

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7512323号

(P7512323)

(45)発行日 令和6年7月8日(2024.7.8)

(24)登録日 令和6年6月28日(2024.6.28)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 317/22 (2006.01)

C 0 7 C 317/22

A 6 1 K 31/198 (2006.01)

A 6 1 K 31/198

C 0 7 D 213/69 (2006.01)

C 0 7 D 213/69

A 6 1 K 31/4545(2006.01)

A 6 1 K 31/4545

A 6 1 K 31/444 (2006.01)

A 6 1 K 31/444

請求項の数 4 外国語出願 (全904頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-88597(P2022-88597)
(22)出願日 令和4年5月31日(2022.5.31)
(62)分割の表示 特願2019-556921(P2019-556921)
の分割
原出願日 平成30年4月19日(2018.4.19)
(65)公開番号 特開2022-116244(P2022-116244
A)
(43)公開日 令和4年8月9日(2022.8.9)
審査請求日 令和4年5月31日(2022.5.31)
(31)優先権主張番号 62/488,017
(32)優先日 平成29年4月20日(2017.4.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号 62/507,678
(32)優先日 平成29年5月17日(2017.5.17)
最終頁に続く

(73)特許権者 500029420
ギリアード サイエンスーズ, インコー
ポレイテッド
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4
0 4, フォスター シティ, レイクサイ
ド ドライブ 3 3 3
(74)代理人 100078282
弁理士 山本 秀策
(74)代理人 100113413
弁理士 森下 夏樹
(72)発明者 エバングロス アクトーディアナキス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4
0 4, フォスター シティ, レイクサ
イド ドライブ 3 3 3, ギリアード サ
イエンスーズ, インコーポレイテッド
最終頁に続く

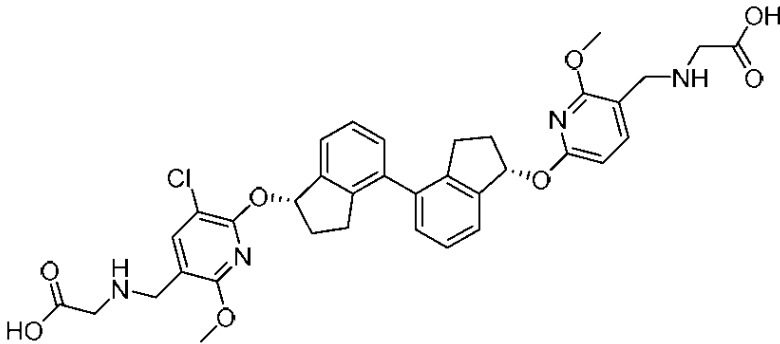
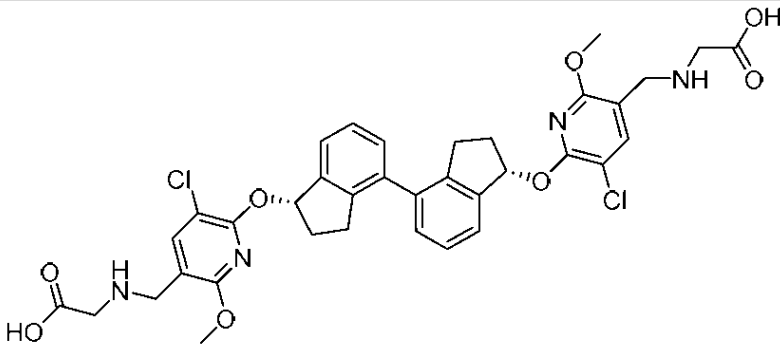
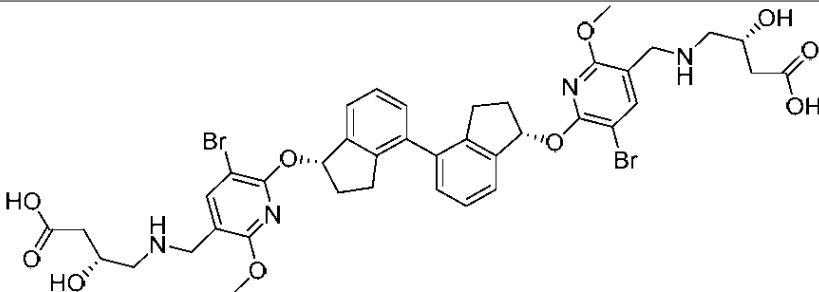
(54)【発明の名称】 P D - 1 / P D - L 1 阻害剤

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下：

【表 1】

実施例 番号	式
1	
2	
3	

10

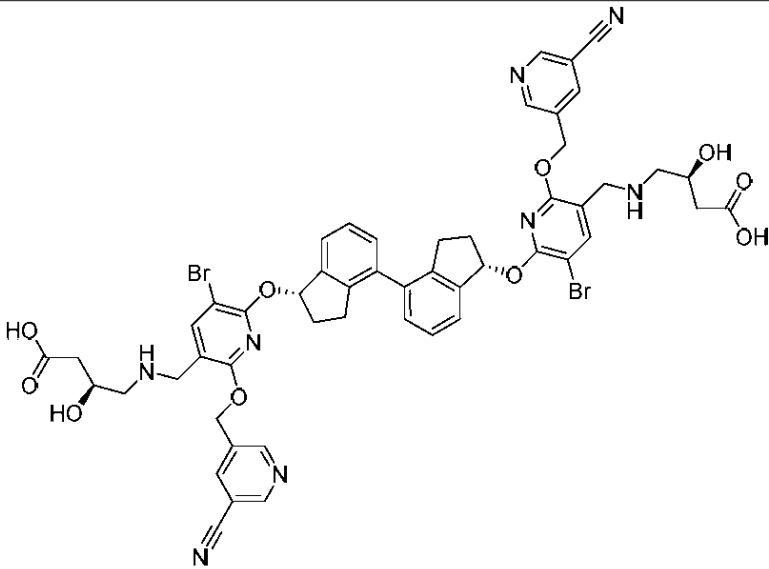
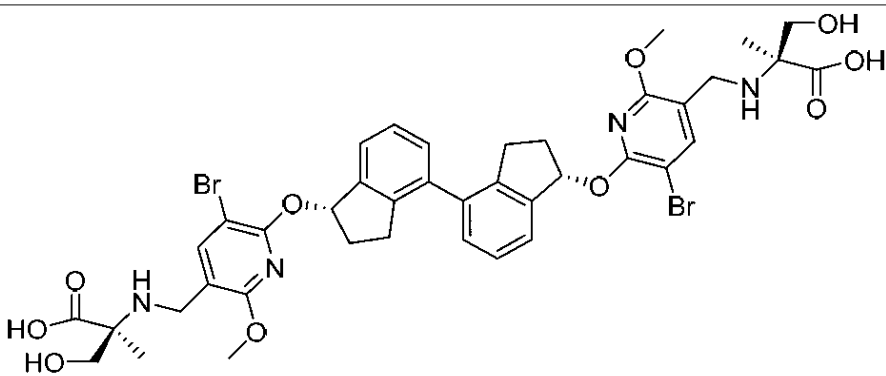
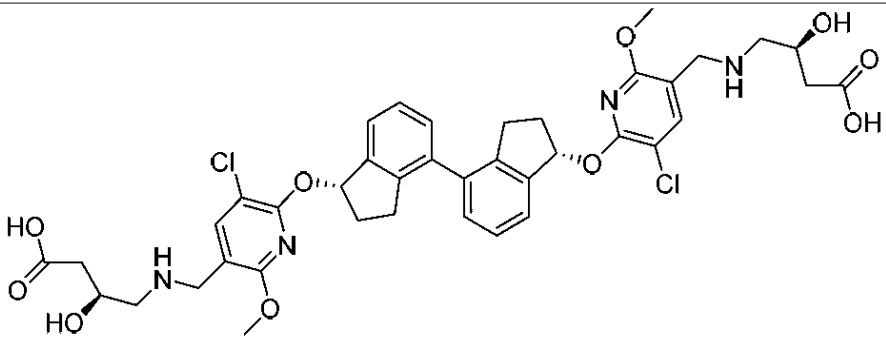
20

30

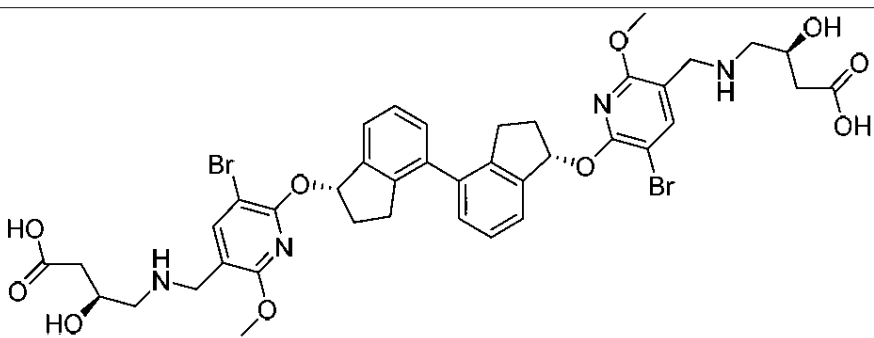
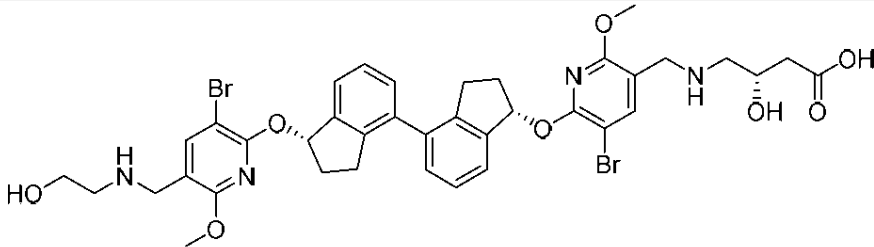
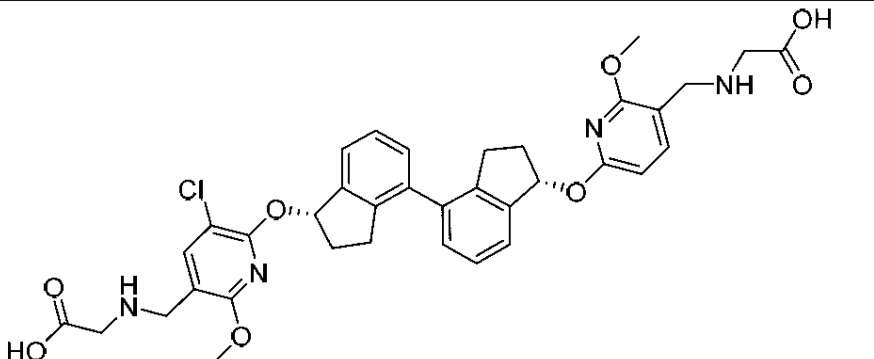
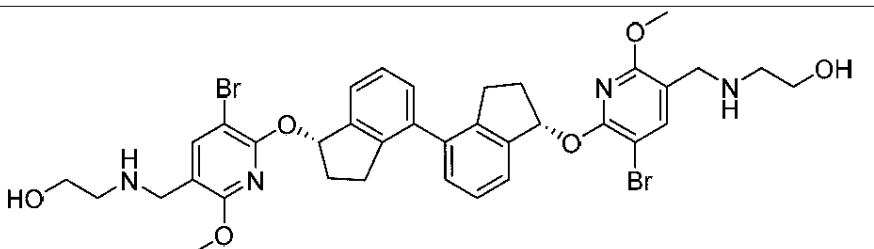
40

50

【表 2】

実施例 番号	式
4	
5	
6	

【表 3】

実施例 番号	式
7	
8	
9	
10	

10

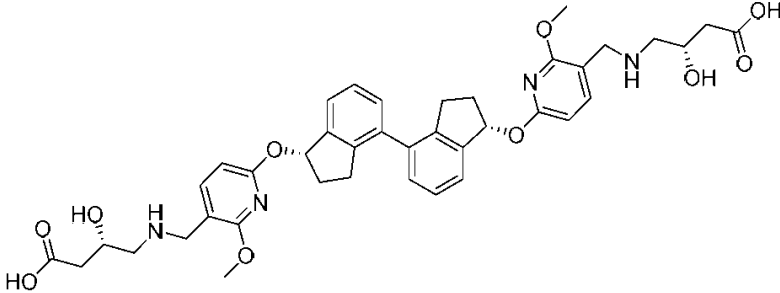
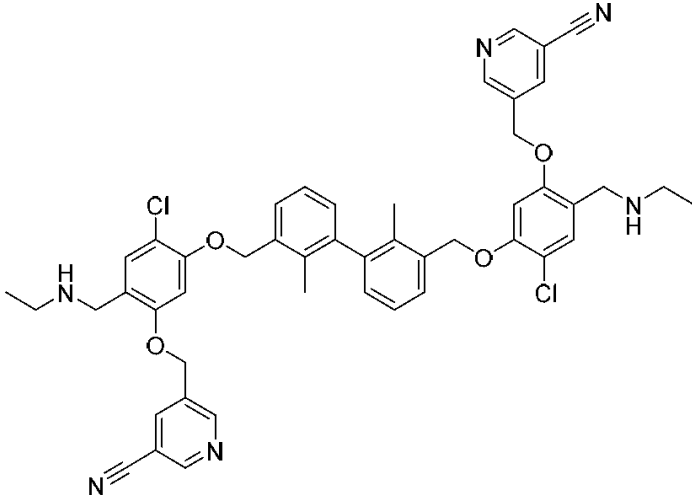
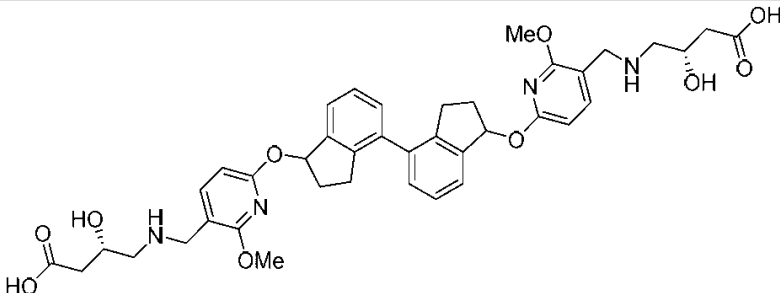
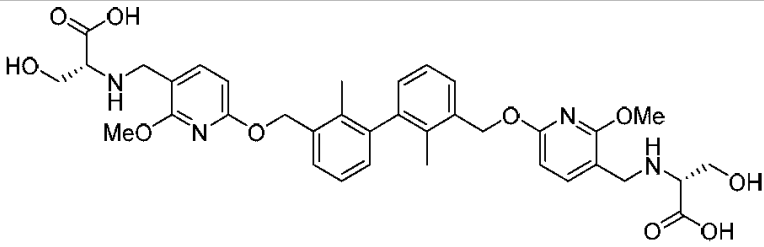
20

30

40

50

【表 4】

実施例 番号	式
11	
12	
13	
14	

10

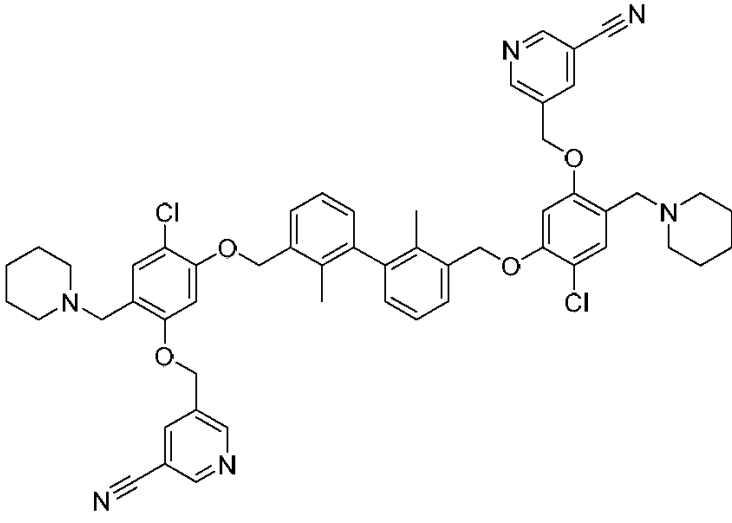
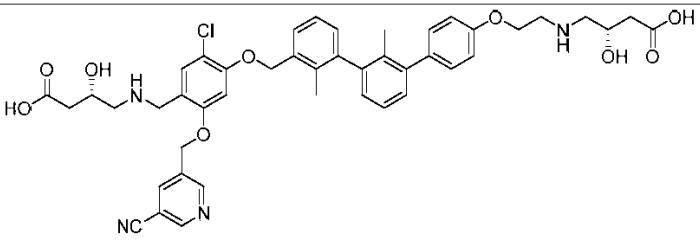
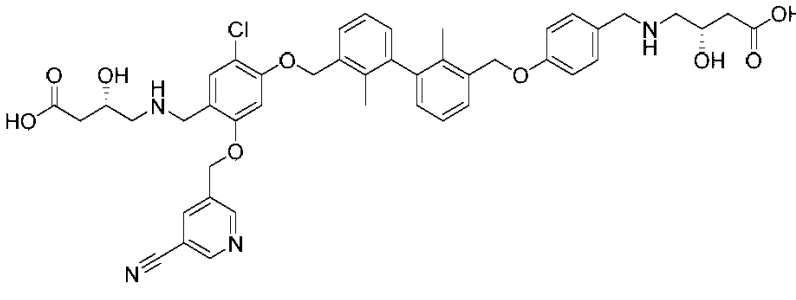
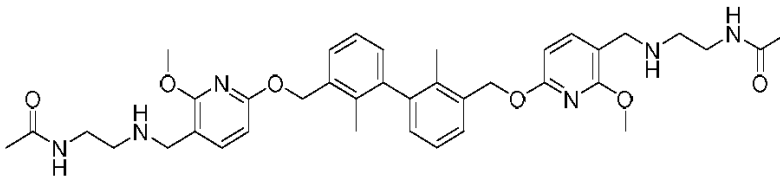
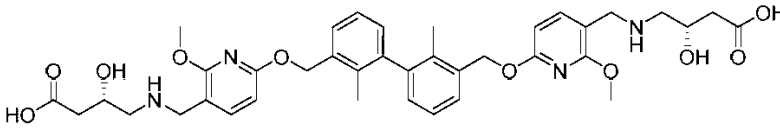
20

30

40

50

【表 5】

実施例 番号	式
15	
16	
17	
18	
19	

10

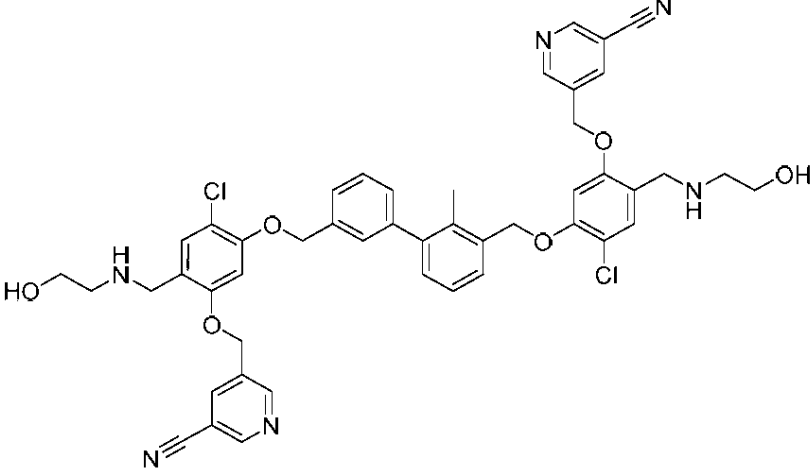
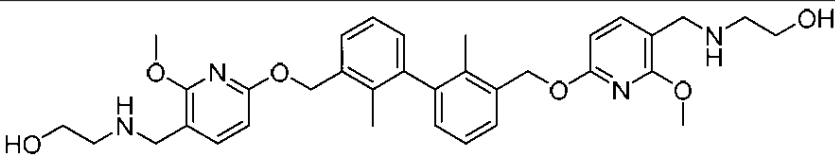
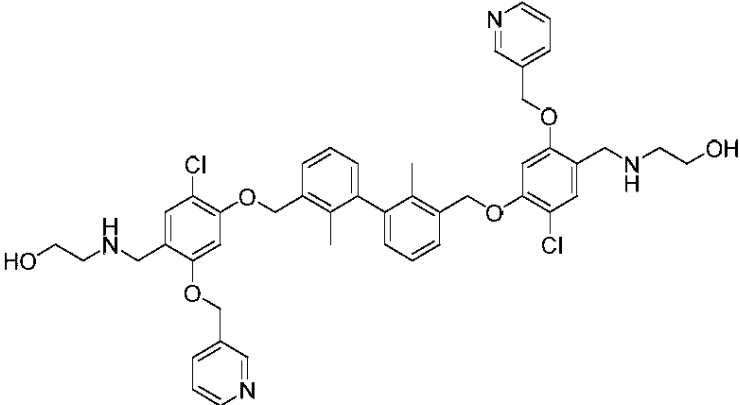
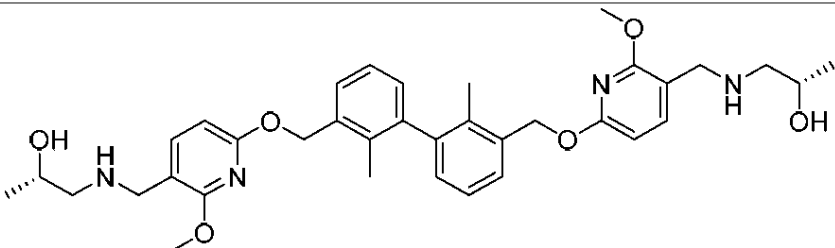
20

30

40

50

【表 6】

実施例 番号	式
20	
21	
22	
23	

10

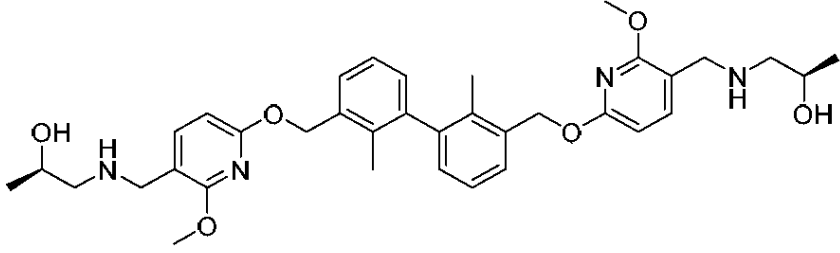
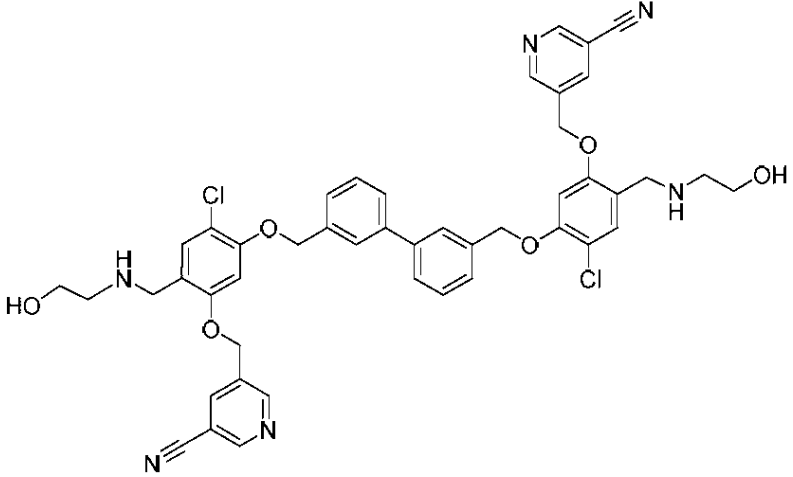
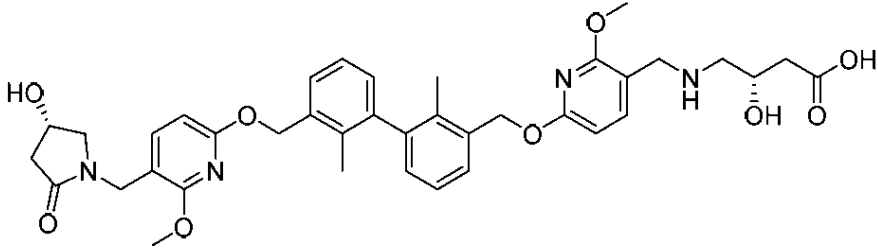
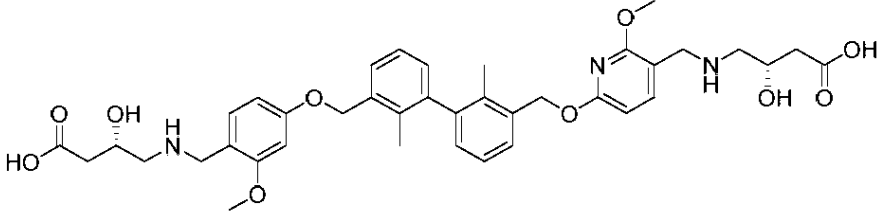
20

30

40

50

【表 7】

実施例 番号	式
24	
25	
26	
27	

10

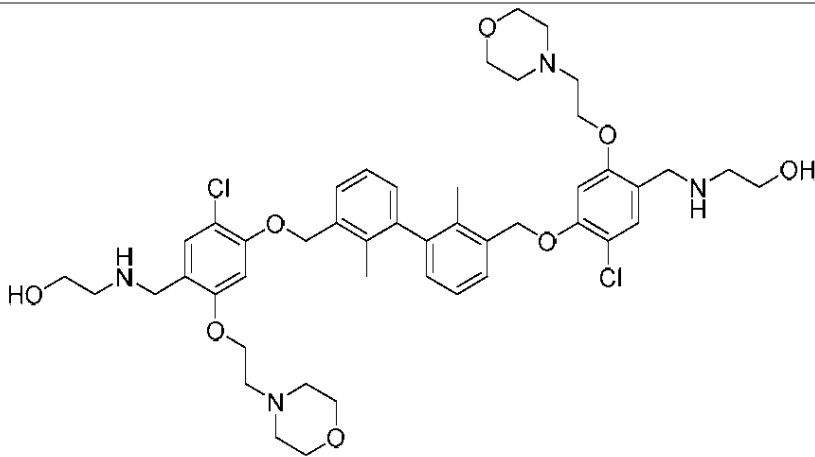
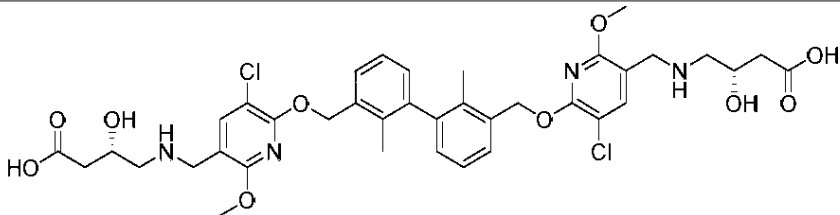
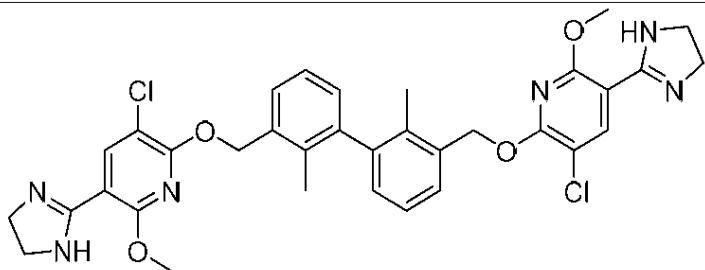
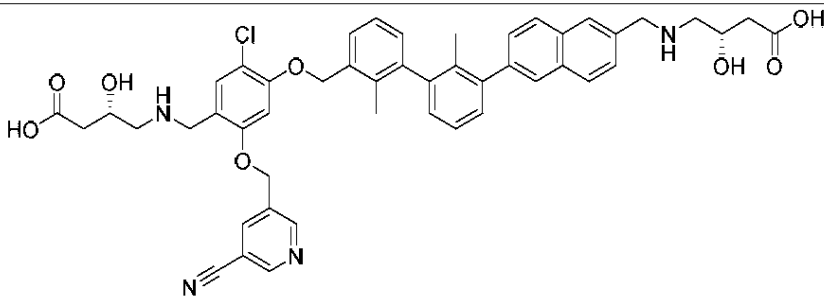
20

30

40

50

【表 8】

実施例 番号	式
28	
29	
30	
31	

10

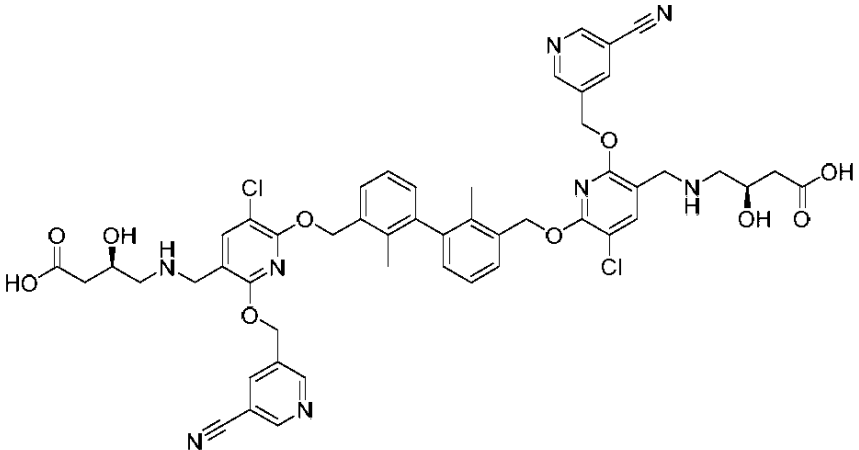
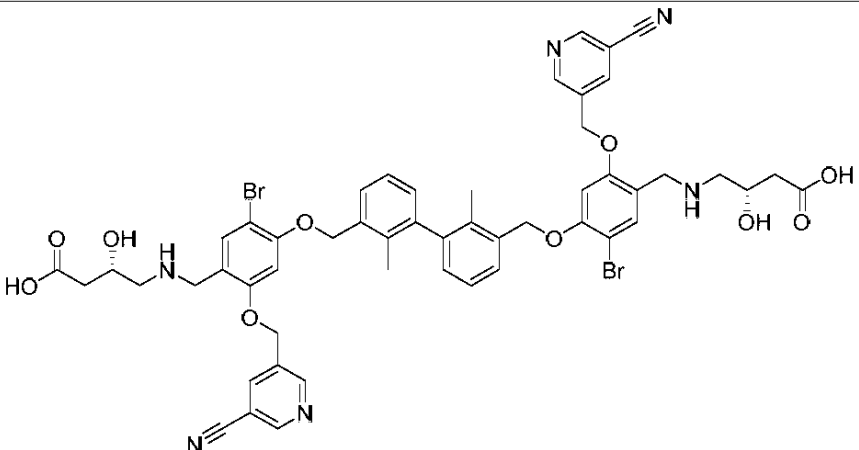
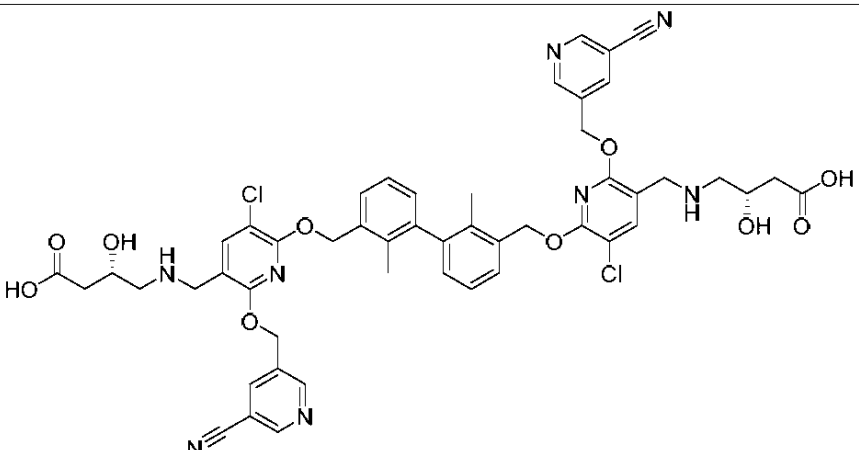
20

30

40

50

【表 9】

実施例 番号	式
32	
33	
34	

10

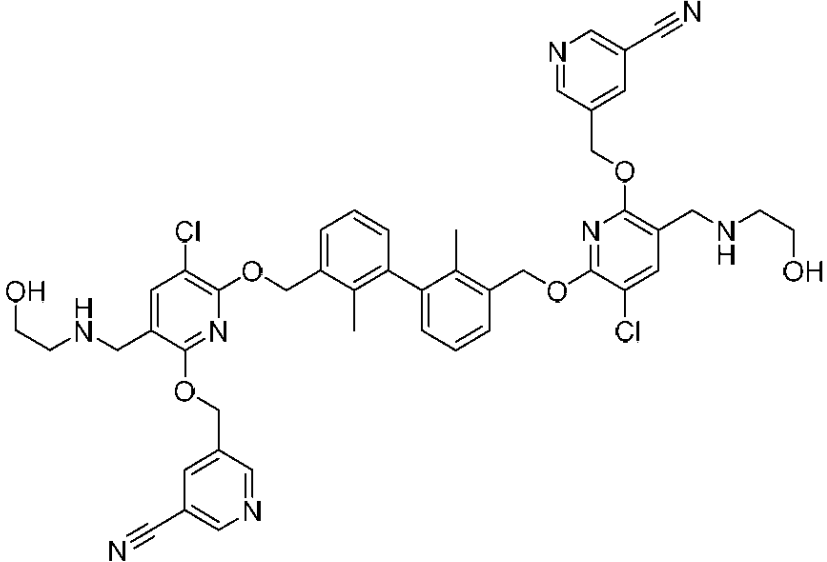
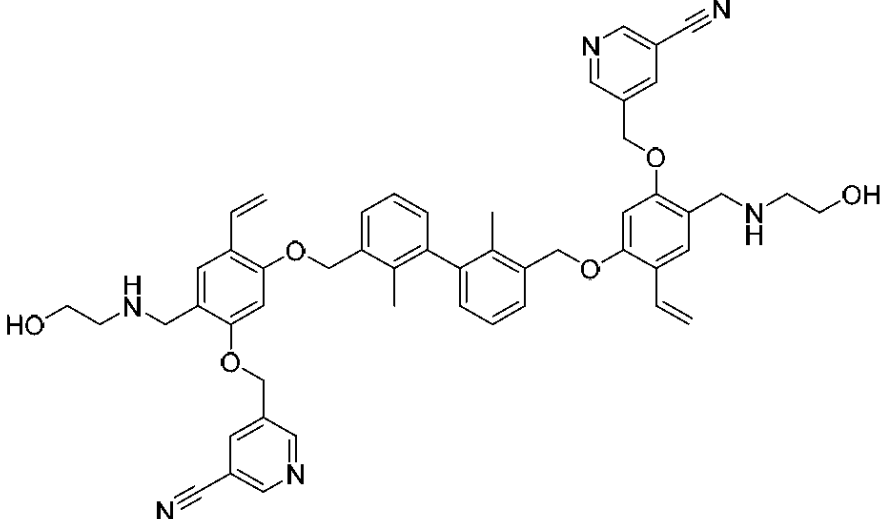
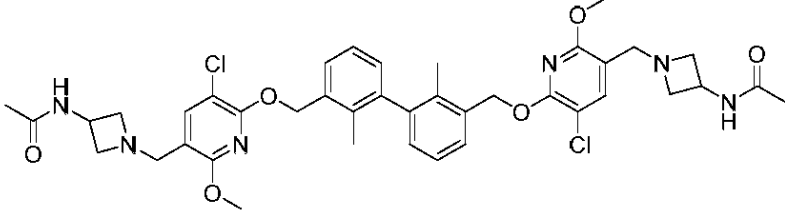
20

