、本明細書において図示されている構造および名付けられている化合物の全ての立体異性体、幾何異性体、互変異性体および同位体を含む。この開示は、その上、本明細書に記載されている化合物を、それらがどのように調製されるか、例えば、合成的に、生物学的プロセス（例えば、代謝または酵素変換）を介して、またはその組合せにかかわらず含む。

【０２１７】

この開示は、本明細書において図示されている構造および名付けられている化合物の薬学的に許容される塩を含む。

【０２１８】

本明細書において表されている化合物の１個または複数の構成要素原子は、天然または非天然存在度にて原子の同位体で置き換えまたは置換することができる。一部の実施形態において、化合物は、少なくとも１個の重水素原子を含む。一部の実施形態において、化合物は、２個以上の重水素原子を含む。一部の実施形態において、化合物は、１～２個、１～３個、１～４個、１～５個または１～６個の重水素原子を含む。一部の実施形態において、化合物における水素原子の全ては、重水素原子によって置き換えまたは置換することができる。一部の実施形態において、化合物は、少なくとも１個のフッ素原子を含む。一部の実施形態において、化合物は、２個以上のフッ素原子を含む。一部の実施形態において、化合物は、１～２個、１～３個、１～４個、１～５個または１～６個のフッ素原子を含む。一部の実施形態において、化合物における水素原子の全ては、フッ素原子によって置き換えまたは置換することができる。

【０２１９】

分解剤

一部の態様において、本開示は、分解タグにコンジュゲートされているＰＴＫ６リガンド（または標的化用部分）を含む、本明細書において分解剤とも称される二価化合物を提供する。分解タグへのＰＴＫ６リガンドの連結は、直接的またはリンカーを介して間接的であってよい。

【０２２０】

本明細書で使用される場合、「タンパク質チロシンキナーゼ６リガンド」、「乳房腫瘍キナーゼリガンド」、「ＰＴＫ６リガンド」、「Ｂｒｋリガンド」または「ＰＴＫ６標的化用部分」という用語は、広域に解釈されるべきであり、ＰＴＫ６と関連するまたはそれに結合する小分子から大きなタンパク質までを範囲とする多種多様な分子を包含する。ＰＴＫ６リガンドまたは標的化用部分は、例えば、小分子化合物（即ち、約１．５キロダルトン（ｋＤａ）未満の分子量の分子）、ペプチドもしくはポリペプチド、核酸もしくはオリゴヌクレオチド、炭水化物、例えばオリゴ糖類、またはその抗体もしくは断片であってよい。

【０２２１】

ＰＴＫ６リガンドまたは標的化用部分は、ＰＴＫ６のキナーゼ活性を阻害できるＰＴＫ６キナーゼ阻害剤（例えば、化合物２１ｄ（Zeng et al., 2011）、化合物４ｆ（Mahmoud

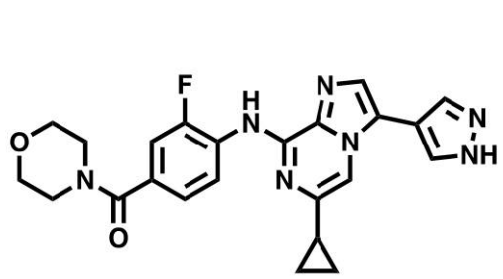
et al., 2014）、化合物１（Yamamoto, 2016）、ＸＭＵ－ＭＰ－２（Jiang et al., 2017）、および化合物３ｓ（Cardenas et al., 2018）、ならびにその類似体）であってよい。本明細書で使用される場合、「ＰＴＫ６キナーゼ阻害剤」は、生理的、化学的または酵素的な作用または機能を抑制する、遅らせる、またはそうでなければその阻害を引き起こすとともに少なくとも５％の結合の減少を引き起こす薬剤を指す。阻害剤は、その上または代わりに、遺伝子またはタンパク質の発現、転写または翻訳を防止または低減する薬物、化合物または薬剤を指すことができる。阻害剤は、例えば、別のタンパク質または受容体に結合することまたはそれを活性化／不活性化することによって、タンパク質の機能を低減または防止することができる。

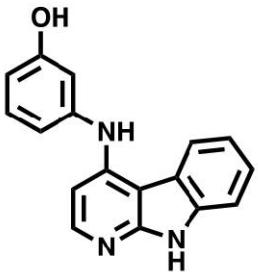
【０２２２】

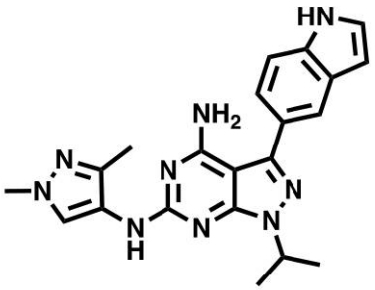
例証的なＰＴＫ６リガンドとしては、以下に限定されないが、下記にリストされている化合物が挙げられる：

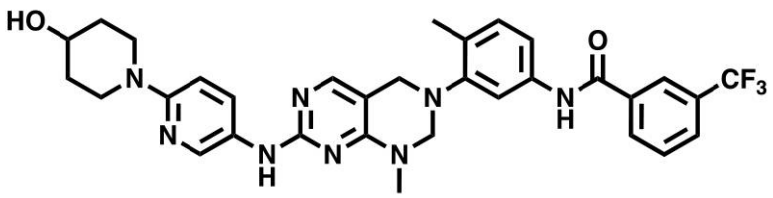
【０２２３】

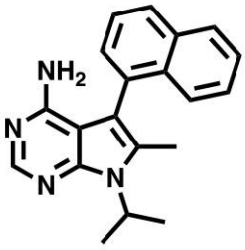
【化１３２】

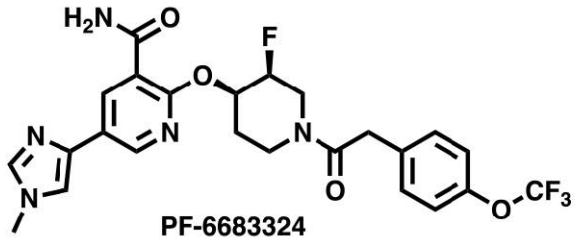

化合物 21d

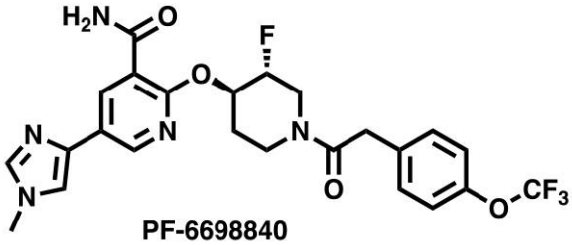

化合物 4f

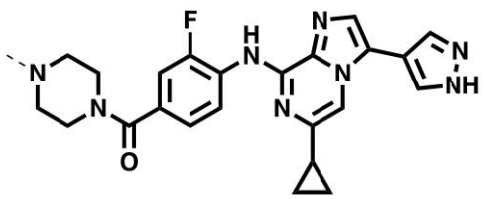

化合物１

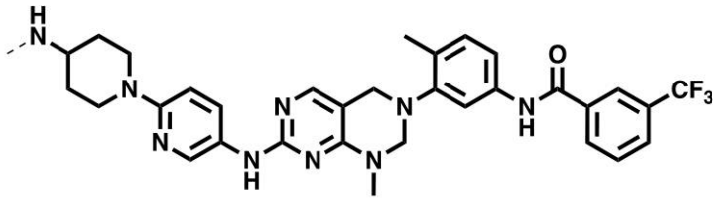

XMU-MP-2

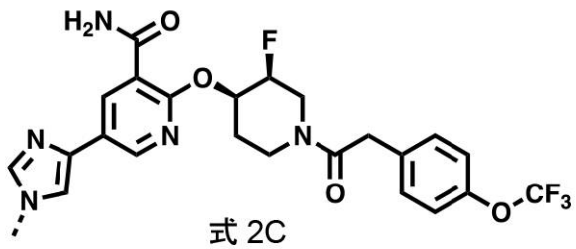

化合物 3s

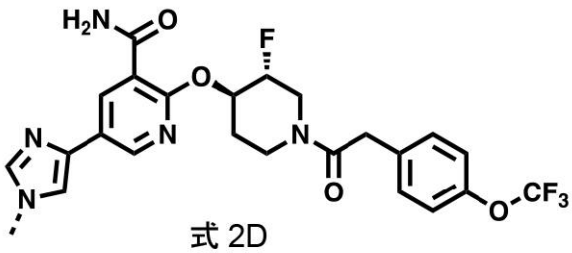

PF-6683324


PF-6698840


式 2A


式 2B


式 2C


式 2D

【０２２４】

本明細書で使用される場合、「分解／破壊タグ」という用語は、対応するユビキチン化機構のＰＴＫ６への動員のためにユビキチンリガーゼと関連するもしくはそれに結合する、またはＰＴＫ６タンパク質ミスフォールディング、およびプロテアソームでの後続の分解、もしくは機能の喪失を誘発する化合物を指す。

【０２２５】

一部の態様において、本開示の分解／破壊タグは、例えば、ポマリドミド（Fischer et al., 2014）、サリドマイド（Fischer et al., 2014）、レナリドミド（Fischer et al., 2014）、ＶＨＯ３２（Galdeano et al., 2014；Maniaci et al., 2017）、アダマンチ

ン（Xie et al., 2014）、１－（（４，４，５，５，５－ペンタフルオロペンチル）スルフィニル）ノナン（E.Wakeling, 1995）、ヌトリン－３ａ（Vassilev et al., 2004）、ＲＧ７１１２（Vu et al., 2013）、ＲＧ７３３８、ＡＭＧ２３２（Sun et al., 2014）、ＡＡ－１１５（Aguilar et al., 2017）、ベスタチン（Hiroyuki Suda et al., 1976）、ＭＶ１（Varfolomeev et al., 2007）、ＬＣＬ１６１（Weisberg et al., 2010）、ＦＫ５０６（Liu et al., 1991）ラパマイシン（Fan et al., 2017；Rodrik-Outmezguine et al., 2016）、および／またはその類似体を含む。

【０２２６】

本明細書で使用される場合、「リンカー」は、２つの別々の実体を互いに結合する結合、分子または分子の基である。リンカーは、２つの実体の最適なスペーシングを提供する。「リンカー」という用語は、一部の態様において、ＰＴＫ６リガンドを分解／破壊タグに架橋する任意の薬剤または分子を指す。当業者は、本開示の分解剤の機能に必要でないＰＴＫ６リガンドまたは分解／破壊タグ上の部位が、リンカーを付着させるための理想的な部位であるが、ただし、リンカーが、一旦本開示のコンジュゲートに付着されると、ＰＴＫ６リガンドの機能、即ち、ＰＴＫ６を結合するというそれの能力、または分解／破壊タグの機能、即ち、ユビキチンリガーゼを動員するというそれの能力に干渉しないという条件であることを認識している。

【０２２７】

二価化合物のリンカーの長さが調整されることで、破壊剤／分解剤の分子量を最小化し、ＰＴＫ６リガンドまたは標的化用部分とユビキチンリガーゼとの衝突を回避する、または同時に疎水性タグによってＰＴＫ６ミスフォールディングを誘発することができる。

【０２２８】

一部の態様において、本開示の分解／破壊タグは、例えば、ポマリドミド（Fischer et al., 2014）、サリドマイド（Fischer et al., 2014）、レナリドミド（Fischer et al., 2014）、ＶＨＯ３２（Galdeano et al., 2014；Maniaci et al., 2017）、アダマンチン（Xie et al., 2014）、１－（（４，４，５，５，５－ペンタフルオロペンチル）スルフィニル）ノナン（E.Wakeling, 1995）、ヌトリン－３ａ（Vassilev et al., 2004）、ＲＧ７１１２（Vu et al., 2013）、ＲＧ７３３８、ＡＭＧ２３２（Sun et al., 2014）、ＡＡ－１１５（Aguilar et al., 2017）、ベスタチン（Hiroyuki Suda et al., 1976）、ＭＶ１（Varfolomeev et al., 2007）、ＬＣＬ１６１（Weisberg et al., 2010）、ＦＫ５０６（Liu et al., 1991）ラパマイシン（Fan et al., 2017；Rodrik-Outmezguine et al., 2016）、およびその類似体を含む。分解／破壊タグは、有効な二価化合物を発生させるために異なる型および長さのリンカーを用いてＰＴＫ６リガンドまたは標的化用部分（例えば、化合物２１ｄ（Zeng et al., 2011）、化合物４ｆ（Mahmoud et al., 2014）、化合物１（Yamamoto, 2016）、ＸＭＵ－ＭＰ－２（Jiang et al., 2017）、および化合物３ｓ（Cardenas et al., 2018）、ならびにその類似体）の構造における興味対象の各部分に付着することができる。特に、分子のいずれかの部分にポマリドミドまたはＶＨＬ－１を付着させることで、セレブロンＥ３リガーゼまたはＶＨＬ　Ｅ３リガーゼをＰＴＫ６に動員することができる。

【０２２９】

本明細書において開示されている二価化合物は、ＷＴ（野生型）細胞（即ち、ＰＴＫ６媒介疾患細胞を死滅させるまたはその成長を阻害できるが、その上、ＷＴ細胞を溶解するまたはその成長を阻害するという能力が相対的に低いＰＴＫ６分解剤／破壊剤）と比較してＰＴＫ６媒介疾患細胞に選択的に影響することができ、１種または複数のＷＴ細胞、例えば、ＰＴＫ６媒介疾患細胞と同じ種および組織型のＷＴ細胞についてのそれのGI_{50}よりも１．５倍超低い、２倍超低い、２．５倍超低い、３倍超低い、４倍超低い、５倍超低い、６倍超低い、７倍超低い、８倍超低い、９倍超低い、１０倍超低い、１５倍超低い、または２０倍超低い、１種または複数のＰＴＫ６媒介疾患細胞についてのGI_{50}を有する。

【０２３０】

追加の二価化合物（即ち、ＰＴＫ６分解剤／破壊剤）は、本明細書において開示されている原理および方法を使用して開発することができる。例えば、他のリンカー、分解／破壊タグ、およびＰＴＫ６結合／阻害部分は（化合物２１ｄ（Zeng et al., 2011）、化合物４ｆ（Mahmoud et al., 2014）、化合物１（Yamamoto, 2016）、ＸＭＵ－ＭＰ－２（Jiang et al., 2017）、および化合物３ｓ（Cardenas et al., 2018）、ならびにその類似体に限定されない）、合成および試験することができる。

【０２３１】

一部の態様において、ＰＴＫ６分解剤／破壊剤は、下記に示されている通りの「ＰＩ－リンカー－ＥＬ」という形態を有する：

【０２３２】

【化１３３】



式中、ＰＩ（「興味対象のタンパク質」、即ち、分解されるべきタンパク質に対するリガンド）は、ＰＴＫ６リガンド（例えば、ＰＴＫ６キナーゼ阻害剤）を含み、ＥＬ（例えば、Ｅ３リガーゼに対するリガンド）は、分解／破壊タグ（例えば、Ｅ３リガーゼリガンド）を含む。例証的なＰＴＫ６リガンド（ＰＩ）、例証的な分解／破壊タグ（ＥＬ）、および例証的なリンカー（リンカー）は、下記に例示されている：

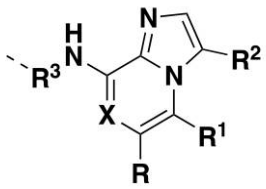
【０２３３】

ＰＴＫ６リガンド

ＰＴＫ６リガンドとしては、限定されないが、以下が挙げられる：

【０２３４】

【化１３４】



式１

式中、

Ｒは、Ｈ、ハロ、または非置換もしくは任意選択により置換されている$Ｃ_{1～8}$アルキル、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{8}$ハロアルキル、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{8}$ヒドロキシアルキル、$Ｃ_{3}$～$Ｃ_{10}$シクロアルキル、$Ｃ_{3}$～$Ｃ_{10}$ヘテロシクリル、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{8}$アルキレン$ＯＲ^{4}$、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{8}$アルキレン$ＳＲ^{5}$、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{8}$アルキレン$ＮＲ^{6}Ｒ^{7}$、$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{8}$アルケニル、$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{8}$アルキニル、$ＯＲ^{4}$、$ＳＲ^{5}$、$ＮＲ^{6}Ｒ^{7}$から選択され、

$Ｒ^{1}$は、Ｈ、$Ｃ_{1～8}$アルキル、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{8}$ヒドロキシアルキル、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{8}$アルコキシアルキル、$Ｃ_{3}$～$Ｃ_{10}$シクロアルキル、$Ｃ_{3}$～$Ｃ_{10}$ヘテロシクリル、$ＯＲ^{8}$、$ＳＲ^{9}$、$ＮＲ^{10}Ｒ^{11}$から選択され、

$Ｒ^{2}$は、$Ｃ_{6}$～$Ｃ_{10}$アリールまたは$Ｃ_{5}$～$Ｃ_{10}$ヘテロアリールから選択される。$Ｒ^{2}$は、非置換であるか、またはハロ、＝Ｏ、＝Ｓ、ＣＮ、$ＮＯ_{2}$、$Ｃ_{1～8}$アルキル、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{8}$ハロアルキル、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{8}$ヒドロキシアルキル、$Ｃ_{3}$～$Ｃ_{10}$シクロアルキル、$Ｃ_{3}$～$Ｃ_{10}$ヘテロシクリル、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{8}$アルキレン$ＯＲ^{12}$、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{8}$アルキレン$ＳＲ^{13}$、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{8}$アルキレン$ＮＲ^{14}Ｒ^{15}$、$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{8}$アルケニル、$Ｃ_{2}$～$Ｃ_{8}$アルキニル、$ＯＲ^{12}$、$ＳＲ^{13}$、$ＮＲ^{14}Ｒ^{15}$から選択される基の１個もしくは複数で任意選択により置換されており、

$Ｒ^{3}$は、$Ｃ_{6}$～$Ｃ_{10}$アリールまたは$Ｃ_{5}$～$Ｃ_{10}$ヘテロアリールから選択される。$Ｒ^{3}$

は、非置換であるか、またはC_1～C_8アルキル、C_1～C_8ハロアルキル、C_1～C_8ヒドロキシアルキル、C_1～C_8アルコキシアルキル、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_3～C_{10}ヘテロシクリル、C_2～C_8アルケニル、C_2～C_8アルキニル、ハロ、CN、NO_2、＝O、＝S、R^{16}、OR^{16}、SR^{17}、SO_2R^{18}、$NR^{19}R^{20}$、C（O）R^{16}、C（O）OR^{16}、C（S）OR^{16}、C（O）$NR^{19}R^{20}$、C（S）$NR^{19}R^{20}$、NR^{19}C（O）R^{16}、NR^{19}C（O）OR^{16}、NR^{19}S（O）R^{16}、NR^{19}S（O）OR^{16}、S（O）R^{16}、S（O）OR^{16}、およびS（O）$ONR^{19}R^{20}$から選択される基の１個もしくは複数で置換されており、

R^4、R^5、R^6、R^7、R^8、R^9、R^{10}、R^{11}、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}は、H、C_1～C_8アルキル、C_1～C_8ハロアルキル、C_1～C_8ヒドロキシアルキル、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_3～C_{10}ヘテロシクリル、C（O）C_1～C_8アルキル、C（O）C_1～C_8ハロアルキル、C（O）C_1～C_8ヒドロキシアルキル、C（O）C_3～C_{10}シクロアルキルおよびC（O）C_3～C_{10}ヘテロシクリルから独立して選択されるか、または

R^6およびR^7；R^{10}およびR^{11}；R^{14}およびR^{15}は、それらが接続している窒素原子と一緒に、独立して、３～１０員のヘテロシクリル環を形成することができ、

R^{16}、R^{17}およびR^{18}は、H、C_1～C_8アルキル、C_1～C_8ハロアルキル、C_1～C_8アルコキシアルキル、C_1～C_8ヒドロキシアルキル、C_3～C_8シクロアルキル、C_3～C_7ヘテロシクロアルキル、C_6～C_{10}アリール、C_5～C_{10}ヘテロアリール、C（O）C_1～C_8アルキル、C（O）C_1～C_8ハロアルキル、C（O）C_1～C_8ヒドロキシアルキル、C（O）C_1～C_8アルコキシアルキル、C（O）C_3～C_{10}シクロアルキル、C（O）C_3～C_{10}ヘテロシクリル、C（O）C_6～C_{10}アリール、C（O）C_5～C_{10}ヘテロアリール、C_1～C_8アルキレンC_3～C_{10}シクロアルキル、C_1～C_8アルキレンC_3～C_{10}ヘテロシクロアルキル、C_1～C_8アルキレンC_6～C_{10}アリール、C_1～C_8アルキレン、またはC_5～C_{10}ヘテロアリールから独立して選択され、

R^{19}およびR^{20}は、H、C_1～C_8アルキル、C_1～C_8ハロアルキル、C_1～C_8アルコキシアルキル、C_1～C_8ヒドロキシアルキル、C_3～C_{10}シクロアルキル、C_3～C_{10}ヘテロシクロアルキル、C_6～C_{10}アリール、C_5～C_{10}ヘテロアリール、C（O）C_1～C_8アルキル、C（O）C_1～C_8ハロアルキル、C（O）C_1～C_8ヒドロキシアルキル、C（O）C_1～C_8アルコキシアルキル、C（O）C_3～C_{10}シクロアルキル、C（O）C_3～C_{10}ヘテロシクロアルキル、C（O）C_6～C_{10}アリール、C（O）C_5～C_{10}ヘテロアリール、C（O）OC_1～C_8アルキル、C（O）OC_1～C_8ハロアルキル、C（O）OC_1～C_8ヒドロキシアルキル、C（O）OC_1～C_8アルコキシアルキル、C（O）OC_3～C_{10}シクロアルキル、C（O）OC_3～C_{10}ヘテロシクリル、C（O）OC_6～C_{10}アリール、C（O）OC_5～C_{10}ヘテロアリール、C（O）NC_1～C_8アルキル、C（O）NC_1～C_8ハロアルキル、C（O）NC_1～C_8ヒドロキシアルキル、C（O）NC_1～C_8アルコキシアルキル、C（O）NC_3～C_{10}シクロアルキル、C（O）NC_3～C_{10}ヘテロシクリル、C（O）NC_6～C_{10}アリール、C（O）NC_5～C_{10}ヘテロアリール、SO_2C_1～C_8アルキル、SO_2C_1～C_8ハロアルキル、SO_2C_1～C_8ヒドロキシアルキル、SO_2C_1～C_8アルコキシアルキル、SO_2C_3～C_{10}シクロアルキル、SO_2C_3～C_{10}ヘテロシクリル、SO_2C_6～C_{10}アリール、SO_2C_5～C_{10}ヘテロアリール、C_1～C_8アルキレンC_3～C_{10}シクロアルキル、C_1～C_8アルキレンC_3～C_{10}ヘテロシクロアルキル、C_1～C_8アルキレンC_6～C_{10}アリール、C_1～C_8アルキレンC_5～C_{10}ヘテロアリールから独立して選択されるか、または

R^{19}およびR^{20}は、それらが接続している窒素原子と一緒に、独立して、３～１０員のヘテロシクリル環を形成することができ、

Xは、CHまたはNから選択される。

【０２３５】

式１の一部の態様において、Ｒは、Ｈ、ハロゲン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～$_{3}$アルキル、および任意選択により置換されているＣ$_{1}$～$_{3}$アルコキシから選択される。

【０２３６】

式１の一部の態様において、Ｒは、Ｈ、Ｆ、ＣＨ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$Ｆ、ＣＨＦ$_{2}$、ＣＦ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、ｉ－Ｐｒ、ｃ－Ｐｒ、ＯＣＨ$_{3}$、ＯＣＨ$_{2}$Ｆ、ＯＣＨＦ$_{2}$、ＯＣＦ$_{3}$、ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、Ｏｉ－ＰｒおよびＯｃ－Ｐｒから選択される。

【０２３７】

式１の一部の態様において、Ｒは、ＣＨ$_{3}$、ＣＦ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$およびｃ－Ｐｒから選択される。

【０２３８】

式１の一部の態様において、Ｒは、ＣＨ$_{3}$およびｃ－Ｐｒから選択される。

【０２３９】

式１の一部の態様において、Ｒは、ｃ－Ｐｒである。

【０２４０】

式１の一部の態様において、Ｒ^{1}は、Ｈ、ハロゲン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～$_{3}$アルキル、および任意選択により置換されているＣ$_{1}$～$_{3}$アルコキシから選択される。

【０２４１】

式１の一部の態様において、Ｒ^{1}は、Ｈ、Ｆ、ＣＨ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$Ｆ、ＣＨＦ$_{2}$、ＣＦ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、ｉ－Ｐｒ、ｃ－Ｐｒ、ＯＣＨ$_{3}$、ＯＣＨ$_{2}$Ｆ、ＯＣＨＦ$_{2}$、ＯＣＦ$_{3}$、ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、Ｏｉ－ＰｒおよびＯｃ－Ｐｒから選択される。

【０２４２】

式１の一部の態様において、Ｒ^{1}は、Ｈ、Ｆ、ＣＨ$_{3}$およびＣＦ$_{3}$から選択される。

【０２４３】

式１の一部の態様において、Ｒ^{1}は、Ｈである。

【０２４４】

式１の一部の態様において、Ｒ^{2}は、フェニルおよび５～６員のヘテロアリールから選択され、これらは、ハロゲン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～$_{3}$アルキル、および任意選択により置換されているＣ$_{1}$～$_{3}$アルコキシから選択される基の１個または複数で任意選択により置換されている。

【０２４５】

式１の一部の態様において、Ｒ^{2}は、ハロゲン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～$_{3}$アルキル、および任意選択により置換されているＣ$_{1}$～$_{3}$アルコキシから選択される基の１個または複数で任意選択により置換されている５～６員のヘテロアリールである。

【０２４６】

式１の一部の態様において、Ｒ^{2}は、フェニル、

【０２４７】

【化１３５】



から選択される。

【０２４８】

式１の一部の態様において、Ｒ^{2}は、

【０２４９】

【化１３６】



である。

【０２５０】

式１の一部の態様において、Ｒ^{3}は、フェニルおよび５～６員のヘテロアリールから選択され、これらは、ハロゲン、任意選択により置換されているＣ$_{1～8}$アルキル、および任意選択により置換されているＣ$_{1～8}$アルコキシ、任意選択により置換されているＣ$_{1～8}$アルキレン、任意選択により置換されている３～８員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～８員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、任意選択により置換されている５～６員のヘテロアリール、－ＣＯ－、－Ｃ（Ｏ）－（Ｃ$_{1～8}$アルキレン）－、－Ｃ（Ｏ）－ＮＨ（Ｃ$_{1～8}$アルキレン）－、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｃ$_{1～8}$アルキレン）（Ｃ$_{1～8}$アルキレン）－、－Ｃ（Ｏ）－（３～８員のカルボシクリル）－、－Ｃ（Ｏ）－（４～８員のヘテロシクリル）－、－Ｃ（Ｏ）－（５～６員のヘテロアリール）－、－ＮＨ（Ｃ$_{1～8}$アルキレン）－、－Ｎ（Ｃ$_{1～8}$アルキレン）（Ｃ$_{1～8}$アルキレン）－、－ＣＨ$_{2}$－（３～８員のカルボシクリル）－、－ＣＨ$_{2}$－（４～８員のヘテロシクリル）－、ならびに－ＣＨ$_{2}$－（５～６員のヘテロアリール）－から選択される基の１個または複数で任意選択により置換されている。

【０２５１】

式１の一部の態様において、Ｒ^{3}は、フェニルおよび５～６員のヘテロアリールから選択され、これらは、Ｆ、Ｃｌ、ＣＨ$_{3}$、ＣＦ$_{3}$、ＯＣＨ$_{3}$、ＯＣＦ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、ＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、ＯＣＨ$_{2}$ＣＨ$_{3}$、ＯＣＨ$_{2}$ＣＦ$_{3}$、ｉ－Ｐｒ、ｃ－Ｐｒ、ｉ－ＰｒＯ、ｃ－ＰｒＯ、－ＣＯ－、任意選択により置換されている

【０２５２】

【化１３７】



任意選択により置換されている

【０２５３】

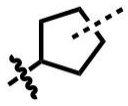
【化１３８】



任意選択により置換されている

【０２５４】

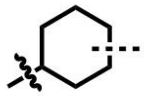
【化１３９】



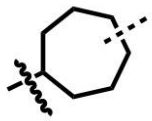
任意選択により置換されている

【０２５５】

【化１４０】



任意選択により置換されている
【０２５６】
【化１４１】



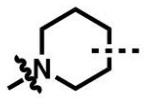
任意選択により置換されている
【０２５７】
【化１４２】



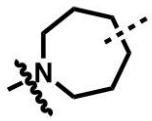
任意選択により置換されている
【０２５８】
【化１４３】



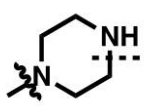
任意選択により置換されている
【０２５９】
【化１４４】



任意選択により置換されている
【０２６０】
【化１４５】

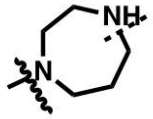


任意選択により置換されている
【０２６１】
【化１４６】

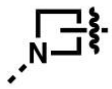


任意選択により置換されている

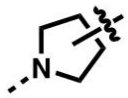
【０２６２】
【化１４７】



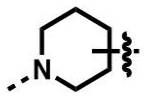
任意選択により置換されている
【０２６３】
【化１４８】



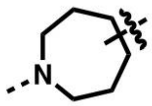
任意選択により置換されている
【０２６４】
【化１４９】



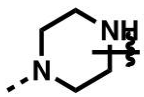
任意選択により置換されている
【０２６５】
【化１５０】



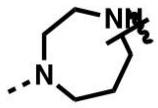
任意選択により置換されている
【０２６６】
【化１５１】



任意選択により置換されている
【０２６７】
【化１５２】



任意選択により置換されている
【０２６８】
【化１５３】



任意選択により置換されている

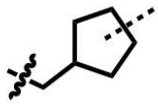
【０２６９】
【化１５４】



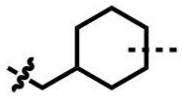
任意選択により置換されている
【０２７０】
【化１５５】



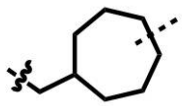
任意選択により置換されている
【０２７１】
【化１５６】



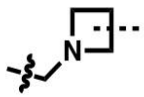
任意選択により置換されている
【０２７２】
【化１５７】



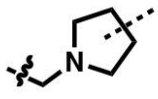
任意選択により置換されている
【０２７３】
【化１５８】



任意選択により置換されている
【０２７４】
【化１５９】

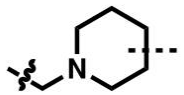


任意選択により置換されている
【０２７５】
【化１６０】

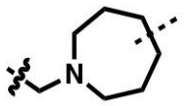


任意選択により置換されている

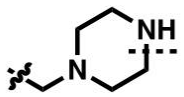
【０２７６】
【化１６１】



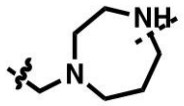
任意選択により置換されている
【０２７７】
【化１６２】



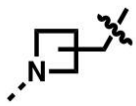
任意選択により置換されている
【０２７８】
【化１６３】



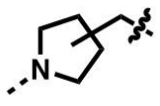
任意選択により置換されている
【０２７９】
【化１６４】



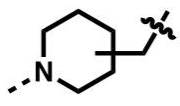
任意選択により置換されている
【０２８０】
【化１６５】



任意選択により置換されている
【０２８１】
【化１６６】

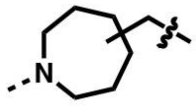


任意選択により置換されている
【０２８２】
【化１６７】

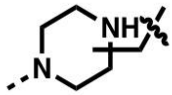


任意選択により置換されている
【０２８３】

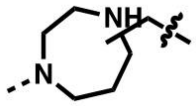
【化１６８】



任意選択により置換されている
【０２８４】
【化１６９】



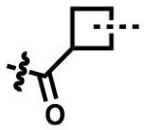
任意選択により置換されている
【０２８５】
【化１７０】



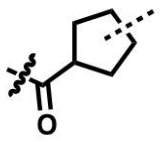
任意選択により置換されている
【０２８６】
【化１７１】



任意選択により置換されている
【０２８７】
【化１７２】

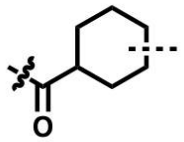


任意選択により置換されている
【０２８８】
【化１７３】

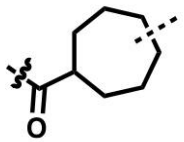


任意選択により置換されている
【０２８９】

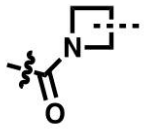
【化１７４】



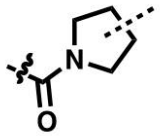
任意選択により置換されている
【０２９０】
【化１７５】



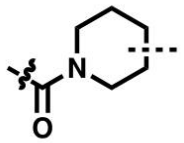
任意選択により置換されている
【０２９１】
【化１７６】



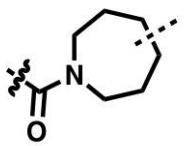
任意選択により置換されている
【０２９２】
【化１７７】



任意選択により置換されている
【０２９３】
【化１７８】

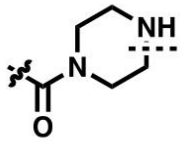


任意選択により置換されている
【０２９４】
【化１７９】

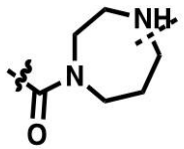


任意選択により置換されている
【０２９５】

【化１８０】



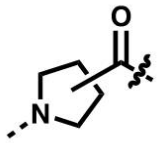
任意選択により置換されている
【０２９６】
【化１８１】



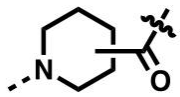
任意選択により置換されている
【０２９７】
【化１８２】



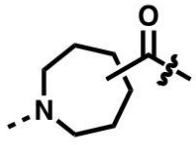
任意選択により置換されている
【０２９８】
【化１８３】



任意選択により置換されている
【０２９９】
【化１８４】

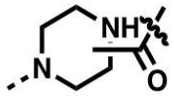


任意選択により置換されている
【０３００】
【化１８５】



任意選択により置換されている
【０３０１】

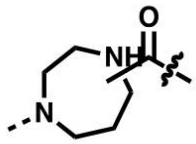
【化１８６】



および任意選択により置換されている

【０３０２】

【化１８７】



から選択される基の１個または複数で任意選択により置換されている。

【０３０３】

式１の一部の態様において、R^3は、フェニル、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、ピリジニル、ピリミジニルおよびピラジニルから選択され、これらは、Ｆ、Ｃｌ、CH_3、CF_3、OCH_3、OCF_3、CH_2CH_3、CH_2CF_3、OCH_2CH_3、OCH_2CF_3、ｉ－Ｐｒ、ｃ－Ｐｒ、ｉ－ＰｒＯ、ｃ－ＰｒＯ、－ＣＯ－、任意選択により置換されている

【０３０４】

【化１８８】



任意選択により置換されている

【０３０５】

【化１８９】



任意選択により置換されている

【０３０６】

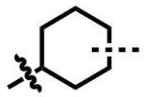
【化１９０】



任意選択により置換されている

【０３０７】

【化１９１】



任意選択により置換されている

【０３０８】

【化１９２】



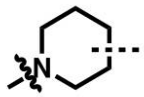
任意選択により置換されている
【０３０９】
【化１９３】



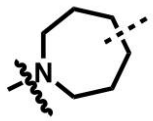
任意選択により置換されている
【０３１０】
【化１９４】



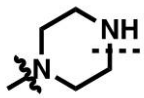
任意選択により置換されている
【０３１１】
【化１９５】



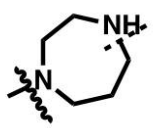
任意選択により置換されている
【０３１２】
【化１９６】



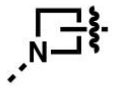
任意選択により置換されている
【０３１３】
【化１９７】



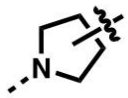
任意選択により置換されている
【０３１４】
【化１９８】



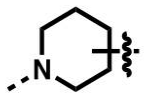
任意選択により置換されている
【０３１５】
【化１９９】



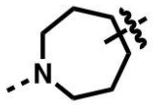
任意選択により置換されている
【０３１６】
【化２００】



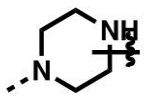
任意選択により置換されている
【０３１７】
【化２０１】



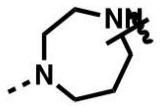
任意選択により置換されている
【０３１８】
【化２０２】



任意選択により置換されている
【０３１９】
【化２０３】



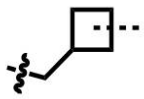
任意選択により置換されている
【０３２０】
【化２０４】



任意選択により置換されている
【０３２１】
【化２０５】



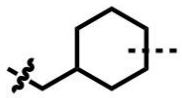
任意選択により置換されている
【０３２２】
【化２０６】



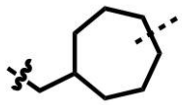
任意選択により置換されている
【０３２３】
【化２０７】



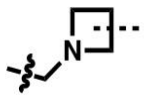
任意選択により置換されている
【０３２４】
【化２０８】



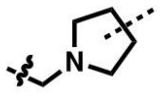
任意選択により置換されている
【０３２５】
【化２０９】



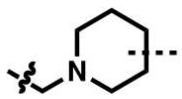
任意選択により置換されている
【０３２６】
【化２１０】



任意選択により置換されている
【０３２７】
【化２１１】

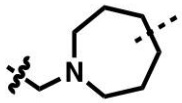


任意選択により置換されている
【０３２８】
【化２１２】

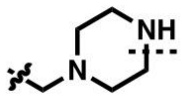


任意選択により置換されている

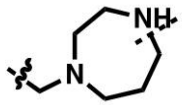
【０３２９】
【化２１３】



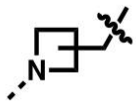
任意選択により置換されている
【０３３０】
【化２１４】



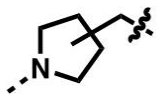
任意選択により置換されている
【０３３１】
【化２１５】



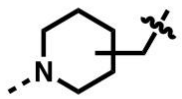
任意選択により置換されている
【０３３２】
【化２１６】



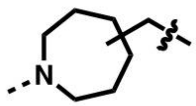
任意選択により置換されている
【０３３３】
【化２１７】



任意選択により置換されている
【０３３４】
【化２１８】

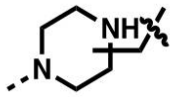


任意選択により置換されている
【０３３５】
【化２１９】

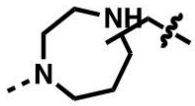


任意選択により置換されている
【０３３６】

【化２２０】



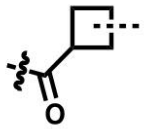
任意選択により置換されている
【０３３７】
【化２２１】



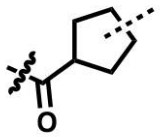
任意選択により置換されている
【０３３８】
【化２２２】



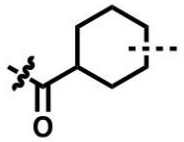
任意選択により置換されている
【０３３９】
【化２２３】



任意選択により置換されている
【０３４０】
【化２２４】

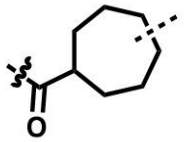


任意選択により置換されている
【０３４１】
【化２２５】

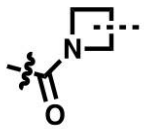


任意選択により置換されている
【０３４２】

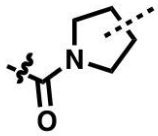
【化２２６】



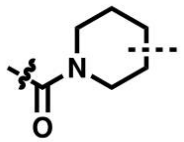
任意選択により置換されている
【０３４３】
【化２２７】



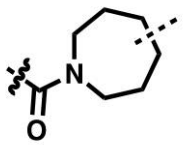
任意選択により置換されている
【０３４４】
【化２２８】



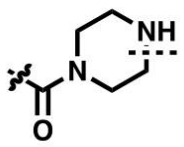
任意選択により置換されている
【０３４５】
【化２２９】



任意選択により置換されている
【０３４６】
【化２３０】

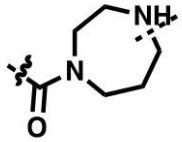


任意選択により置換されている
【０３４７】
【化２３１】

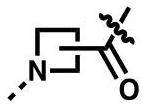


任意選択により置換されている
【０３４８】

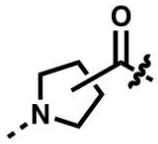
【化２３２】



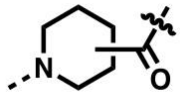
任意選択により置換されている
【０３４９】
【化２３３】



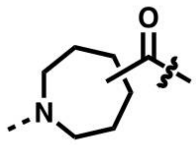
任意選択により置換されている
【０３５０】
【化２３４】



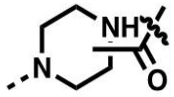
任意選択により置換されている
【０３５１】
【化２３５】



任意選択により置換されている
【０３５２】
【化２３６】

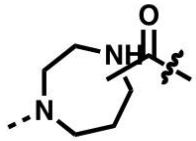


任意選択により置換されている
【０３５３】
【化２３７】



および任意選択により置換されている
【０３５４】

【化２３８】



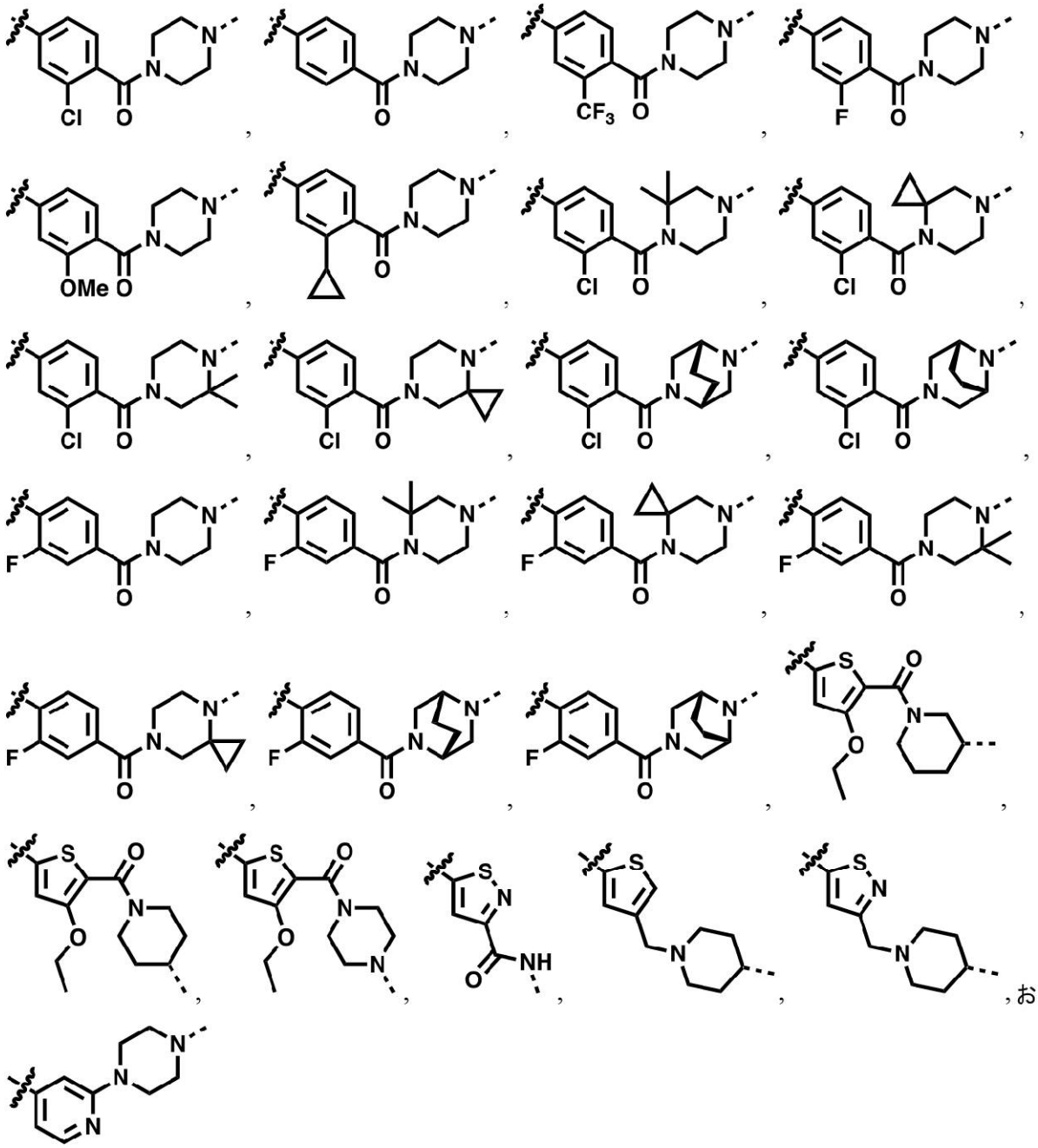
から選択される基の１個または複数で任意選択により置換されている。

【０３５５】

式１の一部の態様において、Ｒ^{3}は、

【０３５６】

【化２３９】

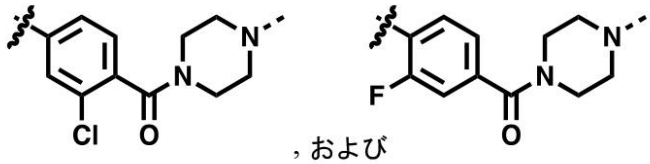


から選択される。

【０３５７】

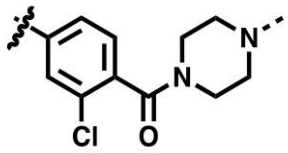
式１の一部の態様において、Ｒ^{3}は、

【０３５８】
【化２４０】

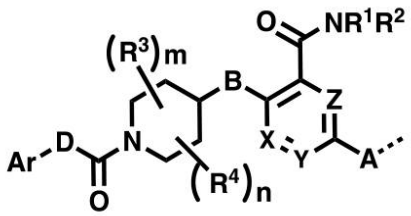


，および

から選択される。
【０３５９】
式１の一部の態様において、Ｒ^{3}は、
【０３６０】
【化２４１】



である。
【０３６１】
式１の一部の態様において、Ｘは、Ｎである。
【０３６２】
ＰＴＫ６リガンドは、以下であってもよい：
【０３６３】
【化２４２】



式２

式中、
Ｘ、ＹおよびＺは、ヌル、ＣＲ^{5}およびＮから独立して選択され、ここで、
Ｒ^{5}は、水素、ハロゲン、または任意選択により置換されているＣ$_{1}$～$_{3}$アルキルから選択され；
Ａは、ヌルまたは－Ｒ^{6}－Ｒ^{7}－から選択され、ここで、
Ｒ^{6}およびＲ^{7}は、ヌル、ＮＲ^{8}、Ｏ、Ｓ、Ｃ（Ｏ）、Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{8}、ＮＲ^{8}Ｃ（Ｏ）、ＮＲ^{8}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{9}、ＯＣ（Ｏ）ＮＲ^{9}、ＮＲ^{8}Ｃ（Ｏ）Ｏ、Ｓ（Ｏ）、Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{8}、ＮＲ^{8}Ｓ（Ｏ）、ＮＲ^{8}Ｓ（Ｏ）ＮＲ^{9}、ＯＳ（Ｏ）ＮＲ^{9}、ＮＲ^{8}Ｓ（Ｏ）Ｏ、Ｓ（Ｏ）$_{2}$、Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{8}、ＮＲ^{8}Ｓ（Ｏ）$_{2}$、ＮＲ^{8}Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{9}、ＯＳ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{9}、ＮＲ^{8}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｏ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキレン、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルケニレン、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルキニレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され、ここで、
Ｒ^{8}およびＲ^{9}は、水素、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルケニル、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～

C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリルC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリルC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、または

R^8およびR^9は、それらが接続している原子と一緒に、４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

ＢおよびＤは、$CR^{10}R^{11}$、NR^{10}、Ｏ、ＳＯまたはSO_2から独立して選択され、ここで、

R^{10}およびR^{11}は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、ニトロ、および任意選択により置換されているC_1～C_3アルキルから独立して選択されるか、または

R^{10}およびR^{11}は、それらが接続している原子と一緒に、３～６員のカルボシクリル環もしくは４～６員のヘテロシクリル環を形成し；

R^1およびR^2は、水素、および任意選択により置換されているC_1～C_3アルキルから独立して選択されるか、または

R^1およびR^2は、それらが接続している原子と一緒に、４～６員のヘテロシクリル環を形成し；

R^3およびR^4は、各出現で、水素、フルオロ、ヒドロキシル、シアノ、アミノ、ニトロ、任意選択により置換されているC_1～C_3アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_3アルコキシ、および任意選択により置換されているC_1～C_3アルキルアミノから独立して選択される。

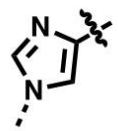
ｍおよびｎは、０、１、２、３および４から独立して選択される。

Ａｒは、アリールおよびヘテロアリールから選択され、これらは、水素、ハロゲン、オキソ、ＣＮ、NO_2、OR^{12}、SR^{12}、$NR^{12}R^{13}$、$OCOR^{12}$、OCO_2R^{12}、$OCON(R^{12})R^{13}$、COR^{12}、CO_2R^{12}、$CON(R^{12})R^{13}$、SOR^{12}、SO_2R^{12}、$SO_2N(R^{12})R^{13}$、$NR^{14}CO_2R^{12}$、$NR^{14}COR^{12}$、$NR^{14}C(O)N(R^{12})R^{13}$、$NR^{14}SOR^{12}$、$NR^{14}SO_2R^{12}$、$NR^{14}SO_2N(R^{12})R^{13}$、任意選択により置換されている$C_1$～$C_8$アルキル、任意選択により置換されている$C_2$～$C_8$アルケニル、任意選択により置換されている$C_2$～$C_8$アルキニル、任意選択により置換されている$C_1$～$C_8$アルコキシ$C_1$～$C_8$アルキル、任意選択により置換されている$C_1$～$C_8$アルキルアミノ$C_1$～$C_8$アルキル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリルC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリルC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択される１個または複数の置換基で任意選択により置換されており、ここで、

R^{12}、R^{13}およびR^{14}は、水素、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシ、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリルC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリルC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、または

R^{12}およびR^{13}、R^{12}およびR^{14}は、それらが接続している原子と一緒に、４

～２０員のヘテロシクリル環を形成する。
【０３６４】
式２の一部の態様において、Ｘ、ＹおよびＺは、ＣＨ、ＣＦおよびＮから独立して選択される。
【０３６５】
式２の一部の態様において、Ｘは、Ｎであり；ＹおよびＺは、ＣＨ、ＣＦおよびＮから独立して選択される。
【０３６６】
式２の一部の態様において、Ｘは、Ｎであり；ＹおよびＺは、ＣＨである。
【０３６７】
式２の一部の態様において、Ａは、ヌルであるか、または任意選択により置換されている３～８員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～８員のヘテロシクリル、任意選択により置換されている６員のアリール、任意選択により置換されている５～６員のヘテロアリール、縮合環、架橋環およびスピロ環から選択される。
【０３６８】
式２の一部の態様において、Ａは、ヌル、フェニル、４～８員のヘテロシクリルおよび５～６員のヘテロアリールであり、これらは、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、NO_2、NH_2、任意選択により置換されているC_1～C_6アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_6アルコキシ、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールによって任意選択により置換されている。
【０３６９】
式２の一部の態様において、Ａは、ヌル、フェニル、４～８員のヘテロシクリルおよび５～６員のヘテロアリールであり、これらは、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、NO_2、NH_2、CH_3、CF_3、ｉ－Ｐｒおよびｃ－Ｐｒによって任意選択により置換されている。
【０３７０】
式２の一部の態様において、Ａは、
【０３７１】
【化２４３】



である。
【０３７２】
式２の一部の態様において、ＢおよびＤは、CH_2、ＣＨＯＨ、$CHCH_3$、$C(CH_3)_2$、
【０３７３】
【化２４４】



ＣＨＦ、CF_2、Ｏ、ＮＨ、およびNCH_3から独立して選択される。
【０３７４】
式２の一部の態様において、Ｂは、Ｏである。
【０３７５】
式２の一部の態様において、Ｄは、CH_2である。
【０３７６】

式２の一部の態様において、R^1およびR^2は、Ｈ、および任意選択により置換されているC_1～C_3アルキルから独立して選択されるが、ただし、R^1およびR^2の少なくとも１つはＨである。

【０３７７】

式２の一部の態様において、R^1およびR^2は、ＨおよびCH_3から独立して選択されるが、ただし、R^1およびR^2の少なくとも１つはＨである。

【０３７８】

式２の一部の態様において、R^1およびR^2は、Ｈである。

【０３７９】

式２の一部の態様において、R^3およびR^4は、各出現で、Ｈ、Ｆ、ＯＨ、ＣＮ、NH_2、NO_2、CH_3、CF_3、ｉ－Ｐｒおよびｃ－Ｐｒから独立して選択される。

【０３８０】

式２の一部の態様において、R^3およびR^4は、各出現で、ＨおよびＦから独立して選択される。

【０３８１】

式２の一部の態様において、ｍおよびｎは、０、１および２から独立して選択される。

【０３８２】

式２の一部の態様において、ｍおよびｎは、１である。

【０３８３】

式２の一部の態様において、Ａｒは、アリールおよびヘテロアリールから選択され、これらは、Ｈ、Ｆ、＝Ｏ、ＣＮ、NO_2、CH_3、OCH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、ｉ－Ｐｒおよびｃ－Ｐｒから独立して選択される１個または複数の置換基で任意選択により置換されている。

【０３８４】

式２の一部の態様において、Ａｒは、Ｈ、Ｆ、＝Ｏ、ＣＮ、NO_2、CH_3、OCH_3、CH_2F、CHF_2、CF_3、OCH_2F、$OCHF_2$、OCF_3、ｉ－Ｐｒおよびｃ－Ｐｒから独立して選択される１個または複数の置換基で任意選択により置換されているフェニルである。

【０３８５】

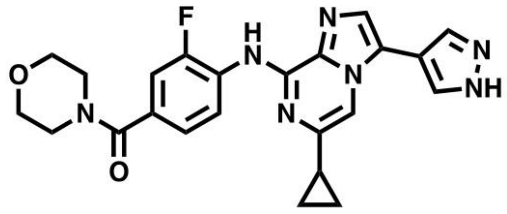
式２の一部の態様において、Ａｒは、４－OCF_3置換フェニルである。

【０３８６】

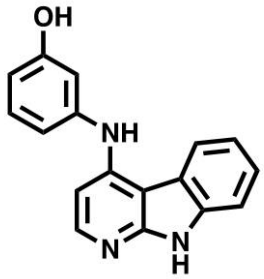
一部の態様において、ＰＴＫ６リガンドは、以下の化合物の誘導体であり得る：

【０３８７】

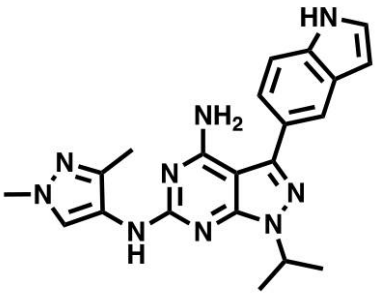
【化２４５】



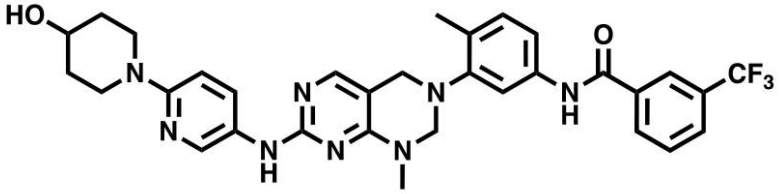
化合物21d



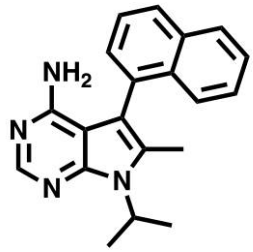
化合物4f



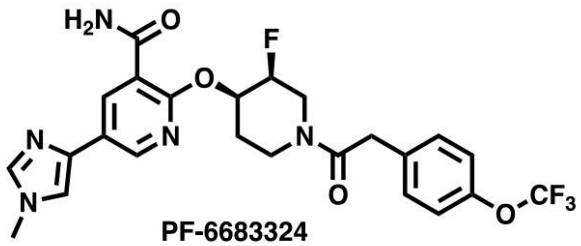
化合物１



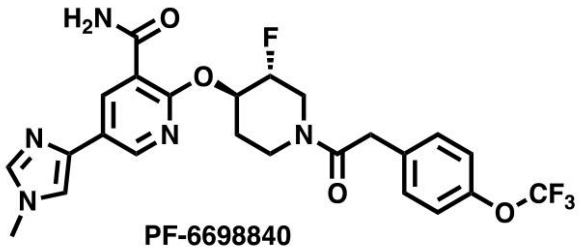
XMU-MP-2



化合物3s



PF-6683324



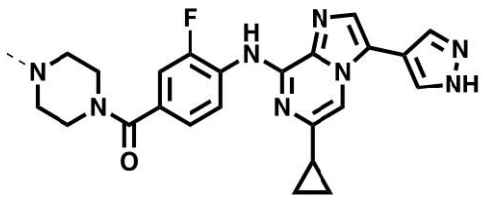
PF-6698840

【０３８８】

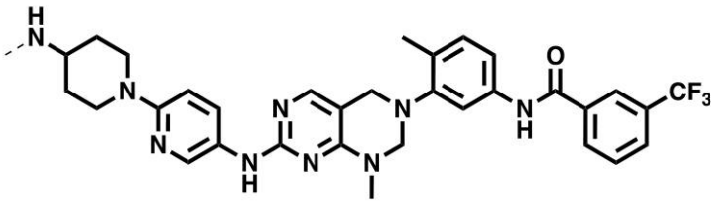
一部の態様において、ＰＴＫ６リガンドは、例えば、以下であり得る：

【０３８９】

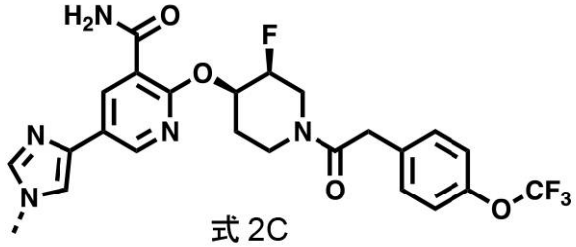
【化２４６】



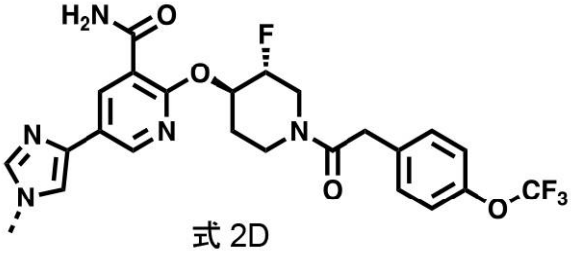
式2A



式2B



式2C



式2D

【０３９０】

ＰＴＫ６リガンドは、ＰＴＫ６および／またはＰＴＫ６突然変異体タンパク質に結合されていてよい。

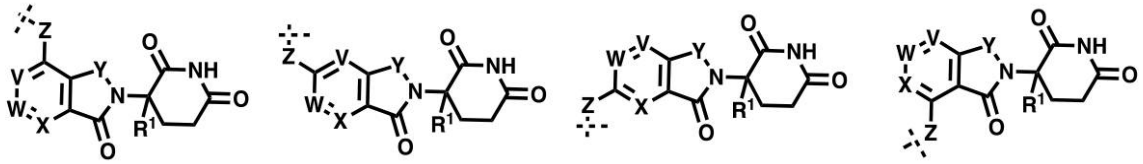
【０３９１】

分解／破壊タグ

分解／破壊タグ（ＥＬ）としては、限定されないが、以下が挙げられる：

【０３９２】

【化２４７】



式 3A　式 3B　式 3C　式 3D

式中、

Ｖ、ＷおよびＸは、ＣＲ^{2}およびＮから独立して選択され；

Ｙは、ＣＯ、ＣＲ^{3}Ｒ^{4}およびＮ＝Ｎから選択され；

Ｚは、ヌル、ＣＯ、ＣＲ^{5}Ｒ^{6}、ＮＲ^{5}、Ｏ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキレン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルケニレン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキニレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから選択され；好ましくは、Ｚは、ヌル、ＣＨ$_{2}$、ＣＨ＝ＣＨ、Ｃ≡Ｃ、ＮＨおよびＯから選択され；

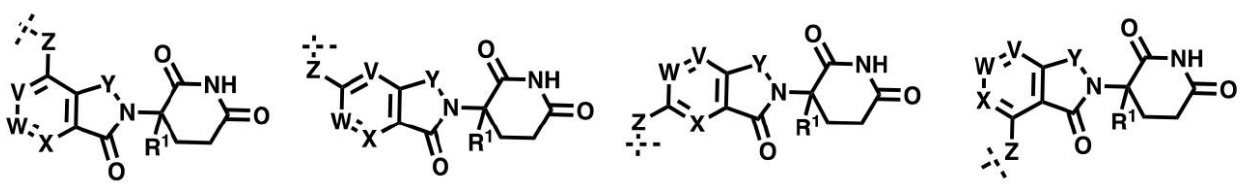
Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択により置換されている３員から６員のカルボシクリル、および任意選択により置換されている４員から６員のヘテロシクリルから独立して選択され；

Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択により置換されている３員から６員のカルボシクリル、および任意選択により置換されている４員から６員のヘテロシクリルから独立して選択されるか；またはＲ^{3}およびＲ^{4}は、それらが接続している原子と一緒に、３～６員のカルボシクリルもしくは４～６員のヘテロシクリルを形成し；

Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、ヌル、水素、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択により置換されている３員から６員のカルボシクリル、および任意選択により置換されている４員から６員のヘテロシクリルから独立して選択されるか；またはＲ^{5}およびＲ^{6}は、それらが接続している原子と一緒に、３～６員のカルボシクリルもしくは４～６員のヘテロシクリルを形成する。

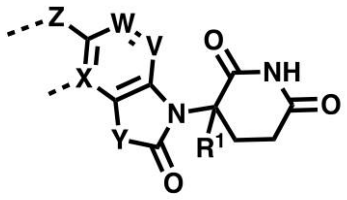
【０３９３】

【化２４８】

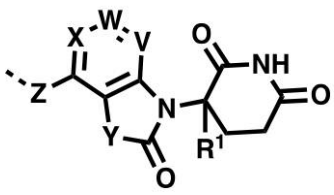


式 3A　式 3B　式 3C　式 3D

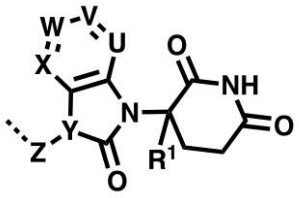
式中、
Ｖ、ＷおよびＸは、独立してＣＲ^{2}またはＮであり、
Ｙは、ＣＯまたはＣＨ$_{2}$であり、
Ｚは、ＣＨ$_{2}$、ＮＨまたはＯであり、
Ｒ^{1}は、水素、メチルまたはフルオロであり、
Ｒ^{2}は、水素、ハロゲンまたはＣ$_{1}$～Ｃ$_{5}$アルキルである。
【０３９４】
【化２４９】



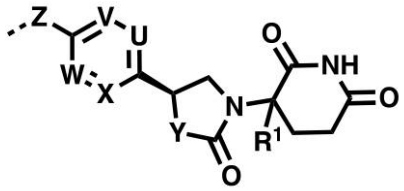
式 3E



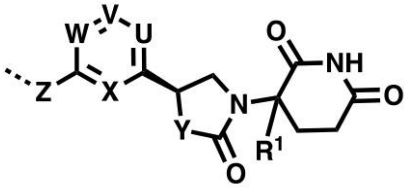
式 3F



式 3G



式 3H



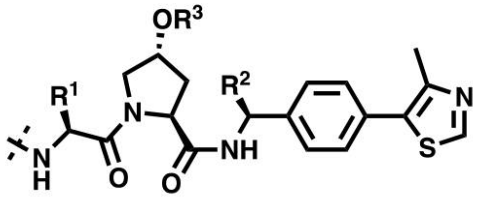
式 3I

式中、
Ｕ、Ｖ、ＷおよびＸは、ＣＲ^{2}およびＮから独立して選択され；
Ｙは、ＣＲ^{3}Ｒ^{4}、ＮＲ^{3}およびＯから選択され；好ましくは、Ｙは、ＣＨ$_{2}$、ＮＨ、ＮＣＨ$_{3}$およびＯから選択され；
Ｚは、ヌル、ＣＯ、ＣＲ^{5}Ｒ^{6}、ＮＲ^{5}、Ｏ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキレン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルケニレン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{10}$アルキニレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから選択され；好ましくは、Ｚは、ヌル、ＣＨ$_{2}$、ＣＨ＝ＣＨ、Ｃ≡Ｃ、ＮＨおよびＯから選択され；
Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択により置換されている３員から６員のカルボシクリル、および任意選択により置換されている４員から６員のヘテロシクリルから独立して選択され；
Ｒ^{3}およびＲ^{4}は、水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択により置換されている３員から６員のカルボシクリル、および任意選択により置換されている４員から６員のヘテロシクリルから独立して選択されるか；またはＲ^{3}およびＲ^{4}は、それらが接続している原子と一緒に、３～６員のカルボシクリルもしくは４～６員のヘテロシクリルを形成し；
Ｒ^{5}およびＲ^{6}は、ヌル、水素、ハロゲン、オキソ、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、任意選択により置換されている３員から６員のカルボシクリル、および任意選択により置換されている４員から６員

のヘテロシクリルから独立して選択されるか；またはR^{5}およびR^{6}は、それらが接続している原子と一緒に、３～６員のカルボシクリルもしくは４～６員のヘテロシクリルを形成する。

【０３９５】

【化２５０】



式4A

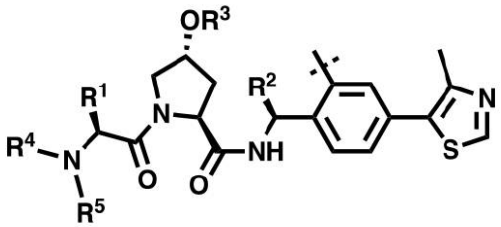
式中、

R^{1}およびR^{2}は、独立して、水素、C$_1$～C$_8$アルキル、C$_1$～C$_8$アルコキシアルキル、C$_1$～C$_8$ハロアルキル、C$_1$～C$_8$ヒドロキシアルキル、C$_1$～C$_8$アミノアルキル、C$_1$～C$_8$アルキルアミノアルキル、C$_3$～C$_7$シクロアルキル、C$_3$～C$_7$ヘテロシクリル、C$_2$～C$_8$アルケニル、またはC$_2$～C$_8$アルキニルであり；

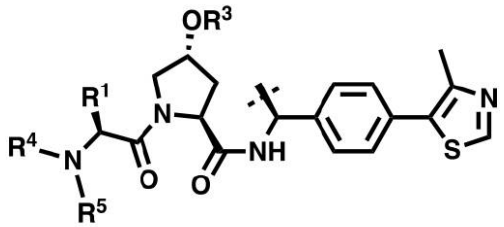
R^{3}は、H、C(O)C$_1$～C$_8$アルキル、C(O)C$_1$～C$_8$アルコキシアルキル、C(O)C$_1$～C$_8$ハロアルキル、C(O)C$_1$～C$_8$ヒドロキシアルキル、C(O)C$_1$～C$_8$アミノアルキル、C(O)C$_1$～C$_8$アルキルアミノアルキル、C(O)C$_3$～C$_7$シクロアルキル、C(O)C$_3$～C$_7$ヘテロシクリル、C(O)C$_2$～C$_8$アルケニル、C(O)C$_2$～C$_8$アルキニル、C(O)OC$_1$～C$_8$アルコキシアルキル、C(O)OC$_1$～C$_8$ハロアルキル、C(O)OC$_1$～C$_8$ヒドロキシアルキル、C(O)OC$_1$～C$_8$アミノアルキル、C(O)OC$_1$～C$_8$アルキルアミノアルキル、C(O)OC$_3$～C$_7$シクロアルキル、C(O)OC$_3$～C$_7$ヘテロシクリル、C(O)OC$_2$～C$_8$アルケニル、C(O)OC$_2$～C$_8$アルキニル、C(O)NC$_1$～C$_8$アルコキシアルキル、C(O)NC$_1$～C$_8$ハロアルキル、C(O)NC$_1$～C$_8$ヒドロキシアルキル、C(O)NC$_1$～C$_8$アミノアルキル、C(O)NC$_1$～C$_8$アルキルアミノアルキル、C(O)NC$_3$～C$_7$シクロアルキル、C(O)NC$_3$～C$_7$ヘテロシクリル、C(O)NC$_2$～C$_8$アルケニル、C(O)NC$_2$～C$_8$アルキニル、P(O)(OH)$_2$、P(O)(OC$_1$～C$_8$アルキル)$_2$、またはP(O)(OC$_1$～C$_8$アリール)$_2$である。

【０３９６】

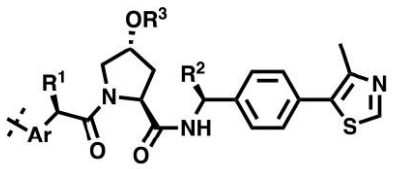
【化２５１】



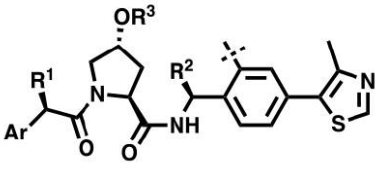
式4B



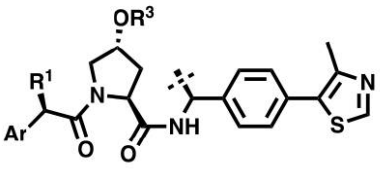
式4C



式4D



式4E



式4F

式中、

R^{1}およびR^{2}は、水素、ハロゲン、ＯＨ、ＮＨ$_2$、ＣＮ、任意選択により置換されているC$_1$～C$_8$アルキル、任意選択により置換されているC$_1$～C$_8$アルコキシC$_1$～C

$_8$アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アミノアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、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、任意選択により置換されている３～７員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、および任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニルから独立して選択され；（好ましくは、R^1は、イソ－プロピルまたはｔｅｒｔ－ブチルから選択され；R^2は、水素またはメチルから選択される）；

R^3は、水素、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_1～C_8アミノアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_3～C_7シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）（３～７員のヘテロシクリル）、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）C_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_1～C_8アミノアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_3～C_7シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）Ｏ（３～７員のヘテロシクリル）、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＯC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮＣ$_1$～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮＣ$_1$～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮＣ$_1$～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮＣ$_1$～C_8アミノアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮＣ$_1$～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮＣ$_3$～C_7シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）Ｎ（３～７員のヘテロシクリル）、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮＣ$_2$～C_8アルケニル、任意選択により置換されているＣ（Ｏ）ＮＣ$_2$～C_8アルキニル、任意選択により置換されているＰ（Ｏ）（ＯＨ）$_2$、任意選択により置換されているＰ（Ｏ）（ＯC_1～C_8アルキル）$_2$、および任意選択により置換されているＰ（Ｏ）（ＯC_1～C_8アリール）$_2$であり；

R^4およびR^5は、水素、ＣＯＲ^6、ＣＯ$_2$Ｒ^6、ＣＯＮＲ^{6}Ｒ^7、ＳＯＲ^6、ＳＯ$_2$Ｒ^6、ＳＯ$_2$ＮＲ^{6}Ｒ^7、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択により置換されている３～８員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され、ここで、

R^6およびR^7は、水素、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシ、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択により置換されている３～８員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、または

R^4およびR^5；R^6およびR^7は、それらが接続している原子と一緒に、４～８員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル環を形成し；

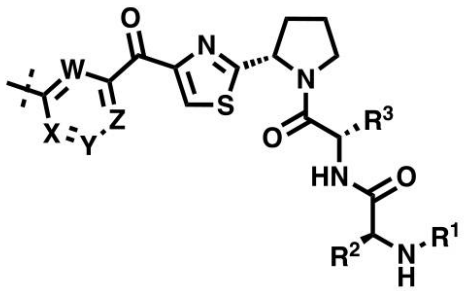
Ａｒは、アリールおよびヘテロアリールから選択され、これらの各々は、Ｆ、Ｃｌ、ＣＮ、NO_2、OR^8、NR^8R^9、COR^8、CO_2R^8、$CONR^8R^9$、SOR^8、SO_2R^8、$SO_2NR^9R^{10}$、NR^9COR^{10}、$NR^8C(O)NR^9R^{10}$、NR^9SOR^{10}、$NR^9SO_2R^{10}$、任意選択により置換されているC_1～C_6アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_6アルコキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_6ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_6ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_6アルキルアミノC_1～C_6アルキル、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、任意選択により置換されている３～７員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_2～C_6アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_6アルキニル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているC_4～C_5ヘテロアリールから独立して選択される１個または複数の置換基で任意選択により置換されており、ここで、

R^8、R^9およびR^{10}は、ヌル、水素、任意選択により置換されているC_1～C_6アルキル、任意選択により置換されているC_2～C_6アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_6アルキニル、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、任意選択により置換されている３～７員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、または

R^8およびR^9；R^9およびR^{10}は、それらが接続している原子と一緒に、４～８員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル環を形成する。

【０３９７】

【化２５２】



式 5A

式中、

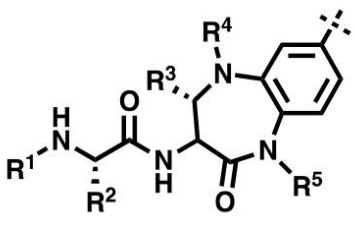
R^1、R^2、R^3およびR^4は、独立して、水素、C_1～C_8アルキル、C_1～C_8アルコキシアルキル、C_1～C_8ハロアルキル、C_1～C_8ヒドロキシアルキル、C_3～C_7シクロアルキル、C_3～C_7ヘテロシクリル、C_2～C_8アルケニル、またはC_2～C_8アルキニルであり、

Ｖ、Ｗ、ＸおよびＺは、独立して、CR^4またはＮである。

ならびに

【０３９８】

【化２５３】



式 5B

式中、

R^1、R^2、およびR^3は、水素、ハロゲン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、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、任意選択により置換されている３～７員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、および任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニルから独立して選択され；

R^4およびR^5は、水素、COR^6、CO_2R^6、$CONR^6R^7$、SOR^6、SO_2R^6、$SO_2NR^6R^7$、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているアリール－C_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択により置換されている３～８員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され、ここで、

R^6およびR^7は、水素、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルキル、任意選択により置換されている３～８員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、または

R^6およびR^7は、それらが接続している原子と一緒に、４～８員のシクロアルキルもしくはヘテロシクリル環を形成する。

【０３９９】

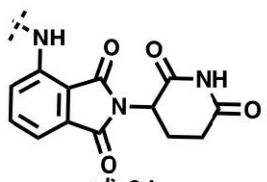
一部の態様において、分解／破壊タグは、例えば、ポマリドミド（Fischer et al., 2014）、サリドマイド（Fischer et al., 2014）、レナリドミド（Fischer et al., 2014）、ＶＨ０３２（Galdeano et al., 2014；Maniaci et al., 2017）、アダマンチン（Xie et al., 2014）、１－（（４，４，５，５，５－ペンタフルオロペンチル）スルフィニル）ノナン（E.Wakeling, 1995）、ヌトリン－３ａ（Vassilev et al., 2004）、ＲＧ７１１２（Vu et al., 2013）、ＲＧ７３３８、ＡＭＧ２３２（Sun et al., 2014）、ＡＡ－１１５（Aguilar et al., 2017）、ベスタチン（Hiroyuki Suda et al., 1976）、ＭＶ１（Varfolomeev et al., 2007）、ＬＣＬ１６１（Weisberg et al., 2010）、ＦＫ５０６（Liu et al., 1991）ラパマイシン（Fan et al., 2017；Rodrik-Outmezguine et al., 2016）、および／またはその類似体であり得る。

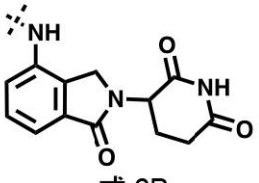
【０４００】

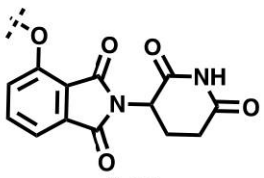
一部の態様において、分解／破壊タグは、例えば、以下の構造の１つであり得る：

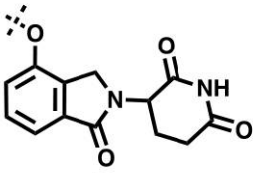
【０４０１】

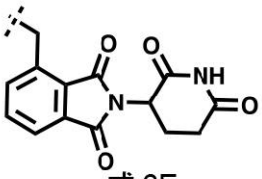
【化２５４】

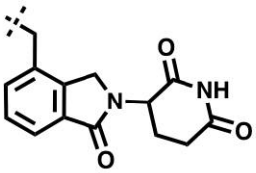

式 6A

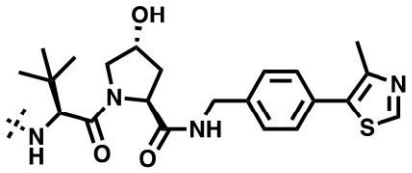

式 6B

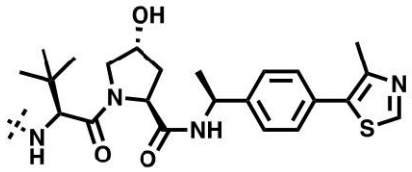

式 6C

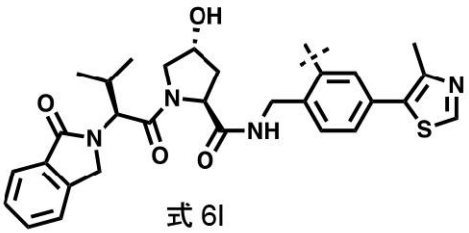

式 6D

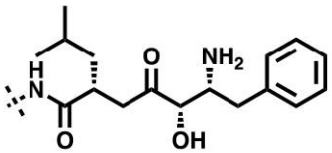

式 6E

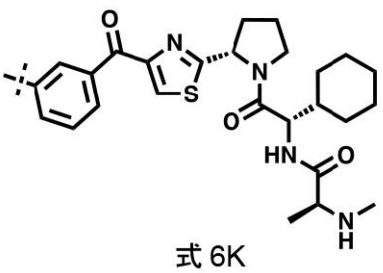

式 6F

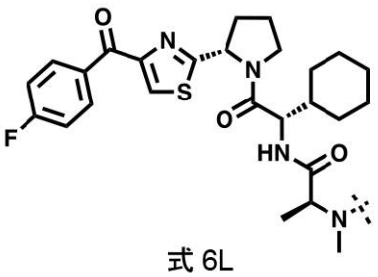

式 6G

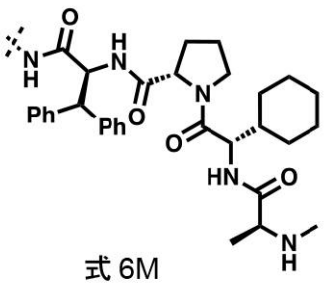

式 6H

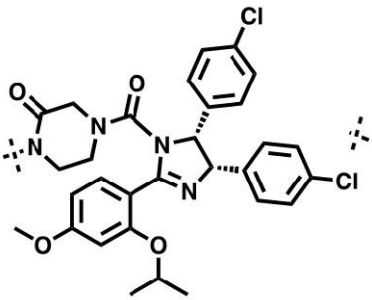

式 6I

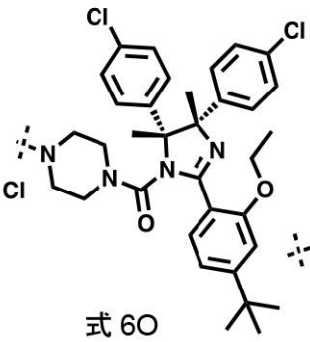

式 6J

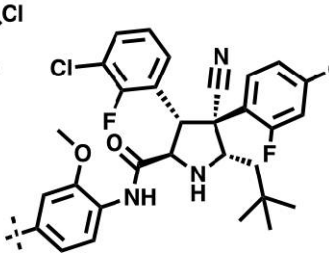

式 6K

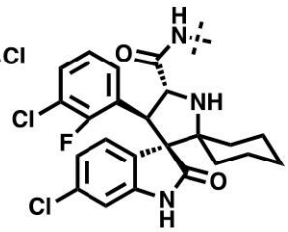

式 6L

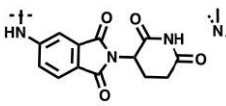

式 6M

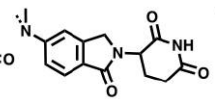

式 6N

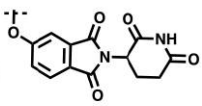

式 6O

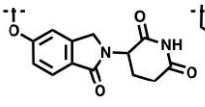

式 6P

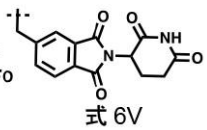

式 6Q

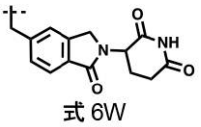

式 6R

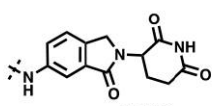

式 6S

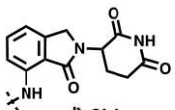

式 6T

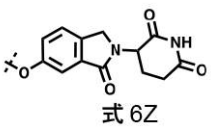

式 6U

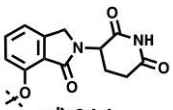

式 6V

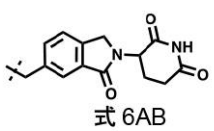

式 6W

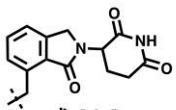

式 6X

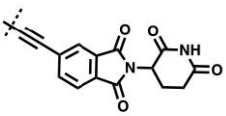

式 6Y

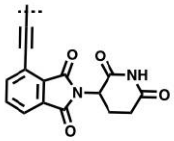

式 6Z

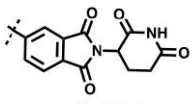

式 6AA

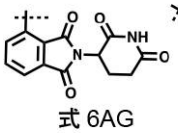

式 6AB

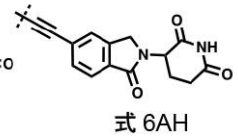

式 6AC

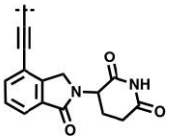

式 6AD

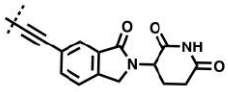

式 6AE

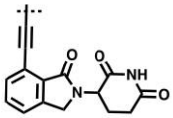

式 6AF

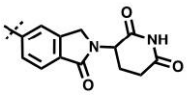

式 6AG

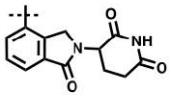

式 6AH

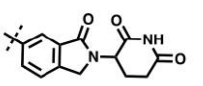

式 6AI

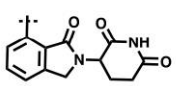

式 6AJ

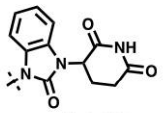

式 6AK

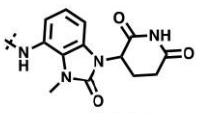

式 6AL

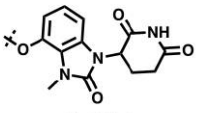

式 6AM

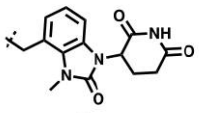

式 6AN

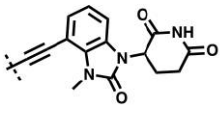

式 6AO

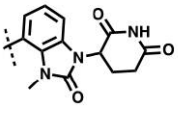

式 6AP

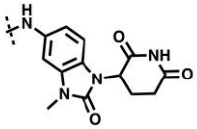

式 6AQ

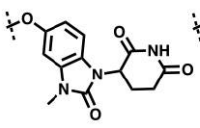

式 6AR

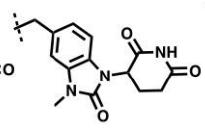

式 6AS

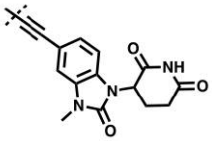

式 6AT

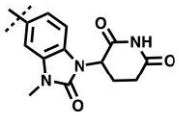

式 6AU

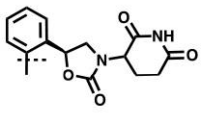

式 6AV

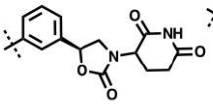

式 6AW

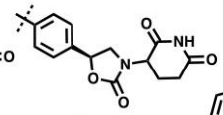

式 6AX

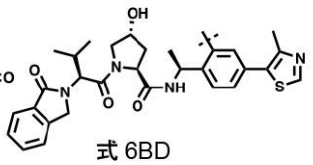

式 6AY

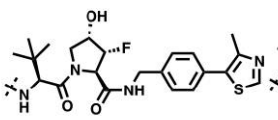

式 6AZ

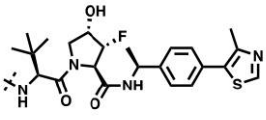

式 6BA

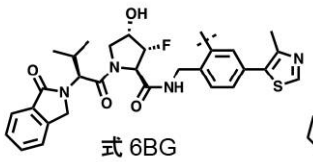

式 6BB

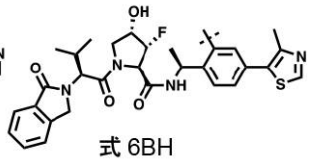

式 6BC

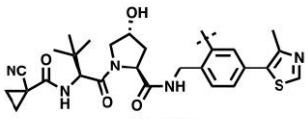

式 6BD

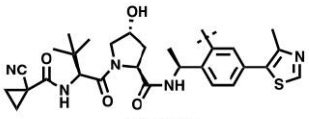

式 6BE

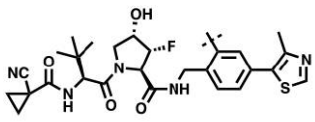

式 6BF

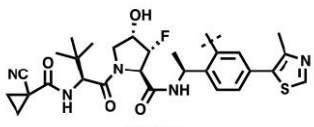

式 6BG

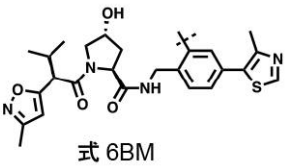

式 6BH


式 6BI


式 6BJ

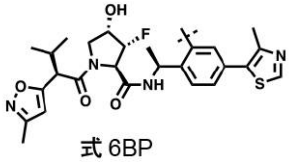

式 6BK

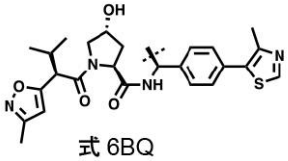

式 6BL


式 6BM

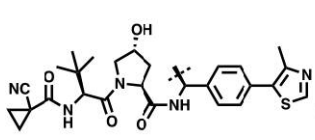

式 6BN


式 6BO

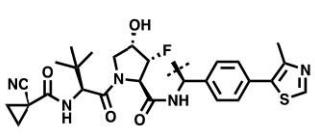

式 6BP

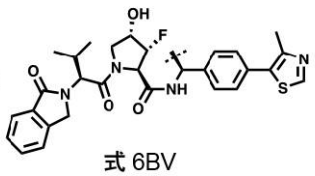

式 6BQ

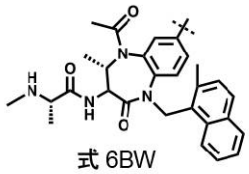

式 6BR

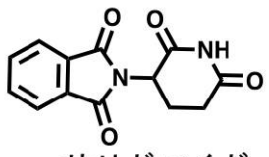

式 6BS

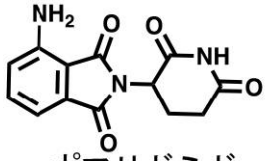

式 6BT

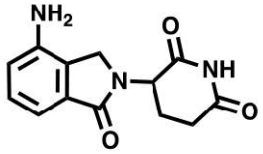

式 6BU

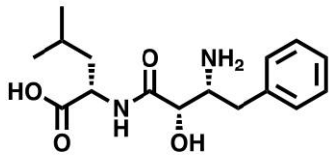

式 6BV

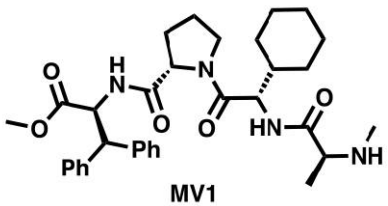

式 6BW

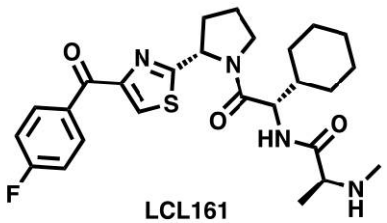

サリドマイド

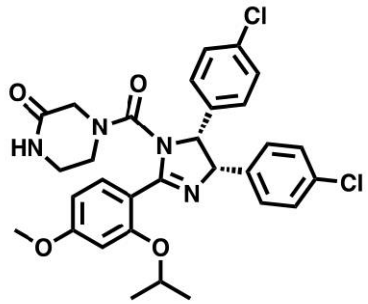

ポマリドミド

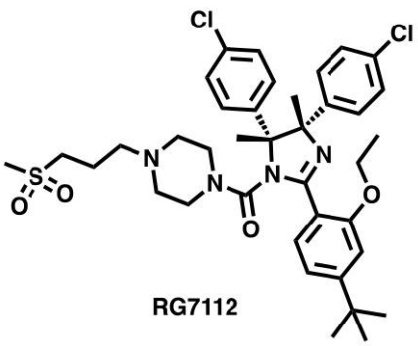

レナリドミド

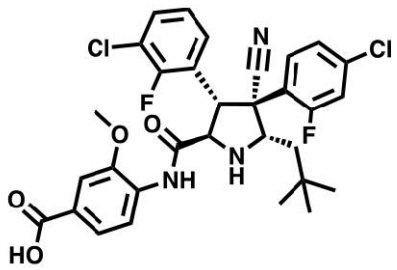

ベスタチン

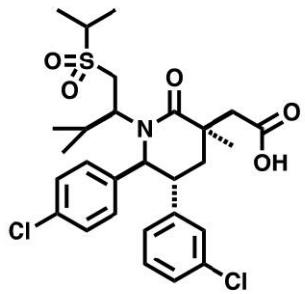

MV1

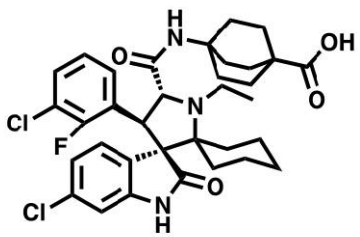

LCL161

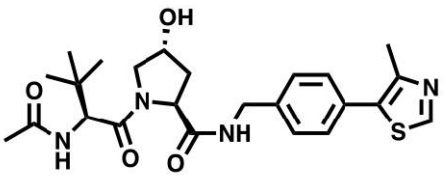

ヌトリン-3a

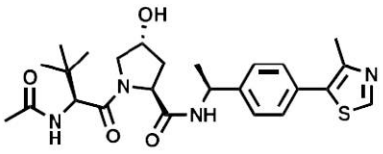

RG7112

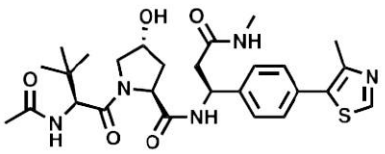

RG7338

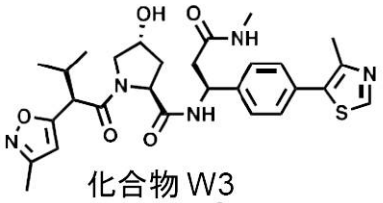

AMG232

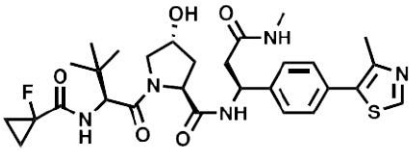

AA-115

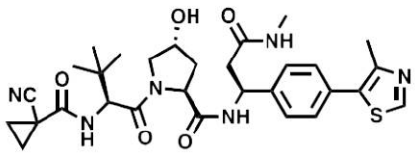

VH032

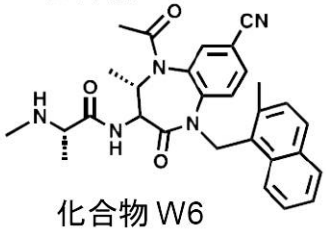

化合物Ｗ1

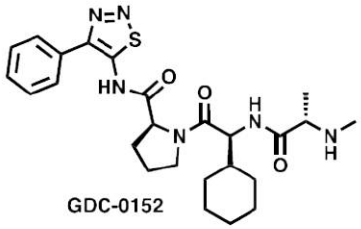

化合物Ｗ2

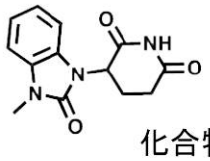

化合物Ｗ3

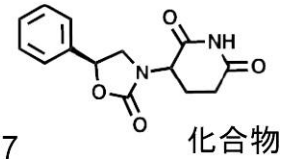

化合物Ｗ4


化合物Ｗ5


化合物Ｗ6


GDC-0152


化合物Ｗ7


化合物Ｗ8

【０４０２】

一部の態様において、分解／破壊タグは、ユビキチンリガーゼ（例えば、Ｅ３リガーゼ、例えばセレブロンＥ３リガーゼ、ＶＨＬ　Ｅ３リガーゼ、ＭＤＭ２リガーゼ、ＴＲＩＭ２１リガーゼ、ＴＲＩＭ２４リガーゼ、ＫＥＡＰ１　Ｅ３リガーゼおよび／またはＩＡＰリガーゼ）に結合するものでもよいし、および／またはＰＴＫ６タンパク質ミスフォールディングをもたらす疎水基またはタグとして機能するものでもよい。

【０４０３】

リンカー

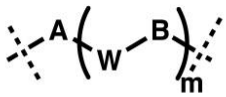
上に記載されている化合物の全てにおいて、ＰＴＫ６リガンドは、リンカーを介して分解／破壊タグにコンジュゲートされている。リンカーは、例えば、非環式もしくは環式の飽和もしくは不飽和の炭素、エチレングリコール、アミド、アミノ、エーテル、尿素、カルバメート、芳香族、複素芳香族、複素環式および／またはカルボニル含有基を、異なる長さで含むことができる。

【０４０４】

一部の態様において、リンカーは、以下の部分であり得る：

【０４０５】

【化２５５】



式７

式中、

Ａ、ＷおよびＢは、各出現で、ヌル、またはR’-R’’、R’COR’’、R’CO_2R’’、R’C(O)N(R^1)R’’、R’C(S)N(R^1)R’’、R’OR’’、R’OC(O)R’’、R’OC(O)OR’’、R’OCON(R^1)R’’、R’SR’’、R’SOR’’、R’SO_2R’’、R’SO_2N(R^1)R’’、R’N(R^1)R’’、R’NR^1COR’’、R’NR^1C(O)OR’’、R’NR^1CON(R^2)R’’、R’NR^1C(S)R’’、R’NR^1S(O)R’’、R’$NR^1S(O)_2$R’’、およびR’$NR^1S(O)_2N(R^2)$R’’、から選択される二価の部分から独立して選択され、ここで、

Ｒ’およびＲ”は、ヌル、任意選択により置換されているＲ^{r}－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル）、または任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキルを含む部分、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルケニル、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルキニル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキルアミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキレン、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルケニレン、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルキニレン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ヒドロキシアルキレン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキレン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキルアミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキレン、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

Ｒ^{r}は、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{3}$～Ｃ$_{13}$スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから選択され；

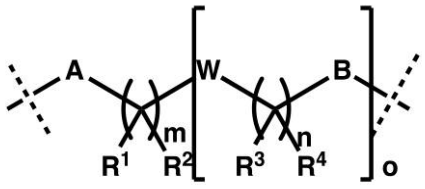
Ｒ^{1}およびＲ^{2}は、水素、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルケニル、任意選択により置換されているＣ$_{2}$～Ｃ$_{8}$アルキニル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ハロアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキルアミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

Ｒ’およびＲ”、Ｒ^{1}およびＲ^{2}、Ｒ’およびＲ^{1}、Ｒ’およびＲ^{2}、Ｒ”およびＲ^{1}、Ｒ”およびＲ^{2}は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルまたは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

ｍは、０から１５である。

【０４０６】

【化２５６】



式 7A

式中

R^1、R^2、R^3およびR^4は、各出現で、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシ、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノ、および任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルコキシ、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリルアミノ、任意選択により置換されている４～８員の員ヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、または

R^1およびR^2、R^3およびR^4は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルもしくは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

A、WおよびBは、各出現で、ヌル、またはR'-R''、$R'COR''$、$R'CO_2R''$、$R'C(O)N(R^5)R''$、$R'C(S)N(R^5)R''$、$R'OR''$、$R'OC(O)R''$、$R'OC(O)OR''$、$R'OCONR^5R''$、$R'SR''$、$R'SOR''$、$R'SO_2R''$、$R'SO_2N(R^5)R''$、$R'N(R^5)R''$、$R'NR^5COR''$、$R'NR^5C(O)OR''$、$R'NR^5CON(R^6)R''$、$R'NR^5C(S)R''$、$R'NR^5S(O)R''$、$R'NR^5S(O)_2R''$、および$R'NR^5S(O)_2N(R^6)R''$、から選択される二価の部分から独立して選択され、ここで、

R'およびR''は、ヌル、任意選択により置換されているR^r－（C_1～C_8アルキル）、または任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルを含む部分、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニレン、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

R^rは、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから選択され；

R^5およびR^6は、水素、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシアルキル、任意選択

により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

R’およびR”、R^5およびR^6、R’およびR^5、R’およびR^6、R”およびR^5、R”およびR^6は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルまたは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

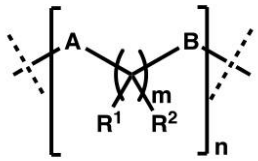
ｍは、０から１５であり；

ｎは、各出現で、０から１５であり；

ｏは、０から１５である。

【０４０７】

【化２５７】



式 7B

式中、

R^1およびR^2は、各出現で、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ニトロ、および任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシ、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノ、C_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルコキシ、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリルアミノ、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択されるか、または

R^1およびR^2は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルもしくは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

AおよびBは、各出現で、ヌル、またはR’-R’’、R’COR’’、R’CO_2R’’、R’C(O)NR^3R’’、R’C(S)NR^3R’’、R’OR’’、R’OC(O)R’’、R’OC(O)OR’’、R’OCON(R^3)R’’、R’SR’’、R’SOR’’、R’SO_2R’’、R’$SO_2N(R^3)$R’’、R’$N(R^3)$R’’、R’NR^3COR’’、R’NR^3C(O)OR’’、R’NR^3CON(R^4)R’、R’NR^3C(S)R’’、R’NR^3S(O)R’’、R’$NR^3S(O)_2$R’’、およびR’$NR^3S(O)_2N(R^4)$R’’、から選択される二価の部分から独立して選択され、ここで、

R’およびR”は、ヌル、任意選択により置換されているR^r－（C_1～C_8アルキル）、または任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルを含む部分、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニレン、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換

されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

R^rは、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから選択され；

R^3およびR^4は、水素、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

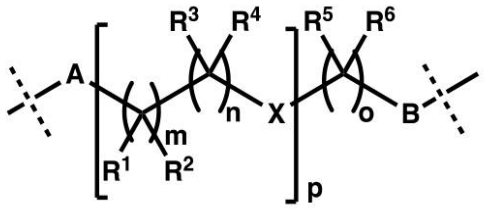
R’およびR”、R^3およびR^4、R’およびR^3、R’およびR^4、R”およびR^3、R”およびR^4は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルまたは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

ｍは、各出現で、０から１５であり；

ｎは、０から１５である。

【０４０８】

【化２５８】



式 7C

式中、

Ｘは、Ｏ、ＮＨおよびＮR^7から選択され；

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5およびR^6は、各出現で、水素、ハロゲン、ヒドロキシル、アミノ、シアノ、ニトロ、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシ、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノ、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３

～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている３～８員のシクロアルコキシ、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

ＡおよびＢは、ヌル、またはR’-R’’、R’COR’’、R’CO_2R’’、R’C(O)N(R^8)R’’、R’C(S)N(R^8)R’’、R’OR’’、R’OC(O)R’’、R’OC(O)OR’’、R’OCON(R^8)R’’、R’SR’’、R’SOR’’、R’SO_2R’’、R’SO_2N(R^8)R’’、R’N(R^8)R’’、R’NR^8COR’’、R’NR^8C(O)OR’’、R’NR^8CON(R^9)R’’、R’NR^8C(S)R’’、R’NR^8S(O)R’’、R’NR^8S(O)$_2$R’’、およびR’NR^8S(O)$_2$N(R^9)R’’、から選択される二価の部分から独立して選択され、ここで、

Ｒ’およびＲ”は、ヌル、任意選択により置換されているR^r－（C_1～C_8アルキル）、または任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルを含む部分、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニレン、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニレン、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキレン、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキレン、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

R^rは、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}縮合ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋シクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}架橋ヘテロシクリル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロシクロアルキル、任意選択により置換されているC_3～C_{13}スピロヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから選択され；

R^7、R^8およびR^9は、水素、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルケニル、任意選択により置換されているC_2～C_8アルキニル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルコキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ハロアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8ヒドロキシアルキル、任意選択により置換されているC_1～C_8アルキルアミノC_1～C_8アルキル、任意選択により置換されている３～１０員のカルボシクリル、任意選択により置換されている４～１０員のヘテロシクリル、任意選択により置換されているアリール、および任意選択により置換されているヘテロアリールから独立して選択され；

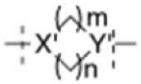
Ｒ’およびＲ”、R^8およびR^9、Ｒ’およびR^8、Ｒ’およびR^9、Ｒ”およびR^8、Ｒ”およびR^9は、それらが接続している原子と一緒に、３～２０員のシクロアルキルまたは４～２０員のヘテロシクリル環を形成し；

ｍは、各出現で、０から１５であり；

ｎは、各出現で、０から１５であり；

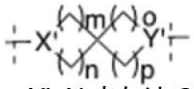
ｏは、０から１５であり；
ｐは、０から１５である。
【０４０９】
式７、７Ａ、７Ｂおよび７Ｃの一部の態様において、リンカー部分は、３員から１３員の環、３員から１３員の縮合環、３員から１３員の架橋環、および３員から１３員のスピロ環からなる群から選択される環を含む。
【０４１０】
式７、７Ａ、７Ｂおよび７Ｃの一部の態様において、リンカー部分は、式Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３、Ｃ４およびＣ５からなる群から選択される環を含む：
【０４１１】

【化２５９】



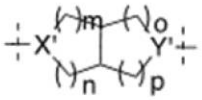
X'=N または CH
Y'=N または CH
m = 0–5
n = 0–5

式 C1,



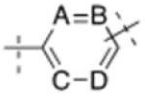
X'=N または CH
Y'=N または CH
m = 0–5
n = 0–5
0 = 0–5
p = 0–5

式 C2,



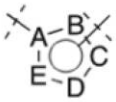
X'=N または CH
Y'=N または CH
m = 0–5
n = 0–5
0 = 0–5
p = 0–5

式 C3,



A=CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),または N
B=CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),または N
C=CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),または N
D=CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),または N

式 C4,および



A=C,CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),N,NH,N($C_{1\sim3}$アルキル),O,S
B=C,CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),N,NH,N($C_{1\sim3}$アルキル),O,S
C=C,CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),N,NH,N($C_{1\sim3}$アルキル),O,S
D=C,CH,C($C_{1\sim3}$アルキル),N,NH,N($C_{1\sim3}$アルキル),O,S
E=C,CH,C(C1～3 アルキル),N,NH,N(C1～3 アルキル),O,S

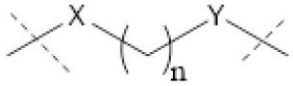
式 C5

【０４１２】

一部の態様において、リンカーは、その上、以下の部分であり得る：

【０４１３】

【化２６０】



式 A

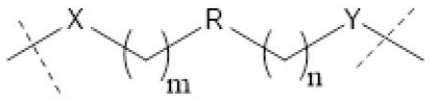
式中、Ｘは、Ｃ＝ＯまたはＣＨ$_2$であり、

Ｙは、Ｃ＝ＯまたはＣＨ$_2$であり、
ｎは、０～１５である］；
【０４１４】
【化２６１】



式Ｂ

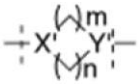
式中、Ｘは、Ｃ＝ＯまたはＣＨ$_2$であり、
Ｙは、Ｃ＝ＯまたはＣＨ$_2$であり、
ｍは、０～１５であり、
ｎは、０～６であり、
ｏは、０～１５である］；または
【０４１５】
【化２６２】



式Ｃ

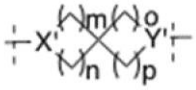
式中
Ｘは、Ｃ＝ＯまたはＣＨ$_2$であり、
Ｙは、Ｃ＝ＯまたはＣＨ$_2$であり、
Ｒは、－ＣＨ$_2$－、－ＣＦ$_2$－、－ＣＨ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、－Ｃ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、－ＣＨ＝ＣＨ－、－Ｃ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）＝Ｃ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、－Ｃ＝Ｃ－、－Ｏ－、－ＮＨ－、－Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ－、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1～3}$アルキル）－、３～１３員の環、３～１３員の縮合環、３～１３員の架橋環、および／または３～１３員のスピロ環であり、
ｍは、０～１５であり、
ｎは、０～１５である］。
【０４１６】
式Ｃの一部の態様において、Ｒは、３～１３員の環、３～１３員の縮合環、３～１３員の架橋環、および／または３～１３員のスピロ環であり、これらの１つまたは複数は、１個または複数のヘテロ原子を含有することができる。
【０４１７】
式Ｃの一部の態様において、Ｒは、以下の構造を有する：
【０４１８】

【化２６３】



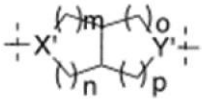
X'=N または CH
Y'=N または CH
m = 0–5
n = 0–5

式 C1,



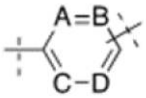
X'=N または CH
Y'=N または CH
m = 0–5
n = 0–5
0 = 0–5
p = 0–5

式 C2,



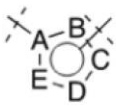
X'=N または CH
Y'=N または CH
m = 0–5
n = 0–5
0 = 0–5
p = 0–5

式 C3,



A=CH,C(C1~3 アルキル),または N
B=CH,C(C1~3 アルキル),または N
C=CH,C(C1~3 アルキル),または N
D=CH,C(C1~3 アルキル),または N

式 C4,または



A=C,CH,C(C1~3 アルキル),N,NH,N(C1~3 アルキル),O,S
B=C,CH,C(C1~3 アルキル),N,NH,N(C1~3 アルキル),O,S
C=C,CH,C(C1~3 アルキル),N,NH,N(C1~3 アルキル),O,S
D=C,CH,C(C1~3 アルキル),N,NH,N(C1~3 アルキル),O,S
E=C,CH,C(C1～3 アルキル),N,NH,N(C1～3 アルキル),O,S

式 C5

【０４１９】

二価化合物の合成および試験

新規な合成二価化合物（即ち、ＰＴＫ６分解剤／破壊剤）の結合親和性は、当技術分野において知られている標準的な生物物理学的アッセイ（例えば、等温滴定熱量測定（ＩＴＣ）、表面プラズモン共鳴（ＳＰＲ））を使用して判定することができる。細胞アッセイは、次いで、ＰＴＫ６分解を誘発するとともにがん細胞増殖を阻害するという二価化合物の能力を判定するために使用することができる。ＰＴＫ６またはＰＴＫ６突然変異体タンパク質のタンパク質発現における二価化合物の誘発された変化を評価する以外に、酵素活

性も判定することができる。これらのステップのいずれかまたは全てにおける使用に適当なアッセイは、当技術分野において知られており、例えば、ウエスタンブロッティング、定量的質量分光（ＭＳ）分析、フローサイトメトリー、酵素的阻害、ＩＴＣ、ＳＰＲ、細胞成長阻害、ならびに異種移植片およびＰＤＸモデルを含む。これらのステップのいずれかまたは全てにおける使用のための適当な細胞株は、当技術分野において知られており、以下のがん細胞株が挙げられる：１）乳房（ＭＤＡ－ＭＢ２３１、ＭＣＦ７、ＵＡＣＣ８９３、ＨＣＣ１９５４、Ｔ４７Ｄ、ＢＴ４７４、ＺＲ７５１）；２）卵巣（ＤＯＶ－１３、ＨｅｙＣ２、ＯＶ２００８、ＯｖＣＡＲ５）；３）膵臓（ＰＡＮＣ－１、ＢｘＰ３、Ｃａｐａｎ１、Ｈｓ７６６Ｔ、ＭＩＡＰａＣａ２）；４）前立腺（ＰＣ－３、ＤＵ１４５）。これらのステップのいずれかまたは全てにおける使用のための適当なマウスモデルは、当技術分野において知られており、三重陰性乳がんの患者誘導異種移植片モデルが挙げられる。

【０４２０】

非限定的な実施例を経て、詳述された合成プロトコールが、特定の例証的なＰＴＫ６分解剤／破壊剤のための例に記載されている。

【０４２１】

本明細書において開示されている化合物の薬学的に許容される同位体異形が企図され、当技術分野において知られている従来の方法または実施例に記載されているものに対応する方法（適切な試薬を、それらの試薬の適切な同位体異形で置換する）を使用して合成することができる。具体的には、同位体異形は、少なくとも１個の原子が、同じ原子番号であるが自然界に通常見出される原子質量と異なる原子質量を有する原子によって置き換えられている化合物である。有用な同位体は、当技術分野において知られており、例えば、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素および塩素の同位体が挙げられる。例証的な同位体としては、したがって、例えば、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{32}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆおよび^{36}Ｃｌが挙げられる。

【０４２２】

同位体異形（例えば、^{2}Ｈを含有する同位体異形）は、より大きな代謝安定性に起因する治療的利点、例えば、インビボ半減期の増加または投与量要求の低減を提供することができる。加えて、ある特定の同位体異形（特に、放射性同位元素を含有するもの）は、薬物または基質組織分布研究に使用することができる。放射性同位元素トリチウム（^{3}Ｈ）および炭素１４（^{14}Ｃ）は、それらの組み込み簡便さおよび準備が整っている検出手段の観点からこの目的に特に有用である。

【０４２３】

本明細書において開示されている化合物の薬学的に許容される溶媒和物が企図される。溶媒和物は、例えば、本明細書において開示されている化合物を結晶化するために使用される溶媒を同位体異形（例えば、$Ｈ_{2}Ｏ$の代わりに$Ｄ_{2}Ｏ$、アセトンの代わりに$ｄ_{6}$－アセトン、またはＤＭＳＯの代わりに$ｄ_{6}$－ＤＭＳＯ）で置換することによって発生することができる。

【０４２４】

本明細書において開示されている化合物の薬学的に許容されるフッ素化異形が企図され、当技術分野において知られている従来の方法または実施例に記載されているものに対応する方法（適切な試薬を、それらの試薬の適切なフッ素化異形で置換する）を使用して合成することができる。具体的には、フッ素化異形は、少なくとも１個の水素原子がフルオロ原子によって置き換えられる化合物である。フッ素化異形は、より大きな代謝安定性に起因する治療的利点、例えば、インビボ半減期の増加または投与量要求の低減を提供することができる。

【０４２５】

本明細書において開示されている化合物の薬学的に許容されるプロドラッグが企図され、当技術分野において知られている従来の方法または実施例に記載されているものに対応する方法（例えば、ヒドロキシル基またはカルボン酸基をエステル基に変換する）を使用

して合成することができる。本明細書で使用される場合、「プロドラッグ」は、一部の化学的または生理的プロセス（例えば、酵素的プロセスおよび代謝加水分解）を介して治療剤に変換することができる化合物を指す。したがって、「プロドラッグ」という用語は、薬学的に許容される生物学的に活性な化合物の前駆体も指す。プロドラッグは、対象に投与されるときに不活性、即ちエステルであってよいが、インビボで活性化合物に、例えば加水分解によって遊離カルボン酸または遊離ヒドロキシルに変換される。プロドラッグ化合物は、しばしば、生物体における可溶性、組織適合性または遅延放出の利点を提供する。「プロドラッグ」という用語は、こうしたプロドラッグが対象に投与されるとインビボで活性化合物を放出する任意の共有結合された担体を含むとも意味される。活性化合物のプロドラッグは、修飾がルーチン操作またはインビボのいずれかで親活性化合物に切断されるようなやり方で、活性化合物中に存在する官能基を修飾することによって調製することができる。プロドラッグは、活性化合物のプロドラッグが対象に投与されると切断することで遊離ヒドロキシ基、遊離アミノ基または遊離メルカプト基をそれぞれ形成する任意の基に、ヒドロキシ基、アミノ基またはメルカプト基が結合されている化合物を含む。プロドラッグの例としては、以下に限定されないが、活性化合物などにおけるアルコールの酢酸、ギ酸および安息香酸誘導体またはアミン官能基のアセトアミド、ホルムアミドおよびベンズアミド誘導体が挙げられる。

【０４２６】

例証的なＰＴＫ６分解剤／破壊剤の特徴付け

特定の例証的なＰＴＫ６分解剤／破壊剤を三重陰性ＭＤＡ－２３１乳がん細胞において特徴付けた（実施例８３～８５、図２～５）。二官能性化合物ＹＸ３９－１０１、ＹＸ３９－１０２、ＹＸ３９－１０３、ＹＸ３９－１０４、ＹＸ３９－１０５、ＹＸ３９－１０６およびＹＸ３９－１０７は、特に、５００ｎＭでＭＤＡ－２３１細胞におけるＰＴＫ６タンパク質レベルを低減することに有効であることが見出された（図３）。加えて、ＹＸ６９－１５９、ＹＸ７９－１０、ＹＸ７９－１１、ＹＸ７９－１２、ＹＸ７９－１５、ＹＸ７９－３６、ＹＸ７９－３７、ＹＸ７９－４０、ＹＸ７９－４１、ＹＸ７９－４２、ＹＸ７９－５９およびＹＸ７９－６５も、５００ｎＭでＭＤＡ－ＭＢ２３１細胞におけるＰＴＫ６発現を強力に抑制することが見出された（図４、５）。

【０４２７】

３Ｄマトリゲル培養アッセイにおける細胞の処置は、しばしば、インビボ（マウス）生物学的なモデルにおける化合物の活性に関して、標準的な（２Ｄ）単層培養系よりも良好な洞察を与える。ＰＴＫ６タンパク質レベルを低減するＰＴＫ６分解剤を用いた三重陰性またはＥＲ＋乳がん細胞の処置は、３Ｄ培養における三重陰性ＭＤＡ－ＭＢ２３１乳がん細胞の生存能および侵襲的分岐を抑制した（図６、７）。３Ｄ　Ｃｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を使用して、細胞生存能に対するＰＴＫ６分解剤処置の効果を定量化し；ＰＴＫ６分解剤を用いる処置は、ＰＴＫ６　ｓｈＲＮＡベクターで観察された効果に匹敵して、濃度依存方式で生存能を著しく損なった（図６、７）。匹敵する濃度で、ＰＴＫ６キナーゼ阻害剤（Ｐ２１ｄ）は、３Ｄ細胞培養における細胞の生存能に対して中程度の効果のみを有し（図６、７）、したがって、ＰＴＫ６分解剤を用いてより良好に標的化される一部のＰＴＫ６＋腫瘍の成長を調節するＰＴＫ６のキナーゼ非依存性機能を支持した。同様に、上位ＰＴＫ６分解剤を用いる処置は、ＣＰ７０細胞、白金化学療法耐性卵巣がん細胞株の３Ｄ培養の生存能を抑制したが、ＰＴＫ６キナーゼ活性阻害剤では抑制しなかった（図８）。

【０４２８】

機構的に、分解剤処置を用いて観察されたＰＴＫ６発現の抑制は、プロテアソーム活性に依存性である。プロテアソーム阻害剤ＭＧ－１３２を用いる細胞の予備処置は、ＰＴＫ６発現の下方調節を防止する（図９）。加えて、ＰＴＫ６分解剤として同じ結合部位（単数または複数）に結合するＰＴＫ６キナーゼ活性阻害剤を用いる予備処置は、該分解剤処置細胞におけるＰＴＫ６タンパク質レベルをレスキューする（図１０）。

【０４２９】

ＰＴＫ６分解剤は、現在の標準治療法に耐性である細胞株におけるＰＴＫ６発現を抑制する。分解剤は、エストロゲン欠乏に耐性であるＥＲ＋乳がん細胞における発現を下方調節し（図１１）、標的治療耐性疾患に対するＰＴＫ６分解剤の潜在的有用性に脚光を当てている。

【０４３０】

用語の定義

【０４３１】

「アルキル」は、不飽和を含有する、唯一原子炭素および水素原子からなる直鎖または分岐の炭化水素鎖ラジカルを指す。アルキルは、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３個、１４個、１５個または１６個の炭素原子を含むことができる。ある特定の実施形態において、アルキルは、１個から１５個の炭素原子を含む（例えば、C_1～C_{15}アルキル）。ある特定の実施形態において、アルキルは、１個から１３個の炭素原子を含む（例えば、C_1～C_{13}アルキル）。ある特定の実施形態において、アルキルは、１個から８個の炭素原子を含む（例えば、C_1～C_8アルキル）。他の実施形態において、アルキルは、５個から１５個の炭素原子を含む（例えば、C_5～C_{15}アルキル）。他の実施形態において、アルキルは、５個から８個の炭素原子を含む（例えば、C_5～C_8アルキル）。アルキルは、例えば、メチル（Ｍｅ）、エチル（Ｅｔ）、ｎ－プロピル、１－メチルエチル（イソ－プロピル）、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、１，１－ジメチルエチル（ｔ－ブチル）、ペンチル、３－メチルヘキシル、２－メチルヘキシルなど、単結合によって分子の残りに付着されている。

【０４３２】

「アルケニル」は、少なくとも１個の二重結合を含有する、唯一炭素原子および水素原子からなる直鎖または分岐の炭化水素鎖ラジカル基を指す。アルケニルは、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３、１４個、１５個または１６個の炭素原子を含むことができる。ある特定の実施形態において、アルケニルは、２個から１２個の炭素原子を含む（例えば、C_2～C_{12}アルケニル）。ある特定の実施形態において、アルケニルは、２個から８個の炭素原子を含む（例えば、C_2～C_8アルケニル）。ある特定の実施形態において、アルケニルは、２個から６個の炭素原子を含む（例えば、C_2～C_6アルケニル）。他の実施形態において、アルケニルは、２個から４個の炭素原子を含む（例えば、C_2～C_4アルケニル）。アルケニルは、例えば、エテニル（即ち、ビニル）、プロパ－１－エニル（即ち、アリル）、ブタ－１－エニル、ペンタ－１－エニル、ペンタ－１，４－ジエニルなど、単結合によって分子の残りに付着されている。

【０４３３】

「アリル」という用語は、本明細書で使用される場合、$-CH_2CH=CH_2$基を意味する。

【０４３４】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、少なくとも１個の三重結合を含有する、唯一炭素原子および水素原子からなる直鎖または分岐の炭化水素鎖ラジカル基を指す。アルキニルは、２個、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個、１３、１４個、１５個または１６個の炭素原子を含むことができる。ある特定の実施形態において、アルキニルは、２個から１２個の炭素原子を含む（例えば、C_2～C_{12}アルキニル）。ある特定の実施形態において、アルキニルは、２個から８個の炭素原子を含む（例えば、C_2～C_8アルキニル）。他の実施形態において、アルキニルは、２個から６個の炭素原子を有する（例えば、C_2～C_6アルキニル）。他の実施形態において、アルキニルは、２個から４個の炭素原子を有する（例えば、C_2～C_4アルキニル）。アルキニルは、単結合によって分子の残りに付着されている。こうした基の例としては、以下に限定されないが、エチニル、プロピニル、１－ブチニル、２－ブチニル、１－ペンチニル、２－ペンチニル、１－ヘキシニル、２－ヘキシニル、３－ヘキシニルなどが挙げられる。

【０４３５】
「アルコキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、酸素原子を介して分子の残りに付着されている、本明細書において定義されている通りのアルキル基を意味する。こうした基の例としては、以下に限定されないが、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロピロキシ、イソ－プロピロキシ、ｎ－ブトキシ、イソ－ブトキシ、ｔｅｒｔ－ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシなどが挙げられる。
【０４３６】
「アリール」という用語は、本明細書で使用される場合、環炭素原子から水素原子を除去することによって芳香族単環式または多環式炭化水素環系から誘導されるラジカルを指す。芳香族単環式または多環式炭化水素環系は、水素原子および炭素原子のみを含有する。アリールは、６個から１８個の炭素原子を含むことができ、ここで、環系における環の少なくとも１個は完全不飽和であり、即ち、それは、ヒュッケル理論に従った環式の非局在化（４ｎ＋２）π－電子系を含有する。ある特定の実施形態において、アリールは、６個から１４個の炭素原子を含む（C_6～C_{14}アリール）。ある特定の実施形態において、アリールは、６個から１０個の炭素原子を含む（C_6～C_{10}アリール）。こうした基の例としては、以下に限定されないが、フェニル、フルオレニルおよびナフチルが挙げられる。「Ｐｈ」および「フェニル」という用語は、本明細書で使用される場合、－C_6H_5基を意味する。
【０４３７】
「ヘテロアリール」という用語は、２個から１７個の炭素原子ならびに窒素、酸素および硫黄から選択される１個から６個のヘテロ原子を含む、３員から１８員の芳香族環ラジカルから誘導されるラジカルを指す。本明細書で使用される場合、ヘテロアリールラジカルは、単環式、二環式、三環式または四環式の環系であってよく、ここで、環系における環の少なくとも１つは完全不飽和であり、即ち、それは、ヒュッケル理論に従った環式の非局在化（４ｎ＋２）π－電子系を含有する。ヘテロアリールは、縮合または架橋環系を含む。ある特定の実施形態において、ヘテロアリールは、３員から１０員の芳香族環ラジカルから誘導されるラジカルを指す（３～１０員のヘテロアリール）。ある特定の実施形態において、ヘテロアリールは、５員から７員の芳香族環から誘導されるラジカルを指す（５～７員のヘテロアリール）。ヘテロアリールは、縮合または架橋環系を含む。ヘテロアリールラジカルにおけるヘテロ原子（単数または複数）は、任意選択により酸化されている。１個または複数の窒素原子は、存在するならば、任意選択により四級化されている。ヘテロアリールは、環（単数または複数）の任意の原子を介して分子の残りに付着されている。こうした基の例としては、以下に限定されないが、ピリジニル、イミダゾリル、ピリミジニル、ピラゾリル、トリアゾリル、ピラジニル、テトラゾリル、フリル、チエニル、イソオキサゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、ピロリル、キノリニル、イソキノリニル、インドリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、シンノリニル、インダゾリル、インドリジニル、フタラジニル、ピリダジニル、トリアジニル、イソインドリル、プテリジニル、プリニル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、フラザニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、キナゾリニル、キノキサリニル、ナフチリジニル、フロピリジニル、などが挙げられる。ある特定の実施形態において、ヘテロアリールは、環炭素原子を介して分子の残りに付着されている。ある特定の実施形態において、ヘテロアリールは、窒素原子（Ｎ付着）または炭素原子（Ｃ付着）を介して分子の残りに付着されている。例えば、ピロールから誘導される基は、ピロール－１－イル（Ｎ付着）またはピロール－３－イル（Ｃ付着）であり得る。さらに、イミダゾールから誘導される基は、イミダゾール－１－イル（Ｎ付着）またはイミダゾール－３－イル（Ｃ付着）であり得る。
【０４３８】
「ヘテロシクリル」という用語は、本明細書で使用される場合、それの環系に合計４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個または１３個の原子を有するとともに３個から１２個の炭素原子ならびに各々独立してＯ、ＳおよびＮから選択される

１個から４個のヘテロ原子を含有するが、ただし、前記基の環は２個の隣接するＯ原子または２個の隣接するＳ原子を含有しないという条件である、非芳香族の単環式、二環式、三環式または四環式のラジカルを意味する。ヘテロシクリル基は、縮合、架橋またはスピロ環式環系を含むことができる。ある特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、３個から１０個の環原子を含む（３～１０員のヘテロシクリル）。ある特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、３個から８個の環原子を含む（３～８員のヘテロシクリル）。ある特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、４個から８個の環原子を含む（４～８員のヘテロシクリル）。ある特定の実施形態において、ヘテロシクリル基は、３個から６個の環原子を含む（３～６員のヘテロシクリル）。ヘテロシクリル基は、安定な化合物をもたらす任意の利用可能な原子にてオキソ置換基を含有することができる。例えば、こうした基は、利用可能な炭素または窒素原子にてオキソ原子を含有することができる。こうした基は、化学的に実現可能ならば、１個超のオキソ置換基を含有することができる。加えて、こうしたヘテロシクリル基が硫黄原子を含有する場合、前記硫黄原子は、１個または２個の酸素原子で酸化させることで、スルホキシドまたはスルホンのいずれかを得ることができると理解されるべきである。４員ヘテロシクリル基の例は、アゼチジニルである（アゼチジンから誘導される）。５員シクロヘテロアルキル基の例は、ピロリジニルである。６員シクロヘテロアルキル基の例は、ピペリジニルである。９員シクロヘテロアルキル基の例は、インドリニルである。１０員シクロヘテロアルキル基の例は、４Ｈ－キノリジニルである。こうしたヘテロシクリル基のさらなる例としては、以下に限定されないが、テトラヒドロフラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、ピペリジノ、モルホリノ、チオモルホリノ、チオキサニル、ピペラジニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ホモピペリジニル、オキセパニル、チエパニル、オキサゼピニル、ジアゼピニル、チアゼピニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、インドリニル、2H-ピラニル、4H-ピラニル、ジオキサニル、1,3-ジオキソラニル、ピラゾリニル、ジチアニル、ジチオラニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロチエニル、ジヒドロフラニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[4.1.0]ヘプタニル、3H-インドリル、キノリジニル、3-オキソピペラジニル、4-メチルピペラジニル、4-エチルピペラジニル、および1-オキソ-2,8,ジアザスピロ[4.5]デカ-8-イルが挙げられる。Ａヘテロアリール基は、炭素原子（Ｃ付着）または窒素原子（Ｎ付着）を介して分子の残りに付着されていてよい。例えば、ピペラジンから誘導される基は、ピペラジン－１－イル（Ｎ付着）またはピペラジン－２－イル（Ｃ付着）であり得る。

【０４３９】

「シクロアルキル」という用語は、それの環系に合計４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、１２個または１３個の炭素原子を有する飽和単環式、二環式、三環式または四環式のラジカルを意味する。シクロアルキルは、縮合、架橋またはスピロ環式であってよい。ある特定の実施形態において、シクロアルキルは、３個から８個の炭素環原子を含む（$Ｃ_{3}$～$Ｃ_{8}$シクロアルキル）。ある特定の実施形態において、シクロアルキルは、３個から６個の炭素環原子を含む（$Ｃ_{3}$～$Ｃ_{6}$シクロアルキル）。こうした基の例としては、以下に限定されないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、アダマンチルなどが挙げられる。

【０４４０】

「シクロアルキレン」という用語は、上記で定義されている通りのシクロアルキル環から水素原子を除去することによって得られる二座ラジカルである。こうした基の例としては、以下に限定されないが、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、シクロペンテニレン、シクロヘキシレン、シクロヘプチレンなどが挙げられる。

【０４４１】

「スピロ環式」という用語は、本明細書で使用される場合、それの従来の意味を有し、つまり、環の２個が共通の１つの環炭素を有する２個以上の環を含有する任意の環系であ

る。本明細書において定義されている通りのスピロ環式環系の各環は、独立して、３個から２０個の環原子を含む。好ましくは、それらは、３個から１０個の環原子を有する。スピロ環式系の非限定的な例としては、スピロ［３．３］ヘプタン、スピロ［３．４］オクタン、およびスピロ［４．５］デカンが挙げられる。

【０４４２】

「シアノ」という用語は、－Ｃ≡Ｎ基を指す。

【０４４３】

「アルデヒド」基は、－Ｃ（Ｏ）Ｈ基を指す。

【０４４４】

「アルコキシ」基は、本明細書において定義されている通りの両方の－Ｏ－アルキルを指す。

【０４４５】

「アルコキシカルボニル」は、本明細書において定義されている通りの－Ｃ（Ｏ）－アルコキシを指す。

【０４４６】

「アルキルアミノアルキル」基は、本明細書において定義されている通りの－アルキル－ＮＲ－アルキル基を指す。

【０４４７】

「アルキルスルホニル」基は、本明細書において定義されている通りの－SO_2アルキルを指す。

【０４４８】

「アミノ」基は、任意選択により置換されている－NH_2を指す。

【０４４９】

「アミノアルキル」基は、本明細書において定義されている通りの－アルキル－アミノ基を指す。

【０４５０】

「アミノカルボニル」は、本明細書において定義されている通りの－Ｃ（Ｏ）－アミノを指す。

【０４５１】

「アリールアルキル」基は、－アルキルアリールを指し、ここで、アルキルおよびアリールは本明細書において定義されている。

【０４５２】

「アリールオキシ」基は、本明細書において定義されている通りの－Ｏ－アリール基および－Ｏ－ヘテロアリール基の両方を指す。

【０４５３】

「アリールオキシカルボニル」は、本明細書において定義されている通りの－Ｃ（Ｏ）－アリールオキシを指す。

【０４５４】

「アリールスルホニル」基は、本明細書において定義されている通りの－SO_2アリールを指す。

【０４５５】

「カルボニル」基は、本明細書において定義されている通りの－Ｃ（Ｏ）－基を指す。

【０４５６】

「カルボン酸」基は、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ基を指す。

【０４５７】

「シクロアルコキシ」は、本明細書において定義されている通りの－Ｏ－シクロアルキル基を指す。

【０４５８】

「ハロ」基または「ハロゲン」基は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を指す。

【０４５９】

「ハロアルキル」基は、１個または複数のハロゲン原子で置換されているアルキル基を指す。

【０４６０】

「ヒドロキシ」基は、－ＯＨ基を指す。

【０４６１】

「ニトロ」基は、－NO_2基を指す。

【０４６２】

「オキソ」基は、＝Ｏ置換基を指す。

【０４６３】

「トリハロメチル」基は、３個のハロゲン原子で置換されているメチルを指す。

【０４６４】

「置換されている」という用語は、特定された基または部分が、C_1～C_4アルキル、アリール、ヘテロアリール、アリール-C_1～C_4アルキル-、ヘテロアリール-C_1～C_4アルキル-、C_1～C_4ハロアルキル、-OC_1～C_4アルキル、-OC_1～C_4アルキルフェニル、-C_1～C_4アルキル-OH、-OC_1～C_4ハロアルキル、ハロ、-OH、-NH_2、-C_1～C_4アルキル-NH_2、-N(C_1～C_4アルキル)(C_1～C_4アルキル)、-NH(C_1～C_4アルキル)、-N(C_1～C_4アルキル)(C_1～C_4アルキルフェニル)、-NH(C_1～C_4アルキルフェニル)、シアノ、ニトロ、オキソ、-CO_2H、-C(O)OC_1～C_4アルキル、-CON(C_1～C_4アルキル)(C_1～C_4アルキル)、-CONH(C_1～C_4アルキル)、-$CONH_2$、-NHC(O)(C_1～C_4アルキル)、-NHC(O)(フェニル)、-N(C_1～C_4アルキル)C(O)(C_1～C_4アルキル)、-N(C_1～C_4アルキル)C(O)(フェニル)、-C(O)C_1～C_4アルキル、-C(O)C_1～C_4アルキルフェニル、-C(O)C_1～C_4ハロアルキル、-OC(O)C_1～C_4アルキル、-SO_2(C_1～C_4アルキル)、-SO_2(フェニル)、-SO_2(C_1～C_4ハロアルキル)、-SO_2NH_2、-SO_2NH(C_1～C_4アルキル)、-SO_2NH(フェニル)、-NHSO_2(C_1～C_4アルキル)、-NHSO_2(フェニル)、および-NHSO_2(C_1～C_4ハロアルキル)から独立して選択される１個または複数の置換基を保有することを意味する。

【０４６５】

「ヌル」という用語は、原子または部分の非存在を意味し、構造において隣接する原子の間に結合がある。

【０４６６】

「任意選択により置換されている」という用語は、特定された基が、非置換であるかまたは本明細書において定義されている通りの１個または複数の置換基によって置換されているかのいずれかであってよいことを意味する。本発明の化合物において、基が「非置換」であると言われているまたは化合物における全ての原子の原子価を満たすのよりも少ない基で「置換されている」場合、こうした基上の残りの原子価は水素によって満たされていると理解されるべきである。例えば、本明細書において「フェニル」とも呼ばれるC_6アリール基が１個の追加の置換基で置換されているならば、当業者は、こうした基が、C_6アリール環の炭素原子上に残されている４つの空いている位置を有すると（６つの初期の位置から、本発明の化合物の残部が付着されている位置と追加の置換基を引いて、４つの位置が空いたままである）理解されよう。こうした場合において、残りの４個の炭素原子は各々、１個の水素原子に結合されることで、それらの原子価を満たす。同様に、本化合物におけるC_6アリール基が「二置換」であると言われているならば、当業者は、C_6アリールに、非置換である３個の炭素原子が残っていることを意味することを理解するであろう。それらの３個の非置換炭素原子はそれぞれ１個の水素原子に結合されることで、それらの原子価を満たす。

【０４６７】

本明細書で使用される場合、異なる式における同じ記号は、異なる定義を有し得、例えば、式１におけるＲ１の定義は、式１に関して定義されている通りであり、式６におけるＲ１の定義は、式６に関して定義されている通りである。

【０４６８】

本明細書で使用される場合、ｍ（またはｎまたはｏまたはｐ）が範囲によって定義されているとき、例えば、「ｍは、０から１５である」または「ｍ＝０～３」は、ｍが０から

１５の整数である（即ち、ｍは、０、１、２、３、４、５、６、７、８、９、１０、１１、１２、１３、１４または１５である）もしくはｍが０から３の整数である（即ち、ｍは０、１、２または３である）、または定義されている範囲における任意の整数であることを意味する。

【０４６９】

「薬学的に許容される塩」は、酸および塩基付加塩の両方を含む。本明細書に記載されている二価化合物のいずれか１種の薬学的に許容される塩は、任意および全ての薬学的に適当な塩形態を包含すると意図される。本明細書に記載されている化合物の好ましい薬学的に許容される塩は、薬学的に許容される酸付加塩および薬学的に許容される塩基付加塩である。

【０４７０】

「薬学的に許容される酸付加塩」は、生物学的にまたはその他の観点で有害ではないとともに無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、ヨウ化水素酸、フッ化水素酸、亜リン酸などで形成される遊離塩基の生物学的有効性および特性を保持するような塩を指す。その上挙げられるのは、有機酸、例えば脂肪族モノおよびジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、脂肪族および芳香族スルホン酸などで形成されるとともに、例えば、酢酸、トリフルオロ酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ｐ－トルエンスルホン酸、サリチル酸などを含む塩である。例証的な塩としては、したがって、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素、リン酸二水素、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スベリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、メタンスルホン酸塩などが挙げられる。その上企図されるのは、アミノ酸の塩、例えばアルギネート（arginate）、グルコン酸塩およびガラクツロン酸塩である（例えば、本明細書によって参照によりそれ全体で組み込まれるBerge S.M. et al., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Science, 66:1-19（1997）を参照されたい）。塩基性化合物の酸付加塩は、当業者が精通している方法および技法に従って、遊離塩基形態を十分な量の所望の酸と接触させることで塩を生成することによって調製することができる。

【０４７１】

「薬学的に許容される塩基付加塩」は、生物学的にまたはその他の観点で有害ではない遊離酸の生物学的有効性および特性を保持するような塩を指す。これらの塩は、遊離酸への無機塩基または有機塩基の付加から調製される。薬学的に許容される塩基付加塩は、金属またはアミン、例えばアルカリおよびアルカリ土類金属または有機アミンを用いて形成することができる。無機塩基から誘導される塩としては、以下に限定されないが、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、アルミニウム塩などが挙げられる。有機塩基から誘導される塩は、以下に限定されないが、第１級、第２級および第３級アミン、自然置換アミンを含めた置換アミン、環状アミンおよび塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、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、プロカイン、Ｎ，Ｎ－ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、ヒドラバミン、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、エチレンジアニリン、Ｎ－メチルグルカミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン類、ピペラジン、ピペリジン、Ｎ－エチルピペリジン、ポリアミン樹脂などの塩が挙げられる。上記のBerge et al.を

参照されたい。

【０４７２】

本明細書で使用される場合、異なる式における同じ記号は、異なる定義を有し得、例えば、式１におけるR^1の定義は、式６におけるものと異なる。

【０４７３】

本明細書で使用される場合、ｍ（またはｎまたはｏまたはｐ）が明確にされているとき、例えば、「ｍは、０から１５である」または「ｍ＝０～５」は、ｍが０から１５（または０から５）の整数であることを意味する。

【０４７４】

医薬組成物

一部の態様において、本明細書に記載されている組成物および方法は、本明細書において開示されている通りの１種または複数の二価化合物を含む医薬組成物および医薬の製造および使用を含む。その上含まれるのは、それらの医薬組成物である。

【０４７５】

一部の態様において、本明細書において開示されている組成物は、がんの処置のために使用される他の化合物、薬物または薬剤を含むことができる。例えば、一部の例において、本明細書において開示されている医薬組成物は、１種または複数の（例えば、１種、２種、３種、４種、５種、または１０種未満の）化合物と組み合わせることができる。こうした追加の化合物は、例えば、当技術分野において知られている従来の化学療法剤を含むことができる。同時投与される場合、本明細書において開示されているＰＴＫ６分解剤／破壊剤は、従来の化学療法剤と併せて作動することで、機構的に相加的または相乗的な治療効果を生成することができる。

【０４７６】

一部の態様において、本明細書において開示されている組成物のｐＨは、薬学的に許容される酸、塩基または緩衝液で調整されることで、ＰＴＫ６分解剤／破壊剤またはそれの送達形態の安定性を増強することができる。

【０４７７】

医薬組成物は、典型的に、薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルを含む。本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という成句は、生理学的に忍容性があると一般に考えられているとともにヒトに投与された場合にアレルギー性または同様の不都合な反応、例えば胃の不調、眩暈などを典型的に生成しない分子的実体および組成物を指す。薬学的に許容される担体、アジュバントまたはビヒクルは、本発明の化合物と一緒に患者に投与することができ、その薬理活性を破壊しないとともに化合物の治療量を送達するのに十分な用量で投与された場合に非毒性である組成物である。例証的な従来の非毒性の薬学的に許容される担体、アジュバントおよびビヒクルとしては、薬学的投与と適合性のある生理食塩水、溶媒、分散媒、コーティング、抗細菌剤および抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などが挙げられる。

【０４７８】

特に、この発明の医薬組成物において使用することができる薬学的に許容される担体、アジュバントおよびビヒクルとしては、以下に限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、自己乳化性薬物送達システム（ＳＥＤＤＳ）、例えばコハク酸ｄ－α－トコフェロールポリエチレングリコール１０００、医薬剤形において使用される界面活性剤、例えばツイーンもしくは他の同様のポリマー性送達マトリクス、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩、または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース－ベースの物質、ポリエチレングリコール、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられる。α－、β－およ

びγ－シクロデキストリンなどのシクロデキストリンも、本明細書に記載されている式の化合物の送達を増強するために有利に使用することができる。

【０４７９】

本明細書で使用される場合、本明細書において開示されているＰＴＫ６分解剤／破壊剤は、薬学的に許容される誘導体またはそのプロドラッグを含むと定義されている。「薬学的に許容される誘導体」は、レシピエントへの投与で、本明細書に記載されている化合物またはその活性代謝物もしくは残渣を（直接的または間接的に）提供できる、任意の薬学的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグ、例えば、カルバミン酸塩、エステル、リン酸エステル、エステルの塩、または本明細書において開示されている化合物もしくは薬剤の他の誘導体を意味する。特に好都合な誘導体およびプロドラッグは、こうした化合物が哺乳動物に投与されると、本明細書において開示されている化合物の生物学的利用能を増加させる（例えば、経口投与される化合物が血液中により容易に吸収されるのを可能にすることによって）または親種と比べて生物学的区画（例えば、脳またはリンパ系）への親化合物の送達を増強するものである。好ましいプロドラッグとしては、水可溶性または腸膜を介する能動的輸送を増強する基が本明細書に記載されている式の構造に付加されている誘導体が挙げられる。こうした誘導体は、過度の実験法を用いずに当業者に認識可能である。それでもなお、Burger's Medicinal Chemistry and Drug Discovery, 5thEdition, Vol. 1: Principles and Practiceの教示が参照され、これは、こうした誘導体を教示する範囲まで参照により本明細書に組み込まれる。

【０４８０】

本明細書において開示されているＰＴＫ６分解剤／破壊剤は、純エナンチオマー、エナンチオマーの混合物、純粋なジアステレオ異性体、ジアステレオ異性体の混合物、ジアステレオ異性ラセミ体、ジアステレオ異性ラセミ体の混合物およびメソ形態ならびに薬学的に許容される塩、溶媒複合体、形態学的形態またはその重水素化誘導体を含む。

【０４８１】

特に、本明細書において開示されているＰＴＫ６分解剤／破壊剤の薬学的に許容される塩は、例えば、薬学的に許容される無機酸および有機酸ならびに塩基から誘導されるものを含む。適当な酸塩の例としては、酢酸塩、アジピン酸塩、安息香酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、酪酸塩、クエン酸塩、二グルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グリコール酸塩、半硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、パルモ酸塩、リン酸塩、ピクリン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、サリチル酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、トシル酸塩、トリフルオロメチルスルホン酸塩およびウンデカン酸塩が挙げられる。適切な塩基から誘導される塩としては、例えば、アルカリ金属（例えば、ナトリウム）塩、アルカリ土類金属（例えば、マグネシウム）塩、アンモニウム塩およびＮ－（アルキル）４＋塩が挙げられる。本発明は、本明細書において開示されているＰＴＫ６分解剤／破壊剤の任意の塩基性窒素含有基の四級化も想起する。水または油溶性もしくは分散可能な生成物は、こうした四級化によって得ることができる。

【０４８２】

一部の態様において、本明細書において開示されている医薬組成物は、１種または複数のＰＴＫ６分解剤／破壊剤の有効量を含むことができる。「有効量」および「処置することに有効」という用語は、本明細書で使用される場合、意図される効果または生理的結果（例えば、細胞成長、細胞増殖またはがんの処置または防止）をもたらすためのその投与の状況において有効である期間利用された（急性または慢性投与および周期的または継続的投与を含める）、本明細書に記載されている１種または複数の化合物または医薬組成物の量または濃度を指す。一部の態様において、医薬組成物は、さらに、がんの処置（例えば、従来の化学療法剤）のために使用される１種または複数の追加の化合物、薬物または薬剤を、意図される効果または生理的結果（例えば、細胞成長、細胞増殖、またはがんの処置もしくは防止）を引き起こすことに有効な量で含むことができる。

【０４８３】
一部の態様において、本明細書において開示されている医薬組成物は、米国における販売、米国への輸入、または米国からの輸出のために製剤化することができる。
【０４８４】
医薬組成物の投与
本明細書において開示されている医薬組成物は、任意の経路、例えば、食品医薬品局（ＦＤＡ）によって承認された任意の経路を介する対象への投与のために製剤化または適応させることができる。例証的な方法は、ＦＤＡデータ標準マニュアル（Data Standards Manual；ＤＳＭ）（http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/FormsSubmissionRequirements/ElectronicSubmissions/DataStandardsManualmonographsで利用可能）に記載されている。特に、医薬組成物は、経口、非経口または経皮の送達のために製剤化して、およびそれを介して投与することができる。「非経口」という用語は、本明細書で使用される場合、皮下、皮内、静脈内、筋肉内、腹腔内、関節内、動脈内、滑膜内、胸骨内、くも膜下腔内、病巣内および頭蓋内の注射または注入技法を含む。
【０４８５】
例えば、本明細書において開示されている医薬組成物は、例えば、局所的に、直腸的に、経鼻的に（例えば、吸入スプレーまたはネブライザーによる）、頬側に、経膣的に、真皮下に（例えば、注射による、または埋め込みリザーバーを介する）または眼科的に投与することができる。
【０４８６】
例えば、この発明の医薬組成物は、以下に限定されないが、カプセル、錠剤、エマルジョンおよび水性懸濁液、分散体ならびに溶液を含めて、任意の経口的に許容される剤形で経口投与することができる。経口使用のための錠剤の場合において、共通して使用される担体としては、ラクトースおよびコーンスターチが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も典型的に添加される。カプセル形態における経口投与のため、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥コーンスターチが挙げられる。水性懸濁液またはエマルジョンが経口的に投与される場合、活性成分は、油性相中に懸濁または溶解させることができ、乳化剤または懸濁剤と組み合わされる。所望であれば、ある特定の甘味剤、香味剤または着色剤が添加され得る。
【０４８７】
例えば、この発明の医薬組成物は、直腸投与のための坐剤の形態で投与することができる。これらの組成物は、この発明の化合物と、室温で固体であるが直腸温で液体であるために直腸中で溶融して活性構成成分を放出する適当な非刺激性賦形剤とを混合することによって、調製することができる。こうした材料としては、以下に限定されないが、カカオ脂、蜜ワックスおよびポリエチレングリコールが挙げられる。
【０４８８】
例えば、この発明の医薬組成物は、経鼻用のエアロゾルまたは吸入によって投与することができる。こうした組成物は、医薬製剤の技術分野においてよく知られている技法に従って調製され、ベンジルアルコールもしくは他の適当な保存料、生物学的利用能を増強する吸収促進剤、フッ化炭素、または当技術分野において知られている他の可溶化剤または分散剤を用いて、生理食塩水中の溶液として調製することができる。
【０４８９】
例えば、この発明の医薬組成物は、注射によって（例えば、溶液または粉末として）投与することができる。こうした組成物は、適当な分散剤または湿潤剤（例えば、ツイーン８０など）および懸濁剤を使用して、当技術分野において知られている技法に従って製剤化することができる。滅菌注射可能調製物は、例えば、１，３－ブタンジオール中の溶液として、非毒性の非経口的に許容される希釈液または溶媒中の滅菌注射可能溶液または懸濁液であってもよい。用いられ得る許容されるビヒクルおよび溶媒の中には、マンニトール、水、リンゲル溶液および等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌固定油は、従来、溶媒または懸濁媒体として用いられる。この目的のため、合成モノまたはジグリセリ

ドを含めて、任意の無刺激性固定油が用いられ得る。脂肪酸、例えばオレイン酸およびそれのグリセリド誘導体は、天然の薬学的に許容される油、例えば、殊にポリオキシエチル化バージョンにおけるオリーブ油またはヒマシ油のように、注射剤の調製において有用である。これらの油の溶液または懸濁液は、長鎖アルコール希釈液もしくは分散剤、またはカルボキシメチルセルロース、あるいはエマルジョンおよび／または懸濁液などの薬学的に許容される剤形の製剤において共通して使用される同様の分散剤を含有することもできる。他の共通して使用される界面活性剤、例えばツイーン、スパン、あるいは薬学的に許容される固体、液体もしくは他の剤形の製造において共通して使用される他の同様の乳化剤または生物学的利用能エンハンサーも、製剤化の目的で使用することができる。

【０４９０】

一部の態様において、この発明の医薬組成物の有効用量としては、以下に限定されないが、例えば、約０．００００１、０．０００１、０．００１、０．０１、０．０２、０．０３、０．０４、０．０５、０．０６、０．０７、０．０８、０．０９、０．１、０．１５、０．２、０．２５、０．３、０．３５、０．４、０．４５、０．５、０．５５、０．６、０．６５、０．７、０．７５、０．８、０．８５、０．９、０．９５、１、１．２５、１．５、１．７５、２、２．５、３、４、５、６、７、８、９、１０、１５、２０、３０、４０、５０、６０、７０、８０、９０、１００、２００、３００、４００、５００、６００、７００、８００、９００、１０００、２５００、５０００または１００００ｍｇ／ｋｇ／日を挙げることができる、または特別な医薬組成物の要件に従う。

【０４９１】

本明細書において開示されている医薬組成物が、本明細書に記載されている式の化合物（例えば、ＰＴＫ６分解剤／破壊剤）および１種または複数の追加の化合物（例えば、がんと関連するまたはがんによって引き起こされることが知られている状態または疾患を含めて、がんまたは任意の他の状態もしくは疾患の処置のために使用される１種または複数の追加の化合物、薬物または薬剤）の組合せを含む場合、化合物および追加の化合物の両方は、単独治療レジメンで通常投与される投与量の約１％から１００％の間、より好ましくは約５％から９５％の間の投与量レベルで存在するべきである。追加の薬剤は、複数用量レジメンの一部として、この発明の化合物と別々に投与することができる。代替として、それらの薬剤は、この発明の化合物と一緒に単一の組成物中に混合される単一剤形の一部であってよい。

【０４９２】

一部の態様において、本明細書において開示されている医薬組成物は、投与のための指示と一緒に、容器、パックまたはディスペンサーに含めることができる。

【０４９３】

処置の方法

本明細書において開示されている方法は、所望のまたは明記されている効果を達成するための化合物または組成物の有効量の投与を企図する。典型的に、本発明の化合物または組成物は、１日当たり約１回から約６回、または代わりにもしくは加えて、継続的注入として投与される。こうした投与は、慢性または急性治療として使用することができる。単一剤形を生成するためのキャリア材料と組み合わせることができる活性成分の量は、処置される宿主および特別な投与モードに依存して変動する。典型的な調製物は、約５％から約９５％の活性化合物（ｗ／ｗ）を含有する。代替として、こうした調製物は、約２０％から約８０％の活性化合物を含有することができる。

【０４９４】

一部の態様において、本開示は、以下の方法で、本明細書において開示されている医薬組成物（「Ｘ」として下記に表示されている）を含めて、ＰＴＫ６分解剤／破壊剤を含む組成物を使用するための方法を提供する：

本明細書において開示されている１つまたは複数の疾患または状態（例えば、がん、以下の実施例において「Ｙ」と称されている）の処置における医薬としての使用のための物質Ｘ。Ｙの処置のための医薬の製造のための物質Ｘの使用；およびＹの処置における使用の

ための物質Ｘ。

【０４９５】

一部の態様において、開示されている方法は、こうした処置を必要とするまたはそれを必要とすると決定された対象（例えば、哺乳動物対象、例えば、ヒト対象）への、本明細書に記載されている化合物または組成物の１つまたは複数の治療有効量の投与を含む。一部の態様において、開示されている方法は、対象を選択すること、および本明細書に記載されている化合物または組成物の１つまたは複数の有効量を対象に投与すること、ならびに任意選択により、がんの防止または処置のために必要とされる投与を反復することを含む。

【０４９６】

一部の態様において、対象選択は、対象（例えば、候補対象）から試料を得ること、および対象が選択に適当である適応について試料を試験することを含む。一部の態様において、対象は、例えばヘルスケア専門家によって、状態または疾患を有していたまたは有していると確認または同定することができる。一部の態様において、適当な対象は、例えば、状態または疾患を有しているまたは有していたが、疾患またはその一態様を消散した、疾患の症状の低減を表す（例えば、同じ状態または疾患を用いる他の対象（例えば、大多数の対象）と比べて）、または例えば無症状状態で（例えば、同じ状態または疾患を用いる他の対象（例えば、大多数の対象）と比べて）状態もしくは疾患を有しながら長い期間生存する（例えば、同じ状態または疾患を用いる他の対象（例えば、大多数の対象）と比べて）対象を含む。一部の態様において、状態または疾患に向かう陽性免疫応答は、患者記録、家族歴、または陽性免疫応答の適応を検出することから呈示することができる。一部の態様において、複数の団体が対象選択に含まれ得る。例えば、第１の団体は候補対象から試料を得ることができ、第２の団体は試料を試験することができる。一部の態様において、対象は、医療実務者（例えば、一般の実務者）によって選択または参照することができる。一部の態様において、対象選択は、選択対象から試料を得ることおよび試料を貯蔵すること、または本明細書において開示されている方法を使用することを含むことができる。試料は、例えば、細胞または細胞集団を含むことができる。

【０４９７】

一部の態様において、処置の方法は、対象が患っている疾患または状態（例えば、ＰＴＫ６媒介疾患）の防止または処置のために必要とされる通りの、本明細書において開示されている１種または複数の化合物の単回投与、複数投与、および反復投与を含むことができる。一部の態様において、処置の方法は、処置の前、処置の最中または処置の後に対象における疾患のレベルを判定することを含むことができる。一部の態様において、処置は、対象における疾患のレベルの減少が検出されるまで継続することができる。

【０４９８】

「対象」という用語は、本明細書で使用される場合、あらゆる動物を指す。一部の例において、対象は、哺乳動物である。一部の例において、「対象」という用語は、本明細書で使用される場合、ヒト（例えば、男性、女性または小児）を指す。

【０４９９】

「投与する」、「投与すること」または「投与」という用語は、本明細書で使用される場合、形態にかかわらず、化合物または組成物を移植、経口摂取、注射、吸入、またはそうでなければ吸収することを指す。例えば、本明細書において開示されている方法は、所望のまたは明記されている効果を達成するための化合物または組成物の有効量の投与を含む。

【０５００】

「処置する」、「処置すること」または「処置」という用語は、本明細書で使用される場合、対象が患っている疾患または状態を部分的にまたは完全に軽減、阻害、寛解または緩和することを指す。これは、疾患または障害（例えば、がん）の症状の１つまたは複数が寛解、またはそうでなければ有益に変更される任意の方式を意味する。本明細書で使用される場合、特別な障害（例えば、がん）の症状の寛解は、本発明の組成物および方法の

処置に帰するまたはそれと関連する可能性がある任意の低下、恒久的または一時的にかかわらず、持続または一過性応答を指す。一部の実施形態において、処置は、例えば、処置の前の腫瘍細胞の数と比べた、腫瘍細胞（例えば、対象における）の数の減少；処置の前の腫瘍細胞の生存能と比べた、腫瘍細胞（例えば、対象における）の生存能（例えば、平均（average）／平均（mean）生存能）の減少；腫瘍細胞の成長の速度の減少；局所性もしくは遠位腫瘍転移の速度の減少；または処置の前の対象の症状と比べた、対象における１種もしくは複数の腫瘍と関連する１つもしくは複数の症状の低減を促進するかまたはもたらすことができる。

【０５０１】

本明細書で使用される場合、「がんを処置すること」という用語は、本明細書に記載されている分解剤／破壊剤（例えば、ＰＴＫ６分解剤／破壊剤）の存在下で、腫瘍の成長の速度における、ならびに／あるいは腫瘍のサイズにおける、ならびに／あるいは局所性もしくは遠位腫瘍転移の速度における、および／または対象における全体的な腫瘍負荷、および／または腫瘍生存の任意の減少における、部分的または完全な減少を引き起こすことを意味する。

【０５０２】

「防止する」、「防止すること」および「防止」という用語は、本明細書で使用される場合、疾患の出現の減少、または対象における疾患もしくはそれの関連した症状を獲得するというリスクの減少を指す。防止は、対象における疾患または病的細胞の完全な非存在、例えば、皆無であり得る。防止は、部分的であってもよく、その場合、対象における疾患または病的細胞の出現は、本発明を用いなかった場合に出現したと予想されるものよりも少ない、それよりも後に出現する、またはそれよりもゆっくり発症する。ＰＴＫ６分解剤／破壊剤で処置することができる例証的なＰＴＫ６媒介疾患としては、例えば、乳がん、卵巣がん、前立腺がん、結腸がん、膵臓がん、膀胱がん、肝臓がんおよび子宮頸がんが挙げられる。

【０５０３】

本明細書で使用される場合、対象における「疾患を防止すること」（例えば、がんを防止すること）という用語は、例えば、対象における疾患の１つまたは複数の症状の発症を、それらが出現するまたは例えば患者もしくは患者の医師によって検出可能である前に停止することを意味する。好ましくは、疾患（例えば、がん）は全く発症しない、即ち、疾患の症状は検出可能でない。しかしながら、それは、疾患の１つまたは複数の症状の発症の遅延または減速をもたらすこともできる。代替として、または加えて、それは、１つまたは複数の引き続き発症された症状の重症度の減少をもたらすことができる。

【０５０４】

任意の特別な患者のための特定の投与量および処置レジメンは、用いられる特定の化合物の活性、年齢、体重、全般的な健康状態、性別、食療法、投与時間、排出速度、薬物組合せ、疾患、状態または症状の重症度および過程、疾患、状態または症状に対する患者の性質、ならびに処置する医師の判断を含めて、様々な因子に依存する。

【０５０５】

有効量は、１回または複数の投与、適用または投与量で投与することができる。治療用化合物の治療有効量（即ち、有効投与量）は、選択された治療用化合物に依存する。さらに、本明細書に記載されている化合物または組成物の治療有効量を用いる対象の処置は、単一の処置または一連の処置を含むことができる。例えば、有効量は、少なくとも１回投与することができる。組成物は、隔日毎に１回を含めて；１日当たり１回または複数回から１週当たり１回または複数回投与することができる。当業者は、ある特定の因子が、以下に限定されないが、疾患または障害の重症度、前処置（前治療）、対象の全般的な健康または年齢、および存在する他の疾患を含めて、対象を有効に処置するために必要とされる投与量およびタイミングに影響を及ぼすことがあることを認められよう。

【０５０６】

投与に続いて、対象は、彼らの疾患レベルを検出、判定または決定するために評価する

ことができる。一部の例において、処置は、対象における疾患のレベルの変化（例えば、低減）が検出されるまで継続することができる。患者の状態の改善（例えば、対象における疾患のレベルの変化（例えば、減少））で、本明細書において開示されている化合物または組成物の維持用量が必要ならば投与され得る。引き続いて、投与の投与量もしくは頻度または両方は、例えば、症状に応じて、改善状態が保持されるレベルに低減され得る。しかしながら、患者は、少しでも疾患症状が再出現したとき、長期的に間欠的処置を必要とすることがある。

【０５０７】

本開示は、その上、以下の実施例を経て記載および実証されている。しかしながら、本明細書のあらゆるところでの、これらのおよび他の実施例の使用は、例示的なだけであり、本発明の範疇および意味または任意の例証されている用語の範疇および意味を決して限定するものでない。同様に、本発明は、本明細書に記載されている任意の特別な好ましい実施形態または態様に限定されない。実際に、多くの改変およびバリエーションは、この明細書を読むことで当業者に明らかであり、こうしたバリエーションは、趣旨においてまたは範疇において本発明から逸脱することなくなされ得る。本発明は、そのため、添付の請求項が権利を与えられる等価物の全範疇と一緒にそれらの請求項の用語によってのみ限定されるべきである。

【実施例】

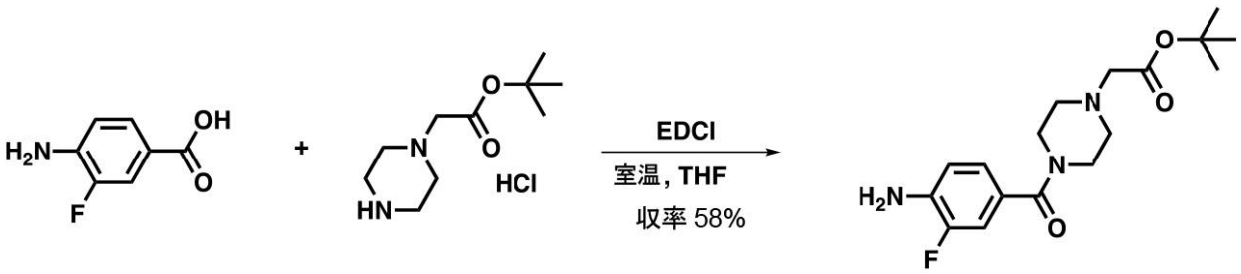
【０５０８】

ＰＴＫ６　ＰＲＯＴＡＣのための中間体の合成手順

【０５０９】

【化２６４】

スキーム１．中間体１の合成



中間体１

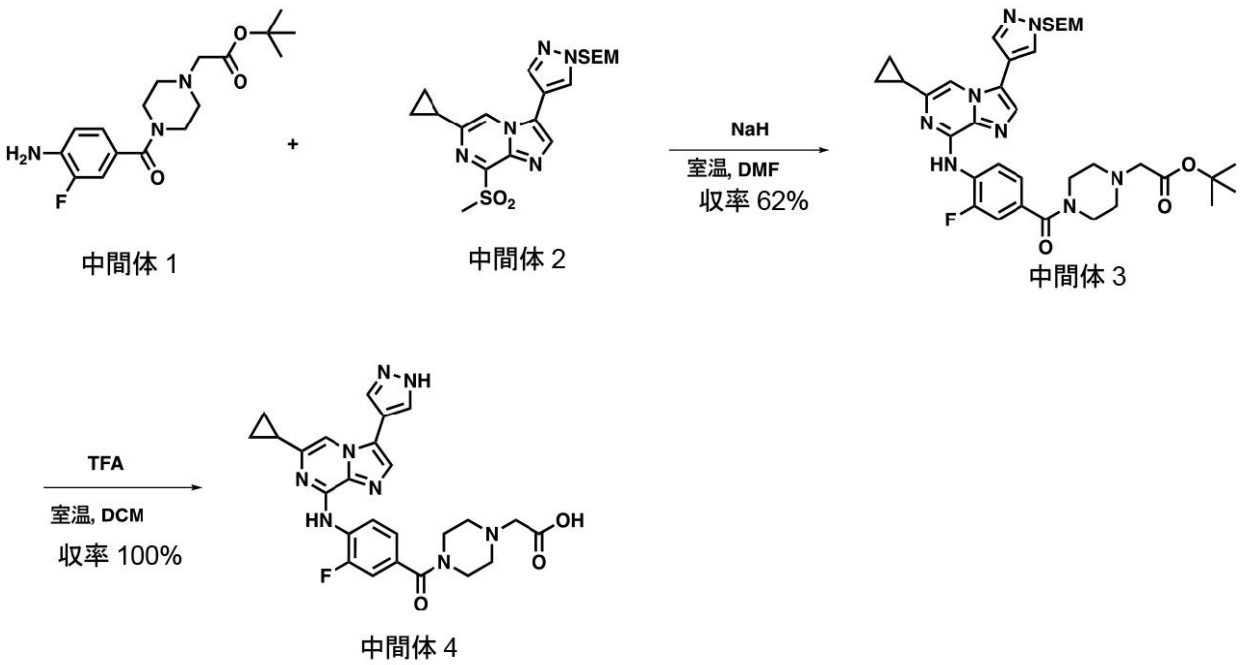
中間体１：ｔｅｒｔ－ブチル２－（４－（４－アミノ－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセテート。４－アミノ－３－フルオロ安息香酸（６１３ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル２－（ピペラジン－１－イル）アセテート塩酸塩（９０８ｍｇ、３．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）中混合物に、ＤＩＥＡ（２．３ｍＬ、１３．２ｍｍｏｌ）およびＥＤＣＩ（７６２ｍｇ、４．０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温（「ｒｔ」）で撹拌した。１２時間（「ｈ」）撹拌した後、反応物を水でクエンチした。減圧下で濃縮した後、得られた残留物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（７４０ｍｇ、収率５６％）を茶褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (dd, J = 11.4, 1.5 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.77 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.68 (br, 4H), 2.62 (br, 4H), 1.48 (s, 9H).

【０５１０】

【化２６５】

スキーム２. 中間体４の合成



中間体１　中間体２　中間体３　中間体４

中間体４：２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）酢酸。中間体１（２９８ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）および中間体２（Zeng et al., 2011）（１７０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（６ｍＬ）中溶液に、ＮａＨ（３９ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を加えた。反応溶液を室温で３時間撹拌した後、水でクエンチした。減圧下で濃縮した後、得られた残留物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、中間体３（１６０ｍｇ、収率５９％）を茶褐色油状物として得た。中間体３（１６０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）をＤＣＭ／ＴＦＡ（２：１、３ｍＬ）に溶解した。得られた溶液を室温で１時間撹拌した後、減圧下で濃縮して、表題化合物（１７０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を茶褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.45 (q, J = 7.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 11.1, 1.5 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.5, 1.3 Hz, 1H), 4.21 (s, 2H), 3.98 (br, 4H), 3.55 (br, 4H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 1.06 - 0.91 (m, 4H).

【０５１１】

【化２６６】

スキーム３. 中間体５の合成



中間体５

中間体５：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノ－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－カルボキシレート。４－アミノ－３－フルオロ安息香酸（１８２ｍｇ、１．１ｍｍ

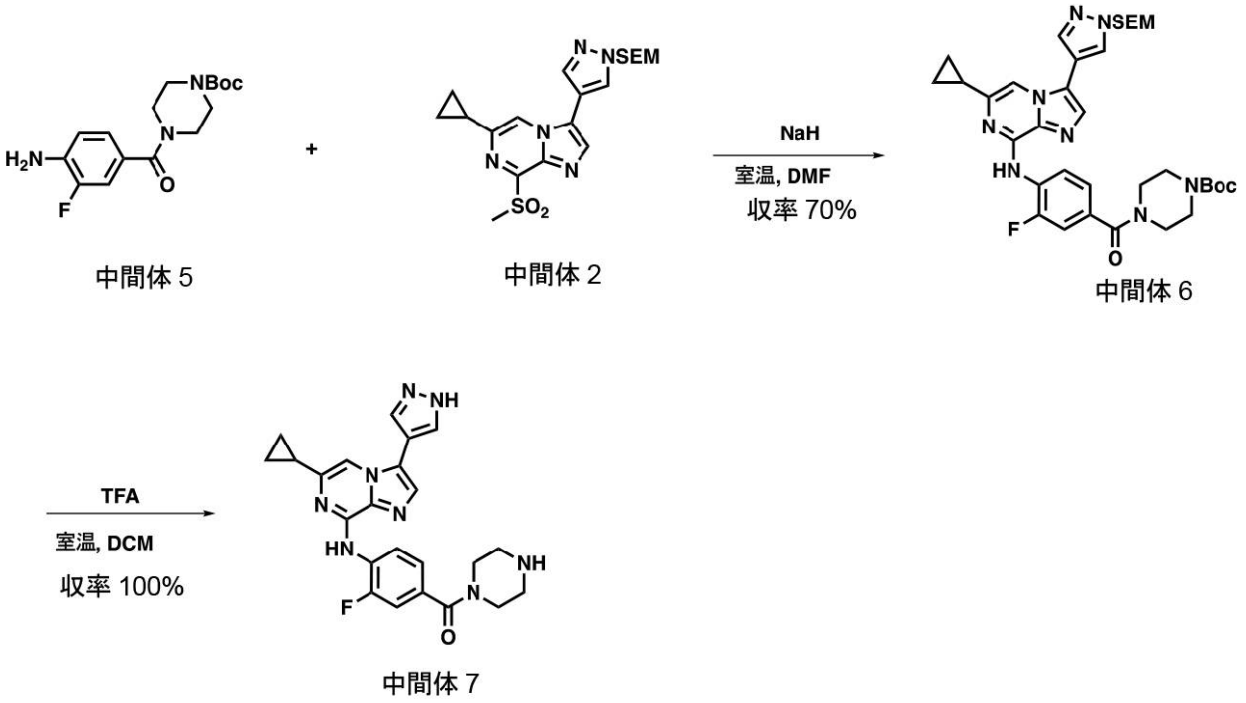
ｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（２２８ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）中混合物に、ＤＩＥＡ（０．２６ｍＬ、１．５ｍｍｏｌ）およびＥＤＣＩ（２３６ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で１２時間撹拌した後、水でクエンチした。減圧下で濃縮した後、得られた残留物を逆相クロマトグラフィーにより精製して、表題化合物（３０６ｍｇ、収率８１％）を白色固体として得た。

^{1}H NMR (600 MHz, $CDCl_3$) δ 7.13 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.78 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.60 (br, 4H), 3.47 (br, 4H), 1.49 (s, 9H).

【０５１２】

【化２６７】

スキーム４. 中間体７の合成



中間体５　　中間体２　　中間体６

中間体７

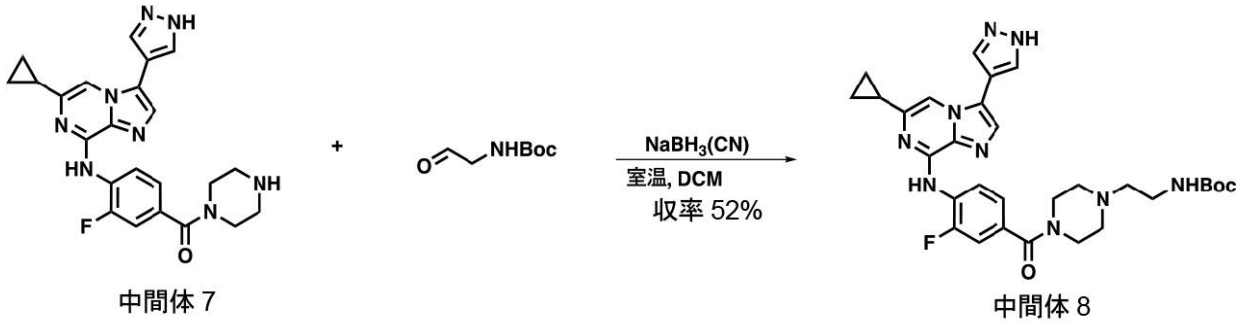
中間体７：（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロフェニル）（ピペラジン－１－イル）メタノン。中間体４の調製手順に従って、中間体７を茶褐色油状物として合成した。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 7.38 (dd, J = 8.4, 1.5 Hz, 1H), 3.92 (s, 4H), 3.45 - 3.26 (m, 4H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.09 - 0.92 (m, 4H).

【０５１３】

【化２６８】

スキーム５. 中間体８の合成



中間体７　　中間体８

中間体８：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）カルバメート。中間体７（１０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチル（２－オキソエチル）カルバメート（４．３ｍｇ０．０２７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１ｍＬ）中溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（５．９ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１２時間撹拌した後、溶液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物（５．５ｍｇ、５２％）を茶褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.76 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 11.2, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (dd, J = 9.3, 7.9 Hz, 1H), 3.86 - 3.39 (m, 12H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 1.49 (s, 9H), 1.11 - 1.02 (m, 2H), 1.02 - 0.91 (m, 2H).

【０５１４】

【化２６９】

スキーム６. 中間体９の合成



中間体９

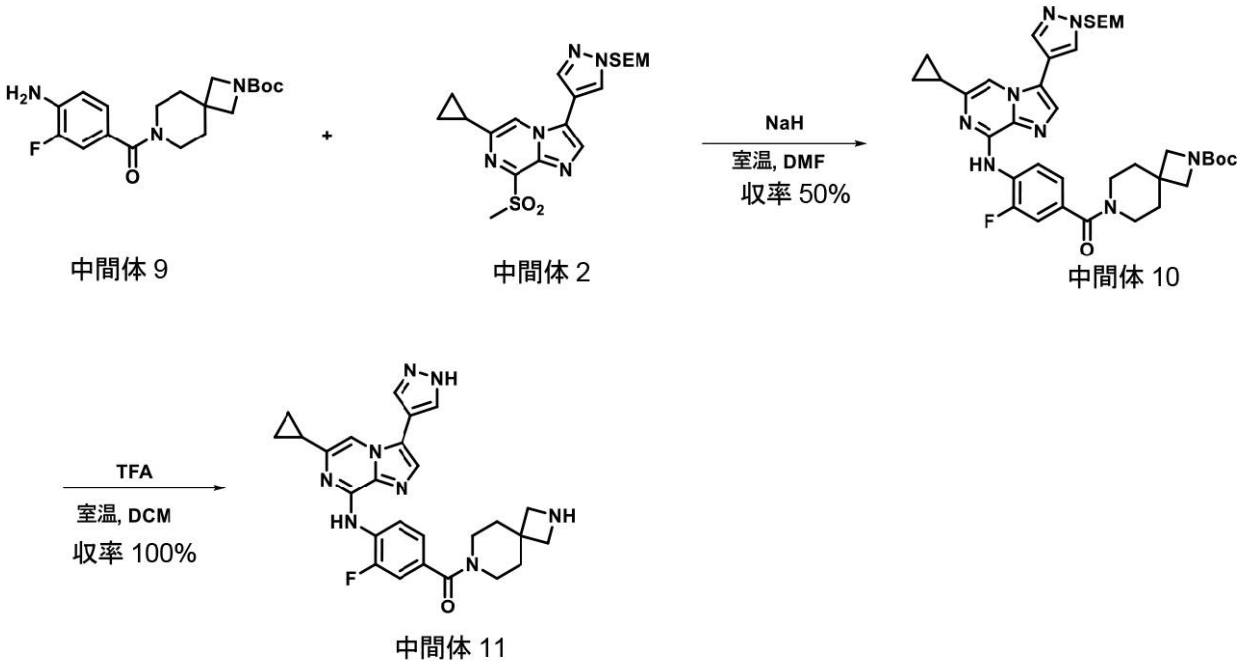
中間体９：ｔｅｒｔ－ブチル７－（４－アミノ－３－フルオロベンゾイル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレート。中間体５の調製手順に従って、中間体９を白色固体として合成した。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 7.09 (dd, J = 11.7, 1.7 Hz, 1H), 7.03 (dd, J = 8.2, 1.6 Hz, 1H), 6.85 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 3.72 (br, 4H), 3.58 (br, 4H), 1.81 (br, 4H), 1.46 (s, 9H).

【０５１５】

【化２７０】

スキーム 7. 中間体 11 の合成



中間体 9　　中間体 2　　中間体 10

中間体 11

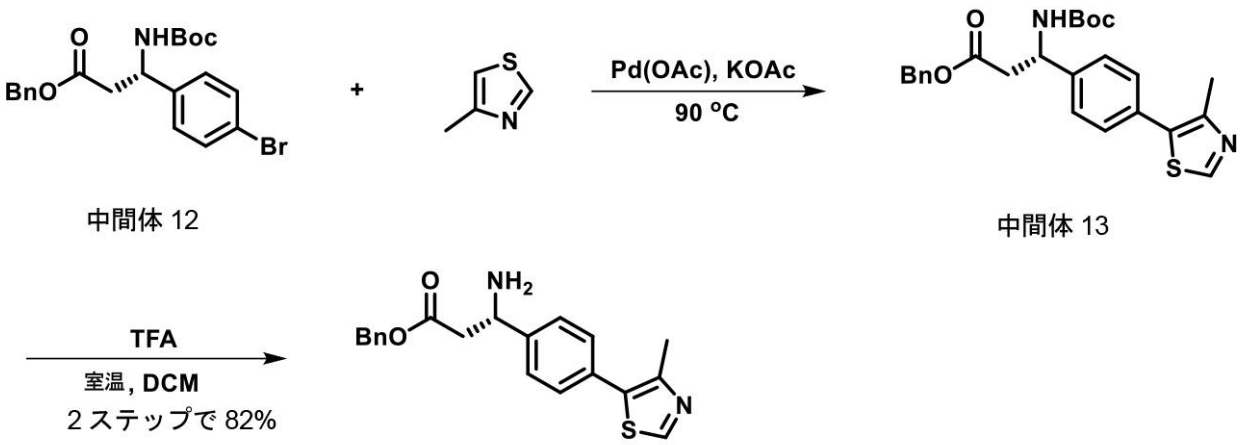
中間体１１：（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロフェニル）（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）メタノン。中間体４の調製手順に従って、中間体１１を合成した。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.47 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.36 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 3.96 (br, 4H), 3.80 - 3.44 (m, 4H), 2.20 - 2.09 (m, 1H), 1.95 (br, 4H), 1.06 - 0.94 (m, 4H).

【０５１６】

【化２７１】

スキーム 8. 中間体 14 の合成



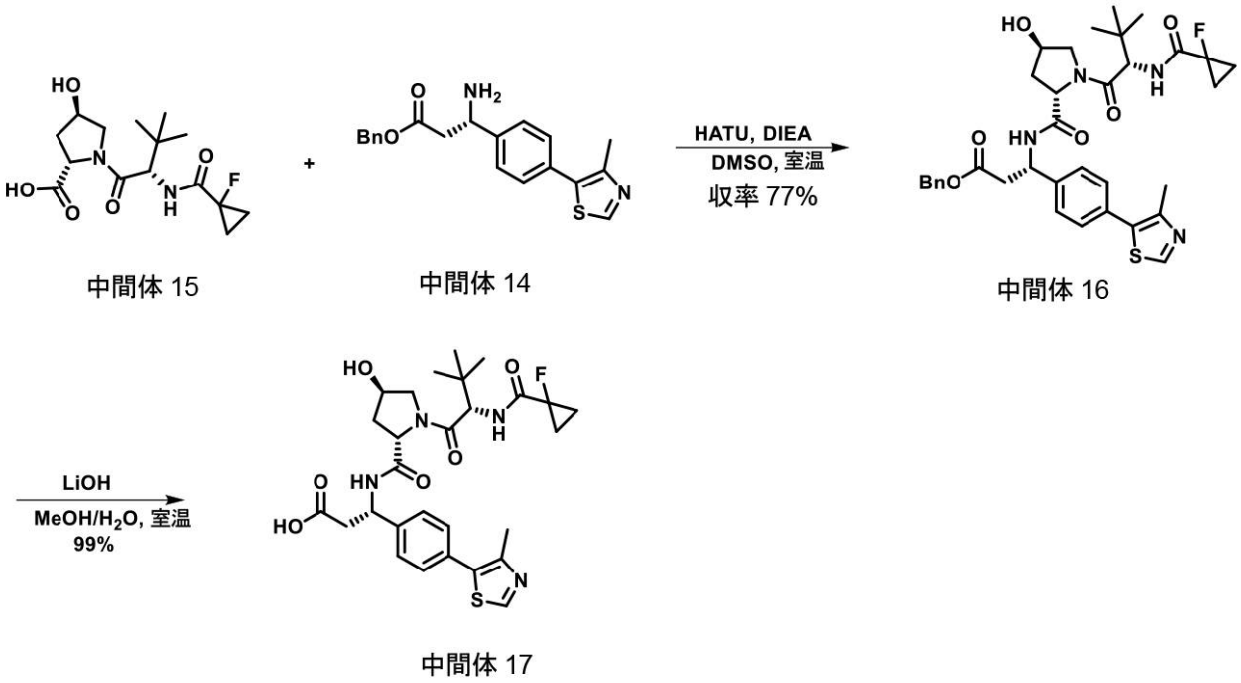
中間体 12　　中間体 13

中間体 14

中間体１４：ベンジル（Ｓ）－３－アミノ－３－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）プロパノエート。公知の手順（Han et al., 2019）に従って、市販されている中間体１２から２ステップ収率８２％で中間体１４を合成した。

【０５１７】
【化２７２】

スキーム9. 中間体17の合成

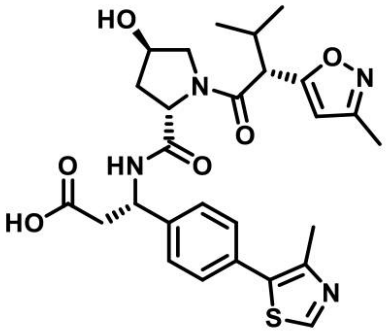


中間体 15　　中間体 14　　中間体 16

中間体 17

中間体１７：（Ｓ）－３－（（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（１－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド）－３－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）プロパン酸。公知の手順（Han et al., 2019）に従って中間体１７を合成した。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.31 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.44 (m, 2H), 5.42 - 5.27 (m, 1H), 4.77 - 4.69 (m, 1H), 4.62 - 4.37 (m, 2H), 3.97 - 3.81 (m, 1H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.05 - 2.97 (m, 1H), 2.94 - 2.83 (m, 1H), 2.51 (s, 3H), 2.30 - 2.14 (m, 1H), 2.13 - 1.90 (m, 1H), 1.41 - 1.22 (m, 3H), 1.11 (s, 3H), 1.05 (s, 6H).

【０５１８】
【化２７３】



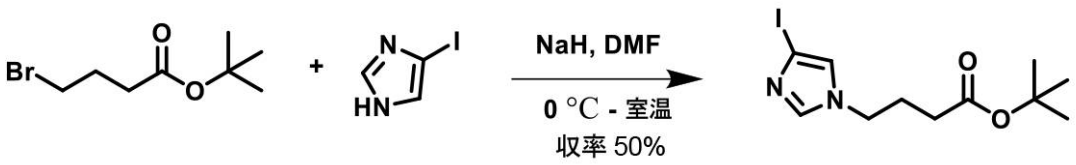
中間体１８：（Ｓ）－３－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－メチルイソオキサゾール－５－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド）－３－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）プロパン酸。中間体１７の調製手順に従って中間体１８を合成した。
δ9.22 - 9.08 (m, 1H), 7.62 - 7.39 (m, 4H), 6.29 - 6.13 (m, 1H), 5.47 - 5.31 (m, 1H), 4.63 - 4.34 (m, 2H), 3.93 - 3.84 (m, 1H), 3.76 (dd, J = 29.5, 10.4 Hz, 1H)

, 3.69 - 3.57 (m, 1H), 3.08 - 2.83 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.47 - 2.36 (m, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 3H), 2.23 - 2.13 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.11 - 1.02 (m, 3H), 0.93 - 0.86 (m, 3H).

【０５１９】

【化２７４】

スキーム 10. 中間体 19 の合成



中間体 19

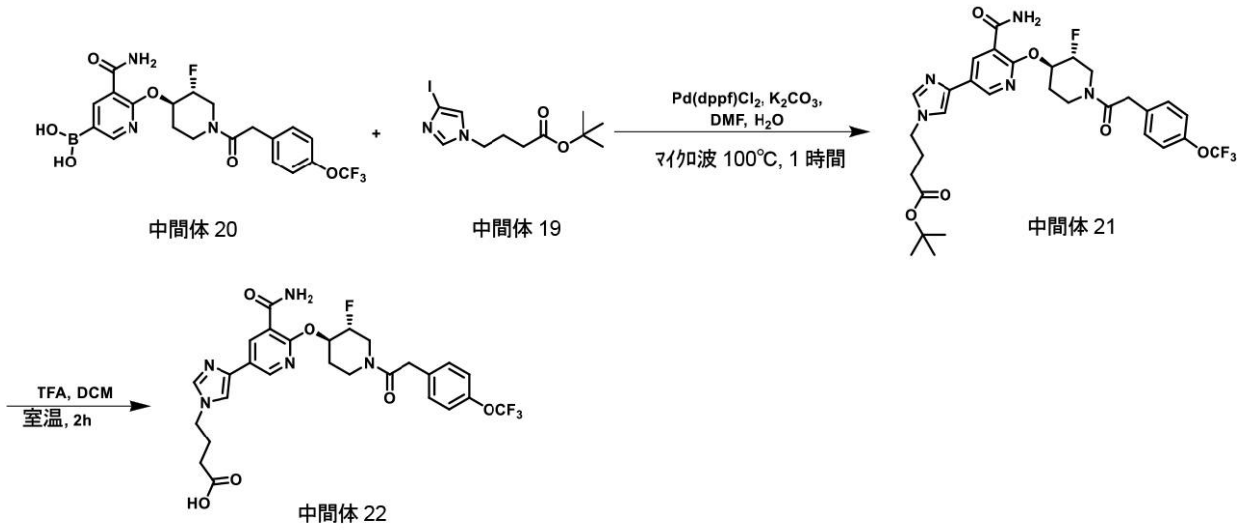
中間体１９：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ヨード－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ブタノエート。４－ヨード－１Ｈ－イミダゾール（１．５ｇ、７．７３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）中溶液に、０℃でＮａＨ（０．９３ｇ、２３．１９ｍｍｏｌ）を加えた。０℃で０．５時間撹拌した後、ｔｅｒｔ－ブチル４－ブロモブタノエート（３．４５ｇ、１５．４６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温に加温し、１６時間撹拌した後、水（１００ｍＬ）を０℃で反応混合物中に注ぎ入れ、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮した。得られた残留物を逆相カラムにより精製して、表題化合物（１．３ｇ、収率５０％）を黄色油状物として得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.12 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.26 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.44 (s, 9H).

【０５２０】

【化２７５】

スキーム 11. 中間体 22 の合成



中間体 20　中間体 19　中間体 21　中間体 22

中間体２２：４－（４－（５－カルバモイル－６－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ブタン酸。中間体２０（１．０ｇ、２．０６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）およびH_2O（１ｍＬ）中溶液に、中間体１９（０．７６ｇ、２．２７ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１．１４ｇ、８．２４ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（１５１ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を加えた。

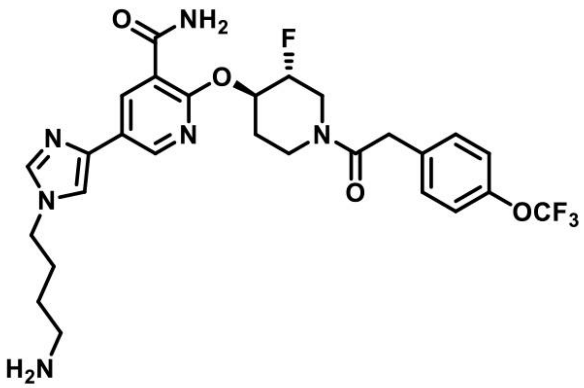
反応混合物を窒素で５分間パージした後、マイクロ波により１００℃で１時間照射した。溶媒を蒸発させ、逆相カラムにより精製して、中間体２１（０．７ｇ、５２％）を黄色固体として得た。

^{1}H NMR (800 MHz, CD_3OD) δ 9.03 (s, 1H), 8.66 (dd, J = 6.5, 2.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.29 - 7.19 (m, 2H), 5.70 - 5.61 (m, 1H), 4.32 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.14 - 4.00 (m, 1H), 3.95 - 3.85 (m, 3H), 3.83 - 3.77 (m, 2H), 3.63 - 3.58 (m, 1H), 2.39 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.21 (p, J = 7.1 Hz, 3H), 1.96 - 1.76 (m, 1H), 1.44 (s, 9H).

中間体２１（０．７ｇ、１．０８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）中溶液に、ＴＦＡ（２ｍＬ）を加えた。室温で２時間撹拌した後、溶媒を蒸発させて、表題化合物（０．７ｇ、収率９２％）を黄色固体として得、これを更には精製せずに次のステップに使用した。

【０５２１】

【化２７６】



中間体２３：５－（１－（４－アミノブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチンアミド

中間体２２の調製手順に従って中間体２３を合成した。

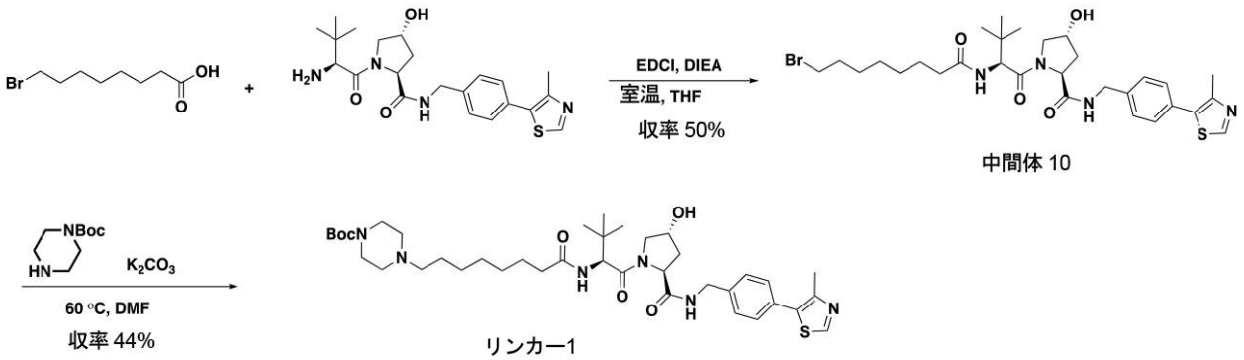
【０５２２】

リンカーの合成手順

【０５２３】

【化２７７】

スキーム 12. リンカー1 の合成



中間体１０：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－ブロモオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド

８－ブロモオクタン酸（２４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）およびＶＨＬ－１（４８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１ｍＬ）中混合物に、ＤＩＥＡ（０．０５ｍＬ、０．２９

ｍｍｏｌ）およびＥＤＣＩ（２３．５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１２時間撹拌した後、反応物を減圧下で濃縮した。得られた残留物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物（３２ｍｇ、収率５０％）を茶褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CD3OD) δ 9.01 (s, 1H), 7.49 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 3H), 4.38 (dd, J = 15.3, 6.8 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 3.60 - 3.54 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.38 - 2.16 (m, 3H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.80 - 1.73 (m, 2H), 1.64 (dt, J = 13.5, 7.1 Hz, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H), 1.42 - 1.33 (m, 4H), 1.06 (s, 9H).

【０５２４】

リンカー１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（８－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－８－オキソオクチル）ピペラジン－１－カルボキシレート

中間体１０（２８ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（１７ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中溶液に、K_2CO_3（１４ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を加えた。６０℃で４時間加熱した後、反応混合物を室温に冷却した。不溶性材料を濾別した。それから濾液を減圧下で濃縮した。得られた残留物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物（３０ｍｇ、収率４４％）を茶褐色油状物として得た。

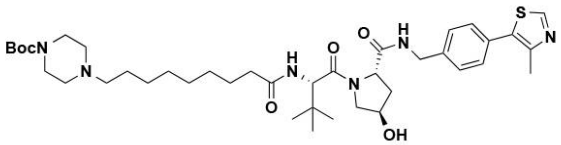
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.20 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 3H), 4.40 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.60 - 3.51 (m, 2H), 3.28 - 3.10 (m, 4H), 3.02 (t, J = 11.1 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.37 - 2.21 (m, 3H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.82 - 1.71 (m, 2H), 1.68 - 1.57 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.45 - 1.33 (m, 6H), 1.06 (s, 9H).

【０５２５】

リンカー２、リンカー３、リンカー４およびリンカー５を、リンカー１の調製手順に従って合成した。

【０５２６】

【化２７８】

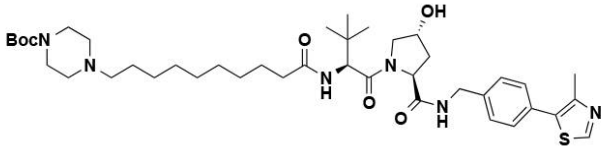


リンカー２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（９－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－９－オキソノニル）ピペラジン－１－カルボキシレート。白色固体収率６７％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.15 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.63 - 4.49 (m, 3H), 4.40 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 10.9, 3.6 Hz, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 2H), 3.29 - 3.08 (m, 4H), 3.02 (t, J = 10.5 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.37 - 2.21 (m, 3H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.82 - 1.72 (m, 2H), 1.70 - 1.56 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.46 - 1.31 (m, 8H), 1.05 (s, 9H).

【０５２７】

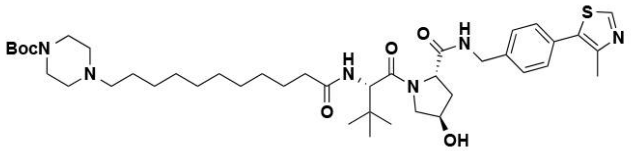
【化２７９】



リンカー３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（１０－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－１０－オキソデシル）ピペラジン－１－カルボキシレート。白色固体収率６０％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.14 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.63 - 4.50 (m, 3H), 4.39 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 3.68 - 3.48 (m, 2H), 3.28 - 3.10 (m, 4H), 3.02 (t, J = 10.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.41 - 2.18 (m, 3H), 2.17 - 2.04 (m, 1H), 1.82 - 1.70 (m, 2H), 1.70 - 1.58 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.44 - 1.28 (m, 10H), 1.06 (s, 9H).

【０５２８】

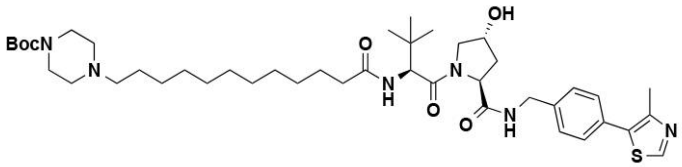
【化２８０】



リンカー４：ｔｅｒｔ－ブチル４－（１１－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－１１－オキソウンデシル）ピペラジン－１－カルボキシレート。白色固体収率６２％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.17 (s, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.63 - 4.49 (m, 3H), 4.39 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.87 - 3.78 (m, 1H), 3.72 - 3.45 (m, 2H), 3.28 - 3.11 (m, 4H), 3.06 - 2.97 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.36 - 2.19 (m, 3H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.85 - 1.71 (m, 2H), 1.72 - 1.56 (m, 2H), 1.49 (s, 9H), 1.45 - 1.26 (m, 12H), 1.04 (s, 9H).

【０５２９】

【化２８１】



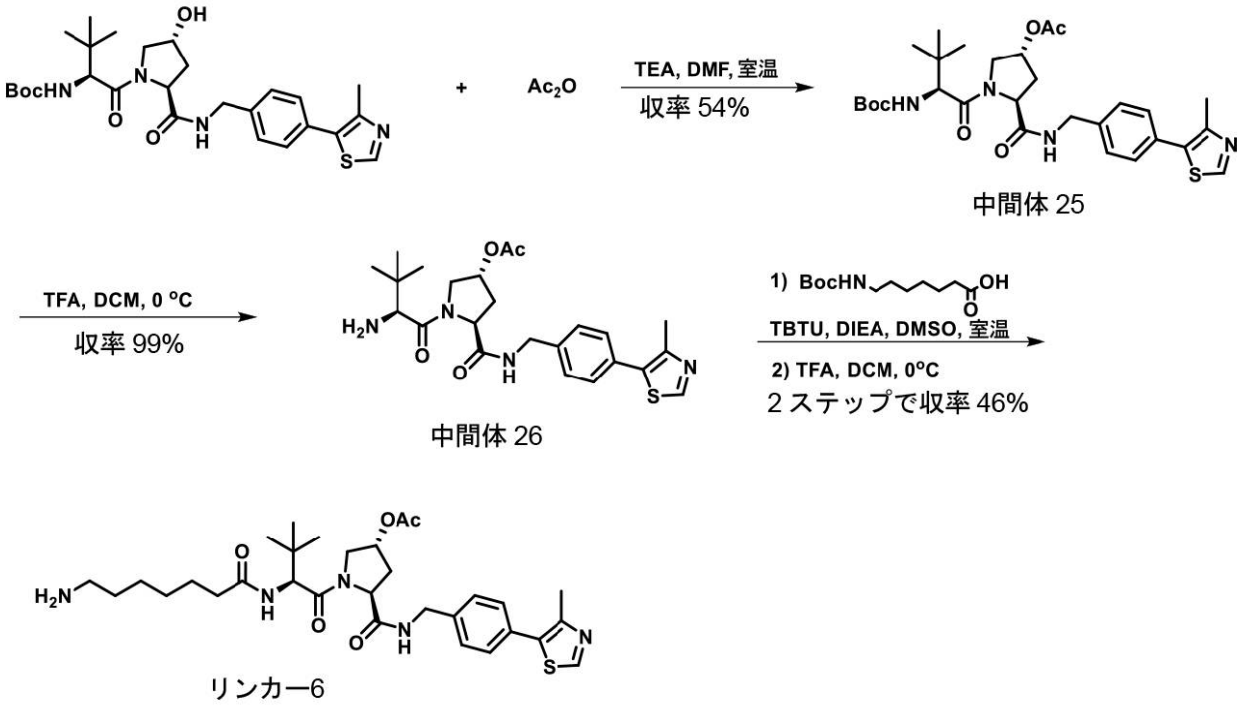
リンカー５：ｔｅｒｔ－ブチル４－（１２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－１２－オキソドデシル）ピペラジン－１－カルボキシレート。白色固体収率５６％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.16 (s, 1H), 7.51 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.66 (s, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 3H), 4.38 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 3.93 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 3.71 - 3.46 (m, 2H), 3.28 - 3.08 (m, 4H), 3.09 - 2.90 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.39 - 2.18 (m, 3H), 2.15 - 2.02 (m, 1H), 1.76 (s, 2H), 1.71 - 1.55 (m, 2H), 1.49

(s, 9H), 1.44 - 1.27 (m, 14H), 1.04 (s, 9H).

【０５３０】

【化２８２】

スキーム 13. リンカー6 の合成



中間体２６：（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－アミノ－３，３－ジメチルブタノイル）－５－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルアセテート。Ｂｏｃ保護化ＶＨＬ－１（６００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６ｍＬ）中溶液に、Ac_2O（０．２ｍＬ、２．１ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．３２ｍＬ、２．３ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を室温で３日間撹拌した後、水でクエンチし、ＤＣＭ（３×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で脱水し、濾過し、濃縮した。得られた残留物を逆相カラムにより精製して、中間体２５を白色油状物として得た（３４０ｍｇ、収率５４％）。中間体２５を氷水浴中でＤＣＭおよびＴＦＡ（７：２、９ｍＬ）に溶解した。得られた溶液を０℃で３０分間撹拌した後、濃縮して、表題化合物を油状物として得た（５５６ｍｇ、収率９９％）。

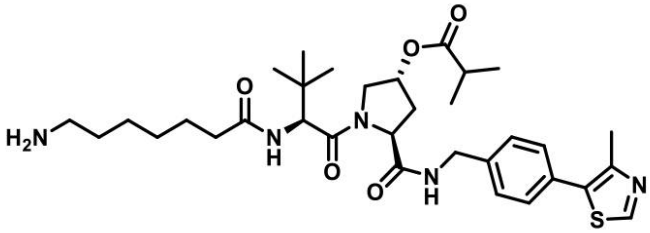
【０５３１】

リンカー６：（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（７－アミノヘプタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－５－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルアセテート。中間体２６（２９ｍｇ．０．０５ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）中溶液に、Ｂｏｃ保護化アミノ酸（１２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、ＴＢＴＵ（１７ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）およびＤＩＥＡ（０．１ｍＬ、０．５７ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を室温で１時間撹拌した。ＭｅＯＨでクエンチした後、反応物をＤＣＭ（２ｍＬ）およびＴＦＡ（０．５ｍＬ）で希釈した。得られた溶液を０℃で３０分間撹拌した後、濃縮した。得られた残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物（１７ｍｇ、収率４９％）を得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.21 (s, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 4H), 5.44 - 5.36 (m, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 3H), 4.40 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.94 (dd, J = 11.7, 4.0 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.42 (dd, J = 13.9, 7.6 Hz, 1H), 2.38 - 2.23 (m, 3H), 2.07 (s, 3H), 1.73 - 1.60 (m, 4H), 1.50 - 1.36 (m, 4H), 1.06 (s, 10H).

【０５３２】

【化２８３】



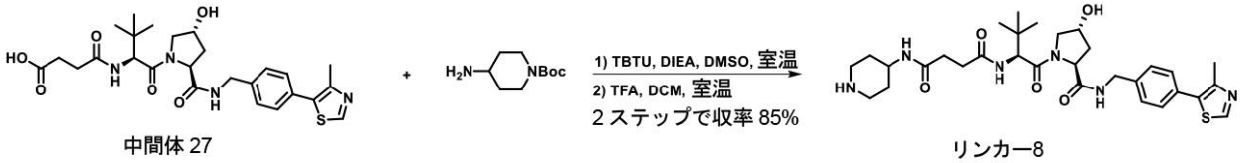
リンカー７：（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（７－アミノヘプタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－５－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルイソブチレート。リンカー６の調製手順に従って、リンカー７を収率５７％で合成した。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.31 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 26.4, 8.1 Hz, 4H), 5.42 - 5.35 (m, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 3H), 4.41 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 3.95 (dd, J = 11.7, 3.9 Hz, 1H), 2.93 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.58 - 2.53 (m, 4H), 2.44 - 2.38 (m, 1H), 2.37 - 2.23 (m, 3H), 1.73 - 1.60 (m, 4H), 1.47 - 1.34 (m, 4H), 1.16 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.06 (s, 9H).