30

40

50

【表 10】

実施例 番号	式
35	
36	
37	

10

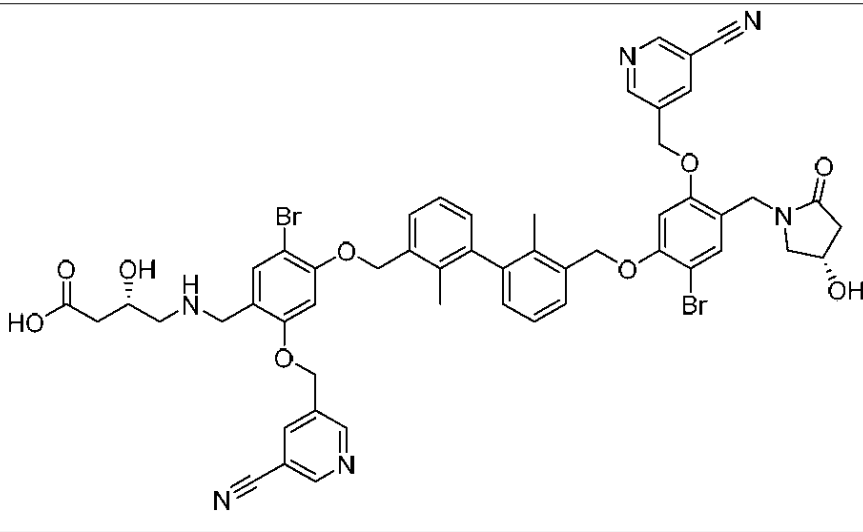
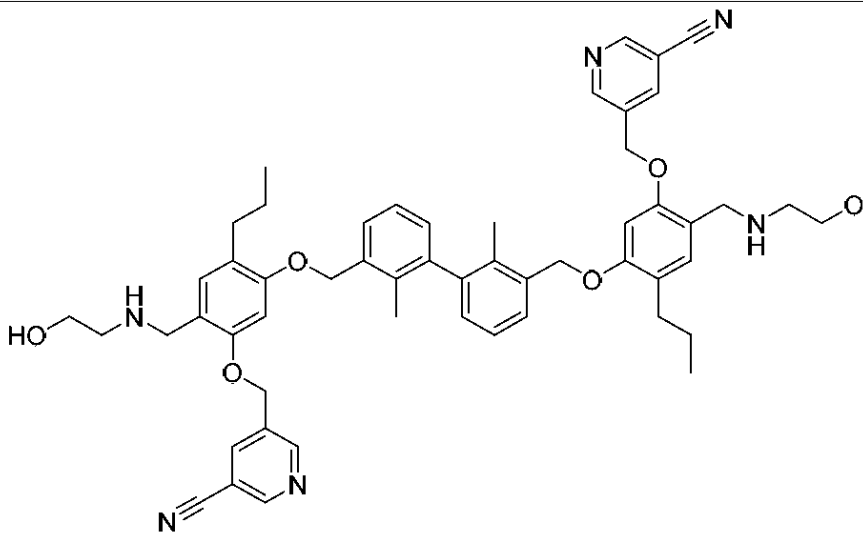
20

30

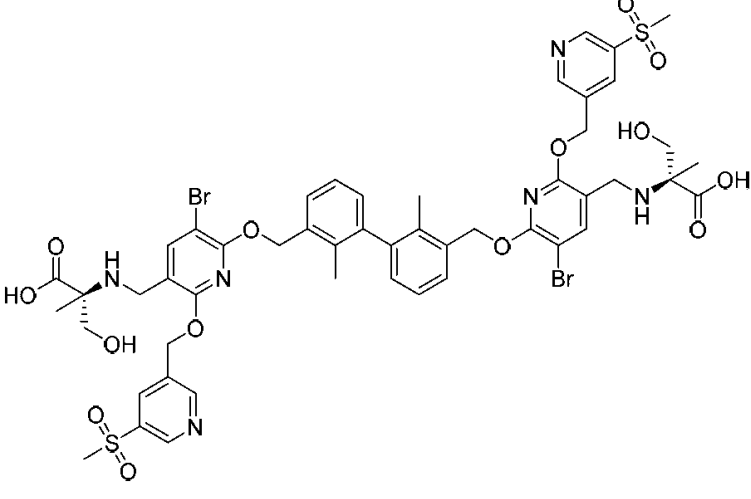
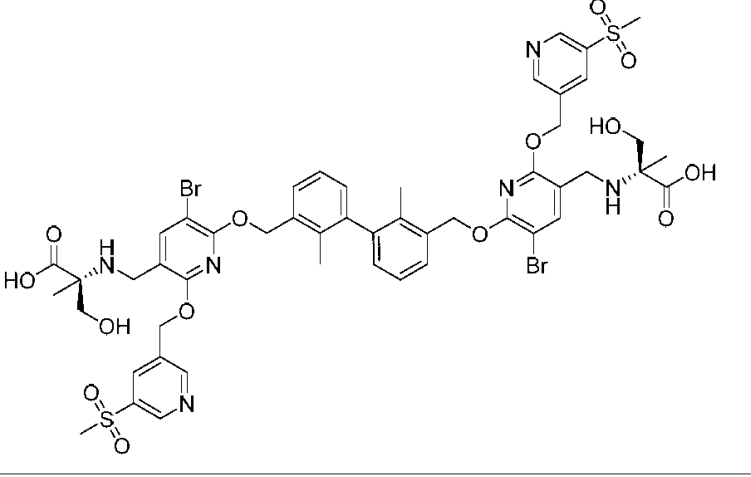
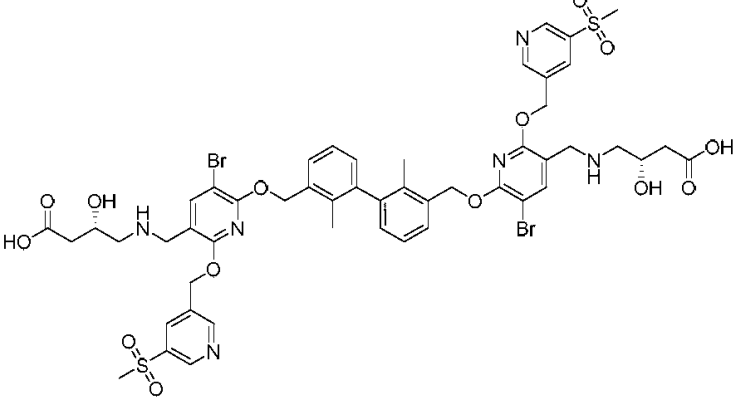
40

50

【表 1 1】

実施例 番号	式
38	
39	

【表 1 2】

実施例 番号	式
40	
41	
42	

10

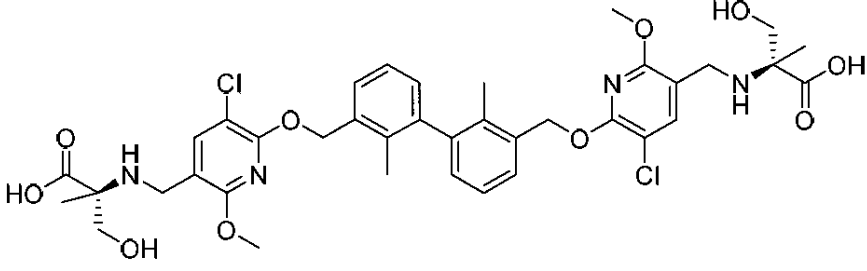
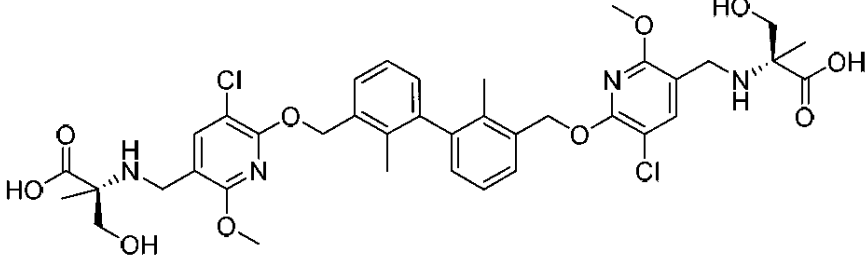
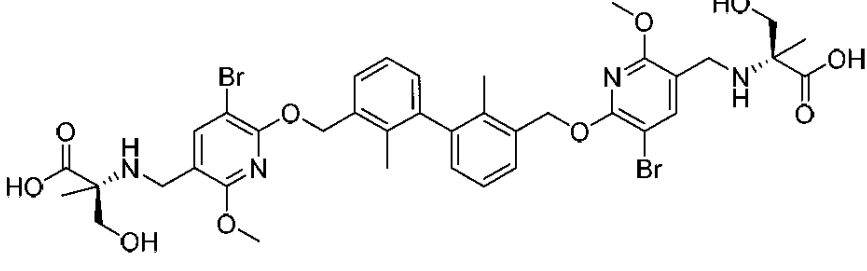
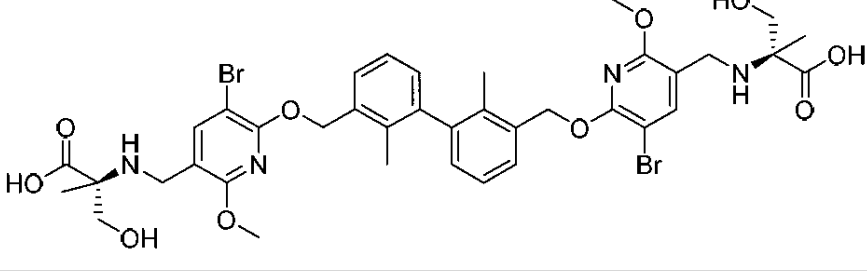
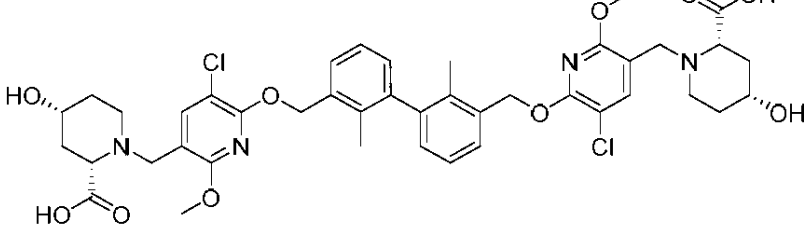
20

30

40

50

【表 1 3】

実施例 番号	式
43	
44	
45	
46	
47	

10

20

30

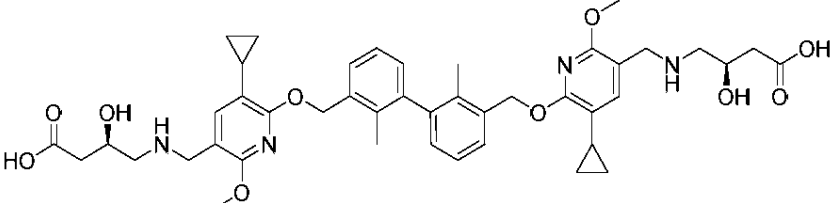
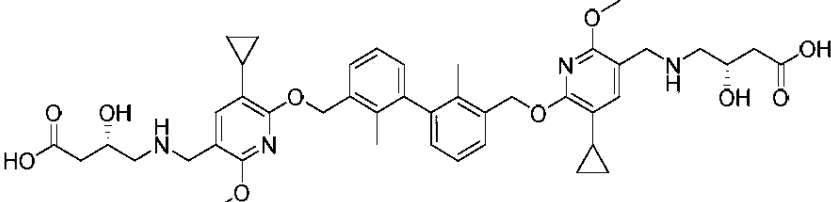
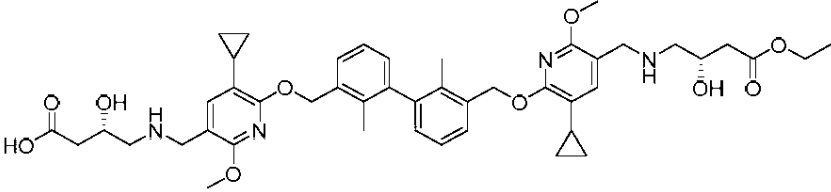
40

50

【表 14】

実施例 番号	式
48	
49	
50	
51	
52	

【表 1 5】

実施例 番号	式
54	
55	
56	

10

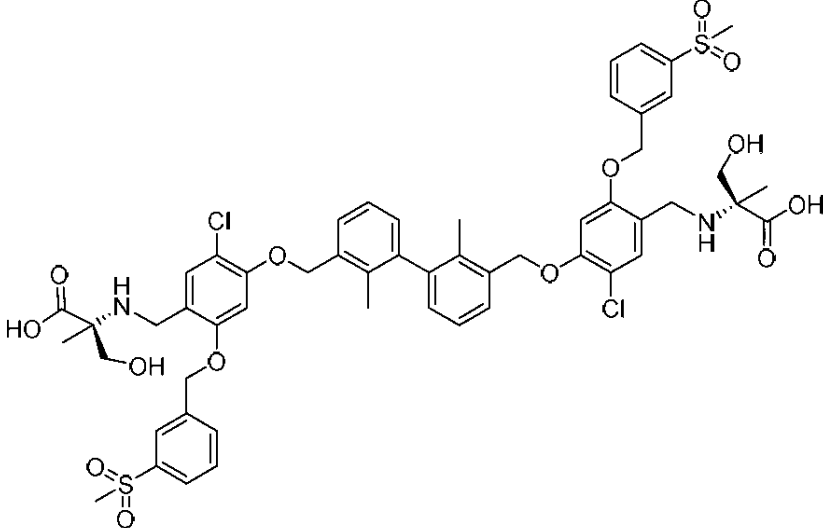
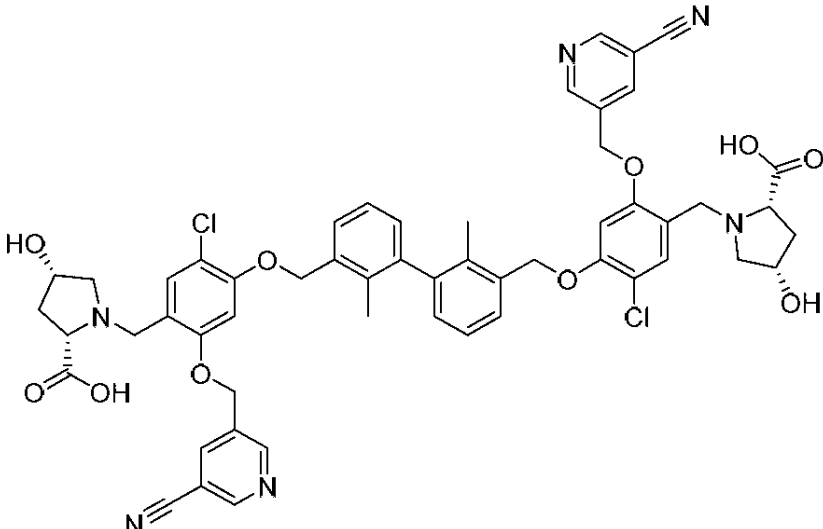
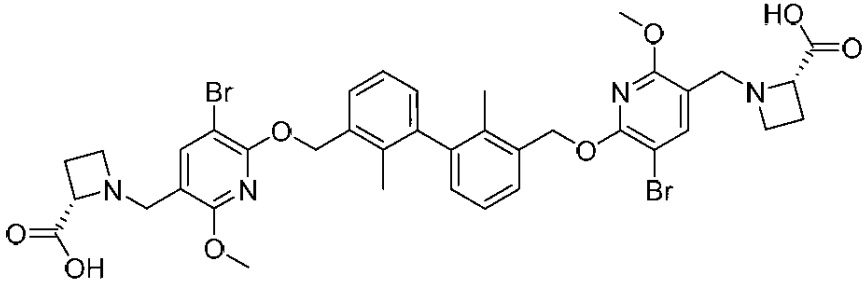
20

30

40

50

【表 16】

実施例 番号	式
57	
58	
59	

10

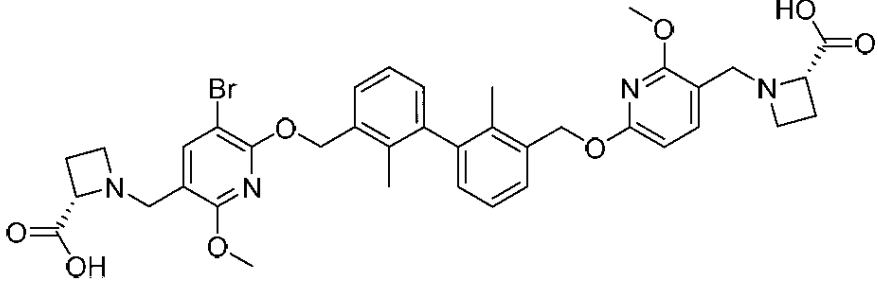
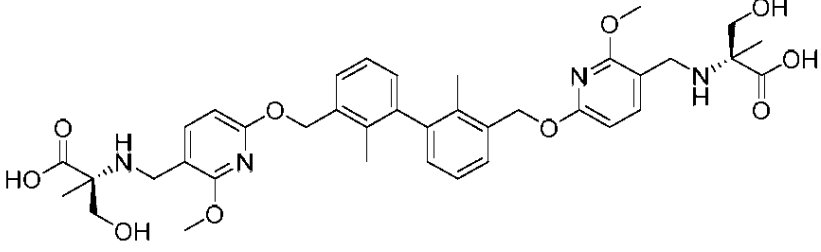
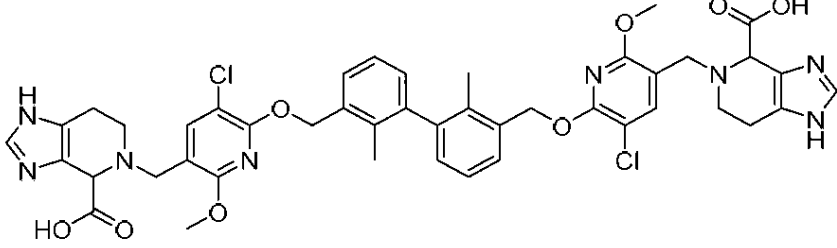
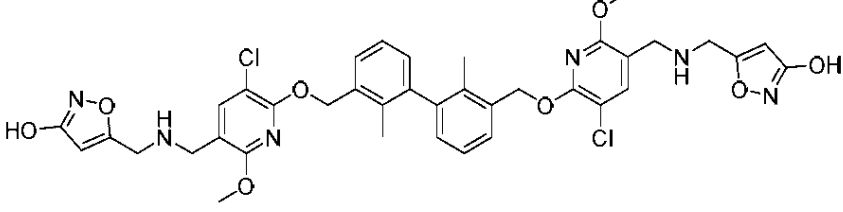
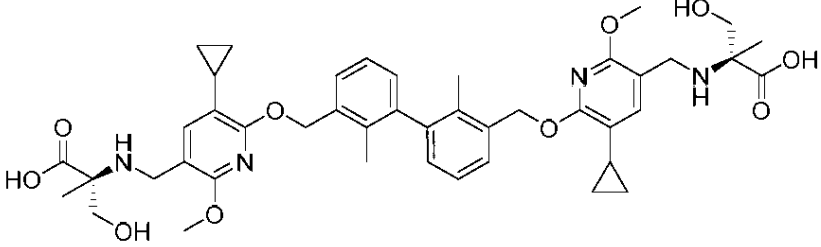
20

30

40

50

【表 1 7】

実施例 番号	式
60	
61	
62	
63	
64	

10

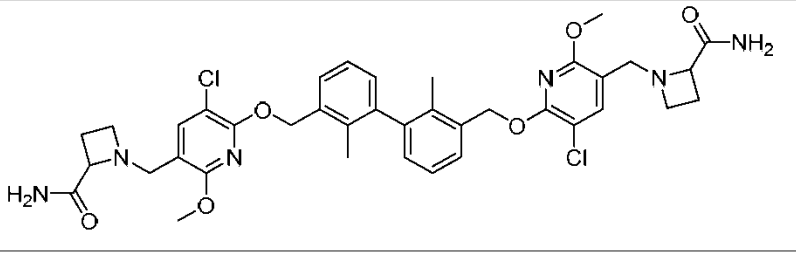
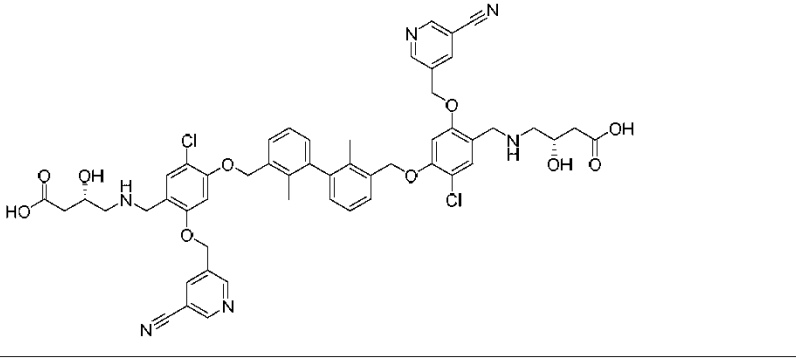
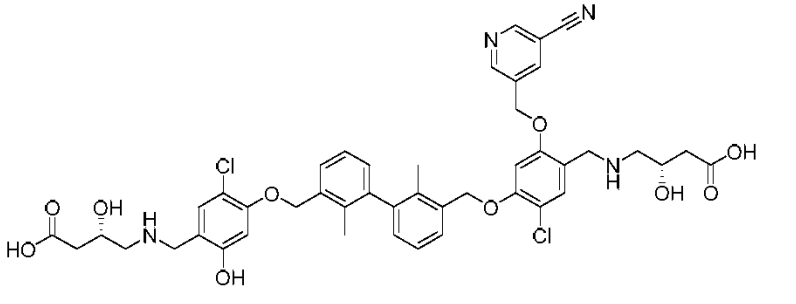
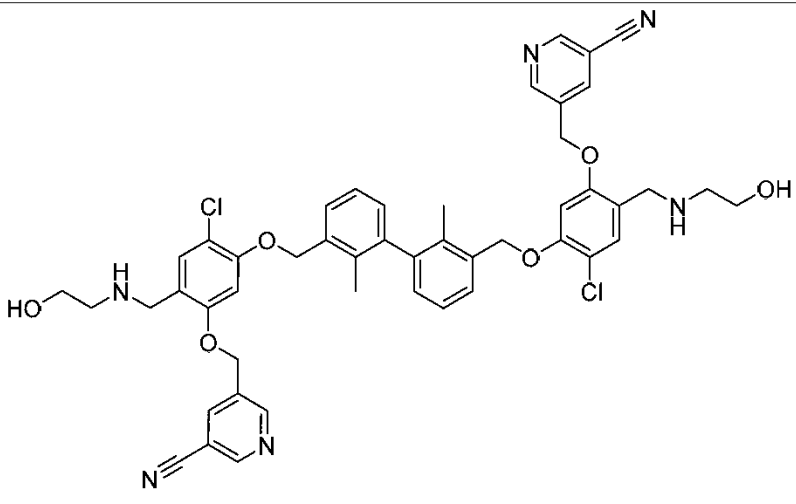
20

30

40

50

【表 18】

実施例 番号	式
65	
66	
67	
68	

10

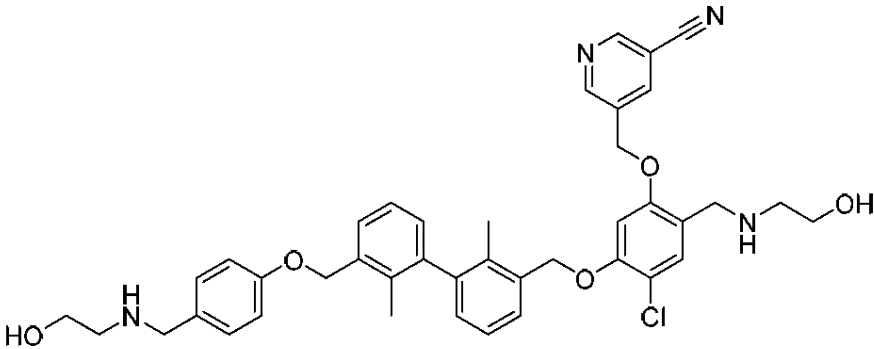
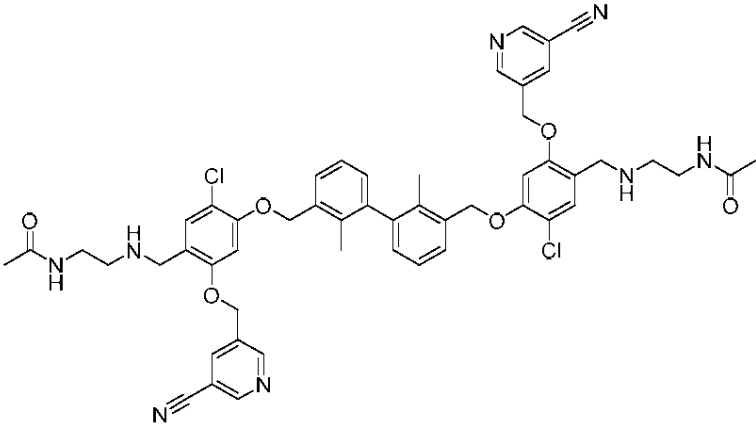
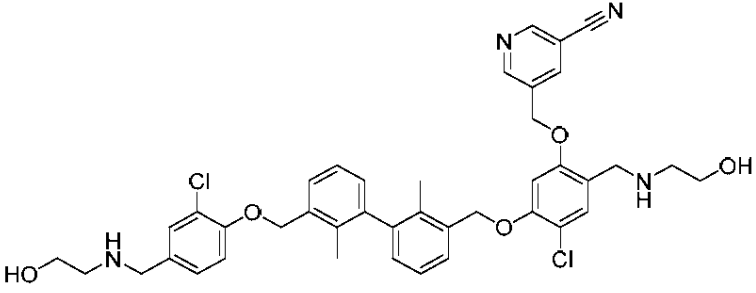
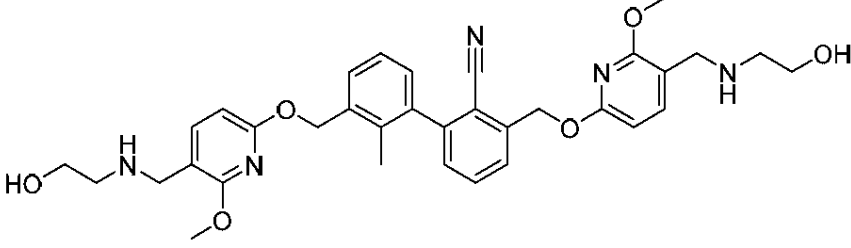
20

30

40

50

【表 19】

実施例 番号	式
69	
70	
71	
72	

10

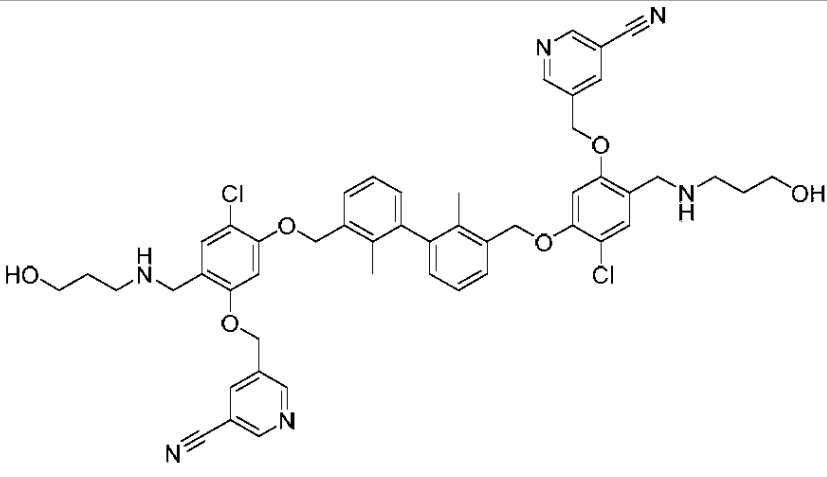
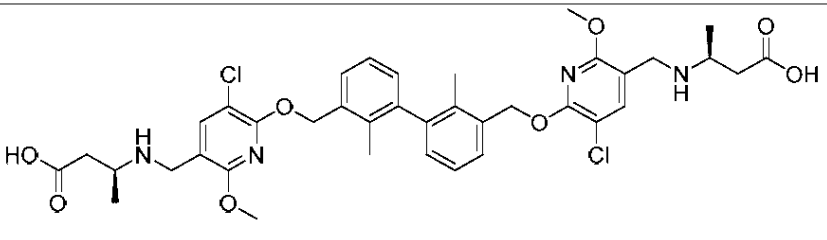
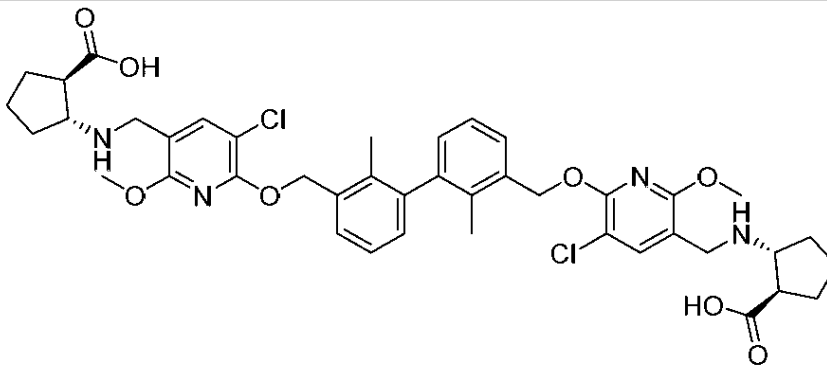
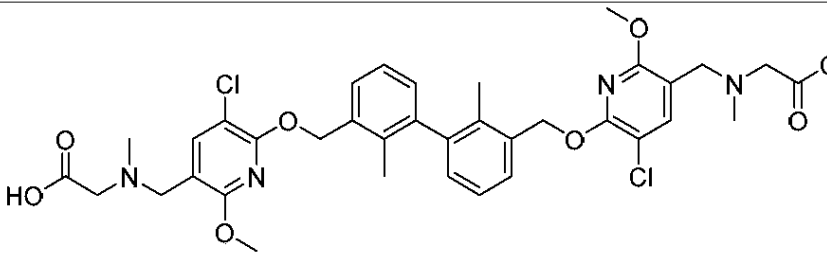
20

30

40

50

【表 20】

実施例 番号	式
73	
74	
75	
76	

10

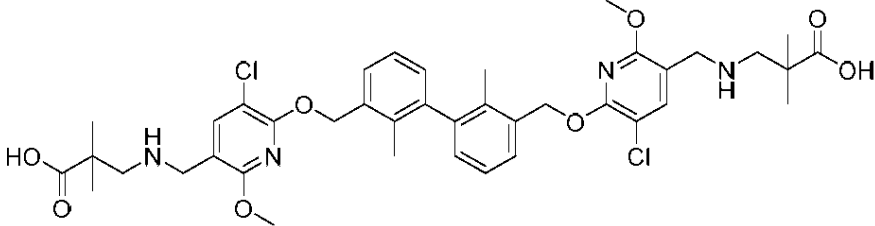
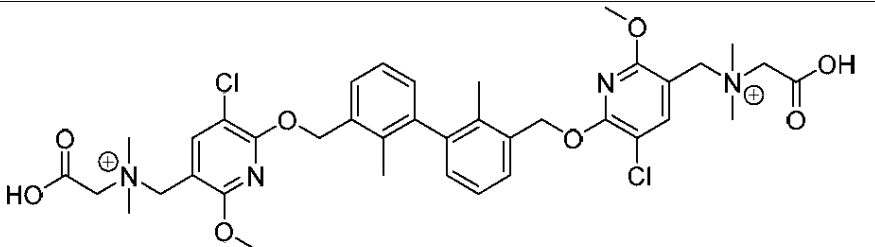
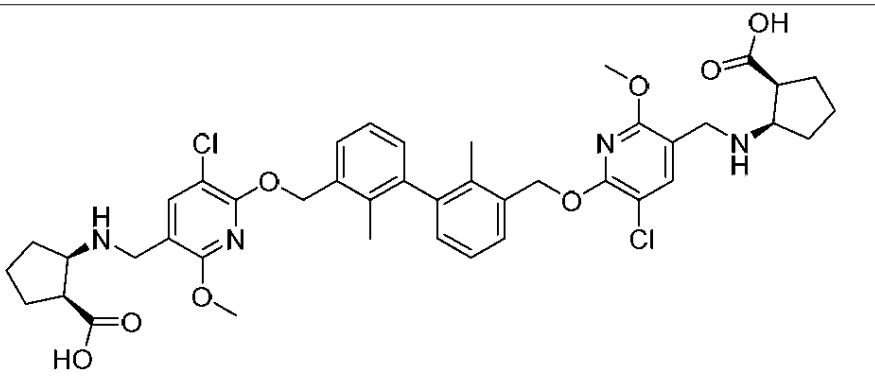
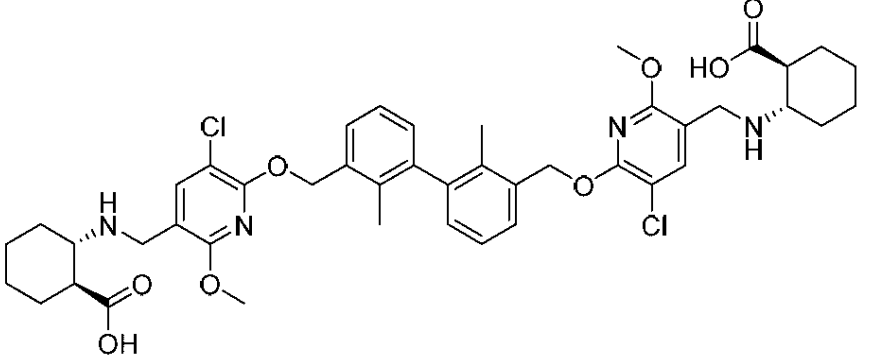
20

30

40

50

【表 2 1】

実施例 番号	式
77	
78	
79	
80	

10

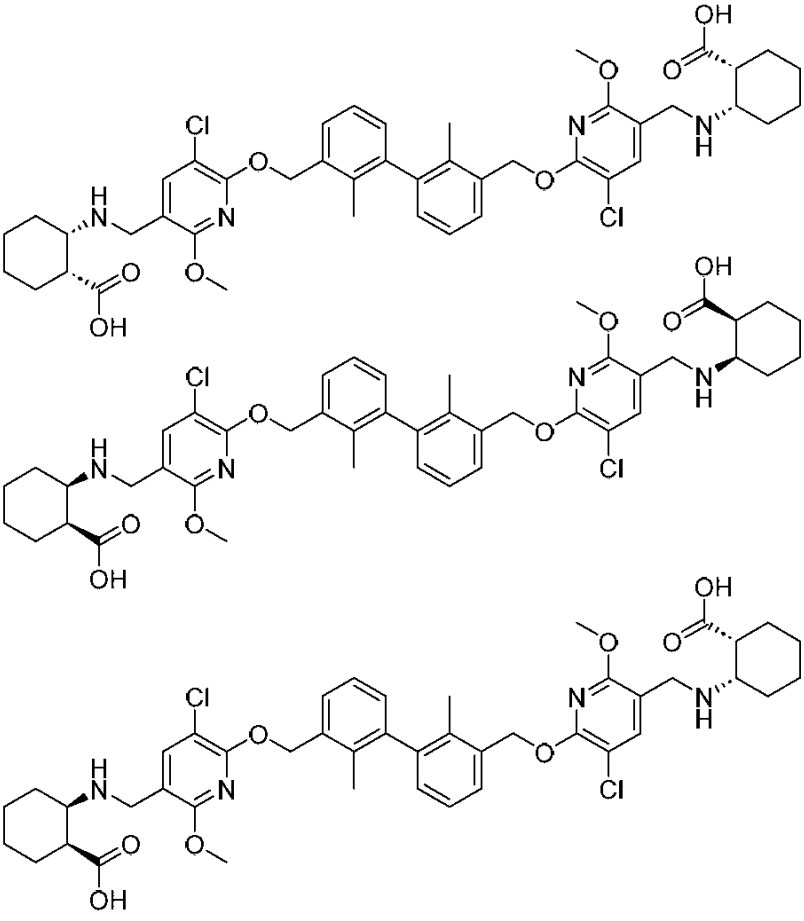
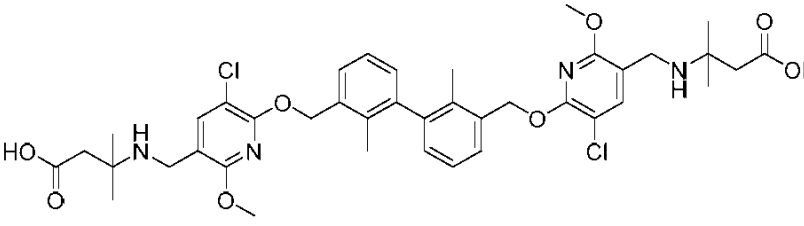
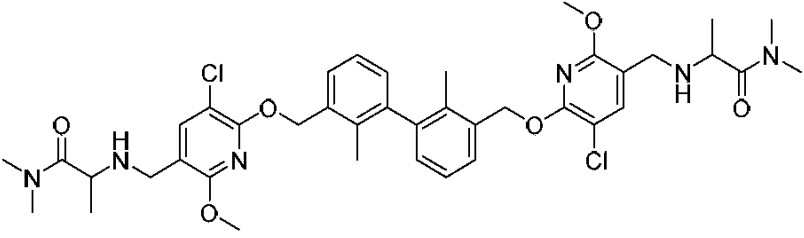
20

30

40

50

【表 2 2】

実施例 番号	式
81	
82	
83	

10

20

30

40

50

【表 2 3】

実施例 番号	式
84	
85	
86	
87	
88	
89	

10

20

30

40

50

【表 2 4】

実施例 番号	式
90	
91	
92	
93	
94	

10

20

30

40

50

【表 2 5】

実施例 番号	式
95	
96	
97	
98	
99	

10

20

30

40

50

【表 2 6】

実施例 番号	式
100	
101	
102	
103	
104	
105	
106	

10

20

30

40

50

【表 2 7】

実施例 番号	式
107	
108	
109	
110	
111	
112	

10

20

30

40

50

【表 2 8】

実施例 番号	式
113	
114	
115	
116	
117	
118	

10

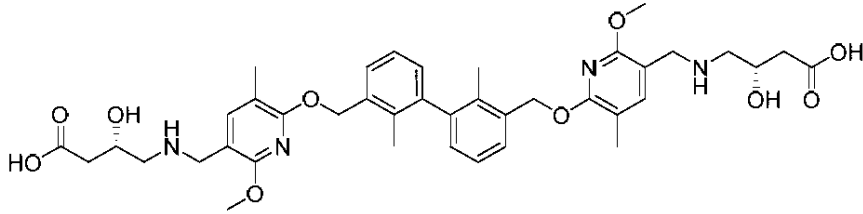
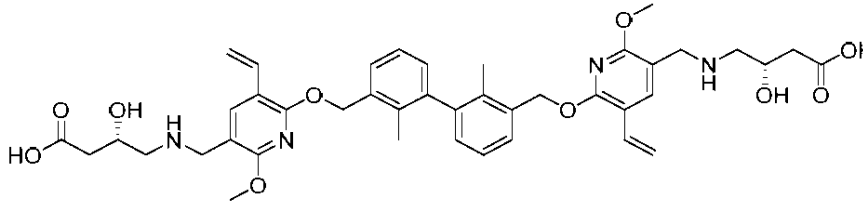
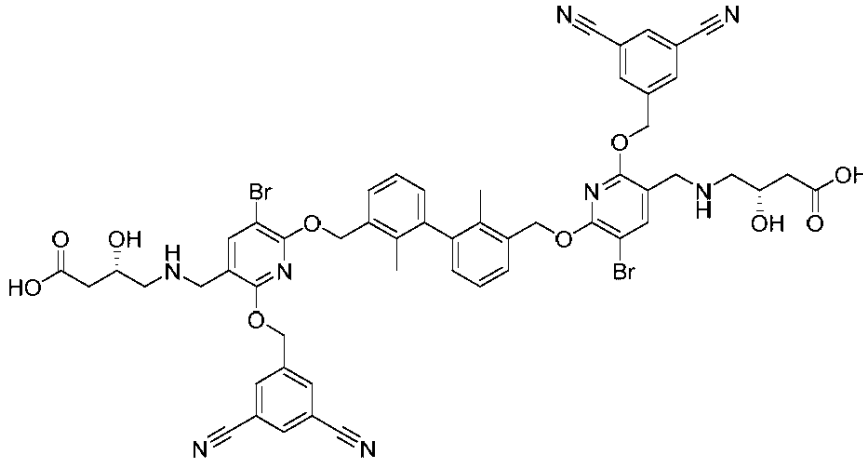
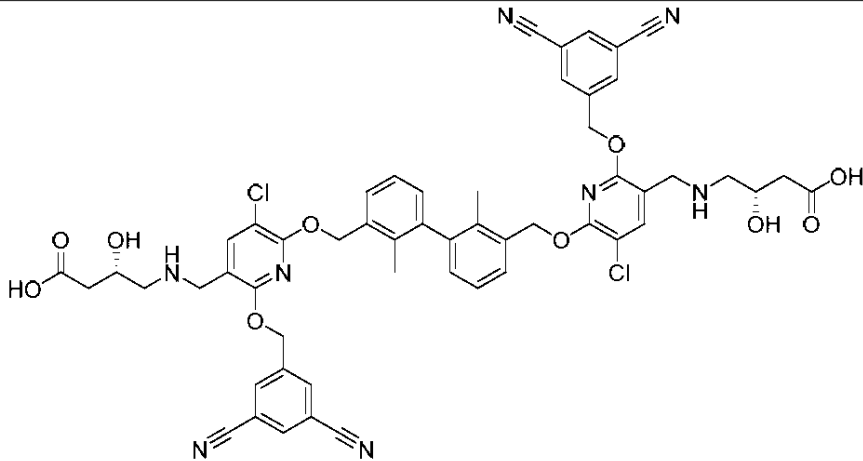
20

30

40

50

【表 2 9】

実施例 番号	式
119	
120	
121	
122	

10

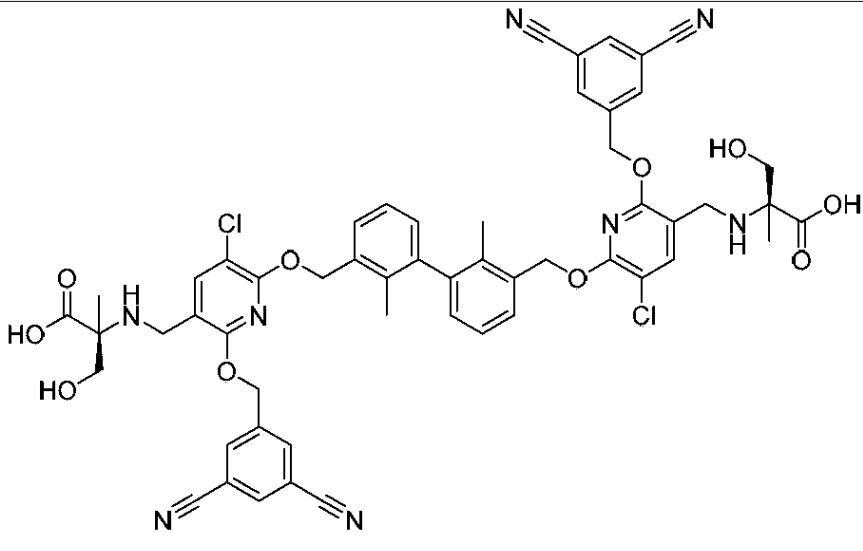
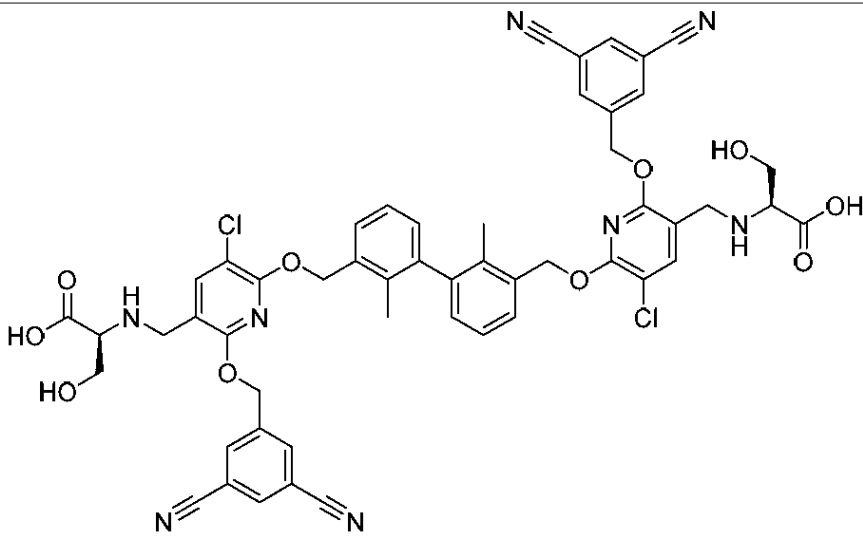
20

30

40

50

【表 3 0】

実施例 番号	式
123	
124	

10

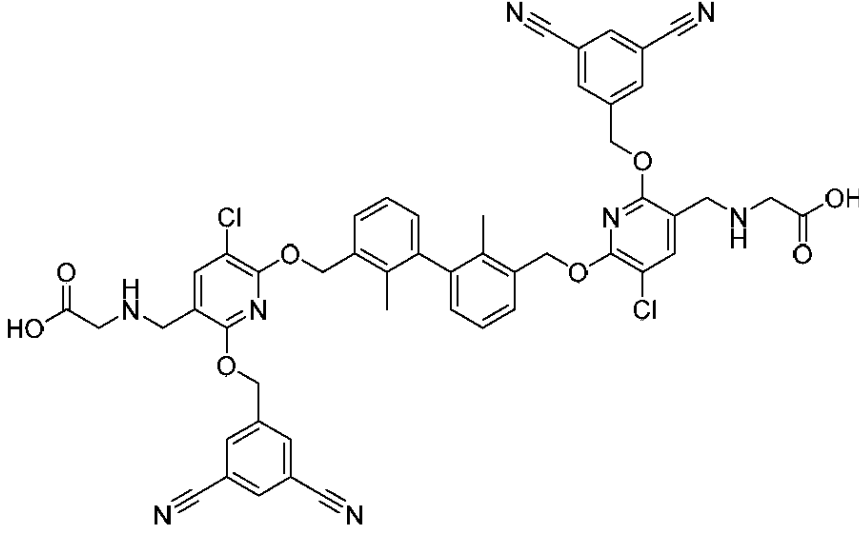
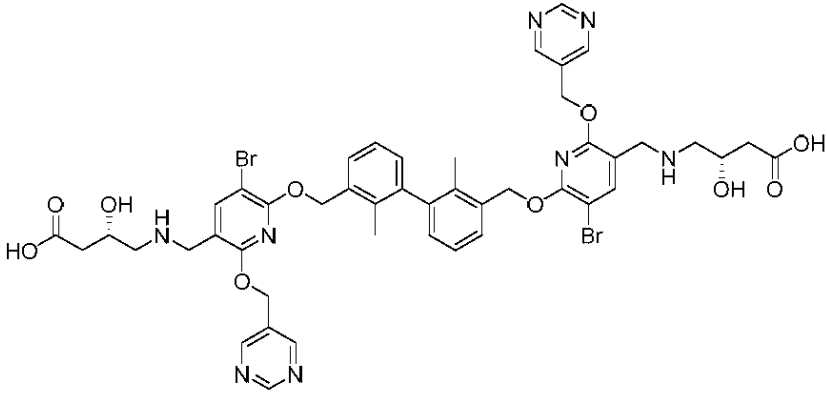
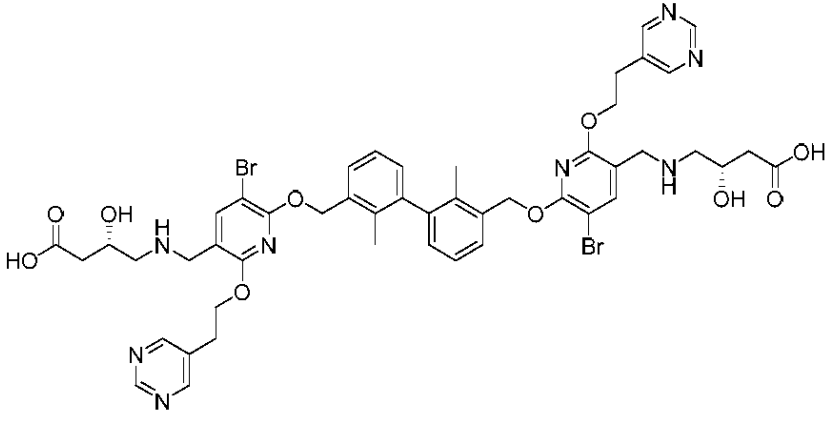
20

30

40

50

【表 3 1】

実施例 番号	式
125	
126	
127	

10

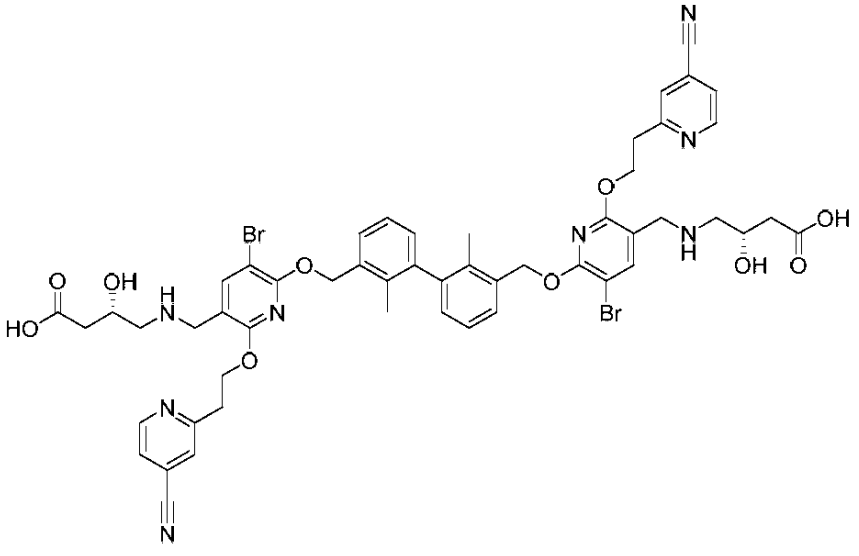
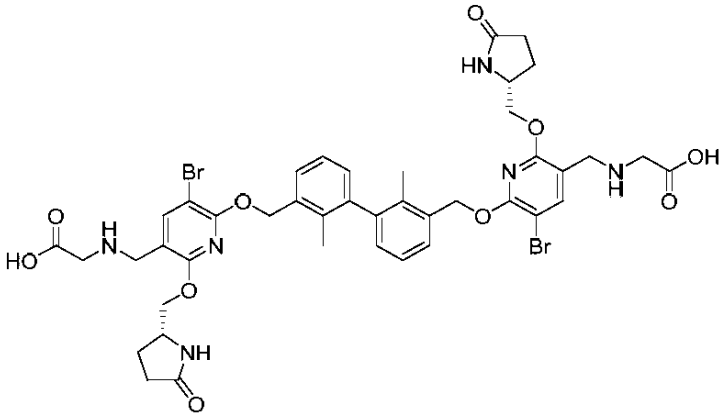
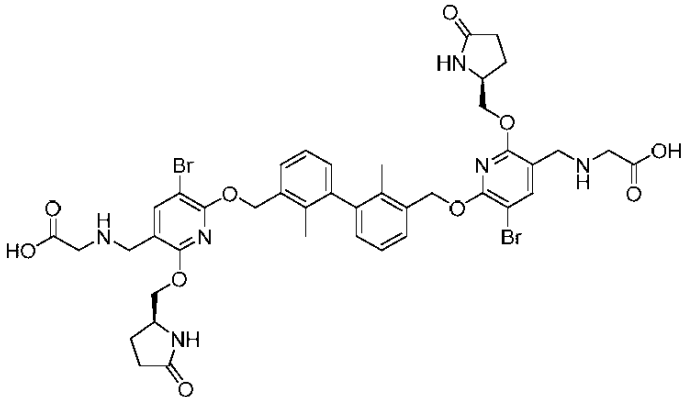
20

30

40

50

【表 3 2】

実施例 番号	式
128	
129	
130	

10

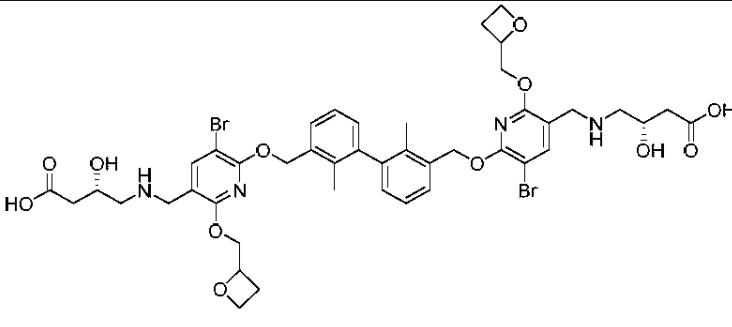
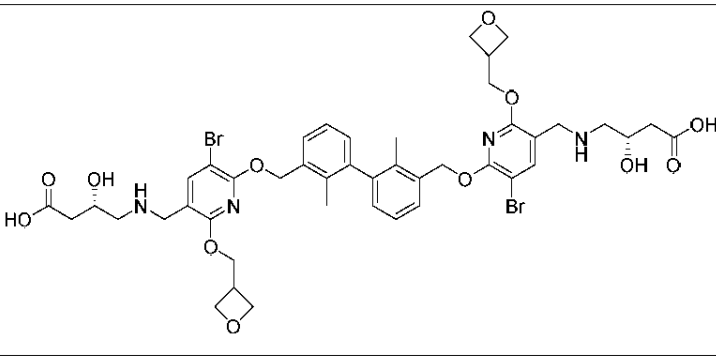
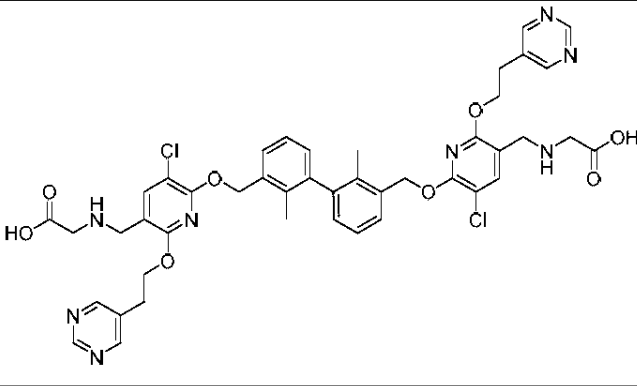
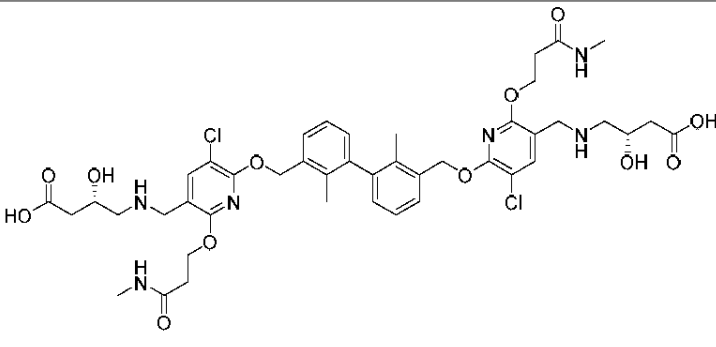
20

30

40

50

【表 3 3】

実施例 番号	式
131	
132	
133	
134	

10

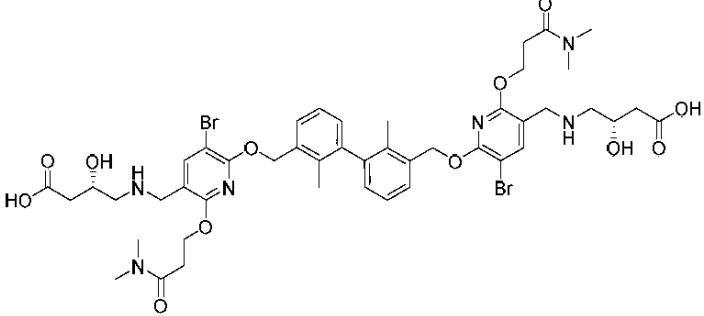
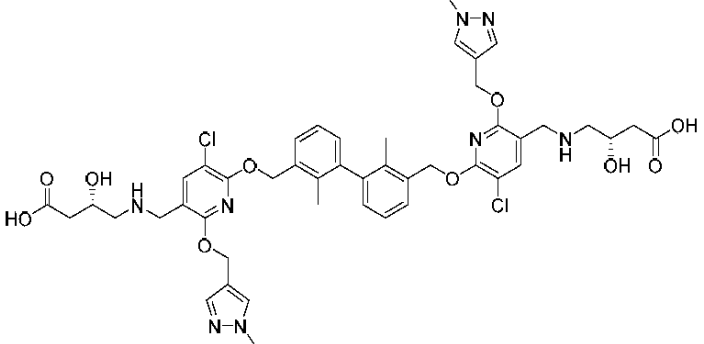
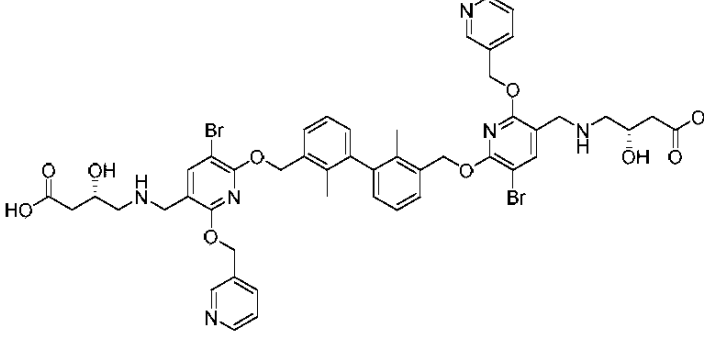
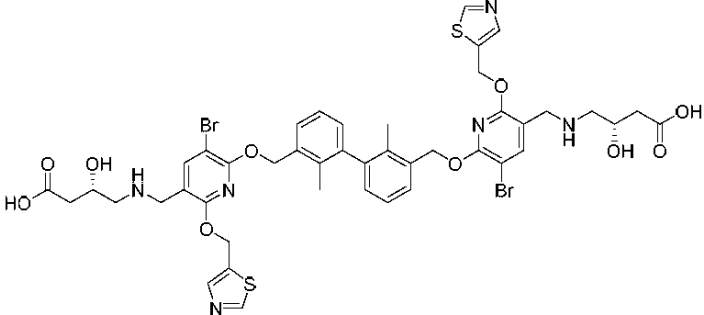
20

30

40

50

【表 3 4】

実施例 番号	式
135	
136	
137	
138	

10

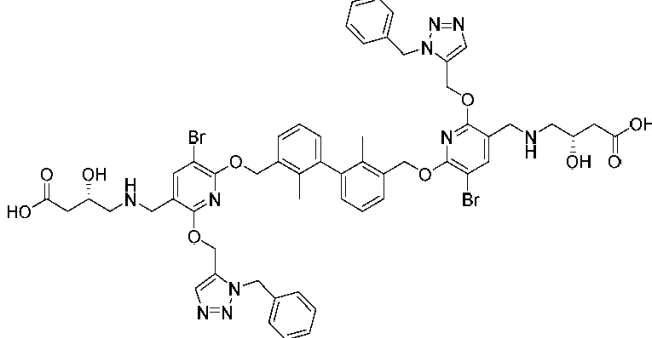
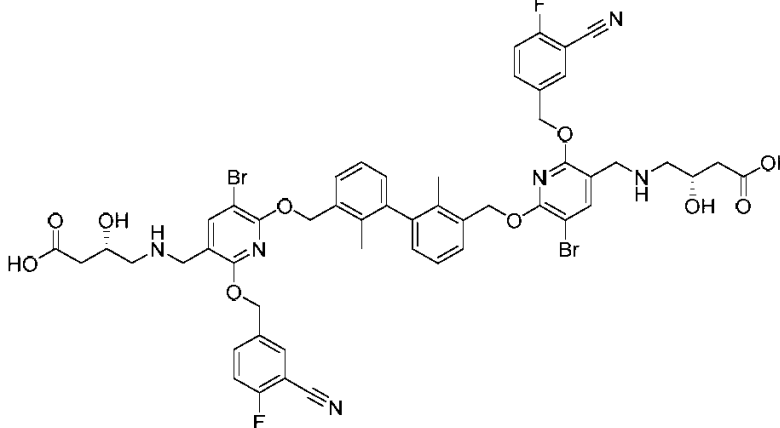
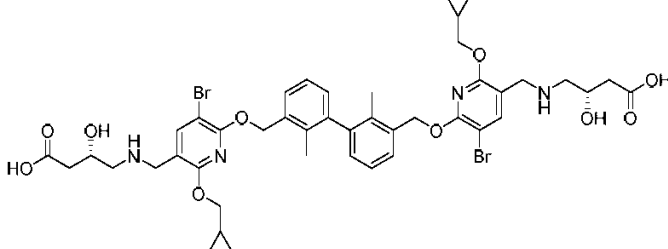
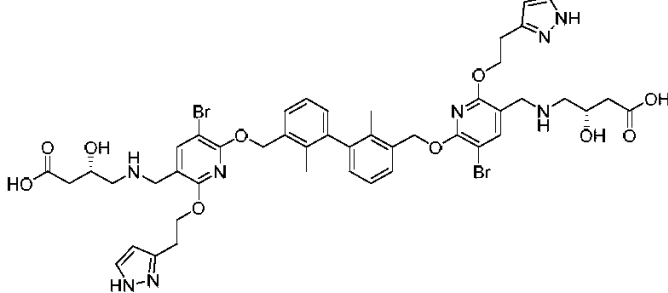
20

30

40

50

【表 3 5】

実施例 番号	式
139	
140	
141	
142	

10

20

30

40

50

【表 3 6】

実施例 番号	式
143	
144	
145	
146	

10

20

30

40

50

【表 3 7】

实施例 番号	式
147	
148	
149	
150	

【表 3 8】

実施例 番号	式
151	
152	
153	
154	

10

20

30

40

50

【表 3 9】

実施例 番号	式
155	
156	
157	
158	

10

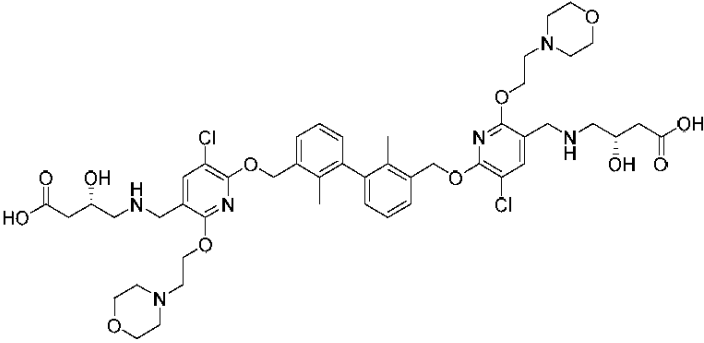
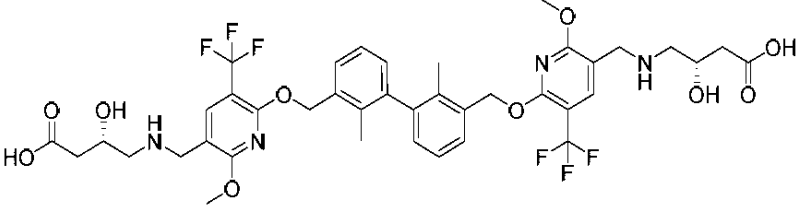
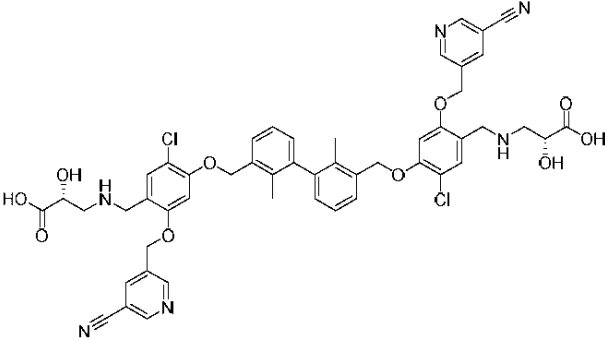
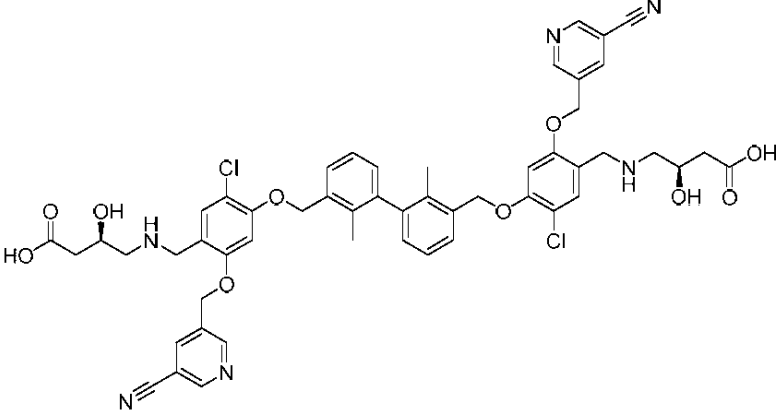
20

30

40

50

【表 40】

実施例 番号	式
159	
160	
161	
162	

10

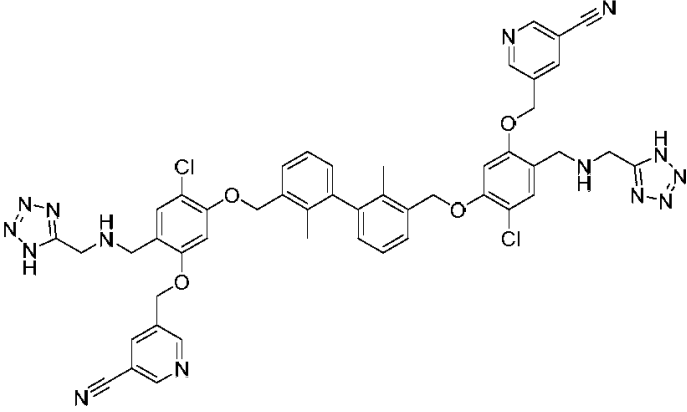
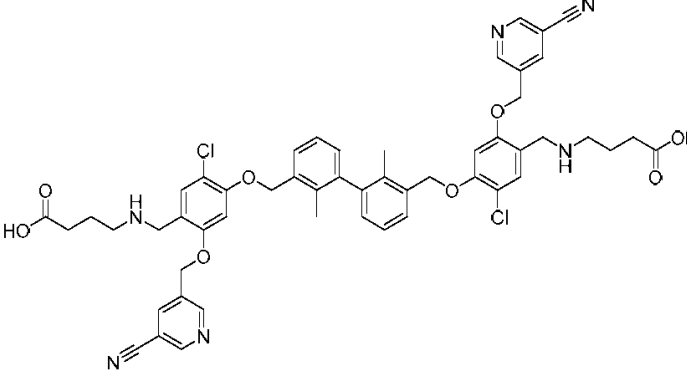
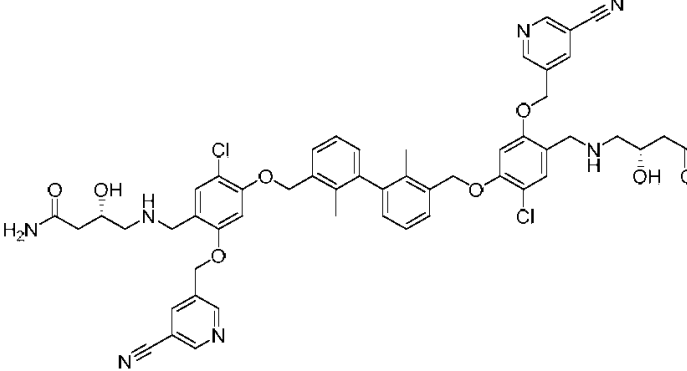
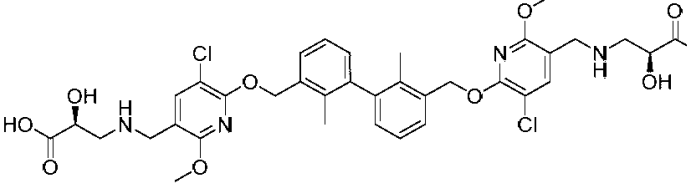
20

30

40

50

【表 4 1】

実施例 番号	式
163	
164	
165	
166	

10

20

30

40

50

【表 4 2】

実施例 番号	式
167	
168	
169	
170	
171	
172	

20

30

40

【表 4 3】

実施例 番号	式
173	
174	
175	
176	
177	
178	

10

20

30

40

50

【表 4 4】

実施例 番号	式
179	
180	
181	
182	
183	
184	
185	
186	

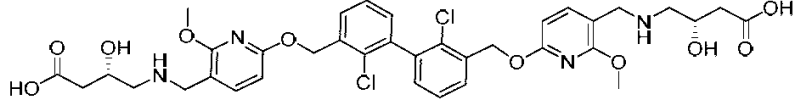
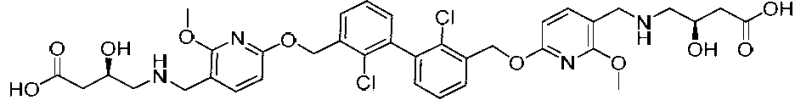
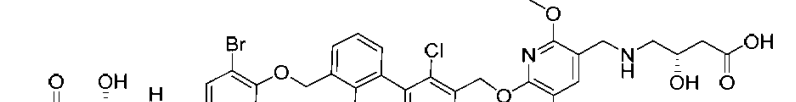
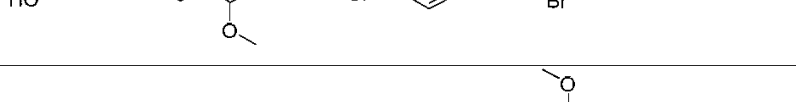
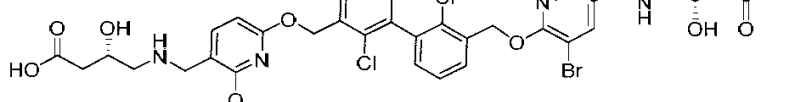
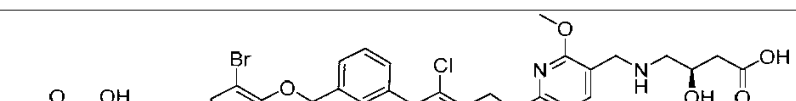
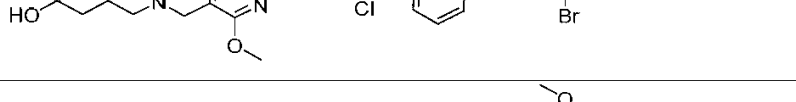
10