【０５３３】

【化２８４】

スキーム 14. リンカー8 の合成



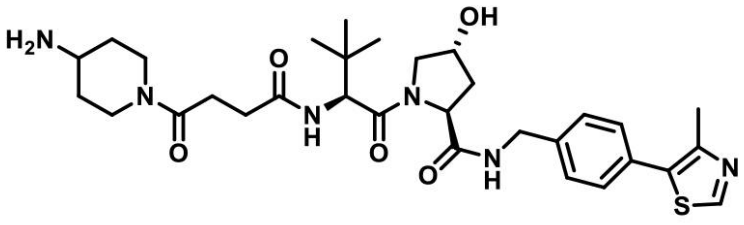
中間体 27　　リンカー8

リンカー８：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－４－オキソブタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。リンカー６の調製手順に従って、リンカー８を収率８６％で合成した。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.14 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 4.65 - 4.50 (m, 4H), 4.39 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.98 - 3.86 (m, 2H), 3.81 (dd, J = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 3.47 - 3.37 (m, 2H), 3.11 (td, J = 12.9, 3.0 Hz, 2H), 2.64 (dd, J = 14.9, 7.5 Hz, 1H), 2.58 - 2.45 (m, 6H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.10 (ddd, J = 13.2, 9.0, 4.4 Hz, 3H), 1.78 - 1.65 (m, 2H), 1.05 (s, 9H).

【０５３４】

【化２８５】



リンカー９：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（４－（４－アミノピペリジン－１－イル）－４－オキソブタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。リンカー６の調製手順に従って、リンカー９を収率７３％で合成した。

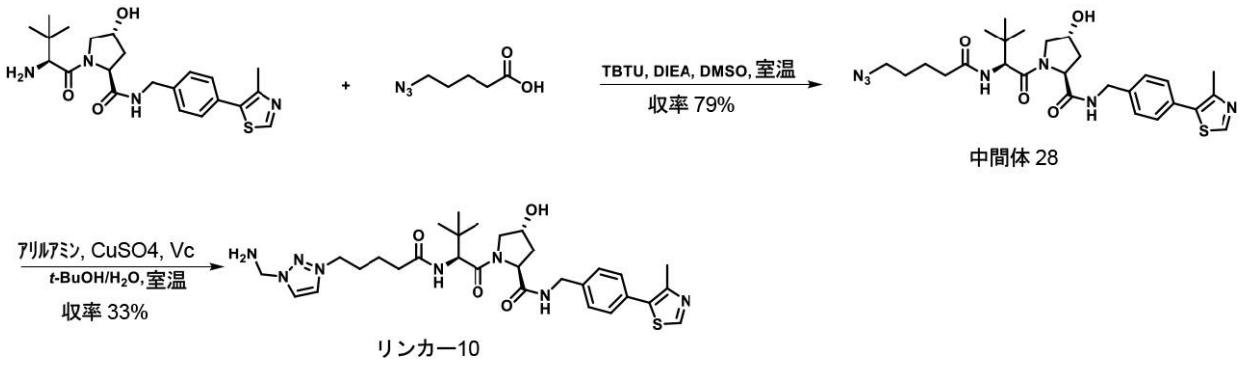
δ9.28 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 10.2, 5.7 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 4.68

- 4.49 (m, 5H), 4.41 (dd, J = 15.6, 2.1 Hz, 1H), 4.10 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.39 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 3.18 (t, J = 13.3 Hz, 1H), 2.79 - 2.60 (m, 4H), 2.60 - 2.49 (m, 4H), 2.26 (dd, J = 13.1, 7.7 Hz, 1H), 2.17 - 2.00 (m, 3H), 1.61 (dt, J = 12.1, 8.1 Hz, 1H), 1.55 - 1.41 (m, 1H), 1.05 (s, 9H).

【０５３５】

【化２８６】

スキーム 15. リンカー10 の合成



中間体２８：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（５－アジドペンタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。リンカー６の調製手順に従って、中間体２８を収率７９％で合成した。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.88 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 4H), 4.66 (s, 1H), 4.62 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.59 - 4.50 (m, 2H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 3.31 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.41 - 2.20 (m, 4H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 1.77 - 1.56 (m, 4H), 1.06 (s, 9H).

リンカー１０：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（５－（１－（アミノメチル）－１Ｈ－１，２，３Ｉ４－トリアゾール－３－イル）ペンタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。中間体２８（３５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）をｔ－ＢｕＯＨおよび水（５：１、０．５ｍＬ）に溶解し、続いてアリルアミン（３．４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、$CuSO_4$（２０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）およびＶｃ（１ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）を溶解した。混合物を室温で撹拌した。２４時間後、溶媒を濃縮し、得られた残留物を分取ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物（１５ｍｇ、収率３３％）を得た。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.13 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 24.2, 8.2 Hz, 4H), 4.64 (s, 1H), 4.60 - 4.51 (m, 3H), 4.47 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.40 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 3.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.40 - 2.30 (m, 2H), 2.28 - 2.21 (m, 1H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 1.98 - 1.90 (m, 2H), 1.66 - 1.56 (m, 2H), 1.05 (s, 9H).

【０５３６】

【化２８７】

スキーム 16. リンカー11 の合成



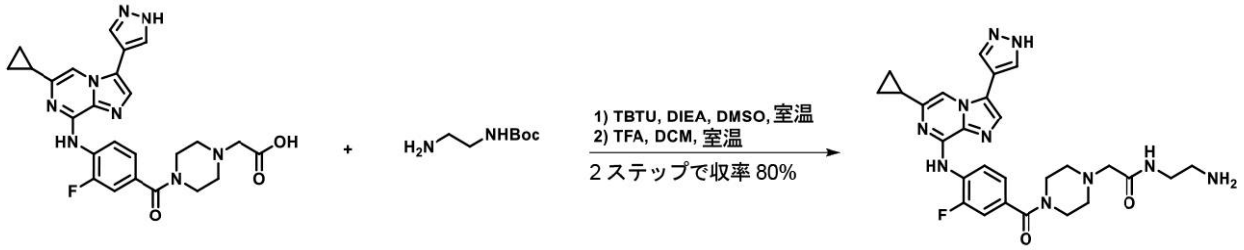
中間体 29　　リンカー11

リンカー１１：リンカー６の調製手順に従って、リンカー１１を収率９５％で合成した。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.28 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.70 - 4.50 (m, 4H), 4.39 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 10.9, 3.6 Hz, 1H), 3.74 - 3.53 (m, 5H), 3.14 (t, J = 12.2 Hz, 4H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.40 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.20 - 1.93 (m, 8H), 1.06 (s, 9H).

【０５３７】

【化２８８】

スキーム 17. リンカー12 の合成



中間体 4　　リンカー12

リンカー１２：Ｎ－（２－アミノエチル）－２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド。リンカー６の調製手順に従って、リンカー１２を収率８０％で合成した。

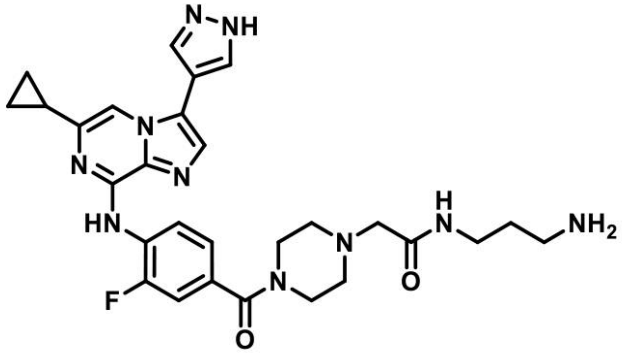
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.28 (s, 1H), 7.51 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.70 - 4.50 (m, 4H), 4.39 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 10.9, 3.6 Hz, 1H), 3.74 - 3.53 (m, 5H), 3.14 (t, J = 12.2 Hz, 4H), 2.79 - 2.65 (m, 1H), 2.52 (s, 3H), 2.40 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.31 - 2.22 (m, 1H), 2.20 - 1.93 (m, 8H), 1.06 (s, 9H).

【０５３８】

リンカー１２の調製手順に従ってリンカー１３～２３を合成した。

【０５３９】

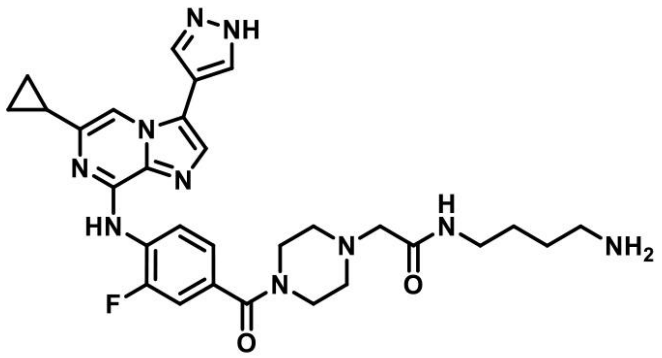
【化２８９】



リンカー１３：Ｎ－（３－アミノプロピル）－２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド。収率８２％。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 11.2, 1.6 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.12 - 3.85 (m, 6H), 3.49 (br, 4H), 3.40 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.21 - 2.04 (m, 1H), 1.97 - 1.84 (m, 2H), 1.07 - 0.92 (m, 4H).

【０５４０】

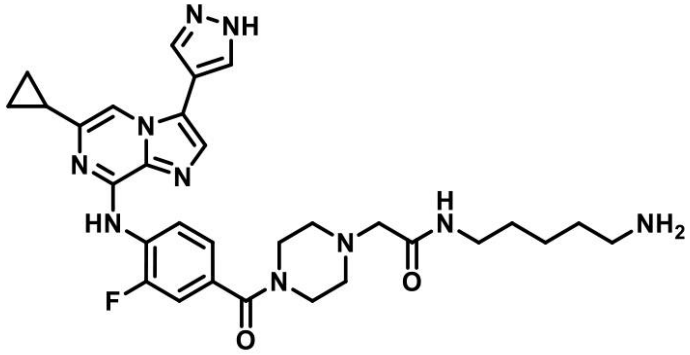
【化２９０】



リンカー１４：Ｎ－（４－アミノブチル）－２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド。収率８６％。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.42 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 3.96 (br, 6H), 3.41 (br, 4H), 2.97 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.14 - 2.03 (m, 1H), 1.79 - 1.58 (m, 4H), 1.07 - 1.00 (m, 2H), 1.00 - 0.89 (m, 2H).

【０５４１】

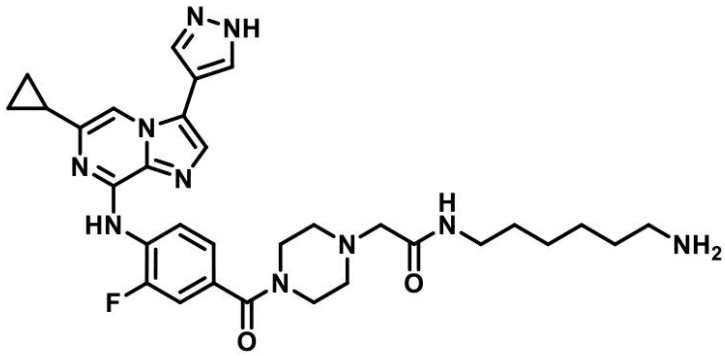
【化２９１】



リンカー１５：Ｎ－（５－アミノペンチル）－２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド。収率８０％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.44 (dd, J = 11.3, 1.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.21 - 3.77 (m, 6H), 3.48 (br, 4H), 3.30 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.95 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 1H), 1.79 - 1.66 (m, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 2H), 1.51 - 1.41 (m, 2H), 1.09 - 0.92 (m, 4H).

【０５４２】

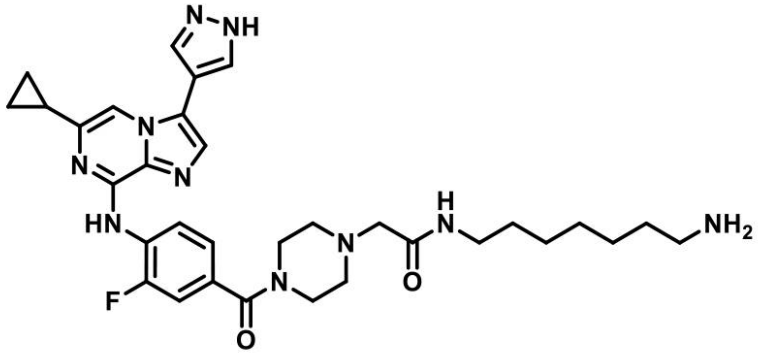
【化２９２】



リンカー１６：Ｎ－（６－アミノヘキシル）－２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド。収率７９％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.46 - 7.40 (m, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.13 - 3.86 (m, 6H), 3.43 (br, 4H), 3.29 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.94 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.14 - 2.04 (m, 1H), 1.74 - 1.64 (m, 2H), 1.64 - 1.54 (m, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 4H), 1.07 - 1.00 (m, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 2H).

【０５４３】

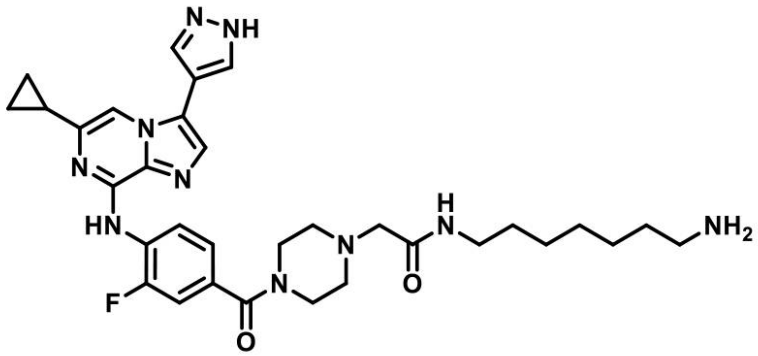
【化２９３】



リンカー１７：Ｎ－（７－アミノヘプチル）－２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド。収率８３％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 11.3, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.05 - 3.86 (m, 6H), 3.43 (br, 4H), 3.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.00 - 2.86 (m, 2H), 2.21 - 2.00 (m, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.47 - 1.33 (m, 6H), 1.07 - 0.99 (m, 2H), 0.99 - 0.91 (m, 2H).

【０５４４】

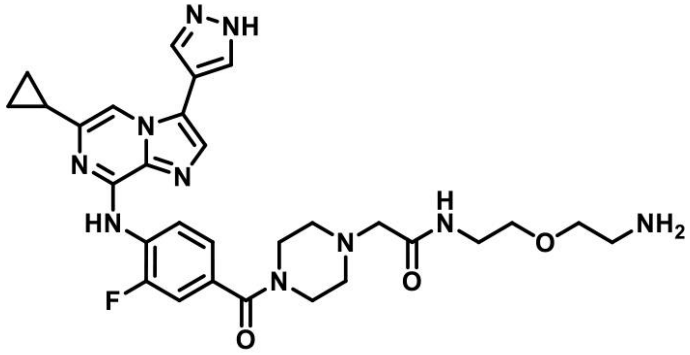
【化２９４】



リンカー１８：Ｎ－（７－アミノヘプチル）－２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド。収率８３％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 11.3, 1.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.05 - 3.86 (m, 6H), 3.43 (br, 4H), 3.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.00 - 2.86 (m, 2H), 2.21 - 2.00 (m, 1H), 1.73 - 1.63 (m, 2H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.47 - 1.33 (m, 6H), 1.07 - 0.99 (m, 2H), 0.99 - 0.91 (m, 2H).

【０５４５】

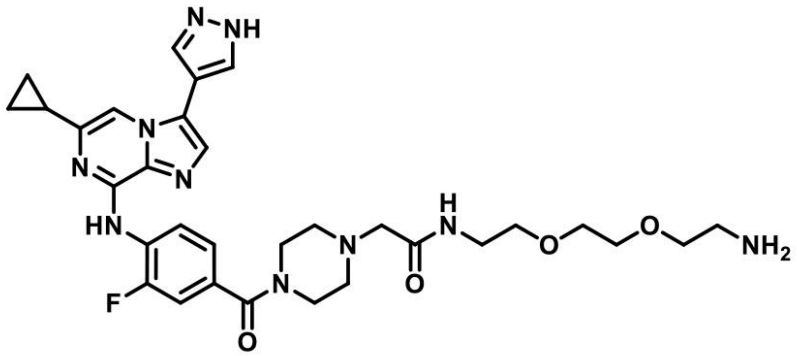
【化２９５】



リンカー１９：Ｎ－（２－（２－アミノエトキシ）エチル）－２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド。収率８２％。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 11.3, 1.6 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.13 - 3.89 (m, 6H), 3.76 - 3.68 (m, 2H), 3.63 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.56 - 3.44 (m, 6H), 3.18 - 3.12 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 1.09 - 1.02 (m, 2H), 1.01 - 0.96 (m, 2H).

【０５４６】

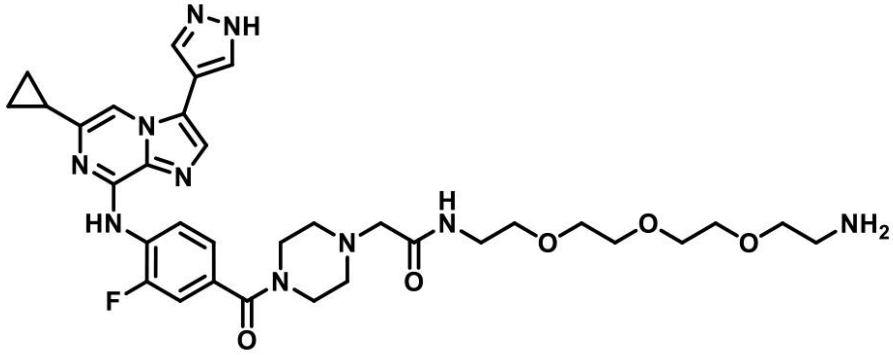
【化２９６】



リンカー２０：Ｎ－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エチル）－２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド。収率８５％。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.12 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.43 (dd, J = 11.3, 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.04 - 3.86 (m, 6H), 3.77 - 3.71 (m, 2H), 3.69 (s, 4H), 3.62 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.49 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.40 (br, 4H), 3.20 - 3.11 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 1H), 1.06 - 1.01 (m, 2H), 1.00 - 0.91 (m, 2H).

【０５４７】

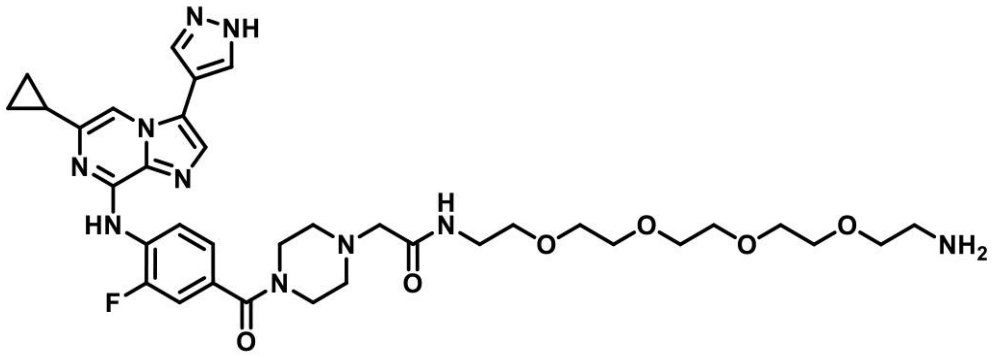
【化２９７】



リンカー２１：Ｎ－（２－（２－（２－（２－アミノエトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）－２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド。収率８４％。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.46 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.09 - 3.95 (m, 6H), 3.78 - 3.64 (m, 12H), 3.64 - 3.58 (m, 2H), 3.52 - 3.45 (m, 4H), 3.19 - 3.12 (m, 2H), 2.15 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 1.13 - 0.93 (m, 4H).

【０５４８】

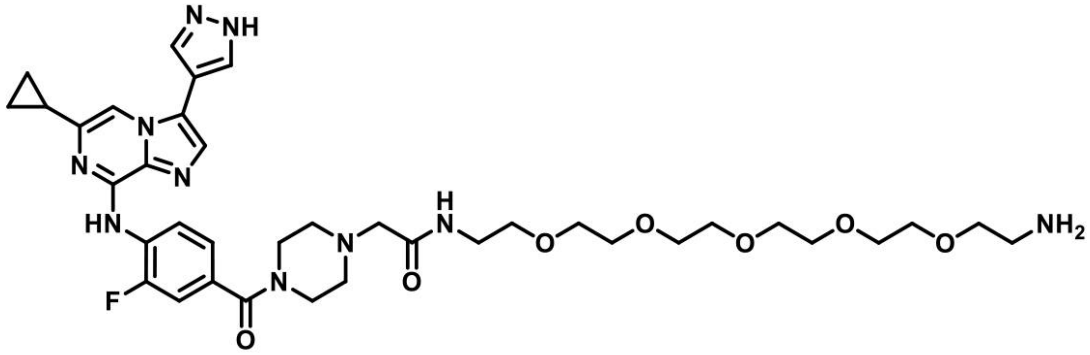
【化２９８】



リンカー２２：Ｎ－（１４－アミノ－３，６，９，１２－テトラオキサテトラデシル）－２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド。収率８１％。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 11.3, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.14 - 3.88 (m, 6H), 3.78 - 3.72 (m, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 12H), 3.61 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.53 - 3.42 (m, 6H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.08 - 1.01 (m, 2H), 1.01 - 0.93 (m, 2H).

【０５４９】

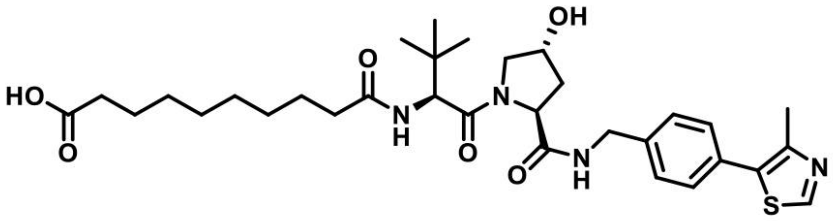
【化２９９】



リンカー２３：Ｎ－（１７－アミノ－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）－２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド。収率７８％。^{1}H NMR (500 MHz, CD3OD) δ 8.66 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 11.2, 1.7 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.12 - 3.94 (m, 6H), 3.77 - 3.73 (m, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 16H), 3.62 - 3.60 (m, 2H), 3.52 - 3.44 (m, 6H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 2.19 - 2.07 (m, 1H), 1.08 - 0.92 (m, 4H).

【０５５０】

【化３００】

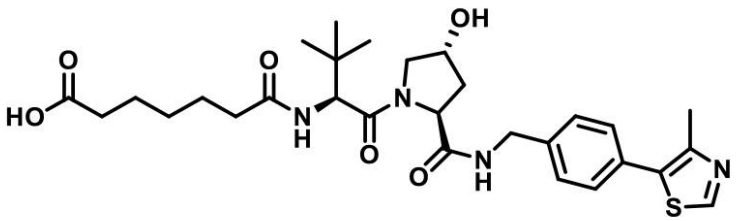


リンカー２４：１０－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－１０－オキソデカン酸

報告されている方法（Galdeano et al., 2014; Maniaci et al., 2017）でリンカー２４を合成した。

【０５５１】

【化３０１】

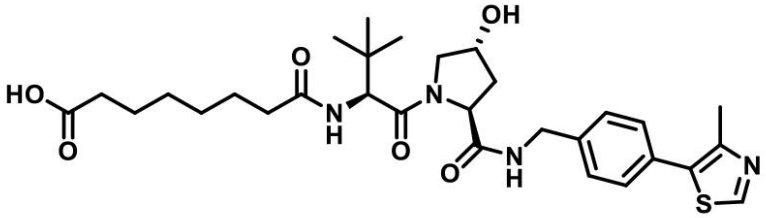


リンカー２５：７－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－７－オキソヘプタン酸

報告されている方法（Galdeano et al., 2014; Maniaci et al., 2017）でリンカー２５を合成した。

【０５５２】

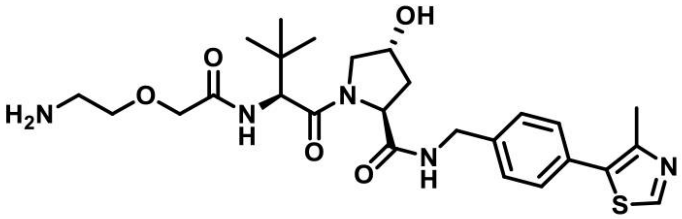
【化３０２】



リンカー２６：８－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－８－オキソオクタン酸
報告されている方法（Galdeano et al., 2014; Maniaci et al., 2017）でリンカー２４を合成した。

【０５５３】

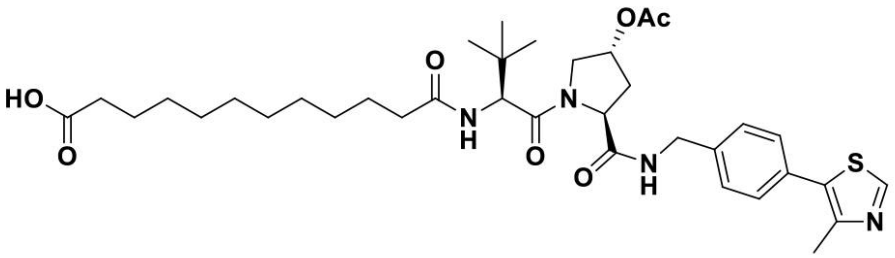
【化３０３】



リンカー２７：（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（２－アミノエトキシ）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド
報告されている方法（Galdeano et al., 2014; Maniaci et al., 2017）でリンカー２６を合成した。

【０５５４】

【化３０４】

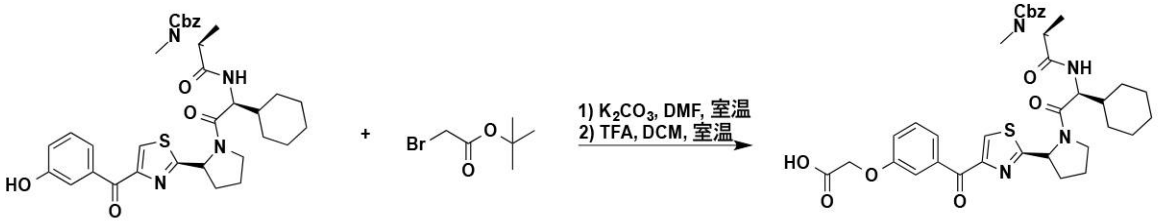


リンカー２８：１２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－アセトキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－１２－オキソドデカン酸　リンカー６と同様の手順でリンカー２８を合成した。

【０５５５】

【化３０５】

スキーム 18. リンカー29 の合成



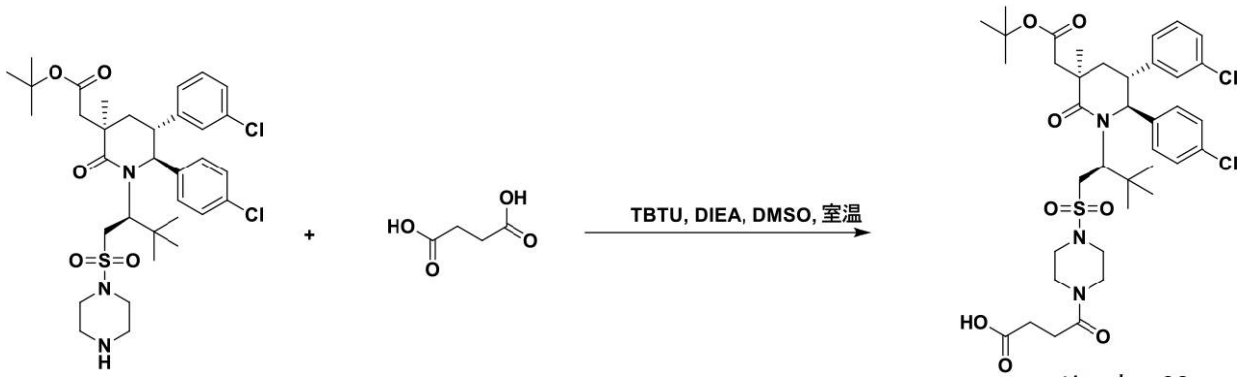
中間体 30　　リンカー29

リンカー２９：２－（３－（２－（（Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（（Ｓ）－２－（（（ベンジルオキシ）カルボニル）（メチル）アミノ）プロパンアミド）－２－シクロヘキシルアセチル）ピロリジン－２－イル）チアゾール－４－カルボニル）フェノキシ）酢酸。以下の手順に従って表題化合物を合成できる：中間体３０（１当量）のＤＭＦ中溶液に、K_2CO_3（１．５当量）を、続いてｔｅｒｔ－ブチル２－ブロモアセテート（１．５当量）を加える。室温で１２時間撹拌した後、混合物を濾過する。および濾液を集め、濃縮する。得られた残留物をＨＰＬＣにより精製する。精製した化合物をＤＣＭおよびＴＦＡ（１：１）に溶解する。室温で１時間撹拌した後、溶媒を除去して、表題化合物を得る。

【０５５６】

【化３０６】

スキーム 19. リンカー30 の合成



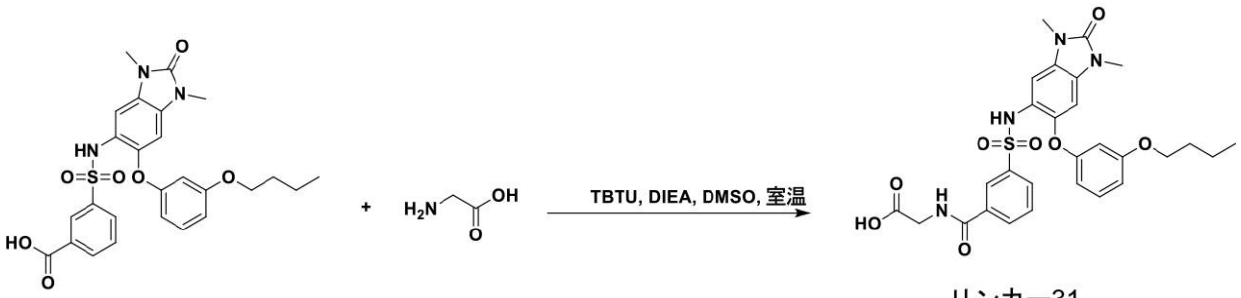
中間体 31　　リンカー30

リンカー３０：４－（４－（（（Ｓ）－２－（（３Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－３－（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）－２－オキソエチル）－５－（３－クロロフェニル）－６－（４－クロロフェニル）－３－メチル－２－オキソピペリジン－１－イル）－３，３－ジメチルブチル）スルホニル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブタン酸。以下の手順に従って表題化合物を合成できる：中間体３１（１当量）のＤＭＳＯ中溶液に、コハク酸（５当量）を、続いてＴＢＴＵ（１．１当量）およびＤＩＥＡ（１．５当量）を加える。室温で１時間撹拌した後、混合物を濃縮する。得られた残留物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を得る。

【０５５７】

【化３０７】

スキーム 20. リンカー31 の合成



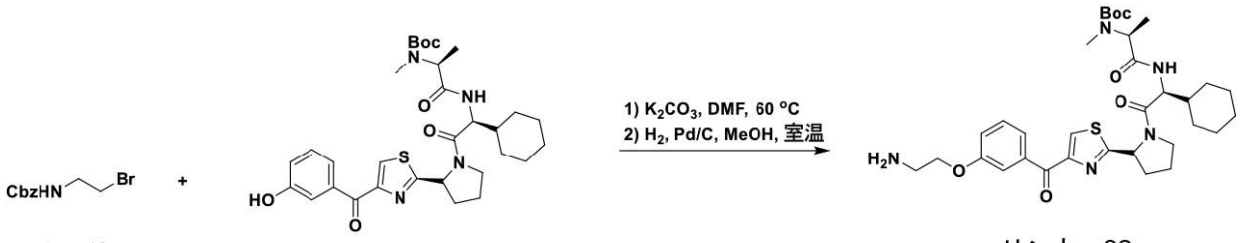
中間体 32　　リンカー31

リンカー３１：（３－（Ｎ－（６－（３－ブトキシフェノキシ）－１，３－ジメチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）スルファモイル）ベンゾイル）グリシン。以下の手順に従って表題化合物を合成できる：中間体３２（１当量）のＤＭＳＯ中溶液に、グリシン（１．１当量）を、続いてＴＢＴＵ（１．１当量）およびＤＩＥＡ（１．５当量）を加える。室温で１時間撹拌した後、混合物を濃縮する。得られた残留物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を得る。

【０５５８】

【化３０８】

スキーム 21. リンカー32 の合成



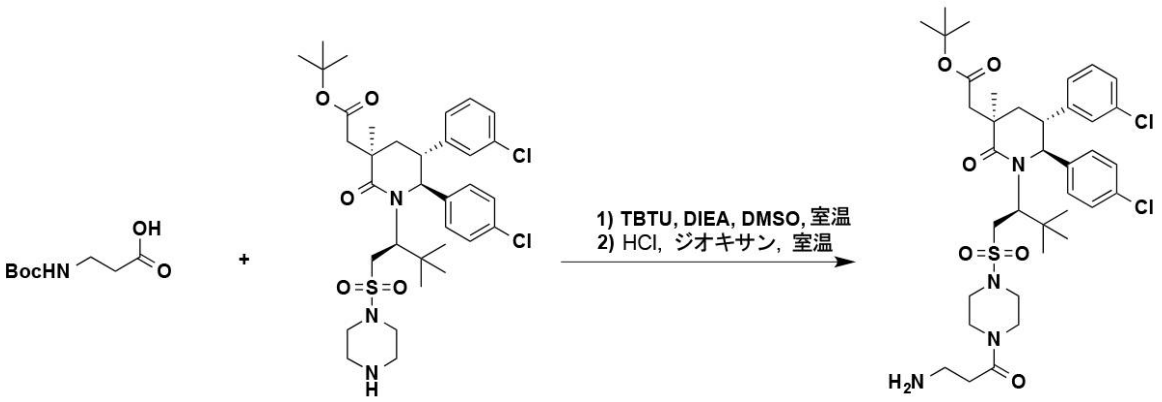
中間体 33　　中間体 34　　リンカー32

リンカー３２：ｔｅｒｔ－ブチル（（Ｓ）－１－（（（Ｓ）－２－（（Ｒ）－２－（４－（３－（２－アミノエトキシ）ベンゾイル）チアゾール－２－イル）ピロリジン－１－イル）－１－シクロヘキシル－２－オキソエチル）アミノ）－１－オキソプロパン－２－イル）（メチル）カルバメート。以下の手順に従って表題化合物を合成できる：中間体３３（１．２当量）および中間体３４（１当量）のＤＭＦ中混合物に、K_2CO_3（１．５当量）を加える。６０℃で１２時間加熱した後、混合物を濾過する。濾液を集め、濃縮する。得られた残留物をＨＰＬＣにより精製する。精製した化合物をＭｅＯＨに溶解し、Ｐｄ／Ｃ（０．１当量）が続く。H_2雰囲気下室温で２時間撹拌した後、混合物を濾過する。濾液を集め、濃縮して、表題化合物を得る。

【０５５９】

【化３０９】

スキーム 22. リンカー33 の合成



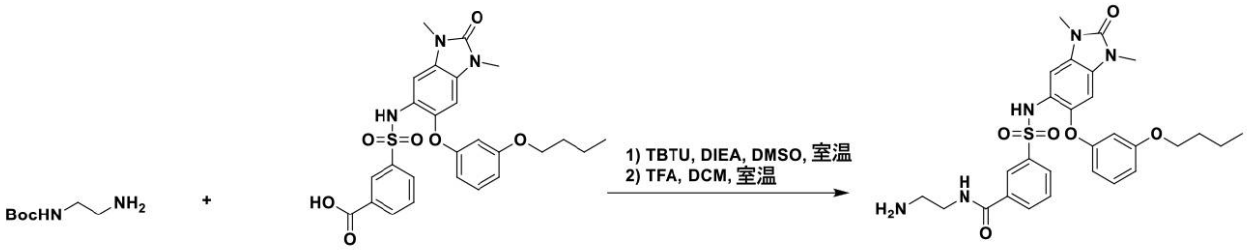
中間体 35　　中間体 36　　リンカー33

リンカー３３：ｔｅｒｔ－ブチル２－（（３Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－１－（（Ｓ）－１－（（４－（３－アミノプロパノイル）ピペラジン－１－イル）スルホニル）－３，３－ジメチルブタン－２－イル）－５－（３－クロロフェニル）－６－（４－クロロフェニル）－３－メチル－２－オキソピペリジン－３－イル）アセテート。以下の手順に従って表題化合物を合成できる：中間体３５（１当量）および中間体３６（１．１当量）のＤＭＳＯ中混合物に、ＴＢＴＵ（１．１当量）およびＤＩＥＡ（１．５当量）を加える。室温で１時間撹拌した後、溶液を濃縮する。得られた残留物をジオキサン中ＨＣｌ（４Ｎ）で希釈する。得られた混合物を室温で２時間撹拌した後、濃縮する。得られた残留物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を得る。

【０５６０】

【化３１０】

スキーム 23. リンカー34 の合成

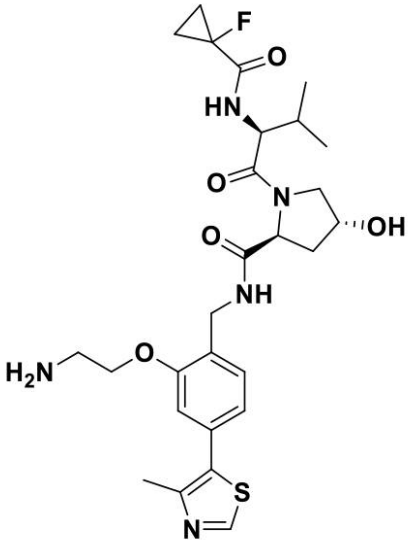


中間体 37　　中間体 38　　リンカー34

リンカー３４：Ｎ－（２－アミノエチル）－３－（Ｎ－（６－（３－ブトキシフェノキシ）－１，３－ジメチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）スルファモイル）ベンズアミド。リンカー３３の合成手順に従って、リンカー３４を合成する。

【０５６１】

【化３１１】



リンカー３５：（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（２－（２－アミノエトキシ）－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）－１－（（１－フルオロシクロプロパン－１－カルボニル）－Ｌ－バリル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド。公知の方法（Farnaby et al., 2019）を使用してリンカー３５を合成する。

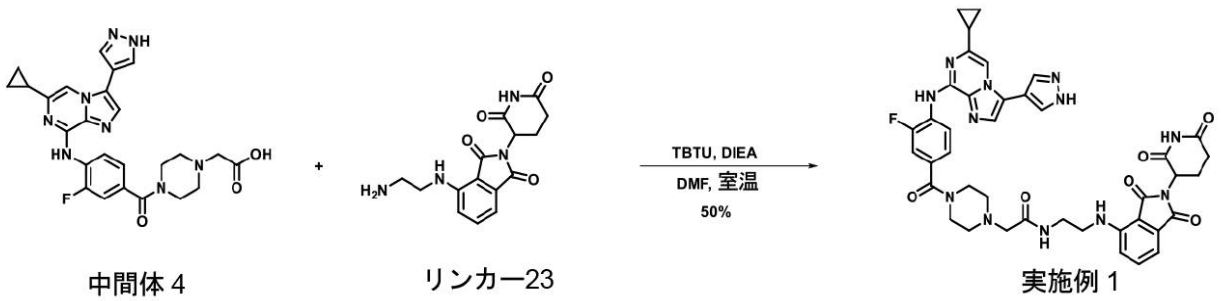
【０５６２】

実施例の合成手順

【０５６３】

【化３１２】

スキーム 24. 実施例 1 の合成



中間体 4　　リンカー23　　実施例 1

【０５６４】

[実施例１]

２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エチル）アセトアミド。中間体４（７ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）およびリンカー６（５ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（１７μＬ、０．１ｍｍｏｌ）およびＴＢＴＵ（６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１２時間撹拌した後、混合物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物（６ｍｇ、収率５０％）を茶褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.40 (dd, J = 26.8, 9.8 Hz, 2H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.3 Hz, 1H), 4.14 - 3.71 (m, 6H), 3.66 - 3.46 (m, 4H), 3.27 - 3.12 (m, 2H), 2.84 (dd, J = 25.0, 11.5 Hz, 1H), 2.81 - 2.63 (m, 2H), 2.18 - 2.01 (m, 2H),1.11 - 1.02 (m, 2H), 1.01 - 0.90 (m, 2H).

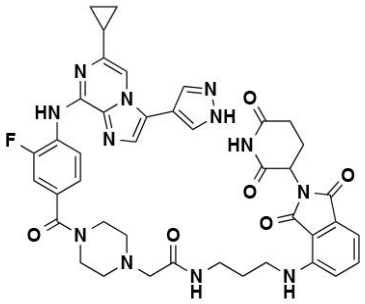
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{40}H_{40}FN_{12}O_6^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８０３．３１７２；実測値８０３．３１９０。

【０５６５】

実施例化合物２～２２、３７～４５、６３、６４、１０２～１０７および１３０～１３４を、実施例化合物１の調製手順に従って合成した。

【０５６６】

【化３１３】



【０５６７】

[実施例２]

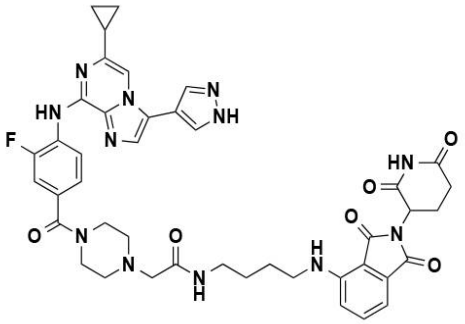
２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）プロピル）アセトアミド。収率５５％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 2H), 7.92 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 27.8, 9.8 Hz, 2H), 7.06 (t, J = 8.7 Hz, 2H), 5.08 (dd, J = 12.7, 5.2 Hz, 1H), 3.96 (br, 6H), 3.53 - 3.36 (m, 6H), 2.91 - 2.53 (m, 3H), 2.22 - 2.00 (m, 2H), 2.00 - 1.82 (m, 2H), 1.12 - 1.01 (m, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{41}H_{42}FN_{12}O_6^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８１７．３３２９；実測値８１７．３３１０。

【０５６８】

【化３１４】



【０５６９】

[実施例３]

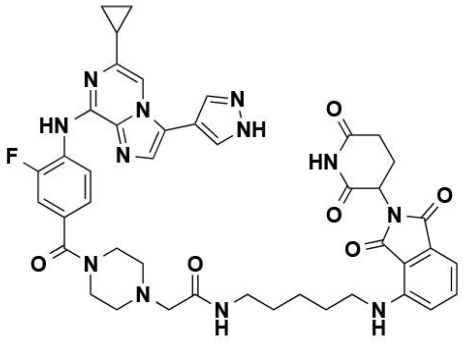
２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブチル）アセトアミド。収率４８％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.57 (dd, J = 13.9, 6.5 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 7.40

(d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.11 - 7.02 (m, 2H), 5.07 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 3.95 (br, 6H), 3.45 - 3.34 (m, 6H), 2.92 - 2.82 (m, 2H), 2.80 - 2.66 (m, 2H), 2.17 - 2.05 (m, 3H), 1.78 - 1.61 (m, 4H), 1.08 - 1.02 (m, 2H), 0.99 - 0.91 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{42}H_{44}FN_{12}O_6^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８３１．３４８５；実測値８３１．３５０２。

【０５７０】

【化３１５】



【０５７１】

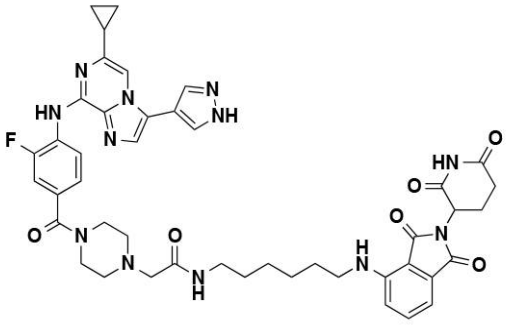
[実施例４]

２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（５－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ペンチル）アセトアミド。収率６０％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.59 - 7.53 (m, 1H), 7.44 (d, J = 12.5 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.10 - 7.03 (m, 2H), 5.09 (dd, J = 12.6, 5.5 Hz, 2H), 3.80 (br, 6H), 3.43 - 3.35 (m, 4H), 2.94 - 2.81 (m, 2H), 2.81 - 2.65 (m, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 2H), 1.79 - 1.67 (m, 2H), 1.68 - 1.56 (m, 2H), 1.56 - 1.43 (m, 2H), 1.05 (dd, J = 7.4, 3.0 Hz, 2H), 0.97 - 0.90 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{43}H_{46}FN_{12}O_6^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８４５．３６４２；実測値８４５．３６２０。

【０５７２】

【化３１６】

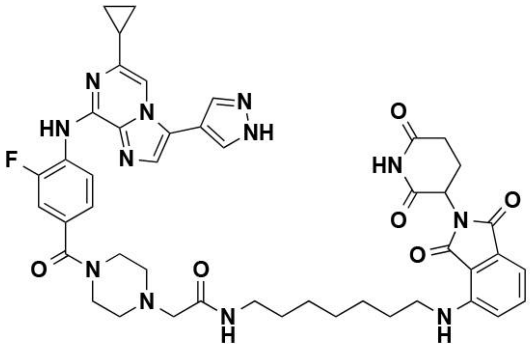


【０５７３】

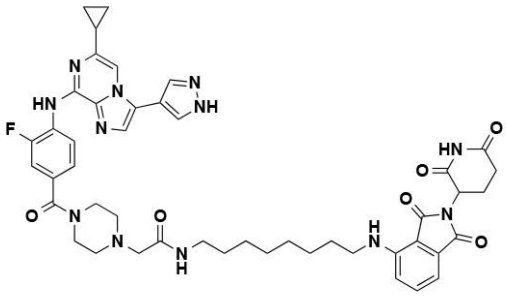
[実施例５]

２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（６－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ヘキシル）アセトアミド。収率５０％

。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD δ 8.76 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.56 - 7.51 (m, 1H), 7.44 - 7.33 (m, 2H), 7.08 - 6.96 (m, 2H), 5.04 (dd, J = 12.5, 4.9 Hz, 2H), 4.09 - 3.77 (m, 6H), 3.41 (br, 4H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 2.93 - 2.70 (m, 5H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 1.76 - 1.67 (m, 2H), 1.63 - 1.54 (m, 2H), 1.53 - 1.38 (m, 4H), 1.08 - 1.00 (m, 2H), 1.00 - 0.91 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{44}H_{48}FN_{12}O_6^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８５９．３７９８；実測値８５９．３８１０。
【０５７４】
【化３１７】



【０５７５】
[実施例６]
２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（７－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ヘプチル）アセトアミド。収率４９％
。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.81 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.44 - 7.34 (m, 2H), 7.08 - 6.96 (m, 2H), 5.10 - 4.96 (m, 1H), 4.13 - 3.68 (m, 6H), 3.41 (br, 4H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 2.92 - 2.81 (m, 2H), 2.81 - 2.67 (m, 3H), 2.17 - 2.04 (m, 2H), 1.75 - 1.64 (m, 2H), 1.61 - 1.50 (m, 2H), 1.50 - 1.34 (m, 6H), 1.07 - 0.99 (m, 2H), 0.99 - 0.91 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{45}H_{50}FN_{12}O_6^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８７３．３９５５；実測値８７３．３５４３。
【０５７６】
【化３１８】



【０５７７】
[実施例７]
２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジ

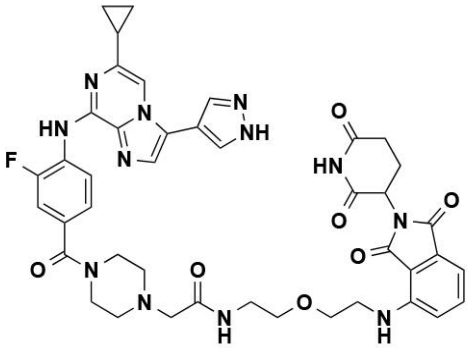
ン－１－イル）－Ｎ－（８－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）オクチル）アセトアミド。収率５１％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.79 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.93 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.55 - 7.48 (m, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 2H), 7.09 - 6.97 (m, 2H), 5.13 - 5.01 (m, 1H), 4.07 - 3.77 (m, 6H), 3.42 (br, 4H), 3.30 - 3.18 (m, 2H), 2.94 - 2.82 (m, 2H), 2.82 - 2.64 (m, 3H), 2.17 - 2.03 (m, 2H), 1.74 - 1.61 (m, 2H), 1.62 - 1.50 (m, 2H), 1.50 - 1.27 (m, 8H), 1.09 - 1.00 (m, 2H), 0.97 - 0.91 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{46}H_{52}FN_{12}O_6^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８８７．４１１１；実測値８８７．４１１９。

【０５７８】

【化３１９】



【０５７９】

[実施例８]

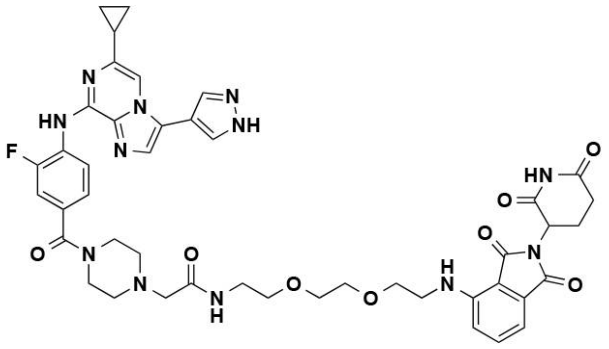
２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エチル）アセトアミド。収率６５％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 8.10 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.55 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 23.0, 9.9 Hz, 2H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 5.09 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.03 - 3.80 (m, 6H), 3.80 - 3.70 (m, 2H), 3.70 - 3.58 (m, 2H), 3.58 - 3.41 (m, 6H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.82 - 2.68 (m, 3H), 2.56 - 2.35 (m, 1H), 2.19 - 2.13 (m, 1H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.10 - 1.00 (m, 2H), 0.97 - 0.89 (m, 2H).

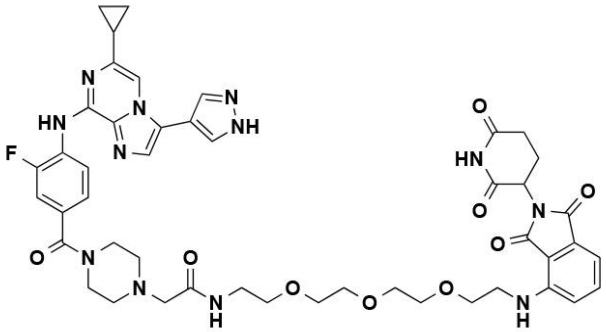
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{42}H_{44}FN_{12}O_7^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８４７．３４３４；実測値８４７．３４５５。

【０５８０】

【化３２０】

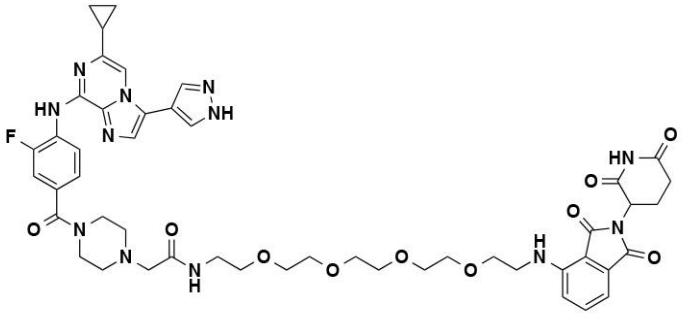


【０５８１】
[実施例９]
２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エチル）アセトアミド。収率６２％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 7.06 - 7.02 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 3.86 - 3.70 (m, 6H), 3.67 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 3.61 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.52 - 3.39 (m, 6H), 3.07 - 2.86 (m, 4H), 2.87 - 2.68 (m, 3H), 2.19 - 2.09 (m, 1H), 2.05 - 1.97 (m, 1H), 1.07 - 1.00 (m, 2H), 0.99 - 0.90 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{44}H_{48}FN_{12}O_8^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８９１．３６９７；実測値８９１．３６８２。
【０５８２】
【化３２１】



【０５８３】
[実施例１０]
２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（２－（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）アセトアミド。収率５９％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.82 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.31 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 7.09 - 6.90 (m, 2H), 5.02 - 4.96 (m, 1H), 3.86 - 3.70 (m, 6H), 3.67 - 3.61 (m, 8H), 3.50 - 3.30 (m, 8H), 3.09 - 2.89 (m, 4H), 2.87 - 2.68 (m, 3H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.04 - 1.97 (m, 1H), 1.07 - 0.98 (m, 2H), 0.96 - 0.91 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{46}H_{52}FN_{12}O_9^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８３５．３９５９；実測値９３５．３９６６。
【０５８４】

【化３２２】



【０５８５】

[実施例１１]

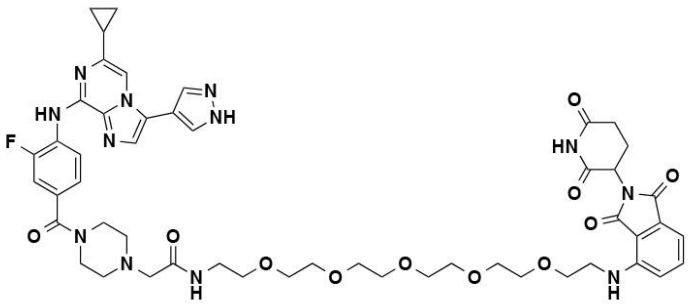
２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（１７－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）アセトアミド。収率５１％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.80 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.06 - 6.97 (m, 2H), 5.02 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.04 - 3.79 (m, 6H), 3.72 (dd, J = 14.2, 9.0 Hz, 2H), 3.71 - 3.60 (m, 14H), 3.58 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.46 (ddd, J = 15.6, 12.3, 7.9 Hz, 4H), 3.33 (br, 2H), 2.88 - 2.67 (m, 3H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 2.08 - 1.98 (m, 1H), 1.09 - 1.00 (m, 2H), 1.00 - 0.90 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{48}H_{56}FN_{12}O_{10}^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９７９．４２２１；実測値９７９．４２４１。

【０５８６】

【化３２３】



【０５８７】

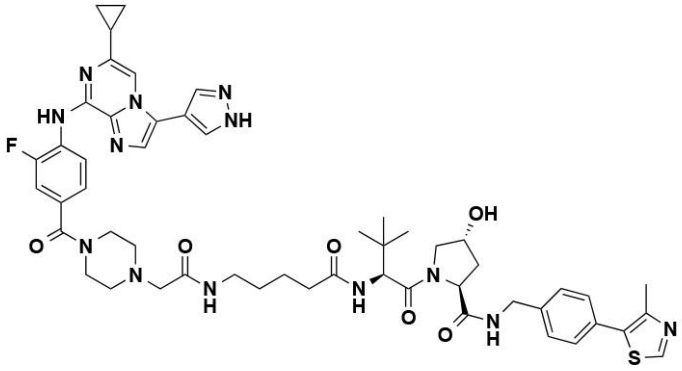
[実施例１２]

２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－Ｎ－（１７－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサヘプタデシル）アセトアミド。収率５６％。

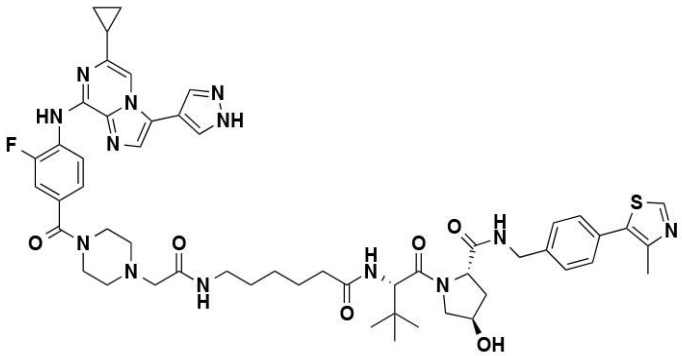
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD δ 8.81 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.53 - 7.47 (m, 1H), 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 22.3, 7.8 Hz, 2H), 5.06 - 4.95 (m, 1H), 3.92 (br, 4H), 3.83 - 3.53 (m, 22H), 3.52 - 3.36 (m, 4H), 3.26 (br, 4H), 2.89 - 2.66 (m, 3H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.09 - 0.98 (m, 2H), 0.99 - 0.88 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{50}H_{60}FN_{12}O_{11}^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算

値、１０２３．４４８３；実測値１０２３．４５０９。
【０５８８】
【化３２４】

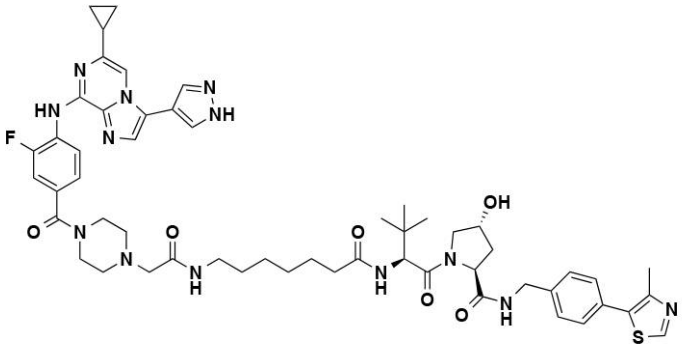


【０５８９】
[実施例１３]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（５－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ペンタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６０％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.74 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52 - 7.35 (m, 6H), 4.65 (s, 1H), 4.61 - 4.32 (m, 4H), 4.12 - 3.87 (m, 7H), 3.82 (dd, J = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 3.48 (br, 4H), 3.31 - 3.21 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.40 - 2.18 (m, 3H), 2.16 - 2.03 (m, 2H), 1.74 - 1.49 (m, 4H), 1.08 - 1.00 (m, 11H), 1.01 - 0.92 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{52}H_{63}FN_{13}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０１６．４７２４；実測値１０１６．４７０１。
【０５９０】
【化３２５】

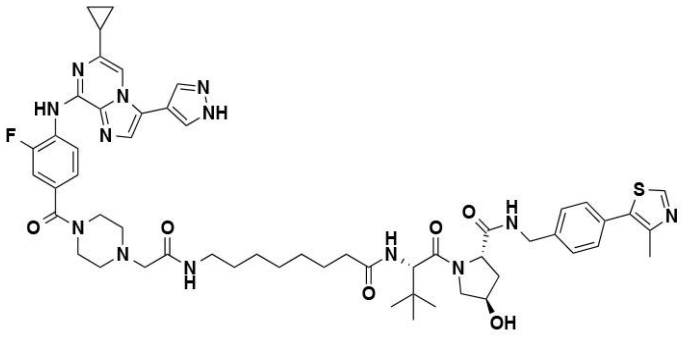


【０５９１】
[実施例１４]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ヘキサンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率７０％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.73 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.54 - 7.34 (m, 6H), 4.65 (s, 1H), 4.64 - 4.43 (m,

3H), 4.42 - 4.35 (m, 1H), 4.15 - 3.86 (m, 7H), 3.83 (dd, J = 10.9, 3.4 Hz, 1H), 3.47 (br, 4H), 3.29 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.37 - 2.19 (m, 3H), 2.19 - 2.00 (m, 2H), 1.75 - 1.48 (m, 4H), 1.46 - 1.32 (m, 2H), 1.10 - 1.00 (m, 11H), 1.00 - 0.91 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{53}H_{65}FN_{13}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０３０．４８８０；実測値１０３０．４８５５。
【０５９２】
【化３２６】



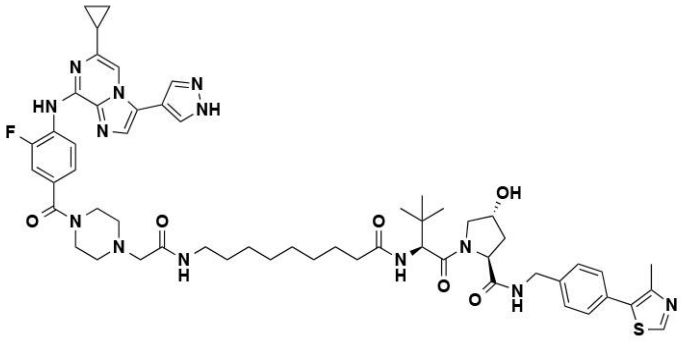
【０５９３】
[実施例１５]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（７－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ヘプタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率５５％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 8.70 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 6H), 4.66 (s, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 3H), 4.39 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.06 - 3.86 (m, 7H), 3.83 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.47 (br, 4H), 3.30 - 3.23 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.36 - 2.18 (m, 3H), 2.12 (dddd, J = 17.4, 13.2, 8.6, 4.6 Hz, 2H), 1.72 - 1.49 (m, 4H), 1.43 - 1.32 (m, 4H), 1.10 - 1.01 (m, 11H), 1.00 - 0.93 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{54}H_{67}FN_{13}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０４４．５０３７；実測値１０４４．５０２０。
【０５９４】
【化３２７】



【０５９５】
[実施例１６]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）オクタンア

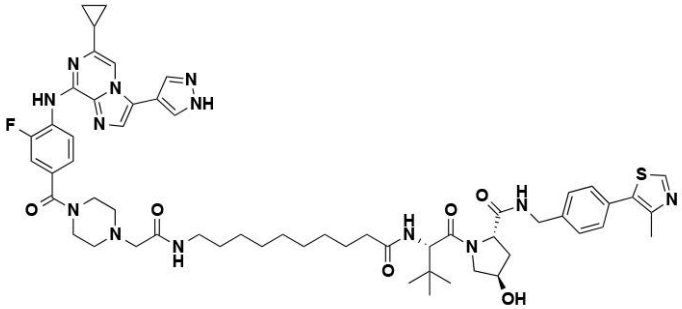
ミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６５％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.73 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15(s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 6H), 4.66 (s, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 3H), 4.39 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.97 (br, 6H), 3.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 3.47 (br, 4H), 3.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.35 - 2.18 (m, 3H), 2.18 - 2.03 (m, 2H), 1.68 - 1.51 (m, 4H), 1.37 (br, 6H), 1.10 - 1.00 (m, 11H), 0.99 - 0.94 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{55}H_{69}FN_{13}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０５８．５１９２；実測値１０５８．５２１１。

【０５９６】
【化３２８】



【０５９７】
[実施例１７]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（９－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ノナンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率５４％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.80 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.53 - 7.32 (m, 6H), 4.66 (s, 1H), 4.63 - 4.46 (m, 3H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.11 - 3.87 (m, 7H), 3.83 (dd, J = 11.0, 3.4 Hz, 1H), 3.43 (br, 4H), 3.27 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.37 - 2.16 (m, 3H), 2.17 - 1.95 (m, 2H), 1.68 - 1.50 (m, 4H), 1.45 - 1.26 (m, 8H), 1.09 - 1.00 (m, 11H), 0.99 - 0.91 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{56}H_{71}FN_{13}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０７２．５３５０；実測値１０７２．５３８０。

【０５９８】
【化３２９】



【０５９９】
[実施例１８]

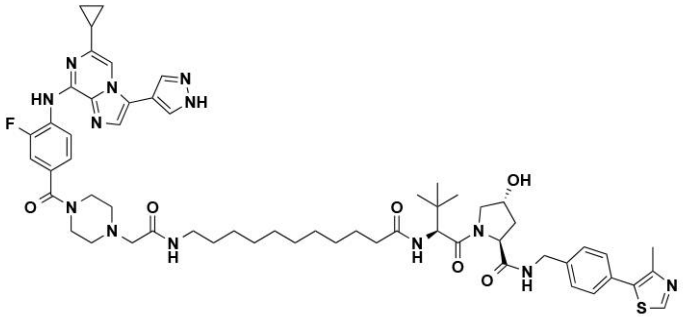
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（１０－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）デカンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率５６％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.87 (s, 1H), 8.83 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.88 (d, J = 16.1 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 6H), 4.65 (s, 1H), 4.62 - 4.42 (m, 3H), 4.37 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.02 - 3.78 (m, 8H), 3.34 - 3.32 (m, 4H), 3.27 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.35 - 2.19 (m, 3H), 2.14 - 2.00 (m, 2H), 1.70 - 1.38 (m, 4H), 1.40 - 1.23 (m, 10H), 1.08 - 0.99 (m, 11H), 0.99 - 0.88 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{57}H_{73}FN_{13}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０８６．５５０６；実測値１０８６．５５３０。

【０６００】

【化３３０】



【０６０１】

[実施例１９]

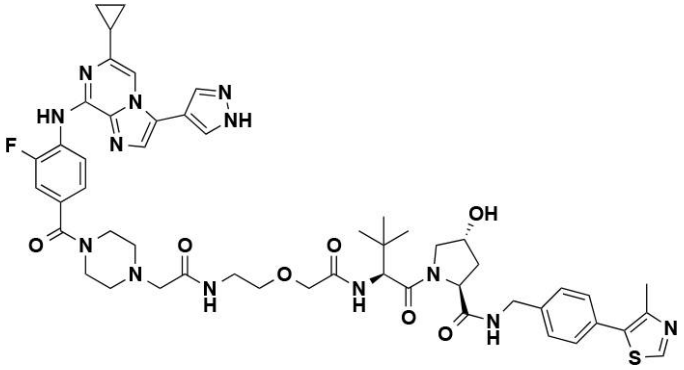
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（１１－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ウンデカンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率５９％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (s, 1H), 8.78 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.09 (s, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 6H), 4.66 (s, 1H), 4.61 - 4.46 (m, 3H), 4.36 (dd, J = 15.2, 8.7 Hz, 1H), 4.12 - 3.86 (m, 7H), 3.82 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.42 (br, 4H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.40 - 2.18 (m, 3H), 2.17 - 2.03 (m, 2H), 1.68 - 1.49 (m, 4H), 1.41 - 1.21 (m, 12H), 1.12 - 1.00 (m, 11H), 1.00 - 0.90 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{58}H_{75}FN_{13}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１００．５６６３；実測値１１００．５６３９。

【０６０２】

【化３３１】



【０６０３】

[実施例２０]

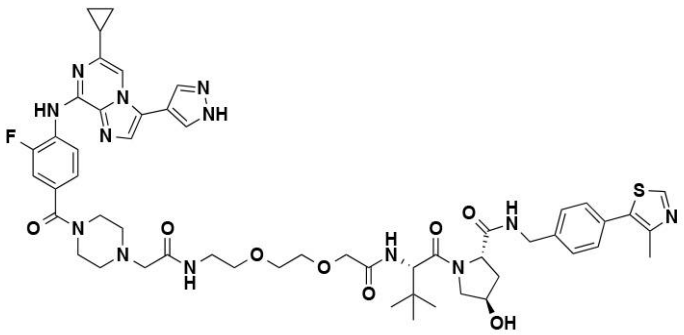
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（２－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）エトキシ）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６７％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.67 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.52 - 7.30 (m, 6H), 4.76 (s, 1H), 4.61 - 4.42 (m, 3H), 4.31 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 4.18 - 3.88 (m, 9H), 3.87 - 3.67 (m, 2H), 3.67 - 3.56 (m, 2H), 3.57 - 3.40 (m, 5H), 2.45 (s, 3H), 2.34 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.02 (m, 2H), 1.11 - 1.01 (m, 11H), 1.00 - 0.94 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{51}H_{61}FN_{13}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０１８．４５１６；実測値１０１８．４５０１。

【０６０４】

【化３３２】



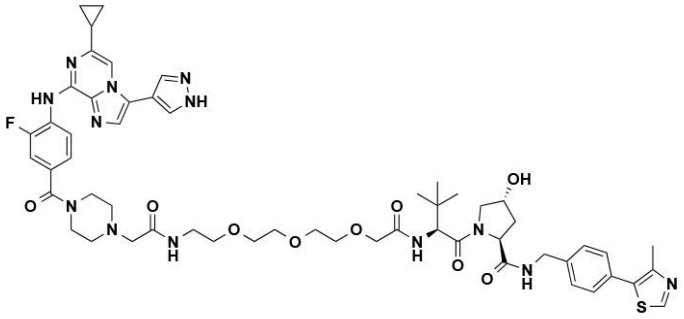
【０６０５】

[実施例２１]

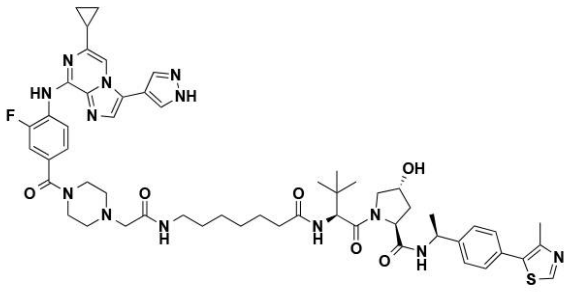
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１４－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－４，１３－ジオキソ－６，９－ジオキサ－３，１２－ジアザテトラデカノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６５％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.70 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 - 7.34 (m, 6H), 4.82 (s, 1H), 4.59 - 4.47 (m, 3H), 4.46 - 4.38 (m, 1H), 4.19 - 3.81 (m, 10H), 3.79 - 3.53 (m, 8H), 3.47 (br, 4

H), 2.49 (s, 3H), 2.39 - 2.27 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 1.14 - 1.01 (m, 11H), 1.01 - 0.91 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{53}H_{65}FN_{13}O_8S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０６２．４７７８；実測値１０６２．４７９０。
【０６０６】
【化３３３】



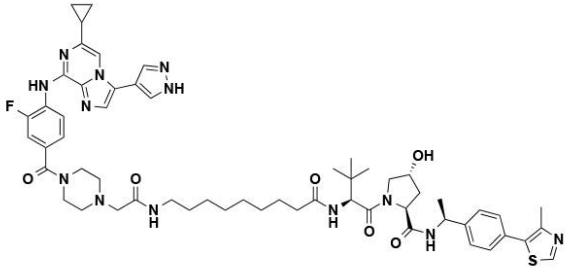
【０６０７】
[実施例２２]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１７－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－４，１６－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－３，１５－ジアザヘプタデカノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率７０％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.77 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54 - 7.30 (m, 6H), 4.64 (s, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 3H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.15 - 3.88 (m, 7H), 3.82 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.80 - 3.71 (m, 2H), 3.71 - 3.56 (m, 10H), 3.48 (br, 4H), 2.65 - 2.55 (m, 1H), 2.53 (m, 4H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.18 - 2.00 (m, 2H), 1.13 - 1.02 (m, 11H), 1.00 - 0.91 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{55}H_{69}FN_{13}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１０６．５０４０；実測値１１０６．５０１８。
【０６０８】
【化３３４】



【０６０９】
[実施例３７]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（７－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ヘプタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド

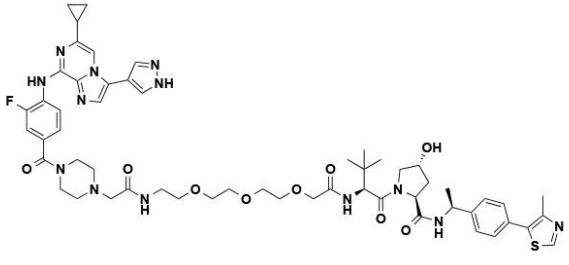
。収率６５％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.64 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.52 - 7.27 (m, 6H), 5.02 (q, J = 7.0 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.59 (dd, J = 14.1, 5.7 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.05 - 4.01 (m, 6H), 3.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.77 (dd, J = 11.0, 3.9 Hz, 1H), 3.57 - 3.38 (m, 4H), 3.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.40 - 2.25 (m, 2H), 2.25 - 2.13 (m, 2H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.69 - 1.55 (m, 4H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.44 - 1.33 (m, 4H), 1.12 - 1.03 (m, 11H), 1.03 - 0.97 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{55}H_{69}FN_{13}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０５８．５１９３；実測値１０５８．５１６５。

【０６１０】
【化３３５】



【０６１１】
[実施例３８]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（９－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ノナンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６７％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.72 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.53 - 7.34 (m, 6H), 5.02 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.62 - 4.54 (m, 1H), 4.47 - 4.42 (m, 1H), 4.20 - 3.82 (m, 7H), 3.77 (dd, J = 11.1, 3.9 Hz, 1H), 3.58 - 3.38 (m, 4H), 3.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.37 - 2.19 (m, 3H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.61 (dd, J = 18.7, 6.8 Hz, 4H), 1.52 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.39 - 1.34 (m, 8H), 1.10 - 1.01 (m, 11H), 1.01 - 0.95 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{57}H_{73}FN_{13}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０８６．５５０６；実測値１０８６．５５４５。

【０６１２】
【化３３６】



【０６１３】
[実施例３９]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１７－（４－（４－（（

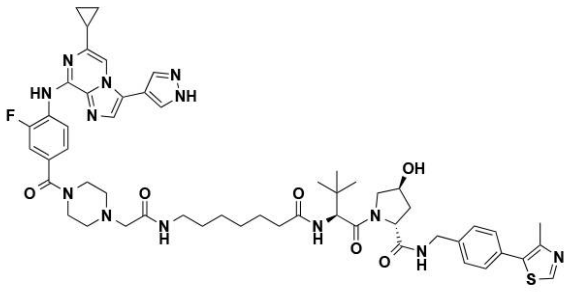
６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－４，１６－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－３，１５－ジアザヘプタデカノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率５０％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.14 (s, 1H), 8.62 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.05 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.52 - 7.40 (m, 6H), 5.02 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.62 - 4.56 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.14 - 4.08 (m, 2H), 4.04 (s, 2H), 3.88 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.80 - 3.74 (m, 4H), 3.73 - 3.65 (m, 8H), 3.61 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.58 - 3.40 (m, 7H), 2.51 (s, 3H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.01 - 1.93 (m, 1H), 1.53 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.09 - 1.05 (m, 11H), 1.03 - 0.97 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{56}H_{71}FN_{13}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１２０．５１７９；実測値１１２０．５１４８。

【０６１４】

【化３３７】



【０６１５】

[実施例４０]

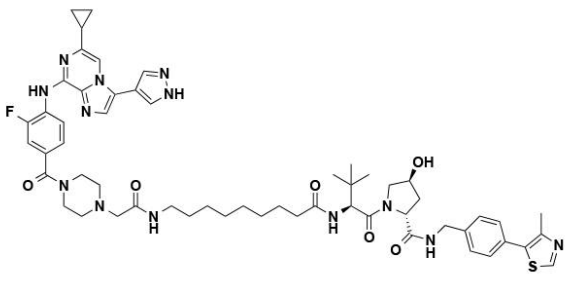
（２Ｒ，４Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（７－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ヘプタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６２％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.72 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 6H), 4.59 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 3H), 4.40 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.10 - 3.85 (m, 7H), 3.74 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 4H), 3.26 - 3.17 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.35 - 2.20 (m, 2H), 2.20 - 2.04 (m, 3H), 1.59 - 1.42 (m, 4H), 1.34 - 1.23 (m, 4H), 1.15 - 1.02 (m, 11H), 1.01 - 0.93 (m, 2H).

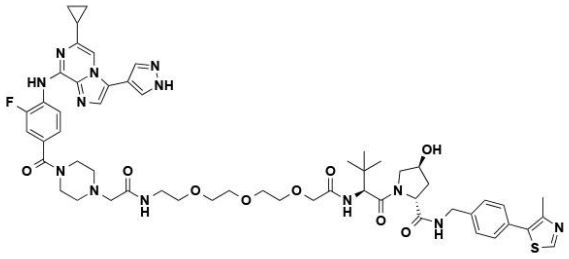
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{54}H_{67}FN_{13}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０４４．５０３７；実測値１０４４．５０５８。

【０６１６】

【化３３８】

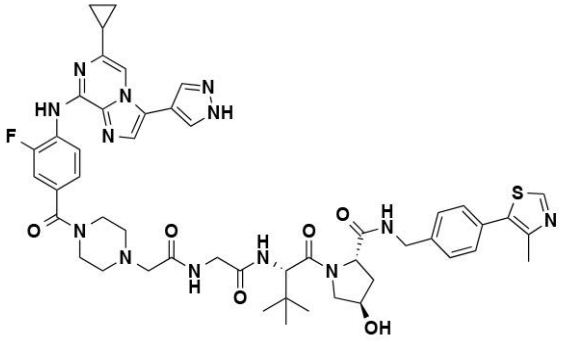


【０６１７】
[実施例４１]
（２Ｒ，４Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（９－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ノナンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６７％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.72 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 6H), 4.64 - 4.56 (m, 1H), 4.56 - 4.44 (m, 3H), 4.38 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.14 - 3.85 (m, 7H), 3.78 - 3.72 (m, 1H), 3.57 - 3.41 (m, 4H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.36 - 2.00 (m, 5H), 1.57 - 1.19 (m, 12H), 1.15 - 1.03 (m, 11H), 1.02 - 0.93 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{56}H_{71}FN_{13}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０７２．５３５０；実測値１０７２．５３５９。
【０６１８】
【化３３９】



【０６１９】
[実施例４２]
（２Ｒ，４Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１７－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－４，１６－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－３，１５－ジアザヘプタデカノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率５４％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.63 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51 - 7.32 (m, 6H), 4.68 - 4.63 (m, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 3H), 4.37 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.09 - 3.84 (m, 8H), 3.80 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.71 - 3.54 (m, 11H), 3.54 - 3.40 (m, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.34 - 2.25 (m, 1H), 2.19 - 2.10 (m, 2H), 1.13 - 1.03 (m, 11H), 1.03 - 0.94 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{55}H_{69}FN_{13}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１０６．５０４０；実測値１１０６．５０１７。
【０６２０】

【化３４０】



【０６２１】

[実施例４３]

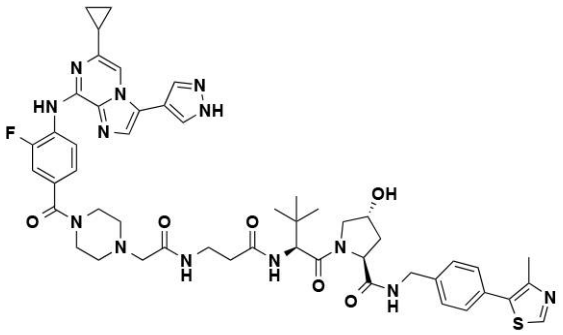
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率５７％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.65 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.55 - 7.37 (m, 6H), 4.67 (s, 1H), 4.61 - 4.47 (m, 3H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.14 - 3.92 (m, 8H), 3.92 - 3.79 (m, 2H), 3.50 (br, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 1.06 (s, 9H), 1.05 - 1.02 (m, 2H), 1.02 - 0.96 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{49}H_{57}FN_{13}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９７４．４２５４；実測値９７４．４２６６。

【０６２２】

【化３４１】



【０６２３】

[実施例４４]

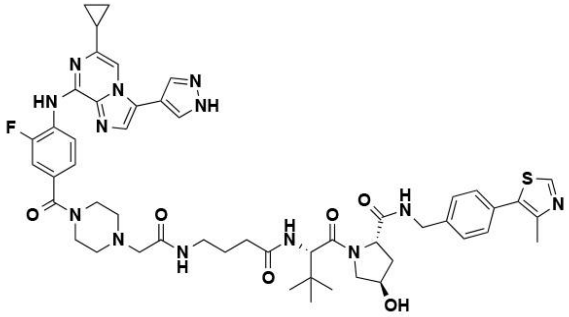
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）プロパンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率５３％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.66 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 - 7.33 (m, 6H), 4.64 (s, 1H), 4.62 - 4.47 (m, 3H), 4.42 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.97 (dd, J = 12.8, 8.7 Hz, 6H), 3.83 (dd, J = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.52 - 3.42 (m, 4H), 2.72 - 2.57 (m, 2H), 2.54 - 2.44 (m, 5H), 2.32 - 2.22 (m, 1H), 2.21 - 2.08 (m, 2H), 1.12 - 1.02 (m, 11H), 1.02 - 0.95 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{50}H_{59}FN_{13}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９８８．４４１１；実測値９８８．４４３２。

【０６２４】

【化３４２】



【０６２５】

[実施例４５]

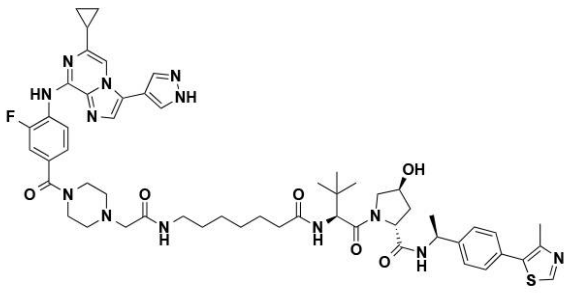
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（４－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ブタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率５１％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.75 - 8.64 (m, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52 - 7.33 (m, 6H), 4.64 (s, 1H), 4.62 - 4.48 (m, 3H), 4.40 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.12 - 3.89 (m, 7H), 3.83 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.64 - 3.36 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.42 - 2.30 (m, 2H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 1.97 - 1.77 (m, 2H), 1.14 - 1.02 (m, 11H), 1.02 - 0.93 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{51}H_{61}FN_{13}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１００２．４５６７；実測値１００２．４５７８。

【０６２６】

【化３４３】



【０６２７】

[実施例６３]

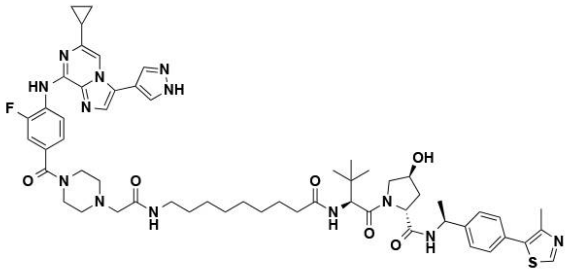
（２Ｒ，４Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（７－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ヘプタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率５９％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.70 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.55 - 7.37 (m, 6H), 5.03 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 4.61

- 4.51 (m, 2H), 4.51 - 4.44 (m, 1H), 4.08 - 3.87 (m, 6H), 3.71 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.55 - 3.42 (m, 4H), 3.30 - 3.16 (m, 3H), 2.52 (s, 3H), 2.35 - 2.27 (m, 1H), 2.27 - 2.18 (m, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 4H), 1.48 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.39 - 1.27 (m, 4H), 1.15 - 1.02 (m, 11H), 1.02 - 0.92 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{55}H_{69}FN_{13}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０５８．５１９３；実測値１０５８．５１６５。

【０６２８】

【化３４４】



【０６２９】

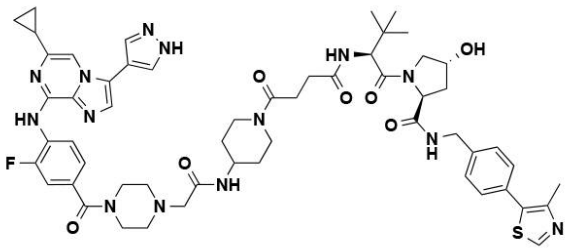
[実施例６４]

（２Ｒ，４Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（９－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ノナンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６１％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.73 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 - 7.32 (m, 6H), 5.03 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 4.60 - 4.55 (m, 1H), 4.53 (s, 1H), 4.50 - 4.45 (m, 1H), 4.10 - 3.85 (m, 6H), 3.76 - 3.67 (m, 1H), 3.56 - 3.40 (m, 4H), 3.30 - 3.21 (m, 3H), 2.51 (s, 3H), 2.35 - 2.26 (m, 1H), 2.26 - 2.17 (m, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 1.65 - 1.50 (m, 4H), 1.47 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.37 - 1.28 (m, 8H), 1.11 - 1.03 (m, 11H), 1.00 - 0.94 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{57}H_{73}FN_{13}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０８６．５５０６；実測値１０８６．５５４５。

【０６３０】

【化３４５】



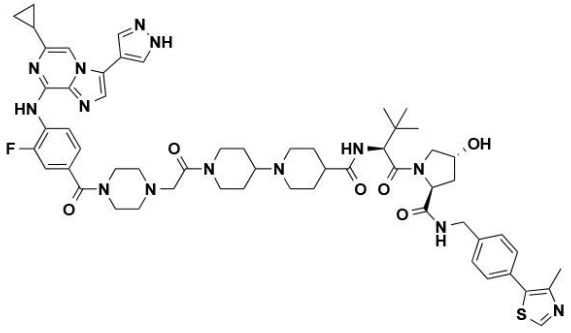
【０６３１】

[実施例１０２]

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（４－（４－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ピペリジン－１－イル）－４－オキソブタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２

－カルボキサミド。収率７０％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.71 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.54 - 7.29 (m, 6H), 4.64 - 4.48 (m, 4H), 4.44 - 4.35 (m, 2H), 4.10 - 3.93 (m, 6H), 3.90 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 3.81 (dd, J = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.57 - 3.42 (m, 4H), 3.28 - 3.20 (m, 1H), 2.87 (t, J = 12.2 Hz, 1H), 2.79 - 2.52 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 2.04 - 1.89 (m, 2H), 1.58 - 1.34 (m, 2H), 1.11 - 1.01 (m, 11H), 1.01 - 0.94 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{56}H_{68}FN_{14}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０９９．５０９５；実測値１０９９．５１０７。

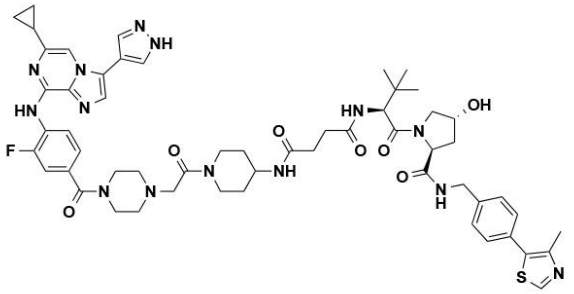
【０６３２】
【化３４６】



【０６３３】
[実施例１０３]
１’－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセチル）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－［１，４’－ビピペリジン］－４－カルボキサミド。収率６６％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 8.69 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 6H), 4.73 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.65 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 3H), 4.46 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.41 - 4.32 (m, 2H), 4.14 - 3.94 (m, 2H), 3.90 - 3.88 (m, 1H), 3.83 (dd, J = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 2H), 3.59 - 3.41 (m, 4H), 3.22 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 3.11 - 3.06 (m, 1H), 2.79 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.74 - 2.65 (m, 1H), 2.50 (s, 3H), 2.31 - 2.18 (m, 3H), 2.18 - 2.06 (m, 4H), 2.06 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.78 (m, 1H), 1.76 - 1.62 (m, 1H), 1.11 - 1.01 (m, 11H), 1.01 - 0.94 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{56}H_{68}FN_{14}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０９９．５０９５；実測値１０９９．５０８８。

【０６３４】

【化３４７】



【０６３５】

[実施例１０４]

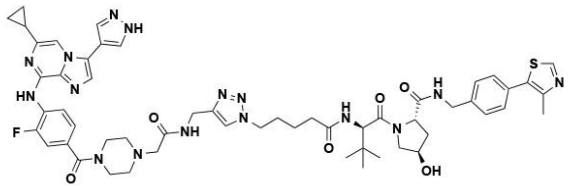
Ｎ[1]－（１－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセチル）ピペリジン－４－イル）－Ｎ[4]－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）スクシンアミド。収率６０％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 8.70 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 6H), 4.63 (s, 1H), 4.60 - 4.49 (m, 3H), 4.44 - 4.30 (m, 5H), 4.27 - 3.76 (m, 7H), 3.76 - 3.63 (m, 2H), 3.65 - 3.36 (m, 4H), 3.23 (t, J = 12.9 Hz, 1H), 2.98 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.57 - 2.52 (m, 1H), 2.52 - 2.47 (m, 6H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.57 - 1.28 (m, 4H), 1.09 - 1.01 (m, 11H), 1.01 - 0.93 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{56}H_{72}FN_{14}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１１１．５４９９；実測値１１１１．５４８３。

【０６３６】

【化３４８】



【０６３７】

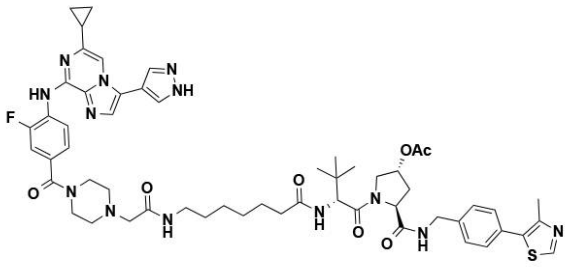
[実施例１０５]

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｒ）－２－（５－（４－（（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）メチル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－１－イル）ペンタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率７１％。

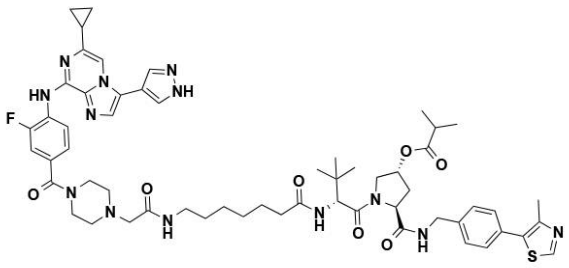
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.69 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 - 7.35 (m, 6H), 4.63 (s, 1H), 4.60 - 4.56 (m, 1H), 4.56 - 4.49 (m, 4H), 4.44 - 4.36 (m, 3H), 4.10 - 3.85 (m, 7H), 3.82 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.57 - 3.40 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.37 - 2.28 (m, 2H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.96 - 1.87 (m, 2H), 1.66 - 1.55 (m, 2H), 1.07 - 1.00 (m, 11H), 1.00 - 0.94 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{55}H_{66}FN_{16}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算

値、１０９７．５０５０；実測値１０９７．５０５９。
【０６３８】
【化３４９】

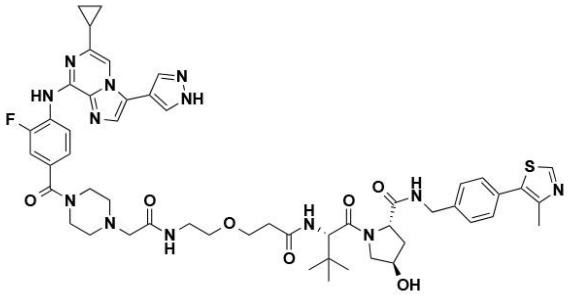


【０６３９】
[実施例１０６]
（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｒ）－２－（７－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ヘプタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－５－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルアセテート。収率６４％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.72 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.53 - 7.30 (m, 6H), 5.40 - 5.34 (m, 1H), 4.60 - 4.49 (m, 3H), 4.39 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.19 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.14 - 3.77 (m, 7H), 3.55 - 3.39 (m, 4H), 3.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.44 - 2.37 (m, 1H), 2.37 - 2.22 (m, 3H), 2.16 - 2.10 (m, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.69 - 1.60 (m, 2H), 1.60 - 1.51 (m, 2H), 1.44 - 1.33 (m, 4H), 1.10 - 1.00 (m, 11H), 0.99 - 0.94 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{55}H_{69}FN_{13}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０８６．５１４２；実測値１０８６．５１５４。
【０６４０】
【化３５０】

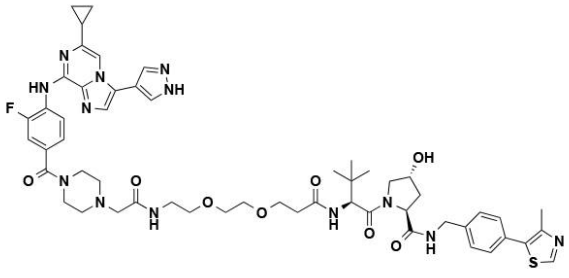


【０６４１】
[実施例１０７]
（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｒ）－２－（７－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ヘプタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－５－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルイソブチレート。収率６８％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.68 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.50 - 7.36 (m, 6H), 5.41 - 5.35 (m, 1H), 4.63 - 4.51 (m, 3H), 4.39 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.16 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 4.11 - 3.81 (m, 7H), 3.42 (d, J = 61.1 Hz, 4H), 3.27 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.43 - 2.36 (m, 1H), 2.36 - 2.20 (m, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 1.68 - 1.50 (m, 4H), 1.44 - 1.30 (m, 4H), 1.15 (d, J = 7.0 Hz, 6H), 1.08 - 1.02 (m

, 11H), 1.01 - 0.94 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{57}H_{73}FN_{13}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１１４．５４５５；実測値１１１４．５４３７。
【０６４２】
【化３５１】

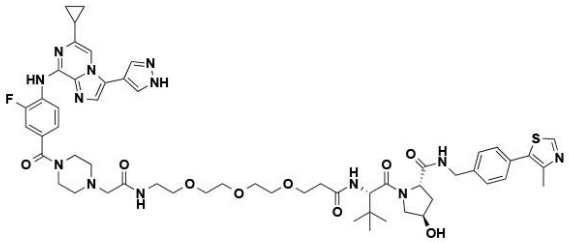


【０６４３】
[実施例１３０]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（２－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）エトキシ）プロパンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６０％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.70 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.96 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.49 - 7.36 (m, 6H), 4.68 (s, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 2H), 4.50 - 4.41 (m, 2H), 4.13 - 3.81 (m, 8H), 3.75 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.66 - 3.54 (m, 2H), 3.54 - 3.41 (m, 6H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.33 - 2.24 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.11 - 1.01 (m, 11H), 1.01 - 0.94 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{52}H_{63}FN_{13}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０３２．４６７３；実測値１０３２．４６７７。
【０６４４】
【化３５２】

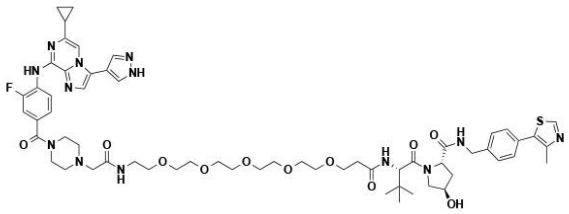


【０６４５】
[実施例１３１]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－１４－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－２，１２－ジオキソ－６，９－ジオキサ－３，１３－ジアザペンタデカン－１５－オイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６２％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.71 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 6H), 4.68 (s, 1H), 4.60 - 4.55 (m,

1H), 4.55 - 4.48 (m, 2H), 4.41 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.10 - 3.81 (m, 8H), 3.79 - 3.73 (m, 2H), 3.66 - 3.62 (m, 4H), 3.59 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.52 - 3.43 (m, 6H), 2.64 - 2.56 (m, 1H), 2.56 - 2.49 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.17 - 2.03 (m, 2H), 1.08 - 1.03 (m, 11H), 1.00 - 0.95 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{54}H_{67}FN_{13}O_8S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０７６．４９３５；実測値１０７６．４９３１。
【０６４６】
【化３５３】



【０６４７】
[実施例１３２]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－１７－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－２，１５－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－３，１６－ジアザオクタデカン－１８－オイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６１％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.70 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.51 - 7.37 (m, 6H), 4.67 (s, 1H), 4.58 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.50 (m, 2H), 4.39 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.10 - 3.85 (m, 7H), 3.82 (dd, J = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 3.66 - 3.62 (m, 8H), 3.59 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.55 - 3.43 (m, 6H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.30 - 2.22 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.08 - 1.02 (m, 11H), 0.97 (dm, J = 8.0, 2.4 Hz, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{56}H_{71}FN_{13}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１２０．５１９７；実測値１１２０．５１９０。
【０６４８】
【化３５４】



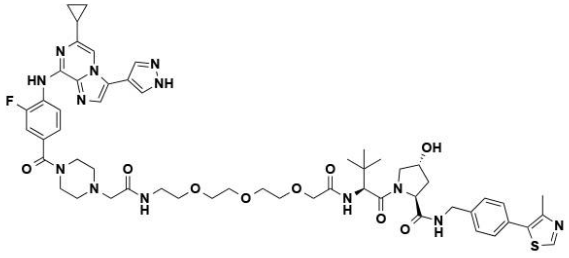
【０６４９】
[実施例１３３]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２３－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－２，２１－ジオキソ－６，９，１２，１５，１８－ペンタオキサ－３，２２－ジアザテトラコサン－２４－オイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６０％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.70 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.52 - 7.32 (m, 6H), 4.67 (s, 1H), 4.58 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.56 - 4.50 (m, 2H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.09 - 3.84 (m, 7H), 3.82 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.74 (ddd, J = 13.1, 8.9, 4.7 Hz, 3H), 3.65 - 3.63 (m, 16H), 3.60 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.52 - 3.46 (m, 6H), 2.63 - 2.57 (m, 1H), 2.53 - 2.47 (m, 4H), 2.28 - 2.22 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 1.07 - 1.03 (m, 11H), 1.00 - 0.96 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{60}H_{79}FN_{13}O_{11}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１２０８．５７２１；実測値１２０８．５７４４。

【０６５０】

【化３５５】



【０６５１】

[実施例１３４]

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１７－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－４，１６－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－３，１５－ジアザヘプタデカノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率５１％。

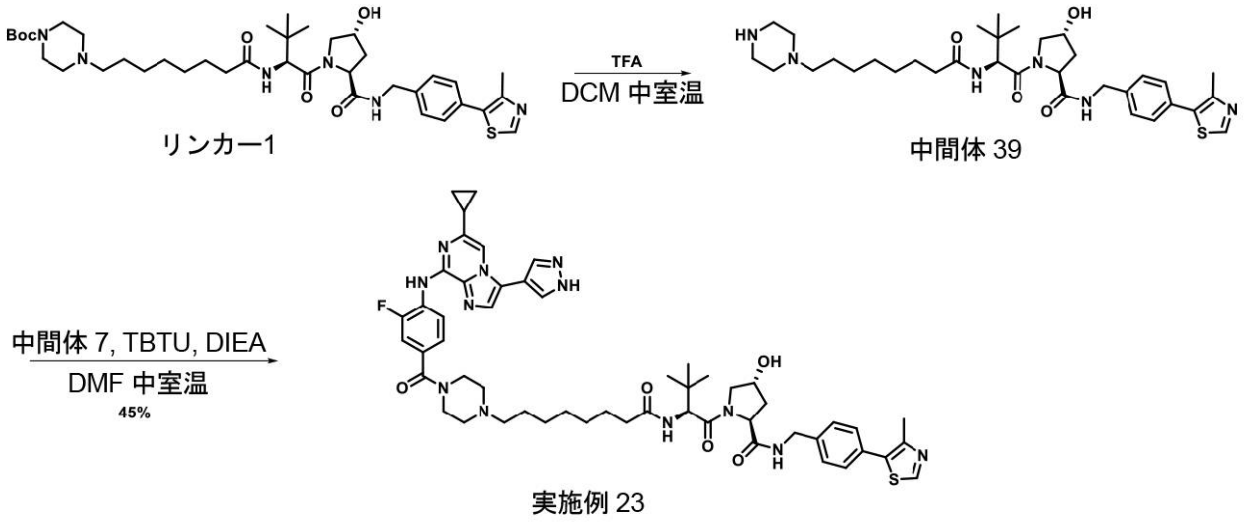
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.64 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.44 (ddd, J = 16.4, 12.1, 7.9 Hz, 6H), 4.72 (s, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 3H), 4.40 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.15 - 3.95 (m, 6H), 3.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.85 - 3.81 (m, 1H), 3.77 - 3.73 (m, 2H), 3.73 - 3.69 (m, 2H), 3.69 - 3.66 (m, 2H), 3.66 - 3.62 (m, 2H), 3.58 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.55 - 3.40 (m, 6H), 2.50 (s, 3H), 2.32 - 2.23 (m, 1H), 2.12 (ddd, J = 22.6, 10.6, 4.4 Hz, 2H), 1.11 - 1.02 (m, 11H), 1.01 - 0.94 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{55}H_{69}FN_{13}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１０６．５０４０；実測値１１０６．５０４９。

【０６５２】

【化３５６】

スキーム 25. 実施例 23 の合成



【０６５３】

[実施例２３]

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）オクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。リンカー１（１４ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ／ＴＦＡ（２：１、１ｍＬ）中溶液を、室温で２時間撹拌した。減圧下で濃縮した後、得られた粗製の中間体１１を更には精製せずに得た。中間体１１および中間体７（５．２ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（１７μＬ、０．１ｍｍｏｌ）およびＴＢＴＵ（７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１２時間撹拌した後、混合物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物（６ｍｇ、収率４５％）を茶褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.72 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 6H), 4.67 (s, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 3H), 4.39 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.73 - 3.39 (m, 6H), 3.26 - 3.11 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.38 - 2.20 (m, 3H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 1.83 - 1.73 (m, 2H), 1.73 - 1.58 (m, 2H), 1.50 - 1.34 (m, 6H), 1.11 - 0.93 (m, 13H).