20

30

40

【表 4 5】

実施例 番号	式
187	
188	
189	
190	
191	
192	
193	

10

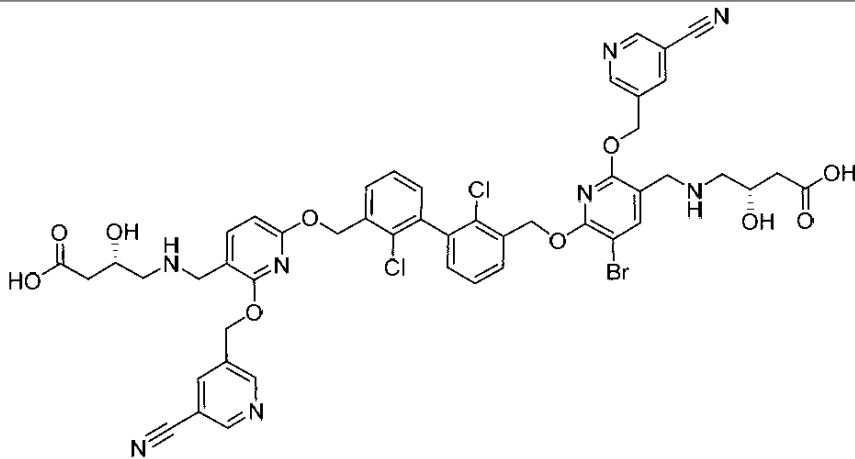
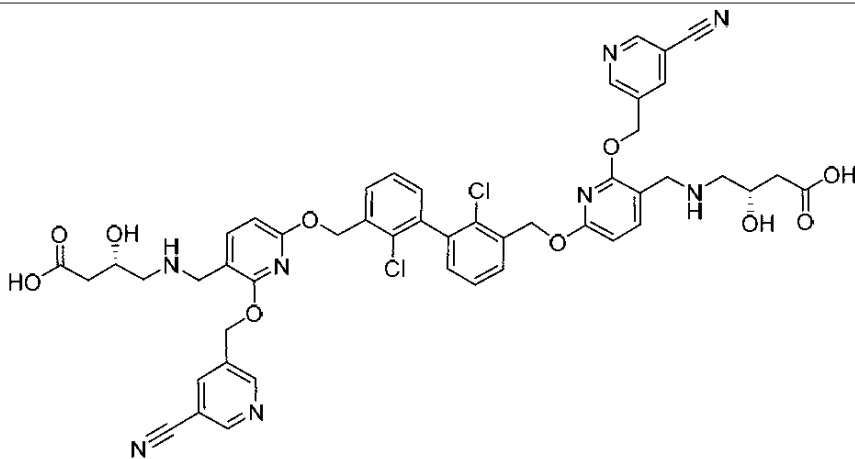
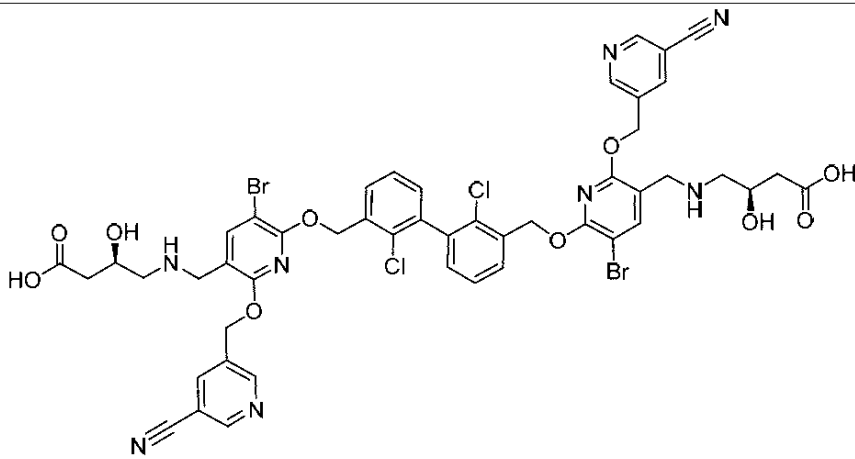
20

30

40

50

【表 4 6】

実施例 番号	式
194	
195	
196	

10

20

30

40

50

【表 4 7】

実施例 番号	式
197	
198	
199	

10

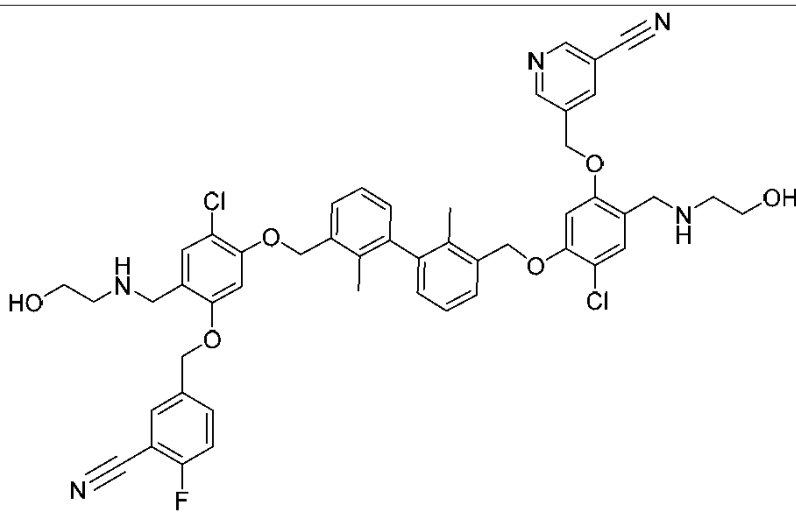
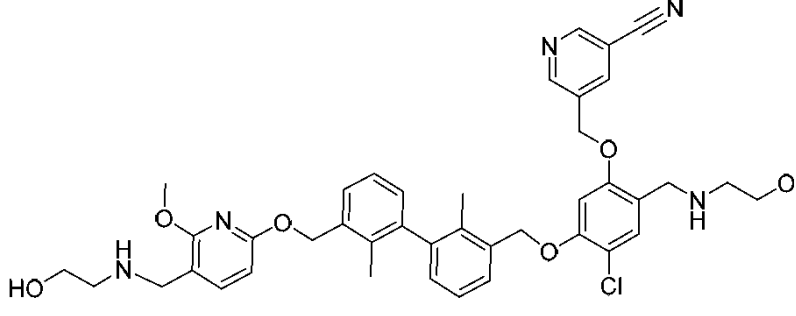
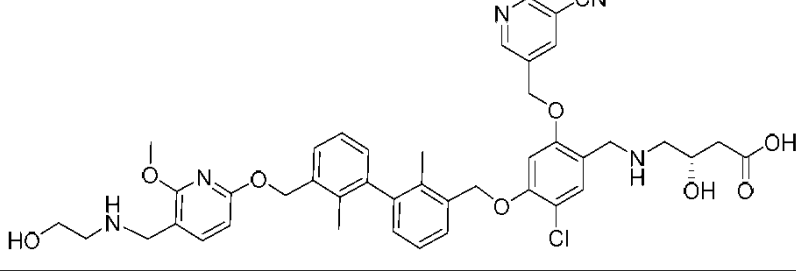
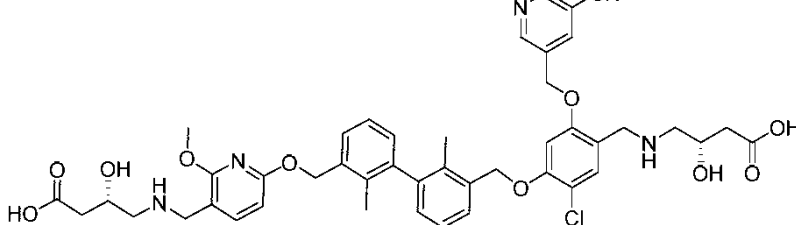
20

30

40

50

【表 4 8】

実施例 番号	式
200	
201	
202	
203	

10

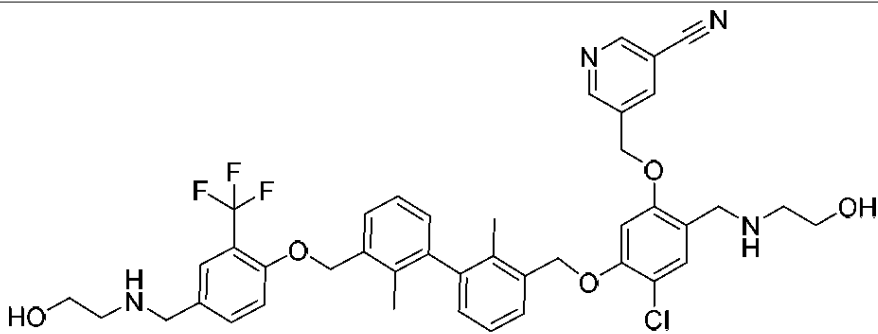
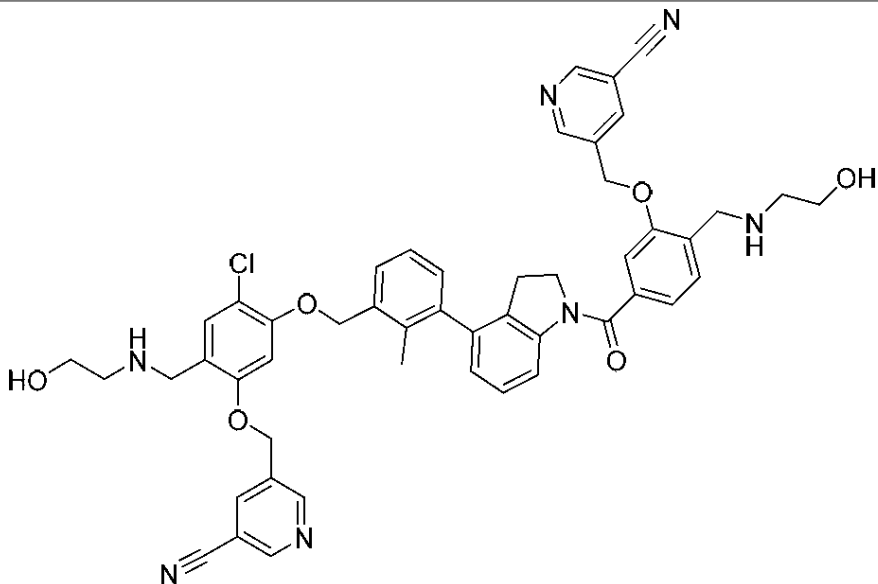
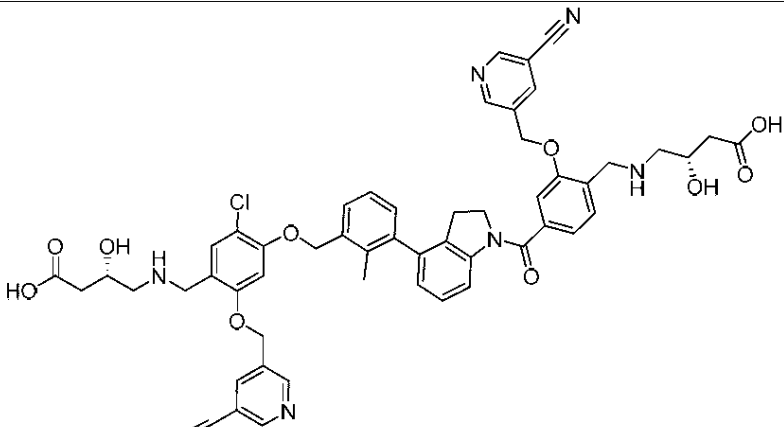
20

30

40

50

【表 4 9】

実施例 番号	式
204	
205	
206	

10

20

30

40

【表 50】

実施例 番号	式
207	
208	
209	
210	

10

20

30

40

50

【表 5 1】

実施例 番号	式
211	
212	
213	
214	

10

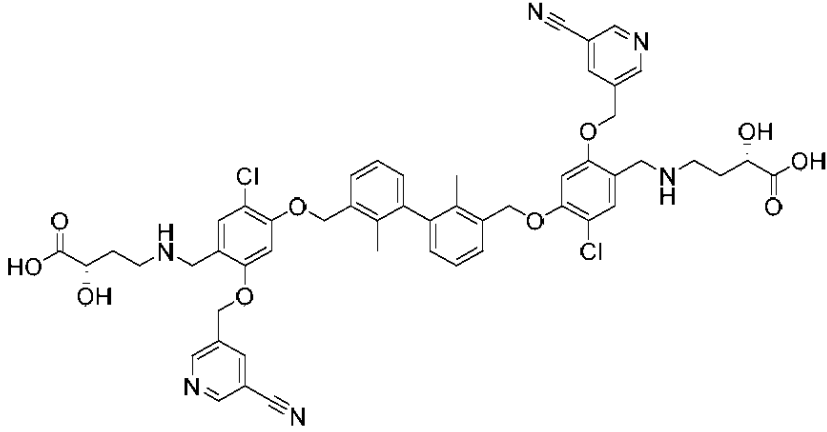
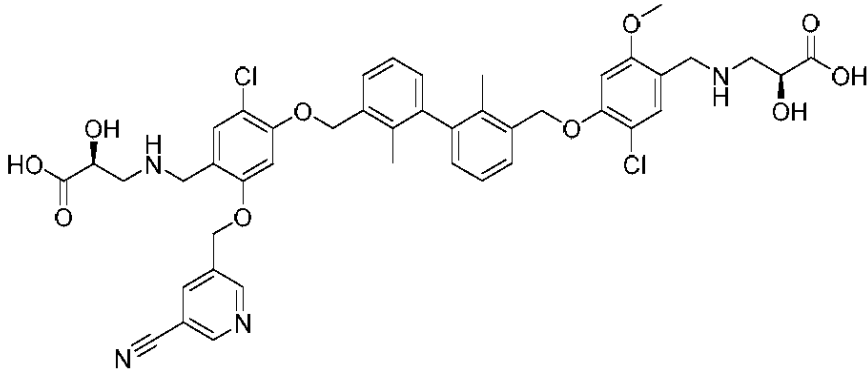
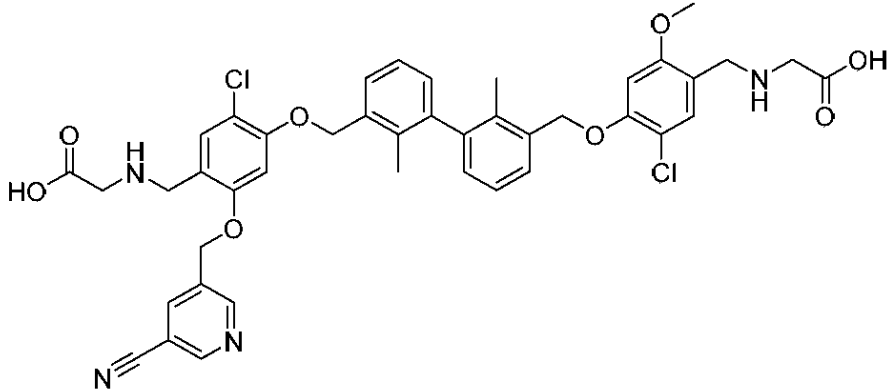
20

30

40

50

【表 5 2】

実施例 番号	式
215	
216	
217	

10

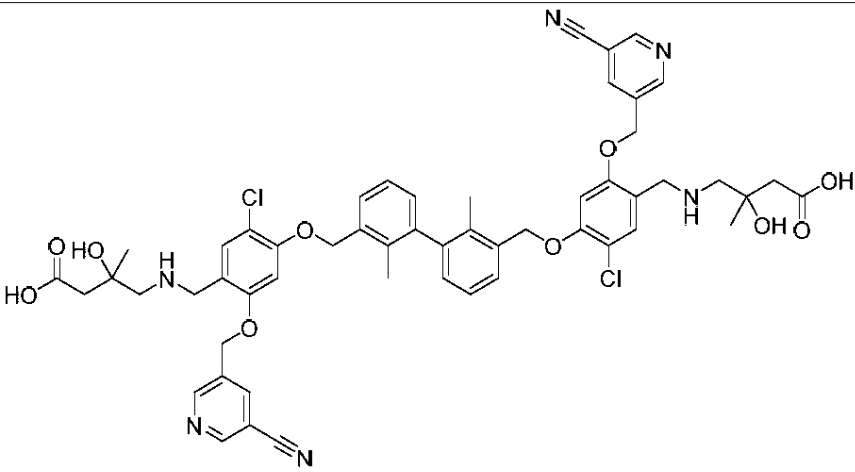
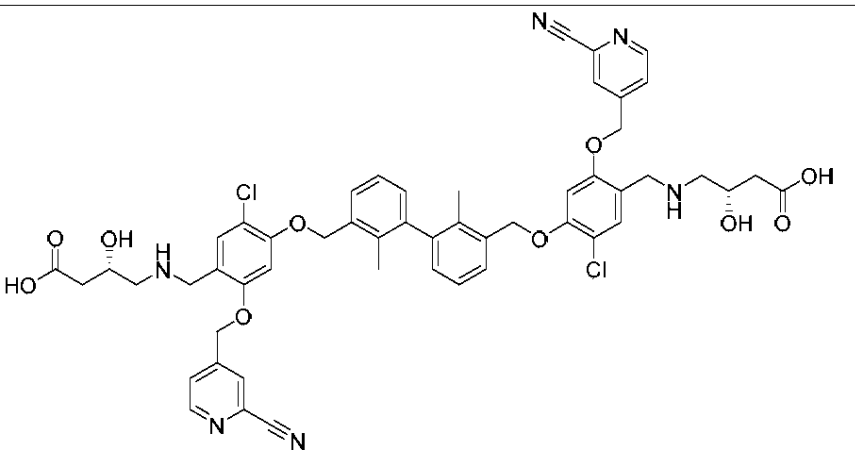
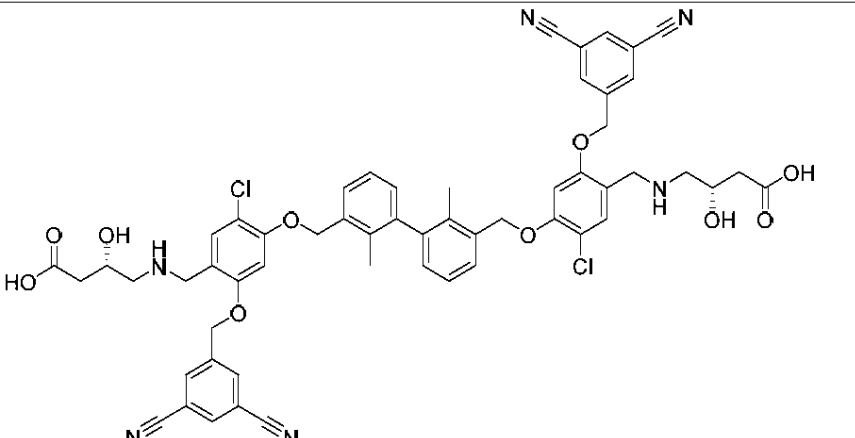
20

30

40

50

【表 5 3】

実施例 番号	式
218	
219	
220	

10

20

30

40

50

【表 5 4】

実施例 番号	式
221	
222	
223	
224	

10

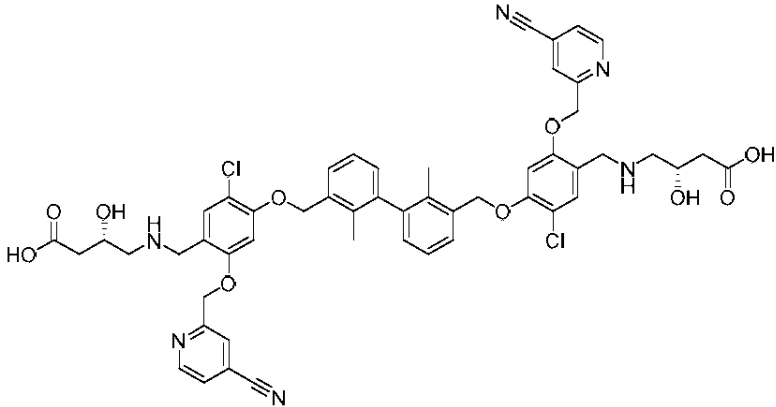
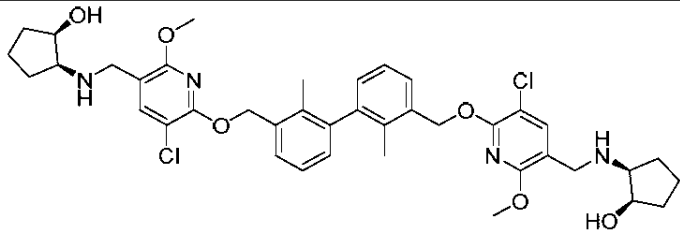
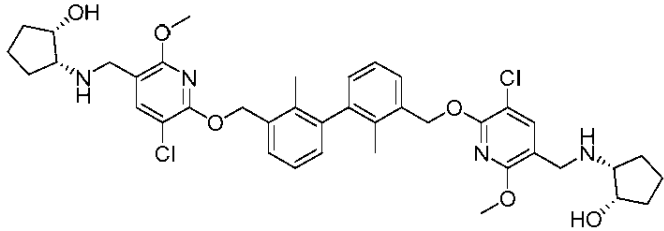
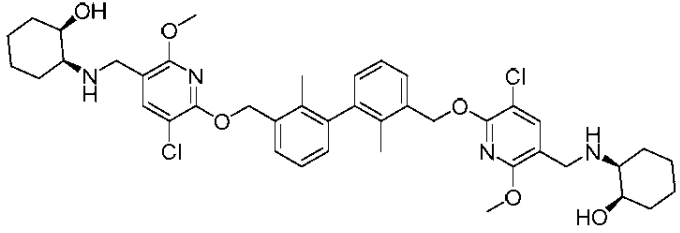
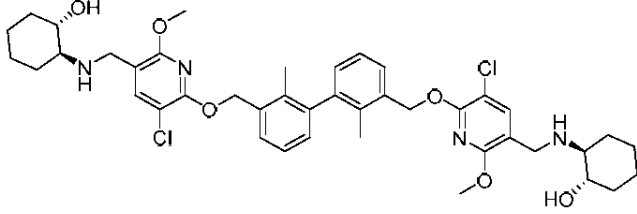
20

30

40

50

【表 5 5】

実施例 番号	式
225	
226	
227	
228	
229	

10

20

30

40

50

【表 5 6】

実施例 番号	式
230	
231	
232	
233	
234	
235	

10

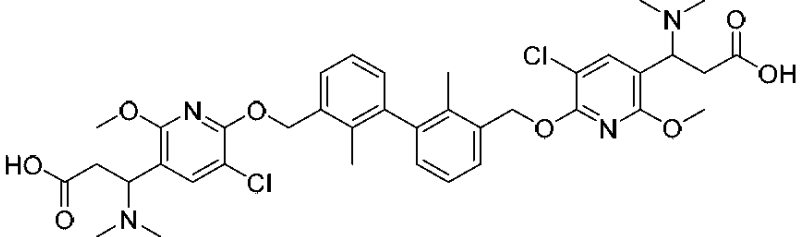
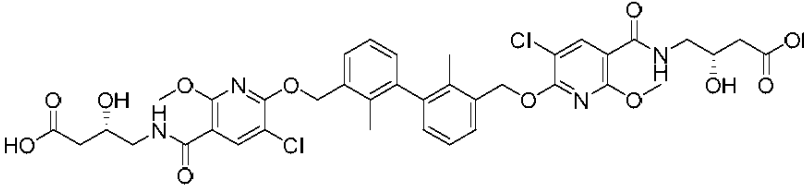
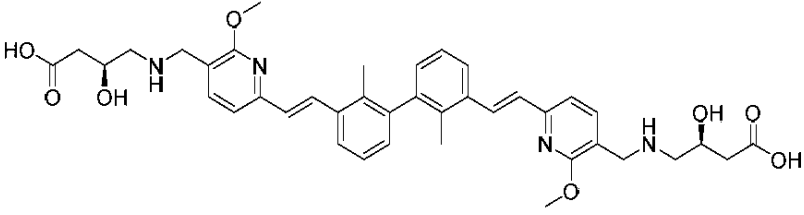
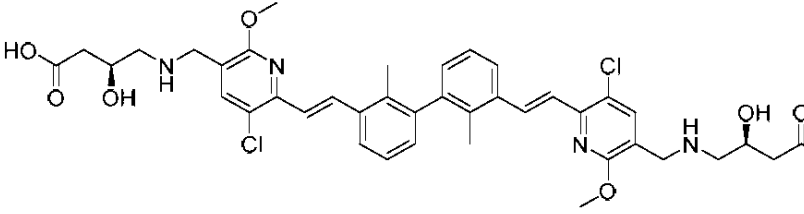
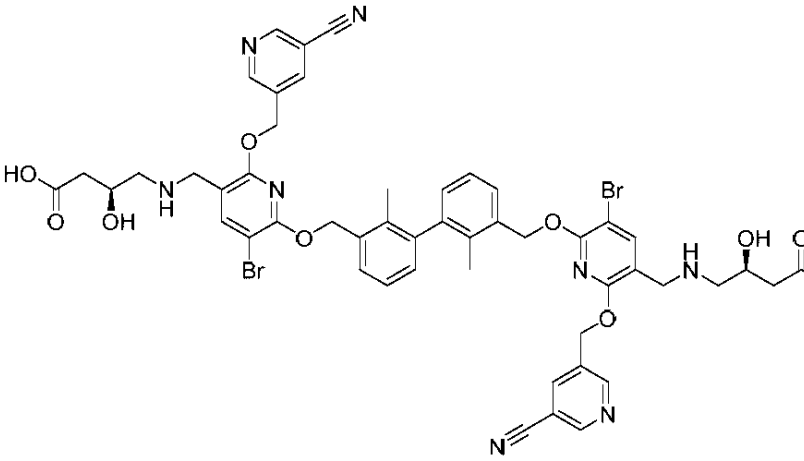
20

30

40

50

【表 5 7】

実施例 番号	式
236	
237	
238	
239	
240	

10

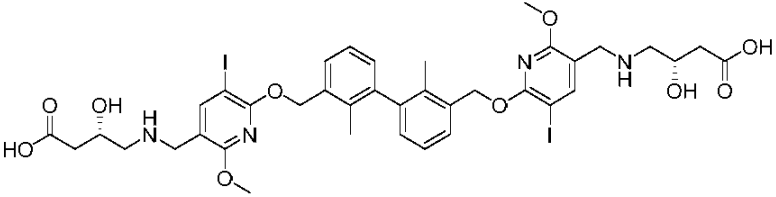
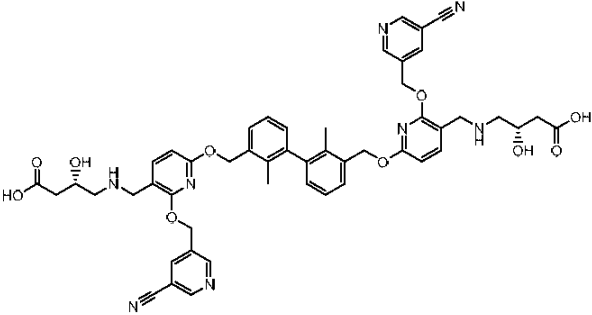
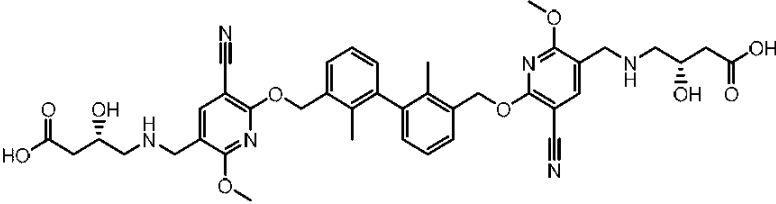
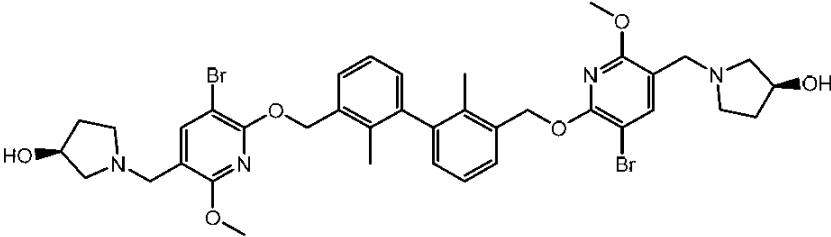
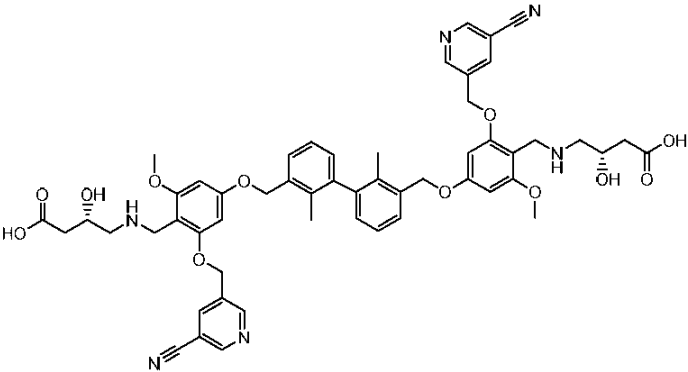
20

30

40

50

【表 5 8】

実施例 番号	式
241	
242	
243	
244	
245	

10

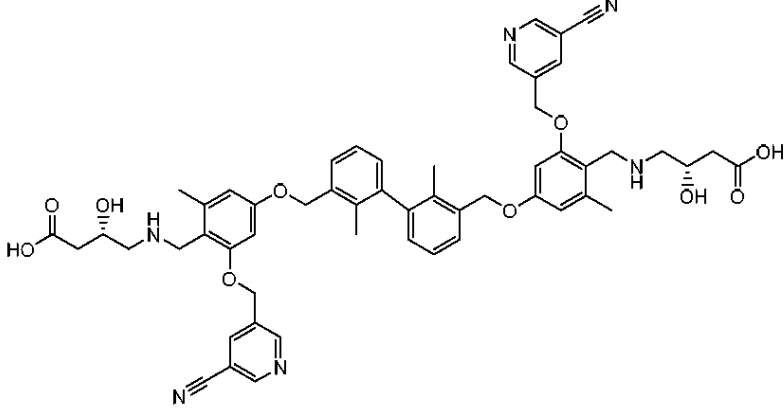
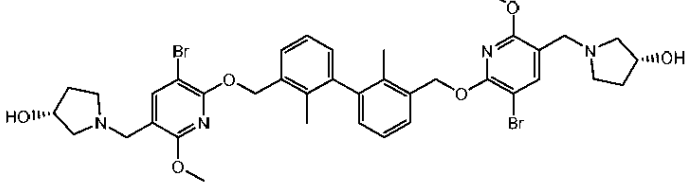
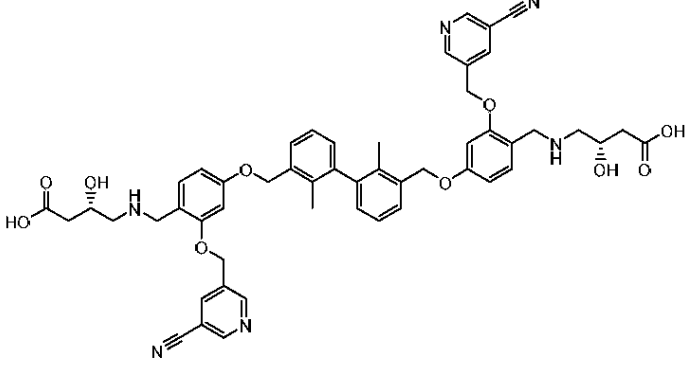
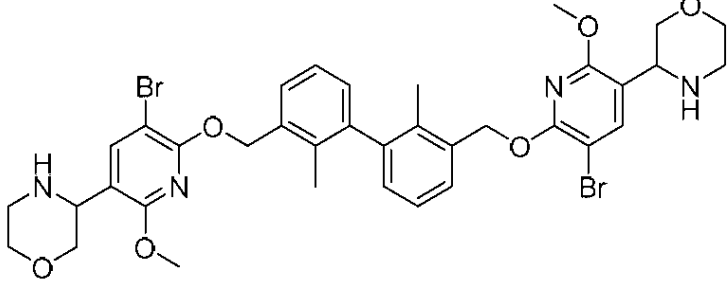
20

30

40

50

【表 5 9】

実施例 番号	式
246	
247	
248	
249	

10

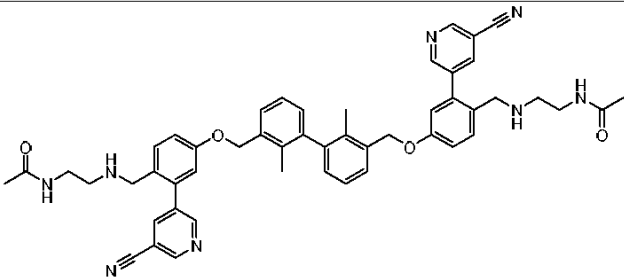
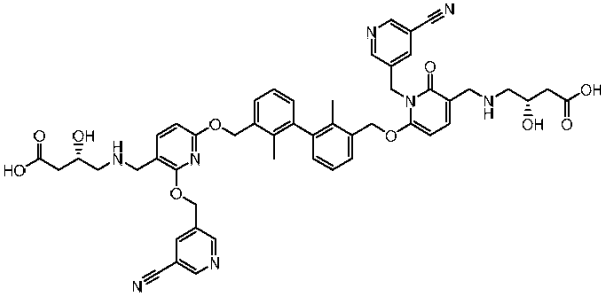
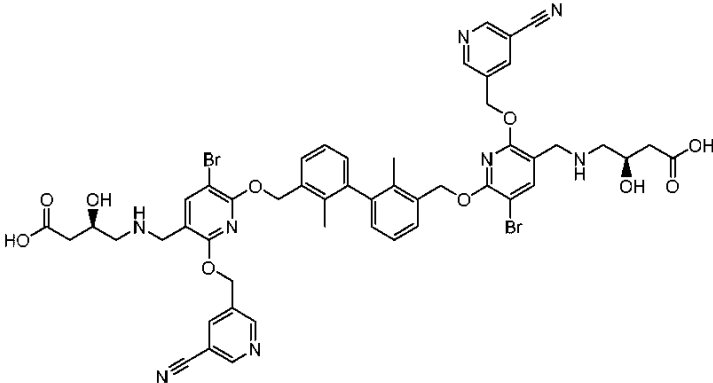
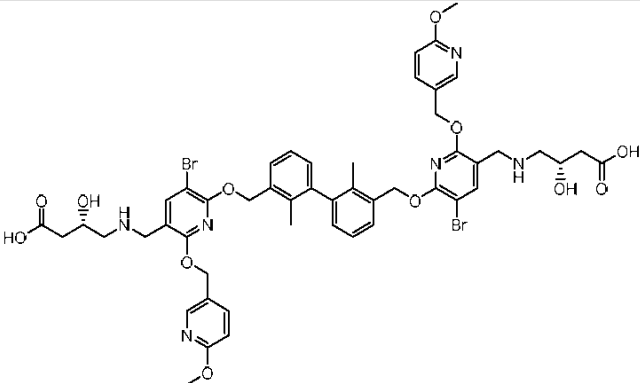
20