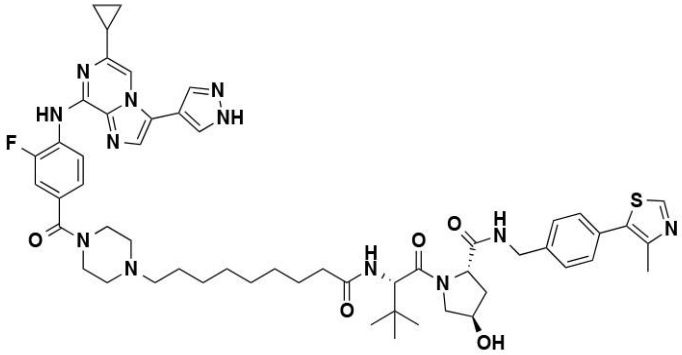
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{53}H_{66}FN_{12}O_5S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１００１．４９７８；実測値１００１．４９９９。

【０６５４】

実施例化合物２４～２７を実施例化合物２３の調製手順に従って合成した。

【０６５５】

【化３５７】



【０６５６】

[実施例２４]

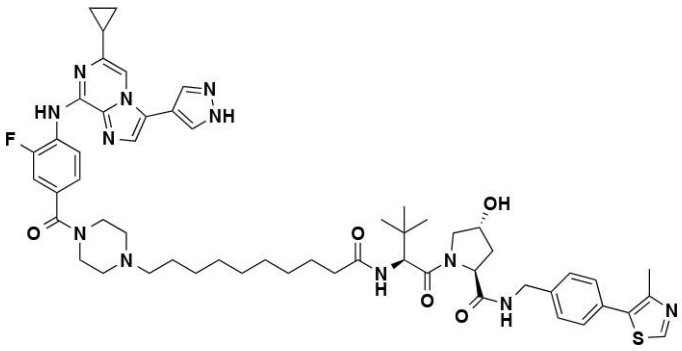
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（９－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）ノナンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率５８％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.72 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.52 - 7.38 (m, 6H), 4.67 (s, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 3H), 4.39 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.73 - 3.40 (m, 6H), 3.27 - 3.13 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.37 - 2.20 (m, 3H), 2.17 - 2.07 (m, 2H), 1.83- 1.73 (m, 2H), 1.71 - 1.59 (m, 2H), 1.50 - 1.35 (m, 8H), 1.04 (d, J = 13.8 Hz, 11H), 1.00 - 0.92 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{54}H_{68}FN_{12}O_5S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０１５．５１３５；実測値１０１５．５１１０。

【０６５７】

【化３５８】



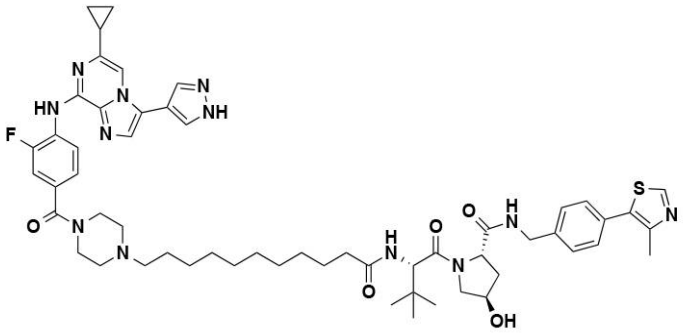
【０６５８】

[実施例２５]

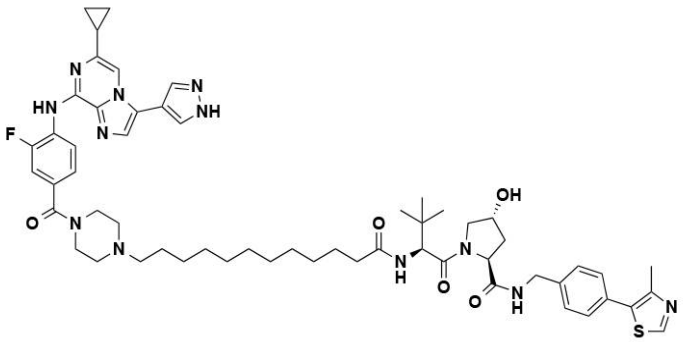
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（１０－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）デカンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６７％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.77 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 6H), 4.66 (s, 1H), 4.62 - 4.48 (m, 3H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 3.74 - 3.38 (m, 6H), 3.25 - 3.12 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.37 - 2.18

(m, 3H), 2.18 - 2.04 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 2H), 1.69 - 1.54 (m, 2H), 1.48 - 1.30 (m, 10H), 1.11 - 0.87 (m, 13H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{55}H_{70}FN_{12}O_5S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０２９．５２９１；実測値１０２９．５２７０。
【０６５９】
【化３５９】



【０６６０】
[実施例２６]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（１１－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）ウンデカンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６３％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.77 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.51 - 7.39 (m, 6H), 4.69 - 4.64 (m, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 3H), 4.38 (dd, J = 15.3, 4.8 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 3.76 - 3.37 (m, 6H), 3.28 - 3.06 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.38 - 2.20 (m, 3H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 1.87 - 1.72 (m, 2H), 1.71 - 1.54 (m, 2H), 1.48 - 1.28 (m, 12H), 1.09 - 0.93 (m, 13H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{56}H_{72}FN_{12}O_5S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０４３．５４４８；実測値１０４３．５４４０。
【０６６１】
【化３６０】



【０６６２】
[実施例２７]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（１２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）ドデカンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６２％。

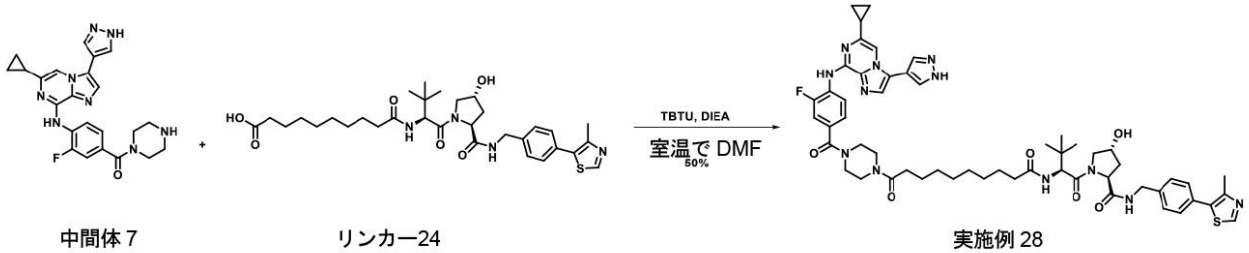
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.77 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.50 - 7.38 (m, 6H), 4.67 (s, 1H), 4.63 - 4.50 (m, 3H), 4.42 - 4.33 (m, 1H), 3.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 3.75 - 3.39 (m, 6H), 3.27 - 3.10 (m, 4H), 2.49 (s, 3H), 2.38 - 2.17 (m, 3H), 2.17 - 2.05 (m, 2H), 1.87 - 1.73 (m, 2H), 1.69 - 1.54 (m, 2H), 1.47 - 1.27 (m, 14H), 1.13 - 0.89 (m, 13H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{57}H_{74}FN_{12}O_5S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０５７．５６０４；実測値１０５７．５６３０。

【０６６３】

【化３６１】

スキーム 26. 実施例 28 の合成



中間体 7　　リンカー24　　実施例 28

【０６６４】

[実施例２８]

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（１０－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－１０－オキソデカンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。中間体７（１２ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）およびリンカー７（１１ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（１７μＬ、０．１ｍｍｏｌ）およびＴＢＴＵ（６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１２時間撹拌した後、混合物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物（１１ｍｇ、５９％）を茶褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.57 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 2H), 8.08 - 8.01 (m, 2H), 7.55 - 7.35 (m, 6H), 4.66 (s, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 3H), 4.38 (dd, J = 15.2, 6.4 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.63 (br, 8H), 2.50 (s, 3H), 2.45 (s, 2H), 2.36 - 2.20 (m, 3H), 2.20 - 2.14 (m, 1H), 2.10 (ddd, J = 11.2, 8.1, 3.4 Hz, 1H), 1.63 (br, 4H), 1.35 (br, J = 12.8 Hz, 8H), 1.10 - 0.96 (m, 13H).

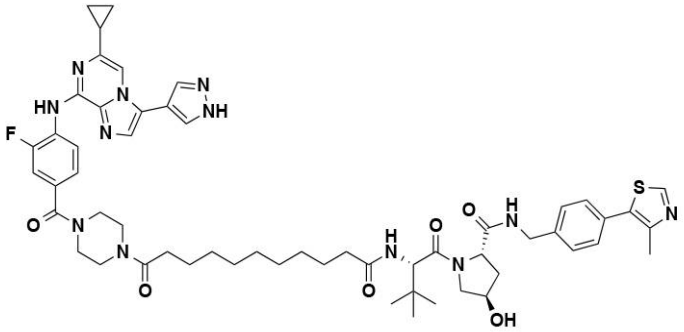
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{55}H_{68}FN_{12}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０４３．５０８４；実測値１０４３．５１０３。

【０６６５】

実施例化合物２９、３０、３２～３６、４６～６２および６５～７４を実施例２８化合物の調製手順に従って合成した。

【０６６６】

【化３６２】



【０６６７】

[実施例２９]

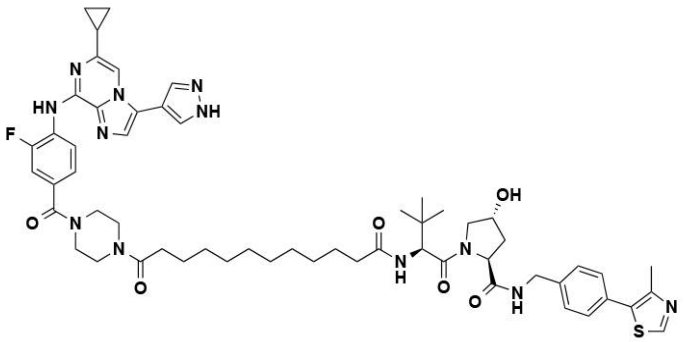
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（１１－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－１１－オキソウンデカンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６０％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.12 (s, 1H), 8.56 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.07 (s, 2H), 7.55 - 7.33 (m, 6H), 4.66 (s, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 3H), 4.38 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 3.78 - 3.47 (m, 8H), 2.53 (s, 3H), 2.49 - 2.38 (m, 2H), 2.35 - 2.21 (m, 3H), 2.21 - 2.14 (m, 1H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.63 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 1.35 (br, 10H), 1.12 - 0.96 (m, 13H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{56}H_{70}FN_{12}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０５７．５２４１；実測値１０５７．５２６９。

【０６６８】

【化３６３】



【０６６９】

[実施例３０]

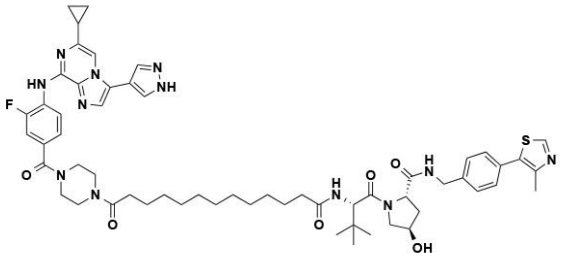
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（１２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－１２－オキソドデカンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６９％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.60 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.54 - 7.32 (m, 6H), 4.66 (s, 1H), 4.63 - 4.49 (m, 3H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.87 - 3.45 (m, 9H), 2.50 (s, 3H), 2.45 (br, 2H), 2.38 - 2.20 (m, 3H), 2.19 - 2.01 (m, 2H), 1.62 (br, 4H), 1.34 (br, 12H), 1.12 - 0.89 (m, 13H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{57}H_{72}FN_{12}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０７１．５３９７；実測値１０７１．５４２０。

【０６７０】

【化３６４】



【０６７１】

[実施例３２]

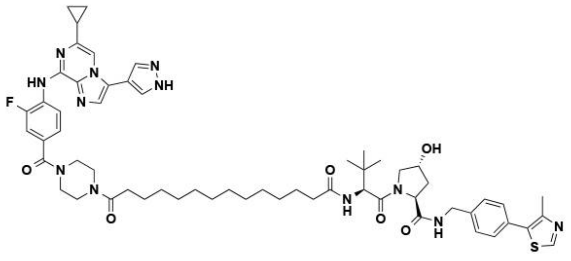
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（１３－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－１３－オキソトリデカンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６５％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.65 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.52 - 7.35 (m, 6H), 4.65 (s, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 3H), 4.37 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.86 - 3.50 (m, 9H), 2.50 (s, 3H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.37 - 2.19 (m, 3H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.70 - 1.53 (m, 4H), 1.43 - 1.24 (m, 14H), 1.12 - 1.01 (m, 11H), 1.01 - 0.96 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{58}H_{74}FN_{12}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０８５．５５５４；実測値１０８５．５５２９。

【０６７２】

【化３６５】



【０６７３】

[実施例３３]

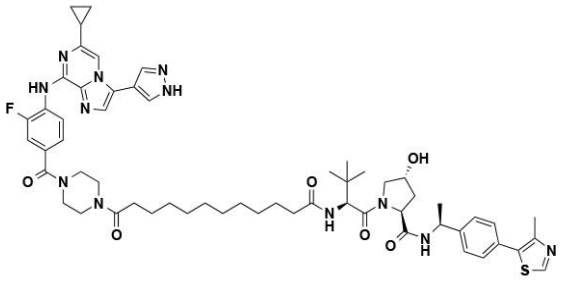
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（１４－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－１４－オキソテトラデカンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６１％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.64 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 6H), 4.65 (s, 1H), 4.62 - 4.48 (m, 3H), 4.37 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.86 - 3.52 (m, 9H), 2.50 (s, 3H), 2.48 - 2.41 (m, 2H), 2.36 - 2.20 (m, 3H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.72 - 1.55 (m, 4H), 1.45 - 1.24 (m, 16H), 1.10 - 1.02 (m, 11H), 1.02 - 0.96 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{59}H_{76}FN_{12}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０９９．５７１０；実測値１０９９．５７０９。

【０６７４】

【化３６６】



【０６７５】

[実施例３４]

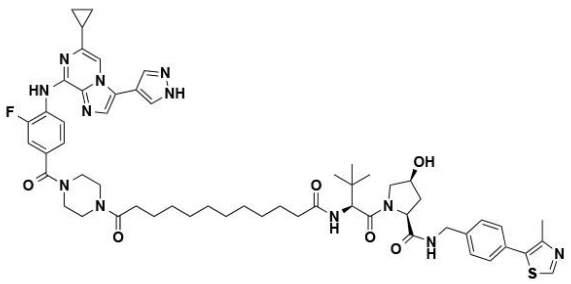
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（１２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－１２－オキソドデカンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６３％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.61 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.50 - 7.35 (m, 6H), 5.02 (q, J = 6.5 Hz, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.59 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.45 (s, 1H), 3.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.86 - 3.50 (m, 9H), 2.51 (s, 3H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.37 - 2.18 (m, 3H), 2.18 - 2.11 (m, 1H), 2.00 - 1.92 (m, 1H), 1.72 - 1.56 (m, 5H), 1.52 (d, J = 6.9 Hz, 3H), 1.44 - 1.28 (m, 12H), 1.11 - 1.02 (m, 11H), 1.02 - 0.96 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{58}H_{74}FN_{12}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０８５．５５５４；実測値１０８５．５５５０。

【０６７６】

【化３６７】



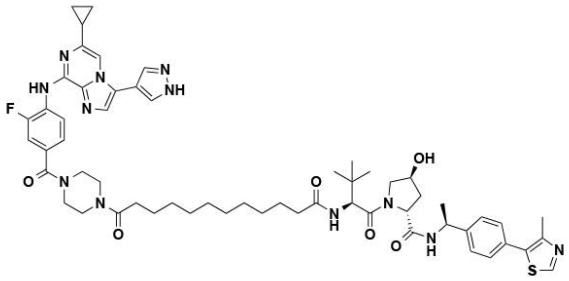
【０６７７】

[実施例３５]

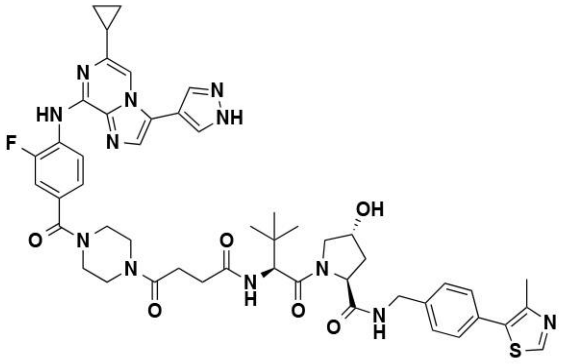
（２Ｓ，４Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（１２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－１２－オキソドデカンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率７０％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.13 (s, 1H), 8.55 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 6H), 4.61 - 4.49 (m, 3H), 4.41 (s, 2H), 4.07 (dd, J = 10.5, 5.1 Hz, 1H), 3.88 - 3.50 (m, 9H), 2.51 (s, 3H), 2.48 - 2.39 (m, 3H),

2.34 - 2.22 (m, 2H), 2.20 - 2.13 (m, 1H), 2.01 - 1.96 (m, 1H), 1.70 - 1.52 (m, 4H), 1.44 - 1.29 (m, 12H), 1.10 - 0.97 (m, 13H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{57}H_{72}FN_{12}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０７１．５３９７；実測値１０７１．５３８８。
【０６７８】
【化３６８】

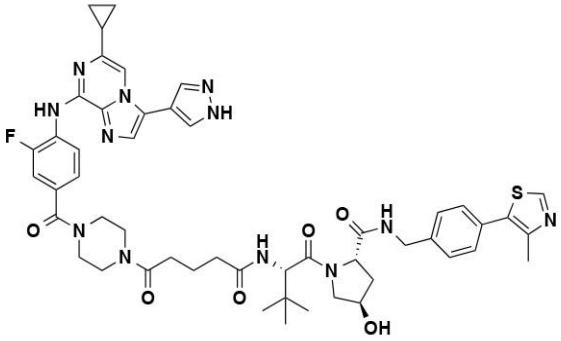


【０６７９】
[実施例３６]
（２Ｒ，４Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（１２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－１２－オキソドデカンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－メチルチアゾ－５－イル）フェニル）エチル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６９％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.73 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.13 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.52 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.43 - 7.38 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.12 - 4.98 (m, 1H), 4.61 - 4.54 (m, 1H), 4.52 - 4.42 (m, 2H), 3.97 (dd, J = 10.7, 4.9 Hz, 1H), 3.84 - 3.51 (m, 9H), 2.50 (s, 3H), 2.48 - 2.39 (m, 2H), 2.34 - 2.27 (m, 1H), 2.27 - 2.17 (m, 2H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 1.70 - 1.51 (m, 4H), 1.47 (d, J = 7.0 Hz, 3H), 1.31 (d, J = 23.5 Hz, 14H), 1.13 - 1.01 (m, 11H), 0.95 (dt, J = 6.8, 3.9 Hz, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{58}H_{74}FN_{12}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０８５．５５５４；実測値１０８５．５５６１。
【０６８０】
【化３６９】

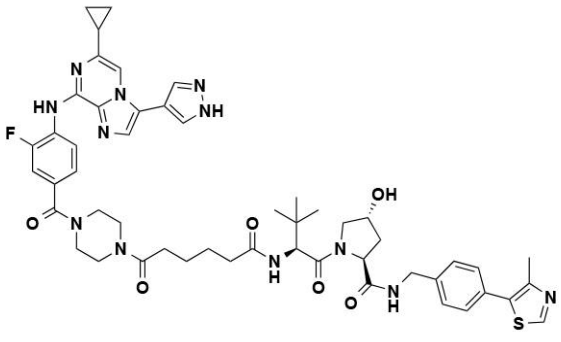


【０６８１】
[実施例４６]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（４－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブタンアミド）－３

，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６３％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.03 (s, 1H), 8.59 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.03 - 7.95 (m, 2H), 7.57 - 7.35 (m, 6H), 4.62 (s, 1H), 4.61 - 4.49 (m, 3H), 4.39 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 3.68 (s, 8H), 2.81 - 2.56 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.06 (s, 11H), 1.02 - 0.95 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{49}H_{56}FN_{12}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９５９．４１４５；実測値９５９．４１３０。
【０６８２】
【化３７０】



【０６８３】
[実施例４７]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（５－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－５－オキソペンタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６９％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.52 - 7.33 (m, 6H), 4.64 (s, 1H), 4.63 - 4.47 (m, 3H), 4.37 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.03 - 3.89 (m, 1H), 3.82 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 3.80 - 3.54 (m, 8H), 2.55 - 2.42 (m, 5H), 2.37 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 2.00 - 1.89 (m, 2H), 1.13 - 1.03 (m, 11H), 1.03 - 0.94 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{50}H_{58}FN_{12}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９７３．４３０２；実測値９７３．４３３５。
【０６８４】
【化３７１】



【０６８５】
[実施例４８]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（６－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３

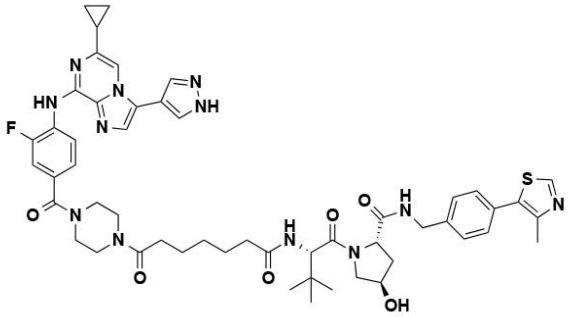
－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－６－オキソヘキサンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６８％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.64 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 - 7.34 (m, 6H), 4.66 (s, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 3H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.87 - 3.80 (m, 1H), 3.78 - 3.54 (m, 8H), 2.56 - 2.41 (m, 5H), 2.41 - 2.29 (m, 2H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.07 (m, 2H), 1.80 - 1.54 (m, 4H), 1.12 - 1.02 (m, 11H), 1.02 - 0.94 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{51}H_{60}FN_{12}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９８７．４４５８；実測値９８７．４４４０。

【０６８６】

【化３７２】



【０６８７】

[実施例４９]

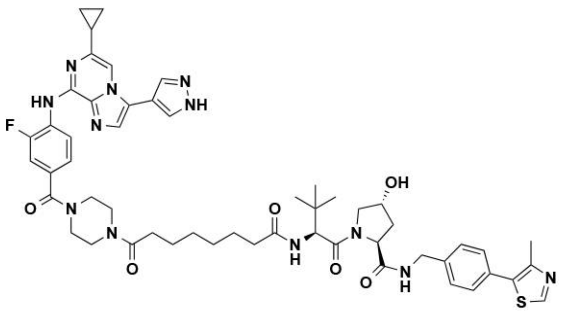
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（７－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－７－オキソヘプタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６１％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.98 - 9.35 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.61 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.42 (td, J = 26.5, 8.6 Hz, 6H), 4.66 (s, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 3H), 4.37 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 3.79 - 3.50 (m, 8H), 2.59 - 2.39 (m, 5H), 2.39 - 2.19 (m, 3H), 2.13 (ddd, J = 13.4, 8.2, 3.7 Hz, 2H), 1.66 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 1.52 - 1.32 (m, 2H), 1.12 - 1.02 (m, 11H), 1.02 - 0.91 (m, 2H).

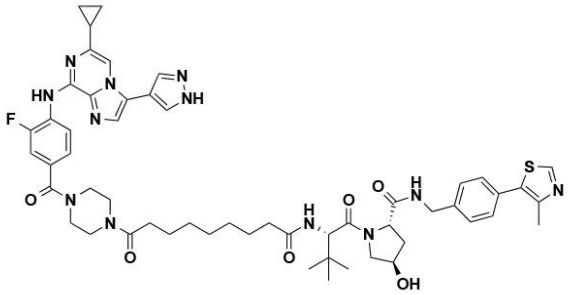
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{52}H_{62}FN_{12}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１００１．４６１５；実測値１００１．４６０１。

【０６８８】

【化３７３】

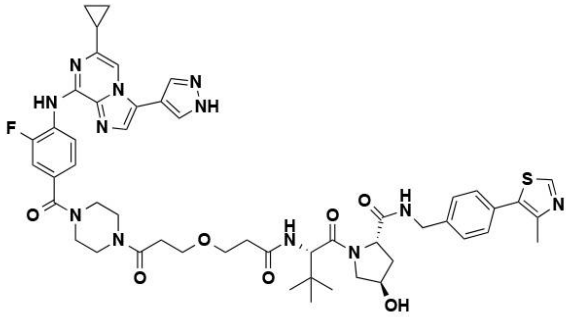


【０６８９】
[実施例５０]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率５５％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.61 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.55 - 7.33 (m, 6H), 4.66 (s, 1H), 4.56 (dt, J = 23.6, 8.2 Hz, 3H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 10.9, 3.7 Hz, 1H), 3.78 - 3.53 (m, 8H), 2.50 (s, 3H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.38 - 2.20 (m, 3H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.70 - 1.55 (m, 4H), 1.40 (d, J = 3.4 Hz, 4H), 1.10 - 1.02 (m, 11H), 1.02 - 0.95 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{53}H_{64}FN_{12}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０１５．４７７１；実測値１０１５．４７８８。
【０６９０】
【化３７４】



【０６９１】
[実施例５１]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（９－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－９－オキソノナンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率５９％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.69 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 - 7.33 (m, 6H), 4.70 - 4.48 (m, 4H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.79 - 3.51 (m, 8H), 2.52 - 2.41 (m, 5H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 2.27 - 2.18 (m, 1H), 2.15 - 2.08 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 4H), 1.47 - 1.30 (m, 6H), 1.14 - 0.91 (m, 13H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{54}H_{66}FN_{12}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０２９．４９２８；実測値１０２９．４９４３。
【０６９２】

【化３７５】



【０６９３】

[実施例５２]

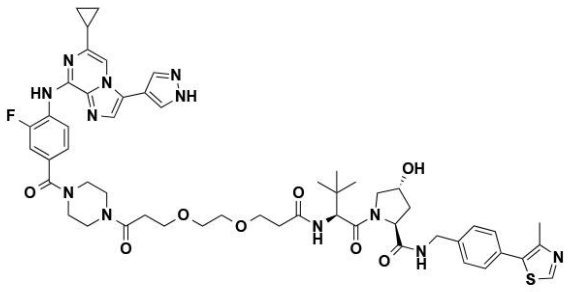
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（３－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロポキシ）プロパンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６６％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.62 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.48 - 7.31 (m, 6H), 4.70 (s, 1H), 4.65 - 4.42 (m, 3H), 4.36 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 3.86 - 3.54 (m, 13H), 2.83 - 2.66 (m, 2H), 2.59 - 2.49 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.12 (ddd, J = 19.8, 10.8, 6.1 Hz, 2H), 1.13 - 0.91 (m, 13H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{51}H_{60}FN_{12}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１００３．４４０７；実測値１００３．４４２７。

【０６９４】

【化３７６】



【０６９５】

[実施例５３]

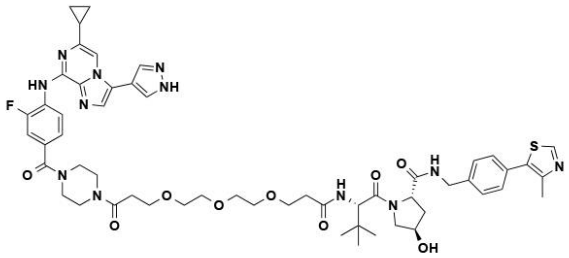
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（２－（３－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロポキシ）エトキシ）プロパンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６４％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.59 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.51 - 7.33 (m, 6H), 4.68 (s, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 3H), 4.37 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.84 - 3.56 (m, 17H), 2.79 - 2.69 (m, 2H), 2.62 - 2.42 (m, 5H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 1.12 - 0.94 (m, 15H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{53}H_{64}FN_{12}O_8S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０４７．４６６９；実測値１０４７．４６７１。

【０６９６】

【化３７７】



【０６９７】

[実施例５４]

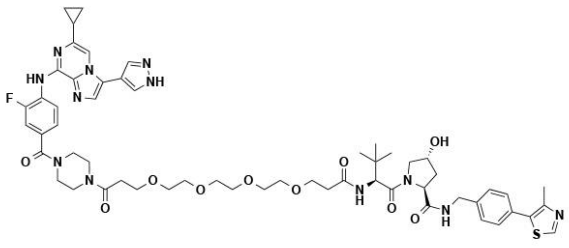
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１６－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－４，１６－ジオキソ－７，１０，１３－トリオキサ－３－アザヘキサデカノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率５６％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.57 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.52 - 7.30 (m, 6H), 4.67 (s, 1H), 4.64 - 4.48 (m, 3H), 4.37 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.88 - 3.46 (m, 21H), 2.71 (s, 2H), 2.65 - 2.44 (m, 5H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 1.13 - 0.93 (m, 13H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{55}H_{68}FN_{12}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０９１．４９３１；実測値１０９１．４９３３。

【０６９８】

【化３７８】



【０６９９】

[実施例５５]

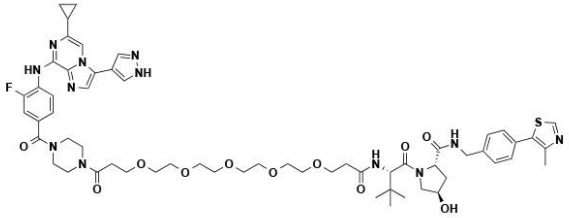
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１９－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－４，１９－ジオキソ－７，１０，１３，１６－テトラオキサ－３－アザノナデカノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６３％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.03 (s, 1H), 8.59 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.59 - 7.34 (m, 6H), 4.66 (s, 1H), 4.63 - 4.49 (m, 3H), 4.37 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.87 - 3.49 (m, 25H), 2.70 (d, J = 19.9 Hz, 2H), 2.67 - 2.42 (m, 5H), 2.23 (dd, J = 13.0, 7.6 Hz, 1H), 2.20 - 2.04 (m, 2H), 1.15 - 0.90 (m, 13H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{57}H_{72}FN_{12}O_{10}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１３５．５１９４；実測値１１３５．５２０８。

【０７００】

【化３７９】



【０７０１】

[実施例５６]

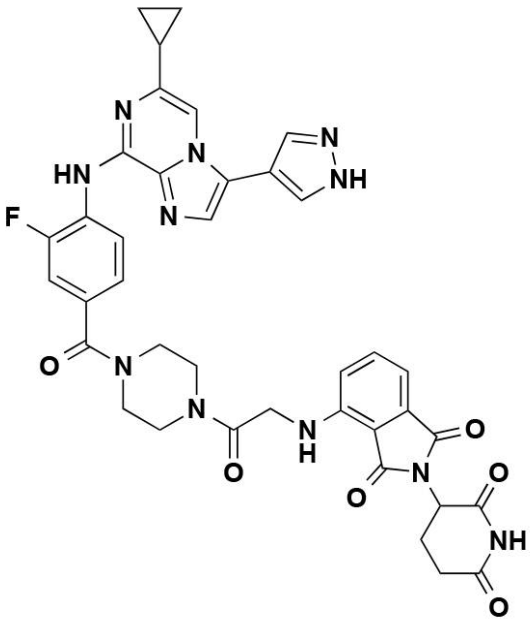
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－４，２２－ジオキソ－７，１０，１３，１６，１９－ペンタオキサ－３－アザドコサノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率５１％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.66 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 6H), 4.66 (s, 1H), 4.63 - 4.49 (m, 3H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.85 - 3.50 (m, 29H), 2.72 (s, 2H), 2.63 - 2.54 (m, 1H), 2.53 - 2.43 (m, 4H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.11 (m, 2H), 1.13 - 0.93 (m, 13H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{59}H_{76}FN_{12}O_{11}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１７９．５４５６；実測値１１７９．５４４０。

【０７０２】

【化３８０】

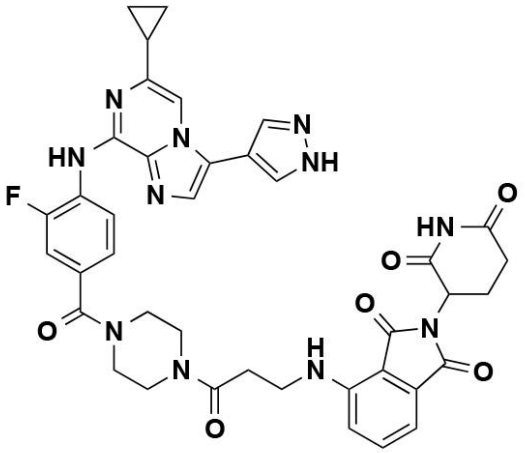


【０７０３】

[実施例５７]

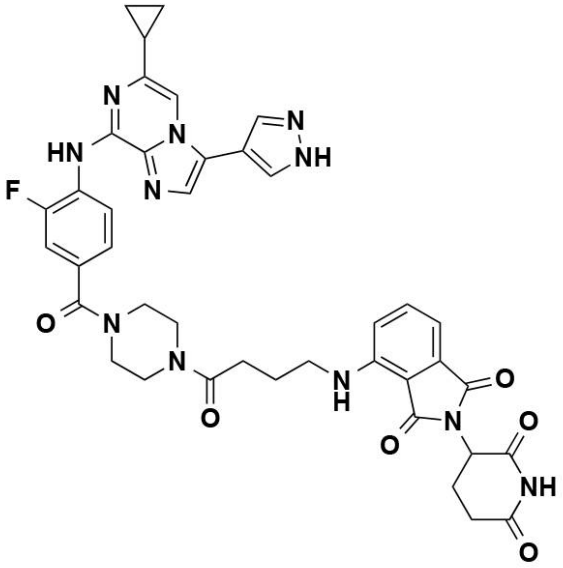
４－（（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリ

ジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン。収率７０％。
^{1}H NMR (500 MHz, アセトン) δ 8.81 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 2H), 8.07 - 7.97 (m, 1H), 7.79 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.67 - 7.59 (m, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 2H), 7.11 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.12 (dd, J = 12.6, 5.4 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 3.80 (s, 8H), 3.06 - 2.93 (m, 1H), 2.88 - 2.76 (m, 2H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 2.19 - 2.14 (m, 2H), 1.13 - 1.05 (m, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{38}H_{35}FN_{11}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、７６０．２７５０；実測値７６０．２７５５。
【０７０４】
【化３８１】



【０７０５】
[実施例５８]
４－（（３－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロピル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン。収率７２％。
^{1}H NMR (500 MHz, アセトン) δ 8.67 - 8.57 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.94 - 7.86 (m, 2H), 7.70 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.34 - 7.25 (m, 2H), 7.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 3.67 - 3.52 (m, 10H), 2.90 - 2.79 (m, 1H), 2.75 (s, 2H), 2.72 - 2.61 (m, 2H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 2.01 (m, 1H), 1.01 - 0.91 (m, 2H), 0.88 - 0.78 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{39}H_{37}FN_{11}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、７７４．２９０７；実測値７７４．２９０１。
【０７０６】

【化３８２】



【０７０７】

[実施例５９]

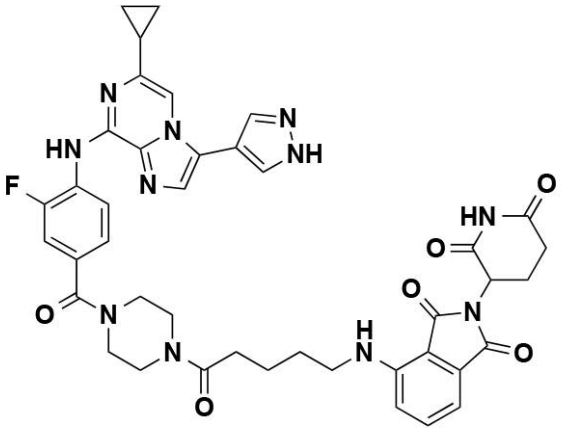
４－（（４－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン。収率６０％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.33 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 7.12 - 7.00 (m, 2H), 4.99 (dd, J = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 3.65 (d, J = 30.6 Hz, 8H), 3.42 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.87 - 2.70 (m, 3H), 2.60 - 2.51 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 3H), 1.10 - 1.01 (m, 2H), 1.01 - 0.93 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{40}H_{39}FN_{11}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、７８８．３０６３；実測値７８８．３０８９。

【０７０８】

【化３８３】

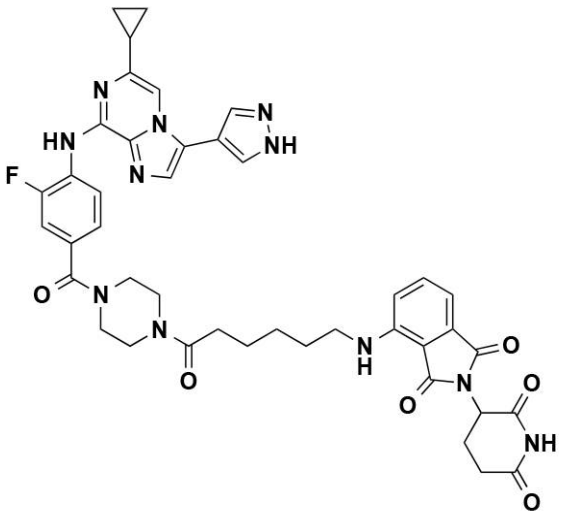


【０７０９】

[実施例６０]

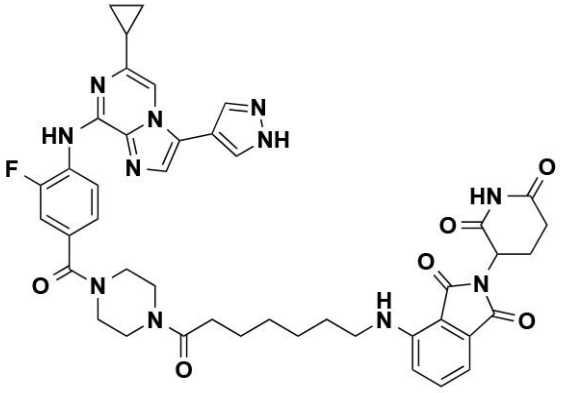
４－（（５－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－５－オキソペンチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペ

リジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン。収率６９％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.77 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.55 - 7.47 (m, 1H), 7.31 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 11.0, 6.5 Hz, 1H), 3.77 - 3.50 (m, 8H), 3.39 - 3.34 (m, 2H), 2.85 - 2.70 (m, 3H), 2.53 - 2.42 (m, 2H), 2.18 - 2.04 (m, 1H), 2.05 - 1.92 (m, 1H), 1.85 - 1.67 (m, 4H), 1.10 - 1.03 (m, 2H), 1.00 - 0.91 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{41}H_{41}FN_{11}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８０２．３２２０；実測値８０２．３２４９。
【０７１０】
【化３８４】



【０７１１】
[実施例６１]
４－（（６－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－６－オキソヘキシル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン。収率６５％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.71 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.32 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 12.0, 5.5 Hz, 1H), 3.78 - 3.55 (m, 8H), 3.34 - 3.29 (m, 2H), 2.85 - 2.69 (m, 3H), 2.51 - 2.40 (m, 2H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.77 - 1.64 (m, 4H), 1.55 - 1.44 (m, 2H), 1.08 - 1.02 (m, 2H), 0.99 - 0.93 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{42}H_{43}FN_{11}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８１６．３３７５；実測値８１６．３３９０。
【０７１２】

【化３８５】



【０７１３】

[実施例６２]

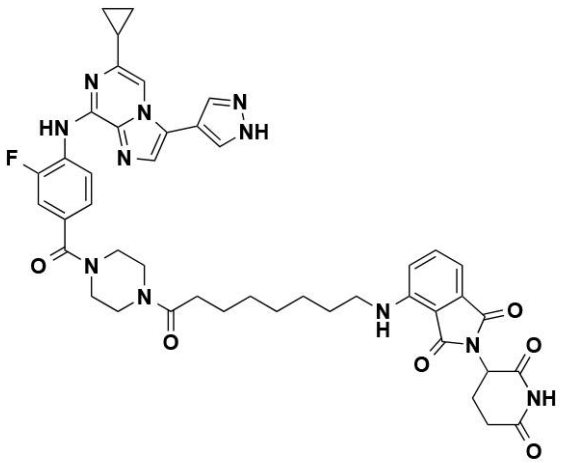
４－（（７－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－７－オキソヘプチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン。収率６８％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.06 (s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.01 (dd, J = 12.3, 5.4 Hz, 1H), 3.85 - 3.44 (m, 8H), 2.85 - 2.68 (m, 3H), 2.44 (s, 2H), 2.17 - 2.01 (m, 2H), 1.75 - 1.61 (m, 4H), 1.54 - 1.39 (m, 4H), 1.10 - 1.01 (m, 2H), 1.00 - 0.93 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{43}H_{45}FN_{11}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８３０．３５３３；実測値８３０．３５４９。

【０７１４】

【化３８６】



【０７１５】

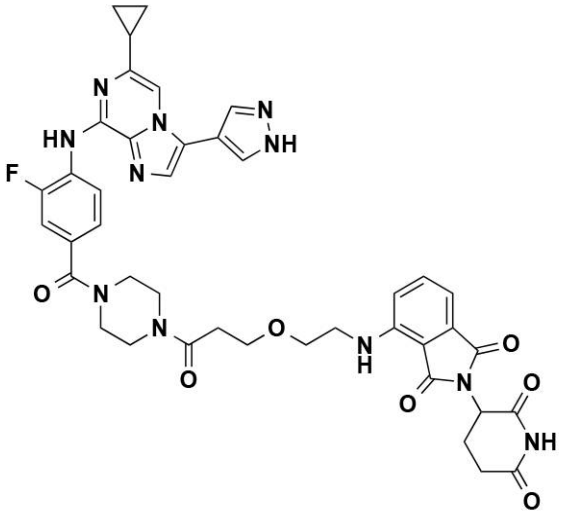
[実施例６５]

４－（（８－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－８－オキソオクチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン。収率６２％。^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.56 - 7.44 (m, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 12.2, 5.3 Hz, 1H), 3.82 - 3.49 (m, 8H), 3.31 - 3.27 (m, 2H),

2.86 - 2.69 (m, 3H), 2.46 - 2.36 (m, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.98 (m, 1H), 1.78 - 1.53 (m, 4H), 1.52 - 1.33 (m, 6H), 1.10 - 1.00 (m, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{44}H_{47}FN_{11}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８４４．３６８９；実測値８４４．３６７１。

【０７１６】

【化３８７】



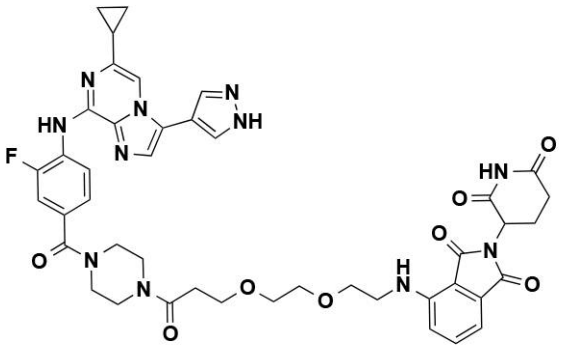
【０７１７】

[実施例６６]

４－（（２－（３－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロポキシ）エチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン。収率６９％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.71 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.58 - 7.48 (m, 1H), 7.35 - 7.17 (m, 2H), 7.07 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 11.9, 5.2 Hz, 1H), 3.83 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.80 - 3.54 (m, 10H), 3.48 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 2.85 - 2.65 (m, 5H), 2.14 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.95 (m, 1H), 1.09 - 1.01 (m, 2H), 0.99 - 0.91 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{41}H_{41}FN_{11}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８１８．３１６９；実測値８１８．３１７８。

【０７１８】

【化３８８】



【０７１９】

[実施例６７]

４－（（２－（２－（３－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾ

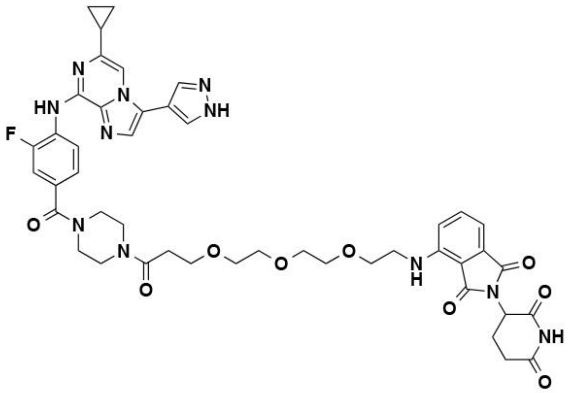
ール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロポキシ）エトキシ）エチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン。収率６５％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.55 - 7.37 (m, 1H), 7.28 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 7.10 - 6.84 (m, 2H), 4.96 (dd, J = 12.2, 5.4 Hz, 1H), 3.79 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.77 - 3.51 (m, 14H), 3.51 - 3.40 (m, 2H), 2.85 - 2.60 (m, 5H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.96 (m, 1H), 1.09 - 1.00 (m, 2H), 0.99 - 0.90 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{43}H_{45}FN_{11}O_8S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８６２．３４３１；実測値８６２．３４５３。

【０７２０】

【化３８９】



【０７２１】

[実施例６８]

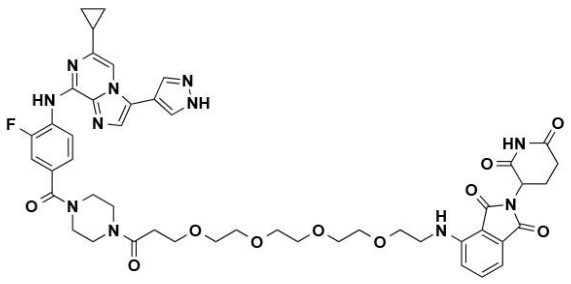
４－（（２－（２－（２－（３－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－３－オキソプロポキシ）エトキシ）エトキシ）エチル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン。収率６０％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 1H), 7.31 (t, J = 10.1 Hz, 2H), 6.99 (dd, J = 21.6, 6.9 Hz, 2H), 4.97 (dd, J = 12.3, 5.5 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.75 - 3.54 (m, 18H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 2.86 - 2.58 (m, 5H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.07 - 1.01 (m, 2H), 0.98 - 0.91 (m, 2H).

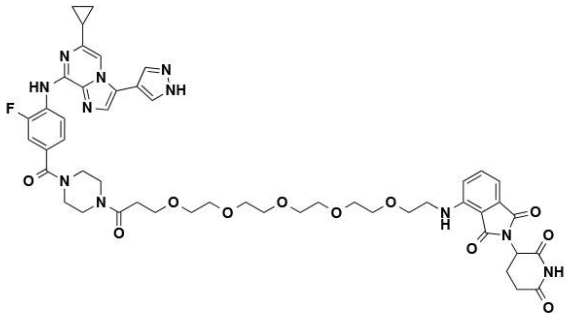
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{45}H_{49}FN_{11}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９０６．３６９３；実測値９０６．３６８８。

【０７２２】

【化３９０】

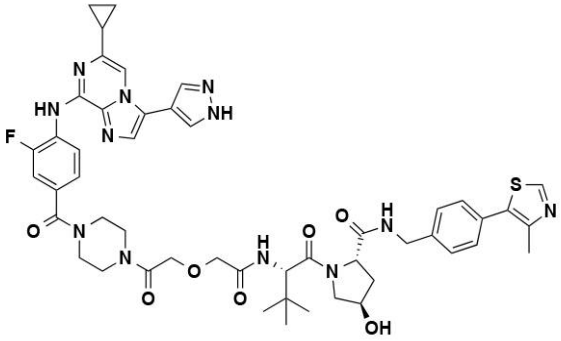


【０７２３】
[実施例６９]
４－（（１５－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－１５－オキソ－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデシル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン。収率５９％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.65 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.03 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.54 - 7.42 (m, 1H), 7.34 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 17.7, 7.8 Hz, 2H), 4.98 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 3.78 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.76 - 3.54 (m, 22H), 3.51 - 3.42 (m, 2H), 2.88 - 2.59 (m, 5H), 2.16 - 2.07 (m, 1H), 2.08 - 2.00 (m, 1H), 1.08 - 1.01 (m, 2H), 1.01 - 0.92 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{47}H_{53}FN_{11}O_{10}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９５０．３９５５；実測値９５０．３９４４。
【０７２４】
【化３９１】



【０７２５】
[実施例７０]
４－（（１８－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－１８－オキソ－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサオクタデシル）アミノ）－２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）イソインドリン－１，３－ジオン。収率６３％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.42 - 7.23 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 11.9, 5.6 Hz, 1H), 3.88 - 3.52 (m, 30H), 3.52 - 3.44 (m, 2H), 2.90 - 2.61 (m, 5H), 2.12 (dd, J = 8.9, 5.2 Hz, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 1H), 1.11 - 1.00 (m, 2H), 1.00 - 0.90 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{49}H_{57}FN_{11}O_{11}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９９４．４２１８；実測値９９４．４２３０。
【０７２６】

【化３９２】



【０７２７】

[実施例７１]

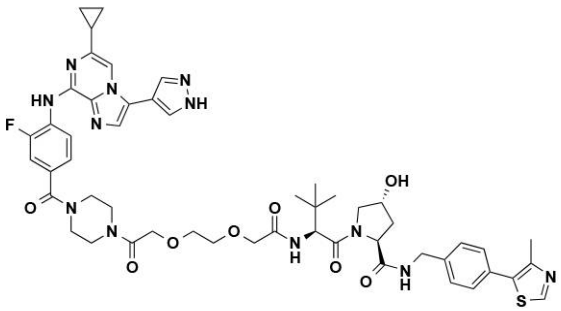
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（２－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）エトキシ）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６０％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.60 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 - 7.20 (m, 6H), 4.71 (s, 1H), 4.64 - 4.35 (m, 6H), 4.20 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.11 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 11.0, 3.7 Hz, 1H), 3.80 - 3.50 (m, 8H), 2.49 (s, 3H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 2H), 1.08 (s, 9H), 1.06 - 1.01 (m, 2H), 1.01 - 0.93 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{49}H_{56}FN_{12}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９７５．４０９４；実測値９７５．４０８６。

【０７２８】

【化３９３】



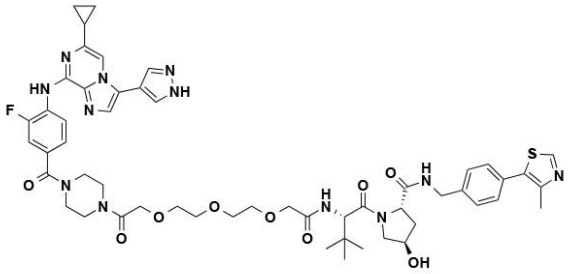
【０７２９】

[実施例７２]

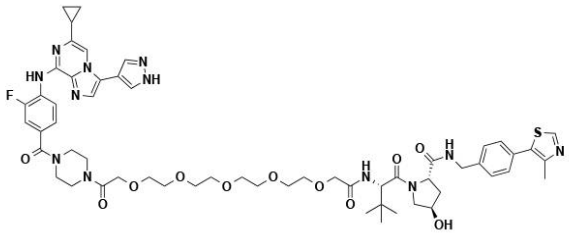
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（２－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）エトキシ）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６６％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.59 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.40 (ddd, J = 37.7, 18.3, 8.2 Hz, 6H), 4.73 (s, 1H), 4.65 - 4.42 (m, 3H), 4.41 - 4.30 (m, 3H), 4.13 - 4.03 (m, 2H), 3.93 - 3.49 (m, 14H), 2.48 (s, 3H), 2.30 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 1.15 - 0.91 (m,

13H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{51}H_{60}FN_{12}O_8S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０１９．４３５６；実測値１０１９．４３７７。
【０７３０】
【化３９４】



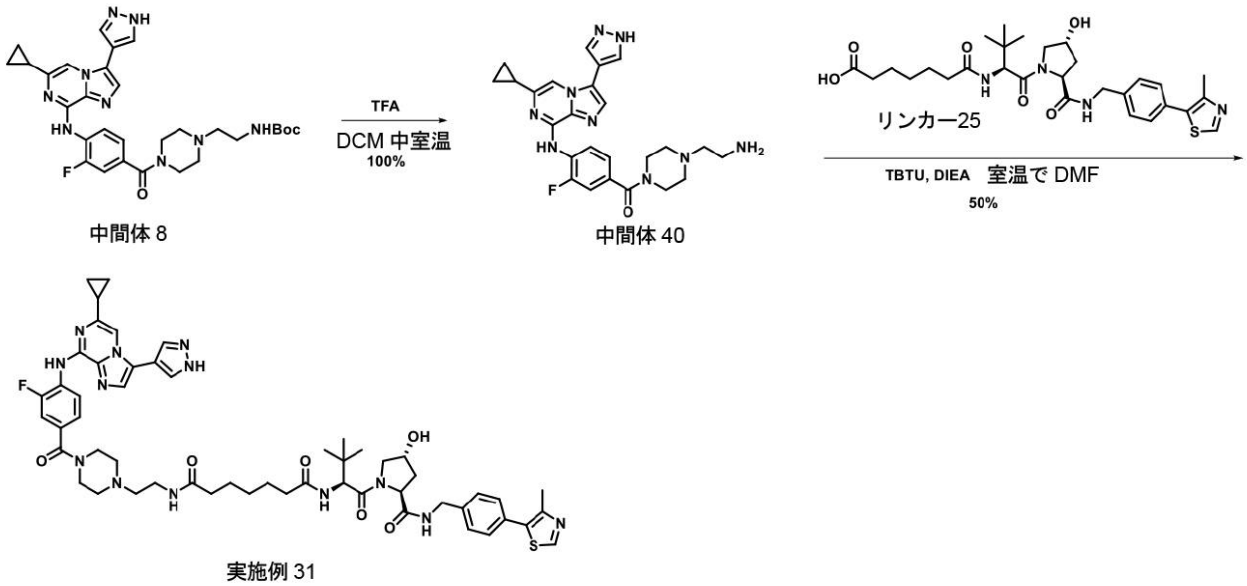
【０７３１】
[実施例７３]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１４－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－４，１４－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－３－アザテトラデカノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６７％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.03 (s, 1H), 8.58 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.55 - 7.23 (m, 6H), 4.72 (s, 1H), 4.65 - 4.48 (m, 3H), 4.42 - 4.23 (m, 3H), 4.11 - 3.95 (m, 2H), 3.92 - 3.49 (m, 18H), 2.50 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.05 (m, 2H), 1.12 - 0.94 (m, 13H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{53}H_{64}FN_{12}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０６３．４６１８；実測値１０６３．４６３２。
【０７３２】
【化３９５】



【０７３３】
[実施例７４]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－２０－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－４，２０－ジオキソ－６，９，１２，１５，１８－ペンタオキサ－３－アザイコサノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率５６％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.11 (s, 1H), 8.55 (t, J = 8.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.03 (s, 2H), 7.56 - 7.32 (m, 6H), 4.71 (s, 1H), 4.64 - 4.49 (m, 3H), 4.37 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.31 (s, 2H), 4.07 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 3.94 - 3.48 (m, 26H), 2.51 (s, 3H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.13 - 0.93 (m, 13H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{57}H_{72}FN_{12}O_{11}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計

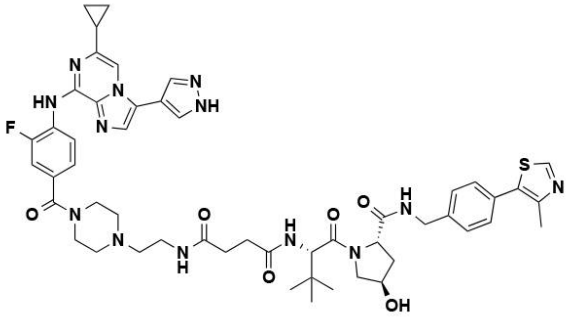
算値、１１５１．５１４３；実測値１１５１．５１１７。
【０７３４】
【化３９６】

スキーム 27. 実施例 31 の合成



【０７３５】
[実施例３１]
Ｎ^{1}－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）－Ｎ^{7}－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）ヘプタンジアミド。
中間体８のＤＣＭ／ＴＦＡ（２：１、１ｍＬ）中溶液を室温で撹拌した。２時間後、溶媒を減圧下で除去して、中間体９を茶褐色油状物として得た。中間体９（５ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）およびリンカー８（５ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）中溶液に、ＤＩＥＡ（１７μＬ、０．１ｍｍｏｌ）およびＴＢＴＵ（４ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１２時間撹拌した後、混合物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物（７ｍｇ、７５％）を茶褐色油状物として得た。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.98 - 8.91 (m, 1H), 8.74 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 6H), 4.66 (s, 1H), 4.64 - 4.50 (m, 3H), 4.38 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.77 - 3.34 (m, 12H), 2.50 (s, 3H), 2.42 - 2.21 (m, 5H), 2.21 - 2.05 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 4H), 1.43 - 1.33 (m, 2H), 1.12 - 0.86 (m, 13H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{54}H_{67}FN_{13}O_6S^{+}$の［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$計算値、１０４４．５０３７；実測値１０４４．５０６０。
【０７３６】
実施例化合物７５～１０１を実施例化合物２８の調製手順に従って合成した。
【０７３７】

【化３９７】



【０７３８】

[実施例７５]

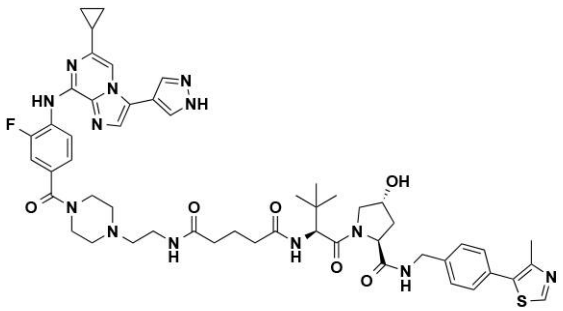
Ｎ^{1}－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）－Ｎ^{4}－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）スクシンアミド。収率７０％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.68 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 6H), 4.63 - 4.49 (m, 4H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.87 - 3.77 (m, 2H), 3.77 - 3.42 (m, 10H), 3.38 (t, J = 4.8 Hz, 2H), 2.72 - 2.66 (m, 2H), 2.53 - 2.46 (m, 5H), 2.30 - 2.21 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 2H), 1.13 - 1.00 (m, 11H), 1.00 - 0.95 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{51}H_{61}FN_{13}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$計算値、１００２．４５６７；実測値１００２．４５８７。

【０７３９】

【化３９８】



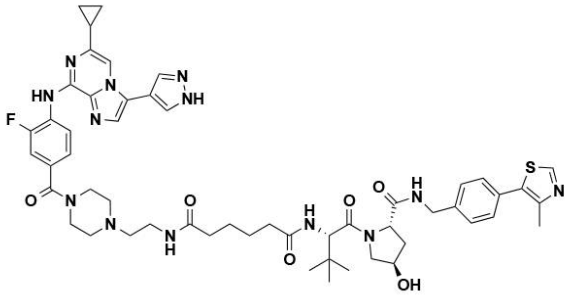
【０７４０】

[実施例７６]

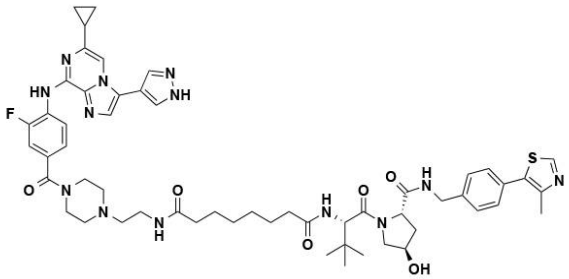
Ｎ^{1}－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）－Ｎ^{5}－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）グルタルアミド。収率７３％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.69 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.55 - 7.34 (m, 6H), 4.63 (s, 1H), 4.62 - 4.50 (m, 3H), 4.39 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.94 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.71 - 3.41 (m, 10H), 3.37 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.43 - 2.22 (m, 5H), 2.17 - 2.08 (m, 2H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.10 - 1.02 (m, 11H), 1

.00 - 0.95 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{52}H_{63}FN_{13}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０１６．４７２４；実測値１０１６．４７３９。
【０７４１】
【化３９９】



【０７４２】
[実施例７７]
Ｎ^1－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）－Ｎ^6－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アジポアミド。収率５５％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.70 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.53 - 7.29 (m, 6H), 4.64 (s, 1H), 4.63 - 4.49 (m, 3H), 4.39 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.72 - 3.40 (m, 10H), 3.37 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38 - 2.19 (m, 5H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.74 - 1.57 (m, 4H), 1.11 - 1.01 (m, 11H), 1.01 - 0.92 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{53}H_{65}FN_{13}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０３０．４８８０；実測値１０３０．４８９７。
【０７４３】
【化４００】



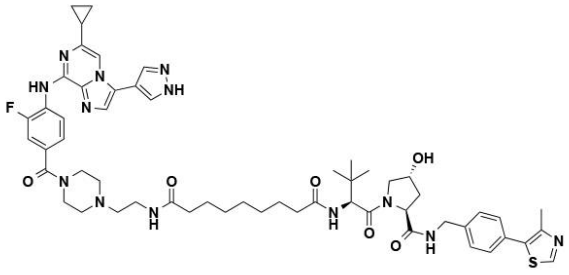
【０７４４】
[実施例７８]
Ｎ^1－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）－Ｎ^8－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）オクタンジアミド。収率７３％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.69 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H),

7.98 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59 - 7.25 (m, 6H), 4.65 (s, 1H), 4.63 - 4.49 (m, 3H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.71 - 3.40 (m, 10H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.38 - 2.19 (m, 5H), 2.19 - 2.05 (m, 2H), 1.76 - 1.56 (m, 4H), 1.47 - 1.31 (m, 4H), 1.11 - 1.01 (m, 11H), 1.01 - 0.93 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{55}H_{69}FN_{13}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０５８．５１９３；実測値１０５８．５１７７。

【０７４５】

【化４０１】



【０７４６】

[実施例７９]

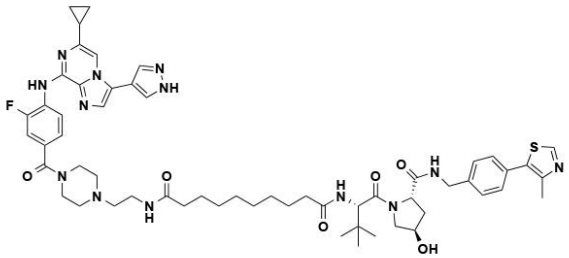
Ｎ^1－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）－Ｎ^9－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）ノナンジアミド。収率６９％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.95 (s, 1H), 8.73 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 - 7.33 (m, 6H), 4.65 (s, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 3H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 3.73 - 3.40 (m, 10H), 3.37 - 3.35 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.35 - 2.18 (m, 5H), 2.16 - 2.05 (m, 2H), 1.69 - 1.55 (m, 4H), 1.36 (s, 6H), 1.12 - 1.00 (m, 11H), 1.00 - 0.92 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{56}H_{71}FN_{13}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０７２．５３５０；実測値１０７２．５３７１。

【０７４７】

【化４０２】

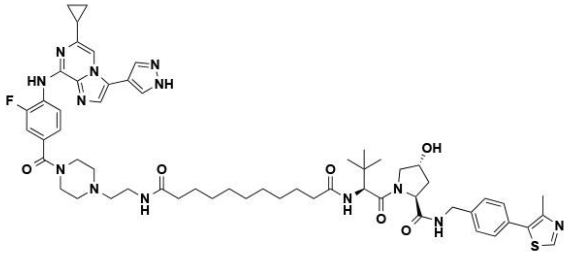


【０７４８】

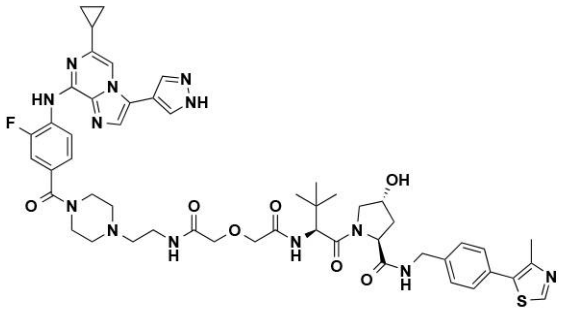
[実施例８０]

Ｎ^1－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）－Ｎ^{10}－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）デカンジアミ

ド。収率６３％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.68 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.61 - 7.30 (m, 6H), 4.66 (s, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 3H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.68 - 3.39 (m, 10H), 3.39 - 3.35 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.37 - 2.19 (m, 5H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 1.71 - 1.54 (m, 4H), 1.42 - 1.27 (m, 8H), 1.11 - 1.02 (m, 11H), 1.02 - 0.95 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{57}H_{73}FN_{13}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０８６．５５０６；実測値１０８６．５５１９。
【０７４９】
【化４０３】



【０７５０】
[実施例８１]
Ｎ^1－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）－Ｎ^{11}－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）ウンデカンジアミド。収率６７％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 8.69 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.53 - 7.31 (m, 6H), 4.65 (s, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 3H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 3.69 - 3.39 (m, 10H), 3.38 - 3.34 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.36 - 2.19 (m, 5H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 1.73 - 1.54 (m, 4H), 1.44 - 1.24 (m, 10H), 1.11 - 0.95 (m, 13H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{58}H_{75}FN_{13}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１００．５６６３；実測値１１００．５６５５。
【０７５１】
【化４０４】



【０７５２】
[実施例８２]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（２－（２－（（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８

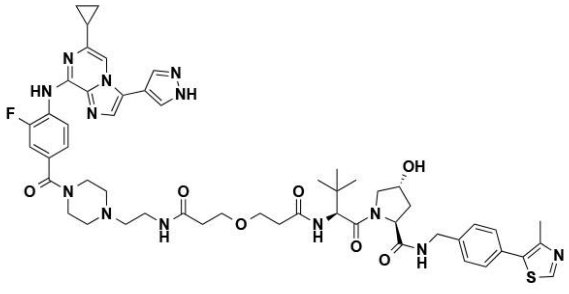
－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）アミノ）－２－オキソエトキシ）アセトアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６６％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.66 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.56 - 7.32 (m, 6H), 4.73 (s, 1H), 4.63 - 4.44 (m, 3H), 4.39 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.25 - 4.09 (m, 4H), 3.92 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 11.0, 3.7 Hz, 1H), 3.76 - 3.37 (m, 12H), 2.48 (s, 3H), 2.31 - 2.23 (m, 1H), 2.18 - 2.05 (m, 2H), 1.11 - 1.02 (m, 11H), 1.01 - 0.95 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{51}H_{61}FN_{13}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０１８．４５１６；実測値１０１８．４５１６。

【０７５３】

【化４０５】



【０７５４】

[実施例８３]

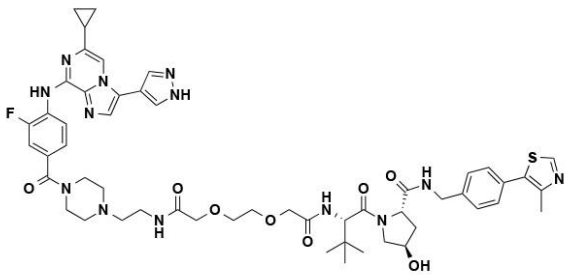
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（３－（３－（（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）プロパンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６８％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.66 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.53 - 7.34 (m, 6H), 4.66 (s, 1H), 4.63 - 4.48 (m, 3H), 4.40 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.83 (dd, J = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.74 (dd, J = 13.5, 5.9 Hz, 4H), 3.69 - 3.35 (m, 12H), 2.61 - 2.50 (m, 4H), 2.48 (s, 3H), 2.31 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.06 (m, 2H), 1.10 - 1.01 (m, 11H), 1.01 - 0.94 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{53}H_{65}FN_{13}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０４６．４８２９；実測値１０４６．４８１３。

【０７５５】

【化４０６】



【０７５６】

[実施例８４]

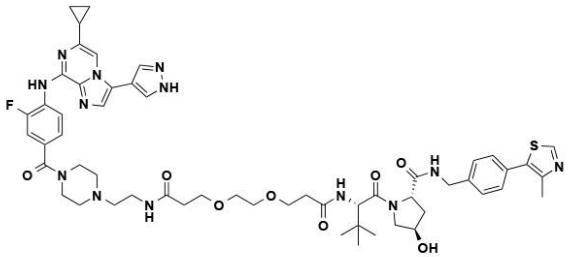
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１４－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－４，１１－ジオキソ－６，９－ジオキサ－３，１２－ジアザテトラデカノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６１％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.67 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.52 - 7.33 (m, 6H), 4.72 (s, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 4.55 - 4.51 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.16 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.12 - 4.05 (m, 3H), 3.91 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.84 (dd, J = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 3.82 - 3.72 (m, 14H), 3.69 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.40 (dd, J = 11.0, 5.3 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.34 - 2.24 (m, 1H), 2.21 - 2.03 (m, 2H), 1.13 - 1.01 (m, 13H), 1.01 - 0.94 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{53}H_{65}FN_{13}O_8S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０６２．４７７８；実測値１０６２．４７５３。

【０７５７】

【化４０７】



【０７５８】

[実施例８５]

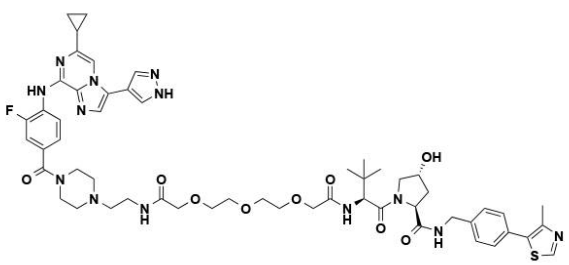
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１６－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－４，１３－ジオキソ－７，１０－ジオキサ－３，１４－ジアザヘキサデカノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６１％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.66 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.57 - 7.34 (m, 6H), 4.67 (s, 1H), 4.63 - 4.49 (m, 3H), 4.39 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 10.1 Hz, 1H), 3.88 - 3.70 (m, 7H), 3.70 - 3.42 (m, 12H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 2.65 - 2.44 (m, 7H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.13 - 0.90 (m, 13H).

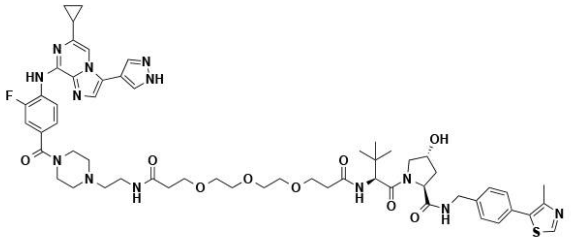
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{55}H_{69}FN_{13}O_8S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０９０．５０９１；実測値１０９０．５０８３。

【０７５９】

【化４０８】

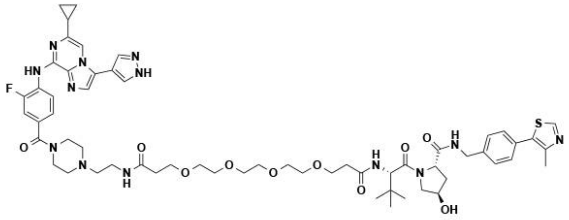


【０７６０】
[実施例８６]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１７－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－４，１４－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－３，１５－ジアザヘプタデカノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６７％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.66 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.54 - 7.38 (m, 6H), 4.69 (s, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 3H), 4.39 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 4.09 - 3.99 (m, 2H), 3.90 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 3.80 - 3.44 (m, 18H), 3.40 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.26 (dd, J = 13.1, 7.6 Hz, 1H), 2.19 - 2.04 (m, 2H), 1.18 - 1.00 (m, 11H), 1.01 - 0.94 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{55}H_{69}FN_{13}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１０６．５０４０；実測値１１０６．５０７１。
【０７６１】
【化４０９】



【０７６２】
[実施例８７]
（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（ｔｅｒｔ－ブチル）－１９－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－４，１６－ジオキソ－７，１０，１３－トリオキサ－３，１７－ジアザノナデカノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６４％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.07 (s, 1H), 8.61 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.54 - 7.28 (m, 6H), 4.66 (s, 1H), 4.63 - 4.49 (m, 3H), 4.39 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.70 (m, 6H), 3.70 - 3.42 (m, 16H), 3.41 - 3.36 (m, 2H), 2.65 - 2.44 (m, 7H), 2.29 - 2.21 (m, 1H), 2.20 - 2.06 (m, 2H), 1.10 - 1.02 (m, 11H), 1.02 - 0.96 (m, 1H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{57}H_{73}FN_{13}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１３４．５３５３；実測値１１３４．５３７０。
【０７６３】

【化４１０】



【０７６４】

[実施例８８]

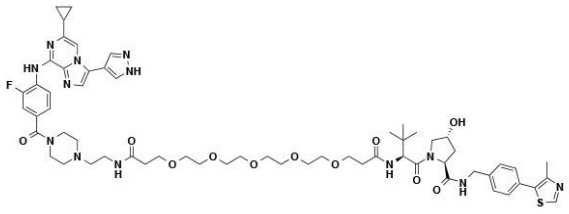
Ｎ^{1}－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）－Ｎ^{16}－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－４，７，１０，１３－テトラオキサヘキサデカンジアミド。収率６０％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.03 (s, 1H), 8.65 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 6H), 4.66 (s, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 3H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 11.0 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 11.0, 3.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.69 (m, 6H), 3.69 - 3.42 (m, 20H), 3.42 - 3.36 (m, 2H), 2.65 - 2.43 (m, 7H), 2.29 - 2.19 (m, 1H), 2.19 - 2.06 (m, 2H), 1.11 - 1.01 (m, 11H), 1.01 - 0.94 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{59}H_{77}FN_{13}O_{10}S^{+}$の［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$計算値、１１７８．５６１６；実測値１１７８．５６２７。

【０７６５】

【化４１１】



【０７６６】

[実施例８９]

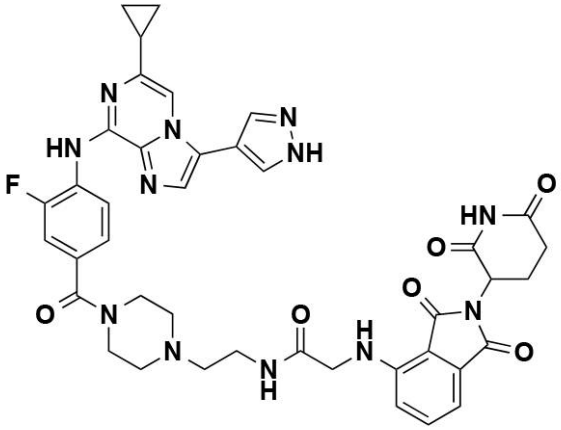
Ｎ^{1}－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）－Ｎ^{19}－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－４，７，１０，１３，１６－ペンタオキサノナデカンジアミド。収率６２％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.63 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.61 - 7.34 (m, 6H), 4.66 (s, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 3H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.85 - 3.71 (m, 7H), 3.70 - 3.41 (m, 24H), 3.41 - 3.37 (m, 2H), 2.63 - 2.46 (m, 7H), 2.29 - 2.20 (m, 1H), 2.20 - 2.07 (m, 2H), 1.14 - 0.95 (m, 13H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{61}H_{81}FN_{13}O_{11}S^{+}$の［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$計算値、１２２２．５８７８；実測値１２２２．５８９９。

【０７６７】

【化４１２】



【０７６８】

[実施例９０]

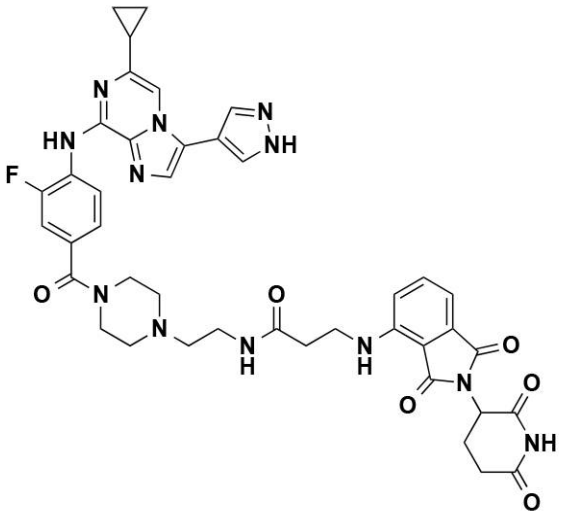
Ｎ－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）－２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）アセトアミド。収率７０％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.78 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.14 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.00 (dd, J = 12.0, 5.6 Hz, 1H), 4.14 - 3.78 (m, 6H), 3.65 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.49 - 3.35 (m, 4H), 3.32 - 3.29 (m, 2H), 2.86 - 2.70 (m, 3H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.08 - 1.00 (m, 2H), 0.99 - 0.91 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{40}H_{40}FN_{12}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８０３．３１７２；実測値８０３．３１７８。

【０７６９】

【化４１３】



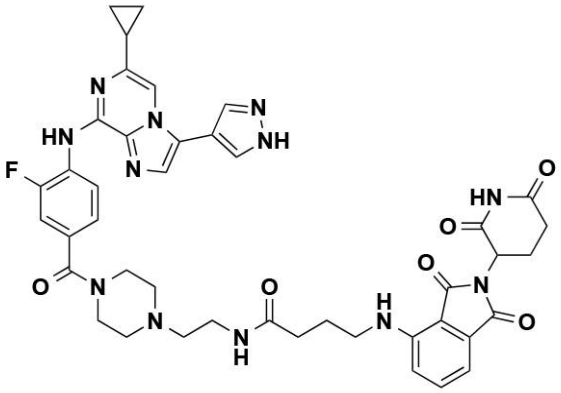
【０７７０】

[実施例９１]

Ｎ－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）－３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル

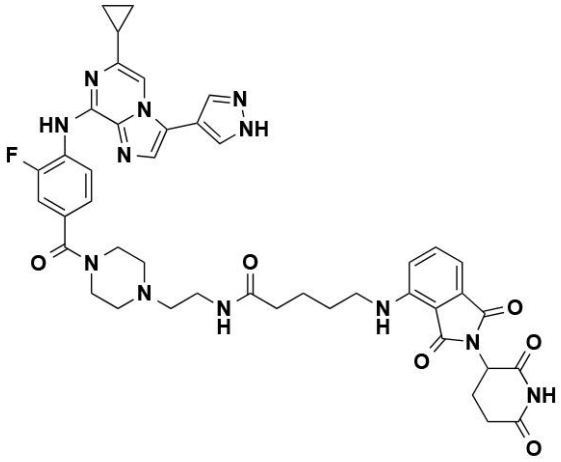
）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）プロペンアミド。収率７１％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.41 - 7.29 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 17.8, 7.8 Hz, 2H), 4.98 (dd, J = 12.3, 5.6 Hz, 1H), 4.20 - 3.70 (m, 4H), 3.70 - 3.54 (m, 4H), 3.53 - 3.37 (m, 4H), 3.28 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.89 - 2.67 (m, 3H), 2.64 - 2.53 (m, 2H), 2.18 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.97 (m, 1H), 1.08 - 0.99 (m, 2H), 1.00 - 0.90 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{41}H_{42}FN_{12}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８１７．３３２９；実測値８１７．３３１１。

【０７７１】
【化４１４】



【０７７２】
[実施例９２]
Ｎ－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）－４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタンアミド。収率７３％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.56 - 7.47 (m, 1H), 7.35 (dd, J = 13.2, 10.5 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 12.2, 5.6 Hz, 1H), 4.19 - 3.62 (m, 4H), 3.56 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 4H), 3.28 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.85 - 2.68 (m, 3H), 2.37 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.07 - 1.95 (m, 3H), 1.09 - 1.02 (m, 2H), 0.99 - 0.91 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{42}H_{44}FN_{12}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８３１．３４８５；実測値８３１．３４９９。
【０７７３】

【化４１５】



【０７７４】

[実施例９３]

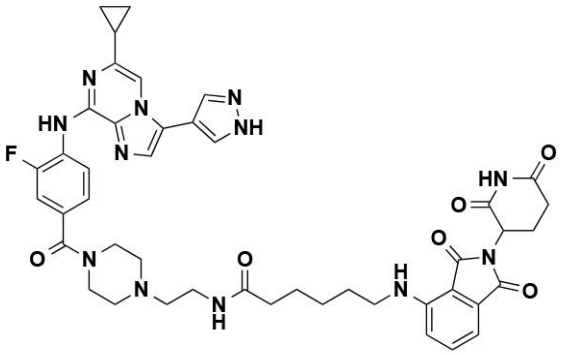
Ｎ－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）－５－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ペンタンアミド。収率６９％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.69 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (s, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.41 - 7.30 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 12.2, 5.7 Hz, 1H), 4.19 - 3.68 (m, 4H), 3.59 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.52 - 3.36 (m, 4H), 3.32 - 3.23 (m, 2H), 2.87 - 2.68 (m, 3H), 2.30 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.18 - 2.06 (m, 1H), 2.06 - 1.97 (m, 1H), 1.72 (ddd, J = 20.9, 12.7, 7.6 Hz, 4H), 1.09 - 1.01 (m, 2H), 1.01 - 0.92 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{43}H_{46}FN_{12}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８４５．３６４２；実測値８４５．３６５５。

【０７７５】

【化４１６】

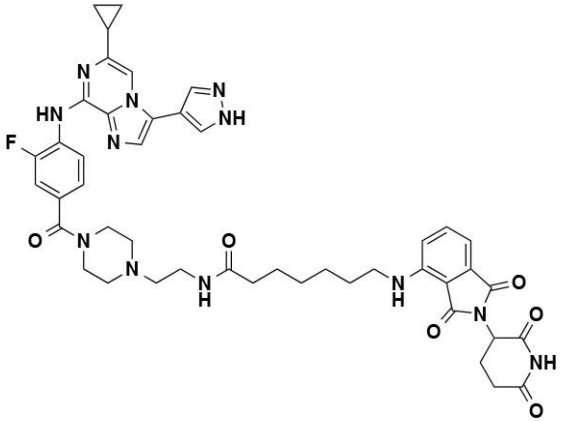


【０７７６】

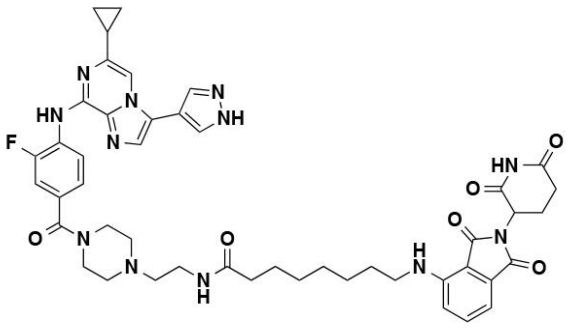
[実施例９４]

Ｎ－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）－６－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ヘキサンアミド。収率６４％。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{44}H_{48}FN_{12}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計

算値、８５９．３７９８；実測値８５９．３８１１。
【０７７７】
【化４１７】



【０７７８】
[実施例９５]
Ｎ－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）－７－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ヘプタンアミド。収率７０％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.73 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 8.5, 7.2 Hz, 1H), 7.43 - 7.30 (m, 2H), 7.04 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 12.1, 5.6 Hz, 1H), 4.17 - 3.69 (m, 4H), 3.59 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.51 - 3.37 (m, 4H), 3.32 - 3.26 (m, 4H), 2.90 - 2.69 (m, 3H), 2.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.05 - 1.98 (m, 1H), 1.73 - 1.57 (m, 4H), 1.50 - 1.33 (m, 4H), 1.08 - 1.01 (m, 2H), 0.99 - 0.92 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{45}H_{50}FN_{12}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８７３．３９５５；実測値８７３．３９２８。
【０７７９】
【化４１８】



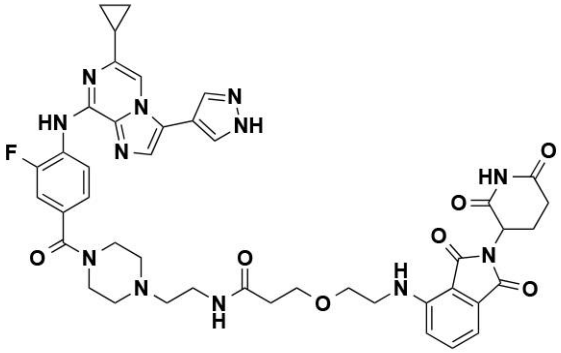
【０７８０】
[実施例９６]
Ｎ－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）－８－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）オクタンアミド。収率７１％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.67 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.01 (s, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.41 - 7.31 (m, 2H), 7.04 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 12.1, 5.6 Hz, 1H), 4.17 - 3.66 (m, 4H), 3.59 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.54 - 3.37 (m, 4H), 3.33 - 3.21 (m, 4H), 2.86 - 2.68 (m, 3H), 2.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 2.08 - 1.96 (m, 1H), 1.73 - 1.52 (m, 4H), 1.49 - 1.29 (m, 6H), 1.09 - 1.00 (m, 2H), 1.01 - 0.90 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{46}H_{52}FN_{12}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８８７．４１１１；実測値８８７．４１１４。

【０７８１】

【化４１９】



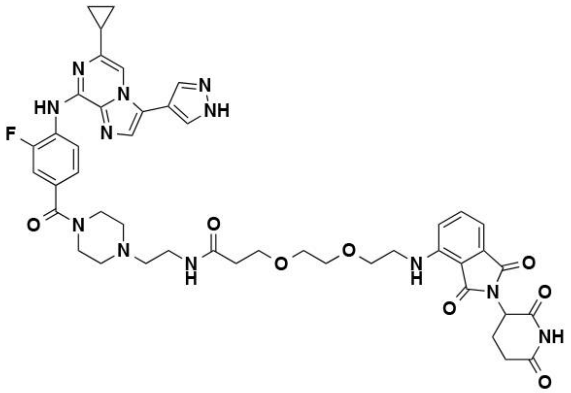
【０７８２】

[実施例９７]

Ｎ－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）－３－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）プロペンアミド。収率７３％。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{43}H_{46}FN_{12}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８６１．３５９１；実測値８６１．３５８８。

【０７８３】

【化４２０】



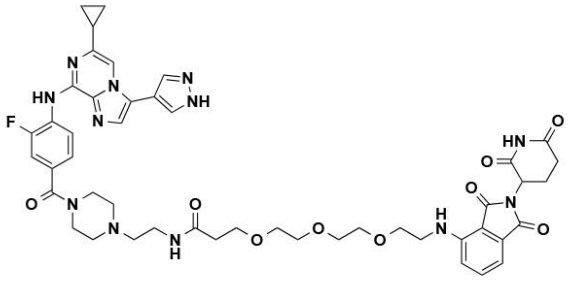
【０７８４】

[実施例９８]

Ｎ－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）－３－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エト

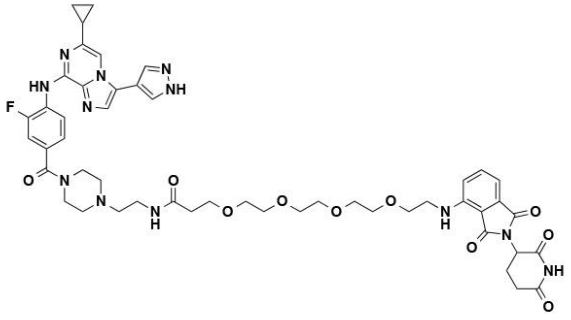
キシ）プロペンアミド。収率７０％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.75 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.98 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 - 7.46 (m, 1H), 7.41 - 7.25 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.99 (dd, J = 12.3, 5.6 Hz, 1H), 4.21 - 3.83 (m, 4H), 3.77 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.72 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.65 (s, 4H), 3.61 - 3.52 (m, 2H), 3.52 - 3.36 (m, 6H), 3.31 - 3.23 (m, 2H), 2.90 - 2.70 (m, 3H), 2.50 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.01 (ddd, J = 12.9, 8.3, 4.2 Hz, 1H), 1.06 - 1.00 (m, 2H), 1.00 - 0.90 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{45}H_{50}FN_{12}O_8S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９０５．３８５３；実測値９０５．３８２９。

【０７８５】
【化４２１】



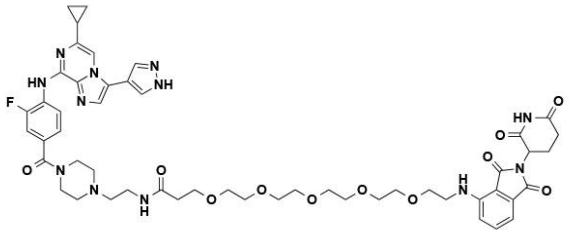
【０７８６】
[実施例９９]
Ｎ－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）－３－（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エトキシ）プロペンアミド。収率６８％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.72 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.96 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.4, 7.2 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 17.0, 5.7 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.97 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 4.97 (dd, J = 12.3, 5.6 Hz, 1H), 4.12 - 3.80 (m, 4H), 3.79 - 3.69 (m, 4H), 3.69 - 3.53 (m, 10H), 3.53 - 3.35 (m, 6H), 3.31 - 3.27 (m, 2H), 2.85 - 2.69 (m, 3H), 2.48 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.17 - 2.09 (m, 1H), 2.02 - 1.95 (m, 1H), 1.05 - 0.99 (m, 2H), 0.98 - 0.92 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{47}H_{54}FN_{12}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９４９．４１１５；実測値９４９．４１３３。

【０７８７】
【化４２２】



【０７８８】

[実施例１００]
Ｎ－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）－１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－３，６，９，１２－テトラオキサペンタデカン－１５－アミド。収率６６％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.71 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.78 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.36 (dd, J = 17.1, 5.9 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.98 (dd, J = 12.4, 5.6 Hz, 1H), 4.15 - 3.80 (m, 4H), 3.80 - 3.70 (m, 4H), 3.70 - 3.53 (m, 14H), 3.52 - 3.36 (m, 6H), 3.32 - 3.29 (m, 2H), 2.87 - 2.68 (m, 3H), 2.49 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.19 - 2.08 (m, 1H), 2.08 - 1.97 (m, 1H), 1.09 - 0.99 (m, 2H), 1.00 - 0.90 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{49}H_{58}FN_{12}O_{10}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９９３．４３７７；実測値９９３．４３６９。
【０７８９】
【化４２３】



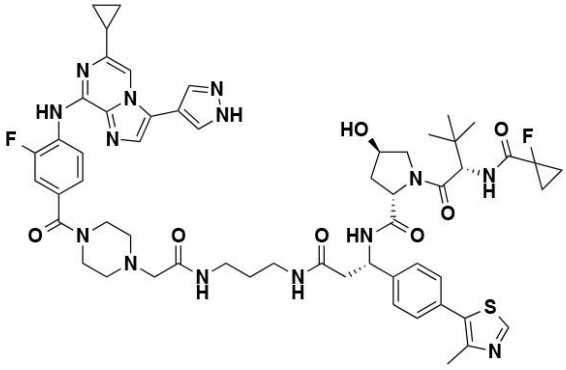
【０７９０】
[実施例１０１]
Ｎ－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）エチル）－１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサオクタデカン－１８－アミド。収率７２％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.74 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.52 - 7.47 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 4.96 (dd, J = 12.2, 5.6 Hz, 1H), 4.13 - 3.77 (m, 4H), 3.79 - 3.69 (m, 4H), 3.69 - 3.54 (m, 18H), 3.52 - 3.35 (m, 6H), 3.32 - 3.28 (m, 2H), 2.86 - 2.68 (m, 3H), 2.49 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.13 (dd, J = 9.6, 5.9 Hz, 1H), 2.04 - 1.92 (m, 1H), 1.07 - 1.00 (m, 2H), 1.00 - 0.92 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{51}H_{62}FN_{12}O_{11}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０３７．４６４０；実測値１０３７．４６５５。
【０７９１】
【化４２４】

スキーム 28. 実施例 108 の合成



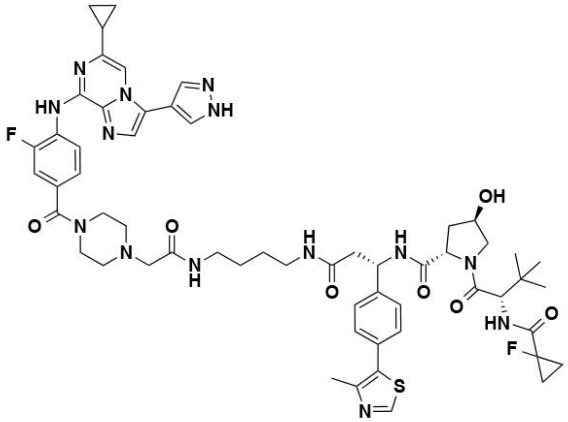
【０７９２】

[実施例１０８]
（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－３－（（２－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）エチル）アミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－３－オキソプロピル）－１－（（Ｓ）－２－（１－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド。
実施例１の調製手順に従って実施例１０８を合成した。収率６１％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.99 - 8.92 (m, 1H), 8.75 - 8.65 (m, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.55 - 7.36 (m, 6H), 5.43 - 5.29 (m, 1H), 4.77 - 4.66 (m, 1H), 4.64 - 4.55 (m, 1H), 4.53 - 4.45 (m, 1H), 4.10 - 3.91 (m, 6H), 3.87 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 11.1, 3.5 Hz, 1H), 3.57 - 3.40 (m, 6H), 3.32 - 3.26 (m, 2H), 2.88 - 2.70 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.25 (dd, J = 13.1, 7.6 Hz, 1H), 2.17 - 2.07 (m, 1H), 1.97 (ddd, J = 13.5, 9.5, 4.4 Hz, 1H), 1.44 - 1.27 (m, 4H), 1.12 (s, 3H), 1.10 - 1.02 (m, 9H), 0.99 - 0.94 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{55}H_{65}F_2N_{14}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１０３．４８４４；実測値１１０３．４８５６。
【０７９３】
実施例化合物１０９～１２９を実施例化合物１０８の調製手順に従って合成した。
【０７９４】
【化４２５】

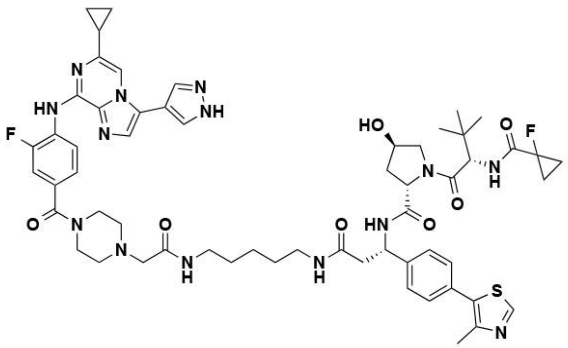


【０７９５】
[実施例１０９]
（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－３－（（３－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）プロピル）アミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－３－オキソプロピル）－１－（（Ｓ）－２－（１－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド。収率６８％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.75 - 8.63 (m, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.98 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.54 - 7.36 (m, 6H), 5.41 - 5.29 (m, 1H), 4.75 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.66 - 4.53 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.13 - 3.89 (m, 6H), 3.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 3.55 - 3.41 (m, 4H), 3.27 - 3.09 (m, 4H), 2.93 - 2.84 (m, 1H), 2.82 - 2.70 (m, 1H), 2.49 (s, 3H), 2.30 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.71 - 1.55 (m, 2H), 1.45 - 1.25 (m, 4H), 1.12 (s, 2H), 1.10 - 1.00 (m, 9H), 0.97 (dd, J = 8.1, 2.4 Hz, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{56}H_{67}F_2N_{14}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１１７．５０００；実測値１１１７．４９７７。

【０７９６】
【化４２６】



【０７９７】
[実施例１１０]
（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－３－（（４－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ブチル）アミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－３－オキソプロピル）－１－（（Ｓ）－２－（１－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド。収率６３％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.99 - 8.86 (m, 1H), 8.76 - 8.65 (m, 1H), 8.15 (s, 2H), 8.00 - 7.93 (m, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52 - 7.36 (m, 6H), 5.40 - 5.21 (m, 1H), 4.78 - 4.71 (m, 1H), 4.66 - 4.53 (m, 2H), 4.51 - 4.37 (m, 1H), 4.16 - 3.87 (m, 6H), 3.85 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.58 - 3.37 (m, 4H), 3.29 - 3.18 (m, 2H), 3.18 - 3.09 (m, 2H), 2.89 - 2.66 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.16 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.90 (m, 1H), 1.55 - 1.25 (m, 8H), 1.13 (s, 3H), 1.10 - 1.01 (m, 8H), 0.99 - 0.93 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{57}H_{69}F_2N_{14}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１３１．５１５７；実測値１１３１．５１３１。
【０７９８】
【化４２７】



【０７９９】
[実施例１１１]
（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－３－（（５－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ペンチル）アミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－３－オキソプ

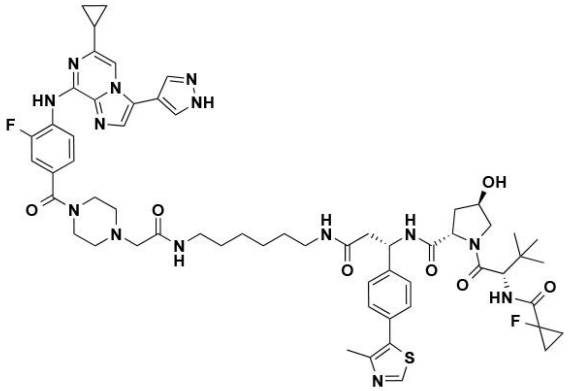
ロピル）－１－（（Ｓ）－２－（１－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド。収率５９％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.92 (s, 1H), 8.72 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 6H), 5.42 - 5.23 (m, 1H), 4.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.67 - 4.53 (m, 2H), 4.52 - 4.42 (m, 1H), 4.17 - 3.89 (m, 6H), 3.86 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.80 - 3.73 (m, 1H), 3.58 - 3.38 (m, 4H), 3.28 - 3.04 (m, 4H), 2.89 - 2.66 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.57 - 1.19 (m, 10H), 1.13 (s, 3H), 1.10 - 1.00 (m, 8H), 1.00 - 0.93 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{58}H_{71}F_2N_{14}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１４５．５３１３；実測値１１４５．５３３５。

【０８００】

【化４２８】



【０８０１】

[実施例１１２]

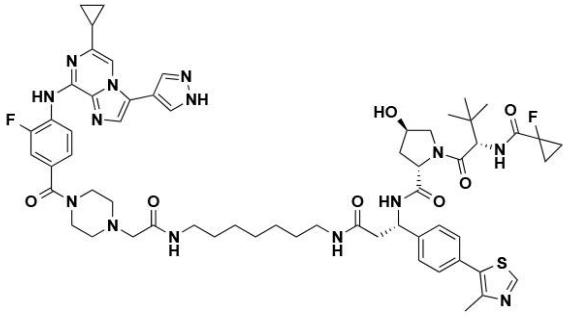
（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－３－（（６－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ヘキシル）アミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－３－オキソプロピル）－１－（（Ｓ）－２－（１－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド。収率７０％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.76 - 8.70 (m, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.96 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.52 - 7.37 (m, 6H), 5.38 - 5.24 (m, 1H), 4.76 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 4.66 - 4.53 (m, 2H), 4.51 - 4.38 (m, 1H), 4.15 - 3.88 (m, 6H), 3.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 3.57 - 3.39 (m, 4H), 3.27 - 3.04 (m, 4H), 2.91 - 2.67 (m, 2H), 2.49 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 2.05 - 1.94 (m, 1H), 1.57 - 1.16 (m, 12H), 1.13 (s, 2H), 1.10 - 1.01 (m, 9H), 0.98 - 0.93 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{59}H_{73}F_2N_{14}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１５９．５４７０；実測値１１５９．５４３９。