30

40

50

【表 6 0】

実施例 番号	式
250	
251	
252	
253	

10

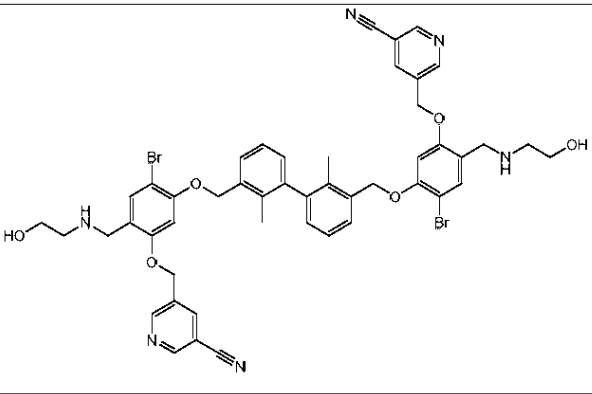
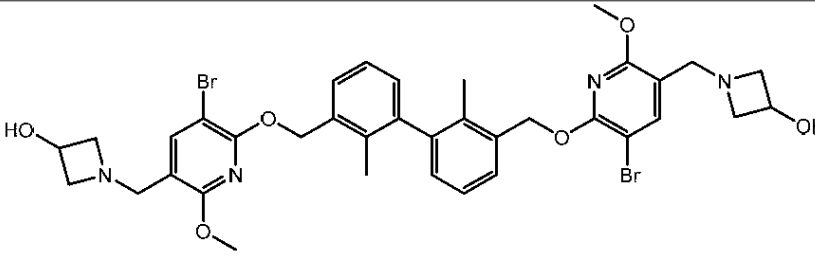
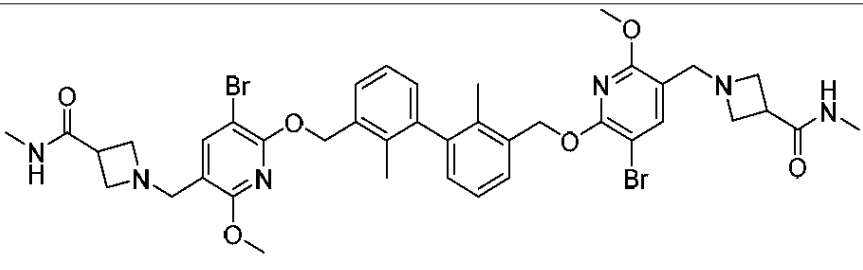
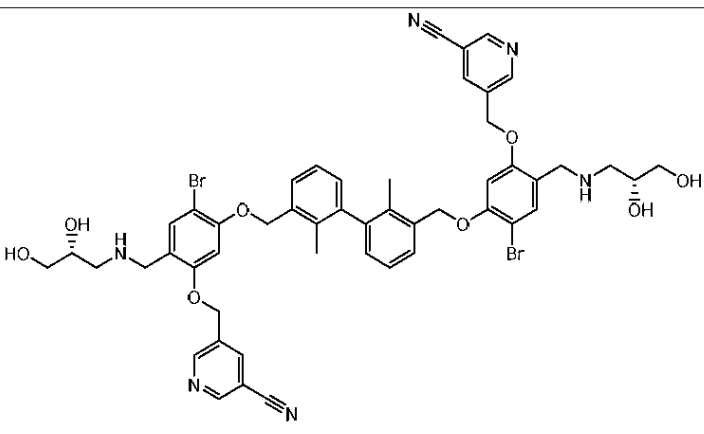
20

30

40

50

【表 6 1】

実施例 番号	式
254	
255	
256	
257	

【表 6 2】

実施例 番号	式
258	
259	
260	

10

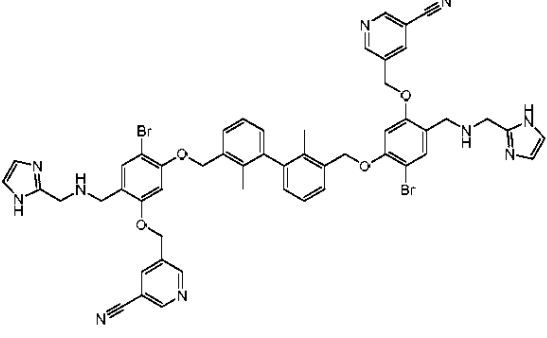
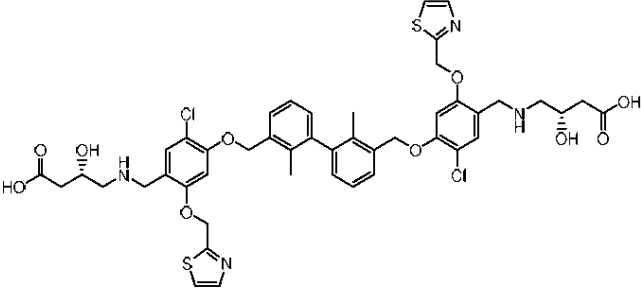
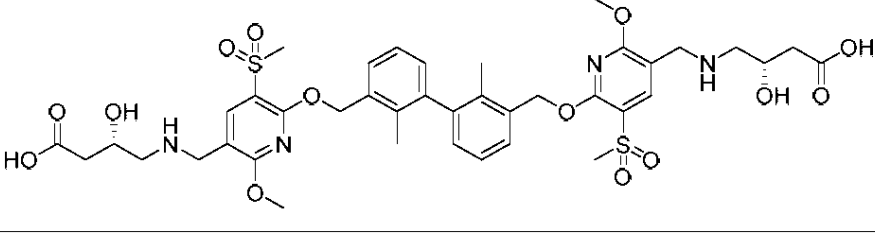
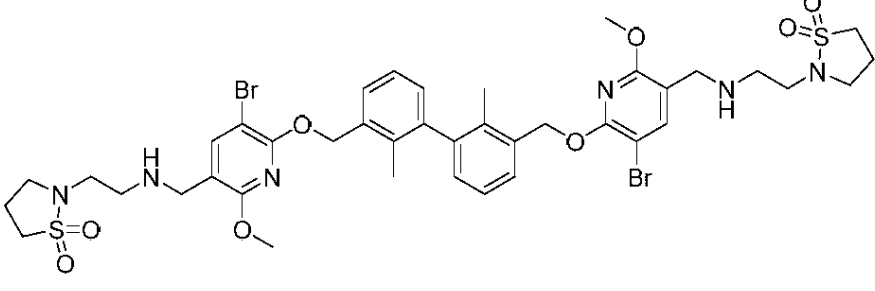
20

30

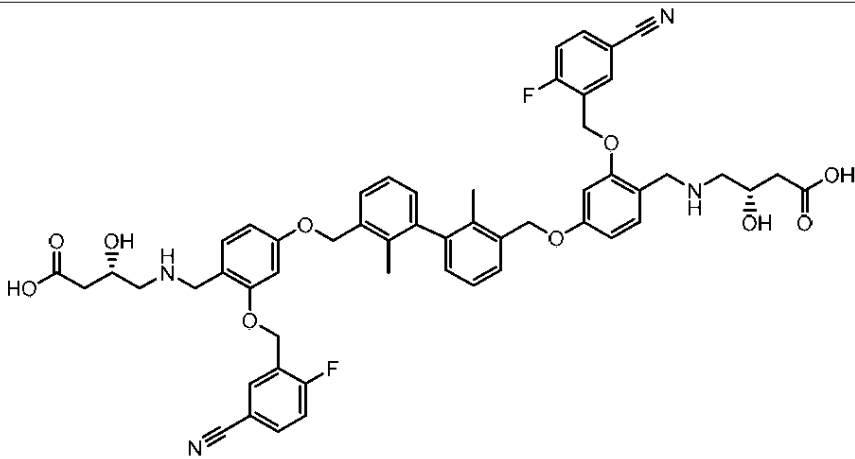
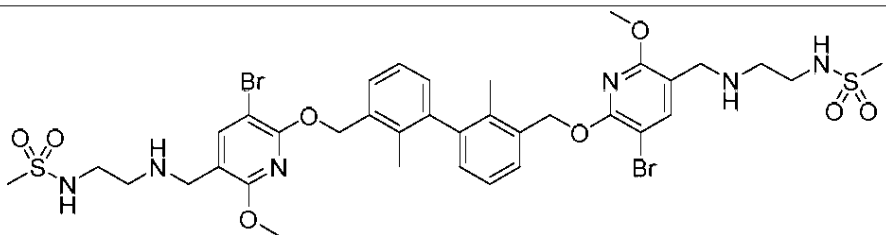
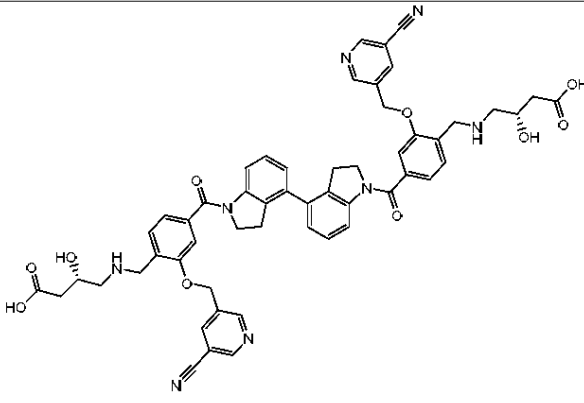
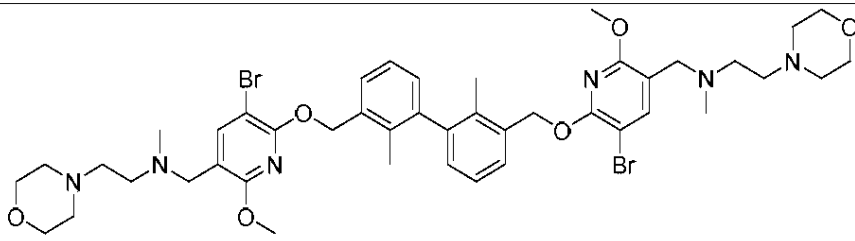
40

50

【表 6 3】

実施例 番号	式
261	
262	
263	
264	

【表 6 4】

実施例 番号	式
265	
266	
267	
268	

10

20

30

40

50

【表 6 5】

実施例 番号	式
269	
270	
271	
272	

10

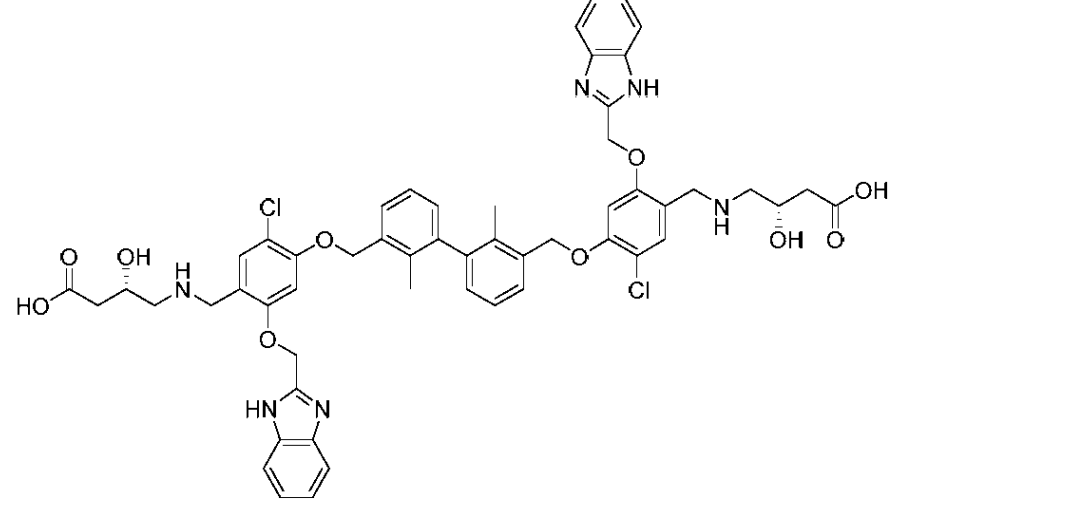
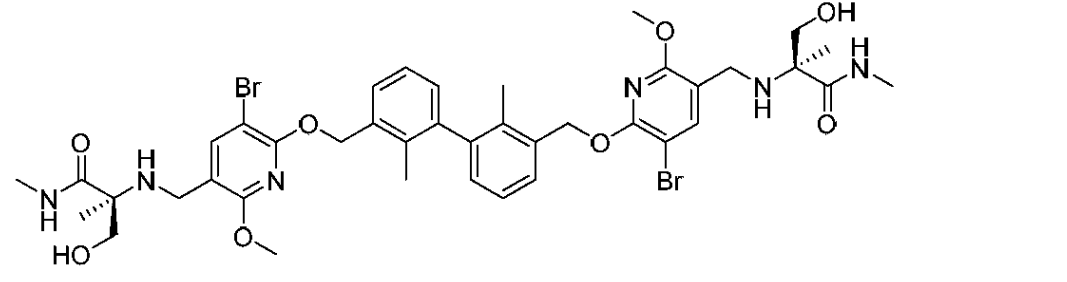
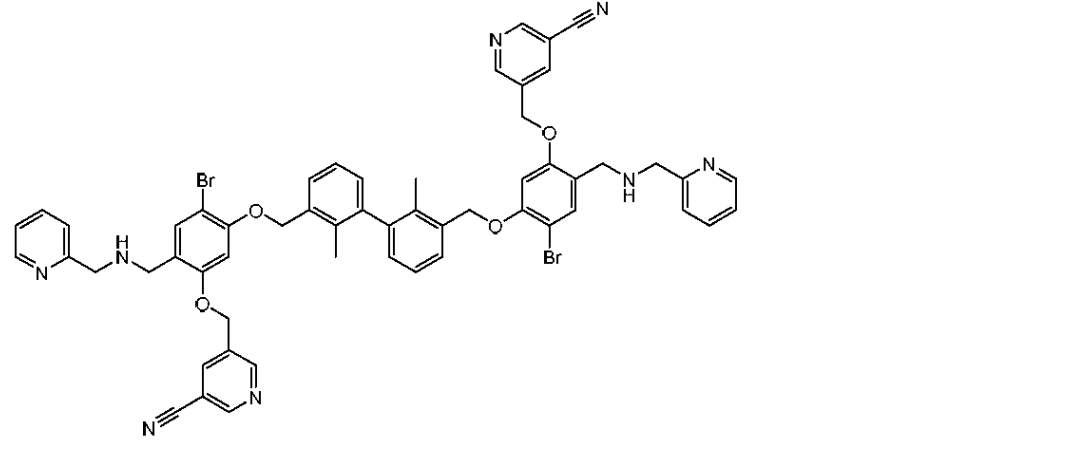
20

30

40

50

【表 6 6】

実施例 番号	式
273	
274	
275	

10

20

30

40

50

【表 6 7】

実施例 番号	式
276	
277	
278	
279	

【表 6 8】

実施例 番号	式
280	 <chem>OC(=O)C[C@H](O)NCc1cc(OCc2ccccc2C(C)c3ccccc3COc4cc(Cl)c(COC5COC5)c(Cl)c4)cc1Cl</chem>
281	 <chem>OC[C@H](O)NCc1cc(OCc2ccccc2C(C)c3ccccc3COc4cc(Cl)c(COC5COC5)c(Cl)c4)cc1Cl</chem>
282	 <chem>OC[C@H](O)NCc1cc(OCc2ccccc2C(C)c3ccccc3COc4cc(Cl)c(COC5COC5)c(Cl)c4)cc1Cl</chem>

10

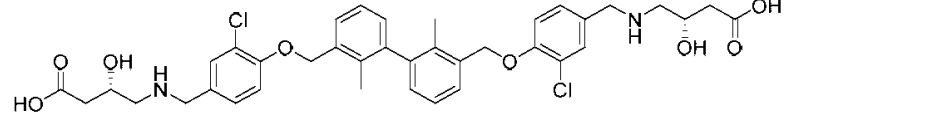
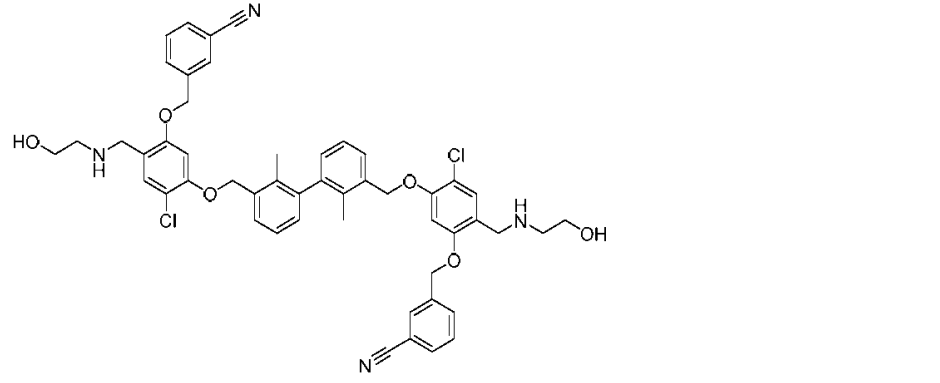
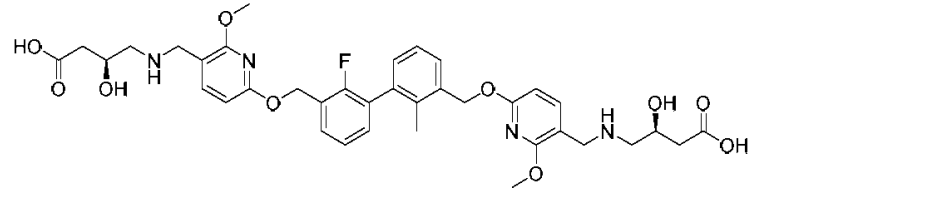
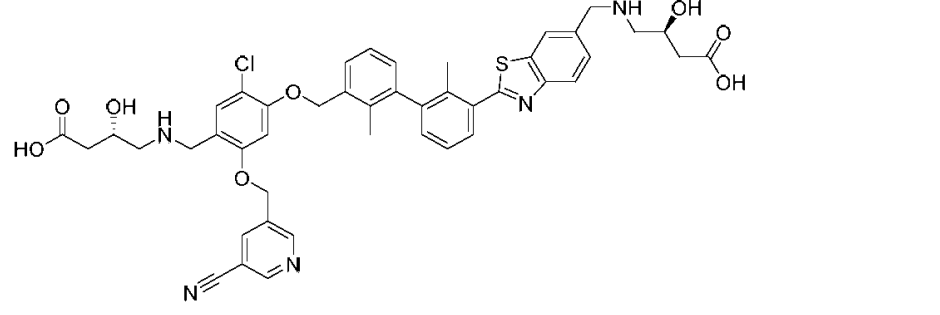
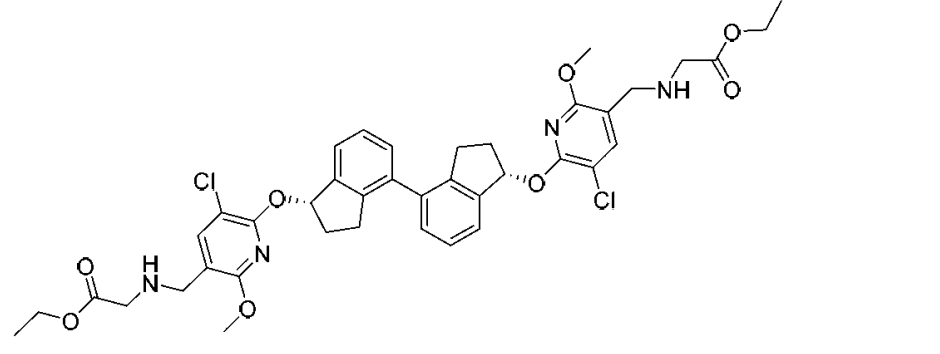
20

30

40

50

【表 6 9】

実施例 番号	式
283	
284	
285	
286	
287	

10

20

30

40

50

【表 70】

実施例 番号	式
288	
292	
293	
294	
295	

10

20

30

40

50

【表 7 1】

実施例 番号	式
296	
297	
298	
299	

10

20

30

40

50

【表 7 2】

实施例 番号	式
300	
301	
302	
303	

10

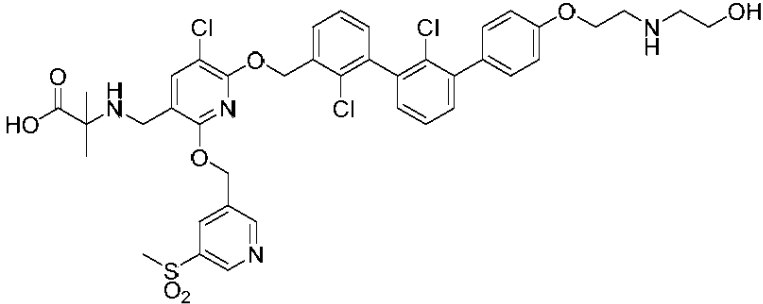
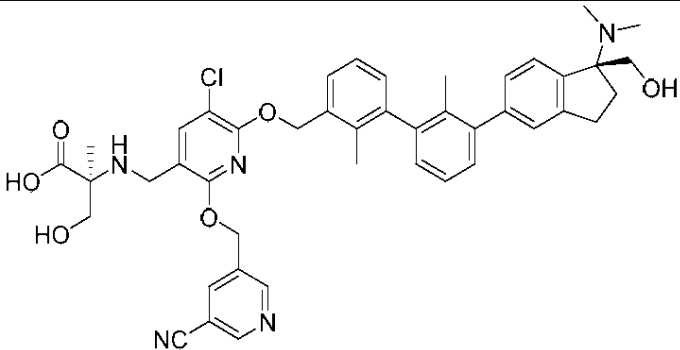
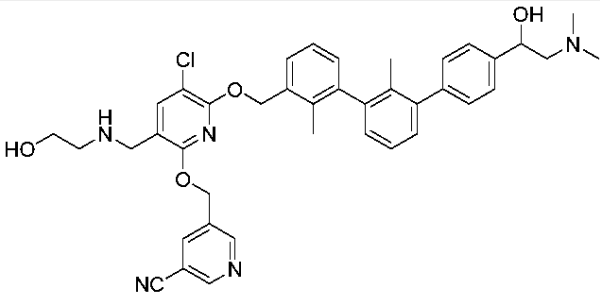
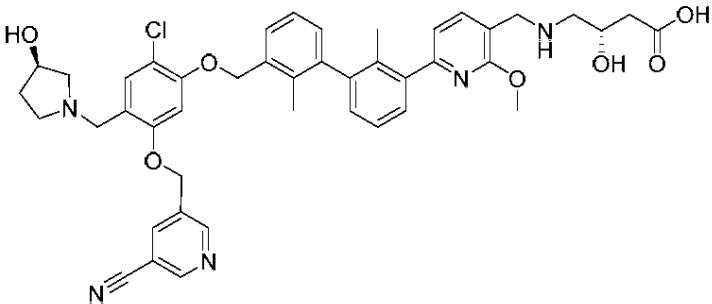
20

30

40

50

【表 7 3】

実施例 番号	式
304	
305	
306	
307	

10

20

30

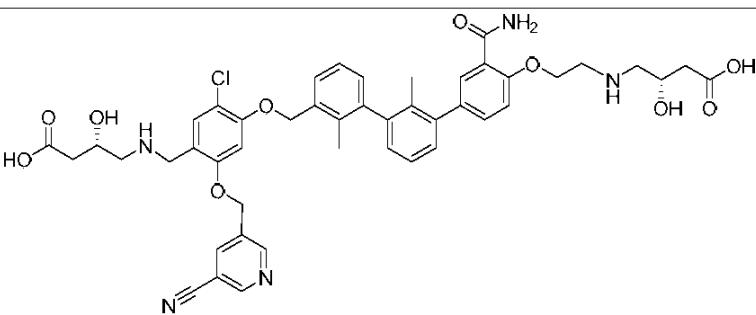
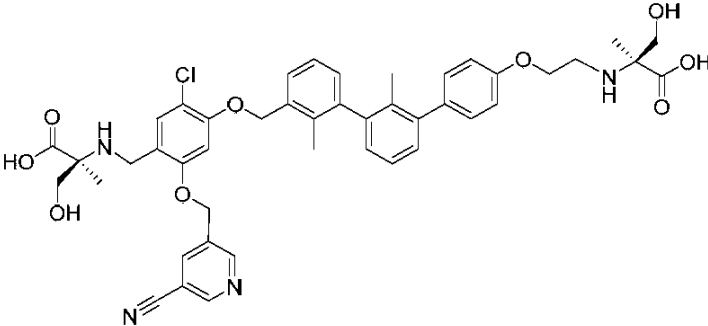
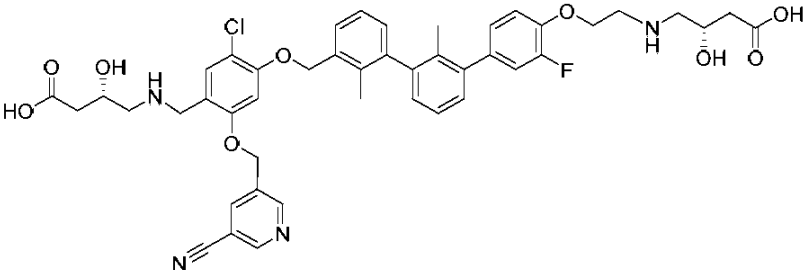
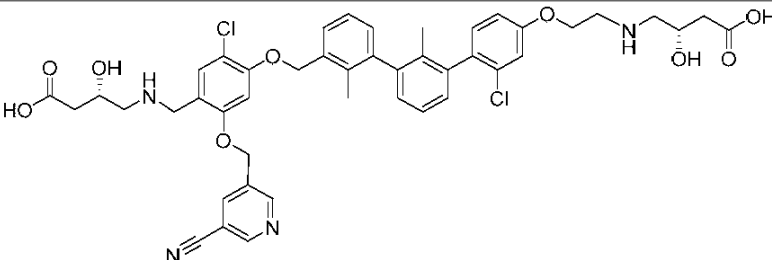
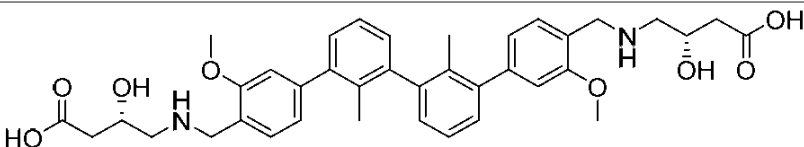
40

50

【表 7 4】

実施例 番号	式
308	
309	
310	
311	

【表 7 5】

実施例 番号	式
312	
313	
314	
315	
317	

10

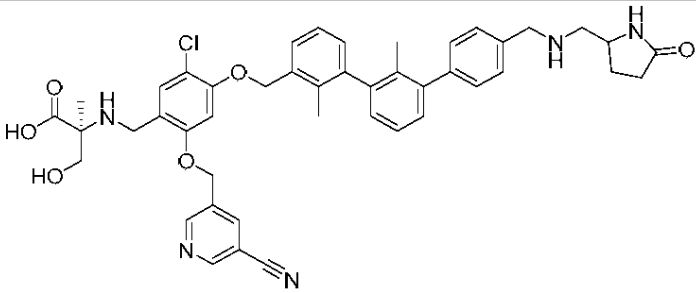
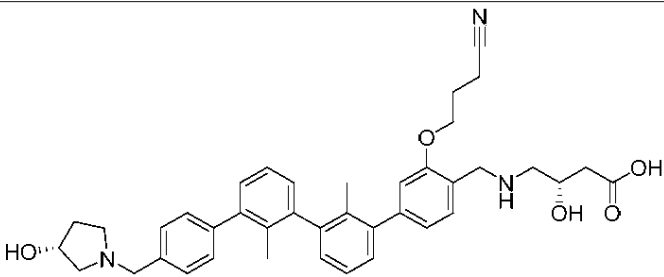
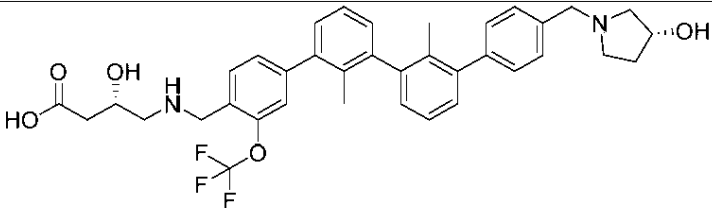
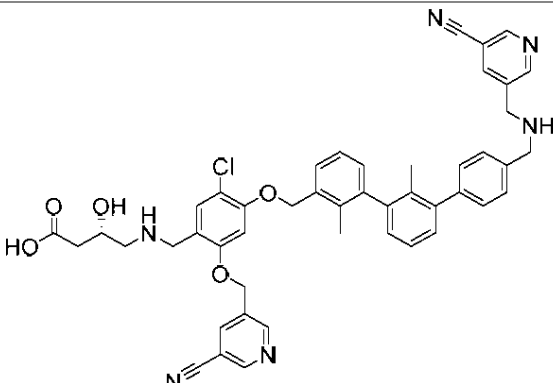
20

30

40

50

【表 7 6】

実施例 番号	式
323	
324	
325	
326	

10

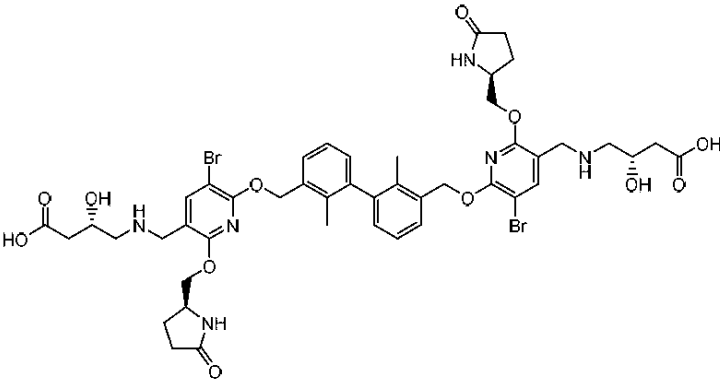
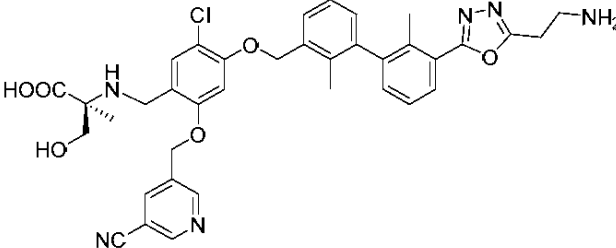
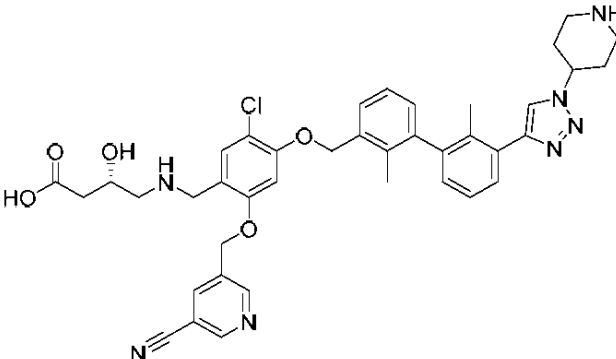
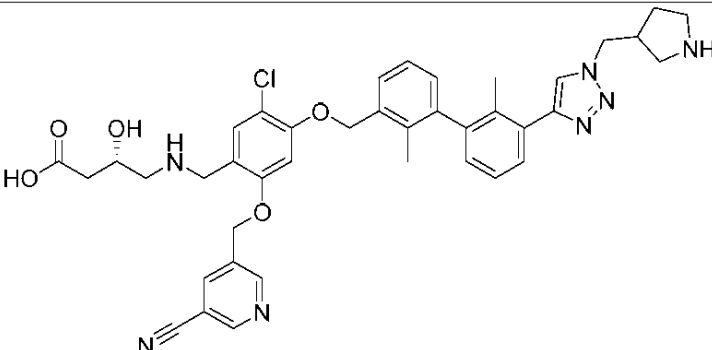
20

30

40

50

【表 7 7】

実施例 番号	式
328	
329	
330	
331	

10

20

30

40

50

【表 7 8】

実施例 番号	式
333	
334	
335	
336	
337	

10

20

30

40

50

【表 7 9】

実施例 番号	式
338	
339	
340	
341	
342	

10

20

30

40

50

【表 8 0】

実施例 番号	式
343	
344	
345	
346	
347	

10

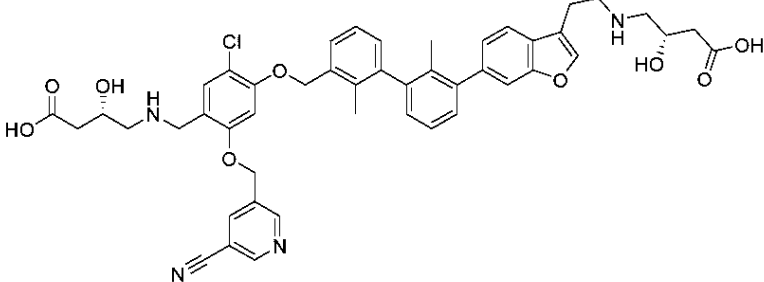
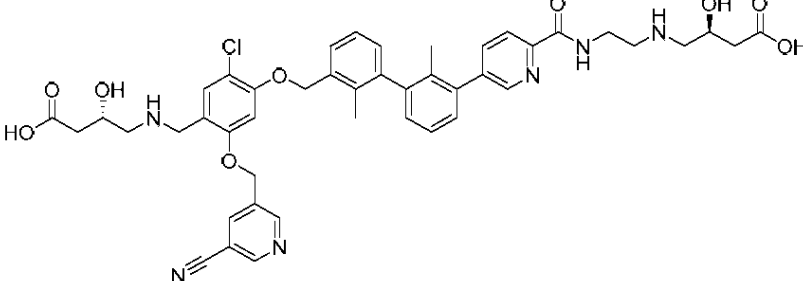
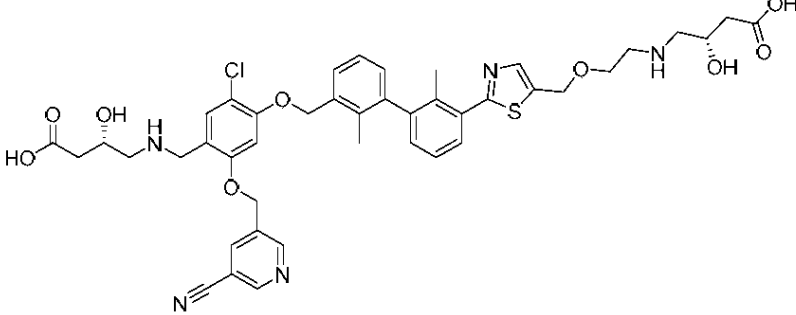
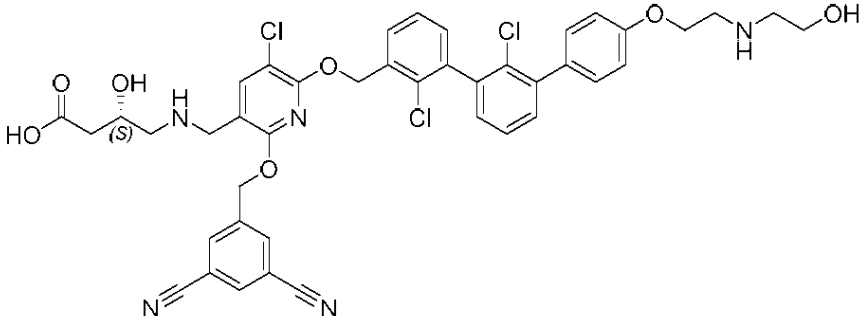
20