【０８０２】

【化４２９】



【０８０３】

[実施例１１３]

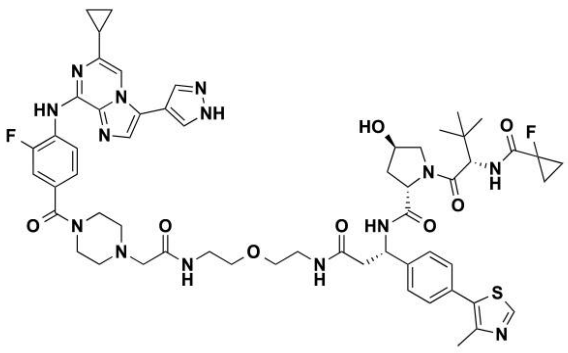
（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－３－（（７－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ヘプチル）アミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－３－オキソプロピル）－１－（（Ｓ）－２－（１－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド。収率６０％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.96 - 8.88 (m, 1H), 8.79 - 8.69 (m, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.52 - 7.31 (m, 6H), 5.41 - 5.22 (m, 1H), 4.76 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.67 - 4.52 (m, 2H), 4.48 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.16 - 3.88 (m, 6H), 3.85 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.82 - 3.71 (m, 1H), 3.57 - 3.38 (m, 4H), 3.29 - 3.00 (m, 4H), 2.88 - 2.66 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.17 - 2.06 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.56 - 1.15 (m, 14H), 1.13 (s, 2H), 1.09 - 1.01 (m, 9H), 0.99 - 0.93 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{60}H_{75}F_2N_{14}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１７３．５６２６；実測値１１７３．５６４４。

【０８０４】

【化４３０】



【０８０５】

[実施例１１４]

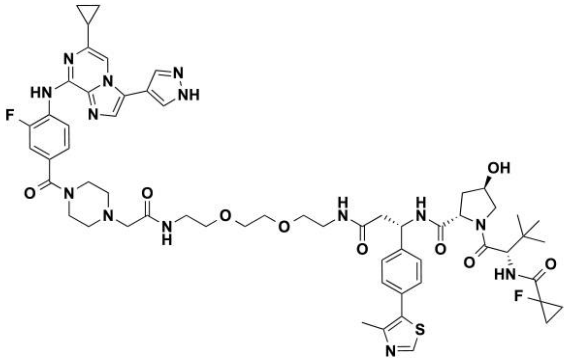
（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－３－（（２－（２－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）エトキシ）エチル）アミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－３－オキソプロピル）－１－（（Ｓ）－２－（１－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド。収率６６％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.93 - 8.87 (m, 1H), 8.77 - 8.66 (m, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.53 - 7.35 (m, 6H), 5.43 - 5.33 (m, 1H), 4.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.65 - 4.56 (m, 2H), 4.52 - 4.45 (m, 1H), 4.12 - 3.89 (m, 6H), 3.87 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 11.1, 3.6 Hz, 1H), 3.62 - 3.36 (m, 12H), 2.93 - 2.82 (m, 1H), 2.82 - 2.72 (m, 1H), 2.48 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.17 - 2.08 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.46 - 1.26 (m, 4H), 1.14 (s, 2H), 1.09 - 1.02 (m, 9H), 0.99 - 0.94 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{57}H_{69}F_2N_{14}O_8S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１４７．５１０６；実測値１１４７．５１２４。

【０８０６】

【化４３１】



【０８０７】

[実施例１１５]

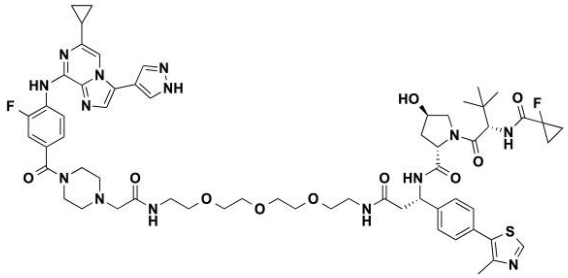
（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－１５－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２，１３－ジオキソ－６，９－ジオキサ－３，１２－ジアザペンタデカン－１５－イル）－１－（（Ｓ）－２－（１－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド。収率６５％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.91 - 8.88 (m, 1H), 8.76 - 8.68 (m, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.53 - 7.37 (m, 6H), 5.45 - 5.32 (m, 1H), 4.75 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 4.63 - 4.54 (m, 2H), 4.51 - 4.42 (m, 1H), 4.12 - 3.88 (m, 6H), 3.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 10.9, 3.5 Hz, 1H), 3.65 - 3.54 (m, 7H), 3.54 - 3.39 (m, 9H), 2.91 - 2.70 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.28 - 2.18 (m, 1H), 2.16 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.93 (m, 1H), 1.42 - 1.26 (m, 4H), 1.13 (s, 2H), 1.10 - 1.01 (m, 9H), 0.99 - 0.92 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{59}H_{73}F_2N_{14}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１９１．５３６８；実測値１１９１．５３５５。

【０８０８】

【化４３２】



【０８０９】

[実施例１１６]

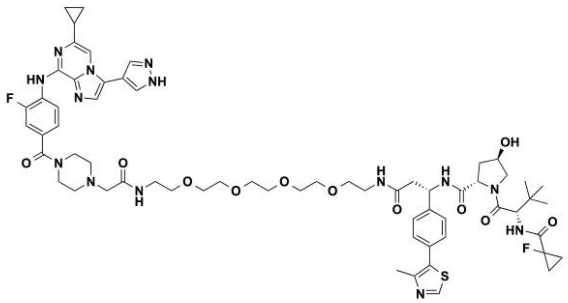
（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－１８－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２，１６－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－３，１５－ジアザオクタデカン－１８－イル）－１－（（Ｓ）－２－（１－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド。収率６３％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.94 (s, 1H), 8.68 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 6H), 5.41 - 5.31 (m, 1H), 4.76 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.62 - 4.48 (m, 2H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 4.12 - 3.88 (m, 6H), 3.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.80 - 3.72 (m, 1H), 3.69 - 3.54 (m, 11H), 3.54 - 3.39 (m, 9H), 2.90 - 2.70 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.43 - 1.27 (m, 6H), 1.15 - 1.11 (m, 2H), 1.10 - 1.02 (m, 9H), 0.99 - 0.95 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{61}H_{77}F_2N_{14}O_{10}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１２３５．５６３０；実測値１２３５．５６４１。

【０８１０】

【化４３３】



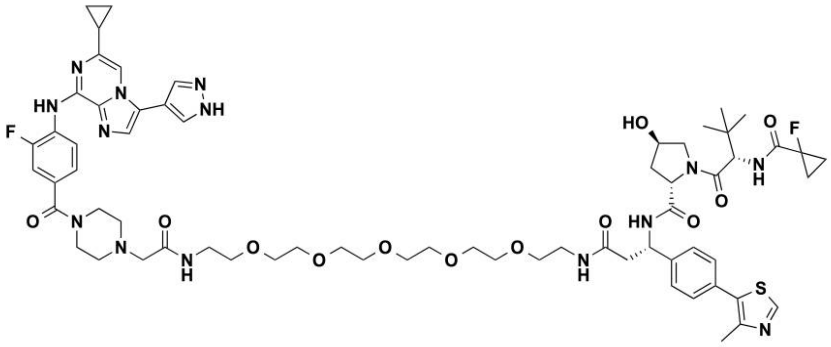
【０８１１】

[実施例１１７]

（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－２１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２，１９－ジオキソ－６，９，１２，１５－テトラオキサ－３，１８－ジアザヘンイコサン－２１－イル）－１－（（Ｓ）－２－（１－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド。収率６１％。

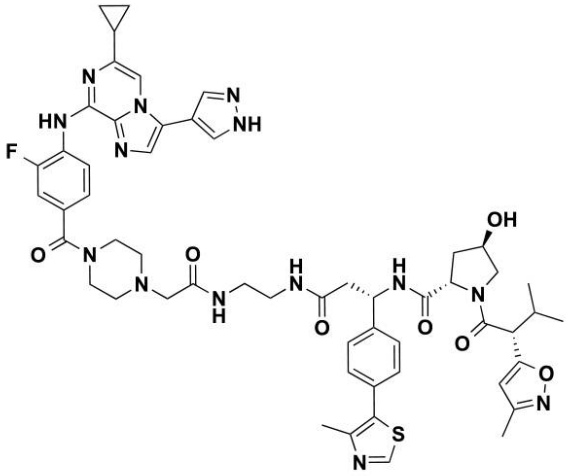
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.91 (s, 1H), 8.77 - 8.71 (m, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 - 7.38 (m, 6H), 5.40 - 5.30 (m, 1H), 4.76 (d, J = 9

.0 Hz, 1H), 4.63 - 4.49 (m, 2H), 4.47 - 4.38 (m, 1H), 4.13 - 3.88 (m, 6H), 3.85 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.78 (dd, J = 11.2, 3.8 Hz, 1H), 3.68 - 3.52 (m, 16H), 3.52 - 3.38 (m, 8H), 2.90 - 2.68 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.30 - 2.20 (m, 1H), 2.18 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.91 (m, 1H), 1.44 - 1.25 (m, 4H), 1.13 (s, 2H), 1.10 - 1.01 (m, 9H), 0.99 - 0.93 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{63}H_{81}F_2N_{14}O_{11}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１２７９．５８９３；実測値１２７９．５８７０。
【０８１２】
【化４３４】



【０８１３】
[実施例１１８]
（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－２４－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２，２２－ジオキソ－６，９，１２，１５，１８－ペンタオキサ－３，２１－ジアザテトラコサン－２４－イル）－１－（（Ｓ）－２－（１－フルオロシクロプロパン－１－カルボキサミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド。収率６０％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.76 - 8.67 (m, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.49 - 7.38 (m, 6H), 5.42 - 5.30 (m, 1H), 4.76 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.66 - 4.48 (m, 2H), 4.48 - 4.39 (m, 1H), 4.14 - 3.89 (m, 6H), 3.85 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.81 - 3.72 (m, 1H), 3.67 - 3.52 (m, 22H), 3.52 - 3.36 (m, 6H), 2.90 - 2.69 (m, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.28 - 2.19 (m, 1H), 2.15 - 2.07 (m, 1H), 2.06 - 1.93 (m, 1H), 1.35 (ddt, J = 19.9, 15.9, 6.4 Hz, 4H), 1.13 (s, 2H), 1.10 - 1.01 (m, 9H), 0.98 - 0.93 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{65}H_{85}F_2N_{14}O_{12}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１３２３．６１５５；実測値１３２３．６１７０。
【０８１４】

【化４３５】



【０８１５】

[実施例１１９]

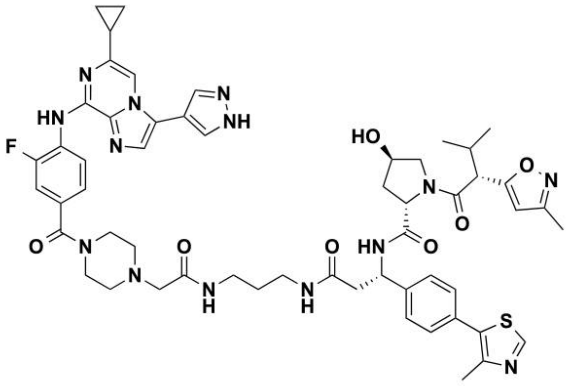
（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－３－（（２－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）エチル）アミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－３－オキソプロピル）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－メチルイソオキサゾール－５－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６８％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.93 (s, 1H), 8.74 - 8.59 (m, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 6H), 6.28 (s, 1H), 5.40 - 5.24 (m, 1H), 4.62 - 4.57 (m, 1H), 4.56 - 4.51 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.16 - 3.91 (m, 5H), 3.89 - 3.77 (m, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.64 - 3.41 (m, 6H), 3.19 - 3.05 (m, 1H), 2.84 - 2.61 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.15 - 2.05 (m, 1H), 2.00 - 1.89 (m, 1H), 1.12 - 1.05 (m, 3H), 1.05 - 0.90 (m, 4H), 0.90 - 0.84 (m, 3H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{54}H_{62}FN_{14}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０６９．４６２５；実測値１０６９．４６３５。

【０８１６】

【化４３６】

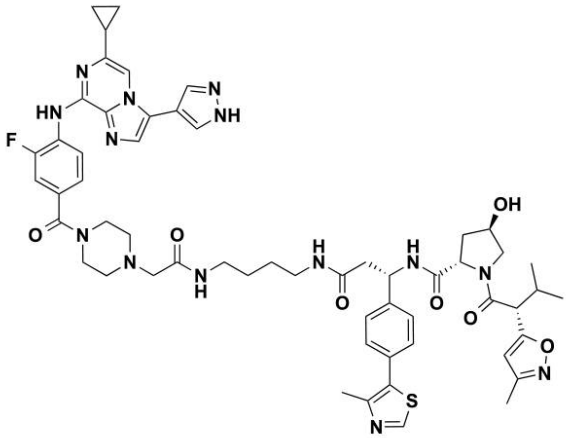


【０８１７】

[実施例１２０]

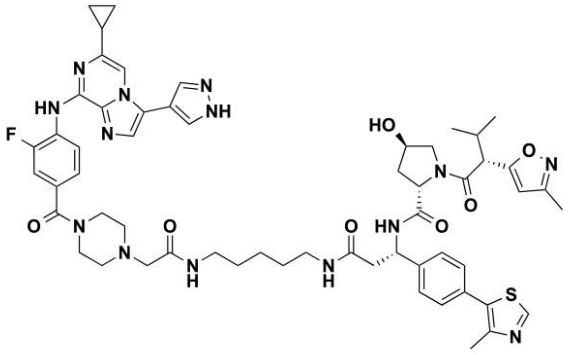
（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－３－（（３－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）プロピル）アミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－３－オキソプ

ロピル）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－メチルイソオキサゾール－５－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６０％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.99 - 8.93 (m, 1H), 8.72 - 8.66 (m, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.99 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.53 - 7.36 (m, 6H), 6.26 (d, J = 10.3 Hz, 1H), 5.40 - 5.27 (m, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.10 - 3.61 (m, 9H), 3.57 - 3.40 (m, 4H), 3.27 - 3.13 (m, 4H), 2.91 - 2.71 (m, 2H), 2.49 (d, J = 5.3 Hz, 3H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 3H), 2.17 - 2.10 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.73 - 1.61 (m, 2H), 1.12 - 1.02 (m, 5H), 1.00 - 0.95 (m, 2H), 0.91 - 0.85 (m, 3H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{55}H_{64}FN_{14}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０８３．４７８２；実測値１０８３．４７８１。
【０８１８】
【化４３７】



【０８１９】
[実施例１２１]
（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－３－（（４－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ブチル）アミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－３－オキソプロピル）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－メチルイソオキサゾール－５－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率５９％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.91 (d, J = 16.4 Hz, 1H), 8.78 - 8.68 (m, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.97 - 7.92 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.49 - 7.34 (m, 6H), 6.25 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.39 - 5.25 (m, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 1H), 4.45 (s, 1H), 4.18 - 3.57 (m, 9H), 3.57 - 3.40 (m, 4H), 3.28 - 3.07 (m, 4H), 2.87 - 2.65 (m, 2H), 2.47 (d, J = 11.2 Hz, 3H), 2.46 - 2.38 (m, 1H), 2.26 (d, J = 16.8 Hz, 3H), 2.15 - 2.08 (m, 1H), 2.01 - 1.94 (m, 1H), 1.56 - 1.42 (m, 4H), 1.12 - 0.99 (m, 5H), 0.99 - 0.92 (m, 2H), 0.88 (dd, J = 13.1, 6.7 Hz, 3H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{56}H_{66}FN_{14}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０９７．４９３８；実測値１０９７．４９２８。
【０８２０】

【化４３８】



【０８２１】

[実施例１２２]

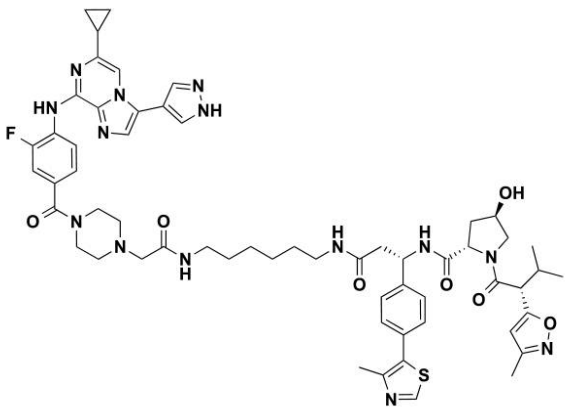
（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－３－（（５－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ペンチル）アミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－３－オキソプロピル）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－メチルイソオキサゾール－５－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率７０％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.92 - 8.86 (m, 1H), 8.78 - 8.69 (m, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.94 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 - 7.34 (m, 6H), 6.26 (d, J = 27.8 Hz, 1H), 5.37 - 5.27 (m, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.09 - 3.56 (m, 9H), 3.55 - 3.41 (m, 4H), 3.28 - 3.02 (m, 4H), 2.87 - 2.65 (m, 2H), 2.47 (d, J = 10.7 Hz, 3H), 2.45 - 2.38 (m, 1H), 2.26 (d, J = 11.4 Hz, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 1H), 1.61 - 1.23 (m, 6H), 1.10 - 1.06 (m, 3H), 1.05 - 0.99 (m, 2H), 0.99 - 0.92 (m, 2H), 0.91 - 0.85 (m, 3H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{57}H_{68}FN_{14}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１１１．５０９５；実測値１１１１．５０７８。

【０８２２】

【化４３９】

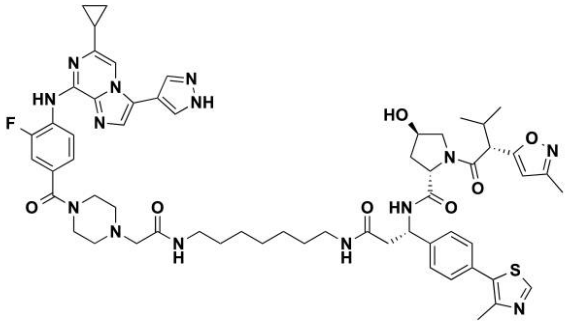


【０８２３】

[実施例１２３]

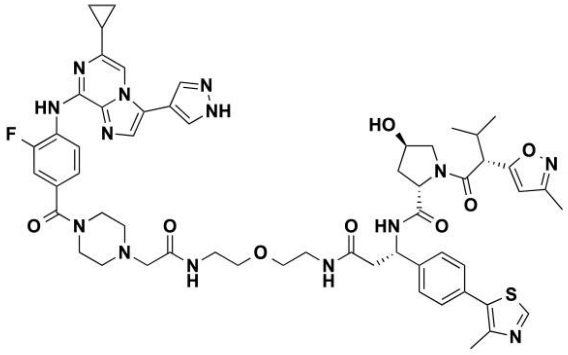
（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－３－（（６－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ヘキシル）アミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－３－オキソプロピル）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－メチルイソオキサゾ

ール－５－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率７３％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.95 - 8.86 (m, 1H), 8.78 - 8.69 (m, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 6H), 6.25 (d, J = 21.7 Hz, 1H), 5.38 - 5.25 (m, 1H), 4.62 - 4.48 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.11 - 3.56 (m, 9H), 3.55 - 3.38 (m, 4H), 3.24 (dd, J = 16.7, 9.9 Hz, 2H), 3.18 - 3.06 (m, 2H), 2.91 - 2.68 (m, 2H), 2.52 - 2.46 (m, 3H), 2.46 - 2.36 (m, 1H), 2.30 - 2.23 (m, 3H), 2.21 - 2.06 (m, 1H), 2.01 - 1.92 (m, 1H), 1.52 - 1.45 (m, 2H), 1.45 - 1.35 (m, 2H), 1.35 - 1.28 (m, 2H), 1.28 - 1.18 (m, 2H), 1.11 - 1.00 (m, 5H), 0.99 - 0.92 (m, 2H), 0.92 - 0.85 (m, 3H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{58}H_{70}FN_{14}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１２５．５２５１；実測値１１２５．５２７０。
【０８２４】
【化４４０】



【０８２５】
[実施例１２４]
（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－３－（（７－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）ヘプチル）アミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－３－オキソプロピル）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－メチルイソオキサゾール－５－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６３％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.97 - 8.86 (m, 1H), 8.77 - 8.66 (m, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.97 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.51 - 7.36 (m, 6H), 6.26 (d, J = 24.9 Hz, 1H), 5.38 - 5.27 (m, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.13 - 3.57 (m, 9H), 3.57 - 3.40 (m, 4H), 3.27 - 3.18 (m, 2H), 3.18 - 3.04 (m, 2H), 2.88 - 2.68 (m, 2H), 2.49 (d, J = 9.4 Hz, 3H), 2.46 - 2.34 (m, 1H), 2.26 (d, J = 12.3 Hz, 3H), 2.22 - 2.09 (m, 1H), 2.02 - 1.91 (m, 1H), 1.55 - 1.44 (m, 2H), 1.44 - 1.34 (m, 2H), 1.34 - 1.25 (m, 4H), 1.25 - 1.16 (m, 2H), 1.10 - 1.01 (m, 5H), 0.99 - 0.93 (m, 2H), 0.93 - 0.85 (m, 3H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{59}H_{72}FN_{14}O_7S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１３９．５４０８；実測値１１３９．５４１１。
【０８２６】

【化４４１】



【０８２７】

[実施例１２５]

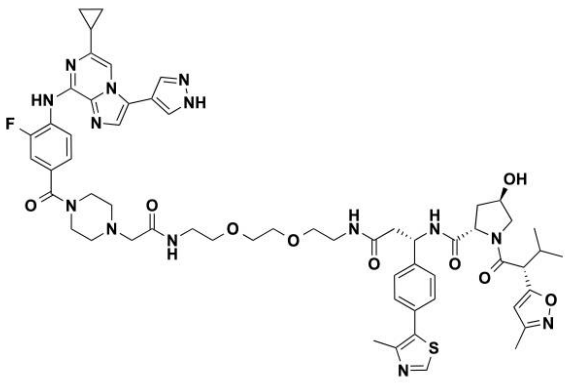
（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－３－（（２－（２－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）エトキシ）エチル）アミノ）－１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－３－オキソプロピル）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－メチルイソオキサゾール－５－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６５％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.89 - 8.81 (m, 1H), 8.78 - 8.66 (m, 1H), 8.15 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.95 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.50 - 7.32 (m, 6H), 6.26 (d, J = 31.5 Hz, 1H), 5.40 - 5.28 (m, 1H), 4.62 - 4.49 (m, 1H), 4.47 (s, 1H), 4.12 - 3.67 (m, 9H), 3.67 - 3.38 (m, 12H), 2.92 - 2.70 (m, 2H), 2.48 - 2.37 (m, 4H), 2.29 - 2.23 (m, 3H), 2.15 - 2.06 (m, 1H), 2.03 - 1.94 (m, 1H), 1.11 - 0.99 (m, 5H), 0.99 - 0.92 (m, 2H), 0.89 (dd, J = 20.6, 6.7 Hz, 3H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{56}H_{66}FN_{14}O_8S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１１３．４８８７；実測値１１１３．４８９９。

【０８２８】

【化４４２】



【０８２９】

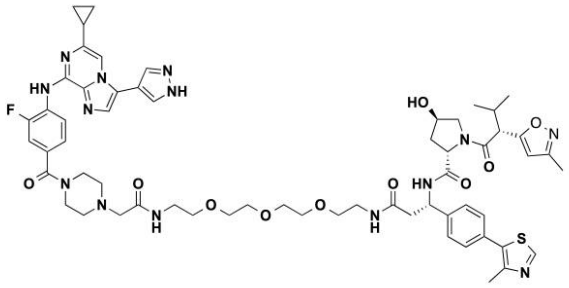
[実施例１２６]

（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－１５－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２，１３－ジオキソ－６，９－ジオキサ－３，１２－ジアザペンタデカン－１５－イル）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－メチルイソオキサゾール－５－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率

６０％。ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{58}H_{70}FN_{14}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１５７．５１４９；実測値１１５７．５１７７。

【０８３０】

【化４４３】



【０８３１】

[実施例１２７]

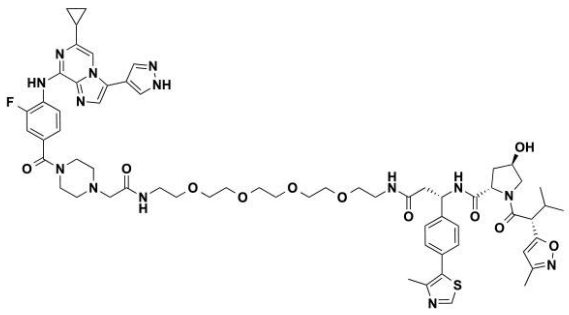
（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－１８－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２，１６－ジオキソ－６，９，１２－トリオキサ－３，１５－ジアザオクタデカン－１８－イル）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－メチルイソオキサゾール－５－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６３％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.89 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 8.75 - 8.65 (m, 1H), 8.15 (s, 2H), 7.96 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.52 - 7.34 (m, 6H), 6.32 - 6.21 (m, 1H), 5.41 - 5.30 (m, 1H), 4.61 - 4.48 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.12 - 3.68 (m, 9H), 3.68 - 3.54 (m, 8H), 3.54 - 3.41 (m, 8H), 2.90 - 2.71 (m, 2H), 2.53 - 2.45 (m, 3H), 2.45 - 2.37 (m, 1H), 2.31 - 2.22 (m, 3H), 2.16 - 2.09 (m, 1H), 2.02 - 1.94 (m, 1H), 1.12 - 0.99 (m, 5H), 0.99 - 0.93 (m, 2H), 0.93 - 0.84 (m, 3H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{60}H_{74}FN_{14}O_{10}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１２０１．５４１２；実測値１２０１．５４３１。

【０８３２】

【化４４４】



【０８３３】

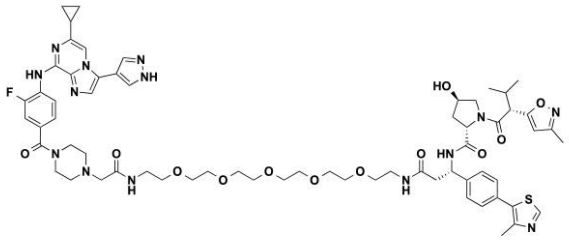
[実施例１２８]

（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－２１－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２，１９－ジオキソ－６，９，１２，１５－テトラオキサ－３，１８－ジアザヘンイコサン－２１－イル）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－メチルイソオキサゾール－５－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６０％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.95 - 8.88 (m, 1H), 8.76 - 8.65 (m, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.52 - 7.31 (m, 6H), 6.25 (d, J = 22.2 Hz, 1H), 5.40 - 5.27 (m, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.11 - 3.69 (m, 9H), 3.68 - 3.55 (m, 12H), 3.55 - 3.43 (m, 8H), 2.90 - 2.72 (m, 2H), 2.54 - 2.45 (m, 3H), 2.45 - 2.35 (m, 1H), 2.33 - 2.22 (m, 3H), 2.18 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.90 (m, 1H), 1.15 - 1.00 (m, 5H), 1.00 - 0.92 (m, 2H), 0.92 - 0.84 (m, 3H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{62}H_{78}FN_{14}O_{11}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１２４５．５６７４；実測値１２４５．５６７７。

【０８３４】

【化４４５】



【０８３５】

[実施例１２９]

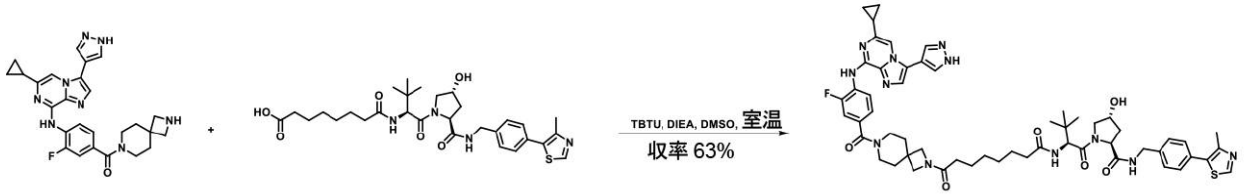
（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－２４－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）フェニル）－２，２２－ジオキソ－６，９，１２，１５，１８－ペンタオキサ－３，２１－ジアザテトラコサン－２４－イル）－４－ヒドロキシ－１－（（Ｒ）－３－メチル－２－（３－メチルイソオキサゾール－５－イル）ブタノイル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６７％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.94 - 8.87 (m, 1H), 8.77 - 8.68 (m, 1H), 8.16 (s, 2H), 7.96 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.34 (m, 6H), 6.26 (d, J = 22.2 Hz, 1H), 5.39 - 5.27 (m, 1H), 4.60 - 4.48 (m, 1H), 4.46 (s, 1H), 4.12 - 3.68 (m, 9H), 3.68 - 3.53 (m, 16H), 3.53 - 3.41 (m, 8H), 2.92 - 2.70 (m, 2H), 2.52 - 2.46 (m, 3H), 2.46 - 2.35 (m, 1H), 2.31 - 2.23 (m, 3H), 2.23 - 2.09 (m, 1H), 2.03 - 1.92 (m, 1H), 1.12 - 1.00 (m, 5H), 1.00 - 0.93 (m, 2H), 0.93 - 0.84 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{64}H_{82}FN_{14}O_{12}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１２８９．５６３６；実測値１２８９．５６６１。

【０８３６】

【化４４６】

スキーム 29. 実施例 135 の合成



中間体 11　　リンカー26　　実施例 135

【０８３７】

[実施例１３５]

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（８－（７－（４－（（６－シクロプロピル－３

－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－８－オキソオクタンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。

実施例１の調製手順に従って実施例１３５を合成した。収率６３％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.03 (s, 1H), 8.58 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 8.18 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.63 - 4.49 (m, 3H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.06 - 3.96 (m, 2H), 3.92 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.80 - 3.67 (m, 4H), 3.62 - 3.42 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.36 - 2.20 (m, 3H), 2.20 - 2.13 (m, 3H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 1.97 - 1.75 (m, 4H), 1.69 - 1.57 (m, 4H), 1.43 - 1.33 (m, 4H), 1.11 - 1.03 (m, 11H), 1.01 - 0.97 (m, 2H).

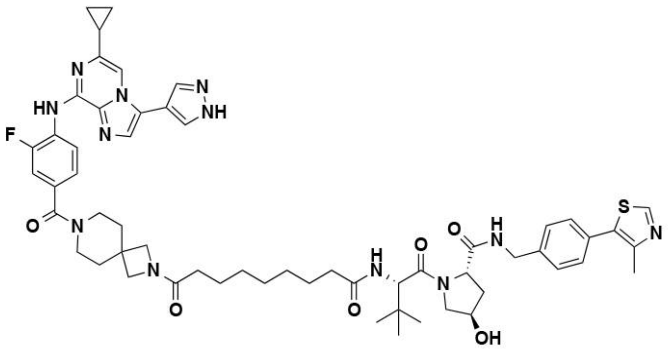
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{56}H_{67}FN_{12}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０５５．５０８４；実測値１０５５．５０９９。

【０８３８】

実施例化合物１３５の調製手順に従って実施例化合物１３６を合成した。

【０８３９】

【化４４７】



【０８４０】

[実施例１３６]

（２Ｓ，４Ｒ）－１－（（Ｓ）－２－（９－（７－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－９－オキソノナンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシ－Ｎ－（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）ピロリジン－２－カルボキサミド。収率６６％。

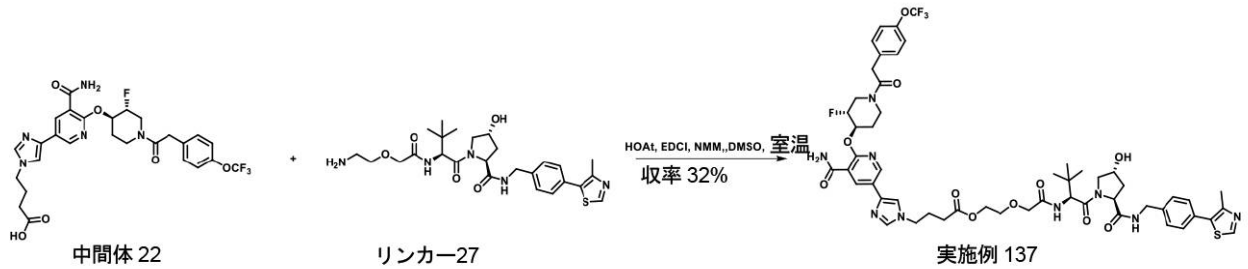
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 8.61 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 11.2, 1.8 Hz, 1H), 7.34 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.61 - 4.50 (m, 3H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.05 - 3.96 (m, 2H), 3.92 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 3.82 (dd, J = 10.9, 3.9 Hz, 1H), 3.80 - 3.63 (m, 4H), 3.62 - 3.43 (m, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.35 - 2.21 (m, 3H), 2.20 - 2.12 (m, 3H), 2.12 - 2.07 (m, 1H), 1.97 - 1.75 (m, 4H), 1.68 - 1.57 (m, 4H), 1.41 - 1.31 (m, 6H), 1.09 - 1.04 (m, 11H), 1.01 - 0.96 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{57}H_{67}FN_{12}O_6S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０５５．５０８４；実測値１０５５．５０９９。

【０８４１】

【化４４８】

スキーム 30. 実施例 137 の合成



中間体 22　　リンカー27　　実施例 137

【０８４２】

[実施例１３７]

２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－５－（１－（４－（（２－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエトキシ）エチル）アミノ）－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ニコチンアミド。

中間体２２（１０ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）およびリンカー２７（９ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（０．５ｍＬ）中溶液に、ＮＭＭ（１０μＬ、０．０８５ｍｍｏｌ）、ＥＤＣＩ（５ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）およびＨＯＡｔ（３．５ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）を加えた。室温で１２時間撹拌した後、混合物を濃縮し、ＨＰＬＣにより精製して、表題化合物（６ｍｇ、収率３２％）を茶褐色油状物として得た。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.69 - 5.59 (m, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 2H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 4.04 - 3.97 (m, 2H), 3.92 - 3.86 (m, 3H), 3.83 - 3.76 (m, 3H), 3.68 - 3.56 (m, 3H), 3.46 - 3.34 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.34 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.29 - 2.17 (m, 4H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 1H), 1.03 (s, 9H).

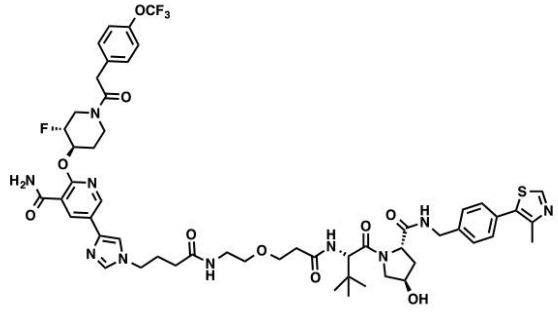
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{53}H_{63}F_4N_{10}O_{10}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１０７．４３８０；実測値１１０７．４４４９。

【０８４３】

実施例化合物１３８～１８９を実施例化合物１３７の調製手順に従って合成した。

【０８４４】

【化４４９】

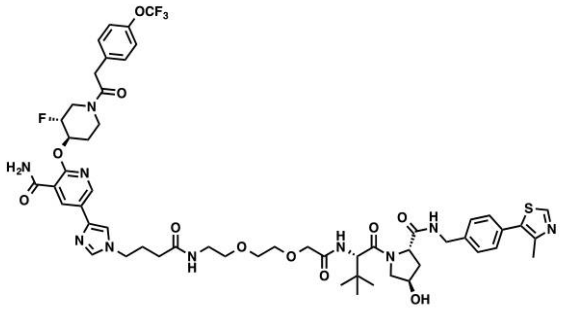


【０８４５】

[実施例１３８]

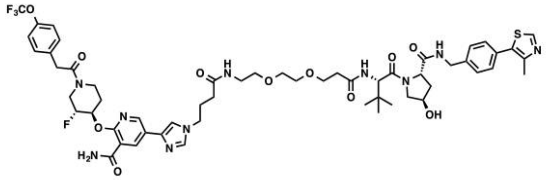
２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）

フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－５－（１－（４－（（２－（３－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）エチル）アミノ）－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ニコチンアミド。収率４０％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.03 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.71 - 8.63 (m, 1H), 8.58 (dd, J = 4.9, 2.5 Hz, 1H), 8.05 (t, J = 1.6 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 - 7.39 (m, 2H), 7.37 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.70 - 5.58 (m, 1H), 4.57 (dd, J = 9.1, 7.6 Hz, 2H), 4.52 - 4.47 (m, 2H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.18 - 3.98 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 3H), 3.83 - 3.76 (m, 3H), 3.75 - 3.68 (m, 3H), 3.64 - 3.56 (td, J = 12.1, 11.6, 4.4 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 2H), 2.46 (s, 3H), 2.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 4H), 2.09 (ddd, J = 13.3, 9.2, 4.5 Hz, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 1H), 1.03 (s, 9H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{54}H_{65}F_4N_{10}O_{10}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１２１．４５３６；実測値１１２１．４５３５。
【０８４６】
【化４５０】



【０８４７】
[実施例１３９]
２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－５－（１－（（Ｓ）－３－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボニル）－２，２－ジメチル－５，１４－ジオキソ－７，１０－ジオキサ－４，１３－ジアザヘプタデカン－１７－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ニコチンアミド。収率３３％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.43 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.68 - 5.59 (m, 1H), 4.83 - 4.78 (m, 1H), 4.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.55 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 2H), 4.39 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.16 - 4.08 (m, 1H), 4.06 - 3.98 (m, 2H), 3.88 (t, J = 5.7 Hz, 3H), 3.84 - 3.77 (m, 3H), 3.73 - 3.69 (m, 3H), 3.66 - 3.60 (m, 3H), 3.58 - 3.54 (m, 2H), 3.49 - 3.43 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 2.33 (dt, J = 14.7, 7.1 Hz, 2H), 2.29 - 2.23 (m, 2H), 2.20 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.91 - 1.77 (m, 1H), 1.04 (s, 9H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{55}H_{67}F_4N_{10}O_{11}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１５１．４６４２；実測値１１５１．４６３４。
【０８４８】

【化４５１】



【０８４９】

[実施例１４０]

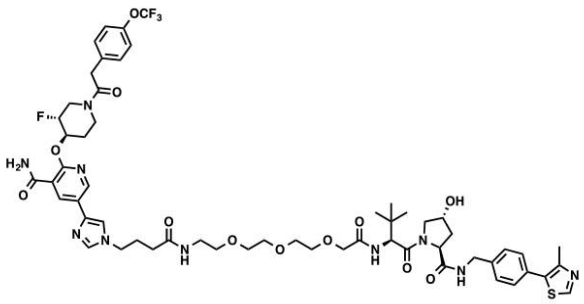
２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－５－（１－（（Ｓ）－３－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボニル）－２，２－ジメチル－５，１５－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－４，１４－ジアザオクタデカン－１８－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ニコチンアミド。収率４１％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.7, 2.6 Hz, 1H), 8.60 - 8.54 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.69 - 5.61 (m, 1H), 4.83 - 4.77 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.56 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 4.53 - 4.48 (m, 2H), 4.37 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.16 - 3.99 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 3H), 3.84 - 3.76 (m, 3H), 3.75 - 3.69 (m, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 5H), 3.53 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.50 - 2.44 (d, J = 3.8 Hz, 4H), 2.31 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.23 (p, J = 7.2 Hz, 4H), 2.08 (ddd, J = 13.3, 9.4, 4.5 Hz, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 1H), 1.03 (s, 9H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{56}H_{69}F_4N_{10}O_{11}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１６５．４７９９；実測値１１６５．４８０８。

【０８５０】

【化４５２】



【０８５１】

[実施例１４１]

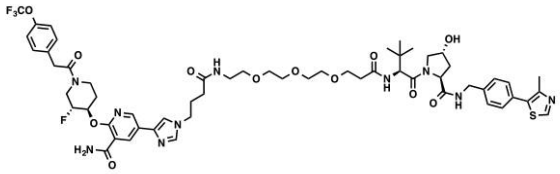
２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－５－（１－（（Ｓ）－３－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボニル）－２，２－ジメチル－５，１７－ジオキソ－７，１０，１３－トリオキサ－４，１６－ジアザイコサン－２０－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ニコチンアミド。収率３１％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.07 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.8, 2.7 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 6.0, 2.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.45 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.69 - 5.60 (s, 1H), 4.83 - 4.77 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.59 - 4.55 (m, 1H), 4.54 - 4.48 (m, 2H), 4.37 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.16 - 4.06

(m, 1H), 4.04 - 3.98 (m, 2H), 3.92 - 3.84 (m, 3H), 3.80 (dd, J = 11.1, 3.9 Hz, 3H), 3.72 - 3.64 (m, 7H), 3.62 (q, J = 5.1, 4.6 Hz, 2H), 3.55 - 3.48 (m, 2H), 3.37 - 3.32 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.29 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 2.27 - 2.18 (m, 4H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 1H), 1.04 (s, 9H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{57}H_{71}F_4N_{10}O_{12}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１９５．４９０４；実測値１１９５．４８８８。

【０８５２】

【化４５３】



【０８５３】

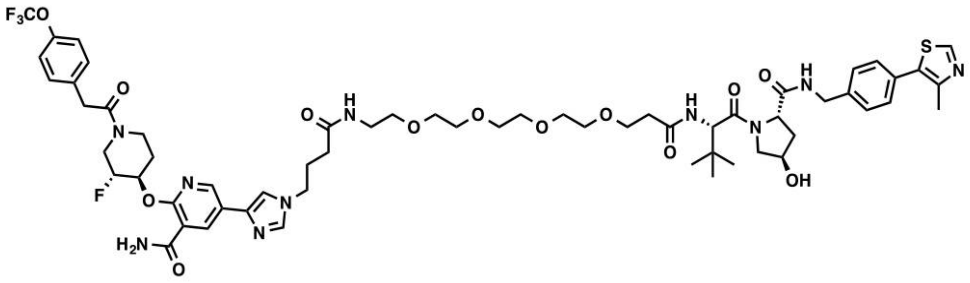
[実施例１４２]

２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－５－（１－（（Ｓ）－３－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボニル）－２，２－ジメチル－５，１８－ジオキソ－８，１１，１４－トリオキサ－４，１７－ジアザヘンイコサン－２１－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ニコチンアミド。収率３５％。

^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.89 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.66 (q, J = 4.3, 3.8 Hz, 1H), 8.60 - 8.54 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.45 (td, J = 7.9, 6.9, 3.1 Hz, 2H), 7.40 (dt, J = 6.2, 1.9 Hz, 2H), 7.36 (dd, J = 7.9, 4.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 5.64 (brs, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 2H), 4.51 - 4.46 (m, 2H), 4.40 - 4.34 (m, 1H), 4.32 - 4.27 (m, 2H), 4.19 - 3.97 (m, 1H), 3.92 - 3.82 (m, 3H), 3.81 - 3.76 (m, 3H), 3.74 - 3.66 (m, 3H), 3.65 - 3.55 (m, 9H), 3.52 (q, J = 5.1 Hz, 2H), 3.38 - 3.33 (m, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 4H), 2.30 (p, J = 5.6, 5.2 Hz, 2H), 2.27 - 2.17 (m, 4H), 2.09 (ddd, J = 13.3, 9.0, 4.5 Hz, 1H), 1.91 - 1.73 (d, J = 41.5 Hz, 1H), 1.03 (s, 9H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{58}H_{73}F_4N_{10}O_{12}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１２０９．５０６１；実測値１２０９．５０６７。

【０８５４】

【化４５４】



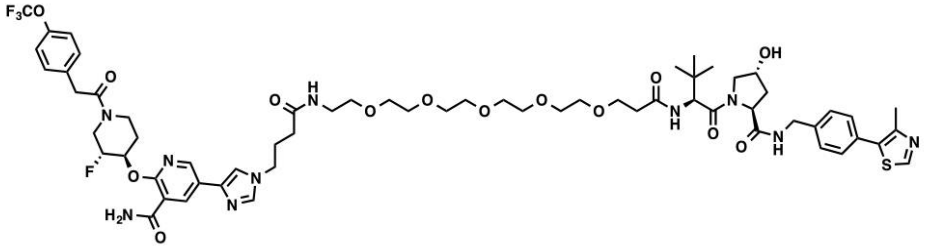
【０８５５】

[実施例１４３]

２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－５－（１－（（Ｓ）－３－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボニル）－２，２－ジメチル－５，１８－ジ

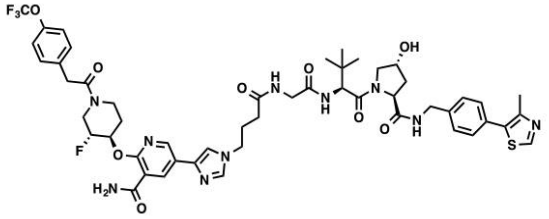
オキソ－８，１１，１４－トリオキサ－４，１７－ジアザヘンイコサン－２１－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ニコチンアミド。収率４５％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.07 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 8.67 (q, J = 3.3 Hz, 1H), 8.59 (dt, J = 6.3, 3.0 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 8.2, 3.4 Hz, 2H), 7.43 - 7.39 (m, 2H), 7.37 (dd, J = 8.5, 3.3 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.65 (brs, 1H), 4.60 - 4.53 (m, 2H), 4.52 - 4.47 (m, 2H), 4.40 - 4.29 (m, 3H), 4.17 - 3.98 (m, 1H), 3.91 - 3.85 (m, 3H), 3.83 - 3.76 (m, 3H), 3.75 - 3.66 (m, 3H), 3.64 - 3.56 (m, 14H), 3.53 (td, J = 5.4, 3.5 Hz, 3H), 2.60 - 2.51 (m, 1H), 2.49 - 2.42 (m, 4H), 2.34 - 2.29 (m, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 4H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 1H), 1.03 (s, 9H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{60}H_{77}F_4N_{10}O_{13}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１２５３．５３２３；実測値１２５３．５３１２。

【０８５６】
【化４５５】

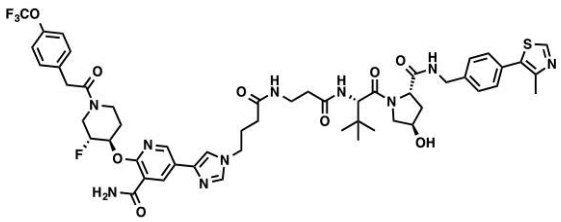


【０８５７】
[実施例１４４]
２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－５－（１－（（Ｓ）－３－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボニル）－２，２－ジメチル－５，２４－ジオキソ－８，１１，１４，１７，２０－ペンタオキサ－４，２３－ジアザヘプタコサン－２７－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ニコチンアミド。収率３４％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.07 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.60 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.70 - 5.60 (m, 1H), 4.83 - 4.77 (m, 2H), 4.65 (s, 1H), 4.57 (dd, J = 16.9, 8.6 Hz, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 1H), 4.40 - 4.30 (m, 3H), 4.17 - 4.00 (s, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 3H), 3.83 - 3.77 (m, 3H), 3.75 - 3.67 (m, 3H), 3.65 - 3.56 (m, 16H), 3.53 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.60 - 2.53 (m, 1H), 2.51 - 2.43 (m, 4H), 2.32 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.29 - 2.17 (m, 4H), 2.12 - 2.02 (m, 1H), 1.91 - 1.75 (m, 1H), 1.03 (s, 9H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{62}H_{81}F_4N_{10}O_{14}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１２９７．５５８５；実測値１２９７．５５９６。

【０８５８】
【化４５６】

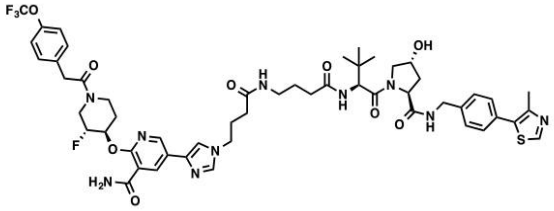


【０８５９】
[実施例１４５]
２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－５－（１－（４－（（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエチル）アミノ）－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ニコチンアミド
収率３９％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.66 (t, J = 3.4 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 4.7, 2.7 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.45 (dt, J = 8.2, 3.0 Hz, 2H), 7.41 - 7.35 (m, 4H), 7.24 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.64 (brs, 1H), 4.66 - 4.62 (m, 1H), 4.59 - 4.52 (m, 2H), 4.50 (d, J = 4.2 Hz, 2H), 4.39 - 4.32 (m, 3H), 4.20 - 3.98 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 5H), 3.83 - 3.75 (m, 3H), 3.71 - 3.54 (m, 1H), 2.52 - 2.42 (m, 3H), 2.40 - 2.34 (m, 2H), 2.32 - 2.17 (m, 4H), 2.09 (ddd, J = 13.3, 9.0, 4.4 Hz, 1H), 1.93 - 1.73 (m, 1H), 1.04 (s, 9H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{51}H_{59}F_4N_{10}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０６３．４１１８；実測値１０６３．４１２８。
【０８６０】
【化４５７】



【０８６１】
[実施例１４６]
２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－５－（１－（４－（（３－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－３－オキソプロピル）アミノ）－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ニコチンアミド。収率３７％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.41 - 7.34 (m, 4H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.69 - 5.59 (m, 1H), 4.60 (s, 1H), 4.56 - 4.54 (m, 1H), 4.52 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 1H), 4.37 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.15 - 3.99 (m, 1H), 3.94 (d, J = 11.1 Hz, 1H), 3.90 - 3.86 (m, 2H), 3.83 - 3.76 (m 3H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.48 - 3.42 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 2.60 - 2.43 (m, 5H), 2.29 - 2.25 (m, 3H), 2.24 - 2.17 (m, 4H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.03 (s, 9H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{52}H_{61}F_4N_{10}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０７７．４２７４；実測値１０７７．４２９０。
【０８６２】

【化４５８】



【０８６３】

[実施例１４７]

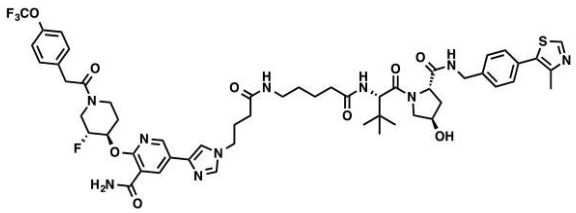
２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－５－（１－（４－（（４－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－４－オキソブチル）アミノ）－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ニコチンアミド。収率４１％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.66 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 6.0, 2.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.69 - 5.60 (m, 1H), 4.82 - 4.73 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.57 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.52 - 4.48 (m, 1H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.18 - 3.99 (m, 1H), 3.94 - 3.87 (m, 3H), 3.85 - 3.76 (m, 3H), 3.64 - 3.57 (m, 1H), 3.18 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.31 (q, J = 7.3 Hz, 3H), 2.29 - 2.19 (m, 5H), 2.09 (ddd, J = 13.4, 9.3, 4.6 Hz, 1H), 1.92 - 1.79 (m, 1H), 1.76 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.04 (s, 9H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{53}H_{63}F_4N_{10}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０９１．４４３１；実測値１０９１．４４４５。

【０８６４】

【化４５９】



【０８６５】

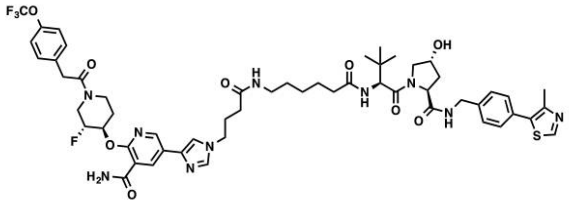
[実施例１４８]

２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－５－（１－（４－（（５－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－５－オキソペンチル）アミノ）－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ニコチンアミド

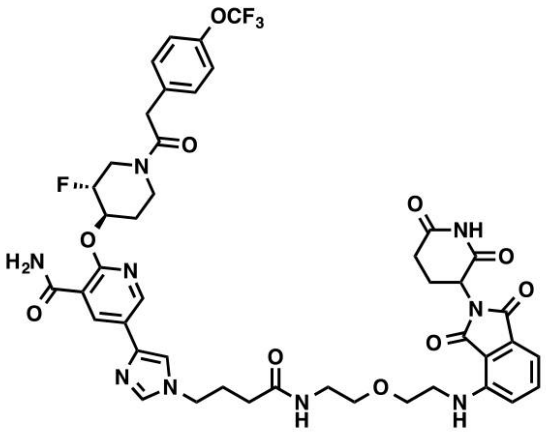
収率３３％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 5.68 - 5.61 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.56 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.55 - 4.53 (m, 1H), 4.52 - 4.48 (m, 2H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.92 - 3.86 (m, 4H), 3.83 - 3.76 (m, 3H), 3

.66 - 3.57 (m, 1H), 3.21 - 3.09 (m, 3H), 2.48 - 2.45 (m, 5H), 2.32 - 2.27 (m, 4H), 2.26 - 2.19 (m, 3H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.64 - 1.57 (m, 1H), 1.53 - 1.46 (m, 1H), 1.03 (s, 9H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{54}H_{65}F_4N_{10}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１０５．４５８７；実測値１１０５．４６３８。
【０８６６】
【化４６０】



【０８６７】
[実施例１４９]
２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－５－（１－（４－（（６－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－６－オキソヘキシル）アミノ）－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ニコチンアミド。収率３９％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.03 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.58 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 5.69 - 5.60 (m, 1H), 4.64 - 4.62 (m, 1H), 4.59 - 4.53 (m, 1H), 4.52 - 4.48 (m, 1H), 4.39 - 4.33 (m, 1H), 4.32 - 4.26 (m, 3H), 3.92 - 3.87 (m, 4H), 3.83 - 3.77 (m, 3H), 3.66 - 3.62 (m, 1H), 3.43 - 3.41 (m, 1H), 3.21 - 3.18 (m, 1H), 3.14 (t, J = 7.1 Hz, 3H), 2.48- 2.45 (m, 4H), 2.29 (d, J = 7.0 Hz, 4H), 2.25 - 2.19 (m, 4H), 2.11 - 2.06 (m, 1H), 1.62 - 1.57 (m, 1H), 1.51 - 1.47 (m, 1H), 1.36 - 1.30 (m, 2H), 1.03 (s, 9H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{55}H_{67}F_4N_{10}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１１９．４７４４；実測値１１１９．４８３８。
【０８６８】
【化４６１】



【０８６９】
[実施例１５０]
５－（１－（４－（（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）

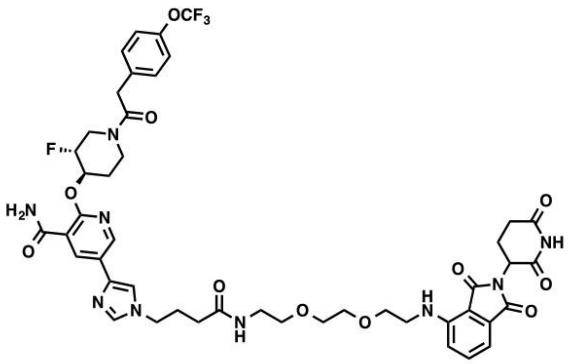
－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エチル）アミノ）－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチンアミド。収率３３％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.81 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.38 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.99 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.67 - 5.57 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.89 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.84 - 3.77 (m, 2H), 3.72 (t, J = 5.2 Hz, 3H), ,3.61 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 3.50 - 3.46 (m, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 2H), 2.89 - 2.81 (m, 1H), 2.76 - 2.70 (m, 1H), 2.68 - 2.64 (m, 1H), 2.29 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.22 - 2.17 (m, 2H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.92 - 1.84 (m, 1H), 1.83 - 1.75 (m, 1H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{44}H_{46}F_4N_9O_{10}^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９３６．３２９８；実測値９３６．３２９２。

【０８７０】

【化４６２】



【０８７１】

[実施例１５１]

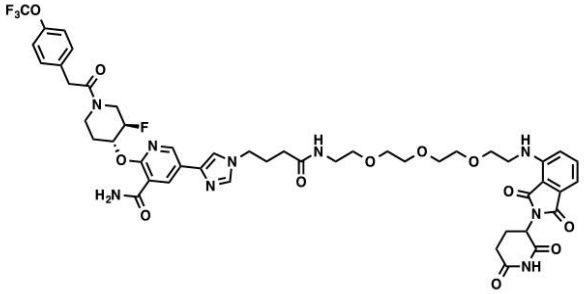
５－（１－（４－（（２－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）エチル）アミノ）－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチンアミド。収率３７％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.59 (dd, J = 5.1, 2.6 Hz, 1H), 8.52 (dd, J = 6.0, 2.6 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.54 - 7.45 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.06 - 6.88 (m, 1H), 5.68 - 5.57 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 4.19 - 3.99 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.72 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.69 (dd, J = 6.3, 2.7 Hz, 2H), 3.66 (dd, J = 6.2, 2.8 Hz, 2H), 3.63 - 3.58 (m, 1H), 3.57 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.45 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.35 (td, J = 5.2, 2.3 Hz, 2H), 2.85 (ddd, J = 18.7, 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.74 (dt, J = 17.4, 3.2 Hz, 1H), 2.67 (qd, J = 13.2, 4.6 Hz, 1H), 2.31 - 2.18 (m, 5H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 1H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{46}H_{50}F_4N_9O_{11}^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９８０．３５６０；実測値９８０．３６４１。

【０８７２】

【化４６３】



【０８７３】

[実施例１５２]

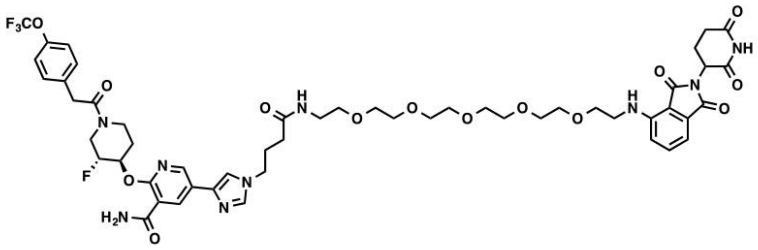
５－（１－（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－１３－オキソ－３，６，９－トリオキサ－１２－アザヘキサデカン－１６－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチンアミド。収率３６％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 5.6, 2.6 Hz, 1H), 8.55 - 8.50 (m, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.59 - 7.44 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.12 - 6.87 (m, 2H), 5.67 - 5.57 (m, 1H), 5.05 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.83 - 4.78 (m, 1H), 4.27 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 4.19 - 4.00 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.73 - 3.65 (m, 10H), 3.63 - 3.58 (m, 2H), 3.52 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.45 - 3.40 (m, 2H), 2.87 (ddd, J = 18.8, 14.0, 5.4 Hz, 1H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.61 (m, 1H), 2.30 - 2.26 (m, 2H), 2.25 - 2.19 (m, 3H), 2.14 - 2.07 (m, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 1H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{48}H_{54}F_4N_9O_{12}^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０２４．３８２３；実測値１０２４．３８４５。

【０８７４】

【化４６４】



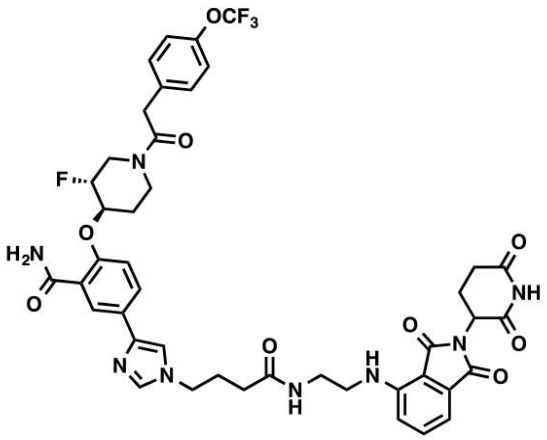
【０８７５】

[実施例１５３]

５－（１－（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－１９－オキソ－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサ－１８－アザドコサン－２２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチンアミド。収率３４％。

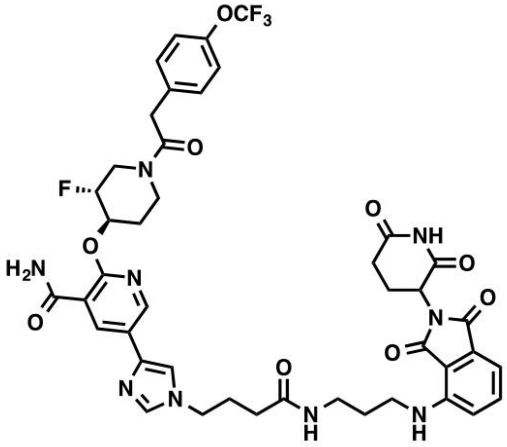
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 4.0, 2.5 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 4.9, 2.6 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.68 - 5.57 (m, 1H), 5.03 (dd, J = 12.8, 5.4 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 4.20 - 3.98 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 2H), 3.83 - 3.75 (m, 2H), 3.71 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.67 - 3.64 (m, 4H), 3.63 - 3.59 (m, 5H), 3.58 - 3.55 (m, 6H)

, 3.53 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.46 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.34 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 2.85 (ddd, J = 17.7, 14.0, 5.3 Hz, 1H), 2.77 - 2.71 (m, 1H), 2.70 - 2.62 (m, 1H), 2.29 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.23 (t, J = 6.6 Hz, 3H), 2.10 (ddt, J = 13.1, 5.5, 2.7 Hz, 1H), 1.95 - 1.84 (m, 1H), 1.83 - 1.74 (m, 1H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{52}H_{62}F_4N_9O_{14}^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１１２．４３４７；実測値１１１２．４８１６。
【０８７６】
【化４６５】



【０８７７】
[実施例１５４]
５－（１－（４－（（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エチル）アミノ）－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ベンズアミド。収率４０％。
^{1}H NMR (500 MHz, CD_3OD) δ 8.85 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.59 - 7.50 (m, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.69 - 5.58 (m, 1H), 5.01 (dd, J = 12.4, 5.4 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.16 - 3.98 (m, 1H), 3.94 - 3.85 (m, 3H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 3.65 - 3.57 (m, 1H), 3.48 - 3.43 (m, 4H), 2.81 (ddd, J = 18.0, 14.2, 5.4 Hz, 1H), 2.73 - 2.70 (m, 1H), 2.68 - 2.61 (m, 1H), 2.29 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.21 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 2.04 (m, 1H), 1.93 - 1.74 (m, 1H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{42}H_{42}F_4N_9O_9^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８９２．３０３６；実測値８９２．３０６６。
【０８７８】

【化４６６】



【０８７９】

[実施例１５５]

５－（１－（４－（（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）プロピル）アミノ）－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチンアミド

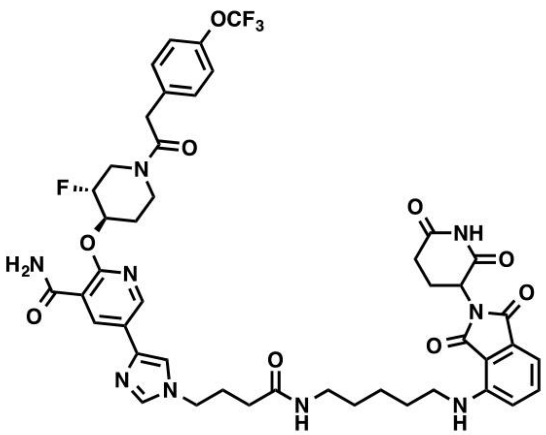
収率３３％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 8.75 - 8.62 (m, 1H), 8.60 - 8.52 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.07 - 6.96 (m, 2H), 5.68 - 5.57 (m, 1H), 5.05 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.16 - 3.99 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 3H), 3.82 - 3.72 (m, 2H), 3.63 - 3.57 (m, 1H), 3.37 - 3.34 (m, 2H), 2.85 (ddd, J = 18.1, 13.9, 5.3 Hz, 1H), 2.79 - 2.63 (m, 2H), 2.32 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.22 (q, J = 7.2 Hz, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.95 - 1.85 (m, 1H), 1.82 (t, J = 6.5 Hz, 3H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{43}H_{44}F_4N_9O_9^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９０６．３１９３；実測値９０６．３１９７。

【０８８０】

【化４６７】



【０８８１】

[実施例１５７]

５－（１－（４－（（５－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，

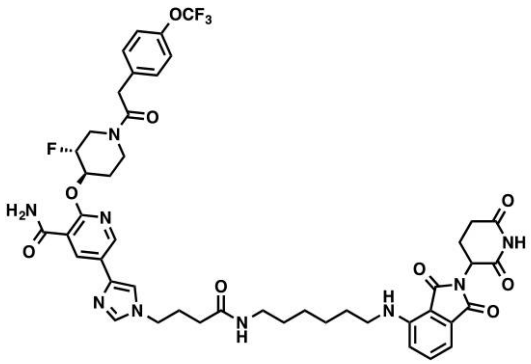
３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ペンチル）アミノ）－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチンアミド。収率３７％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 4.4, 2.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 6.5, 2.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.61 - 7.48 (m, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.69 - 5.60 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.28 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.17 - 3.98 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 3H), 3.83 - 3.70 (m, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.18 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.93 - 2.79 (m, 1H), 2.76 - 2.71 (m, 1H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.29 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.22 (q, J = 6.9 Hz, 3H), 2.13 - 2.04 (m, 1H), 1.92 - 1.75 (m, 1H), 1.69 - 1.63 (m, 2H), 1.57 - 1.51 (m, 2H), 1.47 - 1.40 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{45}H_{48}F_4N_9O_9^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９３４．３５０６；実測値９３４．３５２１。

【０８８２】

【化４６８】



【０８８３】

[実施例１５８]

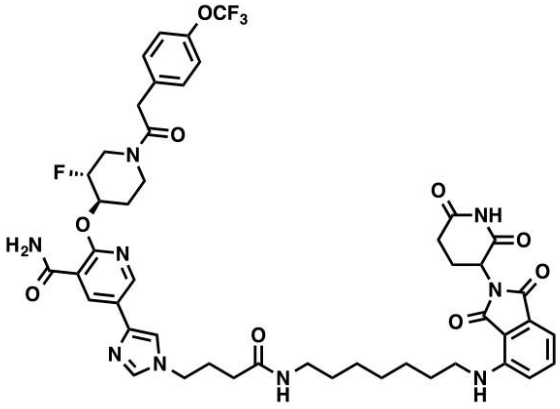
５－（１－（４－（（６－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ヘキシル）アミノ）－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチンアミド。収率３６％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.98 (s, 1H), 8.65 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.58 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 5.69 - 5.60 (m, 1H), 5.05 (dd, J = 12.9, 5.4 Hz, 1H), 4.82 -4.78 (m, 1H), 4.30 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.17 - 3.98 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 3H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.15 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.93 - 2.81 (m, 1H), 2.79 - 2.64 (m, 2H), 2.29 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.25 - 2.17 (m, 3H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 1.92 - 1.76 (m, 1H), 1.65 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 1.50 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 1.46 - 1.40 (m, 2H), 1.39 - 1.35 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{46}H_{50}F_4N_9O_9^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９４８．３６６２；実測値９４８．３６９５。

【０８８４】

【化４６９】



【０８８５】

[実施例１５９]

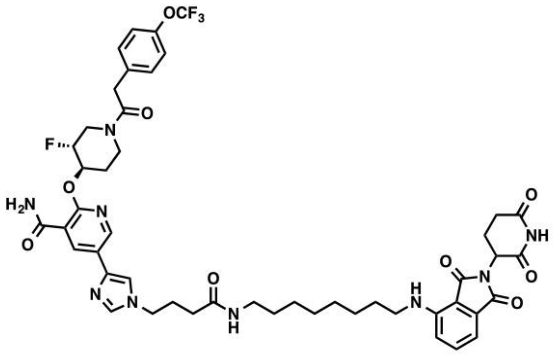
５－（１－（４－（（７－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ヘプチル）アミノ）－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチンアミド。収率３４％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.00 (s, 1H), 8.65 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.60 - 8.53 (m, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.54 (dd, J = 8.6, 7.1 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.03 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 5.69 - 5.60 (m, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.18 - 3.95 (m, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 3H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 3.62 - 3.55 (m, 1H), 3.13 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 2.29 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.23 (q, J = 7.1 Hz, 3H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.95 - 1.75 (m, 1H), 1.69 - 1.58 (m, 2H), 1.50 - 1.45 (m, 2H), 1.44 - 1.39 (m, 2H), 1.38 - 1.28 (s, 5H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{47}H_{52}F_4N_9O_9^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９６２．３８１９；実測値９６２．３８６３。

【０８８６】

【化４７０】

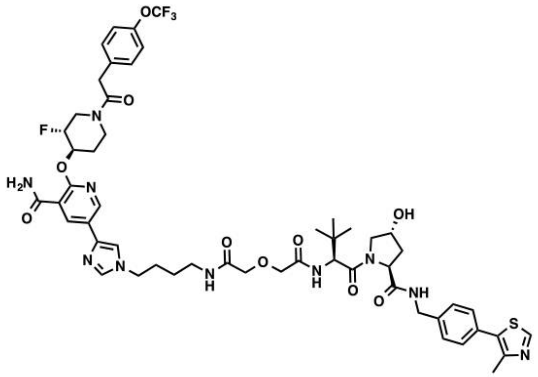


【０８８７】

[実施例１６０]

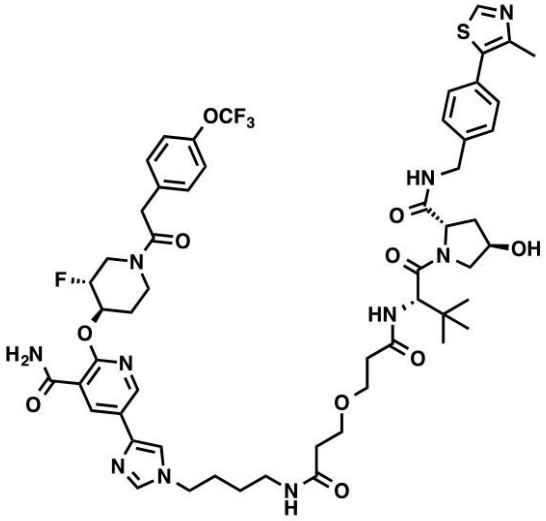
５－（１－（４－（（８－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）オクチル）アミノ）－４－オキソブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オ

キシ）ニコチンアミド。収率３８％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 6.2, 2.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.53 (dd, J = 9.1, 6.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.02 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 5.71 - 5.60 (m, 1H), 5.08 - 4.97 (m, 2H), 4.31 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 4.17 - 3.99 (m, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 3H), 3.83 - 3.74 (m, 2H), 3.62 - 3.49 (m, 1H), 3.13 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.90 - 2.80 (m, 1H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 2.35 - 2.27 (m, 2H), 2.26 - 2.18 (m, 3H), 2.13 - 2.08 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 1H), 1.68 - 1.61 (m, 3H), 1.52 - 1.38 (m, 4H), 1.37 - 1.31 (m, 5H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{48}H_{54}F_4N_9O_9^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９７６．３９７５；実測値９７６．４１３５。
【０８８８】
【化４７１】



【０８８９】
[実施例１６１]
２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－５－（１－（４－（２－（２－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－２－オキソエトキシ）アセトアミド）ブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ニコチンアミド。収率３５％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.09 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.66 (dd, J = 4.8, 2.5 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 6.1, 2.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.64 (brs, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.71 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.61 - 4.55 (m, 1H), 4.54 - 4.47 (m, 2H), 4.38 - 4.34 (m, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 2H), 4.16 - 4.11 (m, 3H), 4.10 - 4.05 (m, 2H), 3.93 - 3.85 (m, 3H), 3.84 - 3.75 (m, 3H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.36 - 3.31 (m, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.31 - 2.16 (m, 2H), 2.12 - 2.05 (m, 1H), 2.02 - 1.93 (m, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.62 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 1.04 (s, 9H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{53}H_{63}F_4N_{10}O_{10}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１０７．４３８０；実測値１１０７．４３８９。
【０８９０】

【化４７２】



【０８９１】

[実施例１６２]

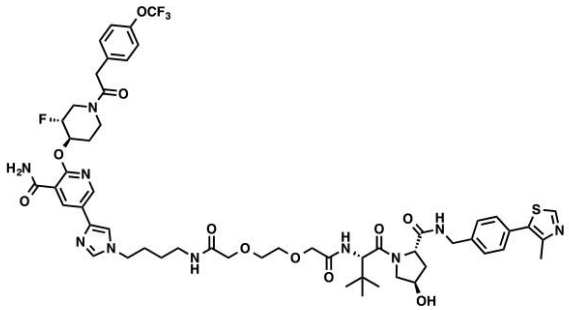
２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－５－（１－（４－（３－（３－（（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アミノ）－３－オキソプロポキシ）プロパンアミド）ブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ニコチンアミド。収率３１％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.07 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.66 (dd, J = 4.7, 2.6 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 6.0, 2.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.69 - 5.61 (m, 1H), 4.84 - 4.75 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.60 - 4.54 (m, 1H), 4.54 - 4.48 (m, 2H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.22 - 3.94 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 3H), 3.83 - 3.75 (m, 3H), 3.74 - 3.64 (ddq, J = 18.5, 10.1, 4.9, 4.4 Hz, 5H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.28 - 3.20 (h, J = 6.7 Hz, 2H), 2.57 - 2.49 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.45 - 2.41 (m, 2H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.11 - 2.05 (m, 1H), 1.94 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.57 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.03 (s, 9H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{55}H_{67}F_4N_{10}O_{10}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１３５．４６９３；実測値１１３５．４７３０。

【０８９２】

【化４７３】



【０８９３】

[実施例１６３]

２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）

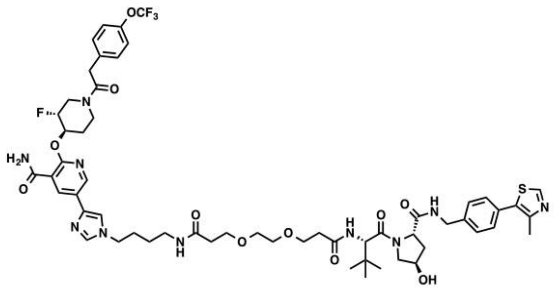
フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－５－（１－（（Ｓ）－３－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボニル）－２，２－ジメチル－５，１２－ジオキソ－７，１０－ジオキサ－４，１３－ジアザヘプタデカン－１７－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ニコチンアミド。収率３９％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 4.8, 2.7 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 5.9, 2.6 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.45 - 7.39 (m, 4H), 7.38 - 7.36 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.68 - 5.59 (m, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.73 - 4.66 (m, 1H), 4.57 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.45 - 4.38 (m, 2H), 4.34 - 4.27 (m, 2H), 4.15 - 4.07 (m, 2H), 4.07 - 3.97 (m, 4H), 3.93 - 3.83 (m, 3H), 3.82 - 3.77 (m, 3H), 3.76 - 3.69 (m, 5H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.26 (dd, J = 13.2, 7.6 Hz, 1H), 2.22 - 2.12 (m, 1H), 2.08 (ddd, J = 13.4, 9.4, 4.3 Hz, 1H), 2.00 - 1.91 (m, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 2H), 1.02 (s, 9H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{55}H_{67}F_4N_{10}O_{11}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１５１．４６４２；実測値１１５１．４６４５。

【０８９４】

【化４７４】



【０８９５】

[実施例１６４]

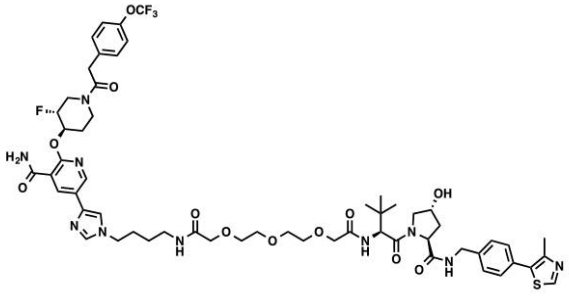
２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－５－（１－（（Ｓ）－３－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボニル）－２，２－ジメチル－５，１４－ジオキソ－８，１１－ジオキサ－４，１５－ジアザノナデカン－１９－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ニコチンアミド。収率３８％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.07 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.7, 2.6 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 6.1, 2.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 - 7.35 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.69 - 5.60 (m, 1H), 4.83 - 4.77 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.60 - 4.52 (m, 1H), 4.52 - 4.47 (m, 2H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.15 - 3.99 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 3H), 3.80 (dd, J = 11.0, 4.0 Hz, 3H), 3.75 - 3.64 (m, 5H), 3.61 - 3.51 (m, 5H), 3.26 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.57 - 2.51 (m, 1H), 2.47 (s, 4H), 2.44 - 2.39 (m, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.08 (ddd, J = 13.4, 9.3, 4.4 Hz, 1H), 1.97 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.84 (d, J = 49.2 Hz, 1H), 1.57 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 1.03 (s, 9H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{57}H_{71}F_4N_{10}O_{11}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１７９．４９５５；実測値１１７９．５０６６。

【０８９６】

【化４７５】



【０８９７】

[実施例１６５]

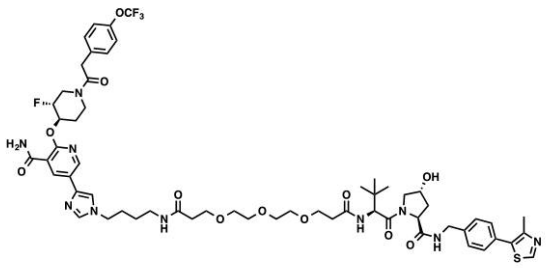
２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－５－（１－（（Ｓ）－３－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボニル）－２，２－ジメチル－５，１５－ジオキソ－７，１０，１３－トリオキサ－４，１６－ジアザイコサン－２０－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ニコチンアミド。収率３０％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.07 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.66 (dd, J = 4.7, 2.6 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 6.1, 2.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.64 (brs, 1H), 4.82 - 4.73 (m, 1H), 4.70 (s, 1H), 4.60 - 4.54 (m, 2H), 4.53 - 4.47 (m, 2H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.33 - 4.27 (m, 2H), 4.11 - 3.98 (m, 3H), 3.98 - 3.91 (m, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 3H), 3.83 - 3.76 (m, 3H), 3.75 - 3.65 (m, 9H), 3.30 - 3.28 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.29 - 2.17 (m, 2H), 2.09 (ddd, J = 13.4, 9.4, 4.4 Hz, 1H), 1.95 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 1H), 1.58 (p, J = 7.2 Hz, 2H), 1.03 (s, 9H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{57}H_{71}F_4N_{10}O_{12}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１９５．４９０４；実測値１１９５．５０１０。

【０８９８】

【化４７６】



【０８９９】

[実施例１６６]

２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－５－（１－（（Ｓ）－３－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－カルボニル）－２，２－ジメチル－５，１７－ジオキソ－８，１１，１４－トリオキサ－４，１８－ジアザドコサン－２２－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）ニコチンアミド。収率３０％。

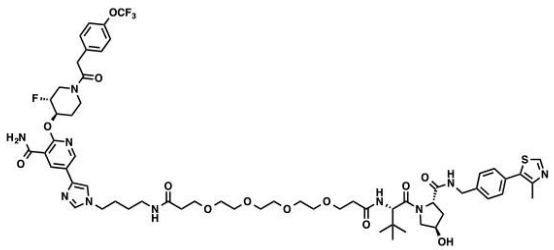
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.7, 2.5 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 6.0, 2.6 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2

H), 5.65 (brs, 1H), 4.85 - 4.76 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.60 - 4.54 (m, 1H), 4.52 - 4.47 (m, 1H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.15 - 3.99 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 3H), 3.80 (dd, J = 11.0, 4.0 Hz, 2H), 3.70 (dt, J = 13.7, 6.0 Hz, 4H), 3.63 - 3.51 (m, 8H), 3.35 (s, 4H), 3.27 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.56 (ddd, J = 15.0, 7.3, 5.3 Hz, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.08 (ddd, J = 13.3, 9.3, 4.5 Hz, 1H), 1.97 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.57 (p, J = 7.0 Hz, 2H), 1.03 (s, 9H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{59}H_{75}F_4N_{10}O_{12}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１２２３．５２１７；実測値１２２３．５２６３。

【０９００】

【化４７７】



【０９０１】

[実施例１６７]

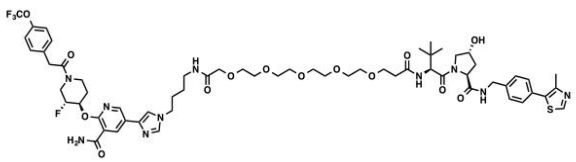
Ｎ^1－（４－（４－（５－カルバモイル－６－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ブチル）－Ｎ^{16}－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－４，７，１０，１３－テトラオキサヘキサデカンジアミド。収率３１％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.6, 2.5 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 6.2, 2.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.27 - 7.20 (m, 2H), 5.75 - 5.58 (m, 1H), 4.84 - 4.75 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.60 - 4.54 (m, 1H), 4.53 - 4.47 (m, 1H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.17 - 3.97 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 3H), 3.80 (dd, J = 11.0, 3.9 Hz, 2H), 3.75 - 3.66 (m, 5H), 3.65 - 3.52 (m, 13H), 3.35 (s, 2H), 3.27 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.59 - 2.52 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.32 - 2.18 (m, 2H), 2.08 (ddd, J = 13.3, 9.2, 4.4 Hz, 1H), 1.97 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.58 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.03 (s, 9H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{61}H_{79}F_4N_{10}O_{13}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１２６７．５４７９；実測値１２６７．５４８４。

【０９０２】

【化４７８】



【０９０３】

[実施例１６８]

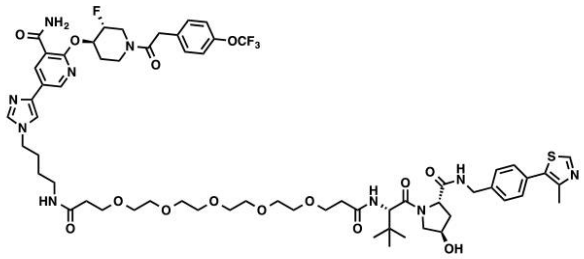
Ｎ^{1}－（４－（４－（５－カルバモイル－６－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ブチル）－Ｎ^{18}－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサオクタデカンジアミド。収率３１％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.7, 2.6 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 5.8, 2.6 Hz, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 3H), 7.44 - 7.40 (m, 4H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 4H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 5.69 - 5.61 (m, 1H), 4.84 - 4.76 (m, 1H), 4.69 (s, 1H), 4.59 - 4.56 (m, 1H), 4.55 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.53 - 4.48 (m, 2H), 4.36 (d, J = 15.6 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.09 - 4.00 (m, 3H), 3.97 (s, 2H), 3.91 - 3.84 (m, 3H), 3.83 - 3.76 (m, 3H), 3.71 - 3.67 (m, 5H), 3.66 - 3.62 (m, 10H), 3.61 - 3.57 (m, 5H), 2.48 (s, 3H), 2.36 - 2.16 (m, 2H), 2.08 (ddd, J = 13.2, 9.3, 4.3 Hz, 1H), 1.97 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.61 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.04 (s, 9H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{62}H_{81}F_4N_{10}O_{14}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１２９７．５５８５；実測値１２９７．５５８６。

【０９０４】

【化４７９】



【０９０５】

[実施例１６９]

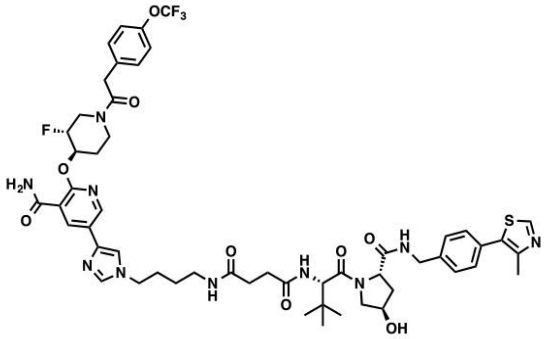
Ｎ^{1}－（４－（４－（５－カルバモイル－６－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ブチル）－Ｎ^{19}－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）－４，７，１０，１３，１６－ペンタオキサノナデカンジアミド。収率３３％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.08 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.68 (dd, J = 4.5, 2.5 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 6.3, 2.6 Hz, 1H), 8.11 (t, J = 1.8 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 8.6, 1.9 Hz, 2H), 7.28 - 7.15 (m, 2H), 5.70 - 5.61 (m, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.60 - 4.54 (m, 1H), 4.53 - 4.48 (m, 1H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.18 - 3.97 (m, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 3H), 3.80 (dd, J = 11.0, 3.8 Hz, 3H), 3.74 - 3.66 (m, 5H), 3.61 - 3.58 (m, 8H), 3.57 - 3.54 (m, 9H), 3.28 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.56 (ddd, J = 14.9, 7.4, 5.1 Hz, 1H), 2.47 (s, 4H), 2.42 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.29 - 2.18 (m, 2H), 2.08 (ddd, J = 13.3, 9.2, 4.5 Hz, 1H), 1.98 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.58 (p, J = 6.9 Hz, 2H), 1.03 (s, 9H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{63}H_{83}F_4N_{10}O_{14}S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１３１１．５７４２；実測値１３１１．５７００。

【０９０６】

【化４８０】



【０９０７】

[実施例１７０]

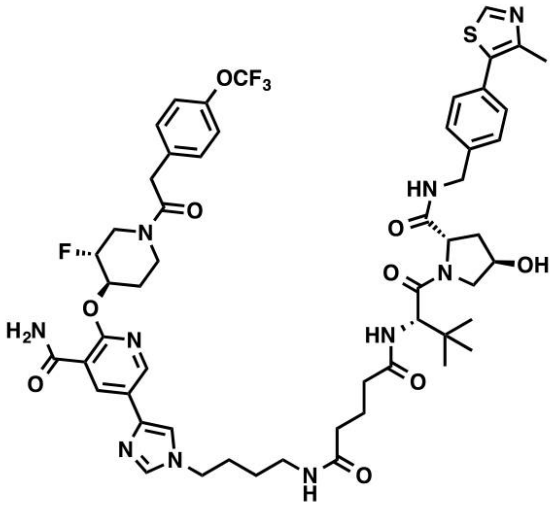
Ｎ^{1}－（４－（４－（５－カルバモイル－６－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ブチル）－Ｎ^{4}－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）スクシンアミド。収率３７％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.07 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.7, 2.6 Hz, 1H), 8.59 (dd, J = 6.3, 2.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 - 7.35 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.69 - 5.60 (m, 1H), 4.82 - 4.72 (m, 1H), 4.59 (s, 1H), 4.57 - 4.53 (m, 1H), 4.52 - 4.46 (m, 1H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.21 - 3.96 (m, 1H), 3.94 - 3.83 (m, 4H), 3.82 - 3.74 (m, 3H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.24 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.66 - 2.59 (m, 1H), 2.56 - 2.50 (m, 1H), 2.49 - 2.45 (m, 5H), 2.31 - 2.17 (m, 2H), 2.07 (ddd, J = 13.3, 9.2, 4.4 Hz, 1H), 1.96 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.90 - 1.74 (m, 1H), 1.56 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.01 (s, 9H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{53}H_{63}F_4N_{10}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$計算値、１０９１．４４３１；実測値１０９１．４４３７。

【０９０８】

【化４８１】



【０９０９】

[実施例１７１]

Ｎ^{1}－（４－（４－（５－カルバモイル－６－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１

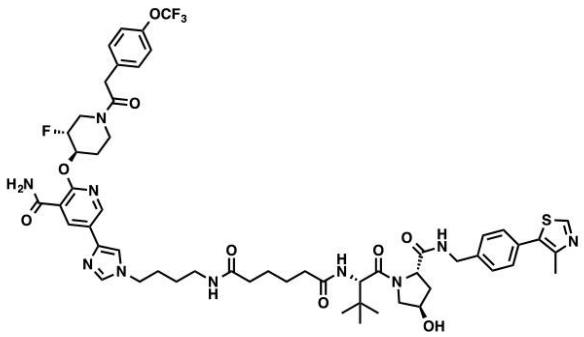
－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ブチル）－Ｎ^{5}－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）グルタルアミド。収率３５％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.09 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.7, 2.6 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 6.2, 2.6 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.69 - 5.60 (m, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.61 (s, 1H), 4.59 - 4.55 (m, 1H), 4.55 - 4.52 (m, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 1H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.16 - 3.97 (m, 1H), 3.92 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 3.90 - 3.87 (d, J = 9.3 Hz, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.65 - 3.55 (m, 1H), 3.24 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.38 - 2.25 (m, 3H), 2.25 - 2.18 (m, 3H), 2.16 (s, 2H), 2.08 (ddd, J = 13.3, 9.2, 4.4 Hz, 1H), 1.99 - 1.92 (m, 2H), 1.91 - 1.85 (m, 2H), 1.57 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.03 (s, 9H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{54}H_{65}F_4N_{10}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$計算値、１１０５．４５８７；実測値１１０５．４６１９。

【０９１０】

【化４８２】



【０９１１】

[実施例１７２]

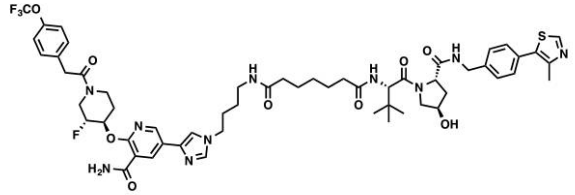
Ｎ^{1}－（４－（４－（５－カルバモイル－６－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ブチル）－Ｎ^{6}－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）アジポアミド。収率３９％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.6, 2.5 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 6.2, 2.6 Hz, 1H), 8.10 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.38 - 7.35 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.69 - 5.60 (m, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.60 - 4.54 (m, 1H), 4.53 (d, J = 15.8 Hz, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 1H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.19 - 3.96 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 3H), 3.80 (dd, J = 11.1, 4.1 Hz, 3H), 3.64 - 3.54 (m, 1H), 3.24 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.37 - 2.24 (m, 3H), 2.23 - 2.18 (m, 3H), 2.08 (ddd, J = 13.3, 9.1, 4.4 Hz, 1H), 1.96 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.67 - 1.59 (m, 4H), 1.56 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 1.03 (s, 9H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{55}H_{67}F_4N_{10}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$計算値、１１１９．４７４４；実測値１１１９．４７２３。

【０９１２】

【化４８３】



【０９１３】

[実施例１７３]

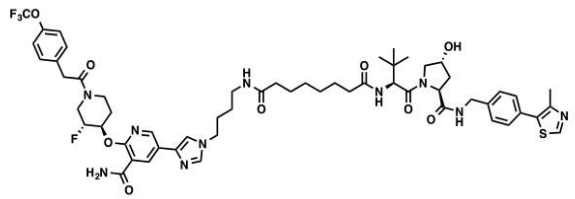
Ｎ^{1}－（４－（４－（５－カルバモイル－６－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ブチル）－Ｎ^{7}－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）ヘプタンジアミド。収率３０％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.10 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.7, 2.6 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 6.3, 2.6 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.29 - 7.16 (m, 2H), 5.69 - 5.60 (m, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.59 - 4.56 (m, 1H), 4.53 (d, J = 16.2 Hz, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 1H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 4.17 - 3.97 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 3H), 3.80 (dd, J = 11.0, 4.0 Hz, 3H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.23 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.48 (s, 3H), 2.33 - 2.25 (m, 1H), 2.26 - 2.20 (m, 3H), 2.18 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.08 (ddd, J = 13.4, 9.2, 4.5 Hz, 1H), 1.96 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.66 - 1.53 (m, 6H), 1.33 (p, J = 7.7 Hz, 2H), 1.03 (s, 9H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{56}H_{69}F_4N_{10}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$計算値、１１３３．４９００；実測値１１３３．４８８９。

【０９１４】

【化４８４】



【０９１５】

[実施例１７４]

Ｎ^{1}－（４－（４－（５－カルバモイル－６－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ブチル）－Ｎ^{8}－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）オクタンジアミド。収率３８％。

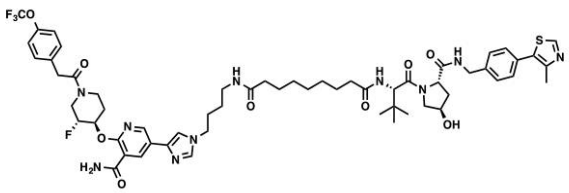
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 6.2, 2.6 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.38 - 7.34 (m, 2H), 7.29 - 7.20 (m, 2H), 5.78 - 5.57 (m, 1H), 4.83 - 4.76 (d, J = 17.3 Hz, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.60 - 4.55 (m, 1H), 4.53 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 1H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1

H), 4.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.19 - 3.95 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 3H), 3.80 (dd, J = 11.0, 4.0 Hz, 3H), 3.66 - 3.55 (m, 1H), 3.24 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.31 - 2.27 (m, 1H), 2.26 - 2.19 (m, 3H), 2.17 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.08 (ddd, J = 13.2, 9.2, 4.5 Hz, 1H), 1.95 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 6H), 1.43 - 1.23 (m, 4H), 1.03 (s, 9H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{57}H_{71}F_4N_{10}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１４７．５０５７；実測値１１４７．５１６１。

【０９１６】

【化４８５】



【０９１７】

[実施例１７５]

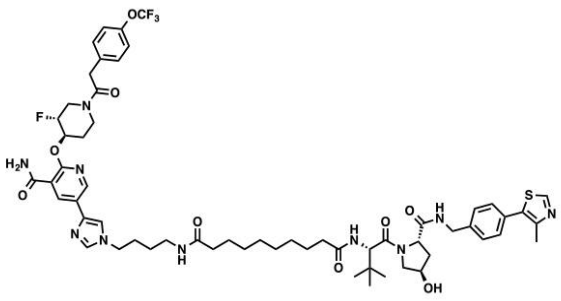
Ｎ^1－（４－（４－（５－カルバモイル－６－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ブチル）－Ｎ^9－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）ノナンジアミド。収率３７％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.12 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.69 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 8.60 (dd, J = 6.3, 2.6 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.40 - 7.35 (m, 2H), 7.26 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.71 - 5.62 (m, 1H), 4.85 - 4.77 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.61 - 4.57 (m, 1H), 4.55 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.52 - 4.50 (m, 1H), 4.38 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.34 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.20 - 4.00 (m, 1H), 3.96 - 3.85 (m, 3H), 3.82 (dd, J = 11.0, 4.0 Hz, 2H), 3.66 - 3.58 (m, 1H), 3.25 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.50 (s, 3H), 2.30 (dq, J = 15.3, 7.6 Hz, 2H), 2.24 (dd, J = 13.6, 7.4 Hz, 2H), 2.20 - 2.16 (m, 4H), 2.10 (ddd, J = 13.3, 9.2, 4.5 Hz, 1H), 1.97 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.93 - 1.78 (m, 1H), 1.67 - 1.51 (m, 6H), 1.38 - 1.26 (m, 5H), 1.05 (s, 9H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{58}H_{73}F_4N_{10}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１６１．５２１３；実測値１１６１．５３０３。

【０９１８】

【化４８６】



【０９１９】

[実施例１７６]

Ｎ^1－（４－（４－（５－カルバモイル－６－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）

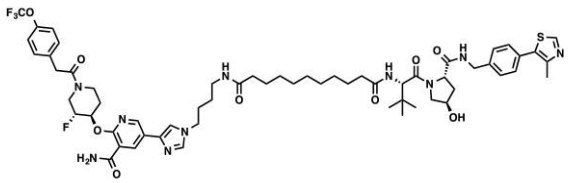
オキシ）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ブチル）－Ｎ^{10}－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）デカンジアミド。収率３０％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.07 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 6.2, 2.6 Hz, 1H), 8.09 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.69 - 5.60 (m, 1H), 4.83 - 4.76 (m, 1H), 4.64 (s, 1H), 4.59 - 4.55 (m, 1H), 4.55 - 4.52 (s, 1H), 4.51 - 4.48 (m, 1H), 4.36 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.32 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.21 - 3.96 (m, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 3H), 3.80 (dd, J = 11.0, 4.1 Hz, 3H), 3.68 - 3.56 (m, 1H), 3.24 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.28 (dq, J = 15.6, 7.8 Hz, 2H), 2.22 (dd, J = 13.4, 7.1 Hz, 2H), 2.17 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.08 (ddd, J = 13.3, 9.1, 4.5 Hz, 1H), 1.96 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 6H), 1.34 - 1.25 (m, 8H), 1.03 (s, 9H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{59}H_{75}F_4N_{10}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１７５．５３７０；実測値１１７５．５４５３。

【０９２０】

【化４８７】



【０９２１】

[実施例１７７]

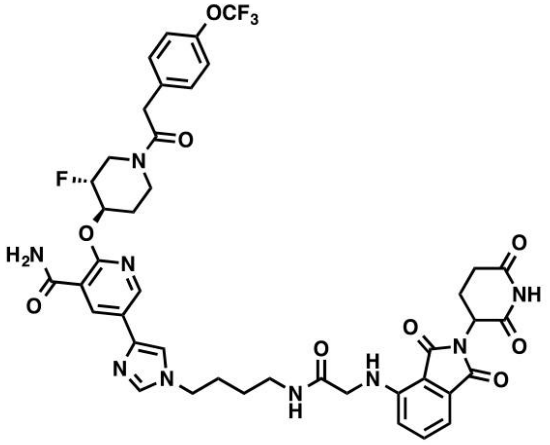
Ｎ^1－（４－（４－（５－カルバモイル－６－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ピリジン－３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）ブチル）－Ｎ^{11}－（（Ｓ）－１－（（２Ｓ，４Ｒ）－４－ヒドロキシ－２－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－１－イル）－３，３－ジメチル－１－オキソブタン－２－イル）ウンデカンジアミド。収率３１％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.02 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.67 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 8.58 (dd, J = 6.3, 2.6 Hz, 1H), 8.07 (t, J = 1.9 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.39 - 7.34 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 5.69 - 5.60 (m, 1H), 4.83 - 4.75 (m, 1H), 4.63 (s, 1H), 4.60 - 4.55 (m, 1H), 4.54 - 4.51 (m, 1H), 4.51 - 4.47 (m, 1H), 4.35 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.16 - 3.99 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 3H), 3.83 - 3.76 (m, 3H), 3.65 - 3.56 (m, 1H), 3.24 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.47 (s, 3H), 2.28 (td, J = 15.3, 14.9, 7.7 Hz, 2H), 2.23 - 2.19 (m, 2H), 2.17 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.08 (ddd, J = 13.3, 9.1, 4.5 Hz, 1H), 1.95 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.91 - 1.76 (m, 1H), 1.57 (q, J = 7.4 Hz, 6H), 1.35 - 1.22 (m, 10H), 1.03 (s, 9H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{60}H_{77}F_4N_{10}O_9S^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１８９．５５２６；実測値１１８９．５６１３。

【０９２２】

【化４８８】



【０９２３】

[実施例１７８]

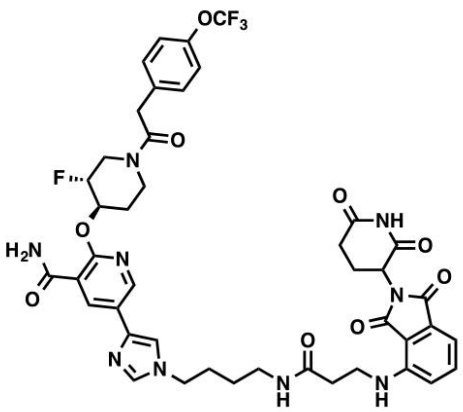
５－（１－（４－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）アセトアミド）ブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチンアミド。収率３５％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 5.2, 2.6 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 6.5, 2.6 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.69 - 5.60 (m, 1H), 5.05 (dd, J = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.17 - 4.02 (m, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.94 - 3.84 (m, 3H), 3.84 - 3.72 (m, 2H), 3.64 - 3.58 (m, 1H), 2.85 (ddd, J = 17.7, 14.0, 5.3 Hz, 1H), 2.77 - 2.72 (m, 1H), 2.72 - 2.65 (m, 1H), 2.31 - 2.17 (m, 1H), 2.10 (ddt, J = 12.3, 6.9, 3.9 Hz, 1H), 1.90 (p, J = 7.4 Hz, 3H), 1.84 - 1.77 (m, 1H), 1.57 (p, J = 7.0 Hz, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{42}H_{42}F_4N_9O_9^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、８９２．３０３６；実測値８９２．４０５９。