30

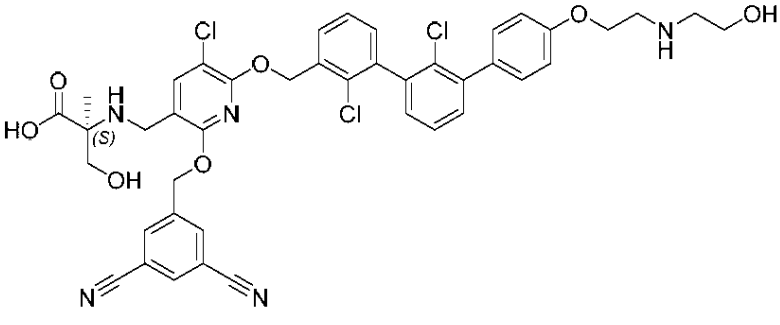
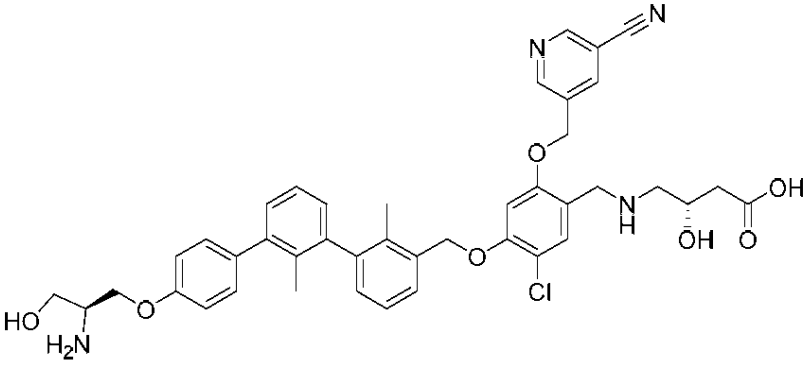
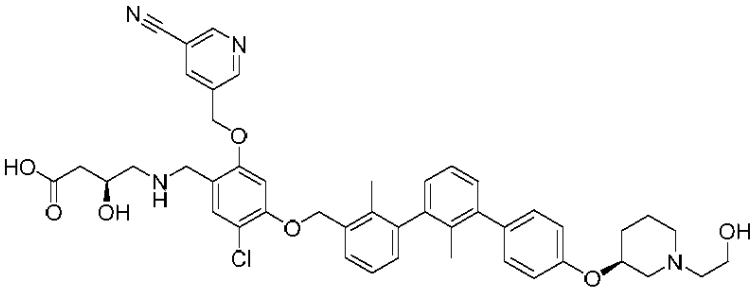
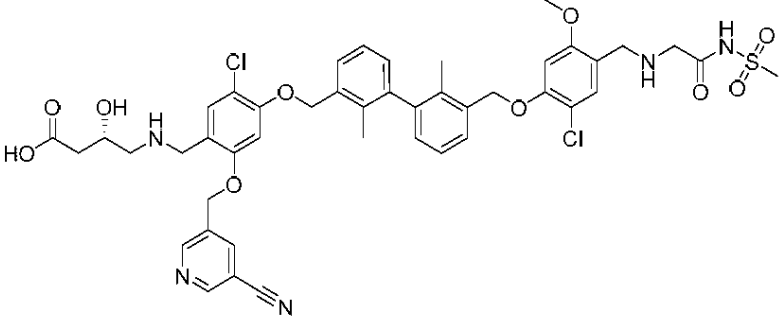
40

50

【表 8 1】

実施例 番号	式
348	
349	
350	
351	

【表 8 2】

実施例 番号	式
352	
353	
354	
355	

【表 8 3】

実施例 番号	式
356	
357	
358	
359	
360	

10

20

30

40

50

【表 8 4】

実施例 番号	式
361	
362	
363	
364	
365	

10

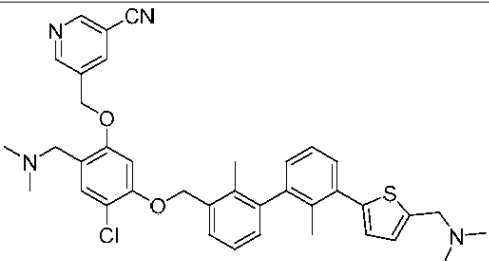
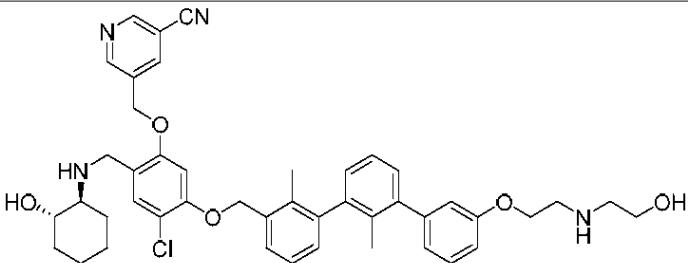
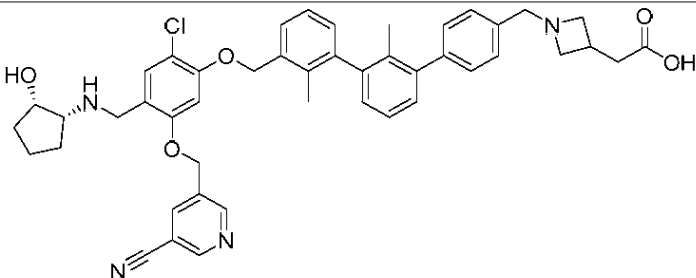
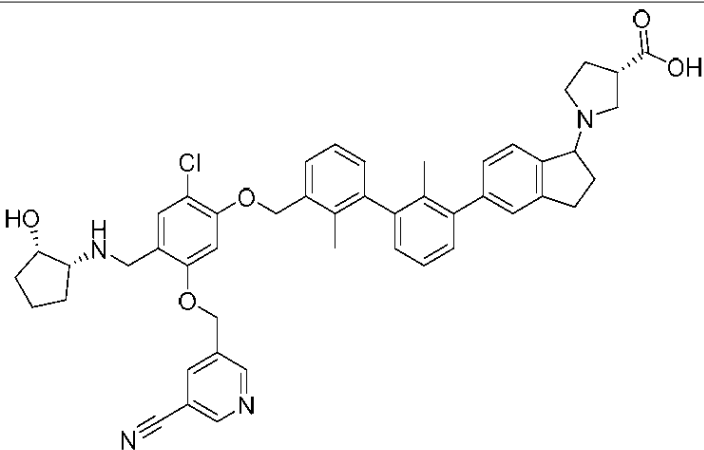
20

30

40

50

【表 8 5】

実施例 番号	式
366	
367	
368	
369	

10

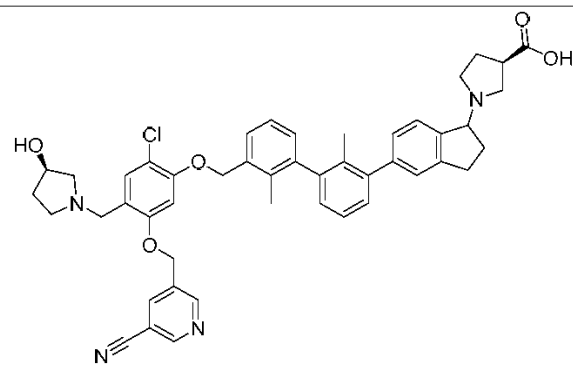
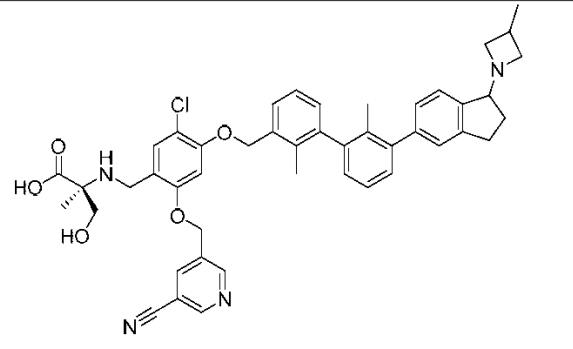
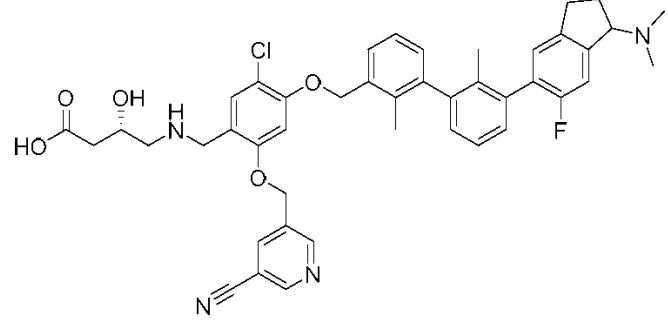
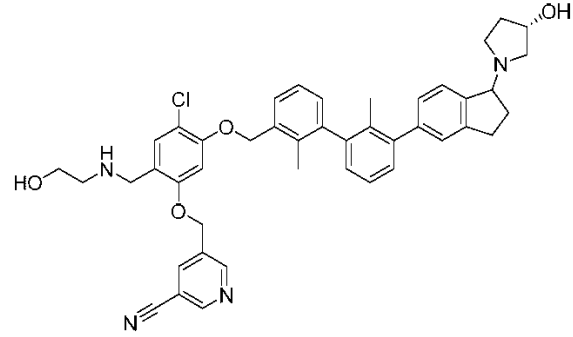
20

30

40

50

【表 8 6】

実施例 番号	式
370	
371	
372	
373	

10

20

30

40

50

【表 8 7】

実施例 番号	式
374	
375	
376	
377	

10

20

30

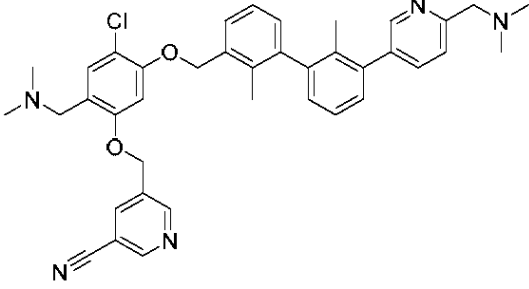
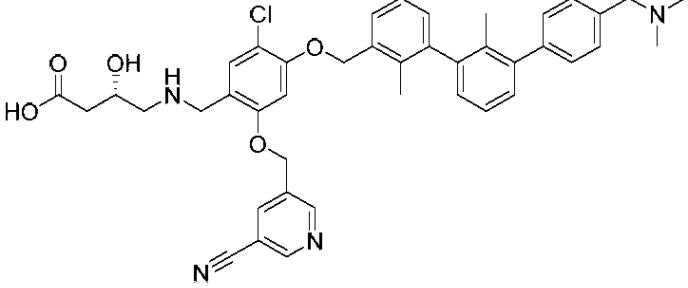
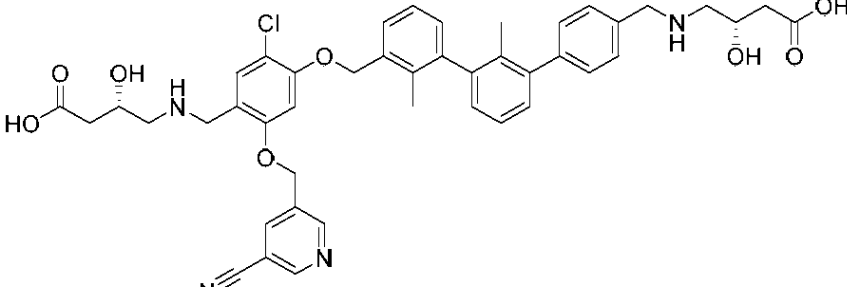
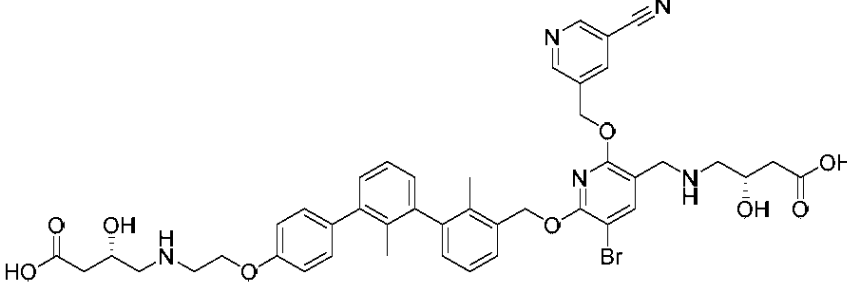
40

50

【表 8 8】

实施例 番号	式
378	
379	
380	
381	

【表 8 9】

実施例 番号	式
382	
383	
384	
385	

【表 9 0】

実施例 番号	式
386	
387	
388	
389	

10

20

30

40

50

【表 9 1】

実施例 番号	式
390	
391	
392	
393	

10

20

30

40

50

【表 9 2】

実施例 番号	式
394	
395	
396	
397	

10

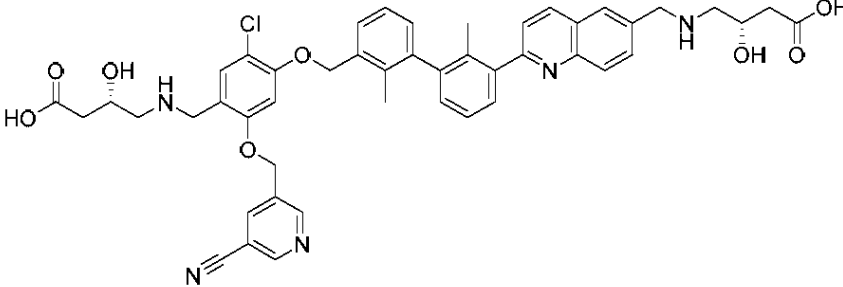
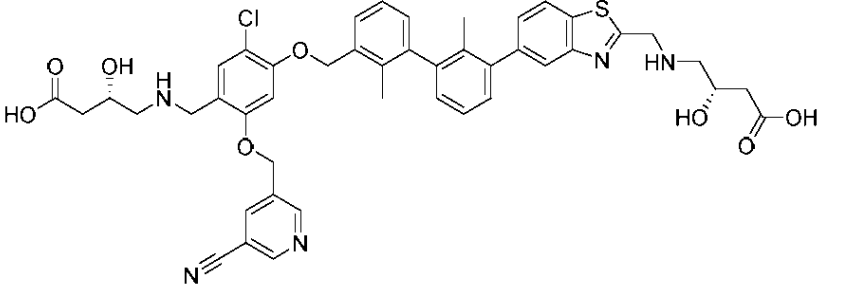
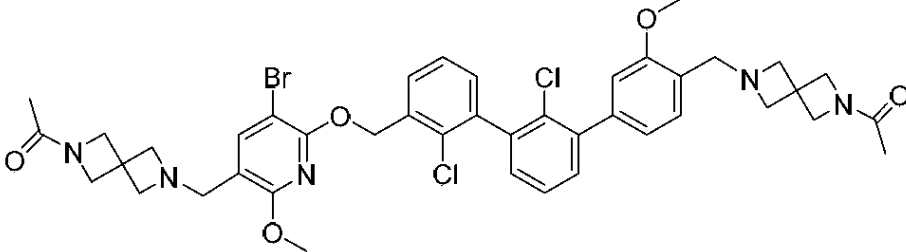
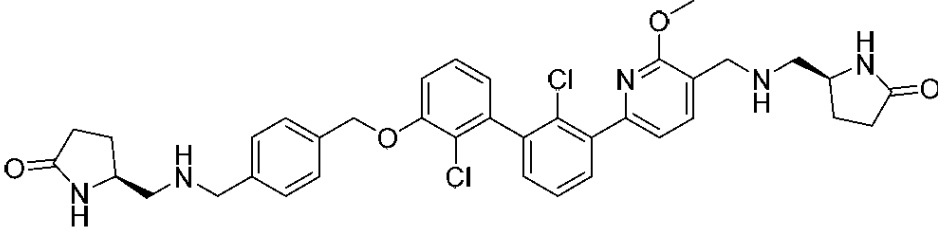
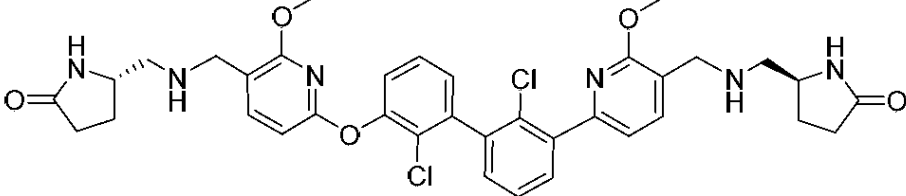
20

30

40

50

【表 9 3】

実施例 番号	式
398	
399	
425	
426	
428	

10

20

30

40

50

【表 9 4】

実施例 番号	式
429	
430	
431	
432	
433	

10

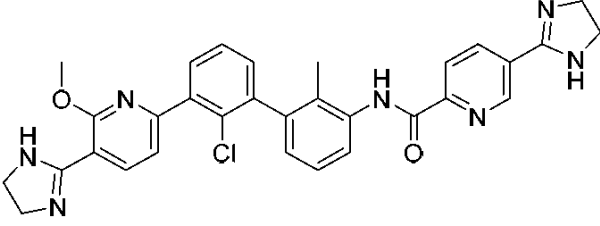
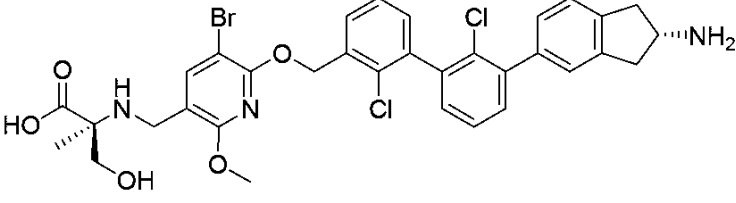
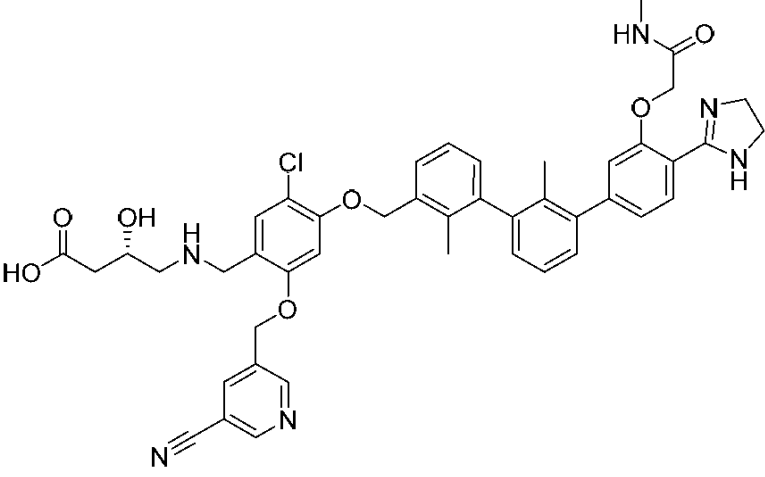
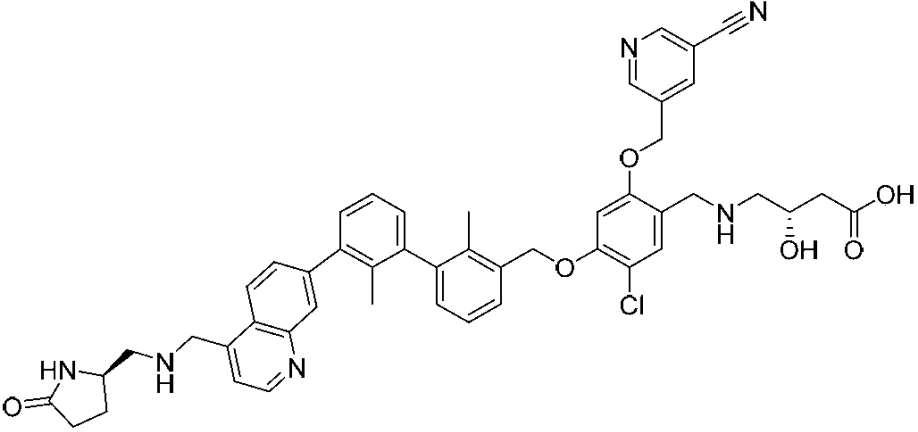
20

30

40

50

【表 9 5】

実施例 番号	式
434	
435	
436	
437	

10

20

30

40

50

【表 9 6】

実施例 番号	式
438	
439	
440	
441	

10

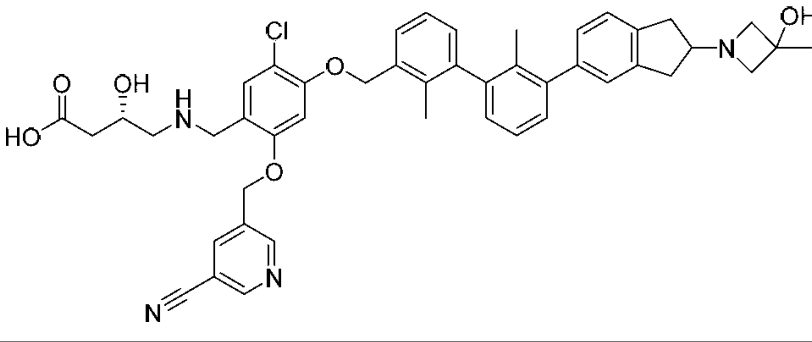
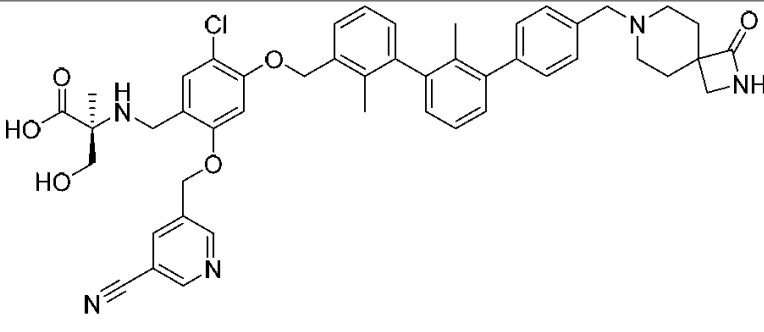
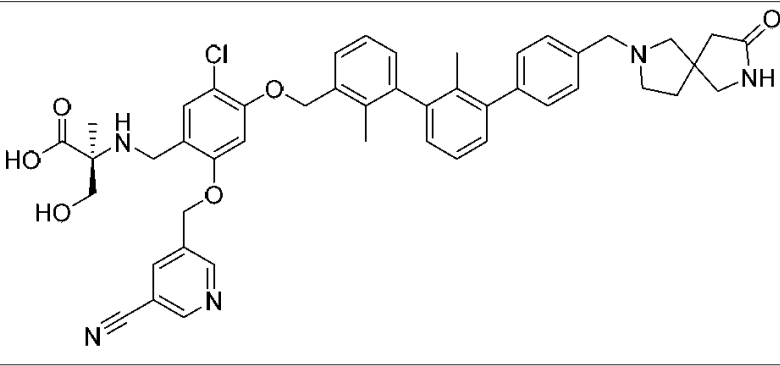
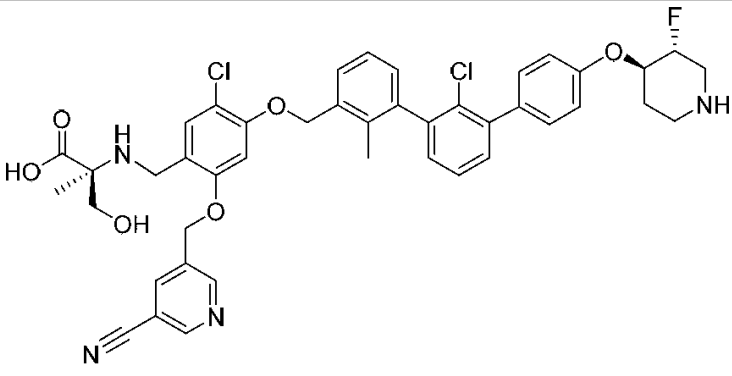
20

30

40

50

【表 9 7】

実施例 番号	式
442	
443	
444	
445	

10

20

30

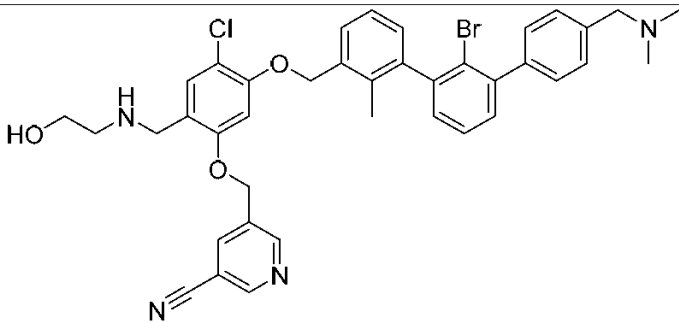
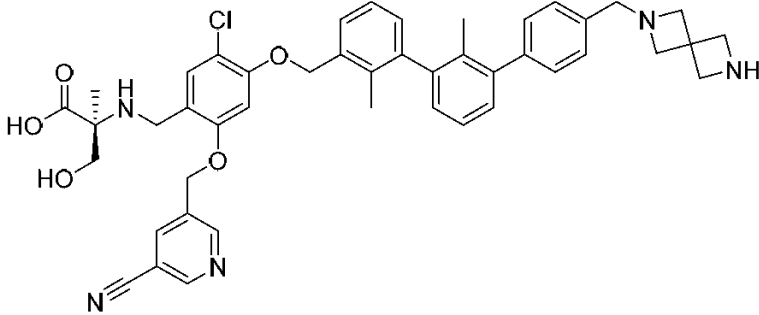
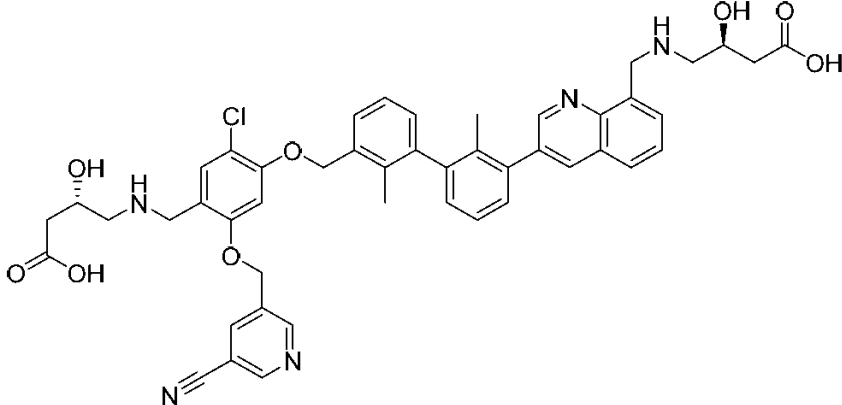
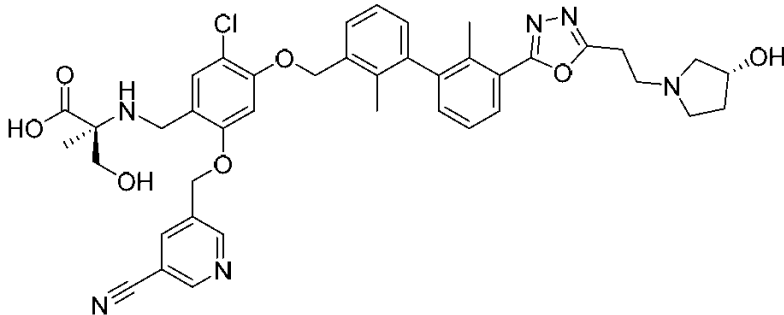
40

50

实施例 番号	式
446	
448	
449	

50

【表 9 9】

実施例 番号	式
450	
451	
452	
453	

10

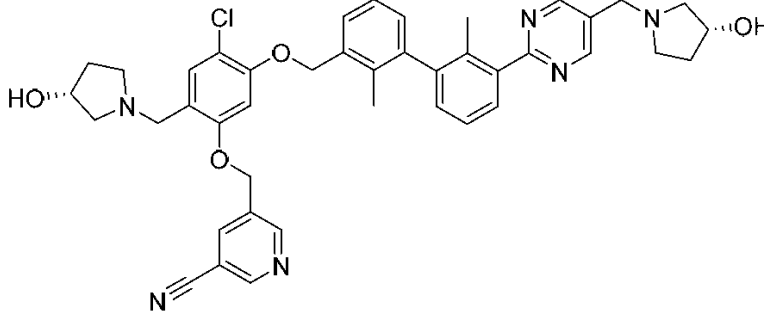
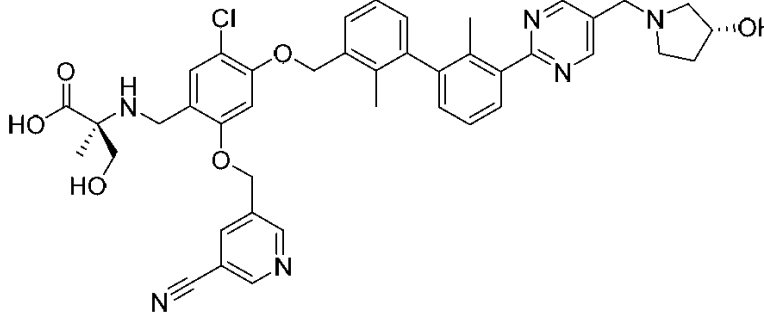
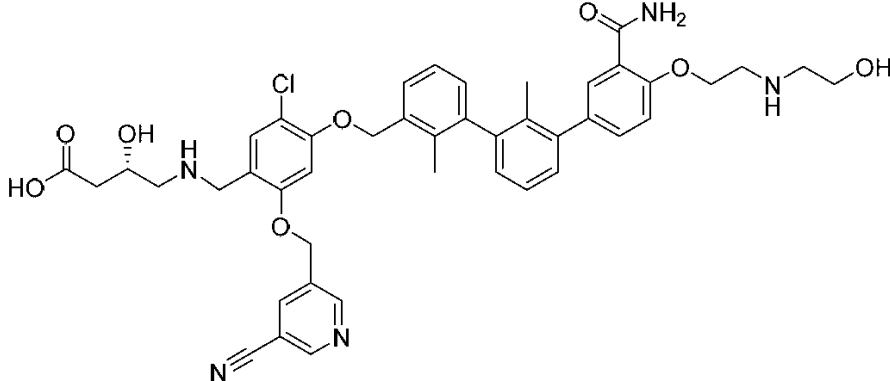
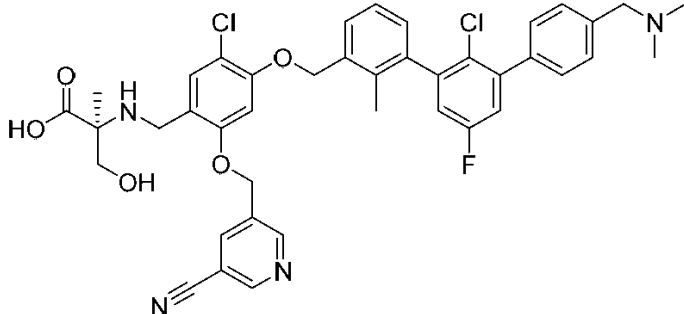
20

30

40

50

【表 100】

実施例 番号	式
454	
455	
456	
457	

10

20

30

40

50

【表 101】

実施例 番号	式
458	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2C3=CC=C(C=C3)C(=O)NCCO)C(=O)NCCO</chem>
459	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2C3=CC=C(C=C3)C(=O)NCCO)C(=O)NCCO</chem>
460	 <chem>CC1=CC=C(C=C1C2=CC=CC=C2C3=CC=C(C=C3)C(=O)NCCO)C(=O)NCCO</chem>

10

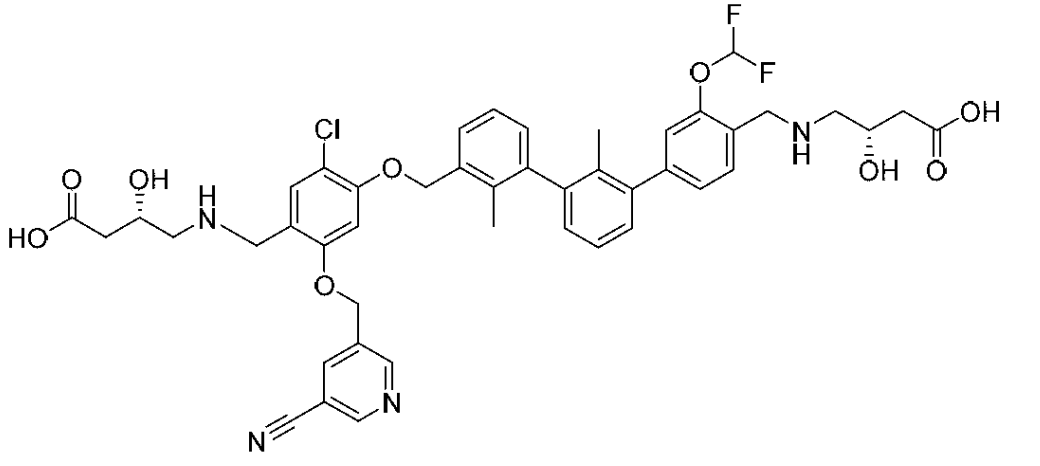
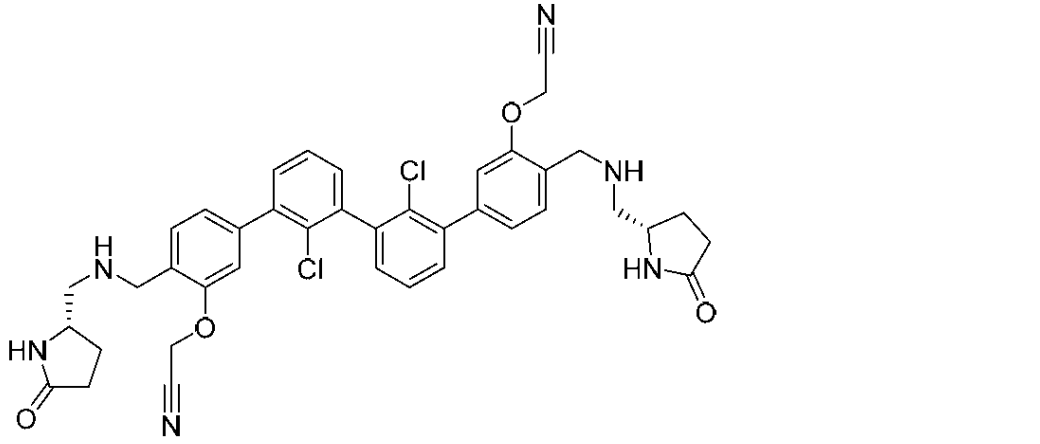
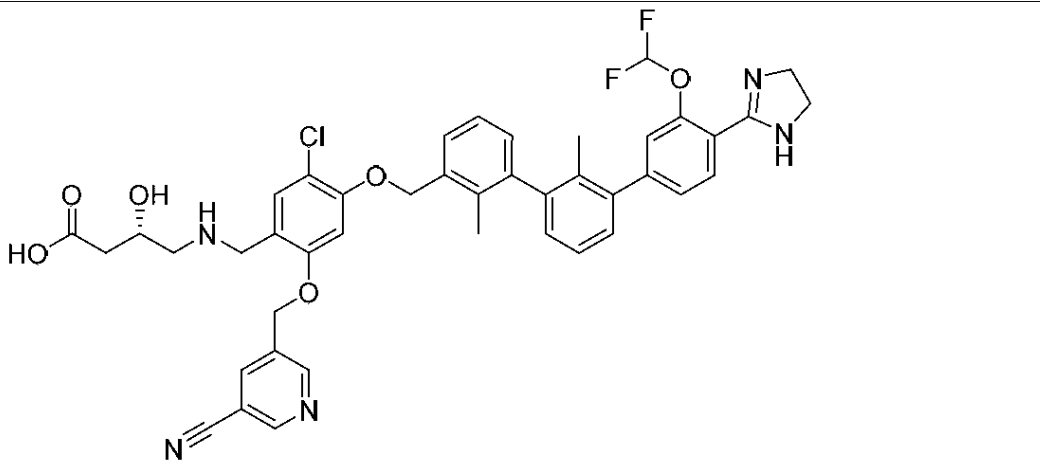
20