【０９２４】

【化４８９】



【０９２５】

[実施例１７９]

５－（１－（４－（３－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）プロパンアミド）ブチル）－１Ｈ－イミ

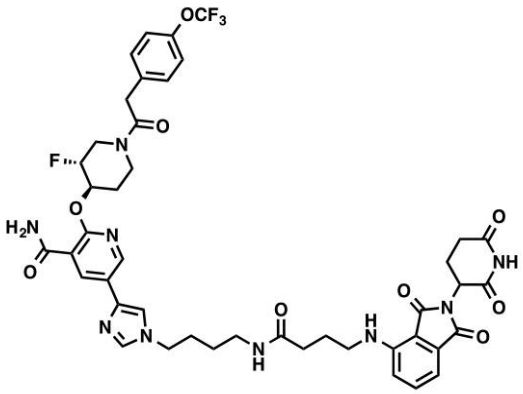
ダゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチンアミド。収率３３％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 5.1, 2.5 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 5.6, 2.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 1H), 7.42 - 7.34 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 (dd, J = 7.1, 2.2 Hz, 1H), 5.69 - 5.59 (m, 1H), 4.99 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.17 - 3.97 (m, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 2H), 3.84 - 3.71 (m, 2H), 3.67 - 3.58 (m, 3H), 3.27 (dt, J = 8.2, 4.0 Hz, 2H), 2.80 (ddd, J = 17.1, 13.7, 5.3 Hz, 1H), 2.72 - 2.58 (m, 2H), 2.54 (q, J = 5.6 Hz, 2H), 2.33 - 2.18 (m, 1H), 2.06 (ddd, J = 12.6, 7.0, 4.3 Hz, 1H), 1.92 - 1.78 (m, 3H), 1.52 (p, J = 6.9 Hz, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{43}H_{44}F_4N_9O_9^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９０６．３１９３；実測値９０６．４５９４。

【０９２６】

【化４９０】



【０９２７】

[実施例１８０]

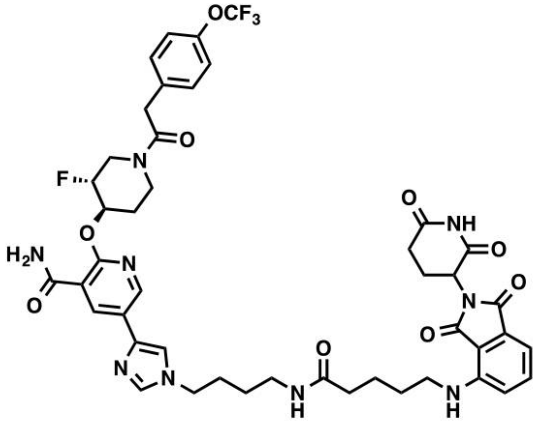
５－（１－（４－（４－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ブタンアミド）ブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチンアミド。収率３４％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 5.0, 2.5 Hz, 1H), 8.58 - 8.51 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.54 - 7.44 (m, 1H), 7.40 - 7.33 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 1H), 6.98 (dd, J = 7.1, 2.7 Hz, 1H), 5.77 - 5.50 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.17 - 3.99 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 2H), 3.84 - 3.69 (m, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 1H), 3.34 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.85 (ddd, J = 17.6, 14.0, 5.4 Hz, 1H), 2.76 - 2.61 (m, 2H), 2.31 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.28 - 2.17 (m, 1H), 2.13 - 2.06 (m, 1H), 1.94 (h, J = 7.8, 7.3 Hz, 4H), 1.90 - 1.74 (m, 1H), 1.54 (p, J = 7.1 Hz, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{44}H_{46}F_4N_9O_9^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９２０．３３４９；実測値９２０．３９５６。

【０９２８】

【化４９１】



【０９２９】

[実施例１８１]

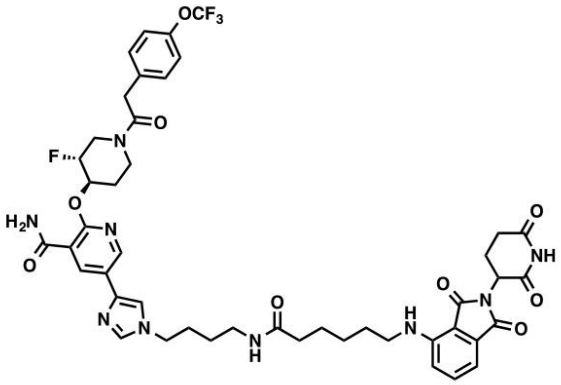
５－（１－（４－（５－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ペンタンアミド）ブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチンアミド。収率３５％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.96 (s, 1H), 8.63 (dd, J = 4.7, 2.6 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 5.9, 2.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.00 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.67 - 5.58 (m, 1H), 5.03 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.82 - 4.75 (m, 1H), 4.28 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 4.18 - 3.98 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 3H), 3.82 - 3.69 (m, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.25 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.84 (ddd, J = 18.2, 13.8, 5.2 Hz, 1H), 2.76 - 2.61 (m, 2H), 2.32 - 2.17 (m, 3H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.94 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.90 - 1.77 (m, 1H), 1.73 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.69 - 1.62 (m, 2H), 1.56 (p, J = 7.0 Hz, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{45}H_{48}F_4N_9O_9^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９３４．３５０６；実測値９３４．４０６５。

【０９３０】

【化４９２】

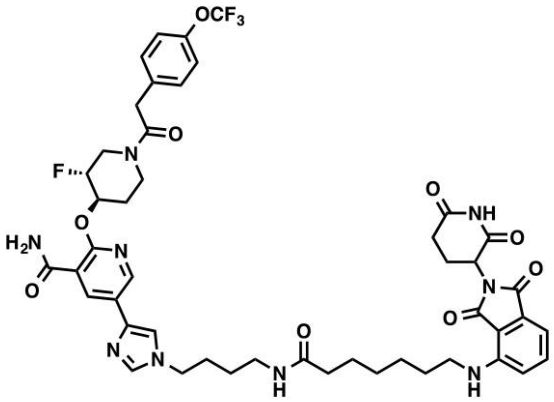


【０９３１】

[実施例１８２]

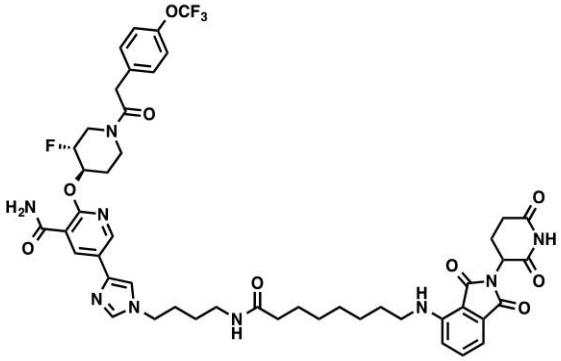
５－（１－（４－（６－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ヘキサンアミド）ブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチンア

ミド。収率３８％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.06 (s, 1H), 8.64 (dd, J = 5.2, 2.5 Hz, 1H), 8.55 (dd, J = 6.3, 2.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.49 (td, J = 7.8, 3.3 Hz, 1H), 7.39 - 7.35 (m, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.98 (ddd, J = 13.3, 7.7, 3.6 Hz, 2H), 5.68 - 5.58 (m, 1H), 5.05 (dd, J = 12.9, 5.5 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.19 - 3.97 (m, 1H), 3.95 - 3.83 (m, 2H), 3.83 - 3.67 (m, 2H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.30 - 3.26 (m, 2H), 3.24 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.85 (ddd, J = 18.8, 14.0, 5.3 Hz, 1H), 2.77 - 2.63 (m, 2H), 2.22 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.94 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.89 - 1.75 (m, 1H), 1.66 (dt, J = 12.4, 6.8 Hz, 4H), 1.55 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.46 - 1.38 (m, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{46}H_{50}F_4N_9O_9^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９４８．３６６２；実測値９４８．４０１７。
【０９３２】
【化４９３】



【０９３３】
[実施例１８３]
５－（１－（４－（７－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）ヘプタンアミド）ブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチンアミド。収率３９％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.05 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 6.3, 2.5 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.52 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 11.0, 7.9 Hz, 2H), 5.68 - 5.57 (m, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.18 - 3.96 (m, 1H), 3.93 - 3.83 (m, 3H), 3.82 - 3.68 (m, 2H), 3.28 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.85 (ddd, J = 18.9, 14.1, 5.3 Hz, 1H), 2.77 - 2.61 (m, 2H), 2.19 (t, J = 7.3 Hz, 3H), 2.13 - 2.07 (m, 1H), 1.95 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 1H), 1.62 (p, J = 7.3 Hz, 4H), 1.56 (p, J = 7.1 Hz, 2H), 1.43 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.37 (q, J = 7.6 Hz, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{47}H_{52}F_4N_9O_9^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９６２．３８１９；実測値９６２．４８７７。
【０９３４】

【化４９４】



【０９３５】

[実施例１８４]

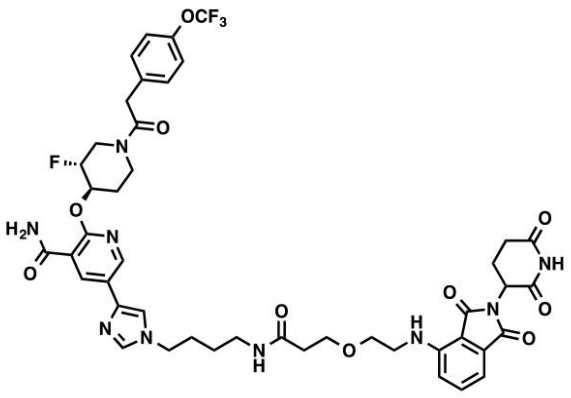
５－（１－（４－（８－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）オクタンアミド）ブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチンアミド。収率３１％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.07 (s, 1H), 8.65 (dd, J = 4.6, 2.6 Hz, 1H), 8.57 (dd, J = 6.4, 2.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.04 - 6.90 (m, 2H), 5.63 (brs, 1H), 5.05 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.30 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.19 - 3.97 (m, 1H), 3.93 - 3.82 (m, 2H), 3.82 - 3.66 (m, 2H), 3.64 - 3.49 (m, 1H), 3.29 - 3.26 (m, 2H), 3.24 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 1H), 2.78 - 2.64 (m, 2H), 2.30 - 2.20 (s, 1H), 2.18 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.14 - 2.06 (m, 1H), 1.95 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.90 - 1.75 (m, 1H), 1.65 - 1.58 (m, 4H), 1.55 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 1.43 - 1.35 (s, 4H), 1.35 - 1.31 (m, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{48}H_{54}F_4N_9O_9^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９７６．３９７５；実測値９７６．４２２２。

【０９３６】

【化４９５】

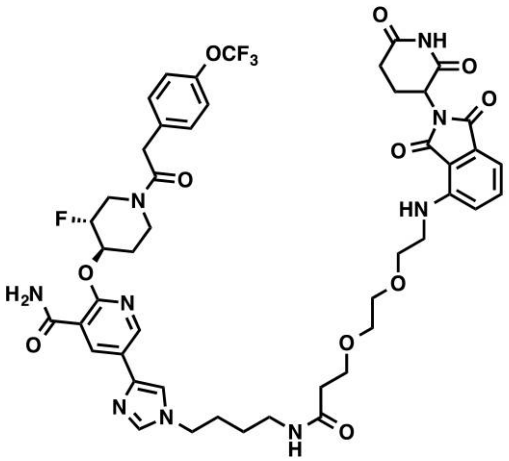


【０９３７】

[実施例１８６]

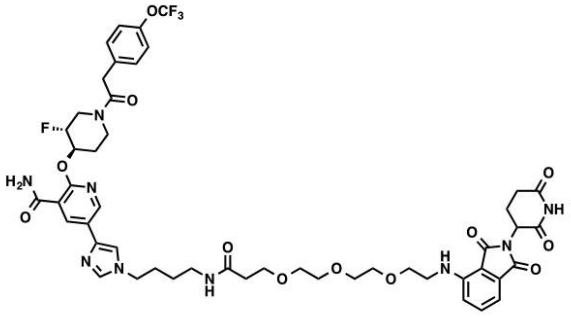
５－（１－（４－（３－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）プロパンアミド）ブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オ

キシ）ニコチンアミド。収率４０％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.97 (s, 1H), 8.58 (dd, J = 5.3, 2.6 Hz, 1H), 8.51 (dd, J = 5.5, 2.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.48 - 7.43 (m, 1H), 7.41 - 7.34 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.00 - 6.94 (m, 2H), 5.68 - 5.58 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.19 - 4.00 (m, 1H), 3.96 - 3.82 (m, 3H), 3.78 (t, J = 5.8 Hz, 3H), 3.67 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.63 - 3.56 (m, 1H), 3.42 (s, 2H), 3.25 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.85 (ddd, J = 18.6, 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.76 - 2.61 (m, 2H), 2.46 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 2.35 - 2.16 (m, 1H), 2.13 - 2.05 (m, 1H), 1.91 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.84 - 1.75 (m, 1H), 1.53 (p, J = 7.0 Hz, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{45}H_{48}F_4N_9O_{10}^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９５０．３４５５；実測値９５０．３８９５。
【０９３８】
【化４９６】



【０９３９】
[実施例１８６]
５－（１－（４－（３－（２－（２－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）エトキシ）エトキシ）プロパンアミド）ブチル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチンアミド。収率２９％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.01 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 5.0, 2.6 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 6.4, 2.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (td, J = 7.8, 3.1 Hz, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.02 - 6.95 (m, 2H), 5.68 - 5.57 (m, 1H), 5.03 (dd, J = 12.8, 5.5 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.18 - 3.96 (m, 1H), 3.95 - 3.84 (m, 2H), 3.84 - 3.76 (m, 2H), 3.74 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.69 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.64 (q, J = 5.2 Hz, 4H), 3.62 - 3.56 (m, 1H), 3.42 (q, J = 4.2, 3.6 Hz, 2H), 3.24 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.85 (ddd, J = 17.3, 13.8, 5.4 Hz, 1H), 2.77 - 2.70 (m, 1H), 2.66 (td, J = 13.4, 4.5 Hz, 1H), 2.42 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.93 (p, J = 7.5 Hz, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 1H), 1.53 (p, J = 6.9 Hz, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{47}H_{52}F_4N_9O_{11}^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、９９４．３７１７；実測値９９４．４２３２。
【０９４０】

【化４９７】



【０９４１】

[実施例１８７]

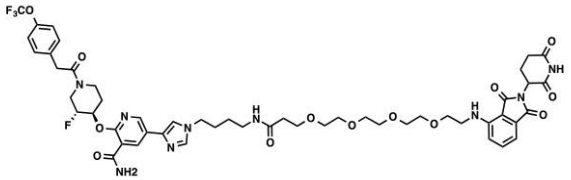
５－（１－（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－１２－オキソ－３，６，９－トリオキサ－１３－アザヘプタデカン－１７－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチンアミド。収率３６％。

^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 8.99 (s, 1H), 8.60 (dd, J = 5.1, 2.5 Hz, 1H), 8.53 (dd, J = 6.1, 2.5 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.49 (ddd, J = 9.6, 7.4, 2.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 6.99 (ddd, J = 10.6, 7.9, 2.7 Hz, 2H), 5.67 - 5.57 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.27 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.19 - 3.97 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 3.83 - 3.75 (m, 2H), 3.70 (t, J = 5.6 Hz, 5H), 3.68 - 3.63 (m, 4H), 3.61 (dd, J = 6.2, 3.1 Hz, 2H), 3.58 (dd, J = 5.9, 3.1 Hz, 2H), 3.48 - 3.40 (m, 2H), 3.25 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.86 (ddd, J = 18.5, 13.8, 5.3 Hz, 1H), 2.78 - 2.70 (m, 1H), 2.67 (td, J = 13.1, 4.3 Hz, 1H), 2.40 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.30 - 2.18 (m, 1H), 2.10 (td, J = 7.8, 7.2, 3.3 Hz, 1H), 1.94 (p, J = 7.3 Hz, 2H), 1.90 - 1.74 (m, 1H), 1.55 (p, J = 6.9 Hz, 2H).

ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{49}H_{56}F_4N_9O_{12}^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０３８．３９７９；実測値１０３８．４７８０。

【０９４２】

【化４９８】



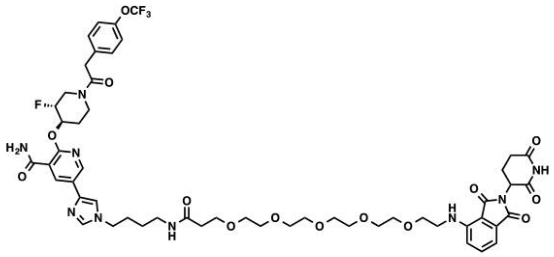
【０９４３】

[実施例１８８]

５－（１－（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－１５－オキソ－３，６，９，１２－テトラオキサ－１６－アザイコサン－２０－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチンアミド。収率２９％。

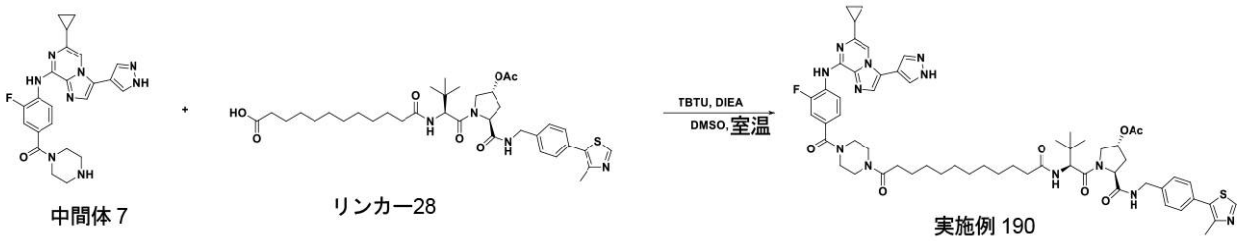
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.61 (dd, J = 5.0, 2.5 Hz, 1H), 8.54 (dd, J = 6.5, 2.5 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.49 (ddd, J = 9.9, 7.3, 2.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.06 - 6.93 (m, 2H), 5.68 - 5.58 (m, 1H), 5.04 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 4.22 - 3.96 (m, 1H), 3.94 - 3.84 (m, 2H), 3.83 - 3.74 (m, 2H), 3.72 - 3.68 (m, 5H), 3.67 -

3.64 (m, 4H), 3.63 - 3.60 (m, 2H), 3.59 - 3.56 (m, 2H), 3.55 - 3.52 (m, 4H), 3.46 - 3.41 (m, 2H), 3.26 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.86 (ddd, J = 17.3, 13.8, 5.3 Hz, 1H), 2.74 (dt, J = 17.6, 3.2 Hz, 1H), 2.67 (td, J = 13.2, 4.4 Hz, 1H), 2.41 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 2.12 - 2.07 (m, 1H), 1.95 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.92 - 1.74 (m, 1H), 1.56 (p, J = 6.9 Hz, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{51}H_{60}F_4N_9O_{13}^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１０８２．４２４１；実測値１０８２．４６８６。
【０９４４】
【化４９９】



【０９４５】
[実施例１８９]
５－（１－（１－（（２－（２，６－ジオキソピペリジン－３－イル）－１，３－ジオキソイソインドリン－４－イル）アミノ）－１８－オキソ－３，６，９，１２，１５－ペンタオキサ－１９－アザトリコサン－２３－イル）－１Ｈ－イミダゾール－４－イル）－２－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（２－（４－（トリフルオロメトキシ）フェニル）アセチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）ニコチンアミド。収率３０％。
^{1}H NMR (600 MHz, CD_3OD) δ 9.04 (s, 1H), 8.62 (dd, J = 5.0, 2.5 Hz, 1H), 8.56 (dd, J = 5.5, 2.6 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.50 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.25 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.01 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 5.62 (brs, 1H), 5.05 (dd, J = 12.7, 5.5 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 4.19 - 4.00 (m, 1H), 3.93 - 3.84 (m, 2H), 3.84 - 3.75 (m, 2H), 3.70 (q, J = 5.0, 4.4 Hz, 5H), 3.66 (s, 4H), 3.63 (dd, J = 6.1, 3.3 Hz, 2H), 3.59 (dd, J = 6.1, 3.4 Hz, 2H), 3.55 - 3.51 (m, 8H), 3.44 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.27 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 2.86 (ddd, J = 18.2, 13.9, 5.4 Hz, 1H), 2.77 - 2.72 (m, 1H), 2.71 - 2.64 (m, 1H), 2.41 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.31 - 2.18 (m, 1H), 2.12 - 2.06 (m, 1H), 1.96 (p, J = 7.4 Hz, 2H), 1.90 - 1.76 (m, 1H), 1.56 (p, J = 7.0 Hz, 2H).
ＨＲＭＳ（ＥＳＩ－ＴＯＦ）ｍ／ｚ：$C_{53}H_{64}F_4N_9O_{14}^+$の［Ｍ＋Ｈ］$^+$計算値、１１２６．４５０３；実測値１１２６．５４３６。
【０９４６】
【化５００】

スキーム 31. 実施例 190 の合成



中間体 7　　リンカー28　　実施例 190

【０９４７】
[実施例１９０]

（３Ｒ，５Ｓ）－１－（（Ｓ）－２－（１２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－１２－オキソドデカンアミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－５－（（４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）カルバモイル）ピロリジン－３－イルアセテート。以下の手順に従って表題化合物を合成できる：中間体７（１当量）およびリンカー２８（１．１当量）のＤＭＳＯ中溶液に、ＤＩＥＡ（７当量）およびＴＢＴＵ（１．１当量）を加える。室温で１時間撹拌した後、混合物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を得る。

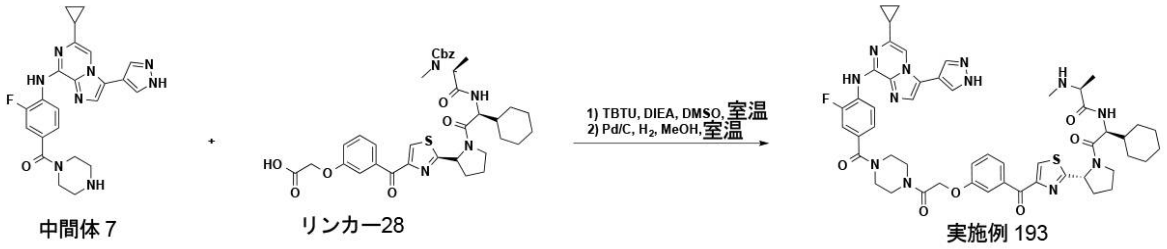
【０９４８】

実施例化合物１９０の調製手順に従って、中間体７および対応するリンカーから実施例化合物１９１および１９２を合成する。

【０９４９】

【化５０１】

スキーム 32. 実施例 193 の合成



中間体７　リンカー28　実施例 193

【０９５０】

[実施例１９３]

（Ｓ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－シクロヘキシル－２－（（Ｓ）－２－（４－（３－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエトキシ）ベンゾイル）チアゾール－２－イル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－２－（メチルアミノ）プロペンアミド。以下の手順に従って表題化合物を合成できる：中間体７（１当量）およびリンカー２９（１．１当量）のＤＭＳＯ中溶液に、ＤＩＥＡ（７当量）およびＴＢＴＵ（１．１当量）を加える。室温で１時間撹拌した後、混合物をＨＰＬＣにより精製する。精製した化合物をＭｅＯＨに溶解し、Ｐｄ／Ｃ（０．１当量）が続き、$Ｈ_2$雰囲気下更に２時間撹拌する。次いで、混合物を濾過し、濾液を濃縮して、表題化合物を得る。

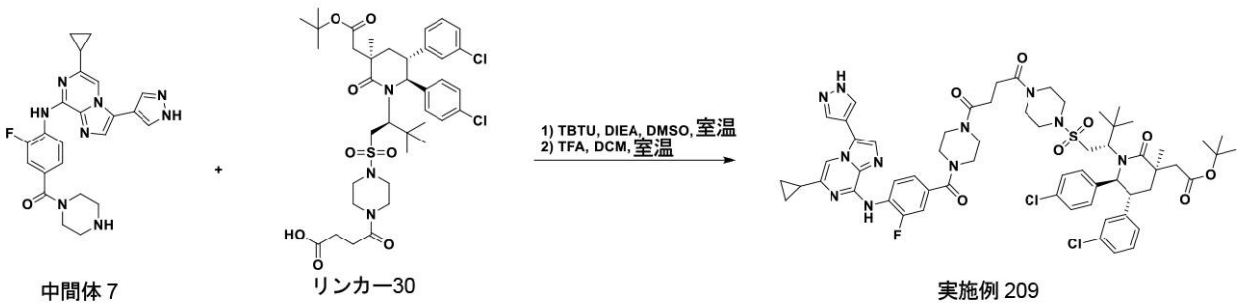
【０９５１】

実施例化合物１９３の調製手順に従って、中間体７および対応するリンカーから実施例化合物１９４～２０８を合成する。

【０９５２】

【化５０２】

スキーム 33. 実施例 209 の合成



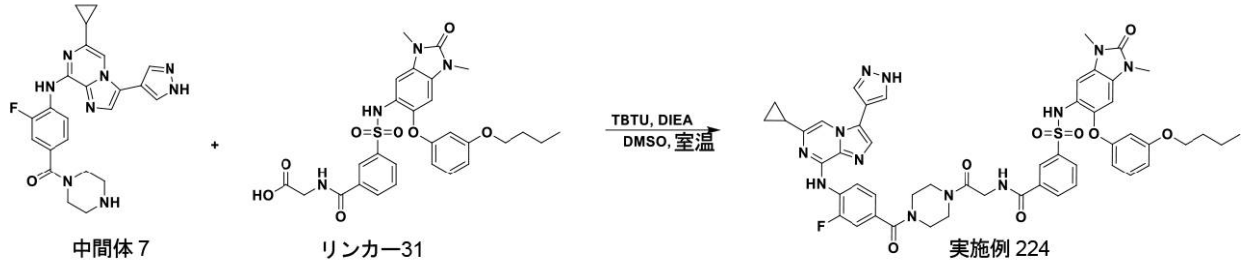
中間体７　リンカー30　実施例 209

【０９５３】
[実施例２０９]
２－（（３Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－５－（３－クロロフェニル）－６－（４－クロロフェニル）－１－（（Ｓ）－１－（（４－（４－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－４－オキソブタノイル）ピペラジン－１－イル）スルホニル）－３，３－ジメチルブタン－２－イル）－３－メチル－２－オキソピペリジン－３－イル）酢酸。以下の手順に従って表題化合物を合成できる：中間体７（１当量）およびリンカー３０（１．１当量）のＤＭＳＯ中溶液に、ＤＩＥＡ（７当量）およびＴＢＴＵ（１．１当量）を加えた。室温で１時間撹拌した後、混合物をＤＣＭおよびＴＦＡで希釈する。得られた溶液を室温で更に１時間撹拌する。濃縮後、残留物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を得る。

【０９５４】
実施例化合物２０９の調製手順に従って、中間体７および対応するリンカーから、実施例化合物２１０～２２３を合成する。

【０９５５】
【化５０３】

スキーム 34. 実施例 224 の合成



中間体７　リンカー31　実施例 224

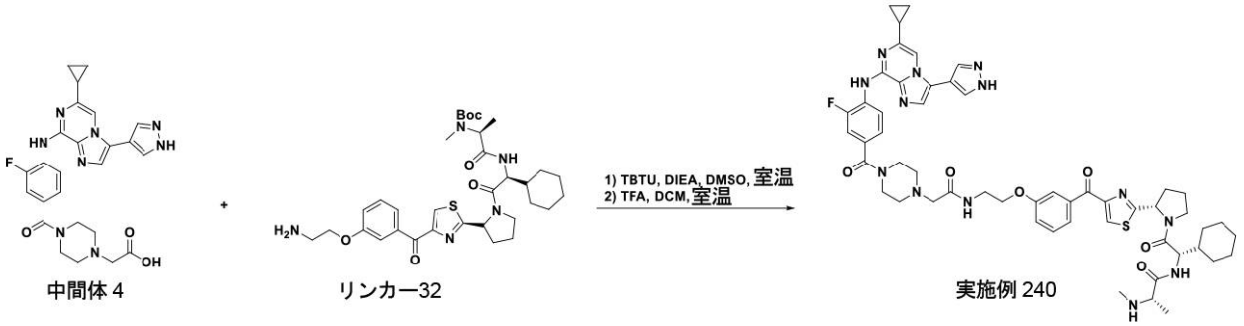
【０９５６】
[実施例２２４]
Ｎ－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）－２－オキソエチル）－３－（Ｎ－（１，３－ジメチル－２－オキソ－６－（３－プロポキシフェノキシ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）スルファモイル）ベンズアミド。以下の手順に従って表題化合物を合成できる：中間体７（１当量）およびリンカー３１（１．１当量）のＤＭＳＯ中溶液に、ＤＩＥＡ（７当量）およびＴＢＴＵ（１．１当量）を加える。室温で１時間撹拌した後、混合物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を得る。

【０９５７】
実施例化合物２０９の調製手順に従って、中間体７および対応するリンカーから、実施例化合物２２５～２３９を合成する。

【０９５８】

【化５０４】

スキーム 35. 実施例 240 の合成



中間体 4　　リンカー32　　実施例 240

【０９５９】

[実施例２４０]

（Ｓ）－Ｎ－（（Ｓ）－１－シクロヘキシル－２－（（Ｓ）－２－（４－（３－（２－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）エトキシ）ベンゾイル）チアゾール－２－イル）ピロリジン－１－イル）－２－オキソエチル）－２－（メチルアミノ）プロペンアミド。以下の手順に従って表題化合物を合成できる：中間体４（１当量）およびリンカー３２（１．１当量）のＤＭＳＯ中溶液に、ＤＩＥＡ（７当量）およびＴＢＴＵ（１．１当量）を加える。室温で１時間撹拌した後、混合物をＤＣＭおよびＴＦＡで希釈する。得られた溶液を室温で更に１時間撹拌する。濃縮後、残留物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を得る。

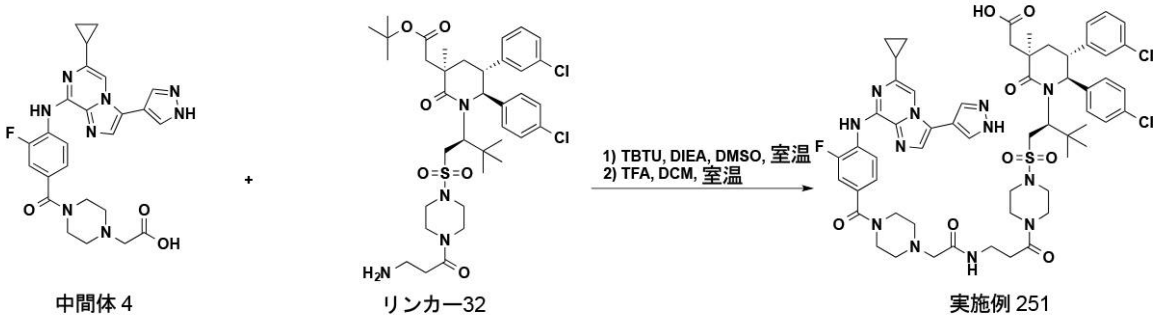
【０９６０】

実施例化合物２４０の調製手順に従って、中間体４および対応するリンカーから実施例化合物２４１～２５０を合成する。

【０９６１】

【化５０５】

スキーム 36. 実施例 251 の合成



中間体 4　　リンカー32　　実施例 251

【０９６２】

[実施例２５１]

２－（（３Ｒ，５Ｒ，６Ｓ）－５－（３－クロロフェニル）－６－（４－クロロフェニル）－１－（（Ｓ）－１－（（４－（３－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）プロパノイル）ピペラジン－１－イル）スルホニル）－３，３－ジメチルブタン－２－イル）－３－メチル－２－オキソピペリジン－３－イル）酢酸。以下の手順に従って表題化合物を合成できる：中間体４（１当量）およびリンカー３３（１．１当量）のＤＭＳＯ中溶液に、ＤＩＥＡ（７当量）およびＴＢＴＵ（１．１当量）を加える。室温で１時間撹拌した後、混合物をＤＣＭおよびＴＦＡで希釈する。得られた溶液を室温で更に１時間撹拌する。濃縮後、

残留物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を得る。

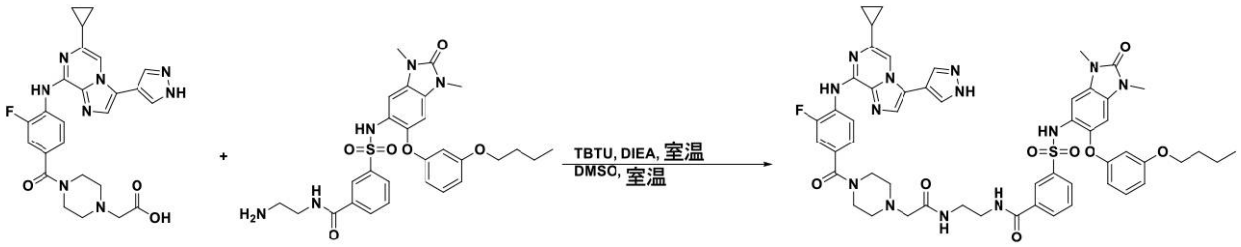
【０９６３】

実施例化合物２５１の調製手順に従って、中間体４および対応するリンカーから実施例化合物２５２～２５９を合成する。

【０９６４】

【化５０６】

スキーム 37. 実施例 260 の合成



中間体 4　　リンカー34　　実施例 260

【０９６５】

[実施例２６０]

３－（Ｎ－（６－（３－ブトキシフェノキシ）－１，３－ジメチル－２－オキソ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－５－イル）スルファモイル）－Ｎ－（２－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）エチル）ベンズアミド。以下の手順に従って表題化合物を合成できる：中間体４（１当量）およびリンカー３４（１．１当量）のＤＭＳＯ中溶液に、ＤＩＥＡ（７当量）およびＴＢＴＵ（１．１当量）を加える。室温で１時間撹拌した後、混合物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を得る。

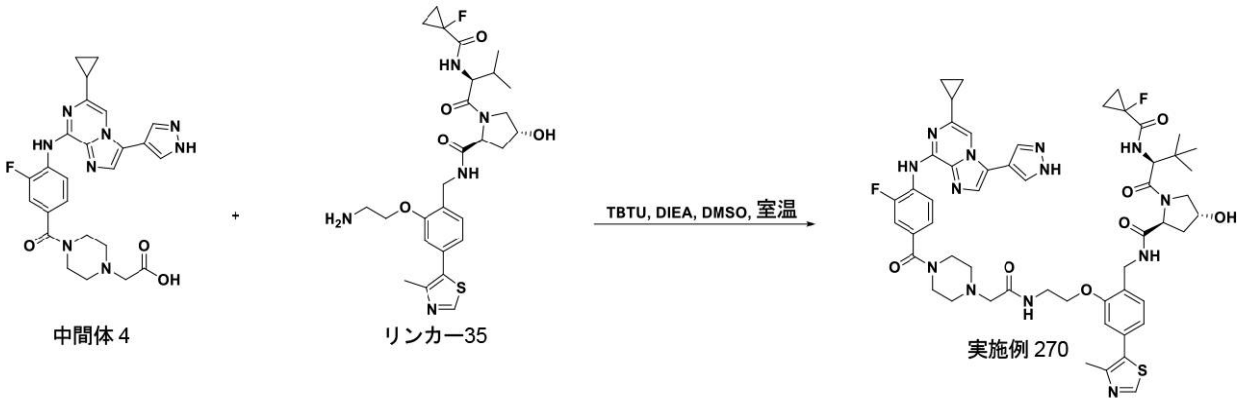
【０９６６】

実施例化合物２６０の調製手順に従って、中間体４および対応するリンカーから実施例化合物２６１～２６９を合成する。

【０９６７】

【化５０７】

スキーム 38. 実施例 270 の合成



中間体 4　　リンカー35　　実施例 270

【０９６８】

[実施例２７０]

（２Ｓ，４Ｒ）－Ｎ－（２－（２－（２－（４－（４－（（６－シクロプロピル－３－（１Ｈ－ピラゾール－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－イル）アミノ）－３－フルオロベンゾイル）ピペラジン－１－イル）アセトアミド）エトキシ）－４－（４－メチルチアゾール－５－イル）ベンジル）－１－（（Ｓ）－２－（１－フルオロシク

ロプロパン－１－カルボキサミド）－３，３－ジメチルブタノイル）－４－ヒドロキシピロリジン－２－カルボキサミド。中間体４（１当量）およびリンカー３５（１．１当量）のＤＭＳＯ中溶液に、ＤＩＥＡ（７当量）およびＴＢＴＵ（１．１当量）を加える。室温で１時間撹拌した後、混合物をＨＰＬＣにより精製して、表題化合物を得る。

【０９６９】

実施例化合物２７０の調製手順に従って、中間体４および対応するリンカーから実施例化合物２７１～２８０を合成する。

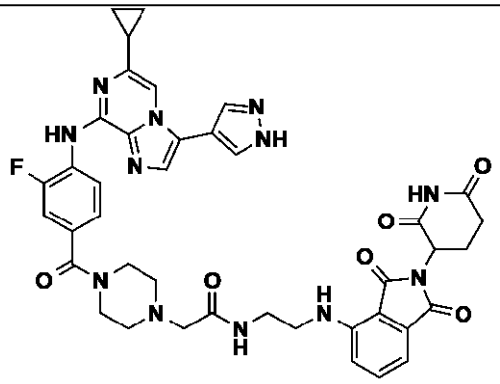
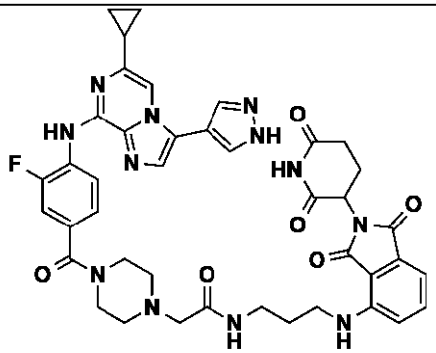
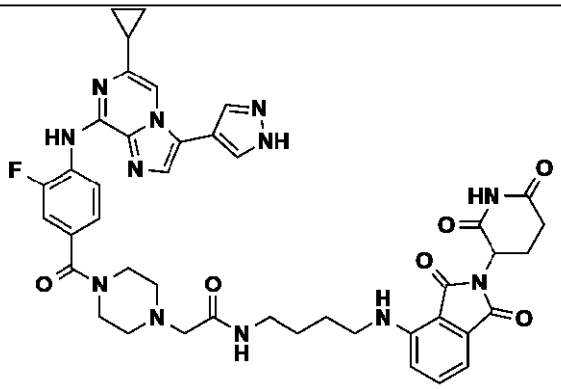
【０９７０】

実施例化合物を以下の表１に示す。

【０９７１】

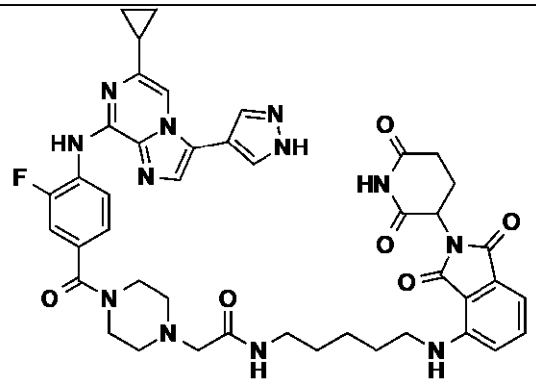
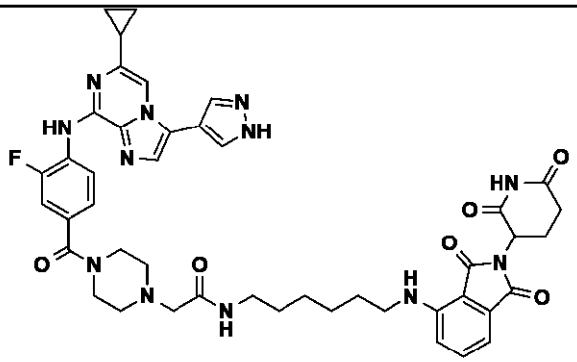
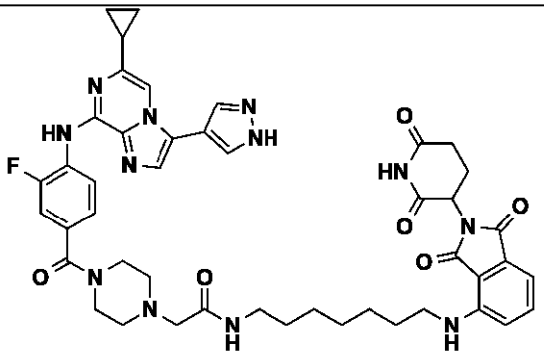
【表１－１】

表1

化合物実施例番号	化合物コード	構造	化学名
1	YX39-89		2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-*N*-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エチル)アセトアミド
2	YX39-86		2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-*N*-(3-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)プロピル)アセトアミド
3	YX39-90		2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-*N*-(4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ブチル)アセトアミド

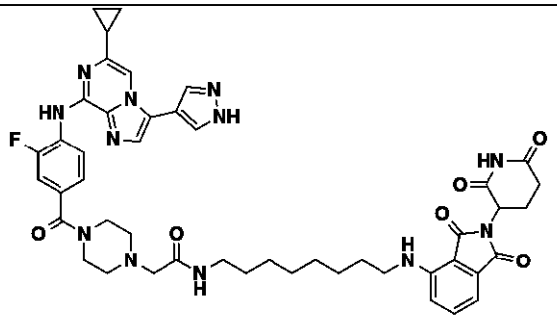
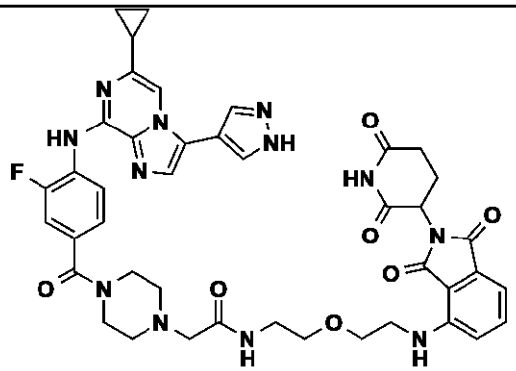
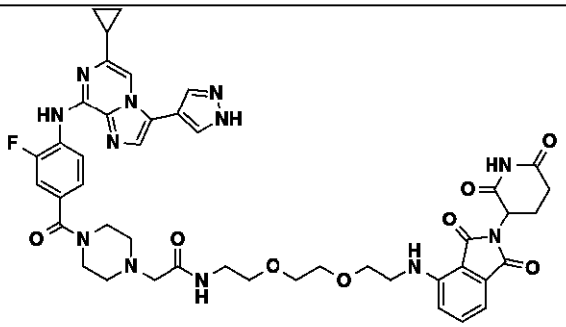
【０９７２】

【表１－２】

4	YX39-91		2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-*N*-(5-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ペンチル)アセトアミド
5	YX39-92		2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-*N*-(6-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ヘキシル)アセトアミド
6	YX39-93		2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-*N*-(7-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ヘプチル)アセトアミド

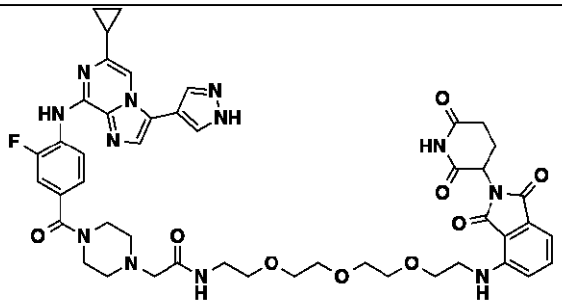
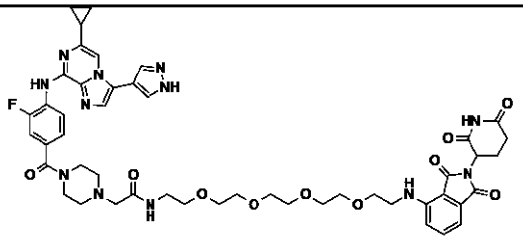
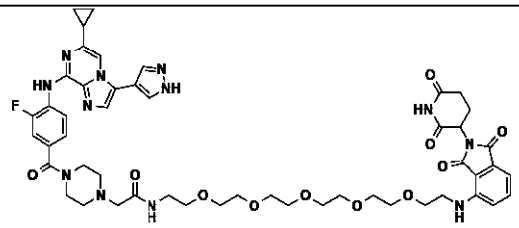
【０９７３】

【表１－３】

7	YX39-94		2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-*N*-(8-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)オクチル)アセトアミド
8	YX39-96		2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-*N*-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エチル)アセトアミド
9	YX39-97		2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-*N*-(2-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)アセトアミド

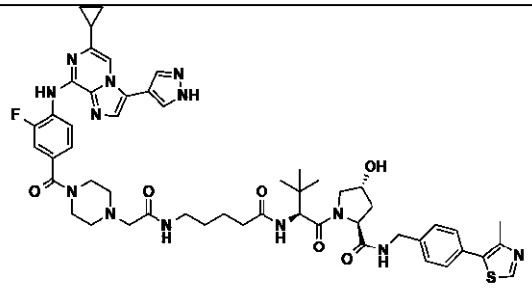
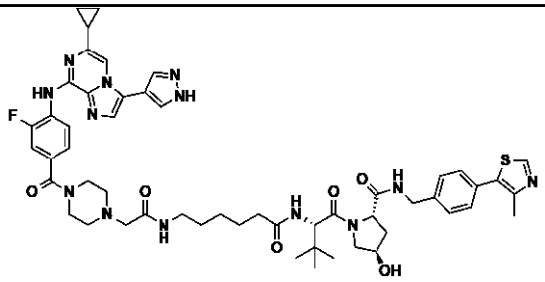
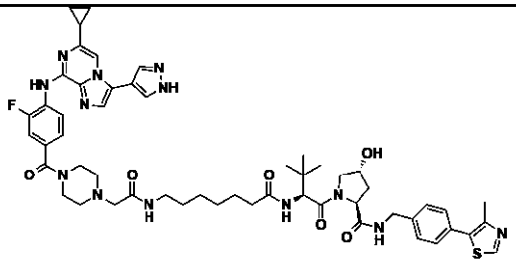
【０９７４】

【表１－４】

10	YX39-98		2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-*N*-(2-(2-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アセトアミド
11	YX39-99		2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-*N*-(14-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)アセトアミド
12	YX39-100		2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-*N*-(17-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3,6,9,12,15-ペンタオキサヘプタデシル)アセトアミド

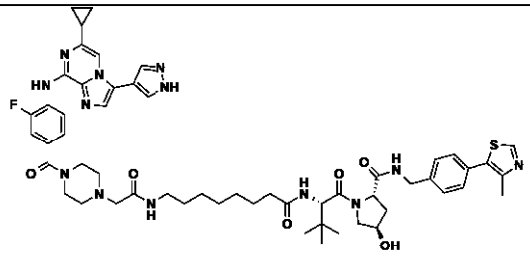
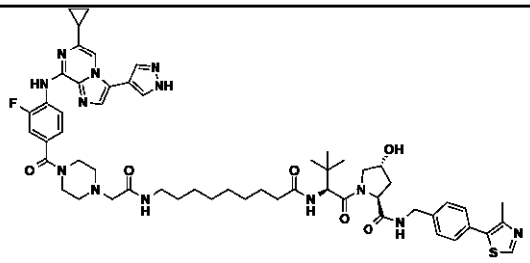
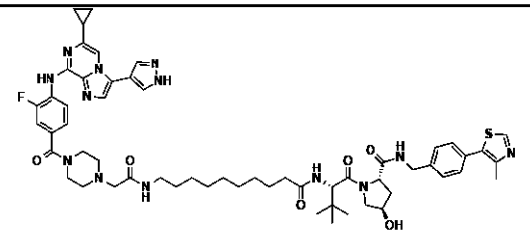
【０９７５】

【表１－５】

13	YX39-101		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(5-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ペンタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
14	YX39-102		(2S,4R)-1-((S)-2-(6-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘキサンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
15	YX39-103		(2S,4R)-1-((S)-2-(7-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘプタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

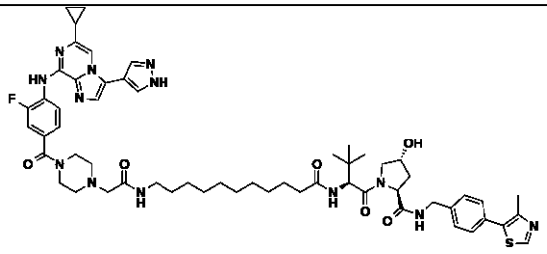
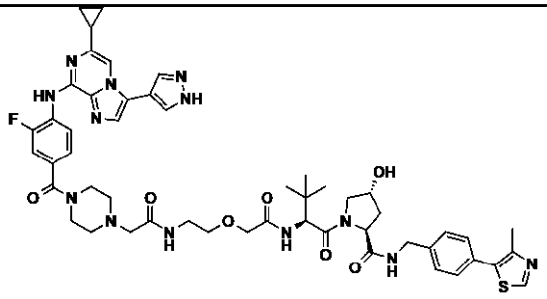
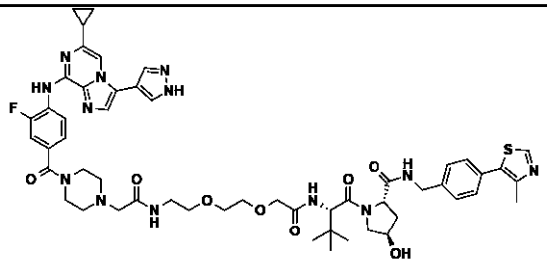
【０９７６】

【表１－６】

16	YX39-104		(2S,4R)-1-((S)-2-(8-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)オクタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
17	YX39-105		(2S,4R)-1-((S)-2-(9-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ノナンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
18	YX39-106		(2S,4R)-1-((S)-2-(10-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)デカンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

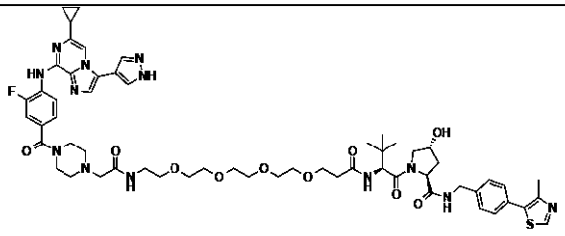
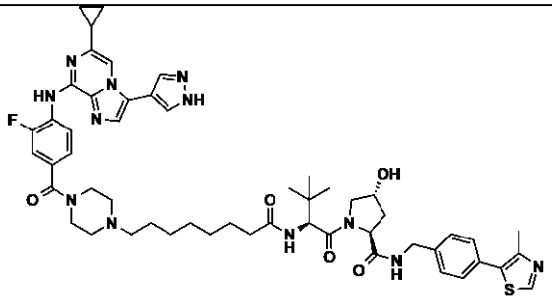
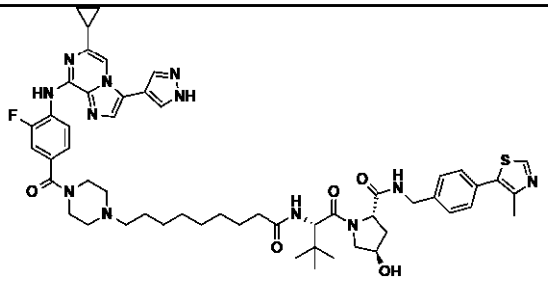
【０９７７】

【表１－７】

19	YX39-107		(2S,4R)-1-((S)-2-(11-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ウンデカンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
20	YX39-127		(2S,4R)-1-((S)-2-(2-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
21	YX39-128		(2S,4R)-1-((S)-2-(tert-ブチル)-14-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-4,13-ジオキソ-6,9-ジオキサ-3,12-ジアザテトラデカノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

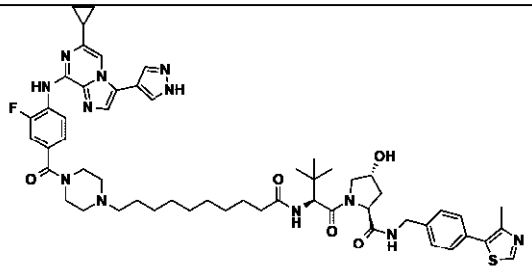
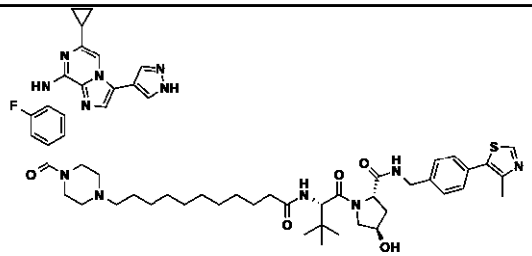
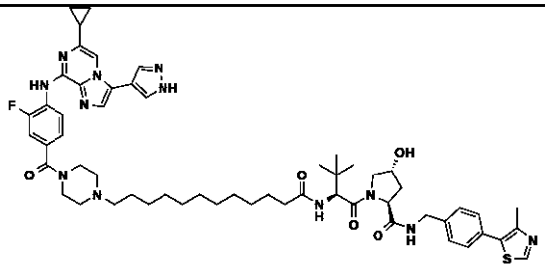
【０９７８】

【表１－８】

22	YX39-129		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(*tert*-ブチル)-20-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-4,19-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザイコサノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
23	YX49-8		(2S,4R)-1-((S)-2-(8-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)オクタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
24	YX49-7-2		(2S,4R)-1-((S)-2-(9-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ノナンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

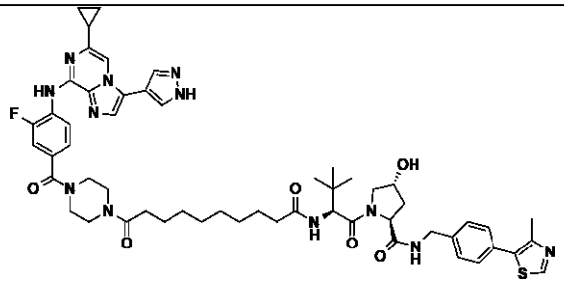
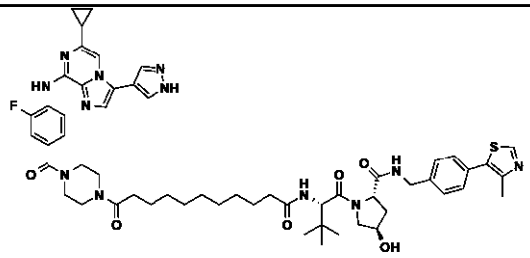
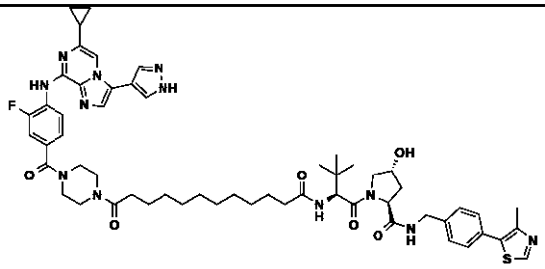
【０９７９】

【表１－９】

25	YX49-9		(2S,4R)-1-((S)-2-(10-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)デカンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
26	YX49-10		(2S,4R)-1-((S)-2-(11-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ウンデカンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
27	YX49-11		(2S,4R)-1-((S)-2-(12-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)ドデカンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

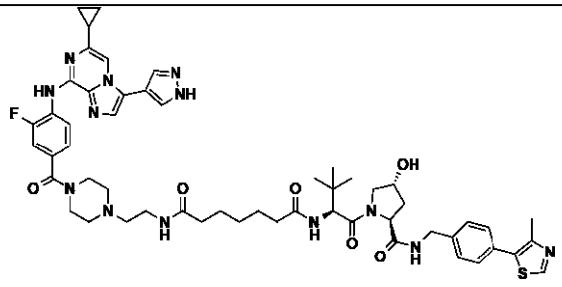
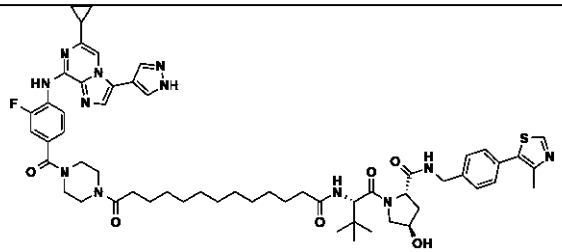
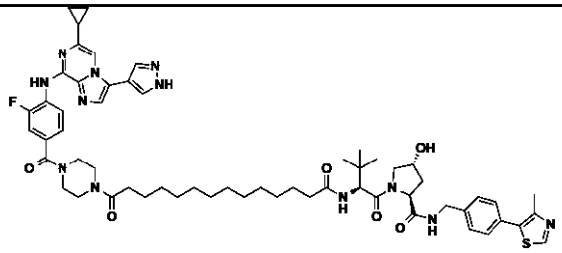
【０９８０】

【表１－１０】

28	YX44-158		(2S,4R)-1-((S)-2-(10-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-10-オキソデカンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
29	YX44-184		(2S,4R)-1-((S)-2-(11-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-11-オキソウンデカンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
30	YX49-24		(2S,4R)-1-((S)-2-(12-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-12-オキソドデカンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

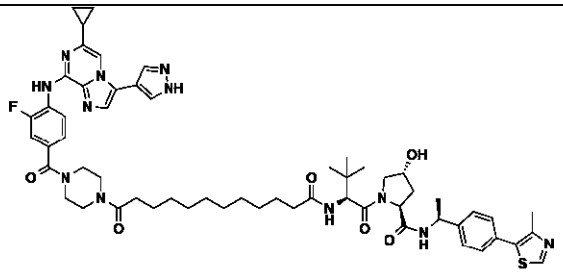
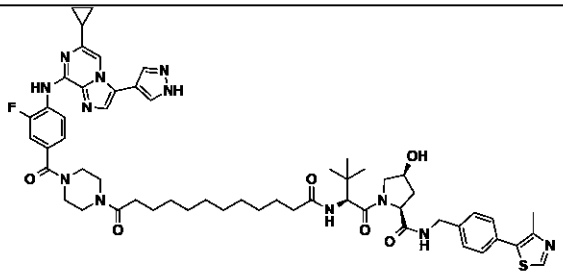
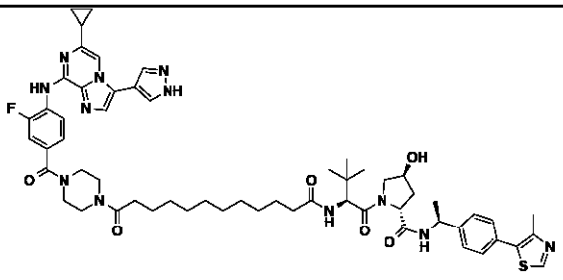
【０９８１】

【表１－１１】

31	YX44-172		*N*1-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-*N*7-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)ヘプタンジアミド
32	YX49-100		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(13-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-13-オキソトリデカンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
33	YX49-101		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(14-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-14-オキソテトラデカンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

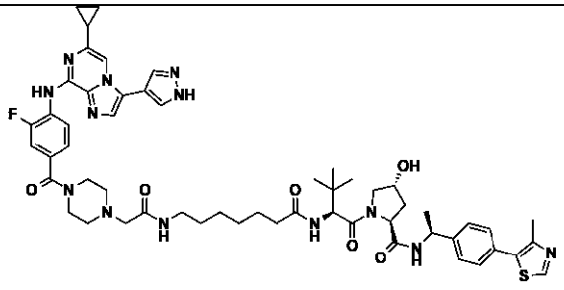
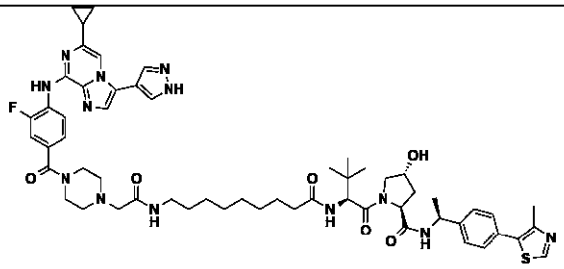
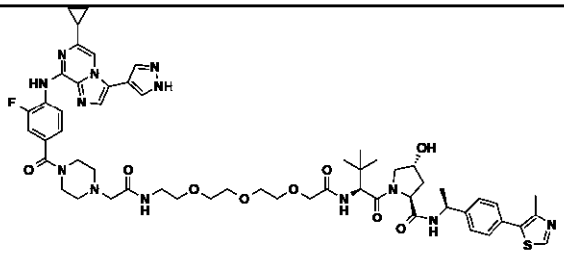
【０９８２】

【表１－１２】

34	YX49-99		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(12-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-12-オキソドデカンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-((*S*)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド
35	YX59-122		(2*S*,4*S*)-1-((*S*)-2-(12-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-12-オキソドデカンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
36	YX69-5		(2*R*,4*S*)-1-((*S*)-2-(12-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-12-オキソドデカンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-((*S*)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

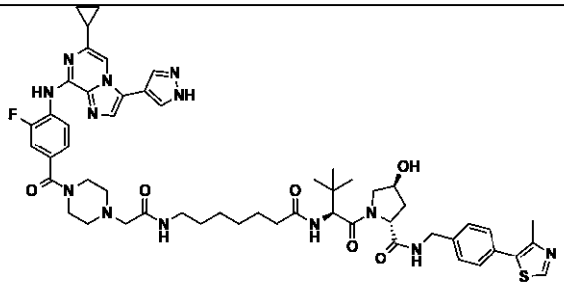
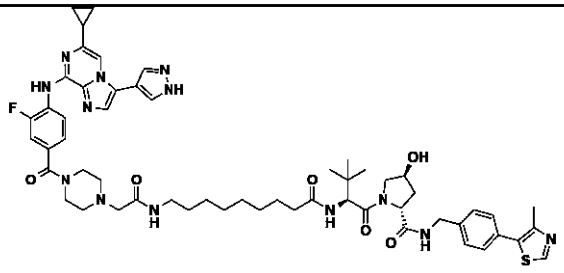
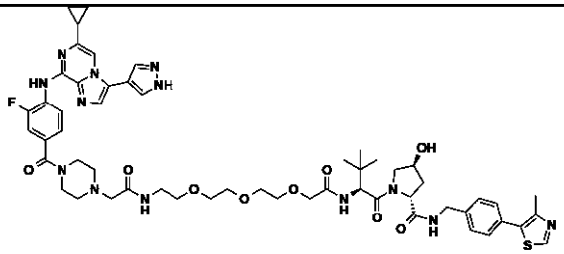
【０９８３】

【表１－１３】

37	YX69-157		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(7-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘプタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-((*S*)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド
38	YX69-158		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(9-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ノナンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-((*S*)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド
39	YX69-159		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(*tert*-ブチル)-17-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-4,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザヘプタデカノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-((*S*)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド

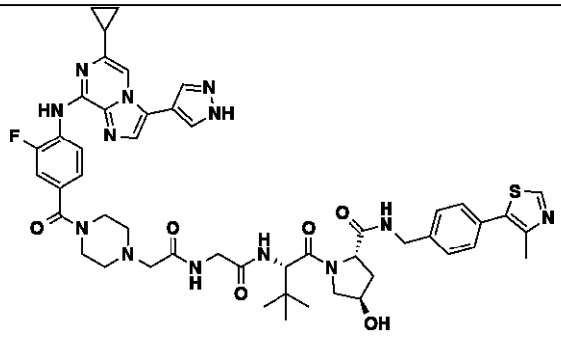
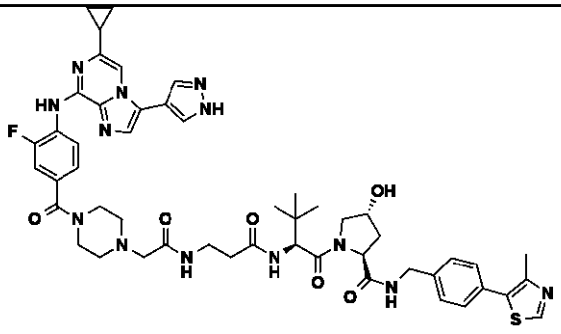
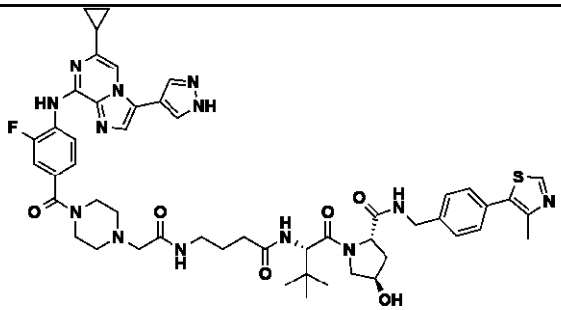
【０９８４】

【表１－１４】

40	YX69-182		(2*R*,4*S*)-1-((*S*)-2-(7-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘプタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
41	YX69-183		(2*R*,4*S*)-1-((*S*)-2-(9-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ノナンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
42	YX69-184		(2*R*,4*S*)-1-((*S*)-2-(*tert*-ブチル)-17-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-4,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザヘプタデカノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

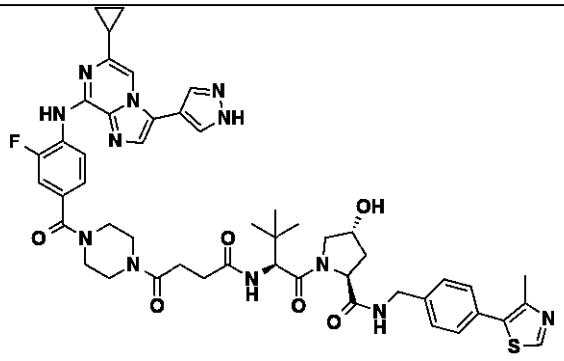
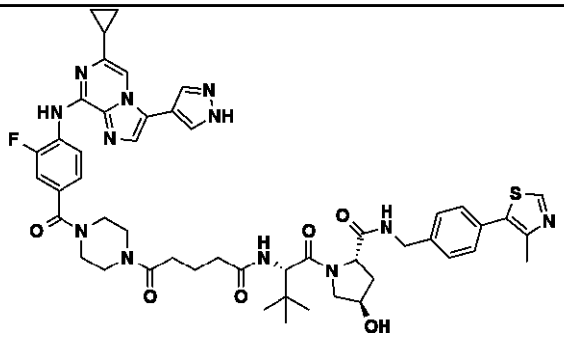
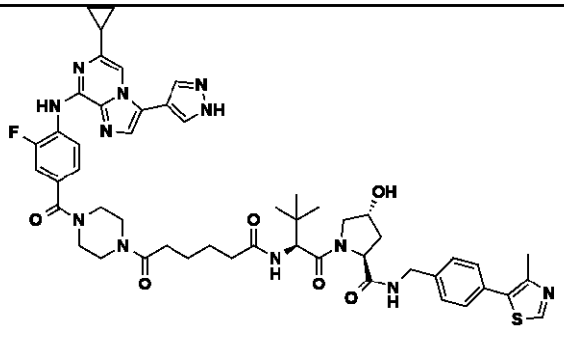
【０９８５】

【表１－１５】

43	YX79-3		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
44	YX79-4		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(3-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)プロパンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
45	YX79-5		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(4-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ブタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

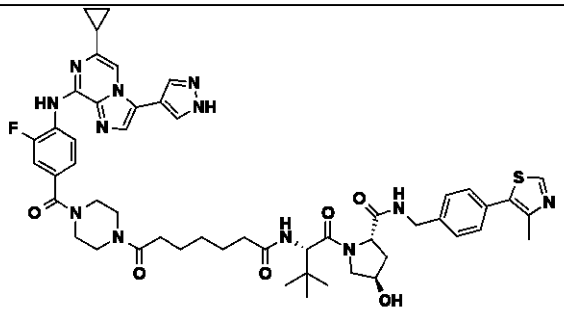
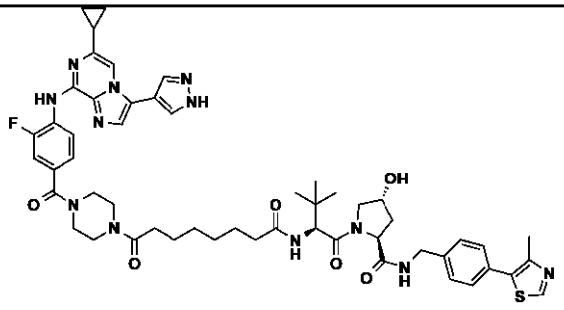
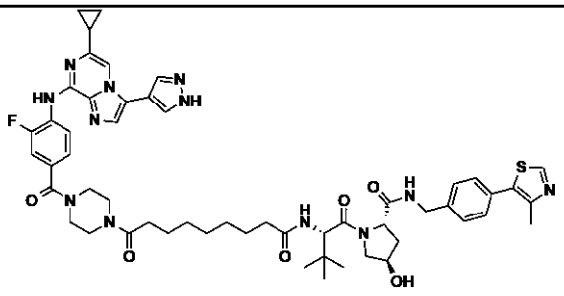
【０９８６】

【表１－１６】

46	YX79-6		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(4-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソブタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
47	YX79-10		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(5-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
48	YX79-11		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(6-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-6-オキソヘキサンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

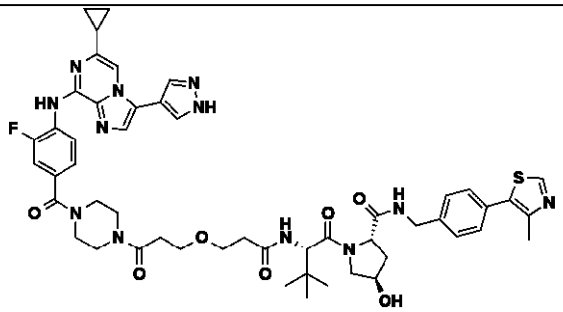
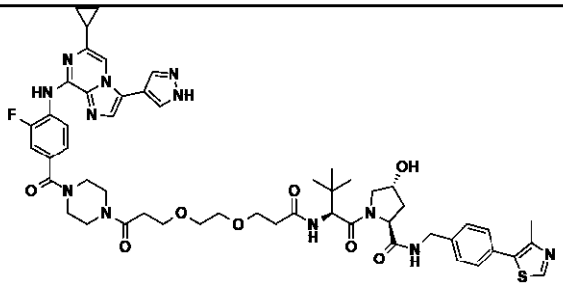
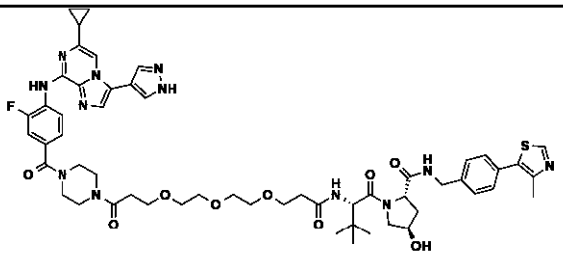
【０９８７】

【表１－１７】

49	YX79-12		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(7-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-7-オキソヘプタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
50	YX79-13		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(8-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-8-オキソオクタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
51	YX79-14		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(9-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-9-オキソノナンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

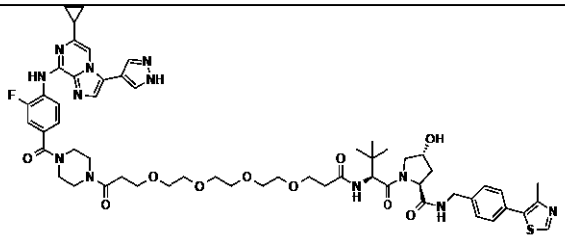
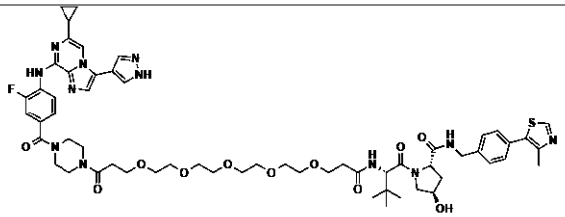
【０９８８】

【表１－１８】

52	YX79-15		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(3-(3-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロポキシ)プロパンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
53	YX79-16		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(3-(2-(3-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)プロパンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
54	YX79-17		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(*tert*-ブチル)-16-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-4,16-ジオキソ-7,10,13-トリオキサ-3-アザヘキサデカノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

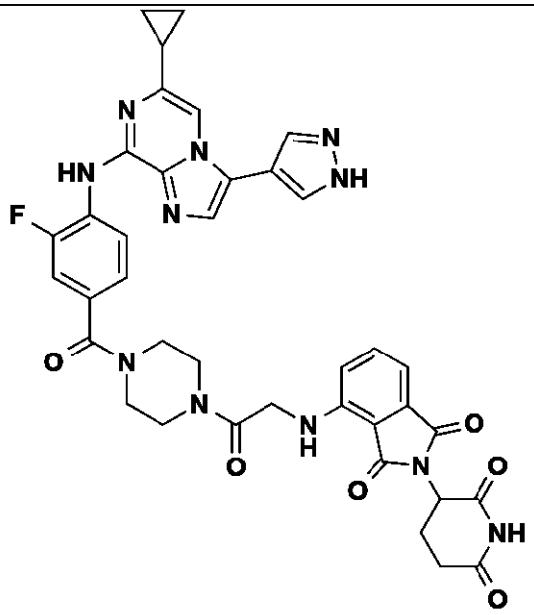
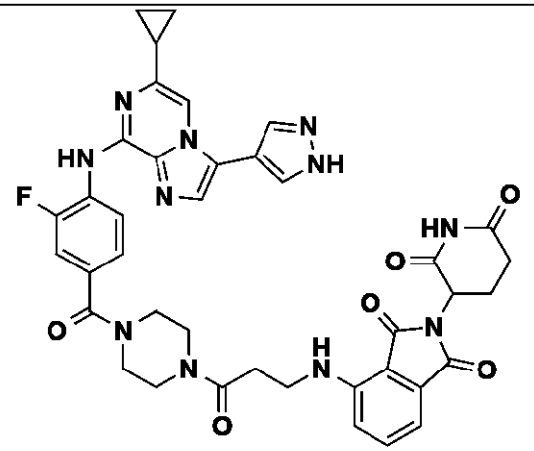
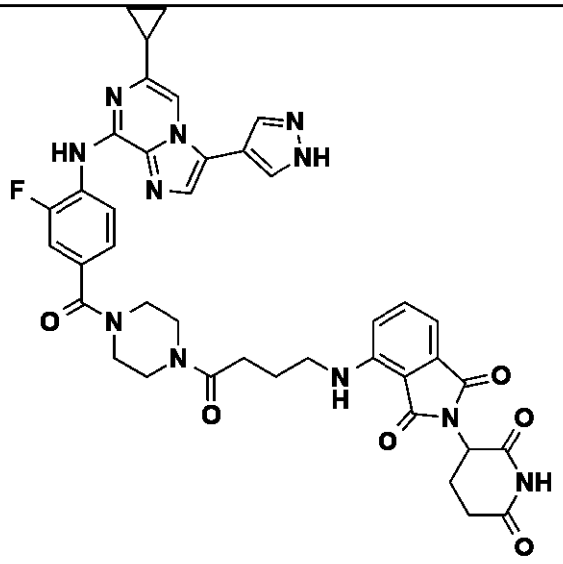
【０９８９】

【表１－１９】

55	YX79-18		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(*tert*-ブチル)-19-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-4,19-ジオキソ-7,10,13,16-テトラオキサ-3-アザノナデカノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
56	YX79-19		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(*tert*-ブチル)-22-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-4,22-ジオキソ-7,10,13,16,19-ペンタオキサ-3-アザドコサノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

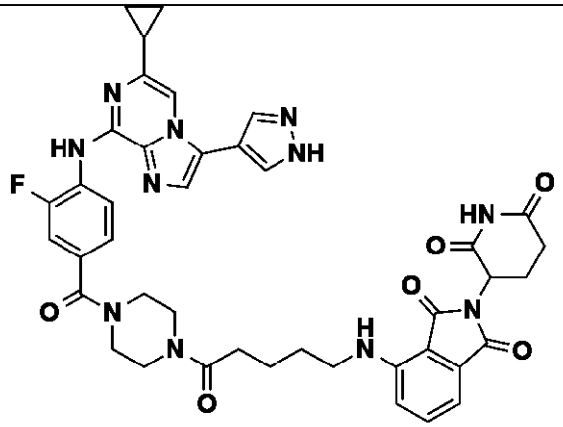
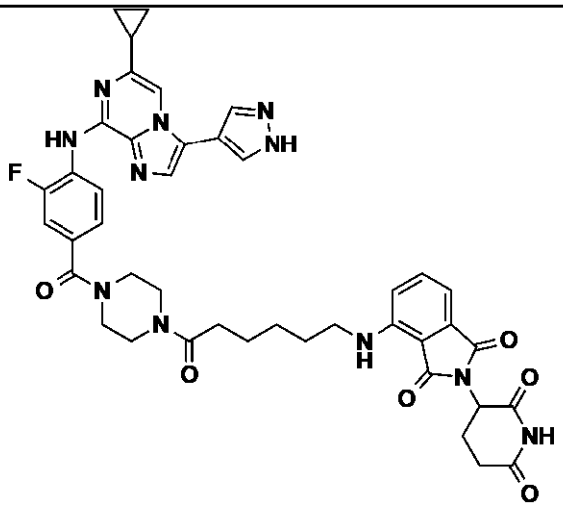
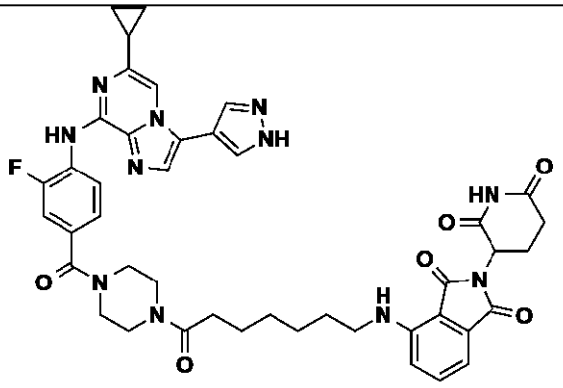
【０９９０】

【表１－２０】

57	YX79-20		4-((2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
58	YX79-21		4-((3-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
59	YX79-22		4-((4-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソブチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

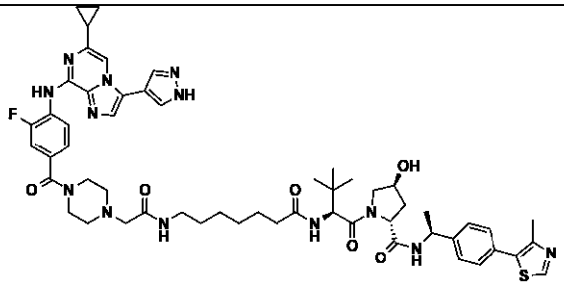
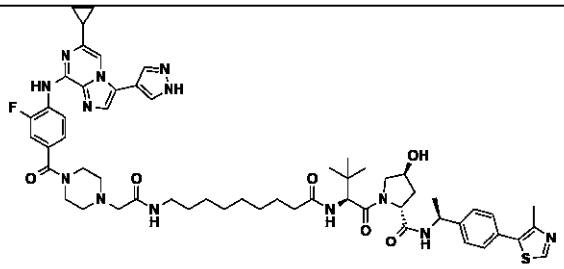
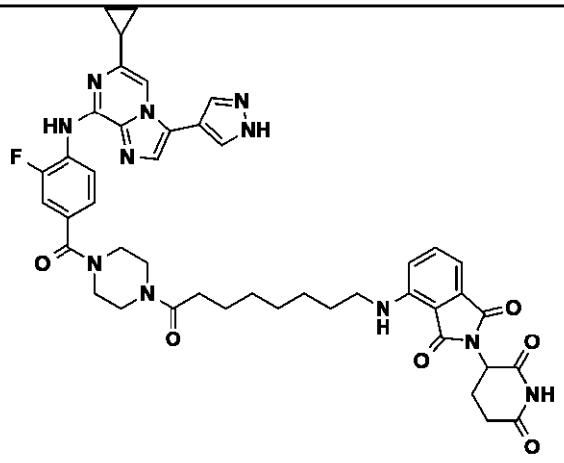
【０９９１】

【表１－２１】

60	YX79-23		4-((5-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
61	YX79-24		4-((6-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-6-オキソヘキシル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
62	YX79-25		4-((7-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-7-オキソヘプチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

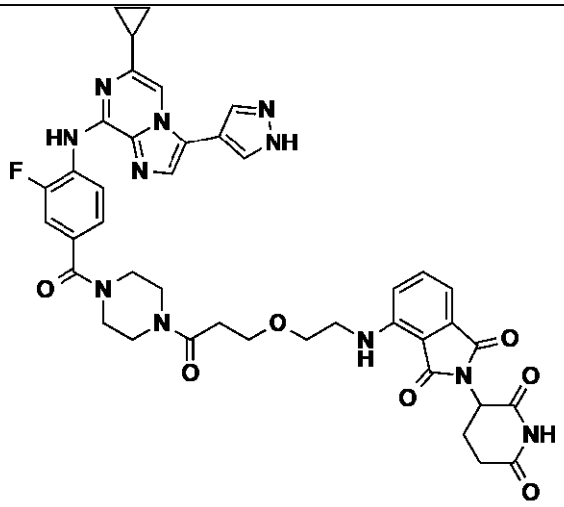
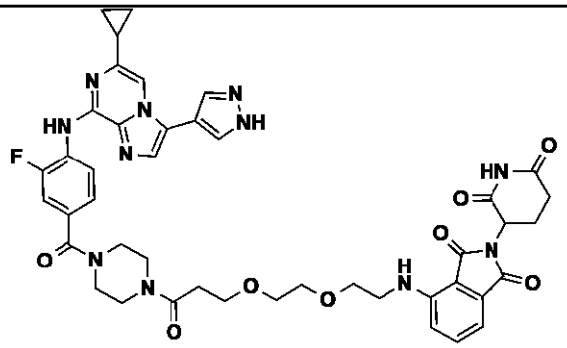
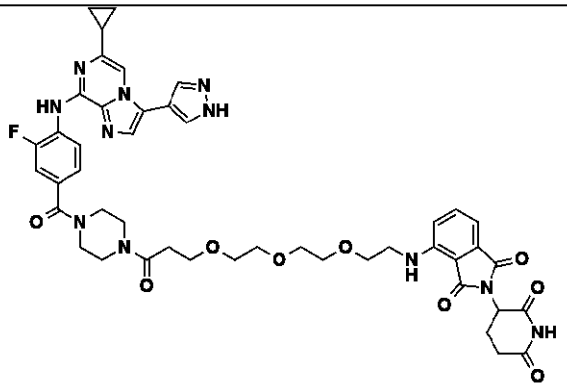
【０９９２】

【表１－２２】

63	YX79-29		(2*R*,4*S*)-1-((*S*)-2-(7-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘプタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-((*S*)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド
64	YX79-30		(2*R*,4*S*)-1-((*S*)-2-(9-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ノナンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-((*S*)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)エチル)ピロリジン-2-カルボキサミド
65	YX79-34		4-((8-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-8-オキソオクチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

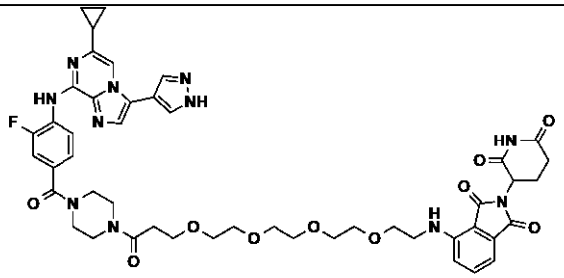
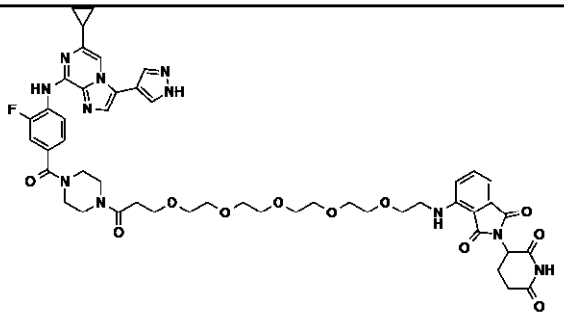
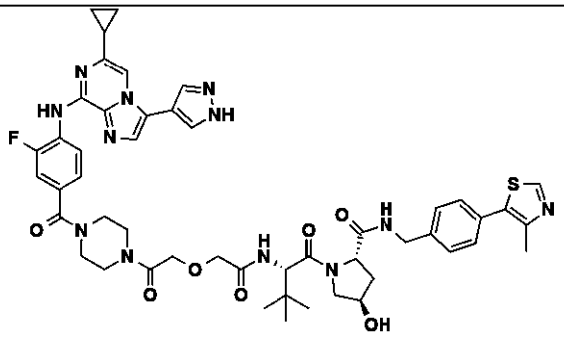
【０９９３】

【表１－２３】

66	YX79-35		4-((2-(3-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロポキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
67	YX79-36		4-((2-(2-(3-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
68	YX79-37		4-((2-(2-(2-(3-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロポキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン

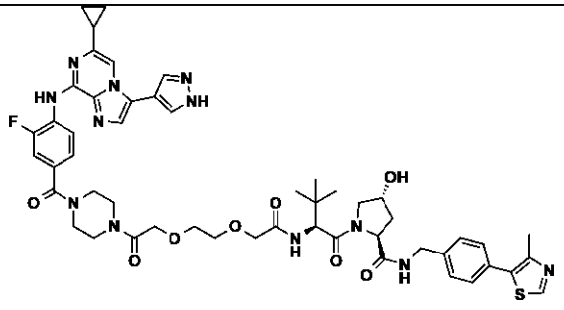
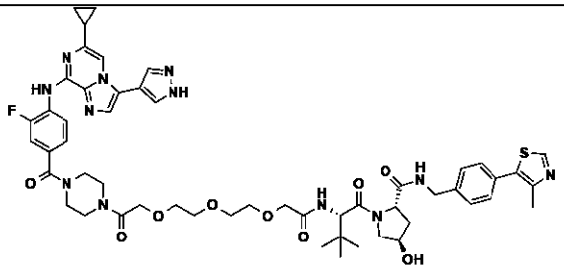
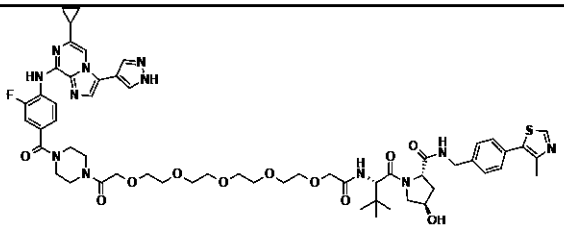
【０９９４】

【表１－２４】

69	YX79-38		4-((15-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-15-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサペンタデシル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
70	YX79-39		4-((18-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-18-オキソ-3,6,9,12,15-ペンタオキサオクタデシル)アミノ)-2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)イソインドリン-1,3-ジオン
71	YX79-40		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

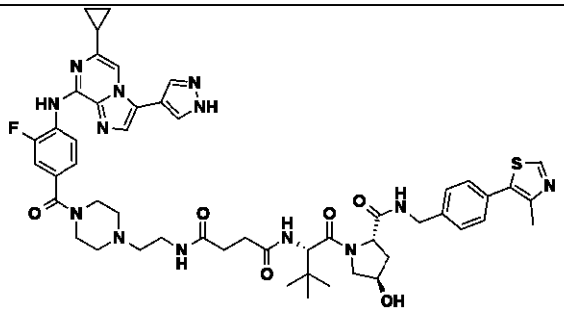
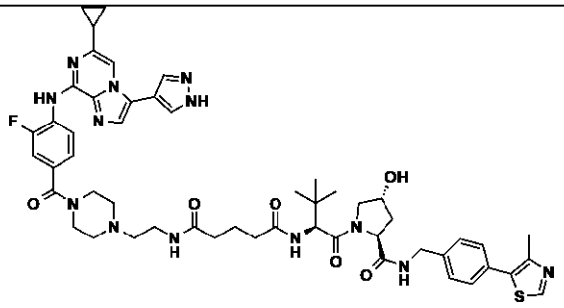
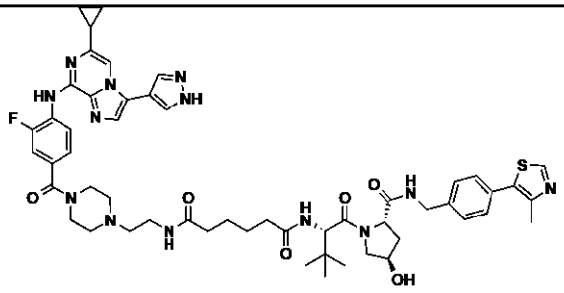
【０９９５】

【表１－２５】

72	YX79-41		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(2-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)エトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
73	YX79-42		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(*tert*-ブチル)-14-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-4,14-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザテトラデカノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
74	YX79-43		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(*tert*-ブチル)-20-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-4,20-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3-アザイコサノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

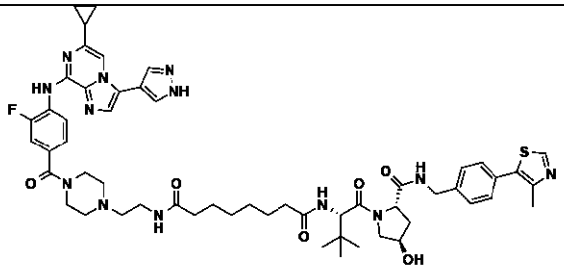
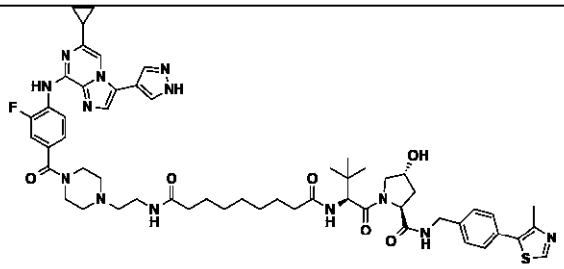
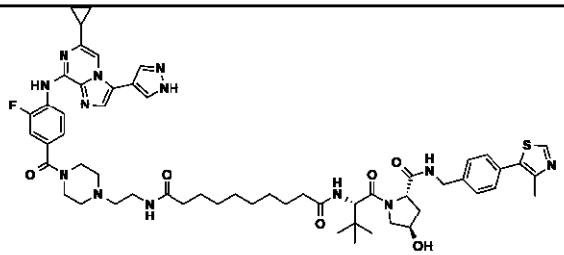
【０９９６】

【表１－２６】

75	YX79-56		*N*[1]-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-*N*[4]-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)スクシンアミド
76	YX79-57		*N*[1]-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-*N*[5]-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)グルタルアミド
77	YX79-58		*N*[1]-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-*N*[6]-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アジプアミド

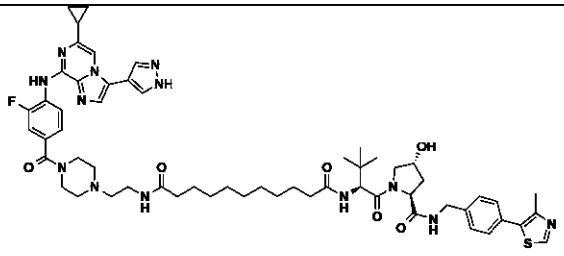
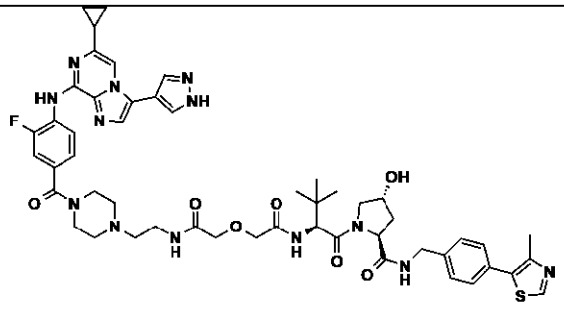
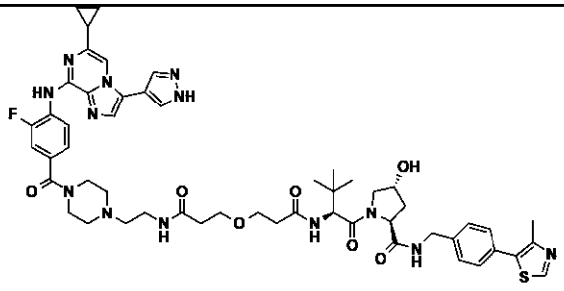
【０９９７】

【表１－２７】

78	YX79-59		*N*1-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-*N*8-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)オクタンジアミド
79	YX79-60		*N*1-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-*N*9-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)ノナンジアミド
80	YX79-61		*N*1-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-*N*10-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)デカンジアミド

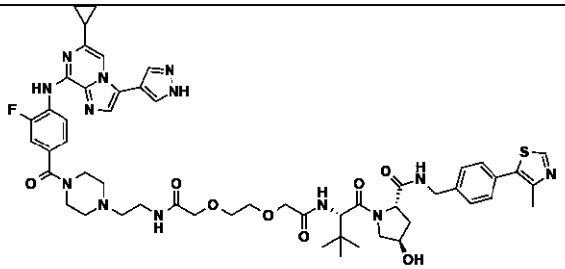
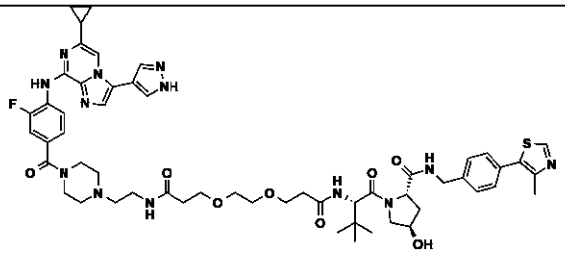
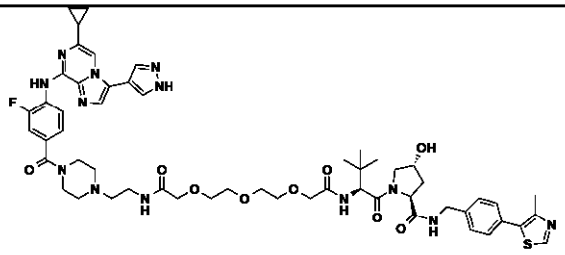
【０９９８】

【表１－２８】

81	YX79-62		*N*1-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-*N*11-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)ウンデカンジアミド
82	YX79-63		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(2-(2-((2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-2-オキソエトキシ)アセトアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
83	YX79-64		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(3-(3-((2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)プロパンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

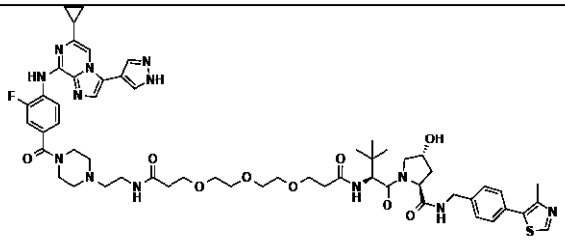
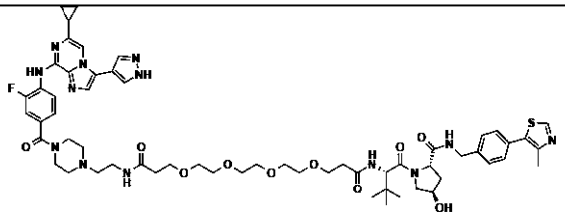
【０９９９】

【表１－２９】

84	YX79-65		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(*tert*-ブチル)-14-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-4,11-ジオキソ-6,9-ジオキサ-3,12-ジアザテトラデカノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
85	YX79-66		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(*tert*-ブチル)-16-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-4,13-ジオキソ-7,10-ジオキサ-3,14-ジアザヘキサデカノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
86	YX79-67		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(*tert*-ブチル)-17-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-4,14-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザヘプタデカノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

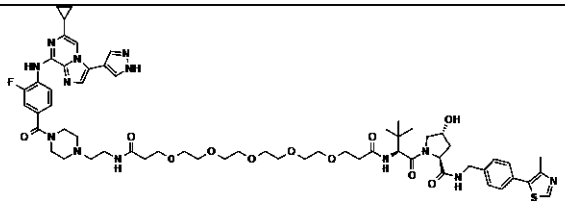
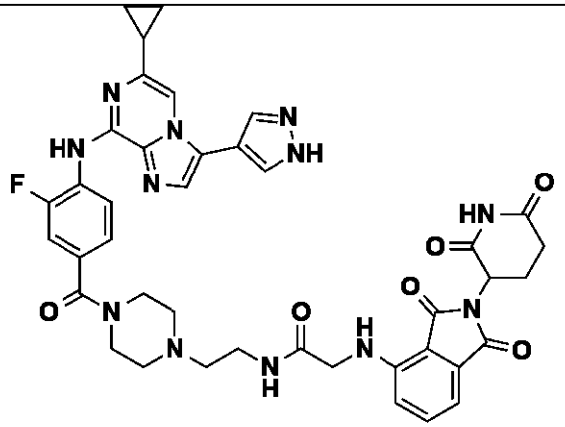
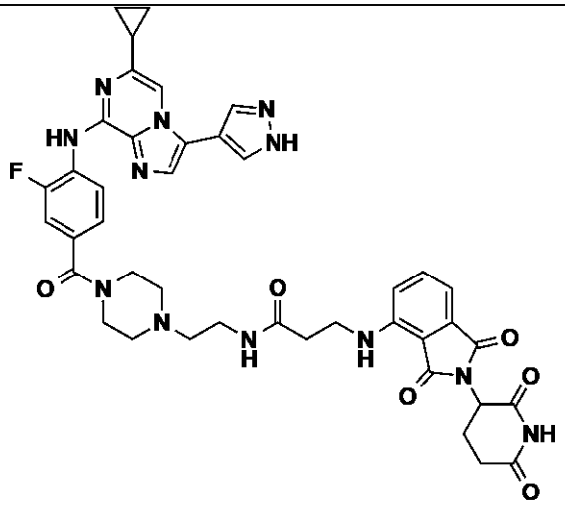
【１０００】

【表１－３０】

87	YX79-68		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(*tert*-ブチル)-19-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-4,16-ジオキソ-7,10,13-トリオキサ-3,17-ジアザノナデカノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
88	YX79-69		*N*[1]-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-*N*[16]-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-4,7,10,13-テトラオキサヘキサデカンジアミド

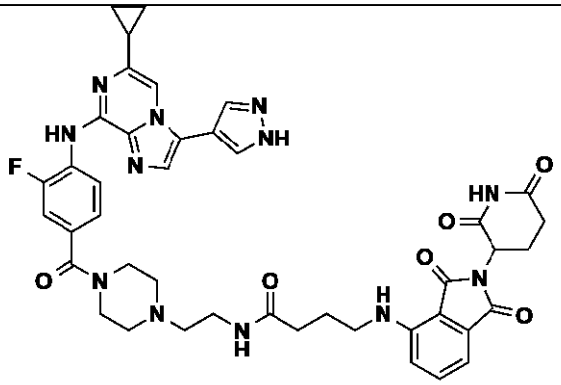
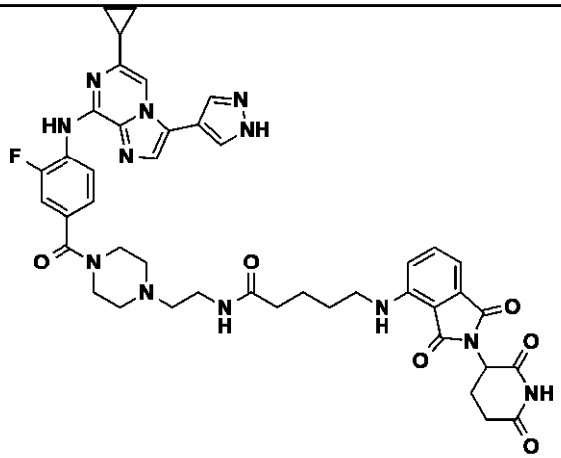
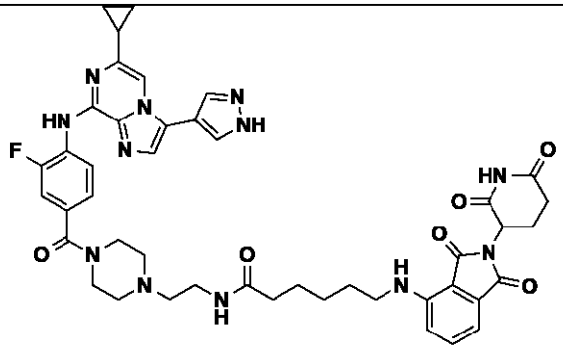
【１００１】