30

40

50

【表 102】

実施例 番号	式
461	
463	
464	

10

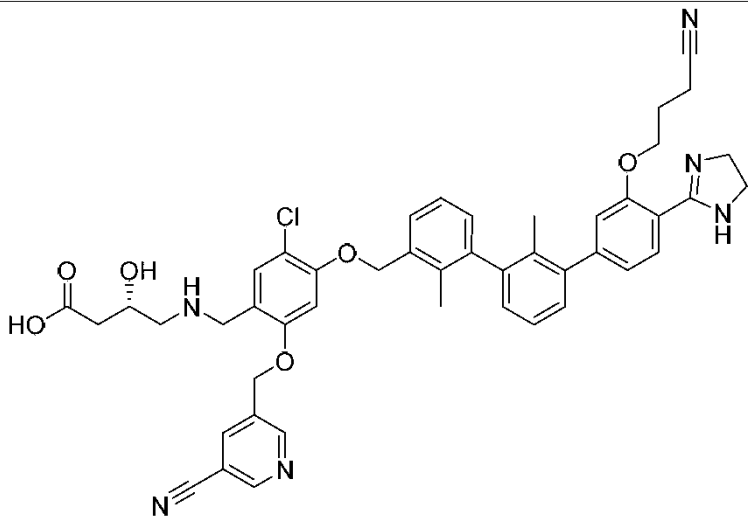
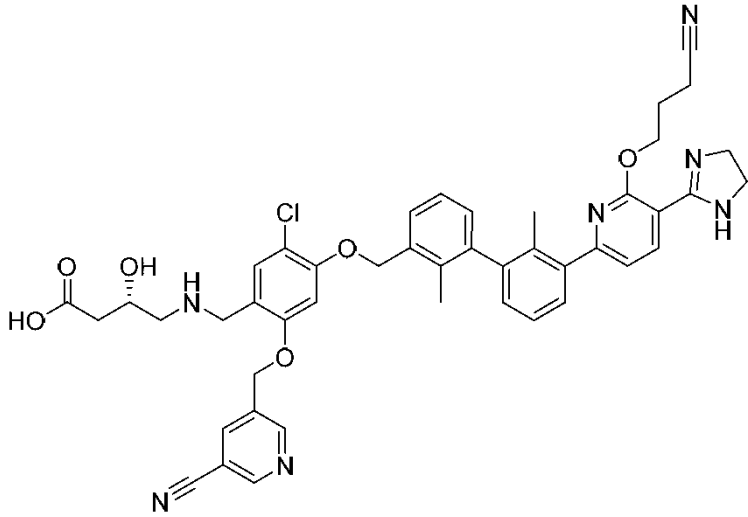
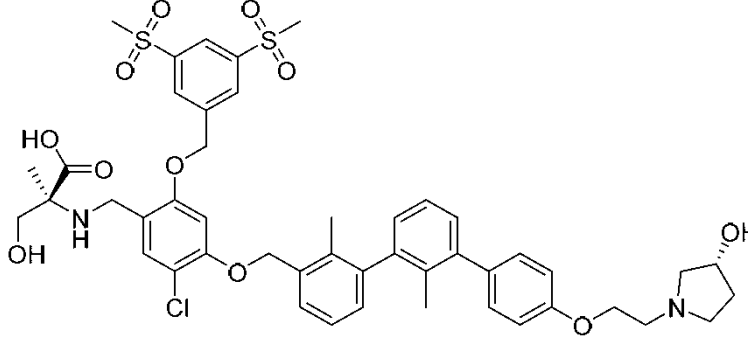
20

30

40

50

【表 1 0 3】

実施例 番号	式
465	
466	
467	

10

20

30

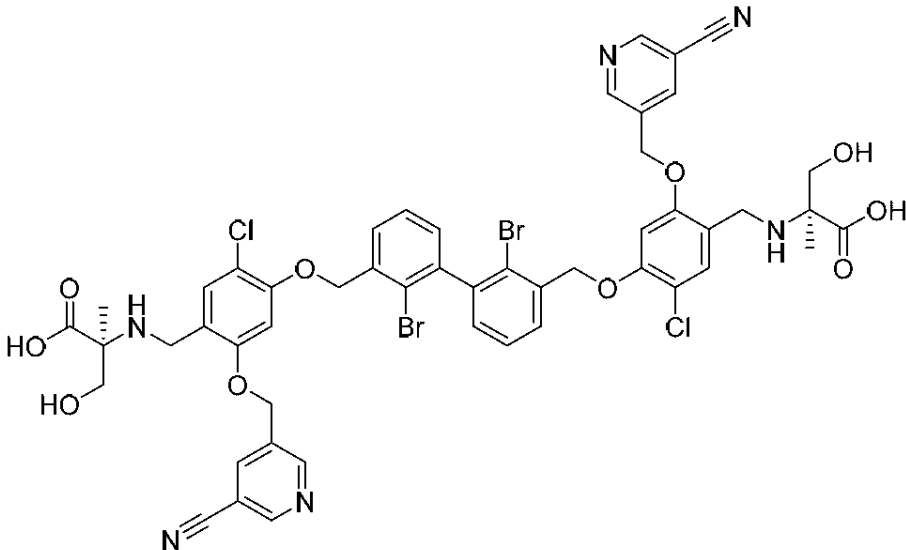
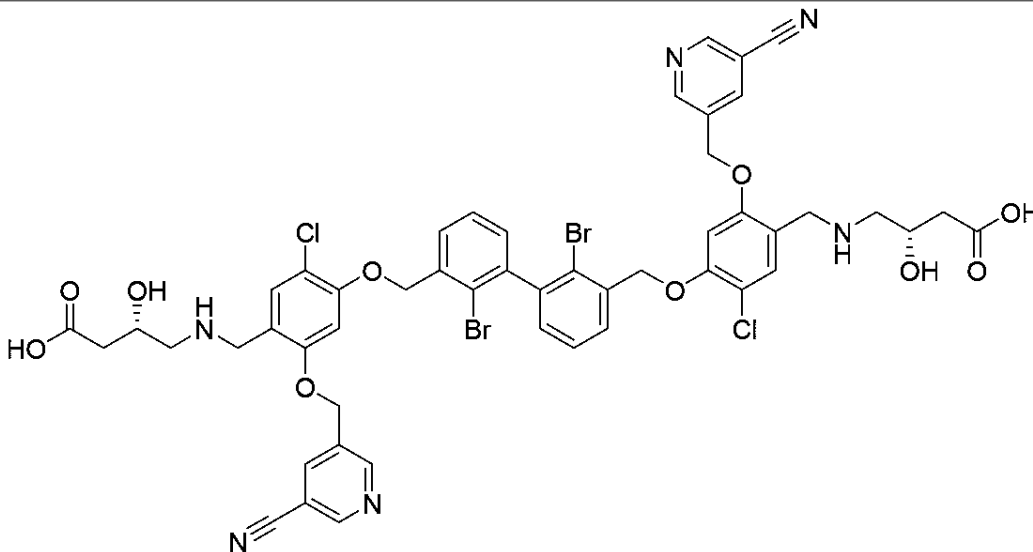
40

50

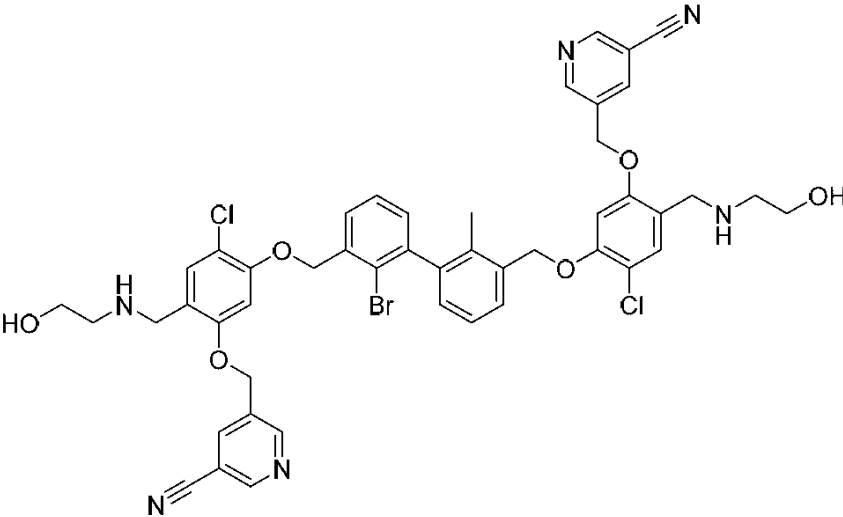
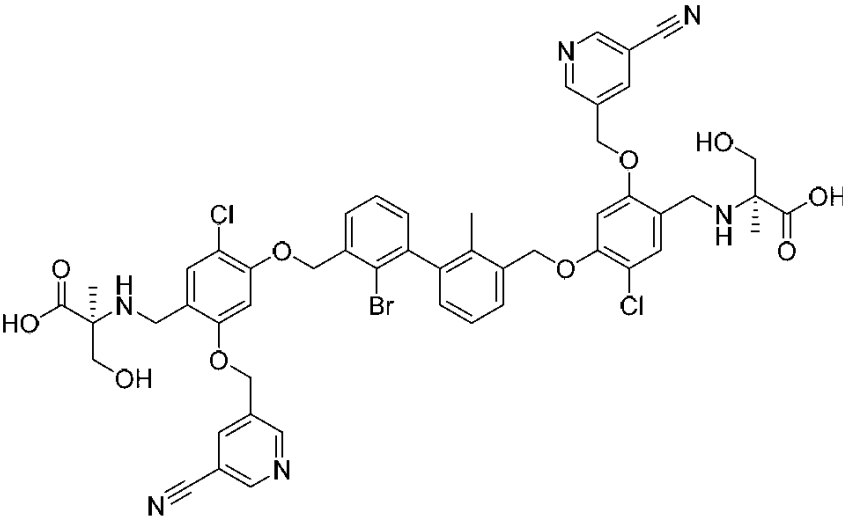
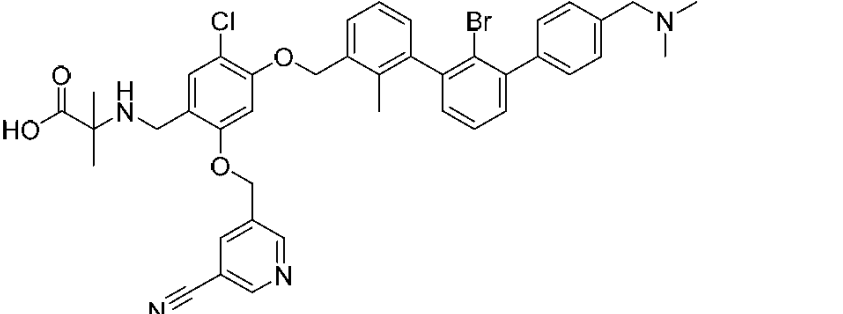
【表 104】

实施例 番号	式
468	
469	
470	

【表 107】

実施例 番号	式
478	
479	

【表 108】

実施例 番号	式
480	
481	
482	

10

20

30

40

50

【表 109】

実施例 番号	式
483	
484	
485	
486	

10

20

30

40

50

【表 1 1 0】

実施例 番号	式
497	
498	
499	
500	

10

20

30

40

50

【表 1 1 1】

実施例 番号	式
501	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=C2C=CC(=C2)C(=O)O)C(=O)O</chem>
502	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=C2C=CC(=C2)C(=O)O)C(=O)O</chem>
503	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(=C2C=CC(=C2)C(=O)O)C(=O)O</chem>

10

20

30

40

50

【表 1 1 2】

実施例 番号	式
504	
505	
506	
507	

10

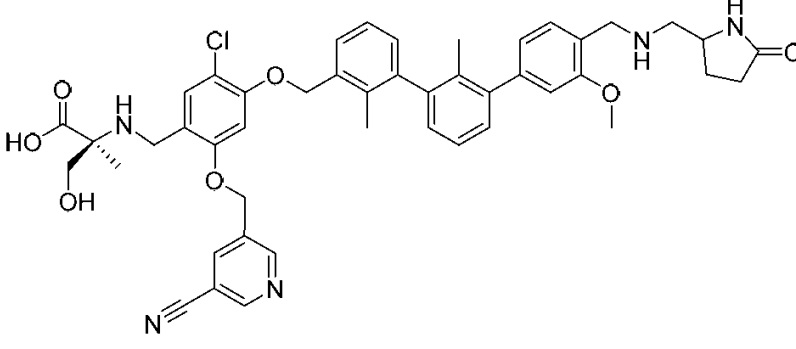
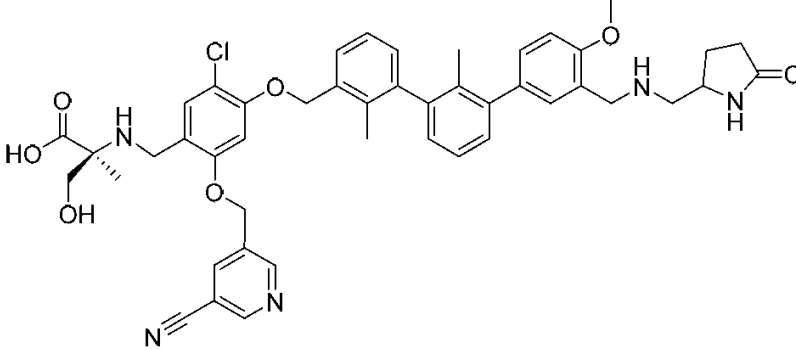
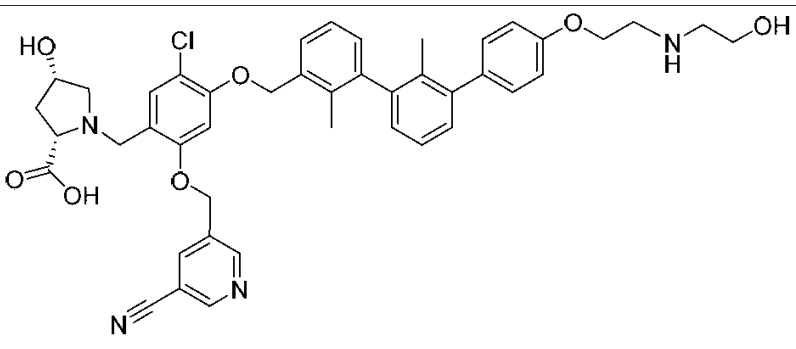
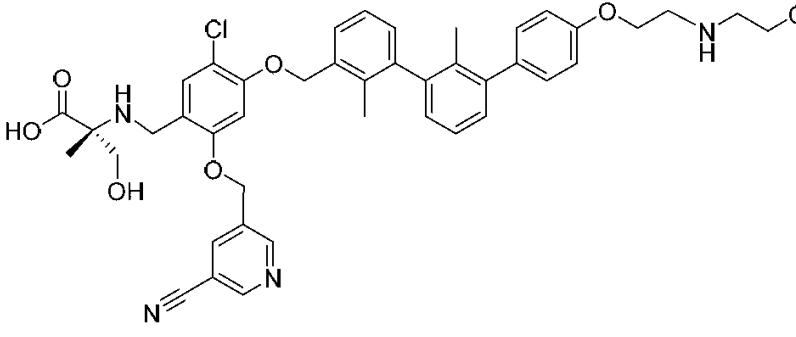
20

30

40

50

【表 1 1 3】

実施例 番号	式
508	
509	
510	
511	

10

20

30

40

50

【表 1 1 4】

実施例 番号	式
512	
513	
514	
515	

【表 1 1 5】

実施例 番号	式
516	
517	
518	
519	

10

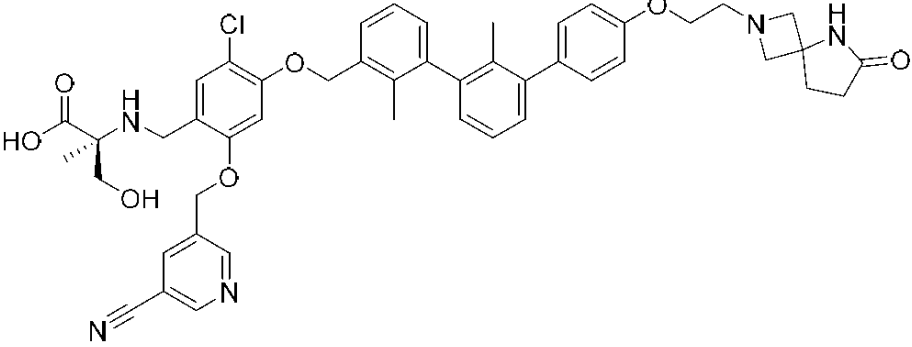
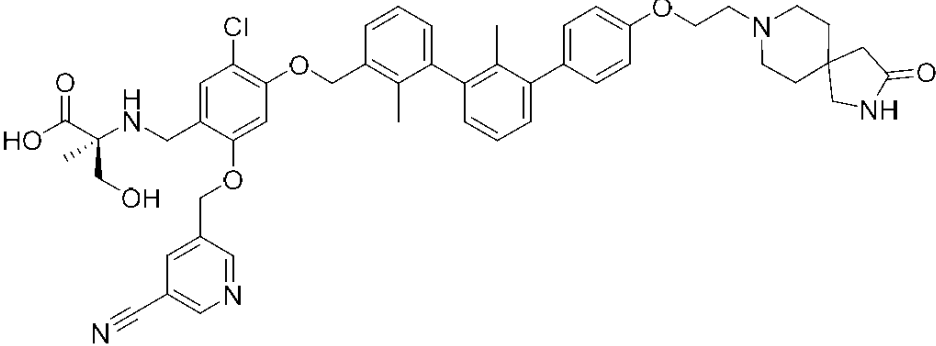
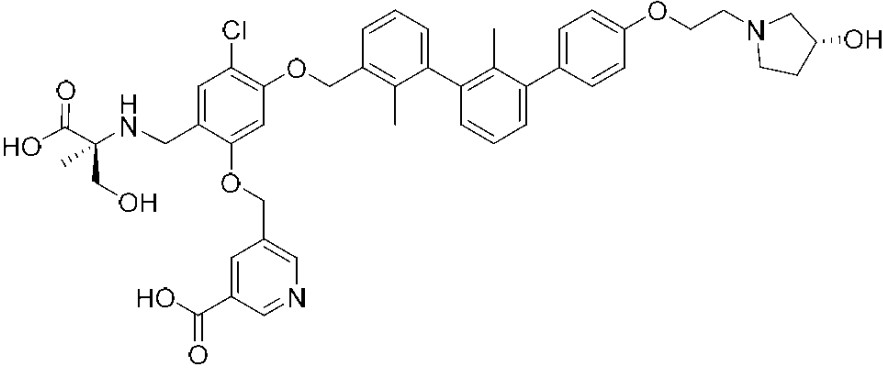
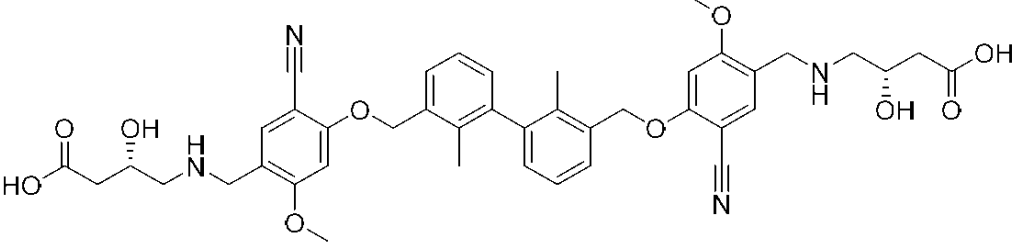
20

30

40

50

【表 1 1 6】

実施例 番号	式
520	
521	
522	
523	

10

20

30

40

50

【表 1 1 7】

実施例 番号	式
540	
541	
542	
543	

10

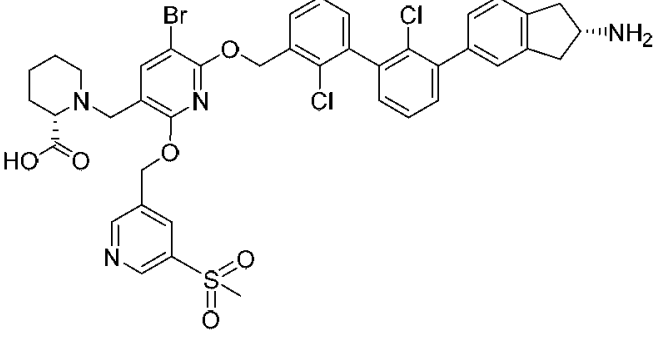
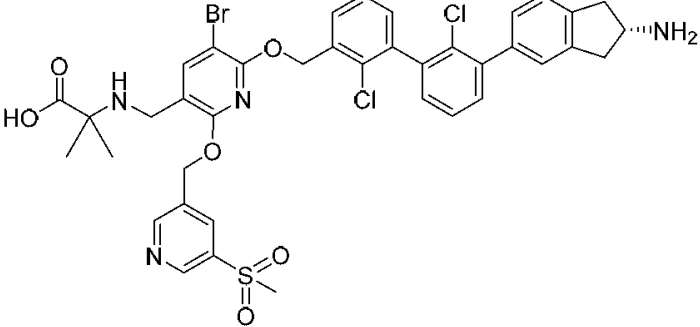
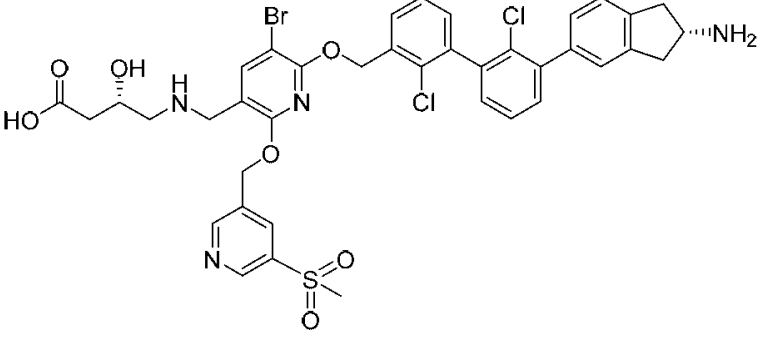
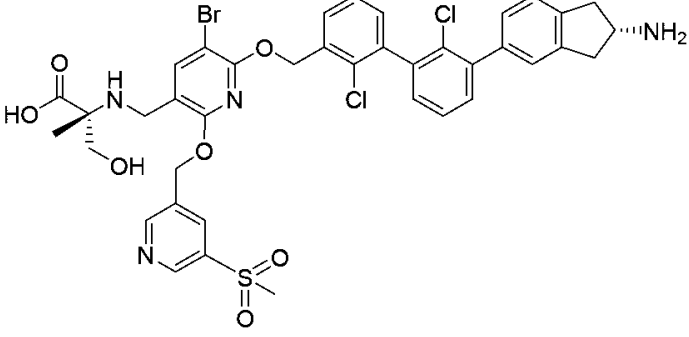
20

30

40

50

【表 1 1 8】

実施例 番号	式
544	
545	
546	
547	

10

20

30

40

50

【表 1 1 9】

実施例 番号	式
548	
549	
550	
551	
552	

10

20

30

40

50

【表 120】

实施例 番号	式
553	
554	
555	
556	

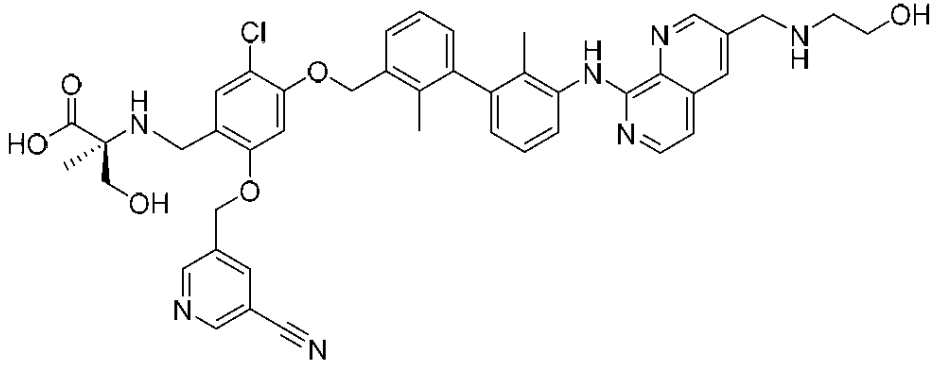
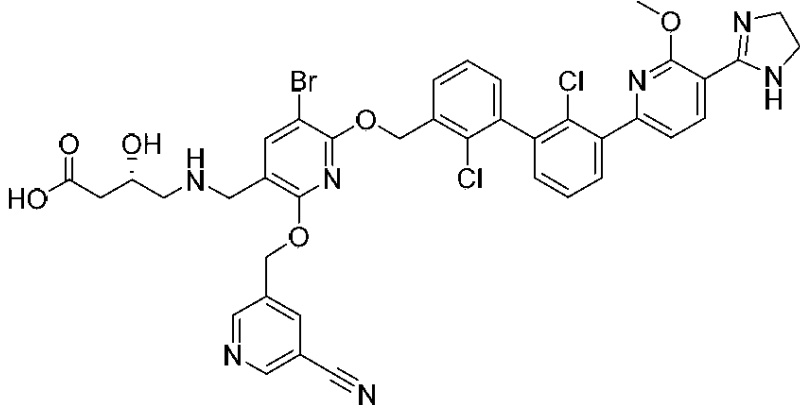
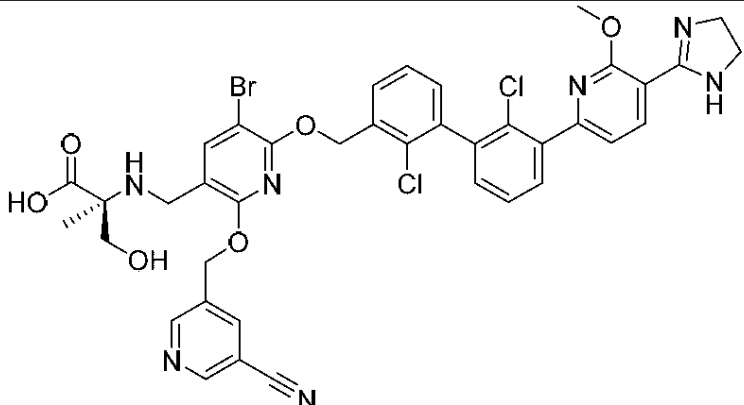
10

20

30

40

【表 1 2 1】

実施例 番号	式
557	
558	
559	

10

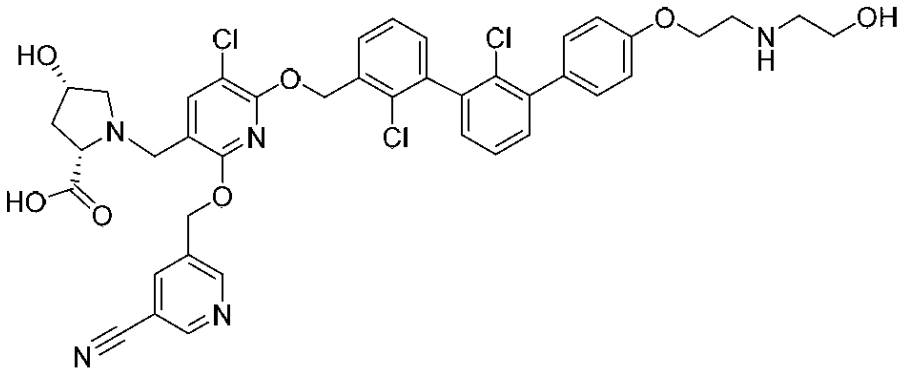
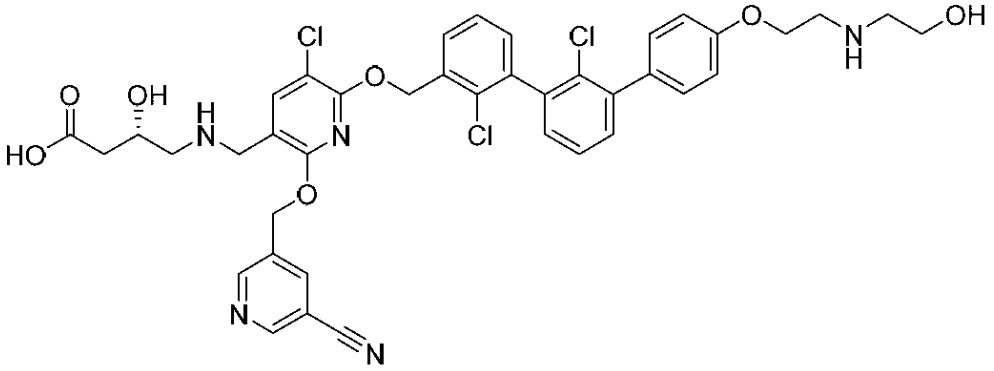
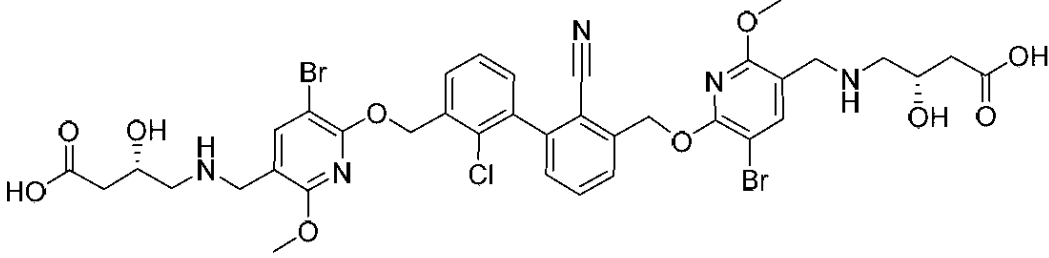
20

30

40

50

【表 1 2 2】

実施例 番号	式
560	
561	
562	

10

20

30

40

50

【表 1 2 3】

实施例 番号	式
563	
564	
565	

40

【表 1 2 4】

実施例 番号	式
566	 <chem>Clc1nc(Cc2cc(C#N)cc(C#N)c2)c(OCC(=O)O)nc1Oc1ccc(Cl)c(c1)Oc2ccc(cc2)CN3CCCC3=O</chem>
567	 <chem>Clc1nc(Cc2cc(C#N)cc(C#N)c2)c(OCC(=O)O)nc1Oc1ccc(Cl)c(c1)Oc2ccc(cc2)CN3CCCC3=O</chem>
568	 <chem>COc1nc(Cc2cc(C#N)cc(C#N)c2)c(OCC(=O)O)nc1Oc1ccc(Cl)c(c1)Oc2ccc(cc2)CN3CCCC3=O</chem>

10

20

30

40

50

【表 1 2 5】

実施例 番号	式
569	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(OC2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3N3C=CC(=CC=C3)C#N)C(=C(C=C1)N[C@@H](C[C@@H](O)C(=O)O)C[C@@H](O)C(=O)O)C</chem>
570	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(OC2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3N3C=CC(=CC=C3)C#N)C(=C(C=C1)N[C@@H](C[C@@H](O)C(=O)O)C[C@@H](O)C(=O)O)C</chem>
571	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(OC2=CC=C(C=C2)C3=CC=CC=C3N3C=CC(=CC=C3)C#N)C(=C(C=C1)N[C@@H](C[C@@H](O)C(=O)O)C[C@@H](O)C(=O)O)C</chem>

10

20

30

40

50

【表 1 2 6】

実施例 番号	式
572	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(OC2=CC=C(C=C2)C(OC3=CC=C(C=C3)C(OC4=CC=C(C=C4)C(=C5C=CC(=C5)C#N)CO)C6=CC(=C(C=C6)C(=C7C=CC(=C7)C#N)C)C(=C8C=CC(=C8)C#N)C)C(=C9C=CC(=C9)C#N)C)C(=O)N[C@H]1CCNC(=O)CC1</chem>
573	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(OC2=CC=C(C=C2)C(OC3=CC=C(C=C3)C(OC4=CC=C(C=C4)C(=C5C=CC(=C5)C#N)CO)C6=CC(=C(C=C6)C(=C7C=CC(=C7)C#N)C)C(=C8C=CC(=C8)C#N)C)C(=C9C=CC(=C9)C#N)C)C(=O)N[C@H]1CCNC(=O)CC1</chem>
574	 <chem>CC1=CC=C(C=C1)C(OC2=CC=C(C=C2)C(OC3=CC=C(C=C3)C(OC4=CC=C(C=C4)C(=C5C=CC(=C5)C#N)CO)C6=CC(=C(C=C6)C(=C7C=CC(=C7)C#N)C)C(=C8C=CC(=C8)C#N)C)C(=C9C=CC(=C9)C#N)C)C(=O)N[C@H]1CCNC(=O)CC1</chem>

10

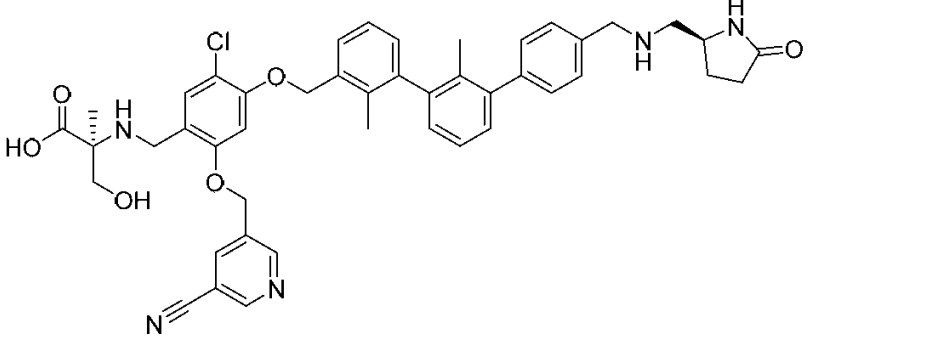
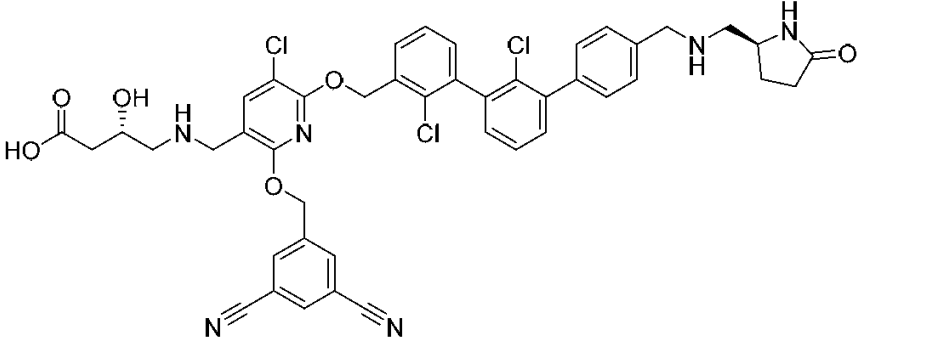
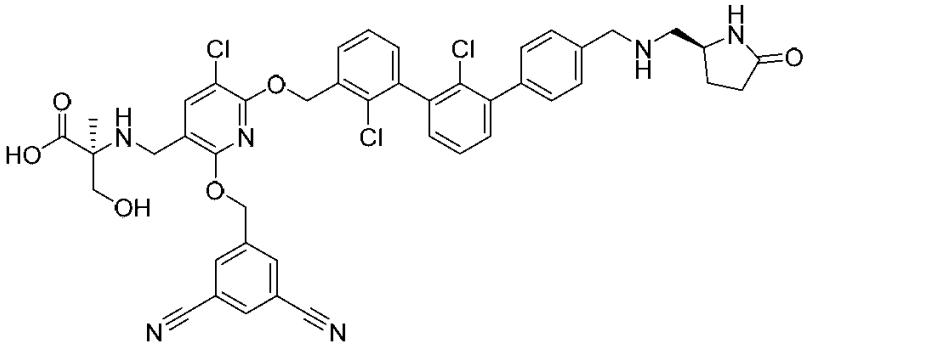
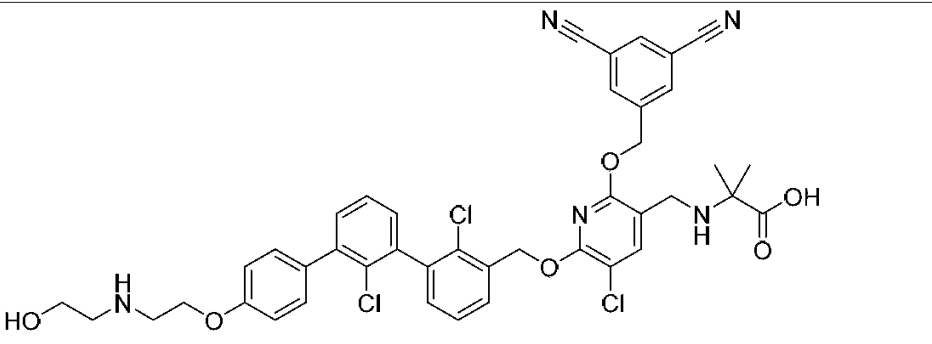
20