【表１－３１】

89	YX79-70		*N*[1]-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-*N*[19]-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-4,7,10,13,16-ペンタオキサノナデカンジアミド
90	YX79-86		*N*-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)アセトアミド
91	YX79-87		*N*-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-3-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)プロパンアミド

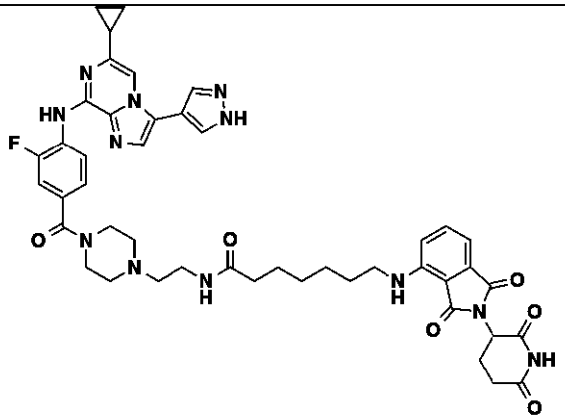
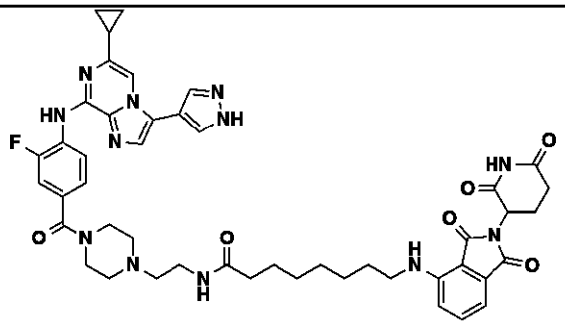
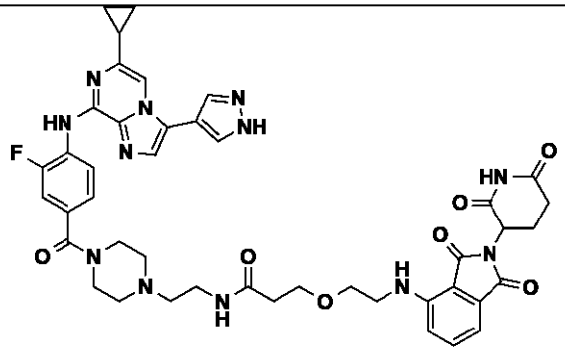
【１００２】

【表１－３２】

92	YX79-88		*N*-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ブタンアミド
93	YX79-89		*N*-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-5-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ペンタンアミド
94	YX79-90		*N*-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-6-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ヘキサンアミド

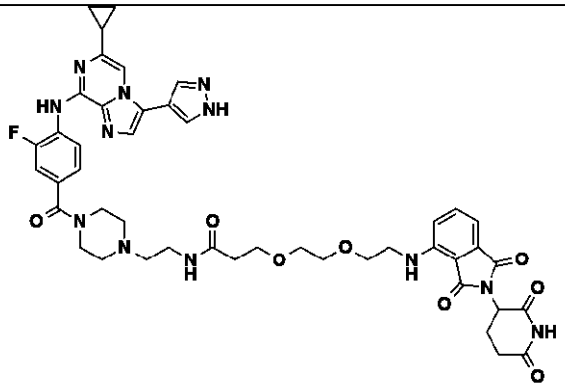
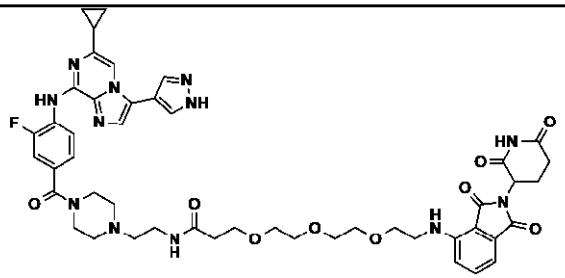
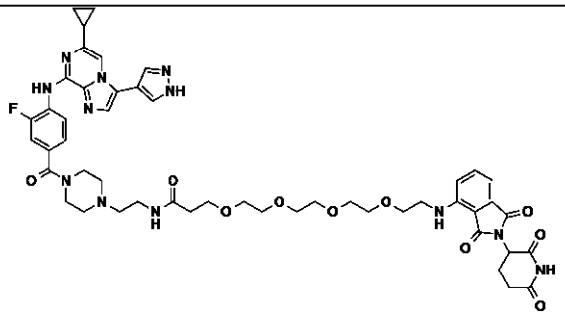
【１００３】

【表１－３３】

95	YX79-91		*N*-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-7-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ヘプタンアミド
96	YX79-92		*N*-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-8-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)オクタンアミド
97	YX79-93		*N*-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-3-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)プロパンアミド

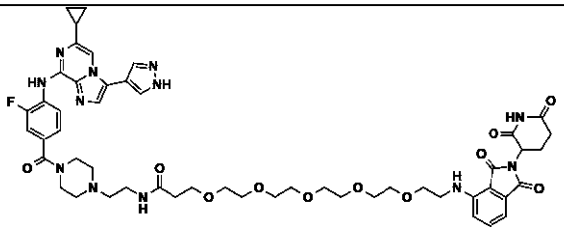
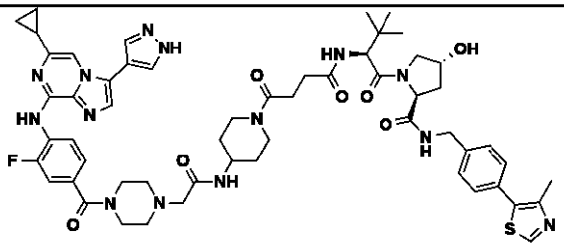
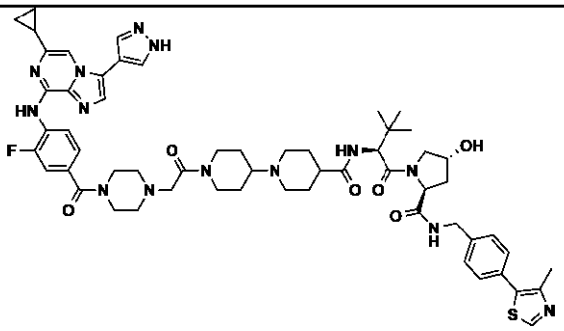
【１００４】

【表１－３４】

98	YX79-94		*N*-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-3-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド
99	YX79-95		*N*-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-3-(2-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド
100	YX79-96		*N*-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3,6,9,12-テトラオキサペンタデカン-15-アミド

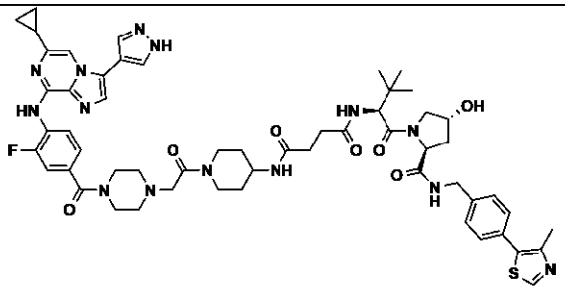
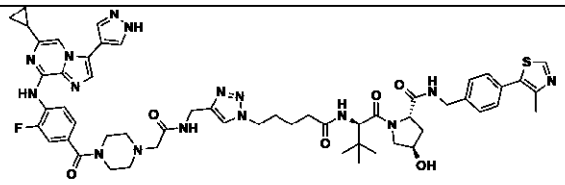
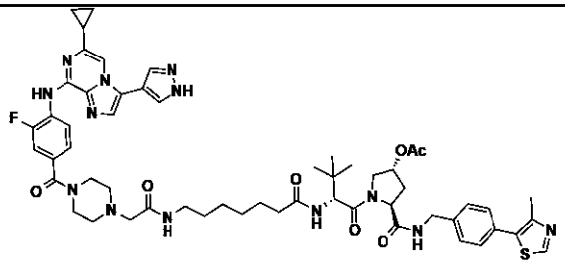
【１００５】

【表１－３５】

101	YX79-97		*N*-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)エチル)-1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-3,6,9,12,15-ペンタオキサオクタデカン-18-アミド
102	YX79-132		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(4-(4-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ピペリジン-1-イル)-4-オキソブタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
103	YX79-133		1'-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセチル)-*N*-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-[1,4'-ビピペリジン]-4-カルボキサミド

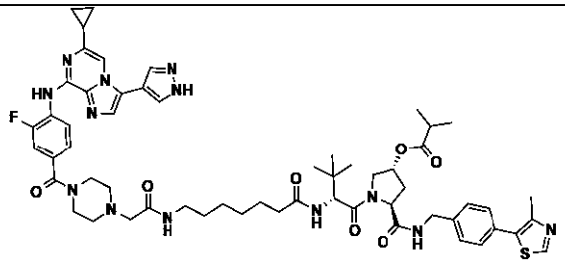
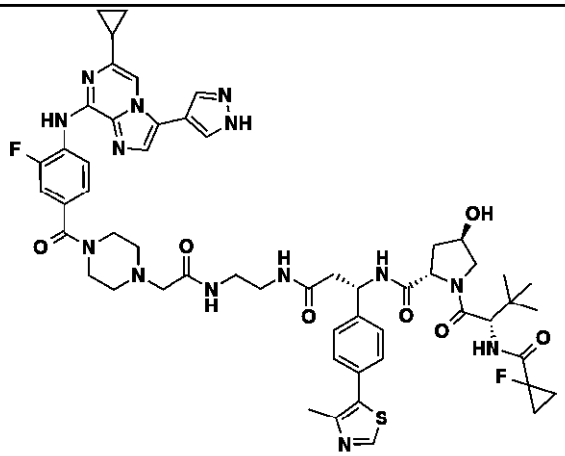
【１００６】

【表１－３６】

104	YX79-134		*N*¹-(1-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセチル)ピペリジン-4-イル)-*N*⁴-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)スクシンアミド
105	YX79-135		(2*S*,4*R*)-1-((*R*)-2-(5-(4-((2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)メチル)-1*H*-1,2,3-トリアゾール-1-イル)ペンタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
106	YX79-136		(3*R*,5*S*)-1-((*R*)-2-(7-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘプタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-5-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-3-イルアセテート

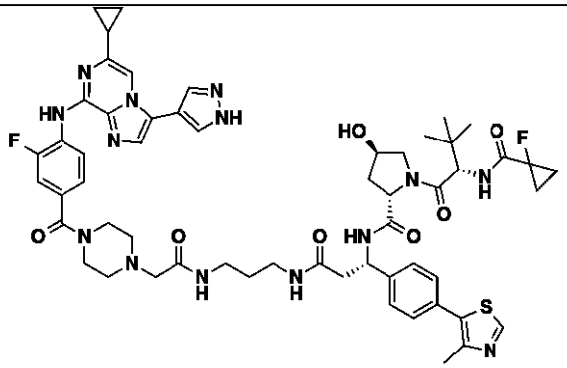
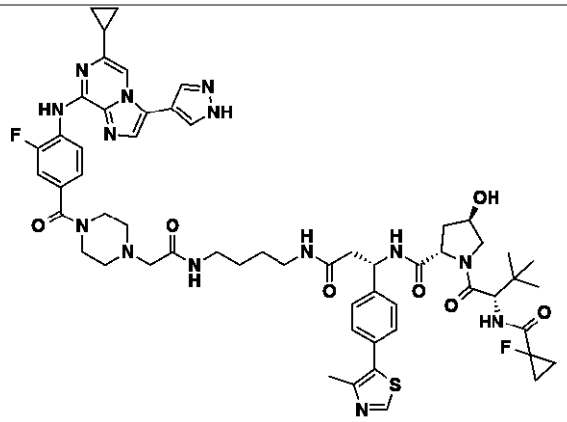
【１００７】

【表１－３７】

107	YX79-137		(3*R*,5*S*)-1-((*R*)-2-(7-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘプタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-5-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-3-イルイソブチレート
108	YX79-131		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-3-((2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エチル)アミノ)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-3-オキソプロピル)-1-((*S*)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド

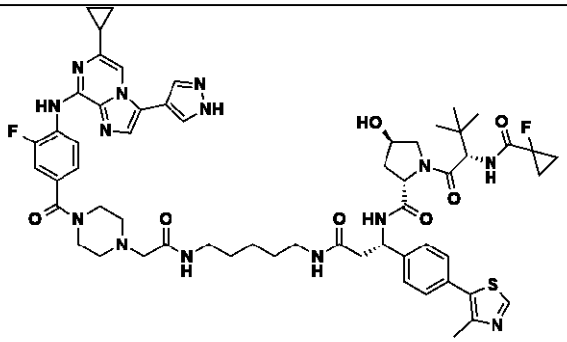
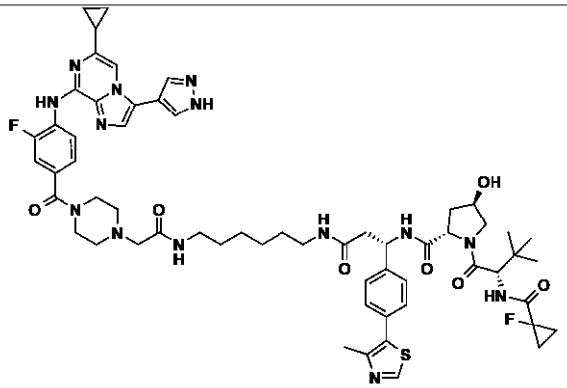
【１００８】

【表１－３８】

109	YX79-139		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-3-((3-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)プロピル)アミノ)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-3-オキソプロピル)-1-((*S*)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
110	YX79-140		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-3-((4-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ブチル)アミノ)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-3-オキソプロピル)-1-((*S*)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド

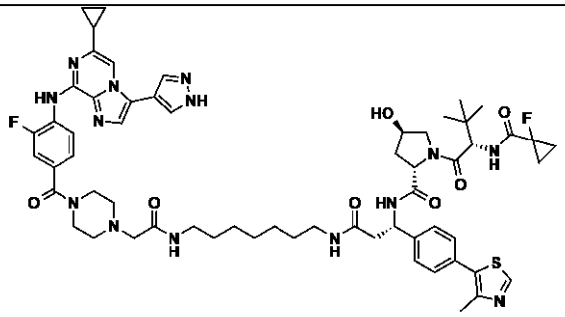
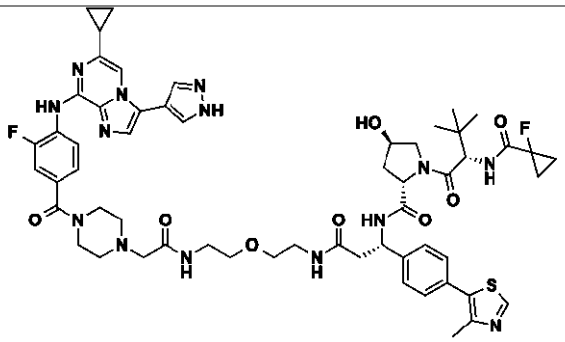
【１００９】

【表１－３９】

111	YX79-141		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-3-((5-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-3-オキソプロピル)-1-((*S*)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
112	YX79-142		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-3-((6-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘキシル)アミノ)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-3-オキソプロピル)-1-((*S*)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド

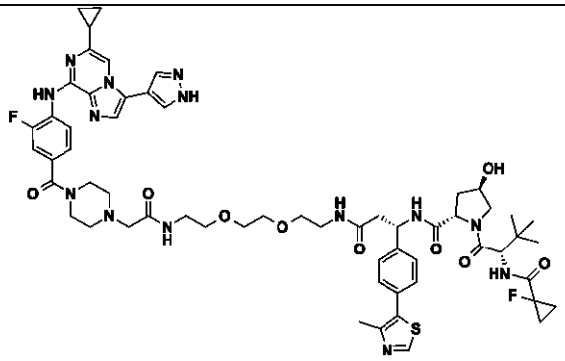
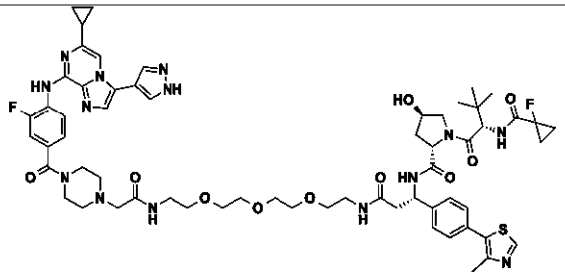
【１０１０】

【表１－４０】

113	YX79-143		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-3-((7-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-3-オキソプロピル)-1-((*S*)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
114	YX79-144		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-3-((2-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エチル)アミノ)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-3-オキソプロピル)-1-((*S*)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド

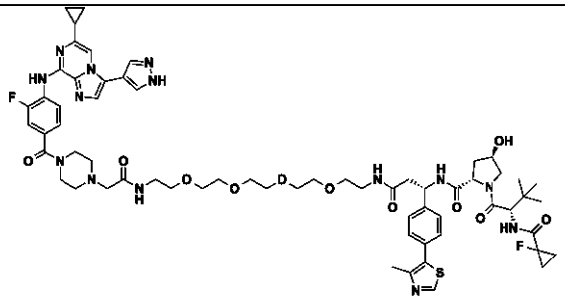
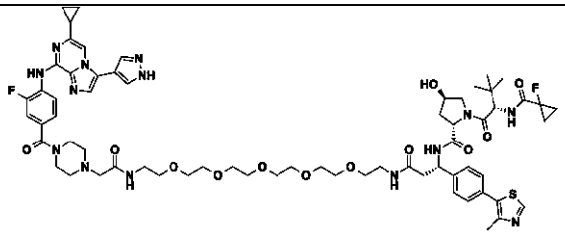
【１０１１】

【表１－４１】

115	YX79-145		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-15-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-2,13-ジオキソ-6,9-ジオキサ-3,12-ジアザペンタデカン-15-イル)-1-((*S*)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
116	YX79-146		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-18-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-2,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザオクタデカン-18-イル)-1-((*S*)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド

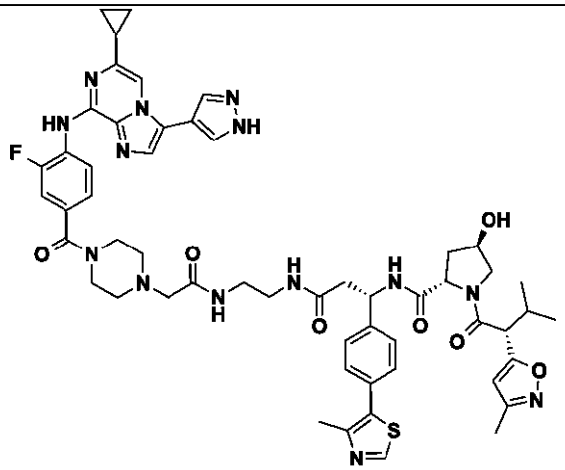
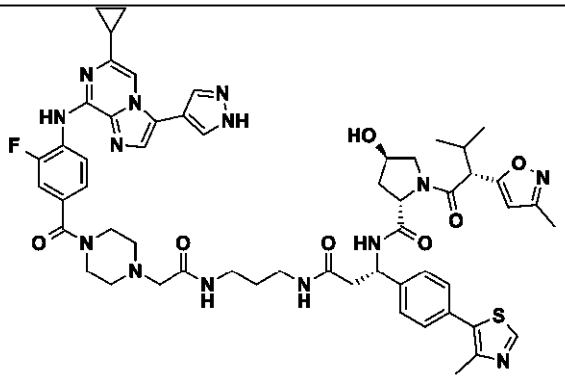
【１０１２】

【表１－４２】

117	YX79-147		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-21-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-2,19-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘンイコサン-21-イル)-1-((*S*)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
118	YX79-148		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-24-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-2,22-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3,21-ジアザテトラコサン-24-イル)-1-((*S*)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド

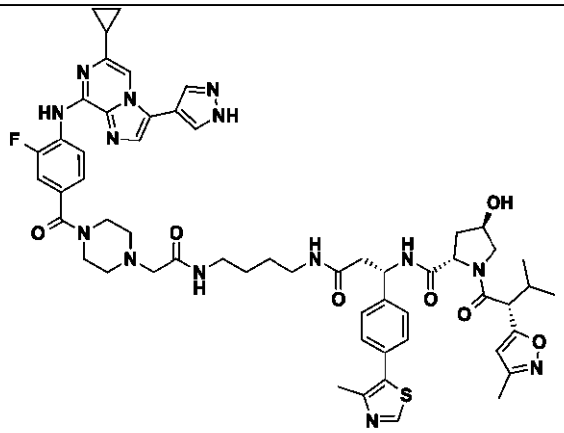
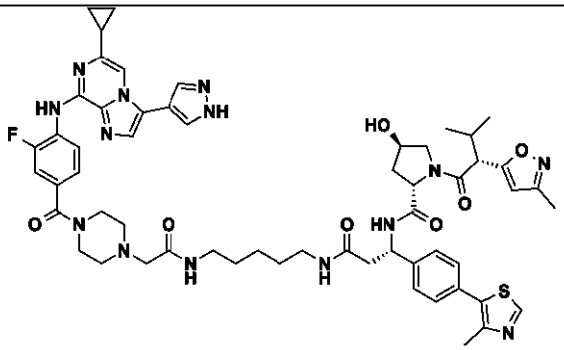
【１０１３】

【表１－４３】

119	YX79-138		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-3-((2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エチル)アミノ)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-3-オキソプロピル)-4-ヒドロキシ-1-((*R*)-3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド
120	YX79-149		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-3-((3-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)プロピル)アミノ)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-3-オキソプロピル)-4-ヒドロキシ-1-((*R*)-3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド

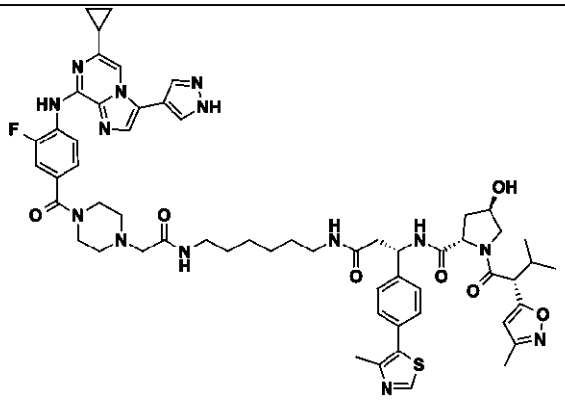
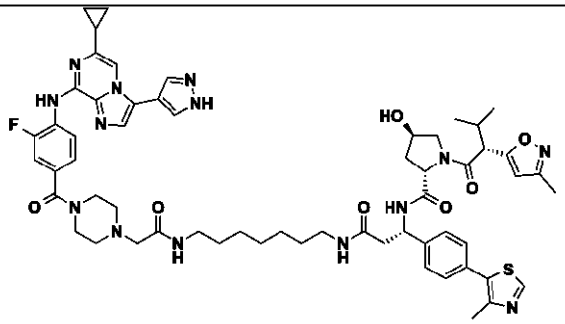
【１０１４】

【表１－４４】

121	YX79-150		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-3-((4-(2-(4-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ブチル)アミノ)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-3-オキソプロピル)-4-ヒドロキシ-1-((*R*)-3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド
122	YX79-151		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-3-((5-(2-(4-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ペンチル)アミノ)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-3-オキソプロピル)-4-ヒドロキシ-1-((*R*)-3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド

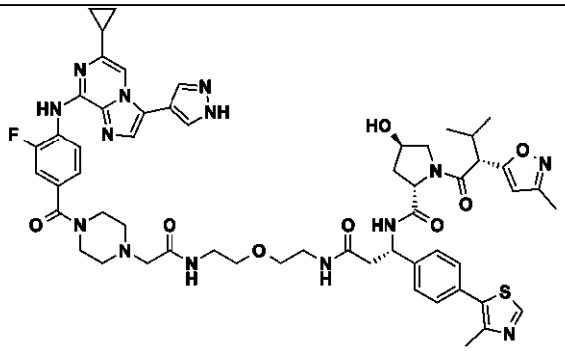
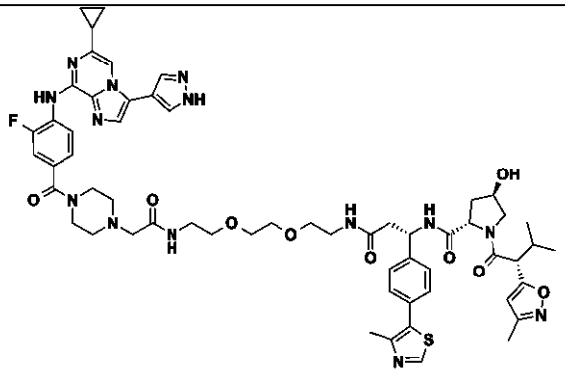
【１０１５】

【表１－４５】

123	YX79-152		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-3-((6-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘキシル)アミノ)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-3-オキソプロピル)-4-ヒドロキシ-1-((*R*)-3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド
124	YX79-153		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-3-((7-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘプチル)アミノ)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-3-オキソプロピル)-4-ヒドロキシ-1-((*R*)-3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド

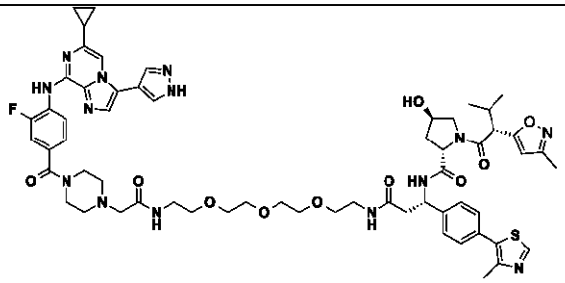
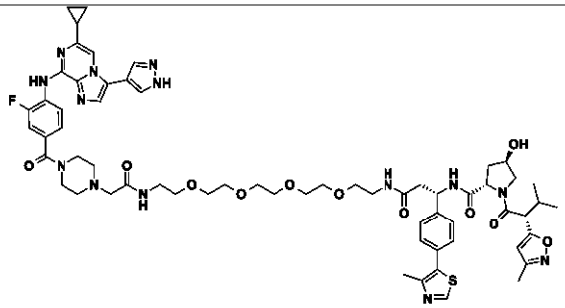
【１０１６】

【表１－４６】

125	YX79-154		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-3-((2-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エチル)アミノ)-1-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-3-オキソプロピル)-4-ヒドロキシ-1-((*R*)-3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド
126	YX79-155		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-15-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-2,13-ジオキソ-6,9-ジオキサ-3,12-ジアザペンタデカン-15-イル)-4-ヒドロキシ-1-((*R*)-3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド

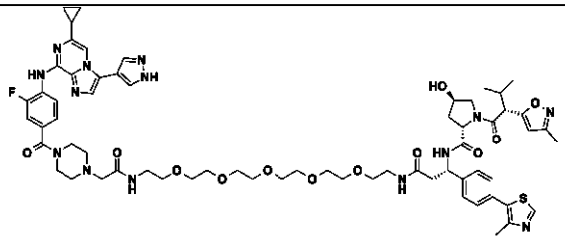
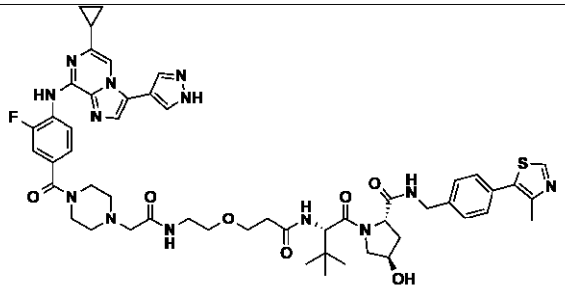
【１０１７】

【表１－４７】

127	YX79-156		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-18-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-2,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザオクタデカン-18-イル)-4-ヒドロキシ-1-((*R*)-3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド
128	YX79-157		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-21-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-2,19-ジオキソ-6,9,12,15-テトラオキサ-3,18-ジアザヘンイコサン-21-イル)-4-ヒドロキシ-1-((*R*)-3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド

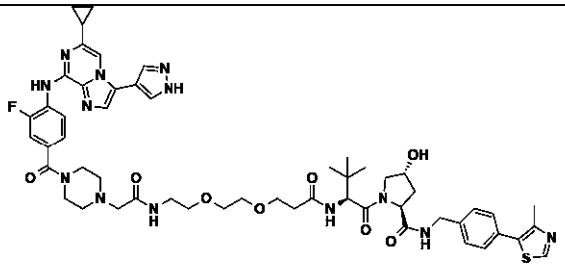
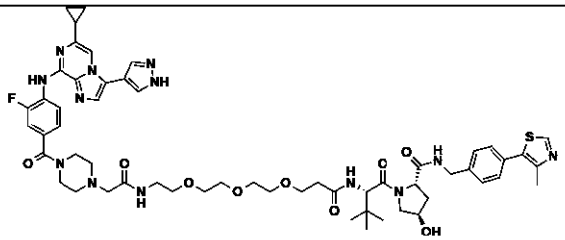
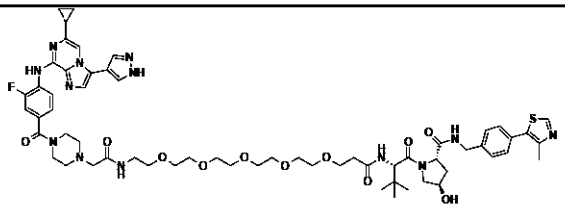
【１０１８】

【表１－４８】

129	YX79-158		(2*S*,4*R*)-*N*-((*S*)-1-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-24-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)フェニル)-2,22-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3,21-ジアザテトラコサン-24-イル)-4-ヒドロキシ-1-((*R*)-3-メチル-2-(3-メチルイソオキサゾール-5-イル)ブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド
130	YX79-159		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(3-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)プロパンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

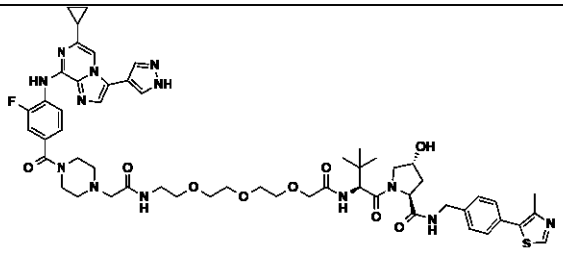
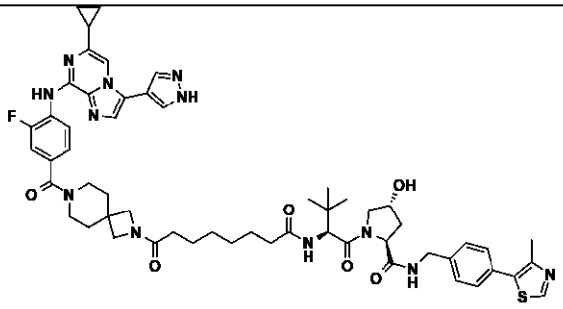
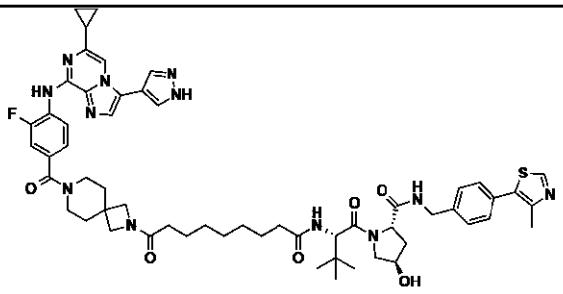
【１０１９】

【表１－４９】

131	YX79-160		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-14-(*tert*-ブチル)-1-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2,12-ジオキソ-6,9-ジオキサ-3,13-ジアザペンタデカン-15-オイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
132	YX79-161		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-17-(*tert*-ブチル)-1-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2,15-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,16-ジアザオクタデカン-18-オイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
133	YX79-162		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-23-(*tert*-ブチル)-1-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2,21-ジオキソ-6,9,12,15,18-ペンタオキサ-3,22-ジアザテトラコサン-24-オイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

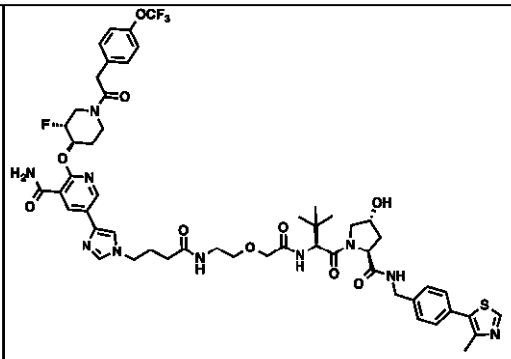
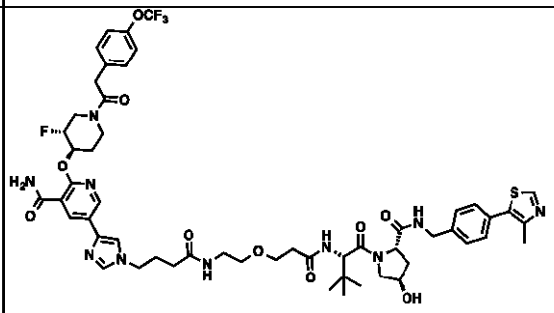
【１０２０】

【表１－５０】

134	YX49-102		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(*tert*-ブチル)-17-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-4,16-ジオキソ-6,9,12-トリオキサ-3,15-ジアザヘプタデカノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
135	YX79-164		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(8-(7-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-8-オキソオクタンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド
136	YX79-165		(2*S*,4*R*)-1-((*S*)-2-(9-(7-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)-2,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-イル)-9-オキソノナンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシ-*N*-(4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)ピロリジン-2-カルボキサミド

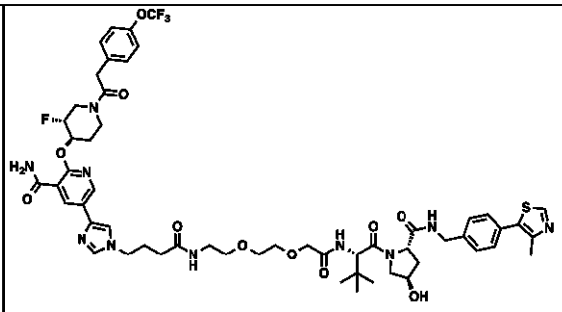
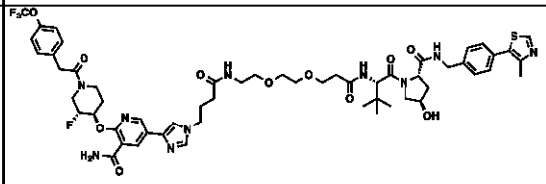
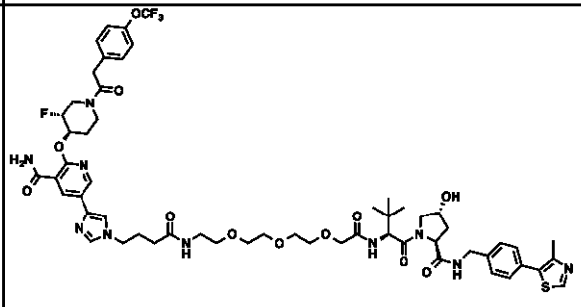
【１０２１】

【表１－５１】

137	JH077-29		2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-5-(1-(4-((2-(2-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-2-オキソエトキシ)エチル)アミノ)-4-オキソブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)ニコチンアミド
138	JH077-30		2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-5-(1-(4-((2-(3-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)エチル)アミノ)-4-オキソブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)ニコチンアミド

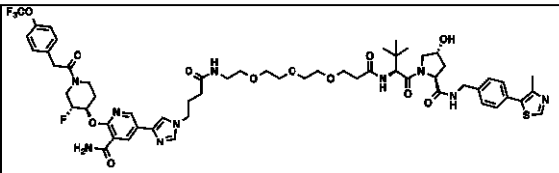
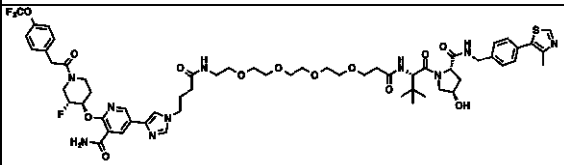
【１０２２】

【表１－５２】

139	JH077-31		2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-5-(1-((*S*)-3-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-2,2-ジメチル-5,14-ジオキソ-7,10-ジオキサ-4,13-ジアザヘプタデカン-17-イル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)ニコチンアミド
140	JH077-32		2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-5-(1-((*S*)-3-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-2,2-ジメチル-5,15-ジオキソ-8,11-ジオキサ-4,14-ジアザオクタデカン-18-イル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)ニコチンアミド
141	JH077-33		2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-5-(1-((*S*)-3-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-2,2-ジメチル-5,17-ジオキソ-7,10,13-トリオキサ-4,16-ジアザイコサン-20-イル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)ニコチンアミド

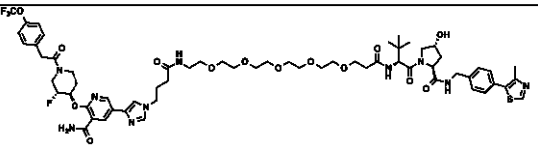
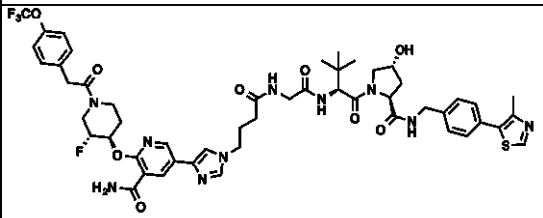
【１０２３】

【表１－５３】

142	JH077-34		2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-5-(1-((*S*)-3-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-2,2-ジメチル-5,18-ジオキソ-8,11,14-トリオキサ-4,17-ジアザヘンイコサン-21-イル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)ニコチンアミド
143	JH077-35		2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-5-(1-((*S*)-3-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-2,2-ジメチル-5,21-ジオキソ-8,11,14,17-テトラオキサ-4,20-ジアザテトラコサン-24-イル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)ニコチンアミド

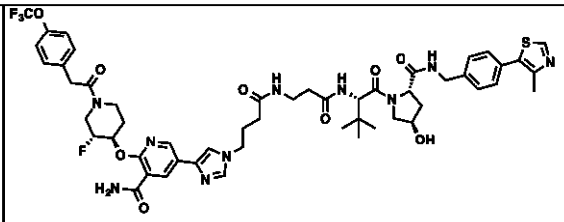
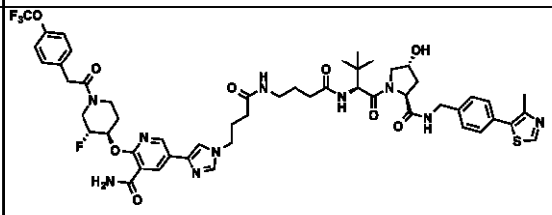
【１０２４】

【表１－５４】

144	JH077-36		2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-5-(1-((*S*)-3-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-2,2-ジメチル-5,24-ジオキソ-8,11,14,17,20-ペンタオキサ-4,23-ジアザヘプタコサン-27-イル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)ニコチンアミド
145	JH077-37		2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-5-(1-(4-((2-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-2-オキソエチル)アミノ)-4-オキソブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)ニコチンアミド

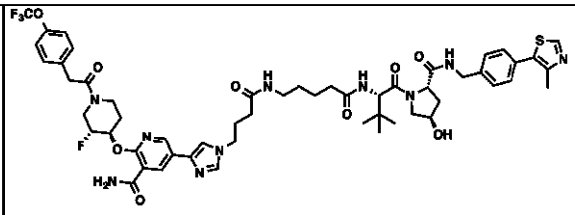
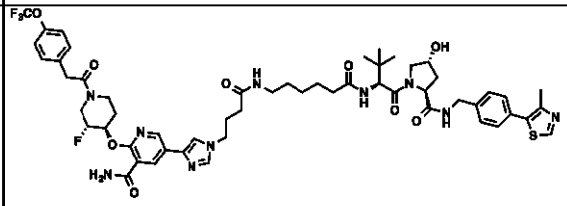
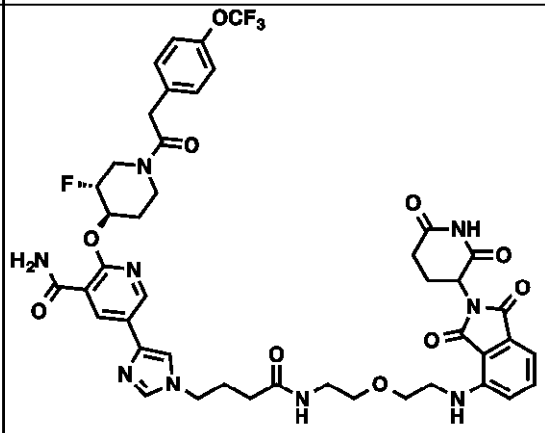
【１０２５】

【表１－５５】

146	JH077-38		2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-5-(1-(4-((3-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-3-オキソプロピル)アミノ)-4-オキソブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)ニコチンアミド
147	JH077-39		2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-5-(1-(4-((4-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-4-オキソブチル)アミノ)-4-オキソブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)ニコチンアミド

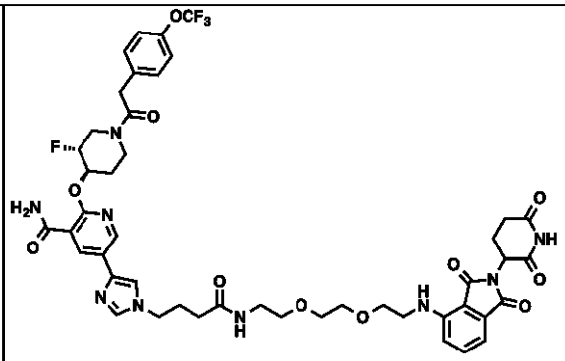
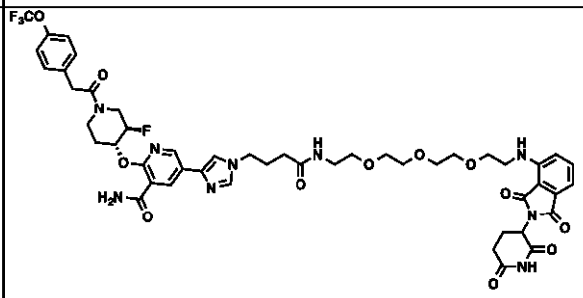
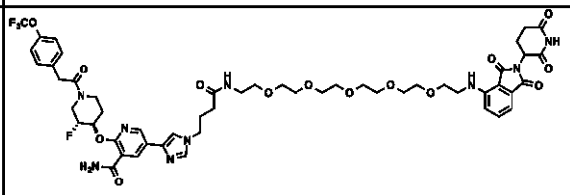
【１０２６】

【表１－５６】

148	JH077-40		2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-5-(1-(4-((5-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-5-オキソペンチル)アミノ)-4-オキソブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)ニコチンアミド
149	JH077-41		2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-5-(1-(4-((6-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-6-オキソヘキシル)アミノ)-4-オキソブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)ニコチンアミド
150	JH077-47		5-(1-(4-((2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エチル)アミノ)-4-オキソブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)-2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ニコチンアミド

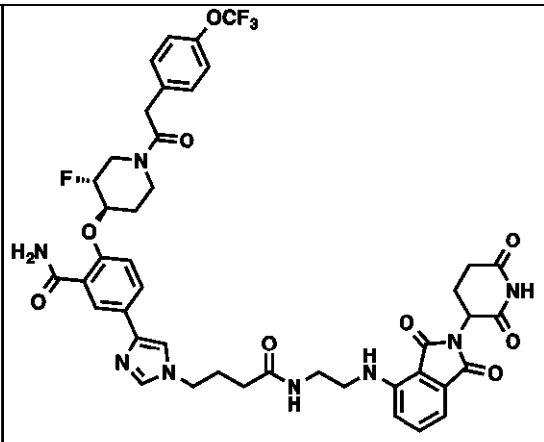
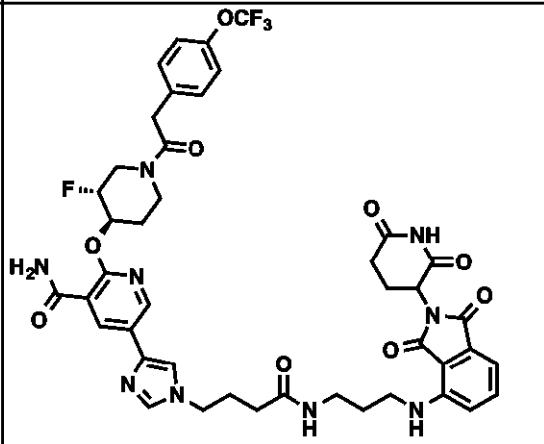
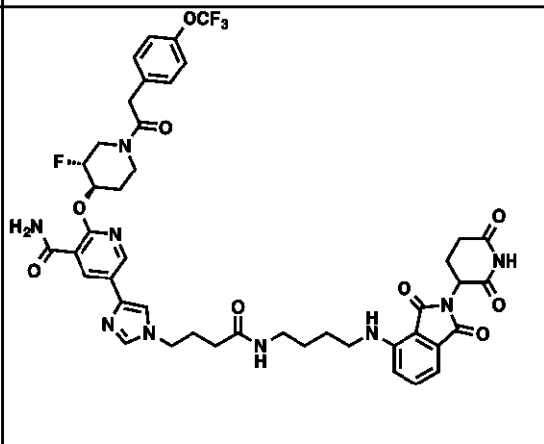
【１０２７】

【表１－５７】

151	JH077-48		5-(1-(4-((2-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)エチル)アミノ)-4-オキソブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)-2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ニコチンアミド
152	JH077-49		5-(1-(1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-13-オキソ-3,6,9-トリオキサ-12-アザヘキサデカン-16-イル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)-2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ニコチンアミド
153	JH077-51		5-(1-(1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-19-オキソ-3,6,9,12,15-ペンタオキサ-18-アザドコサン-22-イル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)-2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ニコチンアミド

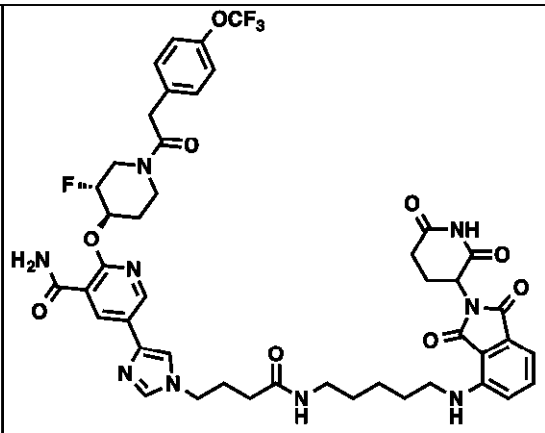
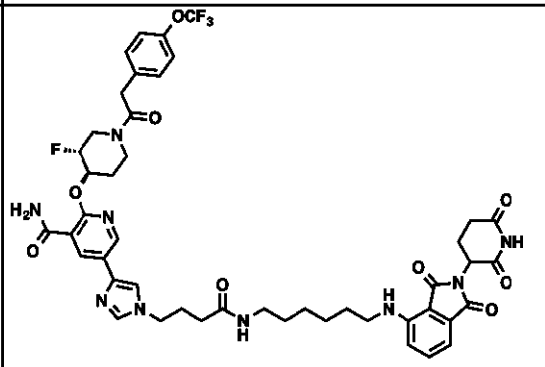
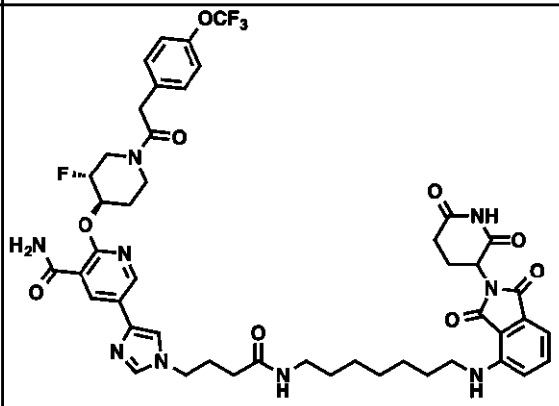
【１０２８】

【表１－５８】

154	JH077-52		5-(1-(4-((2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エチル)アミノ)-4-オキソブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)-2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ベンズアミド
155	JH077-53		5-(1-(4-((3-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)プロピル)アミノ)-4-オキソブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)-2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ニコチンアミド
156	JH077-54		5-(1-(4-((4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ブチル)アミノ)-4-オキソブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)-2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ニコチンアミド

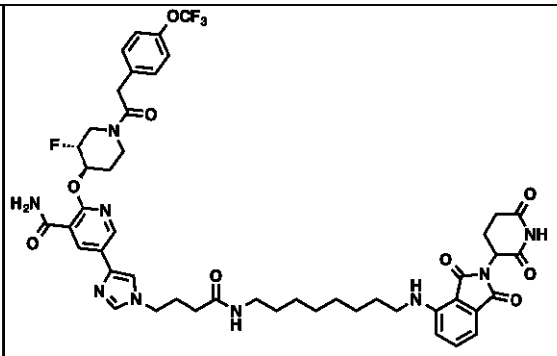
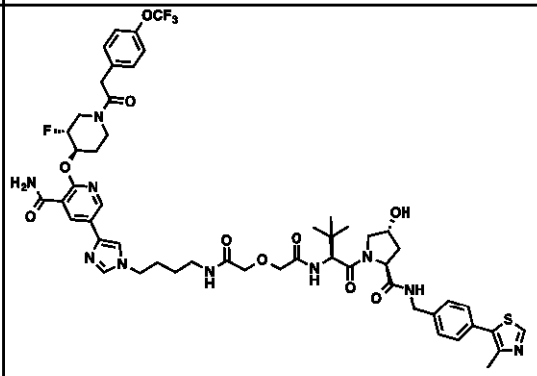
【１０２９】

【表１－５９】

157	JH077-55		5-(1-(4-((5-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ペンチル)アミノ)-4-オキソブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)-2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ニコチンアミド
158	JH077-56		5-(1-(4-((6-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ヘキシル)アミノ)-4-オキソブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)-2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ニコチンアミド
159	JH077-57		5-(1-(4-((7-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ヘプチル)アミノ)-4-オキソブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)-2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ニコチンアミド

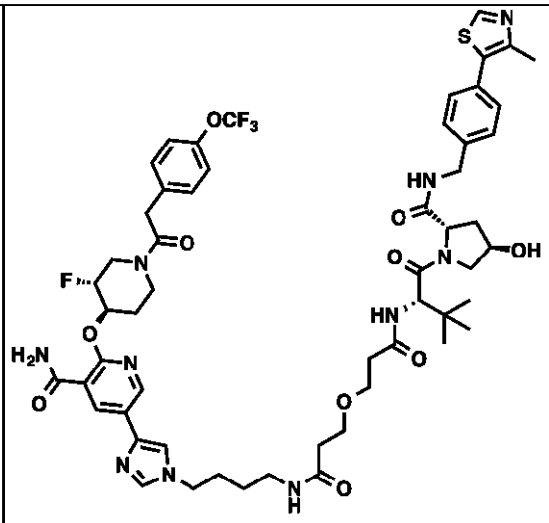
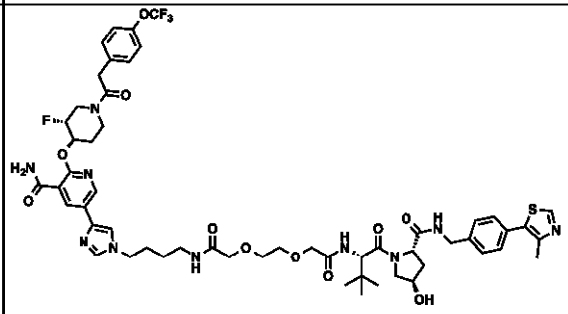
【１０３０】

【表１－６０】

160	JH077-58		5-(1-(4-((8-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)オクチル)アミノ)-4-オキソブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)-2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ニコチンアミド
161	JH077-65		2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-5-(1-(4-(2-(2-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-2-オキソエトキシ)アセトアミド)ブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)ニコチンアミド

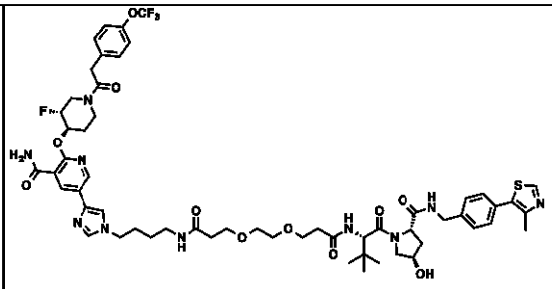
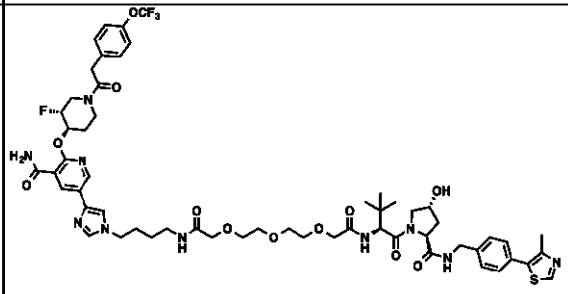
【１０３１】

【表１－６１】

162	JH077-66		2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-5-(1-(4-(3-(3-(((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アミノ)-3-オキソプロポキシ)プロパンアミド)ブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)ニコチンアミド
163	JH077-67		2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-5-(1-((*S*)-3-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-2,2-ジメチル-5,12-ジオキソ-7,10-ジオキサ-4,13-ジアザヘプタデカン-17-イル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)ニコチンアミド

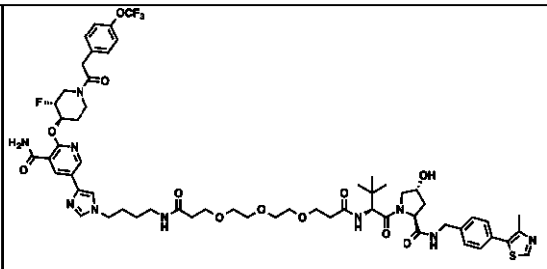
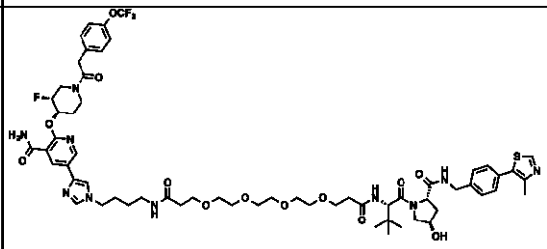
【１０３２】

【表１－６２】

164	JH077-68		2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-5-(1-((*S*)-3-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-2,2-ジメチル-5,14-ジオキソ-8,11-ジオキサ-4,15-ジアザノナデカン-19-イル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)ニコチンアミド
165	JH077-69		2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-5-(1-((*S*)-3-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-2,2-ジメチル-5,15-ジオキソ-7,10,13-トリオキサ-4,16-ジアザイコサン-20-イル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)ニコチンアミド

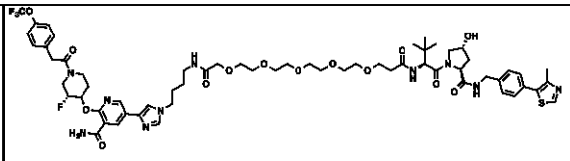
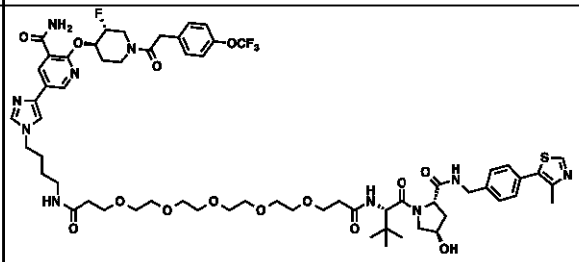
【１０３３】

【表１－６３】

166	JH077-70		2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)-5-(1-((*S*)-3-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-カルボニル)-2,2-ジメチル-5,17-ジオキソ-8,11,14-トリオキサ-4,18-ジアザドコサン-22-イル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)ニコチンアミド
167	JH077-71		*N*[1]-(4-(4-(5-カルバモイル-6-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1*H*-イミダゾール-1-イル)ブチル)-*N*[16]-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-4,7,10,13-テトラオキサヘキサデカンジアミド

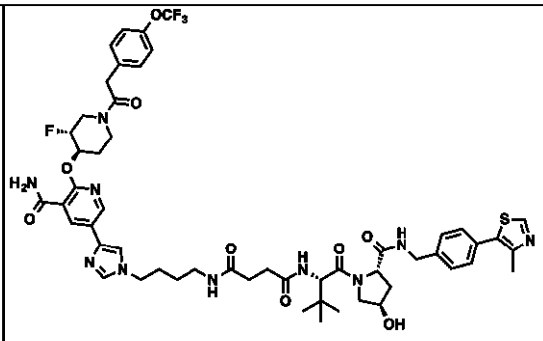
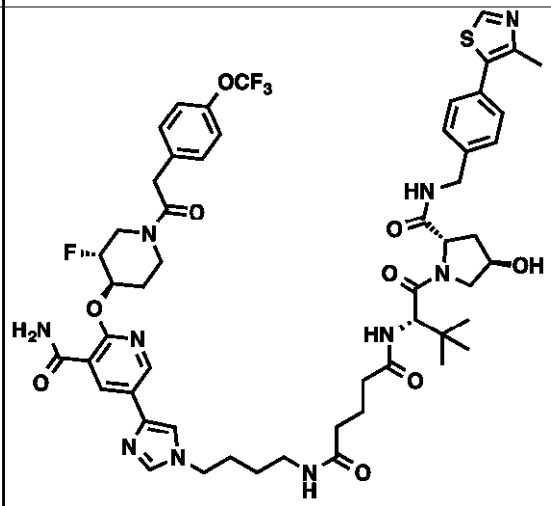
【１０３４】

【表１－６４】

168	JH077-72		*N*[1]-(4-(4-(5-カルバモイル-6-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1*H*-イミダゾール-1-イル)ブチル)-*N*[18]-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-3,6,9,12,15-ペンタオキサオクタデカンジアミド
169	JH077-73		*N*[1]-(4-(4-(5-カルバモイル-6-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1*H*-イミダゾール-1-イル)ブチル)-*N*[19]-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)-4,7,10,13,16-ペンタオキサノナデカンジアミド

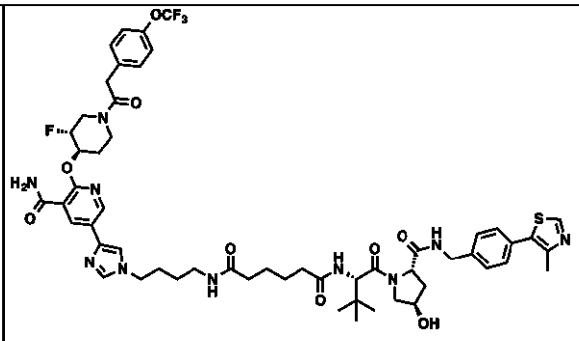
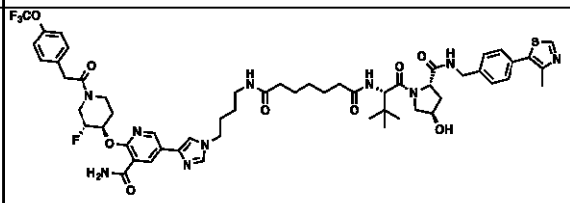
【１０３５】

【表１－６５】

170	JH077-74		*N*¹-(4-(4-(5-カルバモイル-6-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1*H*-イミダゾール-1-イル)ブチル)-*N*⁴-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)スクシンアミド
171	JH077-75		*N*¹-(4-(4-(5-カルバモイル-6-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1*H*-イミダゾール-1-イル)ブチル)-*N*⁵-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)グルタルアミド

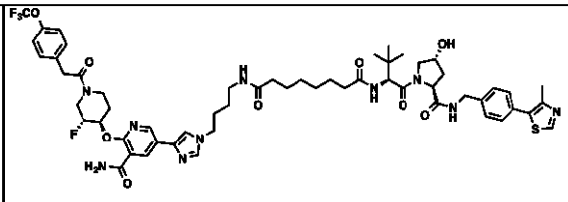
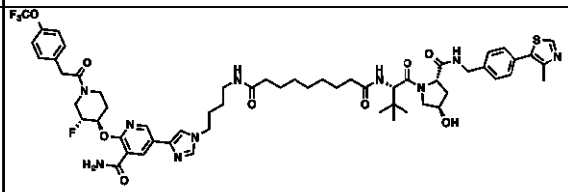
【１０３６】

【表１－６６】

172	JH077-76		*N*¹-(4-(4-(5-カルバモイル-6-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1*H*-イミダゾール-1-イル)ブチル)-*N*⁶-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)アジプアミド
173	JH077-77		*N*¹-(4-(4-(5-カルバモイル-6-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1*H*-イミダゾール-1-イル)ブチル)-*N*⁷-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)ヘプタンジアミド

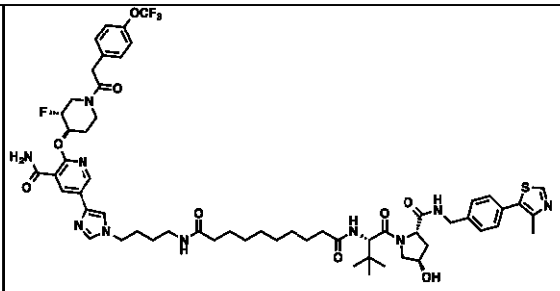
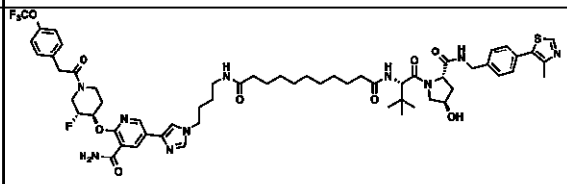
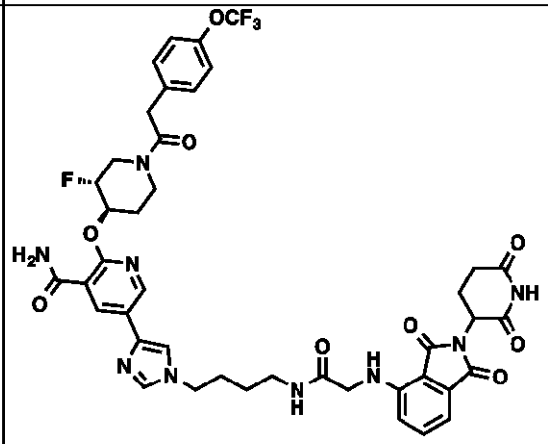
【１０３７】

【表１－６７】

174	JH077-78		*N*^{1}-(4-(4-(5-カルバモイル-6-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1*H*-イミダゾール-1-イル)ブチル)-*N*^{8}-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)オクタンジアミド
175	JH077-79		*N*^{1}-(4-(4-(5-カルバモイル-6-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1*H*-イミダゾール-1-イル)ブチル)-*N*^{9}-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)ノナンジアミド

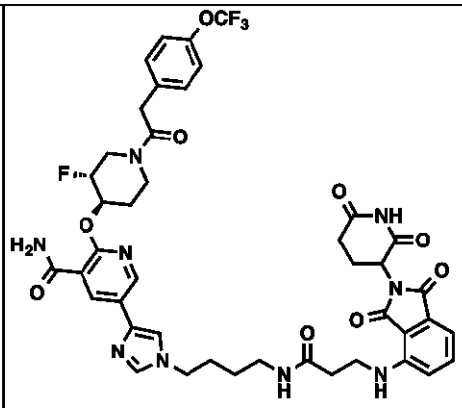
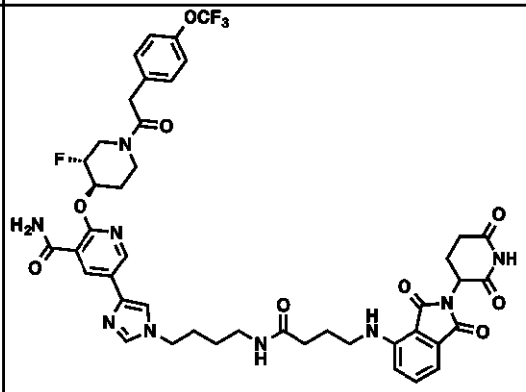
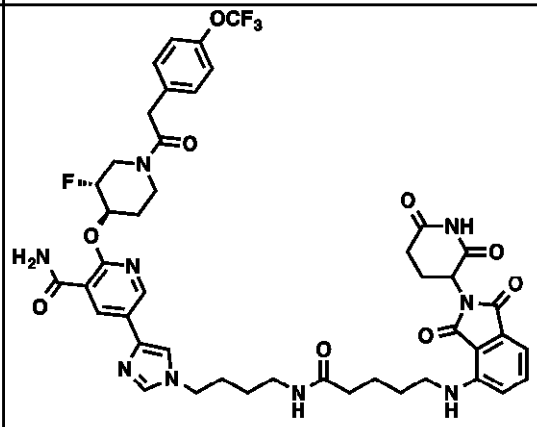
【１０３８】

【表１－６８】

176	JH077-80		*N*[1]-(4-(4-(5-カルバモイル-6-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1*H*-イミダゾール-1-イル)ブチル)-*N*[10]-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)デカンジアミド
177	JH077-81		*N*[1]-(4-(4-(5-カルバモイル-6-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)-1*H*-イミダゾール-1-イル)ブチル)-*N*[11]-((*S*)-1-((2*S*,4*R*)-4-ヒドロキシ-2-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-1-イル)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-2-イル)ウンデカンジアミド
178	JH077-82		5-(1-(4-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)アセトアミド)ブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)-2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ニコチンアミド

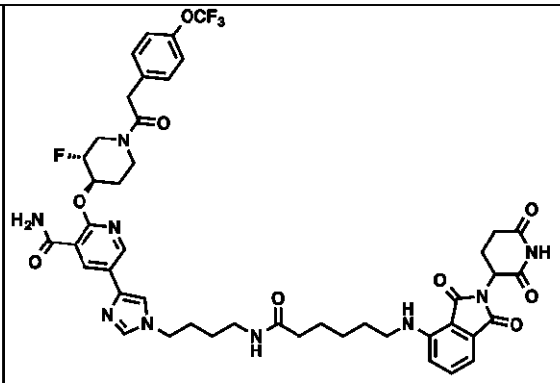
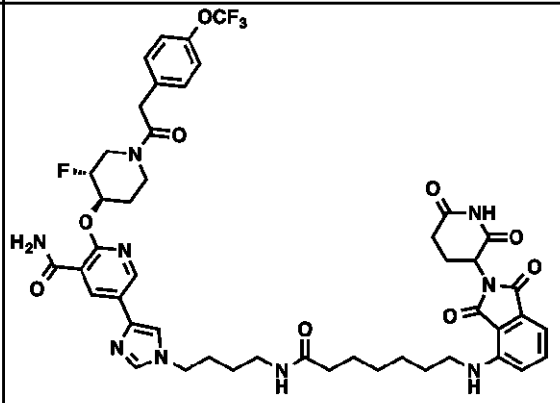
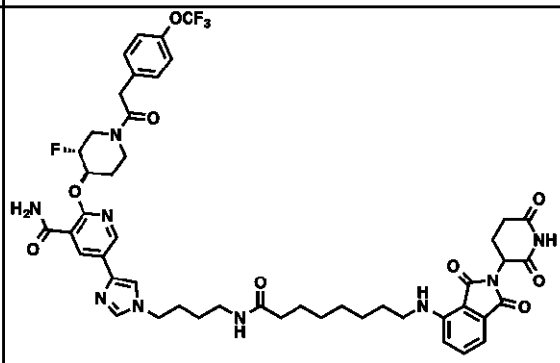
【１０３９】

【表１－６９】

179	JH077-83		5-(1-(4-(3-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)プロパンアミド)ブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)-2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ニコチンアミド
180	JH077-84		5-(1-(4-(4-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ブタンアミド)ブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)-2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ニコチンアミド
181	JH077-85		5-(1-(4-(5-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ペンタンアミド)ブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)-2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ニコチンアミド

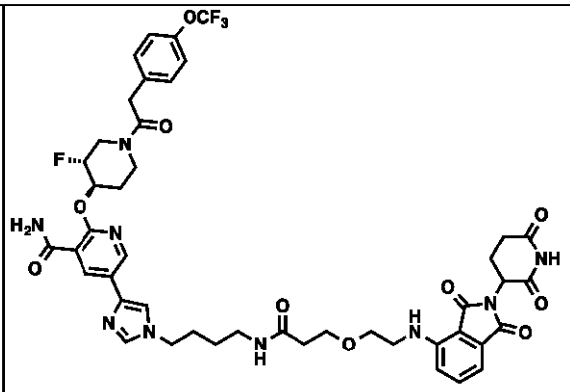
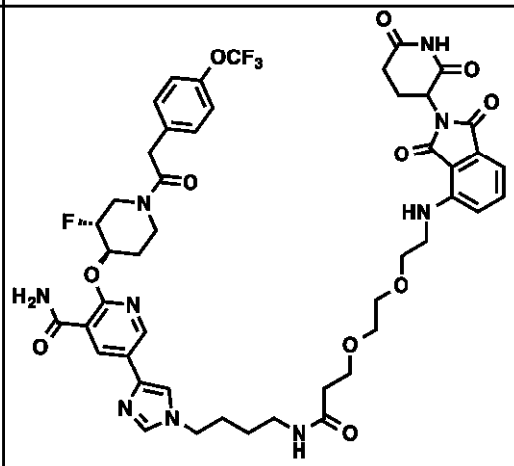
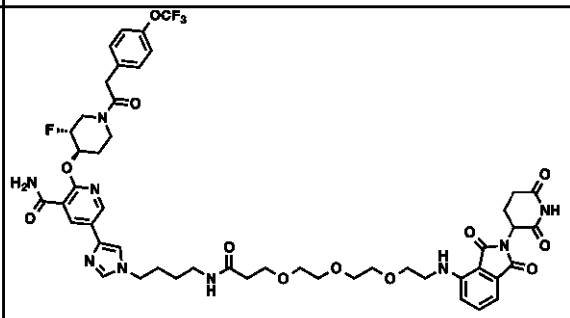
【１０４０】

【表１－７０】

182	JH077-86		5-(1-(4-(6-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ヘキサンアミド)ブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)-2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ニコチンアミド
183	JH077-87		5-(1-(4-(7-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)ヘプタンアミド)ブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)-2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ニコチンアミド
184	JH077-88		5-(1-(4-(8-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)オクタンアミド)ブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)-2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ニコチンアミド

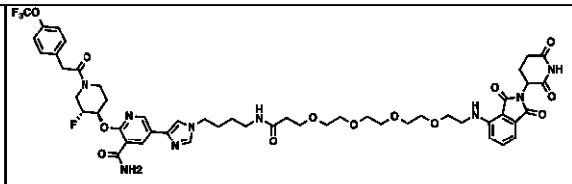
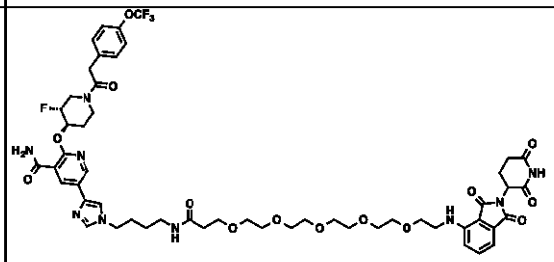
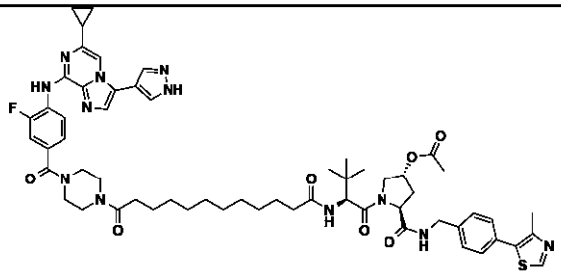
【１０４１】

【表１－７１】

185	JH077-89		5-(1-(4-(3-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)プロパンアミド)ブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)-2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ニコチンアミド
186	JH077-90		5-(1-(4-(3-(2-(2-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)エトキシ)エトキシ)プロパンアミド)ブチル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)-2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ニコチンアミド
187	JH077-91		5-(1-(1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-12-オキソ-3,6,9-トリオキサ-13-アザヘプタデカン-17-イル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)-2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ニコチンアミド

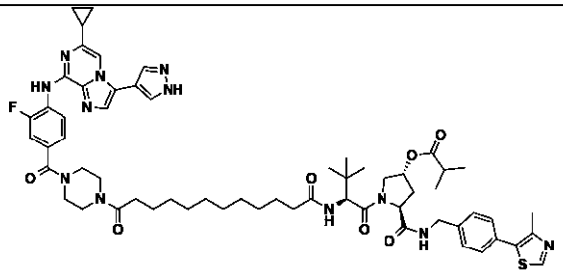
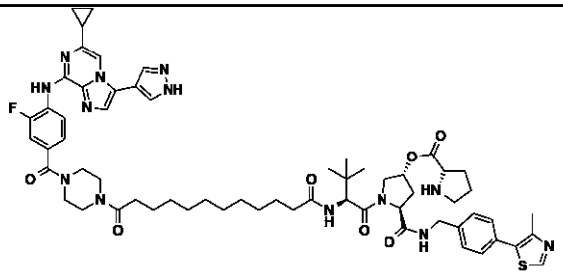
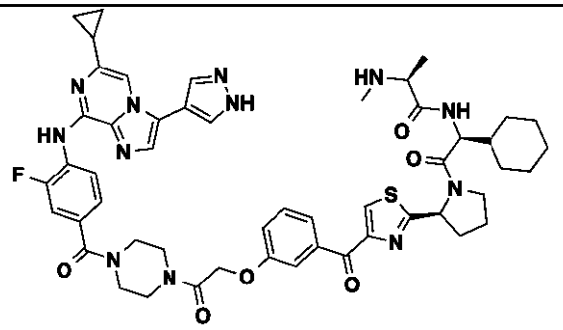
【１０４２】

【表１－７２】

188	JH077-92		5-(1-(1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-15-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサ-16-アザイコサン-20-イル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)-2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ニコチンアミド
189	JH077-93		5-(1-(1-((2-(2,6-ジオキソピペリジン-3-イル)-1,3-ジオキソイソインドリン-4-イル)アミノ)-18-オキソ-3,6,9,12,15-ペンタオキサ-19-アザトリコサン-23-イル)-1*H*-イミダゾール-4-イル)-2-(((3*R*,4*R*)-3-フルオロ-1-(2-(4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)アセチル)ピペリジン-4-イル)オキシ)ニコチンアミド
190			(3*R*,5*S*)-1-((*S*)-2-(12-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-12-オキソドデカンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-5-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-3-イルアセテート

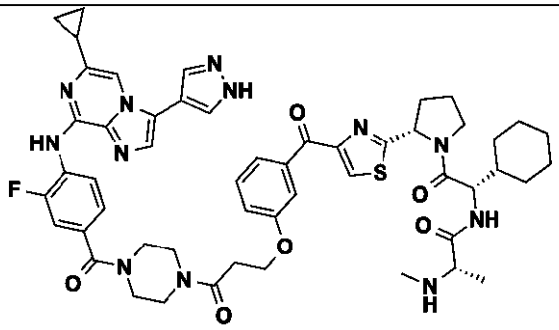
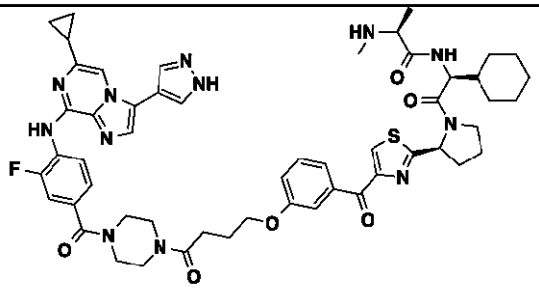
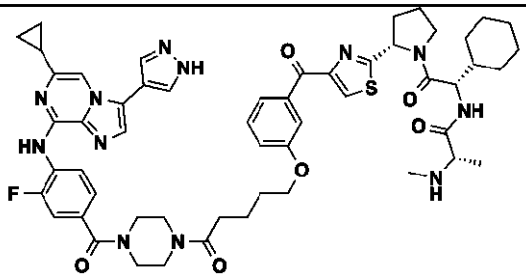
【１０４３】

【表１－７３】

191			(3*R*,5*S*)-1-((*S*)-2-(12-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-12-オキソドデカンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-5-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-3-イルイソブチレート
192			(3*R*,5*S*)-1-((*S*)-2-(12-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-12-オキソドデカンアミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-5-((4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)カルバモイル)ピロリジン-3-イル L-プロリネート
193			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド

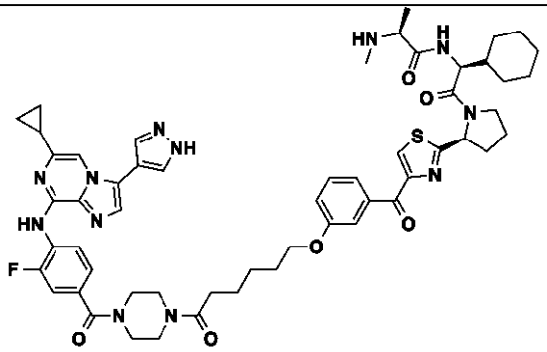
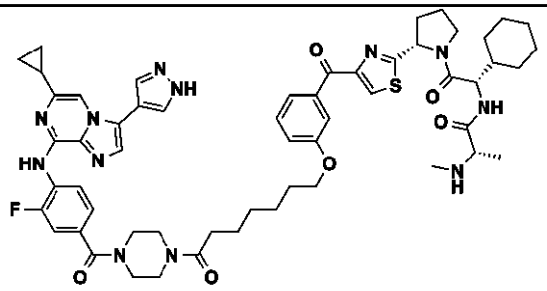
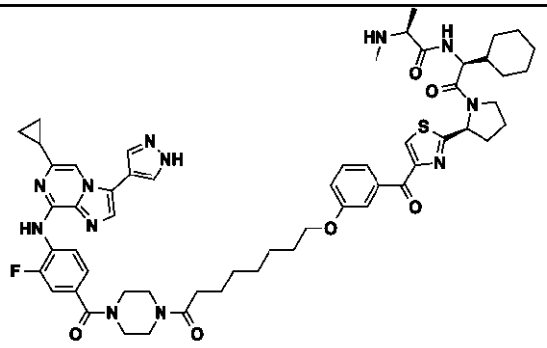
【１０４４】

【表１－７４】

194			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-(3-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロポキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド
195			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-(4-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソブトキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド
196			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-((5-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンチル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド

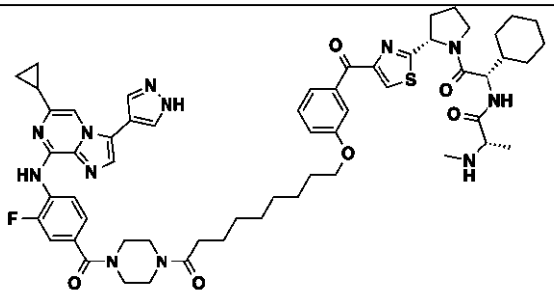
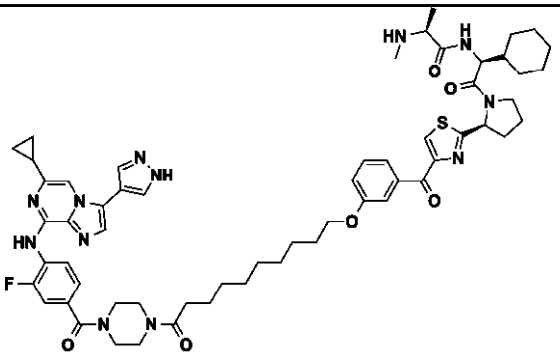
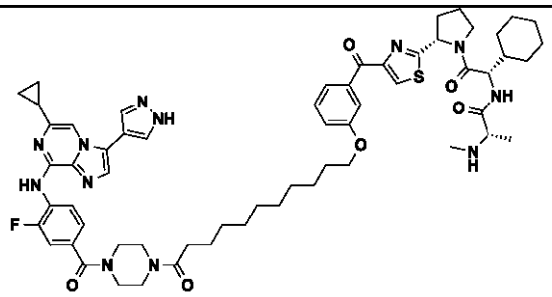
【１０４５】

【表１－７５】

197			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-((6-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-6-オキソヘキシル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド
198			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-((7-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-7-オキソヘプチル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド
199			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-((8-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-8-オキソオクチル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド

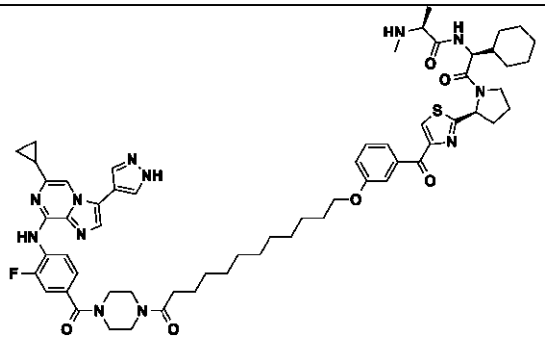
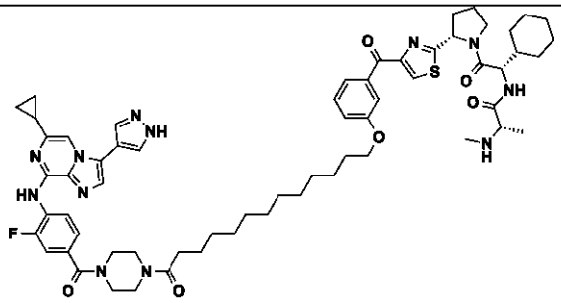
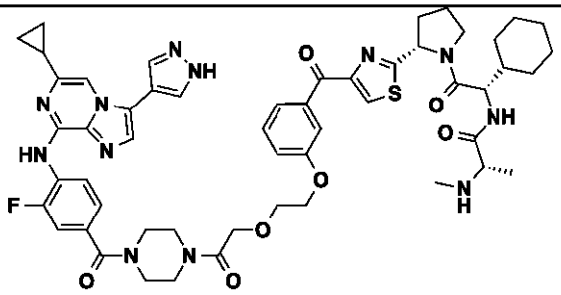
【１０４６】

【表１－７６】

200			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-((9-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-9-オキソノニル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド
201			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-((10-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-10-オキソデシル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド
202			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-((11-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-11-オキソウンデシル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド

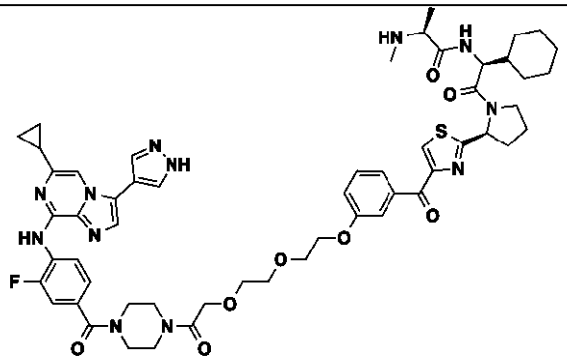
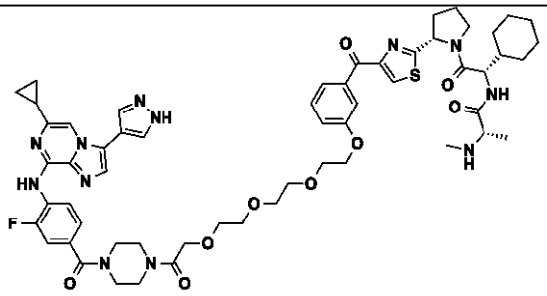
【１０４７】

【表１－７７】

203			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-((12-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-12-オキソドデシル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド
204			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-((13-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-13-オキソトリデシル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド
205			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)エトキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド

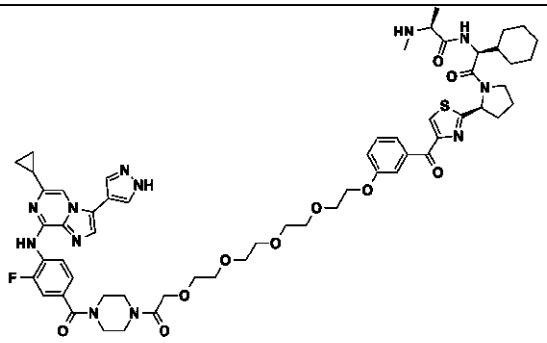
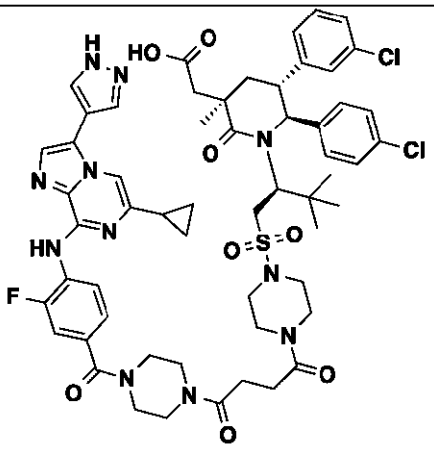
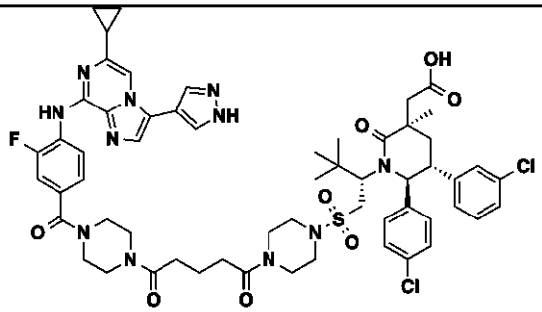
【１０４８】

【表１－７８】

206			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-(2-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)エトキシ)エトキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド
207			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-(2-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)エトキシ)エトキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド

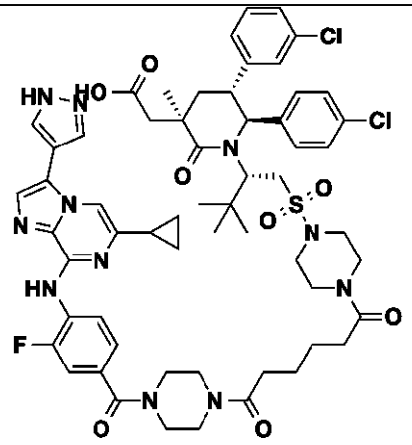
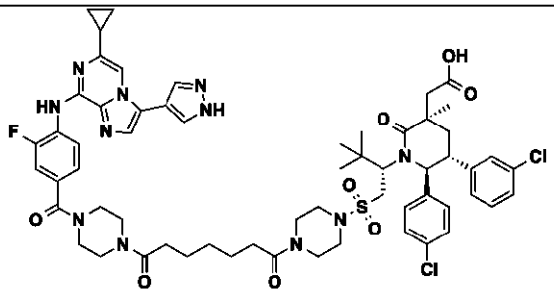
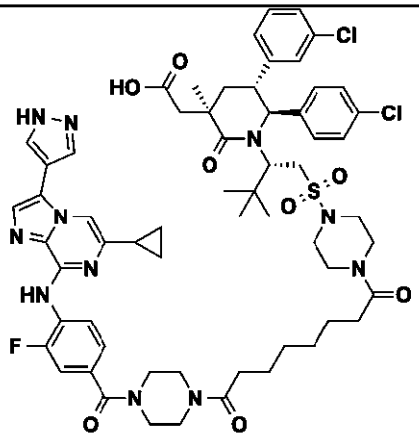
【１０４９】

【表１－７９】

208			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-((14-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-14-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド
209			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(4-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソブタノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸
210			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(5-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンタノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸

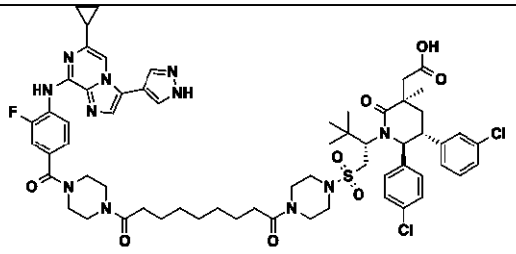
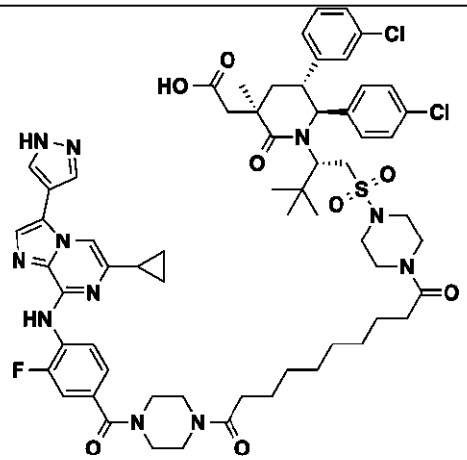
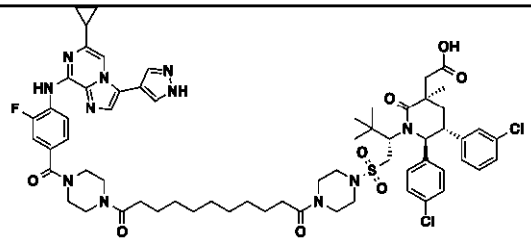
【１０５０】

【表１－８０】

211			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(6-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-6-オキソヘキサノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸
212			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(7-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-7-オキソヘプタノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸
213			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(8-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-8-オキソオクタノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸

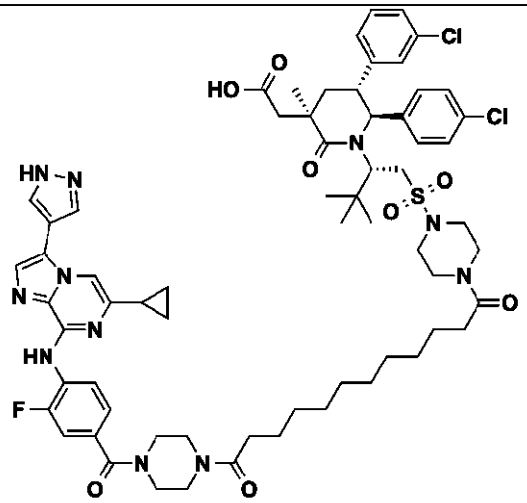
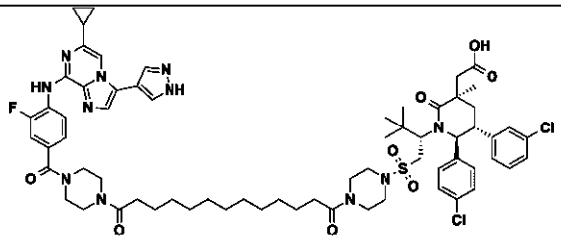
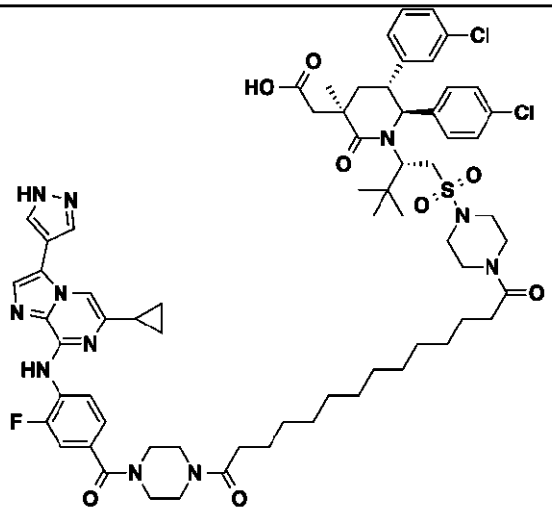
【１０５１】

【表１－８１】

214			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(9-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-9-オキソノナノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸
215			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(10-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-10-オキソデカノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸
216			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(11-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-11-オキソウンデカノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸

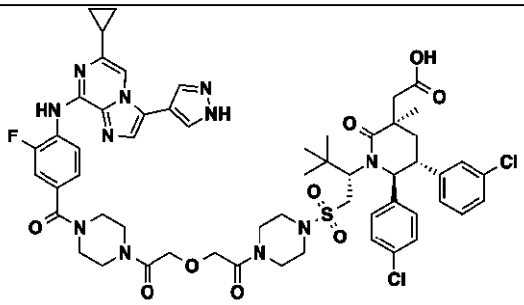
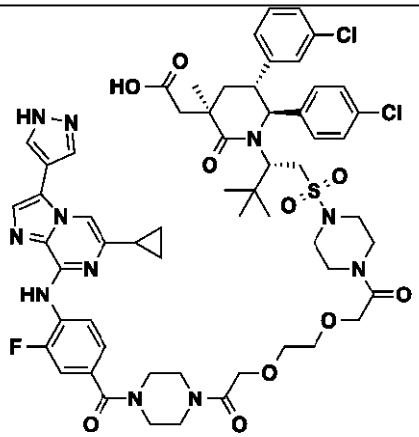
【１０５２】

【表１－８２】

217			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(12-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-12-オキソドデカノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸
218			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(13-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-13-オキソトリデカノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸
219			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(14-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-14-オキソテトラデカノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸

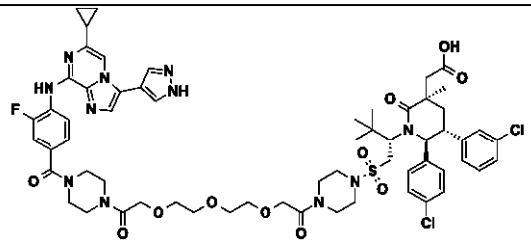
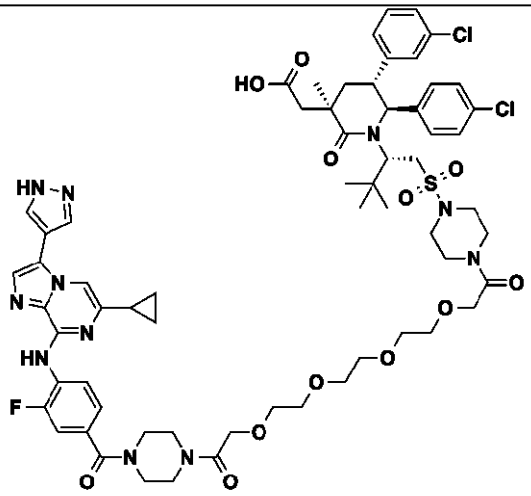
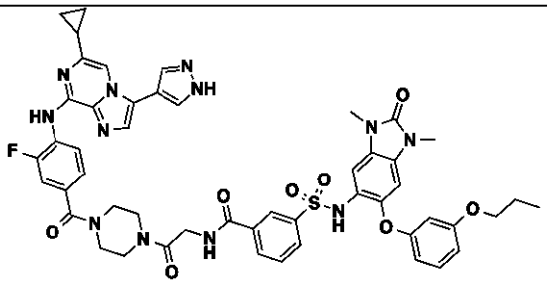
【１０５３】

【表１－８３】

220			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)アセチル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸
221			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(2-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)エトキシ)アセチル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸

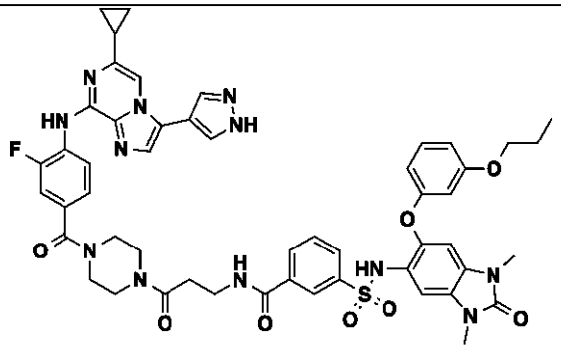
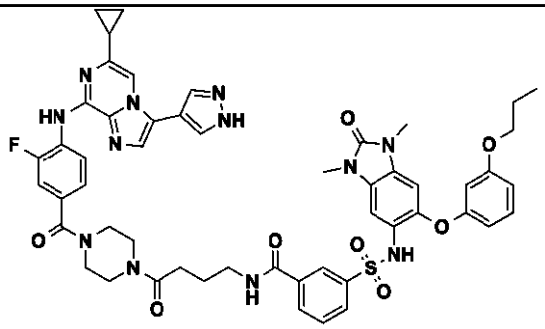
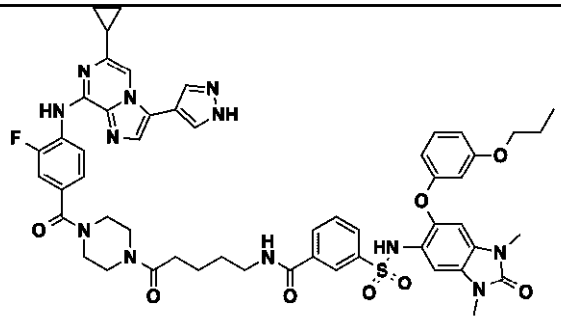
【１０５４】

【表１－８４】

222			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(2-(2-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)エトキシ)エトキシ)アセチル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸
223			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(14-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-14-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデカノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸
224			*N*-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエチル)-3-(*N*-(1,3-ジメチル-2-オキソ-6-(3-プロポキシフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)ベンズアミド

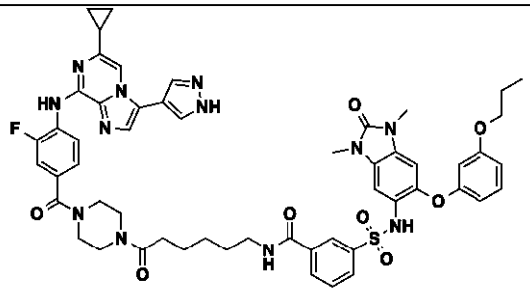
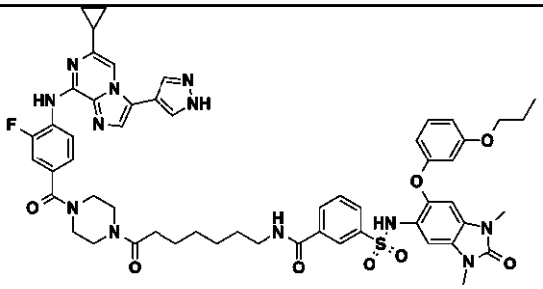
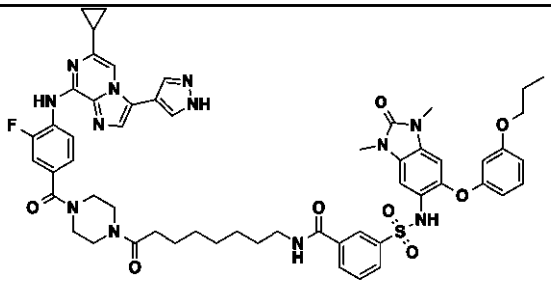
【１０５５】

【表１－８５】

225			*N*-(3-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-3-オキソプロピル)-3-(*N*-(1,3-ジメチル-2-オキソ-6-(3-プロポキシフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)ベンズアミド
226			*N*-(4-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-4-オキソブチル)-3-(*N*-(1,3-ジメチル-2-オキソ-6-(3-プロポキシフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)ベンズアミド
227			*N*-(5-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-5-オキソペンチル)-3-(*N*-(1,3-ジメチル-2-オキソ-6-(3-プロポキシフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)ベンズアミド

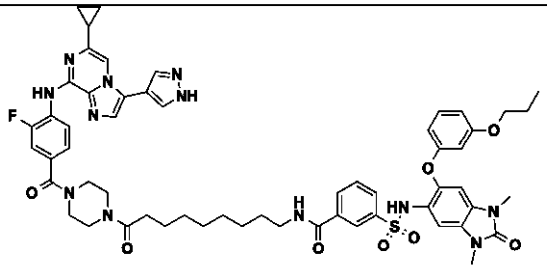
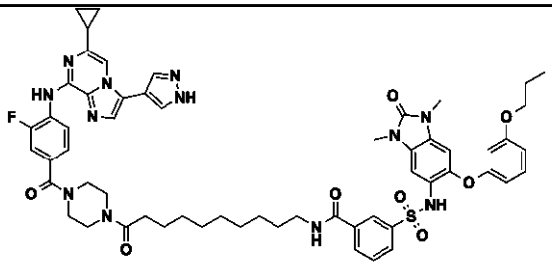
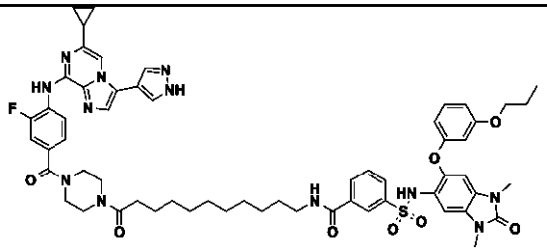
【１０５６】

【表１－８６】

228			*N*-(6-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-6-オキソヘキシル)-3-(*N*-(1,3-ジメチル-2-オキソ-6-(3-プロポキシフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)ベンズアミド
229			*N*-(7-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-7-オキソヘプチル)-3-(*N*-(1,3-ジメチル-2-オキソ-6-(3-プロポキシフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)ベンズアミド
230			*N*-(8-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-8-オキソオクチル)-3-(*N*-(1,3-ジメチル-2-オキソ-6-(3-プロポキシフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)ベンズアミド

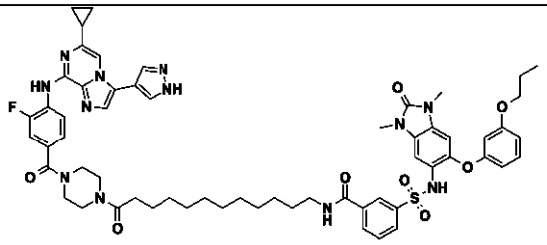
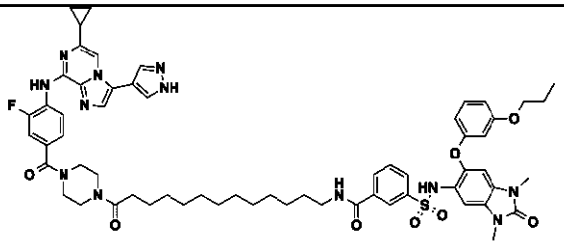
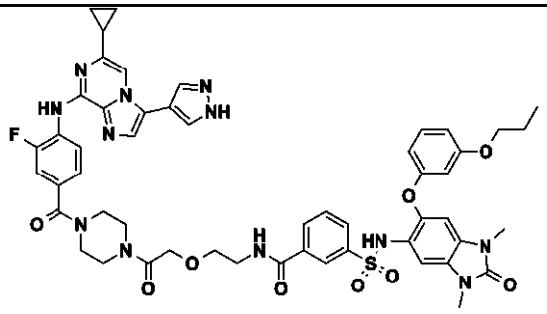
【１０５７】

【表１－８７】

231			*N*-(9-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-9-オキソノニル)-3-(*N*-(1,3-ジメチル-2-オキソ-6-(3-プロポキシフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)ベンズアミド
232			*N*-(10-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-10-オキソデシル)-3-(*N*-(1,3-ジメチル-2-オキソ-6-(3-プロポキシフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)ベンズアミド
233			*N*-(11-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-11-オキソウンデシル)-3-(*N*-(1,3-ジメチル-2-オキソ-6-(3-プロポキシフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)ベンズアミド

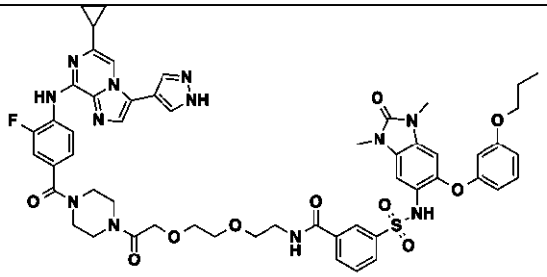
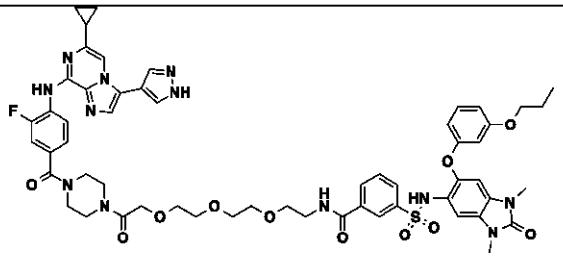
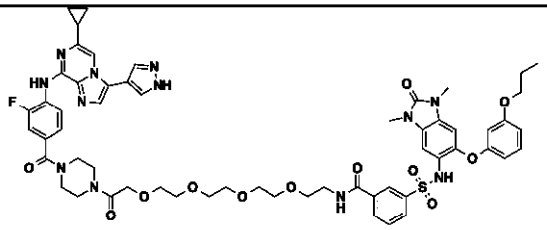
【１０５８】

【表１－８８】

234			*N*-(12-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-12-オキソドデシル)-3-(*N*-(1,3-ジメチル-2-オキソ-6-(3-プロポキシフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)ベンズアミド
235			*N*-(13-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-13-オキソトリデシル)-3-(*N*-(1,3-ジメチル-2-オキソ-6-(3-プロポキシフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)ベンズアミド
236			*N*-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)エチル)-3-(*N*-(1,3-ジメチル-2-オキソ-6-(3-プロポキシフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)ベンズアミド

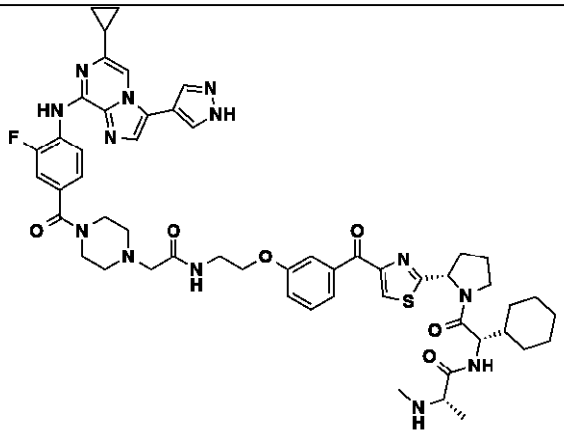
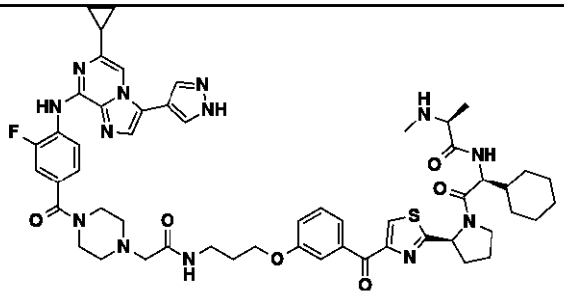
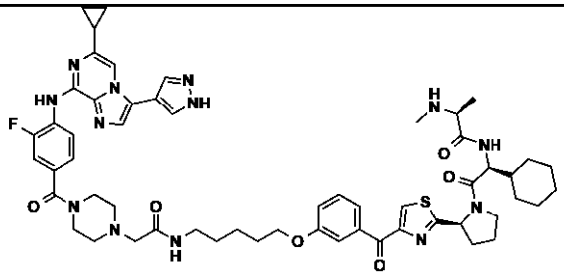
【１０５９】

【表１－８９】

237			*N*-(2-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)エトキシ)エチル)-3-(*N*-(1,3-ジメチル-2-オキソ-6-(3-プロポキシフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)ベンズアミド
238			*N*-(2-(2-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソエトキシ)エトキシ)エトキシ)エチル)-3-(*N*-(1,3-ジメチル-2-オキソ-6-(3-プロポキシフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)ベンズアミド
239			*N*-(14-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-14-オキソ-3,6,9,12-テトラオキサテトラデシル)-3-(*N*-(1,3-ジメチル-2-オキソ-6-(3-プロポキシフェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)ベンズアミド

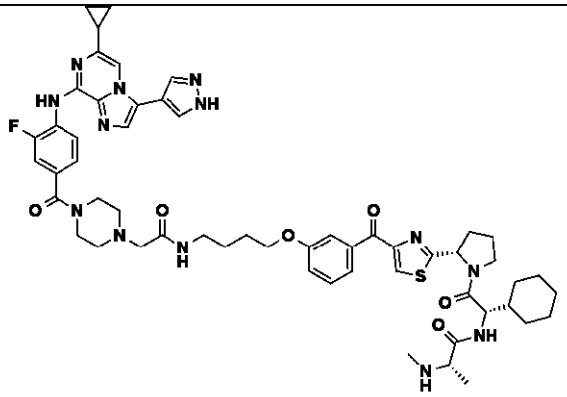
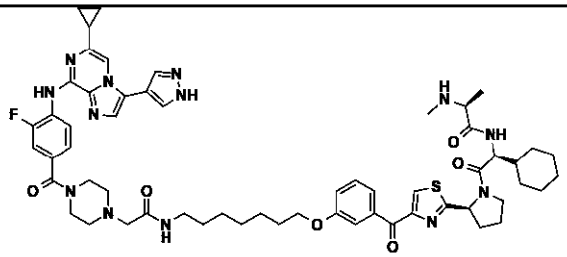
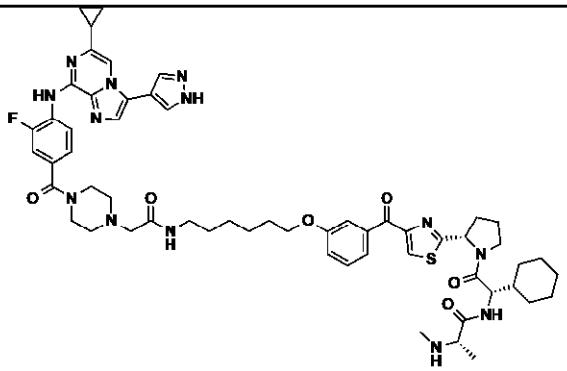
【１０６０】

【表１－９０】

240			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド
241			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-(3-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)プロポキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド
242			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-((5-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ペンチル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド

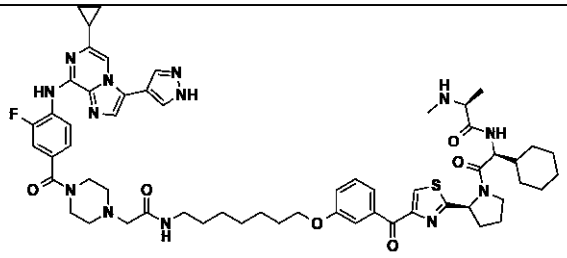
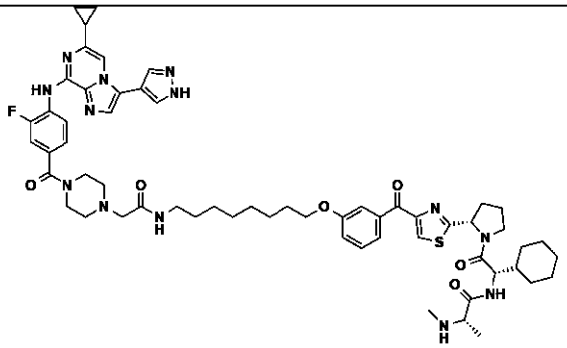
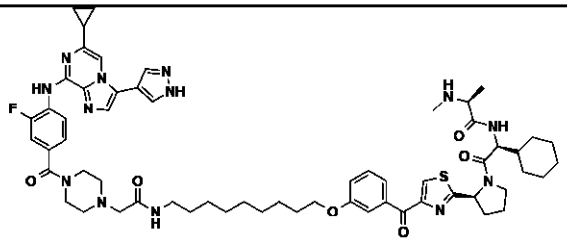
【１０６１】

【表１－９１】

243			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-(4-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ブトキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド
244			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-((7-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘプチル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド
245			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-((6-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘキシル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド

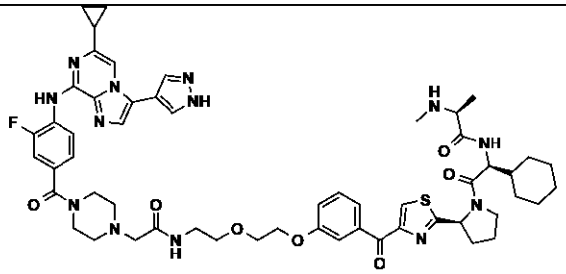
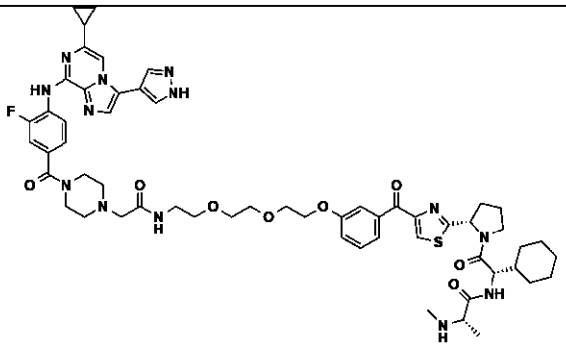
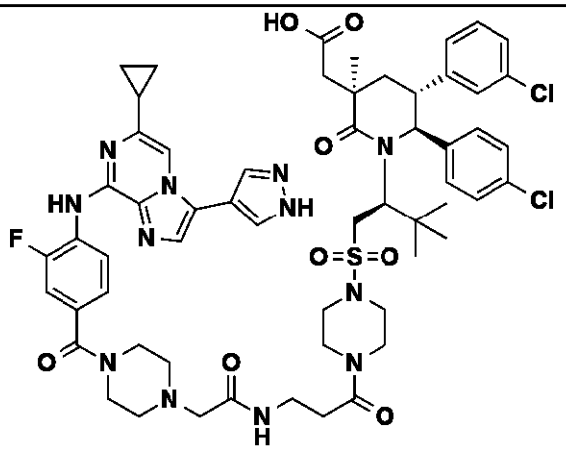
【１０６２】

【表１－９２】

246			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-((7-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘプチル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド
247			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-((8-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)オクチル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド
248			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-((9-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ノニル)オキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド

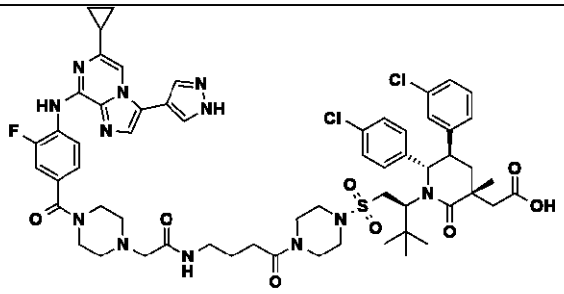
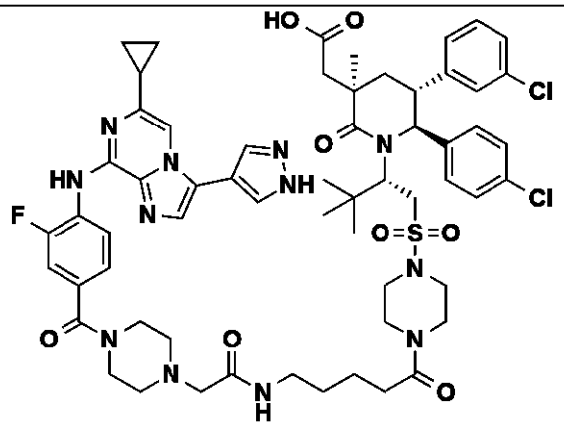
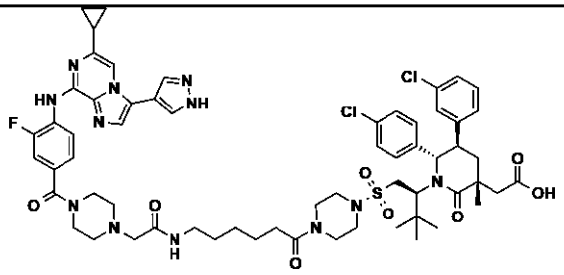
【１０６３】

【表１－９３】

249			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-(2-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド
250			(*S*)-*N*-((*S*)-1-シクロヘキシル-2-((*S*)-2-(4-(3-(2-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)エトキシ)ベンゾイル)チアゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル)-2-オキソエチル)-2-(メチルアミノ)プロパンアミド
251			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(3-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)プロパノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸

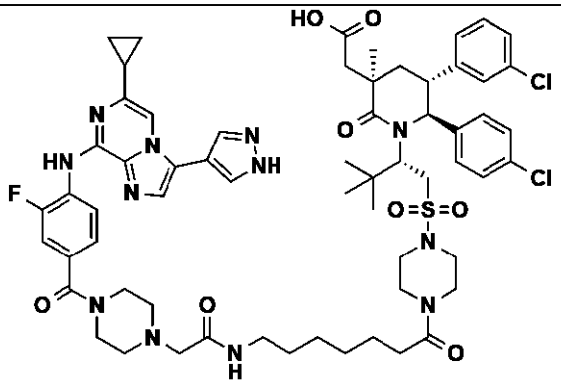
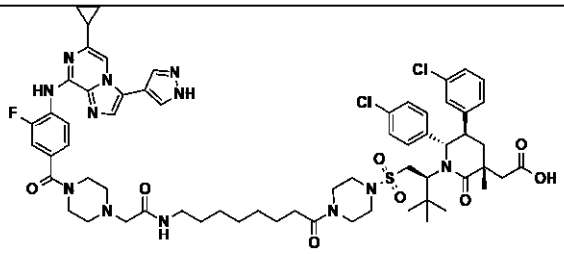
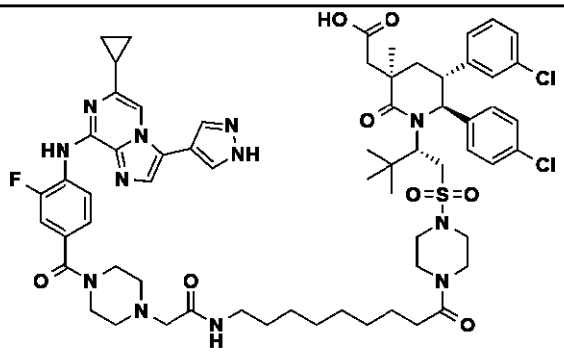
【１０６４】

【表１－９４】

252			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(4-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ブタノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸
253			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(5-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ペンタノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸
254			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(6-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘキサノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸

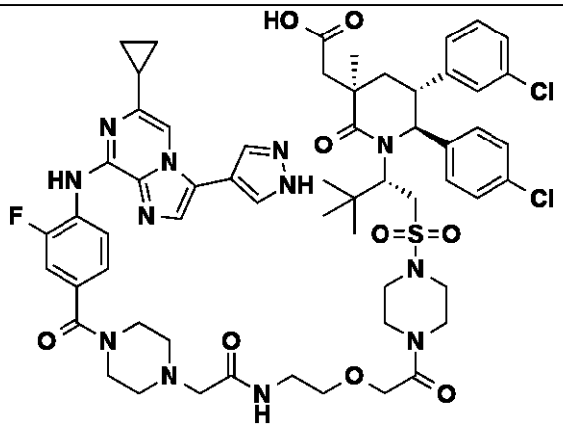
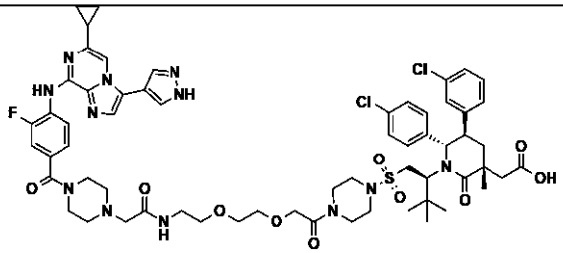
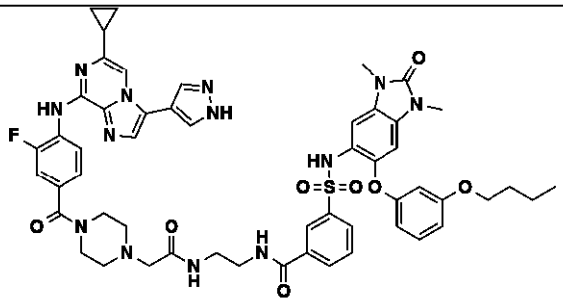
【１０６５】

【表１－９５】

255			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(7-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘプタノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸
256			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(8-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)オクタノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸
257			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(9-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ノナノイル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸

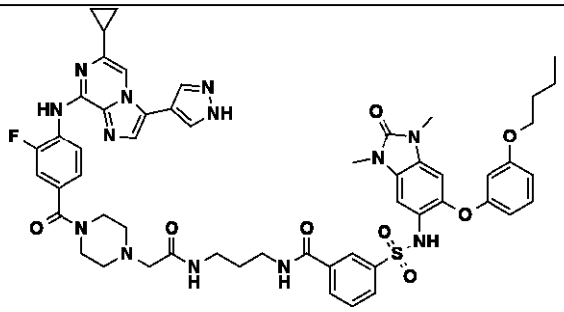
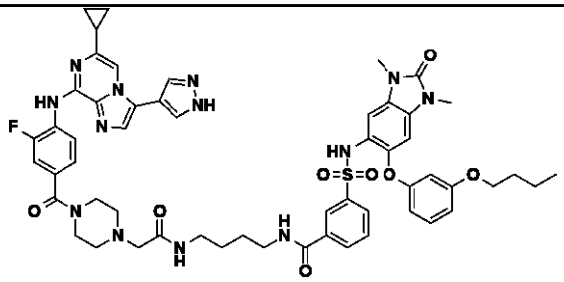
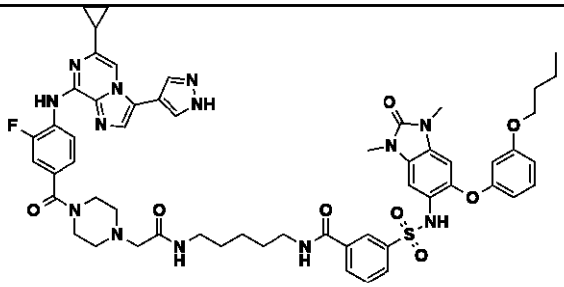
【１０６６】

【表１－９６】

258			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(2-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)アセチル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸
259			2-((3*R*,5*R*,6*S*)-5-(3-クロロフェニル)-6-(4-クロロフェニル)-1-((*S*)-1-((4-(2-(2-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)アセチル)ピペラジン-1-イル)スルホニル)-3,3-ジメチルブタン-2-イル)-3-メチル-2-オキソピペリジン-3-イル)酢酸
260			3-(*N*-(6-(3-ブトキシフェノキシ)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)-*N*-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エチル)ベンズアミド

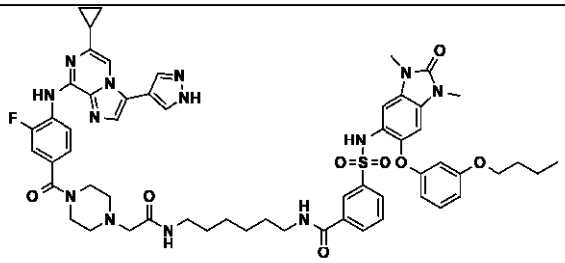
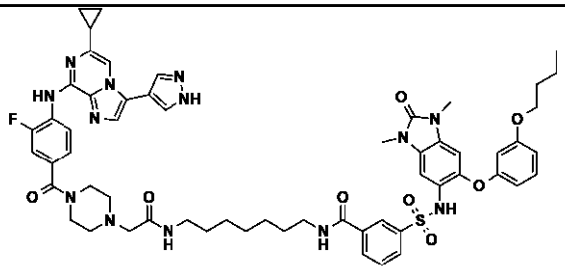
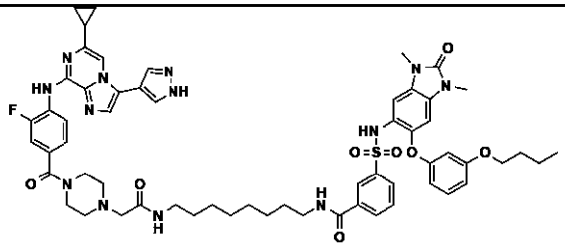
【１０６７】

【表１－９７】

261			3-(*N*-(6-(3-ブトキシフェノキシ)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)-*N*-(3-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)プロピル)ベンズアミド
262			3-(*N*-(6-(3-ブトキシフェノキシ)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)-*N*-(4-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ブチル)ベンズアミド
263			3-(*N*-(6-(3-ブトキシフェノキシ)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)-*N*-(5-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ペンチル)ベンズアミド

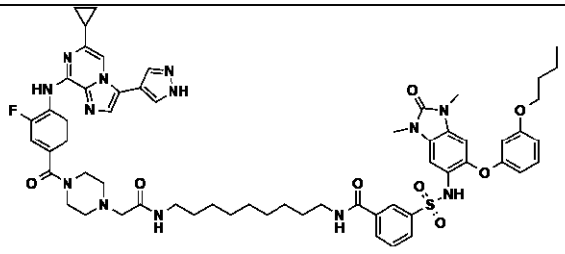
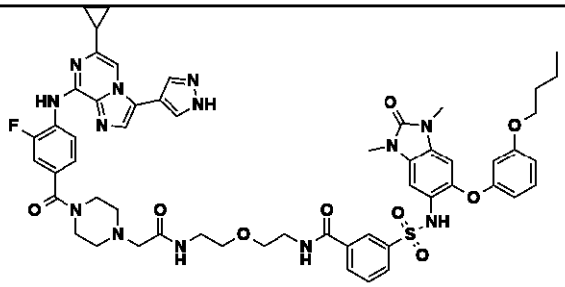
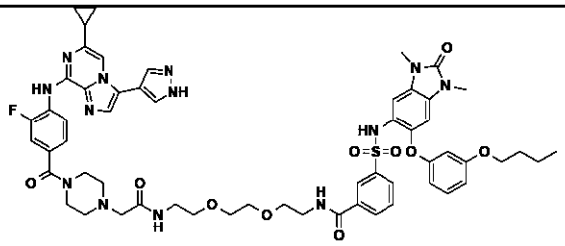
【１０６８】

【表１－９８】

264			3-(*N*-(6-(3-ブトキシフェノキシ)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)-*N*-(6-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘキシル)ベンズアミド
265			3-(*N*-(6-(3-ブトキシフェノキシ)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)-*N*-(7-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘプチル)ベンズアミド
266			3-(*N*-(6-(3-ブトキシフェノキシ)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)-*N*-(8-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)オクチル)ベンズアミド

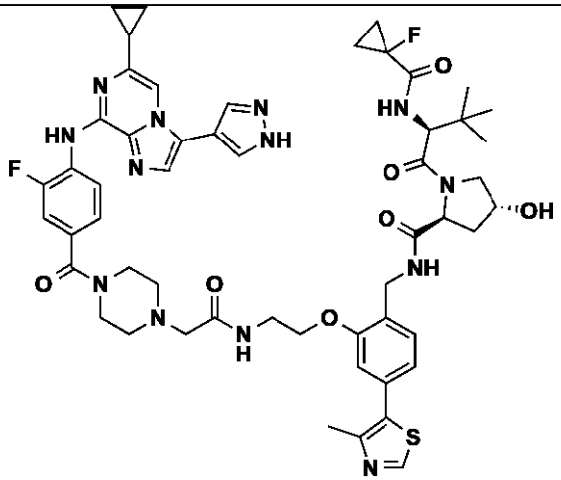
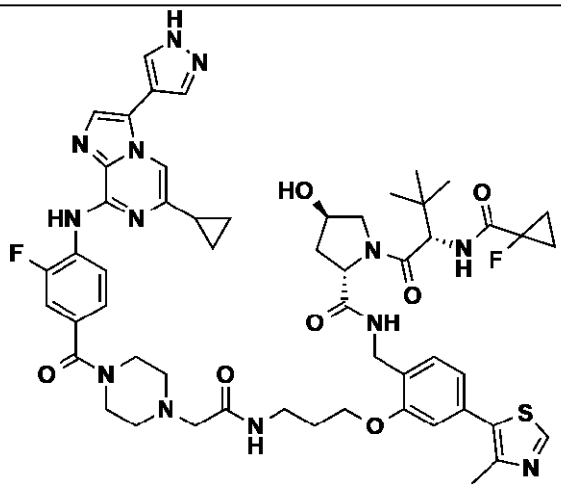
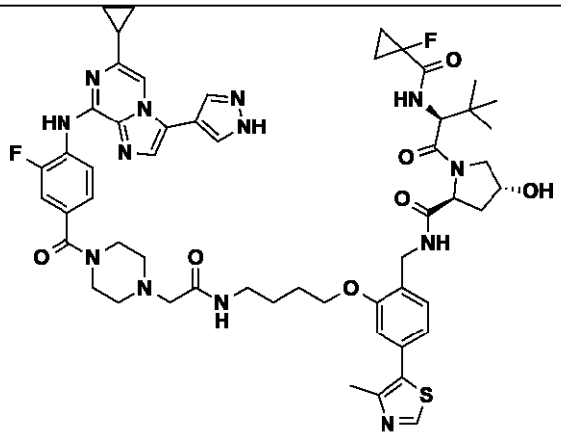
【１０６９】

【表１－９９】

267			3-(*N*-(6-(3-ブトキシフェノキシ)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)-*N*-(9-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ノニル)ベンズアミド
268			3-(*N*-(6-(3-ブトキシフェノキシ)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)-*N*-(2-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エチル)ベンズアミド
269			3-(*N*-(6-(3-ブトキシフェノキシ)-1,3-ジメチル-2-オキソ-2,3-ジヒドロ-1*H*-ベンゾ[*d*]イミダゾール-5-イル)スルファモイル)-*N*-(2-(2-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)エチル)ベンズアミド

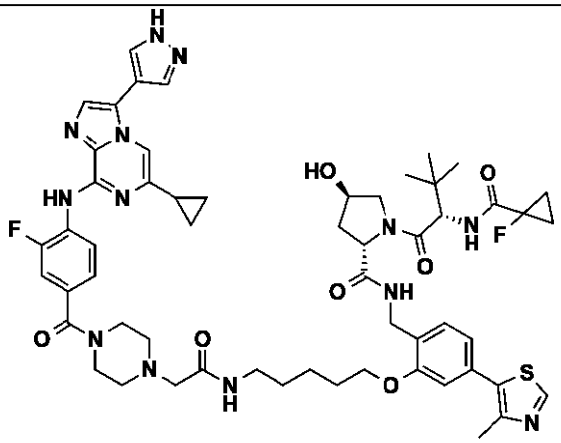
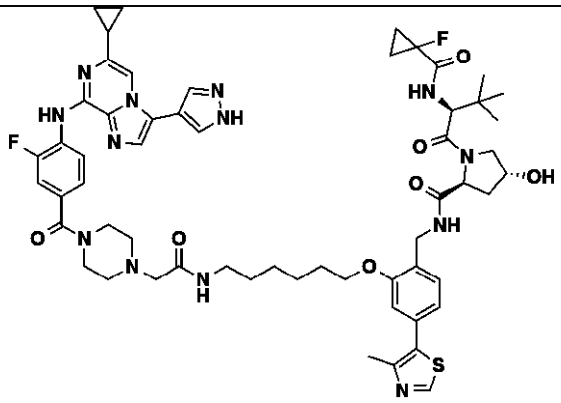
【１０７０】

【表１－１００】

270			(2*S*,4*R*)-*N*-(2-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-1-((*S*)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
271			(2*S*,4*R*)-*N*-(2-(3-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)プロポキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-1-((*S*)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
272			(2*S*,4*R*)-*N*-(2-(4-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ブトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-1-((*S*)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド

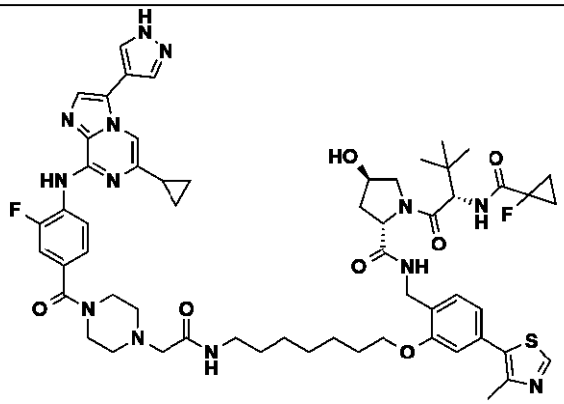
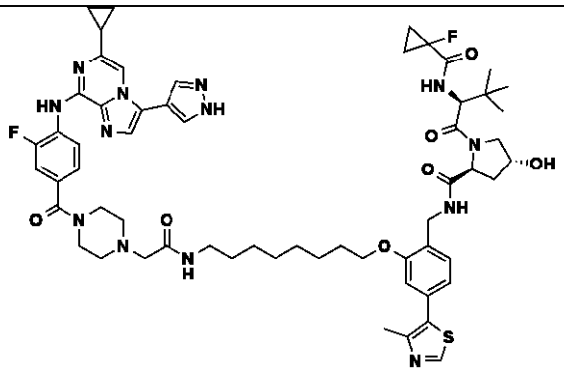
【１０７１】

【表１－１０１】

273			(2*S*,4*R*)-*N*-(2-((5-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ペンチル)オキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-1-((*S*)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
274			(2*S*,4*R*)-*N*-(2-((6-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘキシル)オキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-1-((*S*)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド

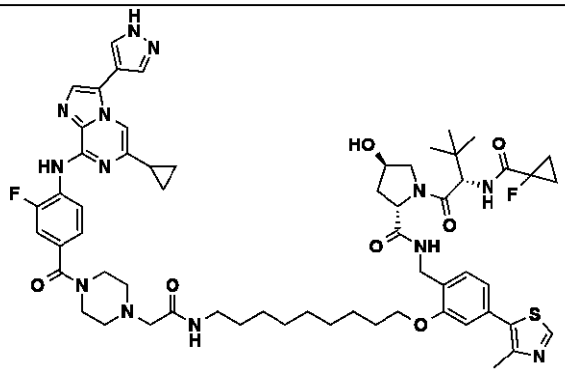
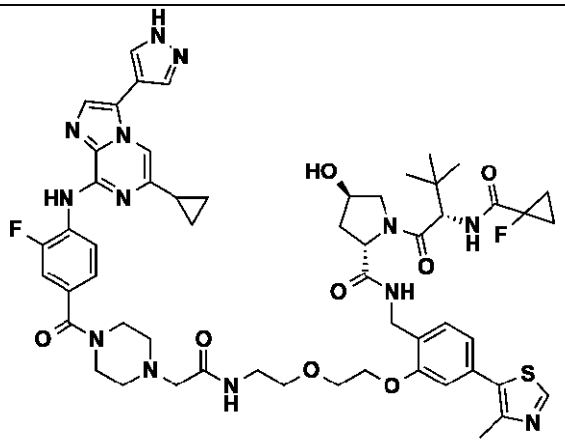
【１０７２】

【表１－１０２】

275			(2*S*,4*R*)-*N*-(2-((7-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ヘプチル)オキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-1-((*S*)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
276			(2*S*,4*R*)-*N*-(2-((8-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)オクチル)オキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-1-((*S*)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド

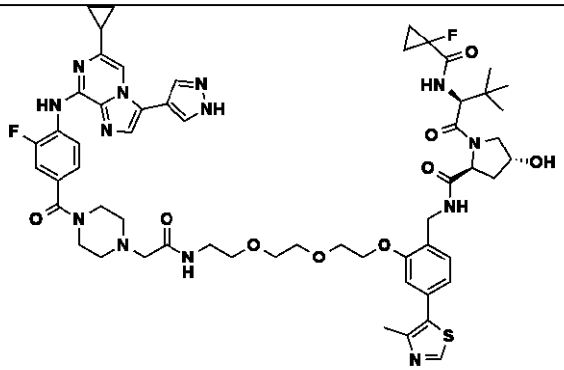
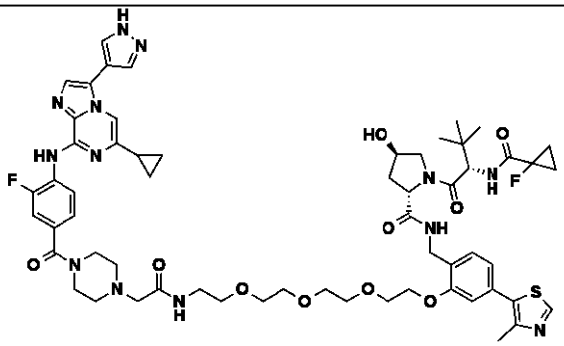
【１０７３】

【表１－１０３】

277			(2*S*,4*R*)-*N*-(2-((9-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)ノニル)オキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-1-((*S*)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
278			(2*S*,4*R*)-*N*-(2-(2-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-1-((*S*)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド

【１０７４】

【表１－１０４】

279			(2*S*,4*R*)-*N*-(2-(2-(2-(2-(2-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)アセトアミド)エトキシ)エトキシ)エトキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-1-((*S*)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド
280			(2*S*,4*R*)-*N*-(2-((1-(4-(4-((6-シクロプロピル-3-(1*H*-ピラゾール-4-イル)イミダゾ[1,2-*a*]ピラジン-8-イル)アミノ)-3-フルオロベンゾイル)ピペラジン-1-イル)-2-オキソ-6,9,12-トリオキサ-3-アザテトラデカン-14-イル)オキシ)-4-(4-メチルチアゾール-5-イル)ベンジル)-1-((*S*)-2-(1-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド)-3,3-ジメチルブタノイル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド

【１０７５】

表１において、ＰＴＫ６破壊剤／分解剤の構造の左部分がＰＴＫ６（例えば、化合物２１ｄ（Zeng et al., 2011）、化合物４ｆ（Mahmoud et al., 2014）、化合物１（Yamamoto, 2016）、ＸＭＵ－ＭＰ－２（Jiang et al., 2017）および化合物３ｓ（Cardenas et al., 2018）ならびにこれらの誘導体等）に結合し、構造の右部分がＰＴＫ６にユビキチン化機構を補充し、これはプロテアソームでのＰＴＫ６のポリユビキチン化および分解を誘発する。

【１０７６】

実施例１～１８９に対応する化合物は合成し、表１に化合物コードを付与している。実施例１９０～２８０に対応する表１中の化合物は合成しておらず、化合物コードを付与していない。これらの化合物は上記のスキームに従って合成され得る。

【１０７７】

本明細書に使用した通り、特定の化合物に関して提供された構造と化学名との間に不一致がある場合、構造が優勢とする。

【１０７８】
[実施例２８１]
がん細胞におけるＰＴＫ６タンパク質レベルを低減することに対する選択化合物の効果を判定すること（図２～５）。
ＭＤＡ－ＭＢ２３１細胞を、ＤＭＳＯまたは表示化合物を用いて２．５ｕＭ、２ｕＭまたは５００ｎＭで２４時間の間処置した。ウエスタンブロット結果は、複数の化合物がＰＴＫ６タンパク質レベルを有意に低減することを示した。
【１０７９】
[実施例２８２]
ＰＴＫ６分解剤は、３－Ｄ培養における三重陰性ＭＤＡ－ＭＢ２３１乳がん細胞の成長および侵襲的分岐を抑制した（図６）。
ＭＤＡ－ＭＢ２３１細胞を、表示化合物を用いて１μＭで３日間３Ｄ培養において処置した。ＹＸ３９－１０３およびＹＸ３９－１０５は、これらの細胞の成長および侵襲的分岐を有意に抑制したが、他方、陰性対照化合物およびＰＴＫ６キナーゼ活性阻害剤はしなかった。
【１０８０】
[実施例２８３]
ＹＸ３９－１０３およびＹＸ３９－１０５は、３－Ｄ培養におけるＭＣＦ７　ＥＲ＋乳がん細胞の生存能を抑制した（図７）。
ＭＣＦ７細胞を、ＹＸ３９－１０３、ＹＸ３９－１０５および化合物２１ｄを用いて０μＭ、１μＭ、２μＭおよび５μＭで４日間、３Ｄ　Ｃｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ）アッセイ条件を使用して処置した。ＹＸ３９－１０３およびＹＸ３９－１０５は、用量依存的方式でＭＣＦ７細胞の生存能を著しく損なったが、他方、ＰＴＫ６キナーゼ阻害剤化合物２１の効果は、あまり際立っていない。
【１０８１】
[実施例２８４]
ＹＸ３９－１０３およびＹＸ３９－１０５は、化学療法耐性卵巣細胞（ＣＰ７０）の生存能を抑制した（図８）。
白金耐性卵巣がん細胞ＣＰ７０を、ＰＴＫ６分解剤またはキナーゼ阻害剤Ｐ２１ｄ（２ｕＭ）で６日間３Ｄ培養において処置した。６日後の生存能を３Ｄ　Ｃｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　ｇｌｏによって判定した。
【１０８２】
[実施例２８５]
ＭＧ１３２前処置は、ＰＴＫ６がＭＤＡ－ＭＢ２３１細胞におけるＹＸ３９－１０５によって分解されるのを防止する（図９）。
ＭＤＡ－ＭＢ２３１細胞を、ＭＧ１３２（１０ｕＭ）またはＤＭＳＯを用いて２時間の間予備処置し、次いで、追加の４時間の間ＰＴＫ６分解剤ＹＸ３９－１０５またはＤＭＳＯを用いて処置した。細胞を溶解し、ＰＴＫ６の発現をウエスタン分析によって判定した。
【１０８３】
[実施例２８６]
ＰＴＫ６阻害剤前処置は、ＰＴＫ６がＭＤＡ－ＭＢ２３１細胞におけるＹＸ３９－１０５によって分解されるのを防止する（図１０）。
ＤＭＳＯまたはＰＴＫ６キナーゼ活性阻害剤、Ｐ２１ｄ、（５ｕＭ）を用いて２時間の間予備処置されたＭＤＡ－ＭＢ２３１細胞を、引き続いて、ＰＴＫ６分解剤ＹＸ３９－１０５を用いて２４時間の間処置した。ＰＴＫ６の発現をウエスタン分析によって判定した。
【１０８４】
[実施例２８７]
ＰＴＫ６分解剤は、内分泌治療耐性ＥＲ＋ＭＣＦ７／ＥＤＲ細胞におけるＰＴＫ６を下方

調節する（図１１）。
単層培養におけるＭＣＦ７ＥＤＲ細胞を、ＰＴＫ６分解を用いて２４時間の間、表示濃度で処置した。細胞を溶解し、ＰＴＫ６の発現を判定した。
【１０８５】
[実施例２８８]
ＰＴＫ６分解剤は、３Ｄ培養における生存能を抑制するが、キナーゼ活性阻害剤は抑制しない（図１２）。
ＰＴＫ６分解剤、陰性対照化合物またはＰＴＫ６キナーゼ活性阻害剤を用いて処置された細胞におけるＰＴＫ６の発現を、２４時間の処置後に単層培養において１ｕＭの化合物で判定した（図１２Ａ）。細胞を溶解し、タンパク質を分解し、抗ＰＴＫ６抗体（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ）でプローブした。
【１０８６】
ＭＤＡ－ＭＢ２３１三重陰性乳がん細胞を３Ｄマトリゲル培養中に播種し（４×１０＾３細胞／ウェル）、表示ＰＴＫ６分解剤、陰性対照化合物またはＰＴＫ６キナーゼ活性阻害剤を用いて１ｕＭで６日間処置し、化合物を３日後に培養に再送給した（図１２Ｂ）。３Ｄ　Ｃｅｌｌ　Ｔｉｔｅｒ　ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を使用して、生存能を判定した。
【１０８７】
[実施例２８９]
ＰＴＫ６分解剤は、ＭＤＡ－ＭＢ２３１細胞におけるＰＴＫ６タンパク質レベルを抑制する（図１３）。
ＭＤＡ－ＭＢ２３１細胞を、化合物（５００ｎＭまたは１ｕＭ）を用いて２４時間の間、単層培養において処置した。細胞を溶解し、溶解物を抗ＰＴＫ６抗体でプローブした。
【１０８８】
材料および方法：
一般の化学方法：
全ての化学薬品および試薬を市販供給元から購入し、さらに精製することなく使用した。ＤＡＤ検出器を有するＡｇｉｌｅｎｔ　１２００シリーズシステムを使用して、全ての化合物についてＨＰＬＣスペクトルを獲得した。２．１×１５０ｍｍのＺｏｒｂａｘ　３００ＳＢ－Ｃ１８　５μｍカラム上で、０．１％ギ酸を含有する水を溶媒Ａとしておよび０．１％ギ酸を含有するアセトニトリルを溶媒Ｂとして用いて、０．４ｍｌ／分の流量で、クロマトグラフィーを行った。直線勾配は以下の通りであった：１％Ｂ（０～１分）、１～９９％Ｂ（１～４分）および９９％Ｂ（４～８分）。高分解能質量スペクトル（ＨＲＭＳ）データを、陽イオンモードで、エレクトロスプレーイオン化法（ＥＳＩ）供給源を有するＡｇｉｌｅｎｔ　Ｇ１９６９Ａ　ＡＰＩ－ＴＯＦを使用して獲得した。プロトン核磁気共鳴（^{1}Ｈ－ＮＭＲ）スペクトルをＢｒｕｋｅｒ　ＤＲＸ－６００分光計上で記録し、炭素核磁気（^{13}Ｃ　ＮＭＲ）を１５０ＭＨｚで記録した。化学シフトは、百万分の一（ｐｐｍ）で表され、δ値（化学シフトδ）として報告されている。カップリング定数は、ヘルツの単位で報告されている（Ｊ値、Ｈｚ；インテグレーションおよびスプリットパターン：ここで、ｓ＝シングレット、ｄ＝ダブレット、ｔ＝トリプレット、ｑ＝カルテット、ｂｒｓ＝ブロードシングレット、ｍ＝マルチプレット）。２５４ｎｍに設定されたＵＶ検出器を有するＡｇｉｌｅｎｔ　Ｐｒｅｐ　１２００シリーズ上で、分取ＨＰＬＣを行った。試料をＰｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　７５×３０ｍｍ、５μｍ、Ｃ１８カラム上へ室温で注射した。流量は４０ｍｌ／分であった。H_2O（０．１％のＴＦＡを有する）（Ｂ）中１０％（または５０％）のＭｅＯＨ（Ａ）から１００％のＭｅＯＨ（Ａ）を用いる直線勾配を使用した。ＨＰＬＣを使用することで、標的化合物の純度を確立した。全ての化合物は、上に記載されているＨＰＬＣ方法を使用して＞９５％の純度を示した。
【１０８９】
抗体および試薬
Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙから購入した抗体は以下である

：ＧＡＰＤＨ（１４Ｃ１０）、β－チューブリン（９Ｆ３）、Ｅ－カドヘリン（２４Ｅ１０）、およびＰＴＫ６。Ｓａｎｔａ Ｃｒｕｚ Ｂｉｏｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙから得られた抗体は以下である：ＢＲＫ抗体（Ｃ－１８およびＤ－７）、ヤギ抗ウサギＩｇＧ－ＨＲＰおよびヤギ抗マウスＩｇＧ－ＨＲＰ。ＰＴＫ６阻害剤（ピラジン－２１ｄ、Ｐ２１ｄ）を、公開されている記載［２４］に従って合成した。ＭＤＡ２３１、ＭＣＦ７、ＵＡＣＣ８９３およびＭＣＦＡ－１０Ａ細胞をＡＴＣＣから得た。ＯＶ２００８をＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃから購入した。ＨｅｙＣ２をＣｅｌｌｕｔｉｏｎｓ Ｂｉｏｓｙｓｔｅｍｓ，Ｉｎｃから購入した。全ての細胞株は、ＡＴＣＣ推奨の培地ガイドラインまたは個々の提供者明細書に従って培養した。ＭＤＡ－ＭＢ２３１細胞（ＡＴＣＣ）を、１０％ＦＢＳが補充されたＲＰＭＩ－１６４０において培養した。ＭＣＦ７ＴａｍＲ、ＥＤＲ、ＦｕｌｖＲおよびＭＭＴＶ－ｍｙｃ細胞を、公開されているプロトコール（Ito et al., 2017；Ito et al., 2016）に従って培養した。

【１０９０】

ＲＮＡｉノックダウン

ＰＴＫ６を標的にするｓｉＲＮＡをＧＥ Ｈｅａｌｔｈｃａｒｅ Ｄｈａｒｍａｃｏｎから得た。Ｏｌｉｇｏｆｅｃｔａｍｉｎｅ（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用し、製造者のプロトコールに従って、トランスフェクションを行った。ＰＴＫ６を標的にするショートヘアピンＲＮＡをＳｉｇｍａ－Ａｌｄｒｉｃｈから購入した。リポフェクタミン２０００およびＰｌｕｓ試薬（Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ）を使用して、ｓｈＲＮＡベクターおよびパッケージングプラスミド（Ｄｅｌｔａ８．９およびｐＣＭＶ－ＶＳＶ－Ｇ）で２９３Ｔ細胞を同時トランスフェクトすることによって、レンチウイルスを発生させた。上澄みを回収し、－８０℃で貯蔵した。細胞をウイルス上澄みで感染させた。

【１０９１】

免疫ブロッティング

以前に記載されている通りに（Irie et al., 2010）、ＮａＦ、Na_3VO_4、ロイペプチン、ＰＭＳＦ、アプロチニンおよびホスファターゼ阻害剤（ＰｈｏｓＳＴＯＰ、Ｒｏｃｈｅ）を含有する１％ＮＰ－４０溶解緩衝液中に、細胞を溶解した。透明化した細胞可溶化物を－８０℃で貯蔵し、以前に記載されている通りに（Irie et al., 2010）ウエスタン分析によって分析した。

【１０９２】

３Ｄ細胞成長アッセイ

ＭＤＡ－ＭＢ２３１、ＭＣＦ－７、ＯＶ２００８およびＨｅｙ Ｃ２細胞（３，０００細胞）を、５０μｌの成長因子低減Ｍａｔｒｉｇｅｌ（商標）マトリックス基底膜（Ｃｏｒｎｉｎｇ）でコーティングされた８ウェルチャンバースライド（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）に添加した。分解剤を用いる処置を同じ日の後に開始した。培地を３日毎に置き換えた。Ａｘｉｏｖｅｒｔ２５倒立顕微鏡（Ｃａｒｌ Ｚｅｉｓｓ ＡＢ）を使用して、細胞を画像化した。ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ ３Ｄ細胞生存能アッセイ（Ｐｒｏｍｅｇａ）を使用することで、９６ウェルプレートにおいてＭａｔｒｉｇｅｌ（商標）にて成長させた細胞の生存能を計量した。

【１０９３】

アポトーシスアッセイ

浮遊する細胞を含有する培養培地を１５ｍｌの円錐チューブに移した。付着細胞を３７℃で同じチューブにおいてトリプシン処理することによって、続いて、３６０×ｇで３分間スピニングすることによって回収した。細胞ペレットを氷冷ＰＢＳで１回洗浄し、５μｌのＦＩＴＣ－アネキシンＶおよびＰＩ（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ、＃５５６５４７）を含有する２５０μｌの１×結合緩衝液中に再懸濁した。室温で暗所にて１５分のインキュベーション後、２５０μｌの１×結合緩衝液を添加し、フローサイトメトリー分析を記載されている通りに（Park et al., 2015）行った。

【１０９４】

腫瘍異種移植片研究

６週齢の雌性ヌード（ｎｕ／ｎｕ）マウス（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｌａｂｏｒａｔｏｒｉｅｓ）に、対照またはＰＴＫ６　ｓｈＲＮＡレンチウイルスに感染させたＭＣＦ－７またはＵＡＣＣ８９３Ｒ細胞を皮下注射した。ＰＴＫ６　ｓｈＲＮＡまたはベクター対照ｓｈＲＮＡを発現するがん細胞を、ヌードマウスへの皮下注射の前にインビトロで発生させた。組み合わせた購入ケージからのマウスを、ＰＴＫ６または対照ｓｈＲＮＡ発現細胞を用いる注射に無作為に割り当てた。腫瘍成長を週２回モニタリングし、腫瘍体積を決定した［Ｖ＝１／２（Ｌ×Ｗ^{2}）］。ｓｈＲＮＡ処置だと知らされてない第２の調査者によって、腫瘍測定を行った。腫瘍直径が、承認されたＩＡＣＵＣプロトコールに従っていずれかの方向に１０ｍｍに達した時に、マウスを安楽死させた。マウスを用いる全ての手順および研究は、マウントサイナイアイカーン医科大学の動物実験委員会によって承認されたプロトコールに従って行った。

【１０９５】

肺コロニー化アッセイ

ＭＤＡ－ＭＢ２３１またはＭＭＴＶ－ｍｙｃ細胞に、ＰＴＫ６　ｓｈＲＮＡウイルスを７２時間の間形質導入した。ＰＴＫ６阻害剤実験のため、ＭＭＴＶ－ｍｙｃ細胞をＰＴＫ６阻害剤Ｐ２１ｄで４８時間の間インビトロにて処置した。ｓｈＲＮＡ感染または阻害剤処置の細胞をＰＢＳで３回洗浄した。１００μｌのＰＢＳ中のＭＤＡ－ＭＢ２３１細胞（１マウス当たり２×１０^{6}）またはＭＭＴＶ－ｍｙｃ細胞（１マウス当たり５×１０^{4}）を、６週齢のＮＯＤ－ＳＣＩＤまたはＦＶＢ雌性マウス（Ｃｈａｒｌｅｓ　Ｒｉｖｅｒ　Ｌａｂｓ）の尾静脈にそれぞれ注射した。ＭＤＡ－ＭＢ２３１については４週後およびＭＭＴＶ－ｍｙｃについては３週後に肺組織を収集し、ブアン溶液中に固定された。表面肺転移の数（ＭＤＡ－ＭＢ２３１については０．５ｍｍの直径およびＭＭＴＶ－ｍｙｃ細胞については１ｍｍよりも大きいサイズ）をカウントした。全ての動物手順をマウントサイナイ医科大学のＩＡＣＵＣ委員会のガイドラインに準じて行った。

【１０９６】

他の実施形態

本発明は、その詳細な記載と併せて記載されているが、前述の説明は、添付の請求項の範疇によって定義されている本発明の範疇を例示し、限定しないと意図されると理解されるべきである。他の態様、利点および改変は、以下の請求項の範疇内である。

【１０９７】

【表２－１】

参照

Aguilar, A., Lu, J., Liu, L., Du, D., Bernard, D., McEachern, D., Przybranowski, S., Li, X., Luo, R., Wen, B., *et al.* (2017). Discovery of 4-((3'R,4'S,5'R)-6''-Chloro-4'-(3-chloro-2-fluorophenyl)-1'-ethyl-2''-oxodispiro[cyclohexane-1,2'-pyrrolidine-3',3''-indoline]-5'-carboxamido)bicyclo[2.2.2]octane -1-carboxylic Acid (AA-115/APG-115): A Potent and Orally Active Murine Double Minute 2 (MDM2) Inhibitor in Clinical Development. J Med Chem *60*, 2819-2839.

Bondeson, D.P., Mares, A., Smith, I.E., Ko, E., Campos, S., Miah, A.H., Mulholland, K.E., Routly, N., Buckley, D.L., Gustafson, J.L., *et al.* (2015). Catalytic in vivo protein knockdown by small-molecule PROTACs. Nat Chem Biol *11*, 611-617.

Brauer, P.M., and Tyner, A.L. (2010). Building a better understanding of the intracellular tyrosine kinase PTK6 - BRK by BRK. Biochim Biophys Acta *1806*, 66-73.

Buckley, D.L., and Crews, C.M. (2014). Small-molecule control of intracellular protein levels through modulation of the ubiquitin proteasome system. Angew Chem Int Ed Engl *53*, 2312-2330.

Buckley, D.L., Gustafson, J.L., Van Molle, I., Roth, A.G., Tae, H.S., Gareiss, P.C., Jorgensen, W.L., Ciulli, A., and Crews, C.M. (2012a). Small-molecule inhibitors of the interaction between the E3 ligase VHL and HIF1alpha. Angew Chem Int Ed Engl *51*, 11463-11467.

Buckley, D.L., Raina, K., Darricarrere, N., Hines, J., Gustafson, J.L., Smith, I.E., Miah, A.H., Harling, J.D., and Crews, C.M. (2015). HaloPROTACS: Use of Small Molecule PROTACs to Induce Degradation of HaloTag Fusion Proteins. ACS Chem Biol *10*, 1831-1837.

Buckley, D.L., Van Molle, I., Gareiss, P.C., Tae, H.S., Michel, J., Noblin, D.J., Jorgensen, W.L., Ciulli, A., and Crews, C.M. (2012b). Targeting the von Hippel-Lindau E3 ubiquitin ligase using small molecules to disrupt the VHL/HIF-1alpha interaction. J Am Chem Soc *134*, 4465-4468.

Cardenas, M.M., Toenjes, S.T., Nalbandian, C.J., and Gustafson, J.L. (2018). Enantioselective Synthesis of Pyrrolopyrimidine Scaffolds through Cation-Directed Nucleophilic Aromatic Substitution. Org Lett *20*, 2037-2041.

Castro, N.E., and Lange, C.A. (2010). Breast tumor kinase and extracellular signal-regulated kinase 5 mediate Met receptor signaling to cell migration in breast cancer cells. Breast Cancer Res *12*, R60.

Chamberlain, P.P., Lopez-Girona, A., Miller, K., Carmel, G., Pagarigan, B., Chie-Leon, B., Rychak, E., Corral, L.G., Ren, Y.J., Wang, M., *et al.* (2014). Structure of the human Cereblon-DDB1-lenalidomide complex reveals basis for responsiveness to thalidomide analogs. Nat Struct Mol Biol *21*, 803-809.

Chen, X., Song, B., Lin, Y., Cao, L., Feng, S., Zhang, L., and Wang, F. (2016). PTK6 promotes hepatocellular carcinoma cell proliferation and invasion. Am J Transl Res *8*, 4354-4361.

Davies, T.G., Wixted, W.E., Coyle, J.E., Griffiths-Jones, C., Hearn, K., McMenamin, R., Norton, D., Rich, S.J., Richardson, C., Saxty, G., *et al.* (2016). Monoacidic Inhibitors of the Kelch-like ECH-Associated Protein 1: Nuclear Factor Erythroid 2-Related Factor 2 (KEAP1:NRF2) Protein-Protein Interaction with High Cell Potency Identified by Fragment-Based Discovery. J Med Chem *59*, 3991-4006.

Derry, J.J., Prins, G.S., Ray, V., and Tyner, A.L. (2003). Altered localization and activity of the intracellular tyrosine kinase BRK/Sik in prostate tumor cells. Oncogene *22*, 4212-4220.

E.Wakeling, A. (1995). Use of pure antioestrogens to elucidate the mode of action of oestrogens. Biochem Pharmacol *49*, 1545-1549.

【表２－２】

Fan, Q., Aksoy, O., Wong, R.A., Ilkhanizadeh, S., Novotny, C.J., Gustafson, W.C., Truong, A.Y., Cayanan, G., Simonds, E.F., Haas-Kogan, D., *et al.* (2017). A Kinase Inhibitor Targeted to mTORC1 Drives Regression in Glioblastoma. Cancer Cell *31*, 424-435.
Fischer, E.S., Bohm, K., Lydeard, J.R., Yang, H., Stadler, M.B., Cavadini, S., Nagel, J., Serluca, F., Acker, V., Lingaraju, G.M., *et al.* (2014). Structure of the DDB1-CRBN E3 ubiquitin ligase in complex with thalidomide. Nature *512*, 49-53.
Galdeano, C., Gadd, M.S., Soares, P., Scaffidi, S., Van Molle, I., Birced, I., Hewitt, S., Dias, D.M., and Ciulli, A. (2014). Structure-guided design and optimization of small molecules targeting the protein-protein interaction between the von Hippel-Lindau (VHL) E3 ubiquitin ligase and the hypoxia inducible factor (HIF) alpha subunit with in vitro nanomolar affinities. J Med Chem *57*, 8657-8663.
Haegebarth, A., Bie, W., Yang, R., Crawford, S.E., Vasioukhin, V., Fuchs, E., and Tyner, A.L. (2006). Protein tyrosine kinase 6 negatively regulates growth and promotes enterocyte differentiation in the small intestine. Mol Cell Biol *26*, 4949-4957.
Han, X., Wang, C., Qin, C., Xiang, W.G., Fernandez-Salas, E., Yang, C.Y., Wang, M., Zhao, L.J., Xu, T.F., Chinnaswamy, K., *et al.* (2019). Discovery of ARD-69 as a Highly Potent Proteolysis Targeting Chimera (PROTAC) Degrader of Androgen Receptor (AR) for the Treatment of Prostate Cancer. J Med Chem *62*, 941-964.
Harvey, A.J., and Crompton, M.R. (2003). Use of RNA interference to validate Brk as a novel therapeutic target in breast cancer: Brk promotes breast carcinoma cell proliferation. Oncogene *22*, 5006-5010.
Harvey, A.J., Pennington, C.J., Porter, S., Burmi, R.S., Edwards, D.R., Court, W., Eccles, S.A., and Crompton, M.R. (2009). Brk protects breast cancer cells from autophagic cell death induced by loss of anchorage. Am J Pathol *175*, 1226-1234.
Hiroyuki Suda, Tomohisa Takita, Takaaki Aoyagi, and Umezawa, H. (1976). **The structure of bestatin**.
The Journal of Antibiotic *20*, 100-101.
Irie, H.Y., Shrestha, Y., Selfors, L.M., Frye, F., Iida, N., Wang, Z., Zou, L., Yao, J., Lu, Y., Epstein, C.B., *et al.* (2010). PTK6 regulates IGF-1-induced anchorage-independent survival. PLoS One *5*, e11729.
Ito, K., Park, S.H., Katsyv, I., Zhang, W., De Angelis, C., Schiff, R., and Irie, H.Y. (2017). PTK6 regulates growth and survival of endocrine therapy-resistant ER+ breast cancer cells. NPJ Breast Cancer *3*, 45.
Ito, K., Park, S.H., Nayak, A., Byerly, J.H., and Irie, H.Y. (2016). PTK6 Inhibition Suppresses Metastases of Triple-Negative Breast Cancer via SNAIL-Dependent E-Cadherin Regulation. Cancer Res *76*, 4406-4417.
Ito, T., Ando, H., Suzuki, T., Ogura, T., Hotta, K., Imamura, Y., Yamaguchi, Y., and Handa, H. (2010). Identification of a primary target of thalidomide teratogenicity. Science *327*, 1345-1350.
Jiang, J., Gui, F., He, Z., Li, L., Li, Y., Li, S., Wu, X., Deng, Z., Sun, X., Huang, X., *et al.* (2017). Targeting BRK-Positive Breast Cancers with Small-Molecule Kinase Inhibitors. Cancer Res *77*, 175-186.
Lai, A.C., Toure, M., Hellerschmied, D., Salami, J., Jaime-Figueroa, S., Ko, E., Hines, J., and Crews, C.M. (2016). Modular PROTAC Design for the Degradation of Oncogenic BCR-ABL. Angew Chem Int Ed Engl *55*, 807-810.

【１０９９】

【表２－３】

Liu, J., Farmer, J.D., Jr., Lane, W.S., Friedman, J., Weissman, I., and Schreiber, S.L. (1991). Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. Cell *66*, 807-815.
Lu, J., Qian, Y., Altieri, M., Dong, H., Wang, J., Raina, K., Hines, J., Winkler, J.D., Crew, A.P., Coleman, K., *et al.* (2015). Hijacking the E3 Ubiquitin Ligase Cereblon to Efficiently Target BRD4. Chemistry & biology *22*, 755-763.
Mahmoud, K.A., Krug, M., Wersig, T., Slynko, I., Schachtele, C., Totzke, F., Sippl, W., and Hilgeroth, A. (2014). Discovery of 4-anilino alpha-carbolines as novel Brk inhibitors. Bioorg Med Chem Lett *24*, 1948-1951.
Maniaci, C., Hughes, S.J., Testa, A., Chen, W., Lamont, D.J., Rocha, S., Alessi, D.R., Romeo, R., and Ciulli, A. (2017). Homo-PROTACs: bivalent small-molecule dimerizers of the VHL E3 ubiquitin ligase to induce self-degradation. Nat Commun *8*, 830.
Mitchell, P.J., Barker, K.T., Martindale, J.E., Kamalati, T., Lowe, P.N., Page, M.J., Gusterson, B.A., and Crompton, M.R. (1994). Cloning and characterisation of cDNAs encoding a novel non-receptor tyrosine kinase, brk, expressed in human breast tumours. Oncogene *9*, 2383-2390.
Ohoka, N., Okuhira, K., Ito, M., Nagai, K., Shibata, N., Hattori, T., Ujikawa, O., Shimokawa, K., Sano, O., Koyama, R., *et al.* (2017). In Vivo Knockdown of Pathogenic Proteins via Specific and Nongenetic Inhibitor of Apoptosis Protein (IAP)-dependent Protein Erasers (SNIPERs). J Biol Chem *292*, 4556-4570.
Okuhira, K., Ohoka, N., Sai, K., Nishimaki-Mogami, T., Itoh, Y., Ishikawa, M., Hashimoto, Y., and Naito, M. (2011). Specific degradation of CRABP-II via cIAP1-mediated ubiquitylation induced by hybrid molecules that crosslink cIAP1 and the target protein. FEBS Lett *585*, 1147-1152.
Ono, H., Basson, M.D., and Ito, H. (2014). PTK6 promotes cancer migration and invasion in pancreatic cancer cells dependent on ERK signaling. PLoS One *9*, e96060.
Ostrander, J.H., Daniel, A.R., and Lange, C.A. (2010). Brk/PTK6 signaling in normal and cancer cell models. Curr Opin Pharmacol *10*, 662-669.
Park, S.H., Ito, K., Olcott, W., Katsyv, I., Halstead-Nussloch, G., and Irie, H.Y. (2015). PTK6 inhibition promotes apoptosis of Lapatinib-resistant Her2(+) breast cancer cells by inducing Bim. Breast Cancer Res *17*, 86.
Peng, M., Ball-Kell, S.M., and Tyner, A.L. (2015). Protein tyrosine kinase 6 promotes ERBB2-induced mammary gland tumorigenesis in the mouse. Cell Death Dis *6*, e1848.
Rodrik-Outmezguine, V.S., Okaniwa, M., Yao, Z., Novotny, C.J., McWhirter, C., Banaji, A., Won, H., Wong, W., Berger, M., de Stanchina, E., *et al.* (2016). Overcoming mTOR resistance mutations with a new-generation mTOR inhibitor. Nature *534*, 272-276.
Schmandt, R.E., Bennett, M., Clifford, S., Thornton, A., Jiang, F., Broaddus, R.R., Sun, C.C., Lu, K.H., Sood, A.K., and Gershenson, D.M. (2006). The BRK tyrosine kinase is expressed in high-grade serous carcinoma of the ovary. Cancer Biol Ther *5*, 1136-1141.
Shibata, N., Miyamoto, N., Nagai, K., Shimokawa, K., Sameshima, T., Ohoka, N., Hattori, T., Imaeda, Y., Nara, H., Cho, N., *et al.* (2017). Development of protein degradation inducers of oncogenic BCR-ABL protein by conjugation of ABL kinase inhibitors and IAP ligands. Cancer Sci *108*, 1657-1666.
Sun, D., Li, Z., Rew, Y., Gribble, M., Bartberger, M.D., Beck, H.P., Canon, J., Chen, A., Chen, X., Chow, D., *et al.* (2014). Discovery of AMG 232, a potent, selective, and orally bioavailable MDM2-p53 inhibitor in clinical development. J Med Chem *57*, 1454-1472.

【１１００】

【表２－４】

Varfolomeev, E., Blankenship, J.W., Wayson, S.M., Fedorova, A.V., Kayagaki, N., Garg, P., Zobel, K., Dynek, J.N., Elliott, L.O., Wallweber, H.J., *et al.* (2007). IAP antagonists induce autoubiquitination of c-IAPs, NF-kappaB activation, and TNFalpha-dependent apoptosis. Cell *131*, 669-681.
Vassilev, L.T., Vu, B.T., Graves, B., Carvajal, D., Podlaski, F., Filipovic, Z., Kong, N., Kammlott, U., Lukacs, C., Klein, C., *et al.* (2004). In vivo activation of the p53 pathway by small-molecule antagonists of MDM2. Science *303*, 844-848.
Vu, B., Wovkulich, P., Pizzolato, G., Lovey, A., Ding, Q., Jiang, N., Liu, J.J., Zhao, C., Glenn, K., Wen, Y., *et al.* (2013). Discovery of RG7112: A Small-Molecule MDM2 Inhibitor in Clinical Development. ACS Med Chem Lett *4*, 466-469.
Weisberg, E., Ray, A., Barrett, R., Nelson, E., Christie, A.L., Porter, D., Straub, C., Zawel, L., Daley, J.F., Lazo-Kallanian, S., *et al.* (2010). Smac mimetics: implications for enhancement of targeted therapies in leukemia. Leukemia *24*, 2100-2109.
Winter, G.E., Buckley, D.L., Paulk, J., Roberts, J.M., Souza, A., Dhe-Paganon, S., and Bradner, J.E. (2015). Phthalimide conjugation as a strategy for in vivo target protein degradation. Science *348*, 1376-1381.
Xie, T., Lim, S.M., Westover, K.D., Dodge, M.E., Ercan, D., Ficarro, S.B., Udayakumar, D., Gurbani, D., Tae, H.S., Riddle, S.M., *et al.* (2014). Pharmacological targeting of the pseudokinase Her3. Nat Chem Biol *10*, 1006-1012.
Yamamoto, S.T., Hiroshi ; Kurono, Masakuni; Nomura, Yoshinori; Hotta, Shingo (2016). BRK INHIBITORY COMPOUND (ONO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (1-5 Doshomachi 2-chome, Chuo-ku Osaka-sh, Osaka 26, 〒5418526, JP),).
Zeng, H., Belanger, D.B., Curran, P.J., Shipps, G.W., Jr., Miao, H., Bracken, J.B., Arshad Siddiqui, M., Malkowski, M., and Wang, Y. (2011). Discovery of novel imidazo[1,2-a]pyrazin-8-amines as Brk/PTK6 inhibitors. Bioorg Med Chem Lett *21*, 5870-5875.
Zengerle, M., Chan, K.H., and Ciulli, A. (2015). Selective Small Molecule Induced Degradation of the BET Bromodomain Protein BRD4. ACS Chem Biol *10*, 1770-1777.
Zheng, Y., Wang, Z., Bie, W., Brauer, P.M., Perez White, B.E., Li, J., Nogueira, V., Raychaudhuri, P., Hay, N., Tonetti, D.A., *et al.* (2013). PTK6 activation at the membrane regulates epithelial-mesenchymal transition in prostate cancer. Cancer Res *73*, 5426-5437.

【図１】

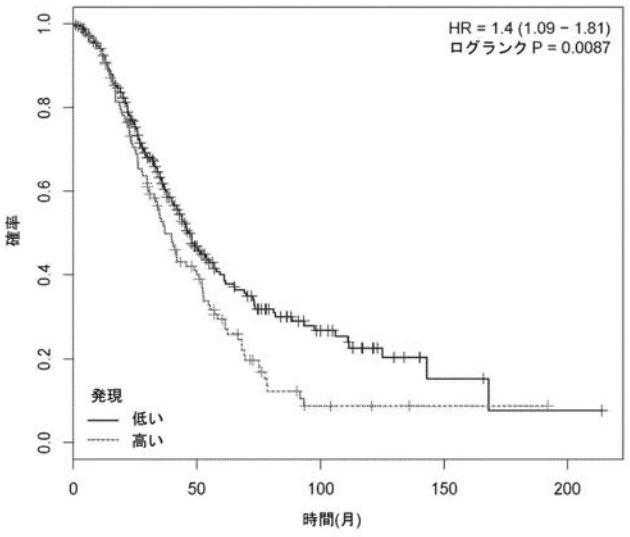


図 1

【図２】

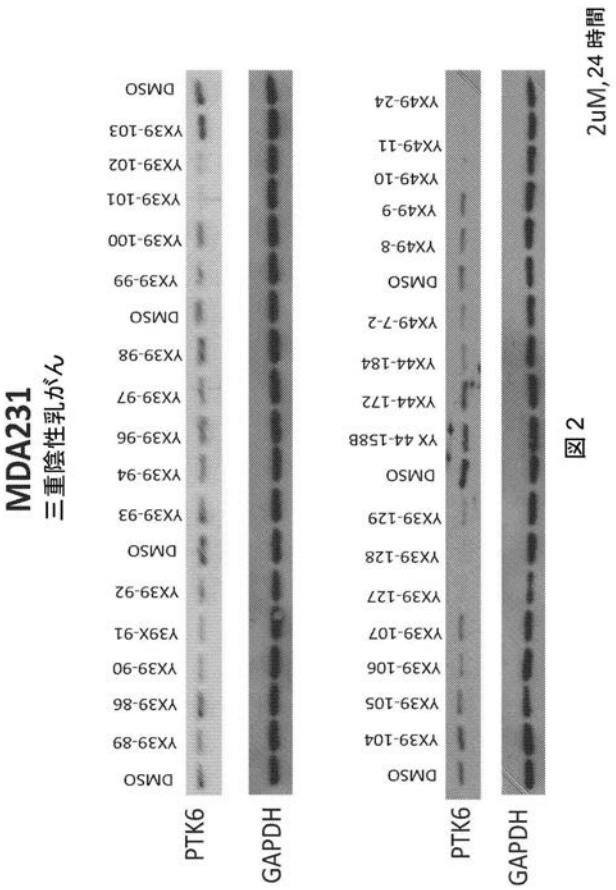


図 2

【図３】

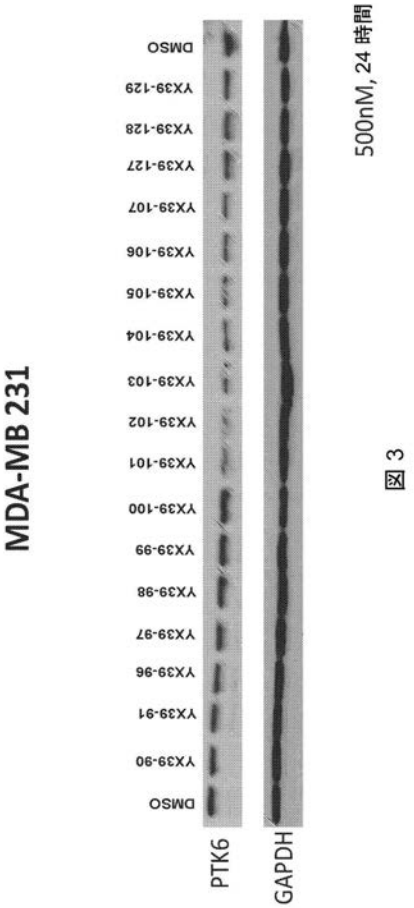


図 3

【図４】

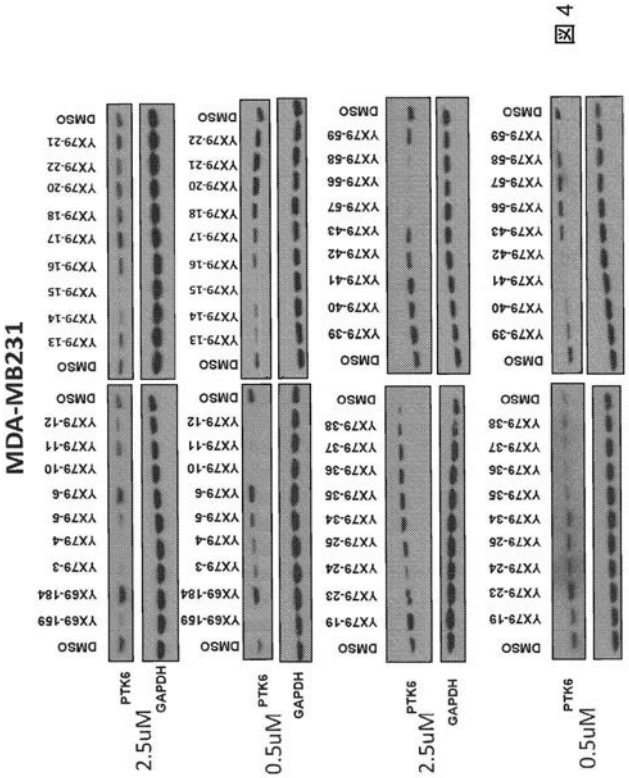
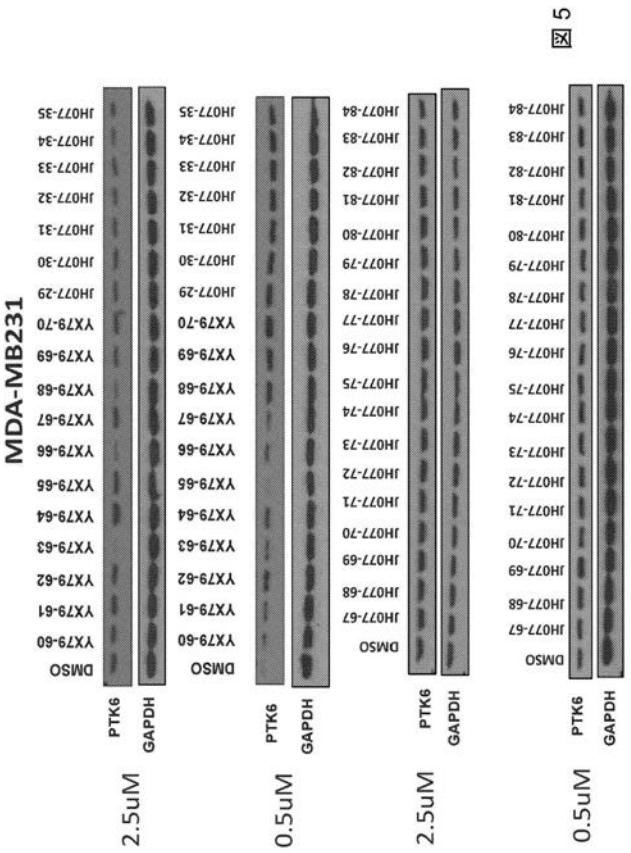
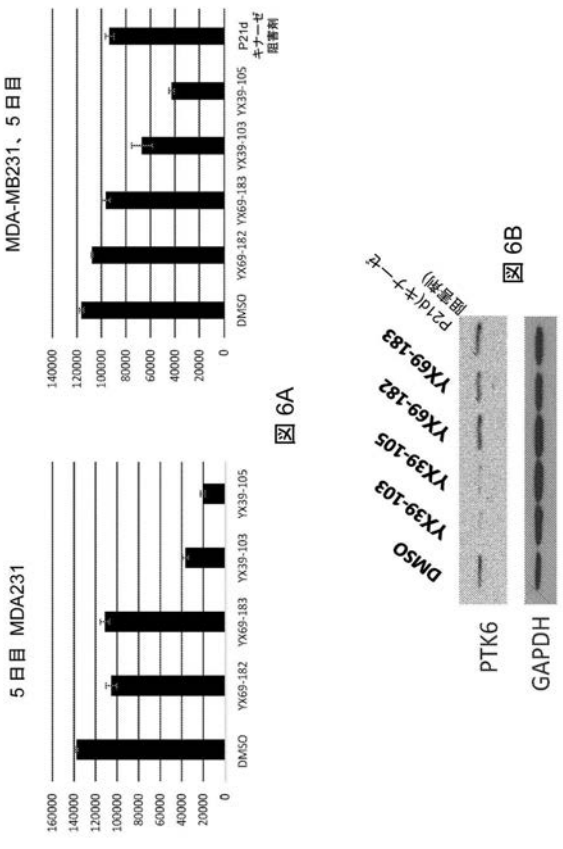


図 4

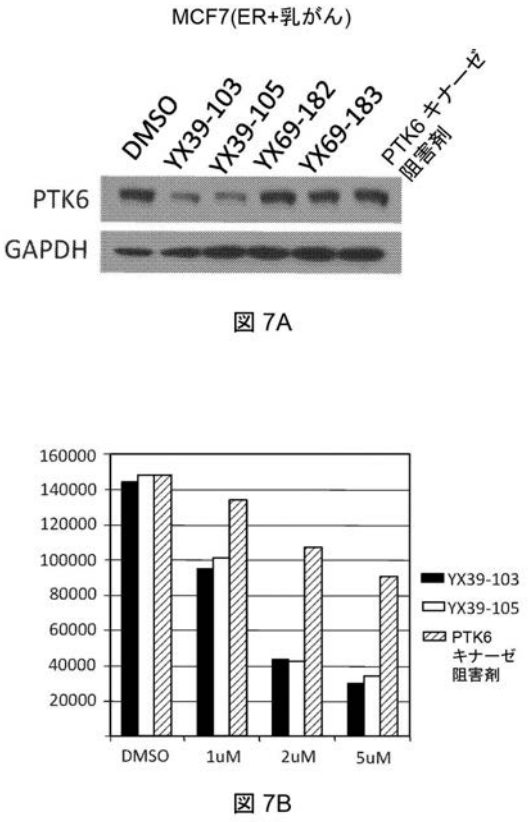
【図５】


図５
MDA-MB231
DMSO
YX79-60
YX79-61
YX79-62
YX79-63
YX79-64
YX79-65
YX79-66
YX79-67
YX79-68
YX79-69
YX79-70
JH077-29
JH077-30
JH077-31
JH077-32
JH077-33
JH077-34
JH077-35
PTK6
GAPDH
2.5uM
0.5uM
2.5uM
0.5uM

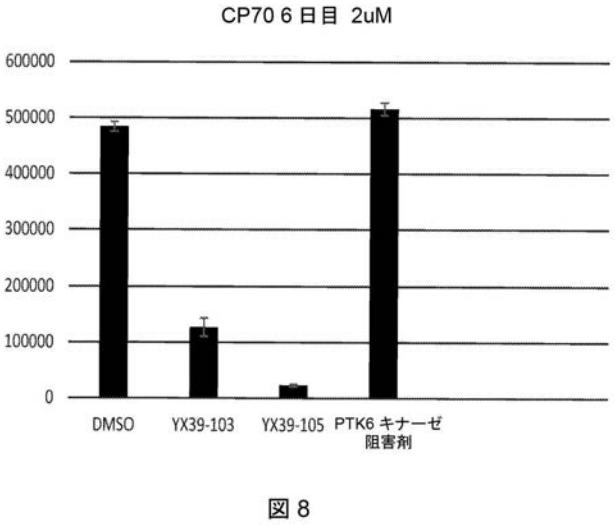
【図６】


MDA-MB231、5日目
5日目 MDA231
DMSO
YX69-182
YX69-183
YX39-103
YX39-105
P21d(キナーゼ阻害剤)
図6A
図6B
PTK6
GAPDH

【図７】


MCF7(ER+乳がん)
DMSO
YX39-103
YX39-105
YX69-182
YX69-183
PTK6キナーゼ阻害剤
PTK6
GAPDH
図7A
160000
140000
120000
100000
80000
60000
40000
20000
DMSO
1uM
2uM
5uM
YX39-103
YX39-105
PTK6キナーゼ阻害剤
図7B

【図８】


CP70 6日目 2uM
600000
500000
400000
300000
200000
100000
0
DMSO
YX39-103
YX39-105
PTK6キナーゼ阻害剤
図8

【図９】

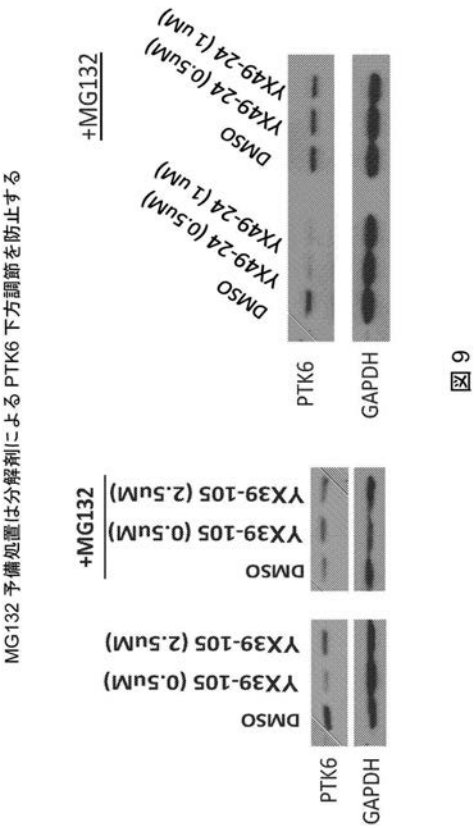


図 9

【図１０】

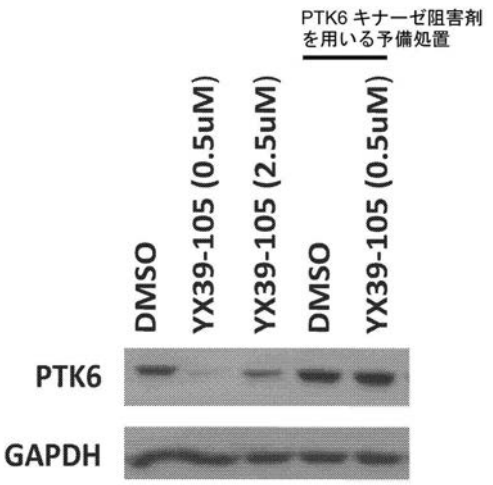


図 10

【図１１】

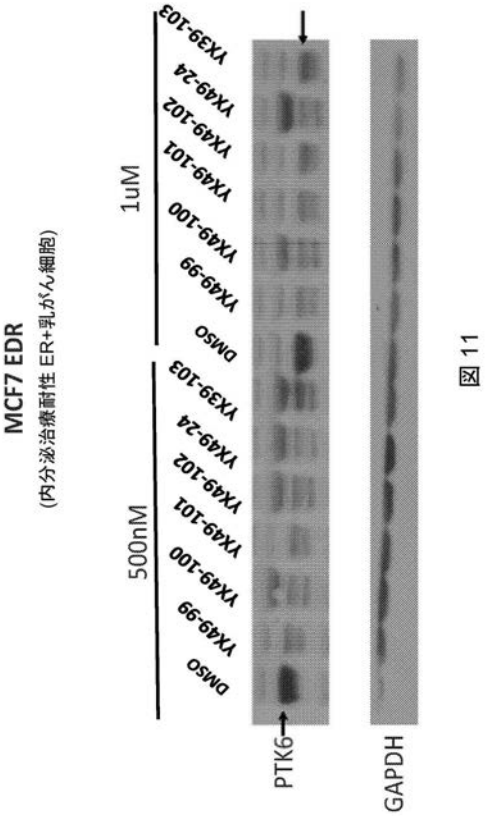


図 11

【図１２】

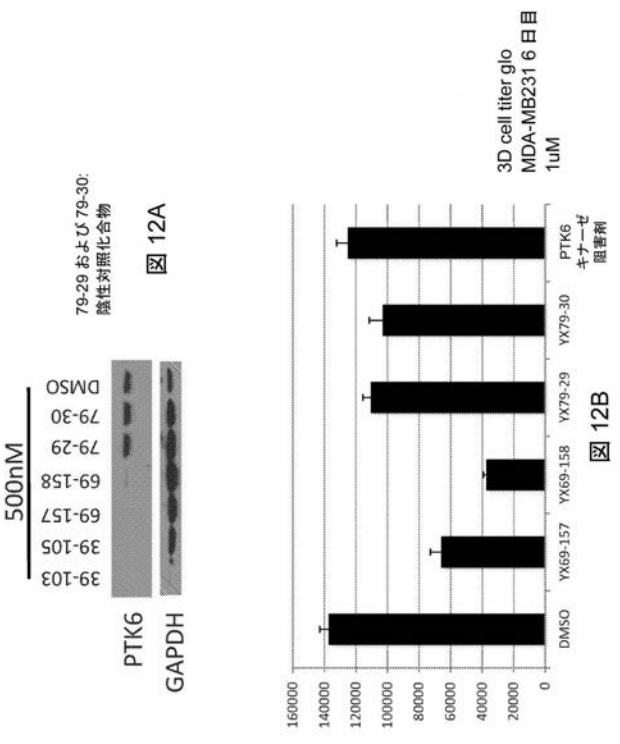


図 12A

図 12B

【図１３】

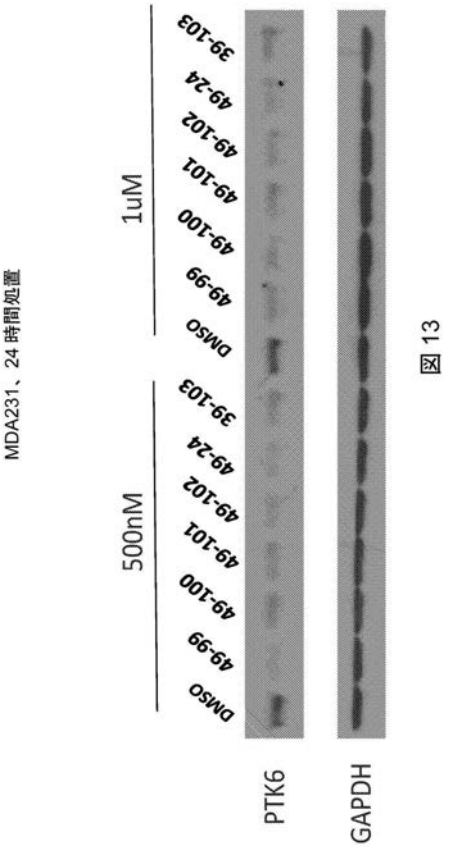

MDA231、24時間処置
500nM
1uM
DMSO
49-99
49-100
49-101
49-102
49-24
39-103
PTK6
GAPDH

図13

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 19/40507

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 31/4545; A61K 31/4985; A61K 31/506 (2019.01)
CPC - A61K 2035/122; A61K 31/4525; A61K 31/4545

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)
See Search History Document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
See Search History Document

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History Document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2018/0134684 A1 (Dana-Farber Cancer Institute, Inc) 17 May 2018 (17.05.2018); para [0007], [0009], [0163], [0241], [0245], Fig. 5B	1-2, 26/(1-2)
A	WO 2017/197051 A1 (C4 THERAPEUTICS, INC) 16 November 2017 (16.11.2017); entire document	1-2, 26/(1-2)
A	WO 2018/117177 A1 (ONO PHARMACEUTICAL CO. LTD) 28 June 2018 (28.06.2018); entire document	1-2, 26/(1-2)

☐ 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
14 October 2019

Date of mailing of the international search report
12 NOV 2019

Name and mailing address of the ISA/US
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents
P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450
Facsimile No. 571-273-8300

Authorized officer:
Lee W. Young
PCT Helpdesk: 571-272-4300
PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 19/40507

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 36-91 and 124-130
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:
--see supplemental page--

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:
1-2 and 26/(1-2)

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 19/40507

--continued from Box No. III--

This application contains the following inventions or groups of inventions which are not so linked as to form a single general inventive concept under PCT Rule 13.1. In order for all inventions to be searched, the appropriate additional search fees must be paid.

Group I+: Claims 1-35 and 92-120, directed to a compound of claim 1; a bivalent compound comprising a protein tyrosine kinase 6 (PTK6) ligand conjugated to a degradation/disruption tag through a linker. The compound of claim 1 will be searched to the extent that it encompasses the first species of claim 1, represented by a bivalent compound comprising a protein tyrosine kinase 6 (PTK6) ligand conjugated to a degradation/disruption tag through a linker; wherein the linker is formula 7 wherein A, W and B are null. It is believed that claims 1-2 and 26/(1-2) reads on this first named invention, and thus these claims will be searched without fee. Applicant is invited to elect additional compounds of claim 1 wherein each additional compound elected will require one additional invention fee. Applicants must specify the claims that encompass any additionally elected compound. Applicants must further indicate, if applicable, the claims which encompass the first named invention, if different than what was indicated above for this group. Failure to clearly identify how any paid additional invention fees are to be applied to the '+' group(s) will result in only the first claimed invention to be searched. Additionally, an exemplary election wherein different actual variables are selected is suggested. An exemplary election would be a bivalent compound comprising a protein tyrosine kinase 6 (PTK6) ligand conjugated to a degradation/disruption tag through a linker; wherein the linker is formula 7 wherein A is R'C(O)NR"R1, wherein R' and R" are C8 alkylene; W is R'OR", wherein R' and R" are each null and B is C8 alkylene; R1 is hydrogen and m is 2 (i.e., claims 1-3 and 26/(1-2)).

Group II: Claims 121-123 and 131-133, directed to a method for treating a protein tyrosine kinase 6 (PTK6)-mediated disease / identifying a bivalent compound which mediates degradation/disruption of PKT6.

The group of inventions listed above do not relate to a single general inventive concept under PCT Rule 13.1 because, under PCT Rule 13.2, they lack the same or corresponding special technical features for the following reasons:

Special Technical Features:

Group I+ includes the technical feature of a unique compound of claim 1, which is not required by any other invention of Group I+.

Group II includes the technical feature of a method for treating a protein tyrosine kinase 6 (PTK6)-mediated disease / identifying a bivalent compound which mediates degradation/disruption of PKT6, which is not required by any other invention of Group I+.

Common technical features:

The inventions of Groups I+ share the technical feature of a compound of claim 1, a bivalent compound comprising a protein tyrosine kinase 6 (PTK6) ligand conjugated to a degradation/disruption tag through a linker wherein said linker is of formulas listed.

The inventions of Groups I+ and II share the technical feature of a compound of claim 1, a bivalent compound comprising a protein tyrosine kinase 6 (PTK6) ligand conjugated to a degradation/disruption tag through a linker.

These shared technical features, however, do not provide a contribution over the prior art, as being obvious over WO 2017/197051 A1 to C4 THERAPEUTICS, INC. (hereinafter C4). C4 discloses a bivalent compound comprising a targeting ligand conjugated to a degradation/disruption tag (pg. 14, ln 23: E3 Ubiquitin Ligase for degradation) through a linker (pg. 6, ln 14-16: include a "Targeting Ligand" that binds (typically non-covalently) to a selected Target Protein, a "Degron" which binds (typically non-covalently) to an E3 Ligase (typically via cereblon) and optionally a Linker that covalently links the Targeting Ligand to the Degron), said linker consisting of formula 7 wherein A is R'NR1COR" wherein R' is null and R" is C6 alkyl, R1 is H; W and B are null (ie m is 0) (pg. 241, ln 10-20: Linking Scheme 1), but does not disclose a bivalent compound wherein the targeting ligand is a protein tyrosine kinase 6 (PTK6) ligand. However, C4 further discloses various targeting compounds including a protein tyrosine kinase 6 (PTK6) ligand (pg. 46, ln 28-29: FIG. 500-5PP presents examples of Vandetanib, a Targeting Ligands for the EGFR, VEGFR, RET, Tie2, Brk, and EphR. R is the point at which the Linker is attached) (Brk is PTK6, as evidenced by instant specification, pg. 1, ln 11-12). It would have been obvious to one with skill in the art to prepare the disclosed bivalent compounds comprising disclosed Brk/PTK6 targeting ligands in order to target various target receptors.

As said compound was known in the art at the time of the invention, these cannot be considered special technical features that would otherwise unify the inventions of Groups I+ or II. The inventions of Group I+ and II thus lack unity under PCT Rule 13.

Note: Claims 36-91 and 124-130 have been found to be unsearchable because they are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
A61K 45/00	*(2006.01)*	A61K	45/00	
A61K 38/06	*(2006.01)*	A61K	38/06	
A61P 35/02	*(2006.01)*	A61P	35/02	
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P 15/00	*(2006.01)*	A61P	15/00	
A61P 1/04	*(2006.01)*	A61P	1/04	
A61P 11/02	*(2006.01)*	A61P	11/02	
A61P 11/04	*(2006.01)*	A61P	11/04	
A61P 27/16	*(2006.01)*	A61P	27/16	
A61P 1/02	*(2006.01)*	A61P	1/02	
A61P 11/00	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P 1/18	*(2006.01)*	A61P	1/18	
A61P 13/10	*(2006.01)*	A61P	13/10	
A61P 25/00	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P 43/00	*(2006.01)*	A61P	43/00	１０５
A61K 47/54	*(2017.01)*	A61P	43/00	１１１
A61K 47/55	*(2017.01)*	A61K	47/54	
A61K 47/64	*(2017.01)*	A61K	47/55	
		A61K	47/64	

(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,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,DK,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),OA(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,BB,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

(72)発明者　ジン，ジェン
アメリカ合衆国　１００２９　ニューヨーク州，ニューヨーク，ワン　グスタフ　エル．　レビー　プレイス，ボックス　１０３０，アイカーン　スクール　オブ　メディスン　アット　マウント　シナイ
(72)発明者　アイリー，ハンナ
アメリカ合衆国　１００２９　ニューヨーク州，ニューヨーク，ワン　グスタフ　エル．　レビー　プレイス，ボックス　１０３０，アイカーン　スクール　オブ　メディスン　アット　マウント　シナイ
(72)発明者　リウ，ジン
アメリカ合衆国　１００２９　ニューヨーク州，ニューヨーク，ワン　グスタフ　エル．　レビー　プレイス，ボックス　１０３０，アイカーン　スクール　オブ　メディスン　アット　マウント　シナイ
(72)発明者　ション，ヤン
アメリカ合衆国　１００２９　ニューヨーク州，ニューヨーク，ワン　グスタフ　エル．　レビー　プレイス，ボックス　１０３０，アイカーン　スクール　オブ　メディスン　アット　マウント　シナイ
(72)発明者　バイアリー，ジェシカ
アメリカ合衆国　１００２９　ニューヨーク州，ニューヨーク，ワン　グスタフ　エル．　レビー　プレイス，ピー．オー．　ボックス　１０３０，アイカーン　スクール　オブ　メディスン　ア

ット　マウント　シナイ
(72)発明者　トミタ，シャノン
アメリカ合衆国　１００２９　ニューヨーク州，ニューヨーク，ワン　グスタフ　エル．　レビープレイス，ピー．オー．　ボックス　１０３０，アイカーン　スクール　オブ　メディスン　アット　マウント　シナイ
(72)発明者　フー，ジェンピン
アメリカ合衆国　１００２９　ニューヨーク州，ニューヨーク，ワン　グスタフ　エル．　レビープレイス，ボックス　１０３０，アイカーン　スクール　オブ　メディスン　アット　マウント　シナイ

Ｆターム(参考) 4C050 AA01 BB05 CC08 EE03 FF04 FF05 GG04 HH04
4C063 AA03 AA05 CC25 DD07 DD12 EE01
4C076 CC01 CC10 CC15 CC16 CC17 CC26 CC27 CC29 DD60 EE41
EE59 FF32
4C084 AA02 AA07 AA19 BA01 BA08 BA10 BA14 BA15 BA23 BA32
CA59 DC50 MA02 MA52 MA55 MA60 MA66 NA05 NA14 ZA011
ZA341 ZA591 ZA661 ZA671 ZA811 ZB072 ZB211 ZB261 ZB262 ZB271
ZC032 ZC411
4C086 AA01 AA02 AA03 BC22 CB05 GA07 GA08 MA01 MA02 MA04
MA52 MA55 MA60 MA66 NA14 ZA01 ZA34 ZA59 ZA66 ZA67
ZA81 ZB21 ZB26 ZB27 ZC41