30

40

50

【表 1 2 7】

実施例 番号	式
575	
576	
577	
578	

10

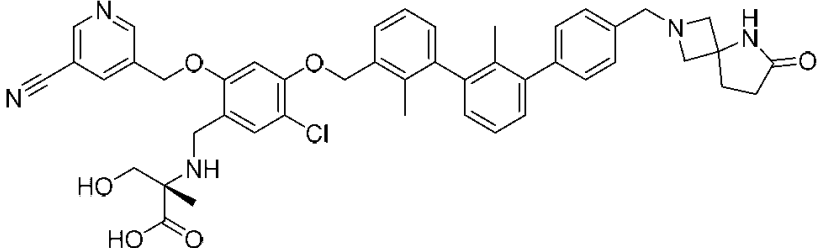
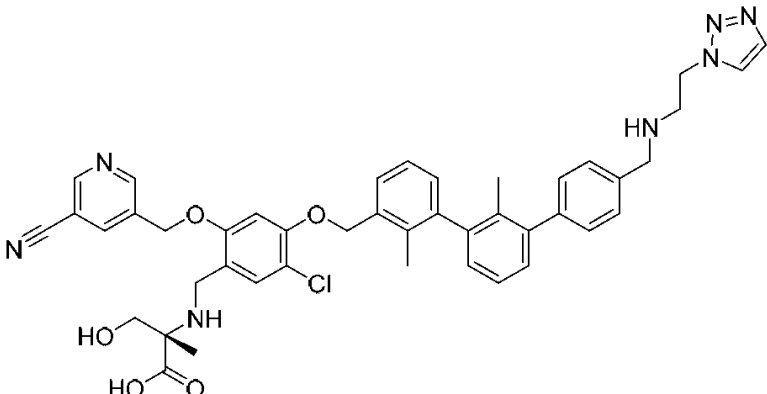
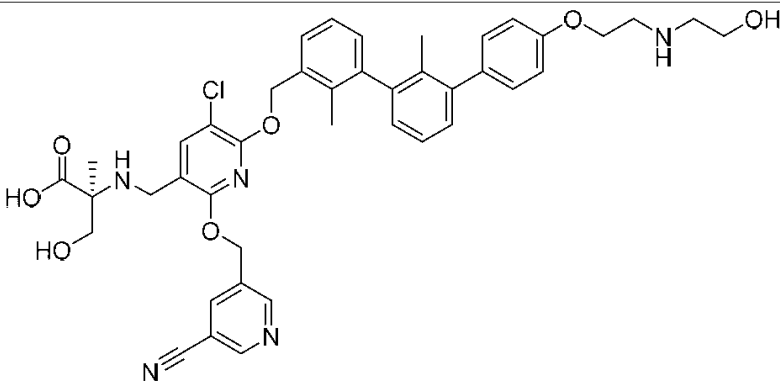
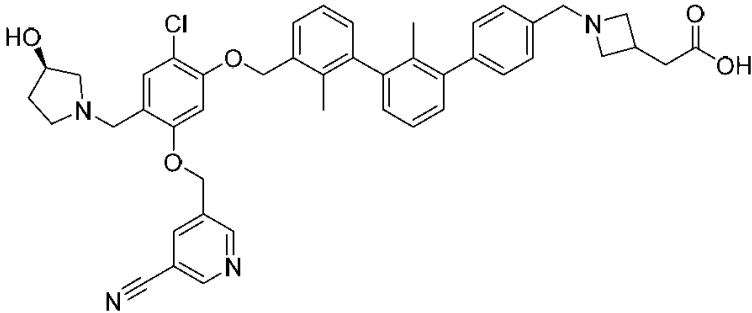
20

30

40

50

【表 1 2 8】

実施例 番号	式
579	
580	
581	
582	

10

20

30

40

50

【表 1 2 9】

实施例 番号	式
583	
584	
585	

【表 1 3 0】

実施例 番号	式
586	
587	
588	
589	

10

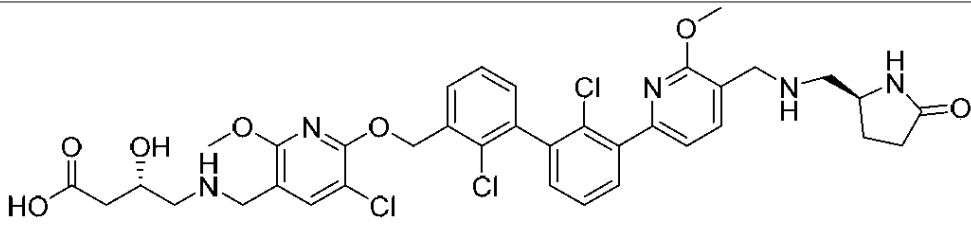
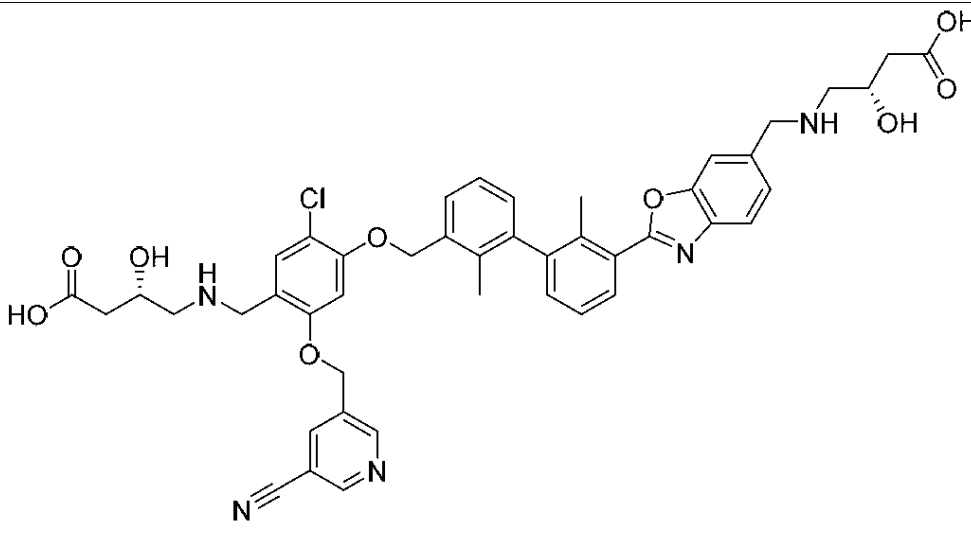
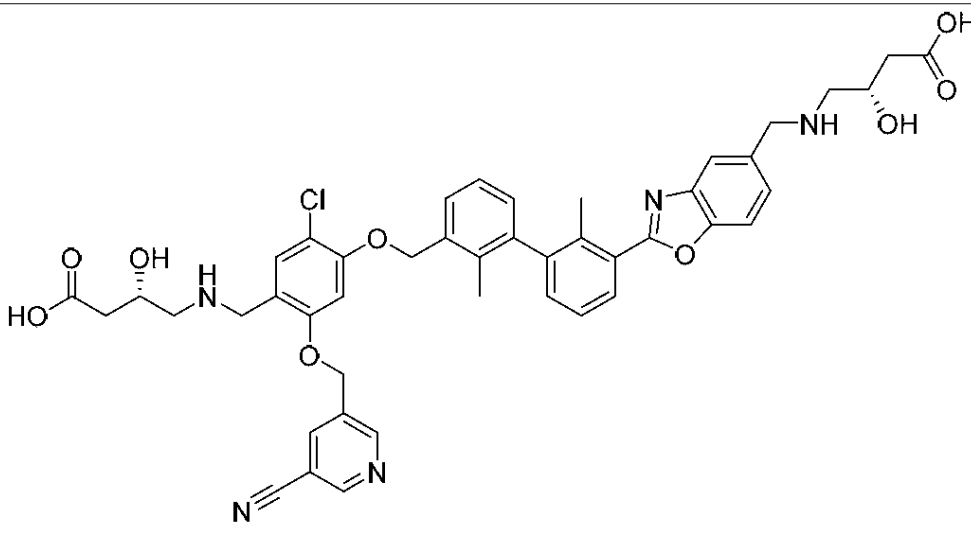
20

30

40

50

【表 1 3 1】

実施例 番号	式
590	
592	
593	

10

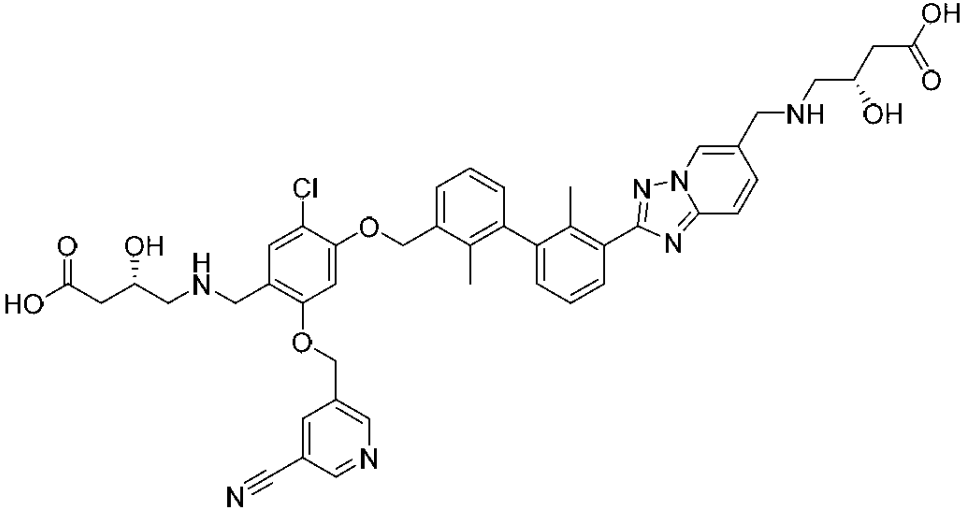
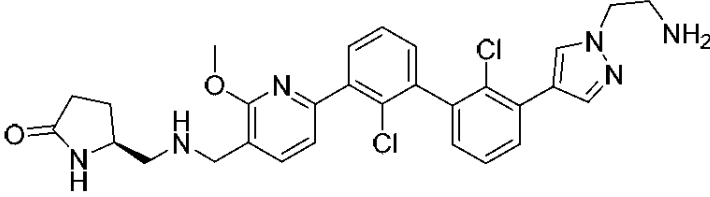
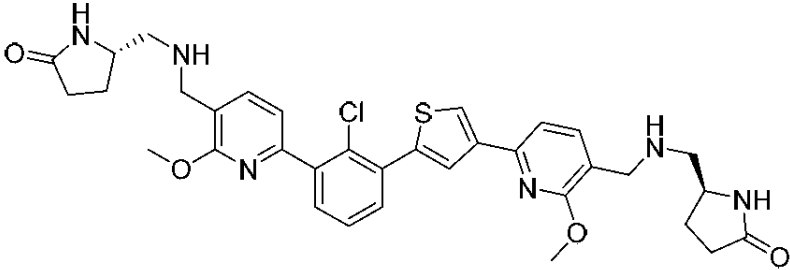
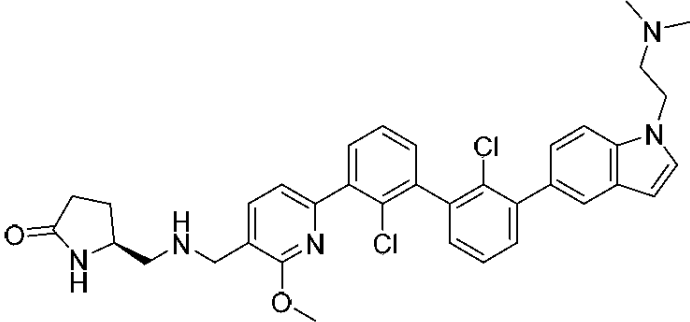
20

30

40

50

【表 1 3 2】

実施例 番号	式
595	
596	
597	
598	

10

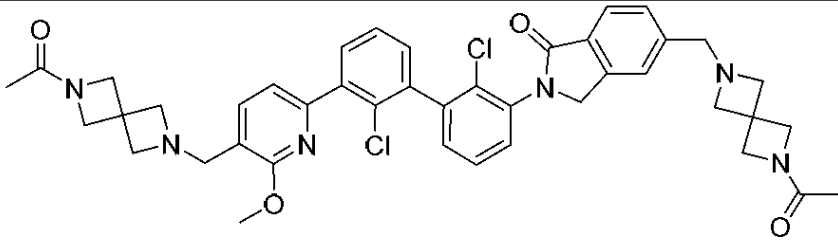
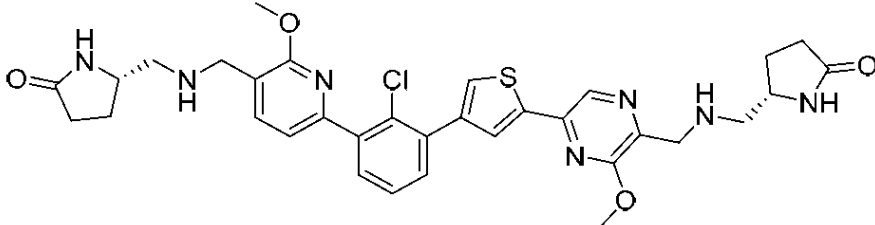
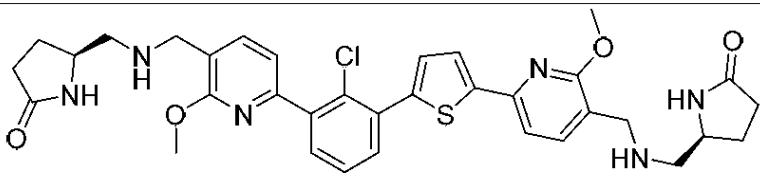
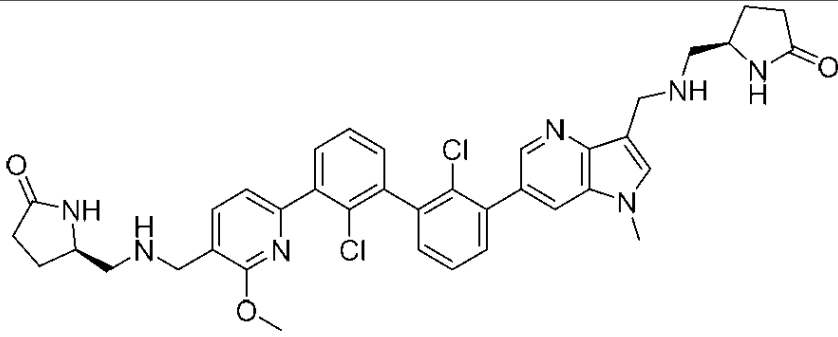
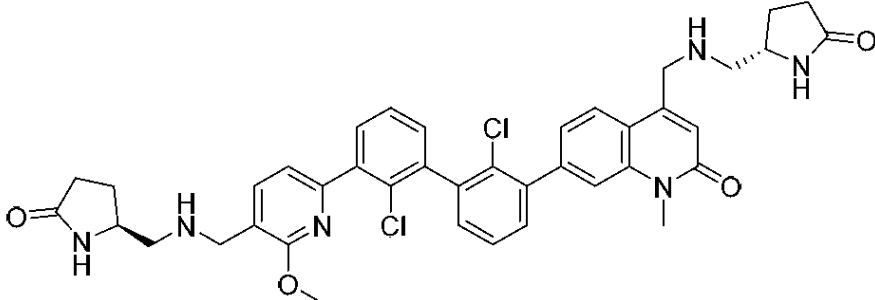
20

30

40

50

【表 1 3 3】

実施例 番号	式
599	
600	
601	
602	
603	

10

20

30

40

50

【表 1 3 4】

実施例 番号	式
604	
605	
606	
607	
608	

10

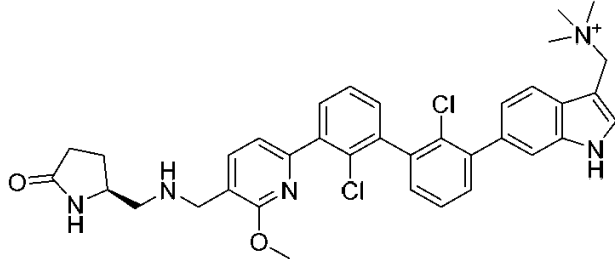
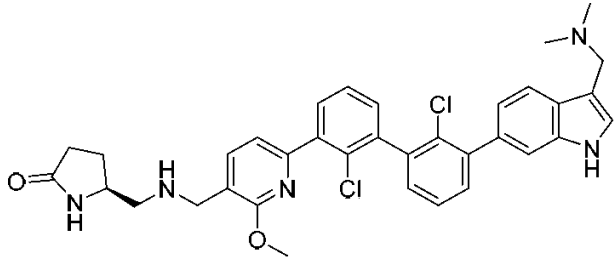
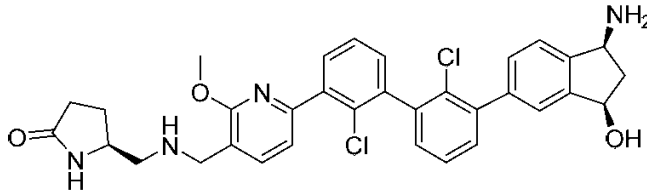
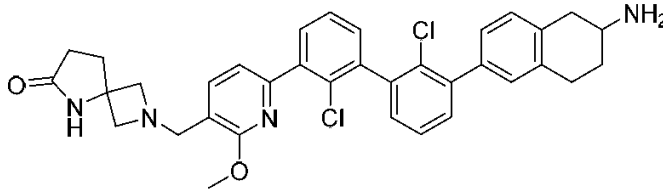
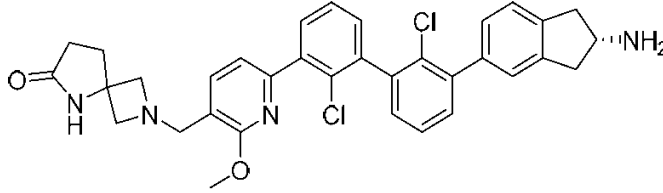
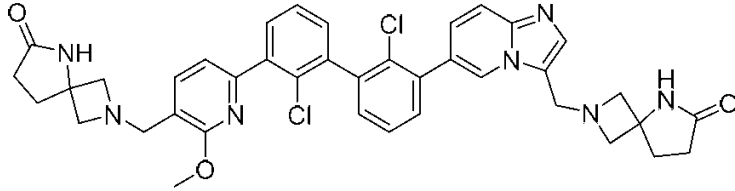
20

30

40

50

【表 1 3 5】

実施例 番号	式
609	
610	
611	
612	
613	
614	

10

20

30

40

50

【表 1 3 6】

実施例 番号	式
615	
616	
617	
618	
619	
620	

10

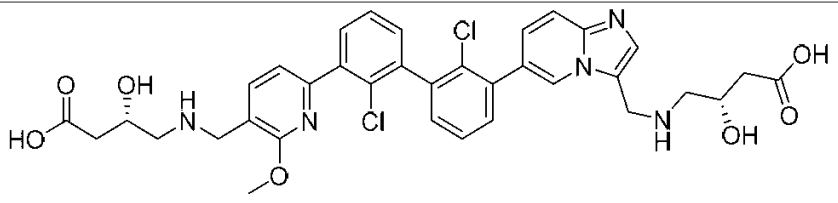
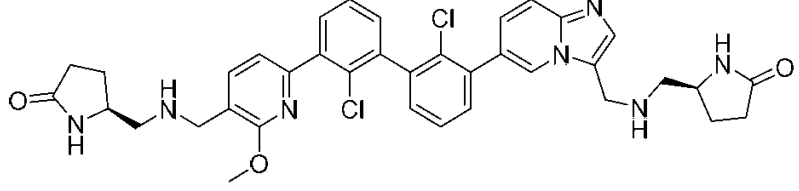
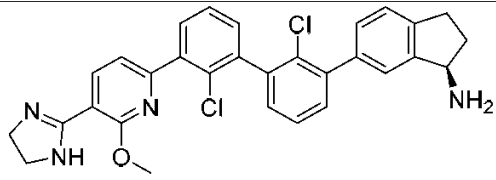
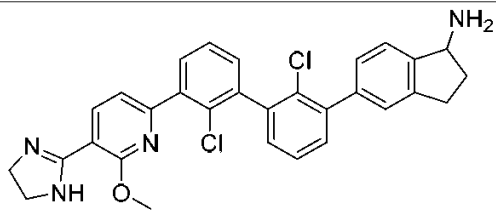
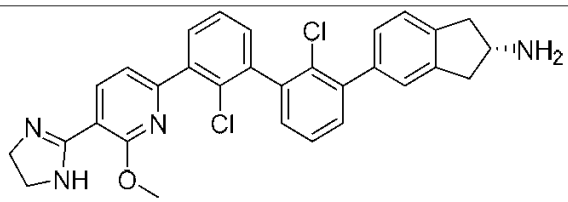
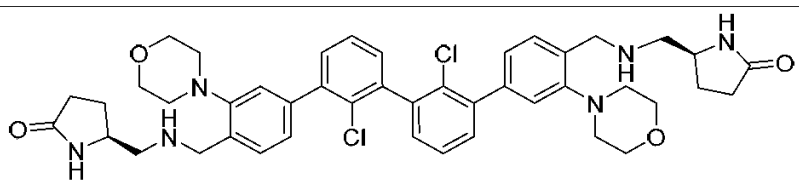
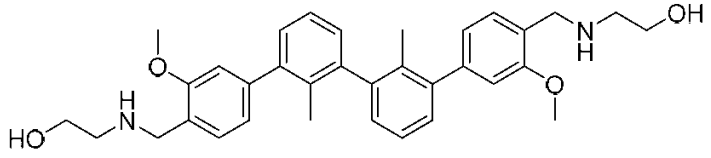
20

30

40

50

【表 1 3 7】

実施例 番号	式
621	
622	
623	
624	
625	
626	
627	

10

20

30

40

50

【表 1 3 8】

実施例 番号	式
629	
630	
631	
632	
633	

10

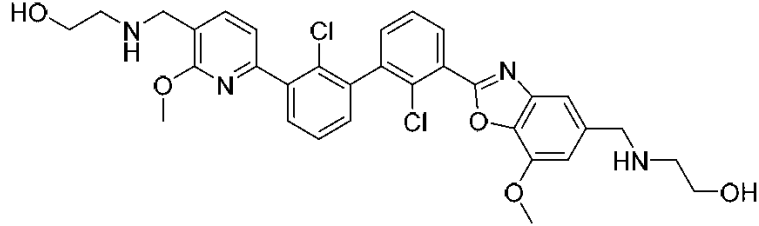
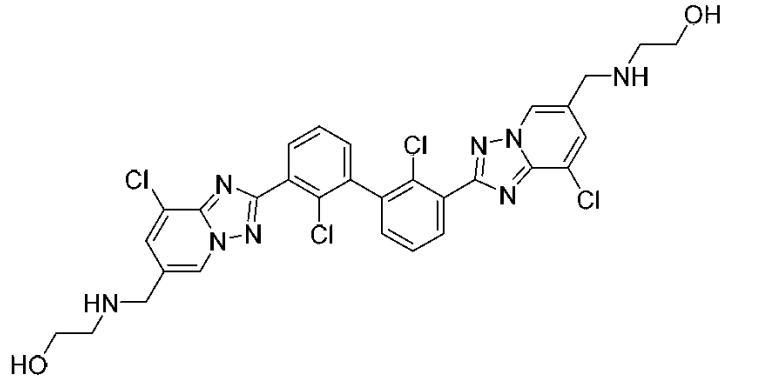
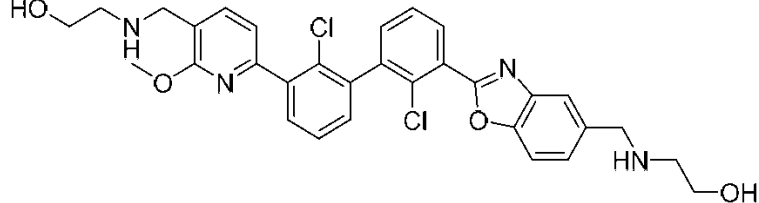
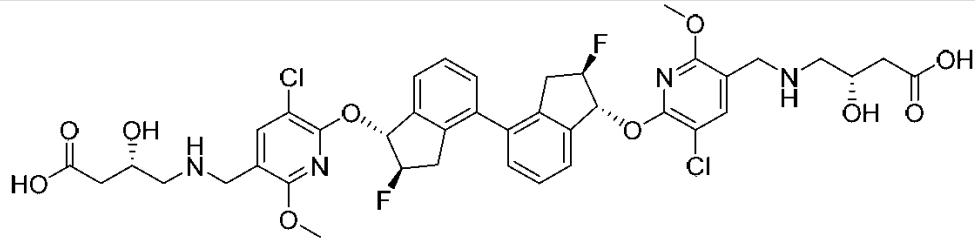
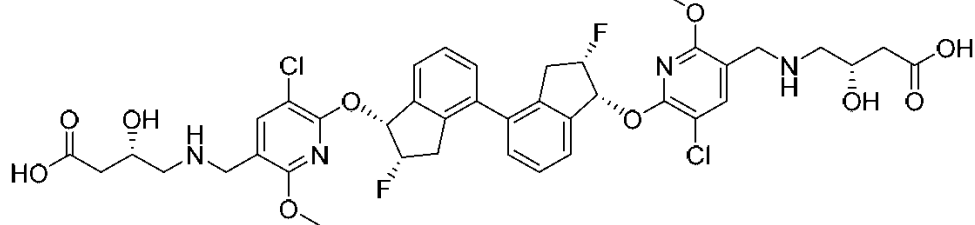
20

30

40

50

【表 1 3 9】

実施例 番号	式
634	
635	
636	
639	
640	

10

20

30

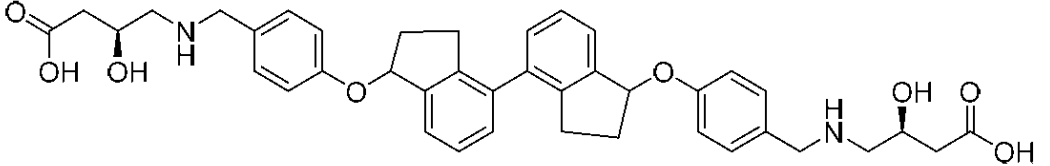
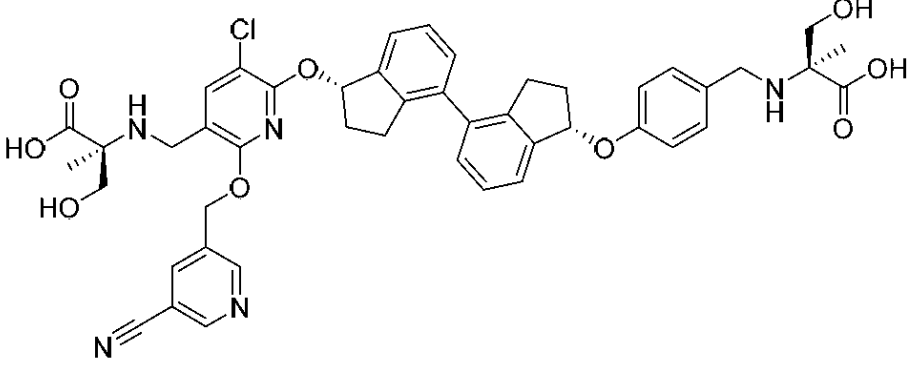
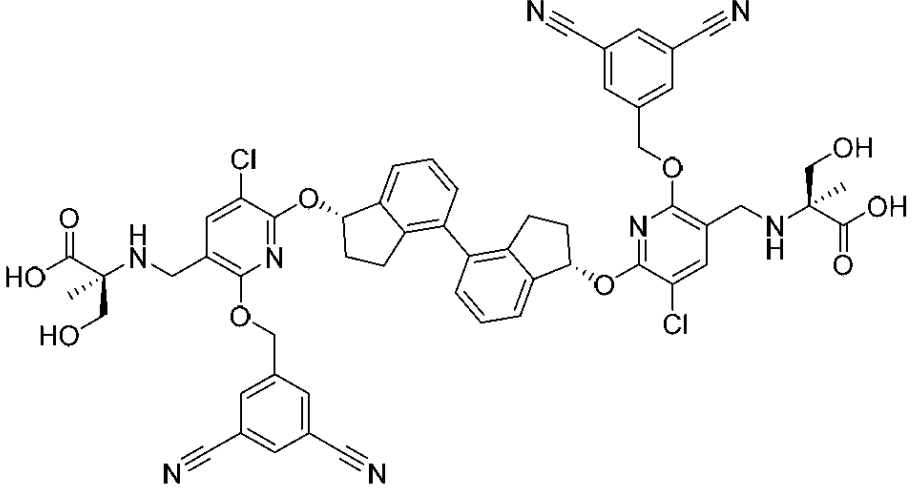
40

50

【表 140】

实施例 番号	式
673	
678	
679	

【表 1 4 1】

実施例 番号	式
681	
685	
686	

10

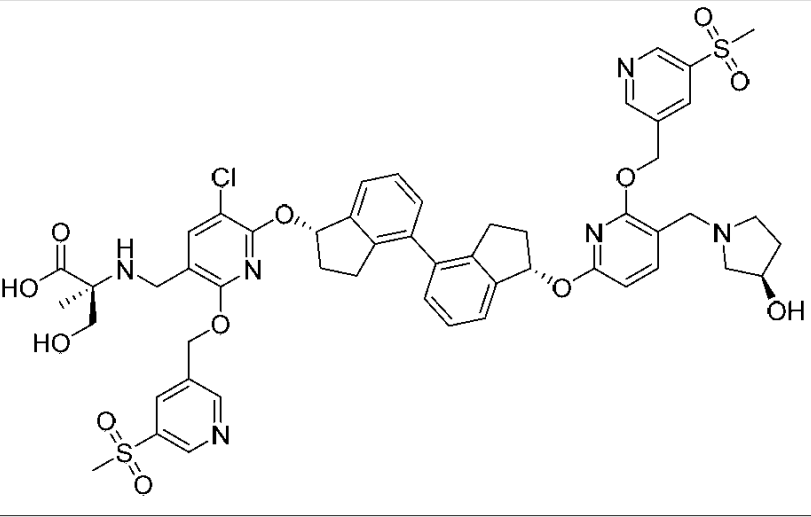
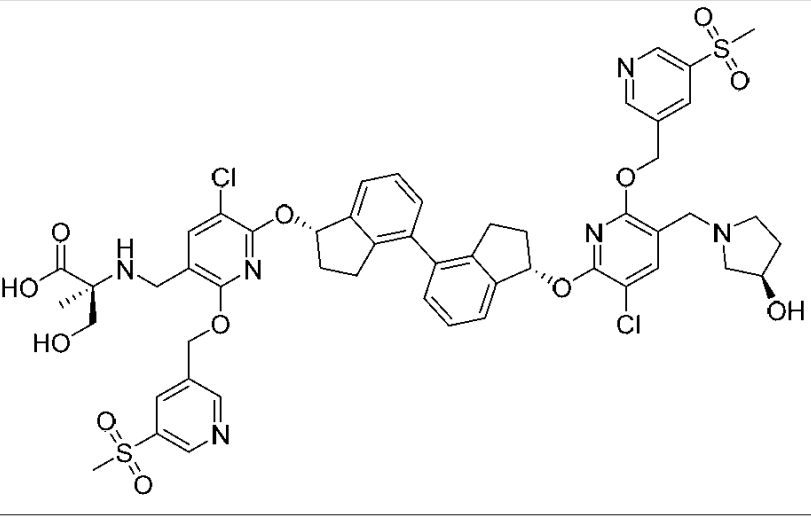
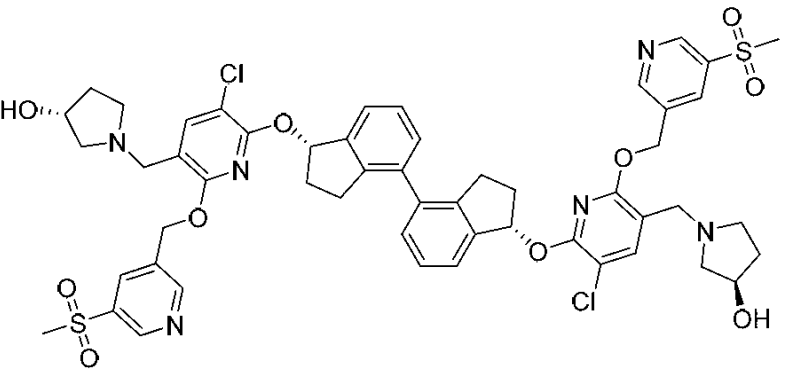
20

30

40

50

【表 1 4 2】

実施例 番号	式
687	
688	
689	

10

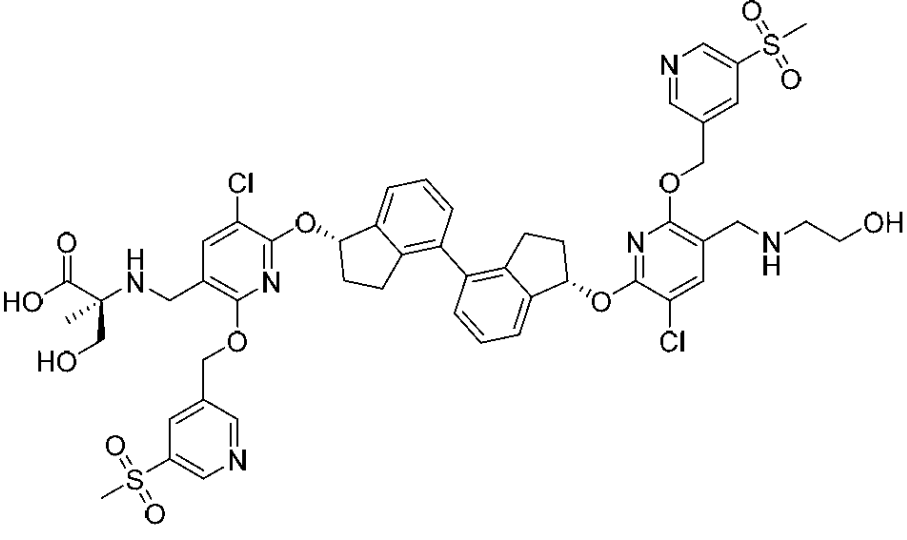
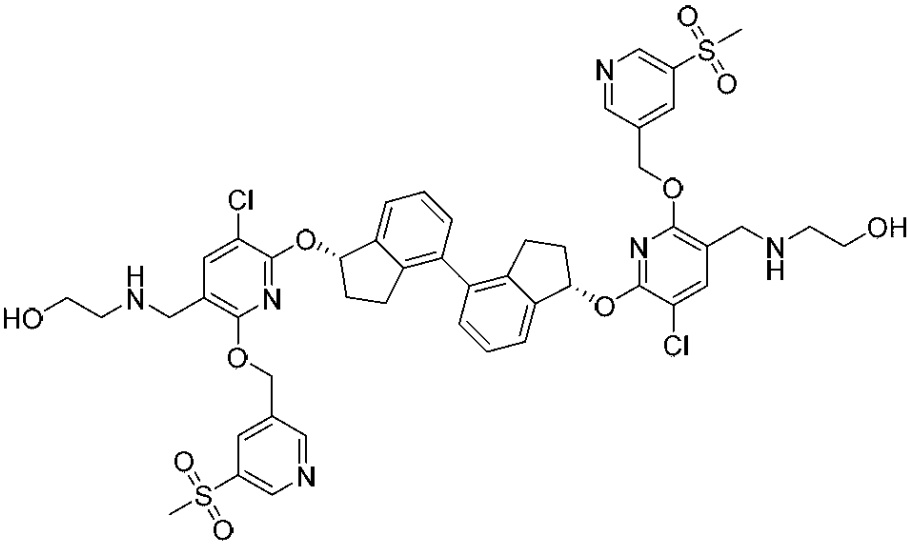
20

30

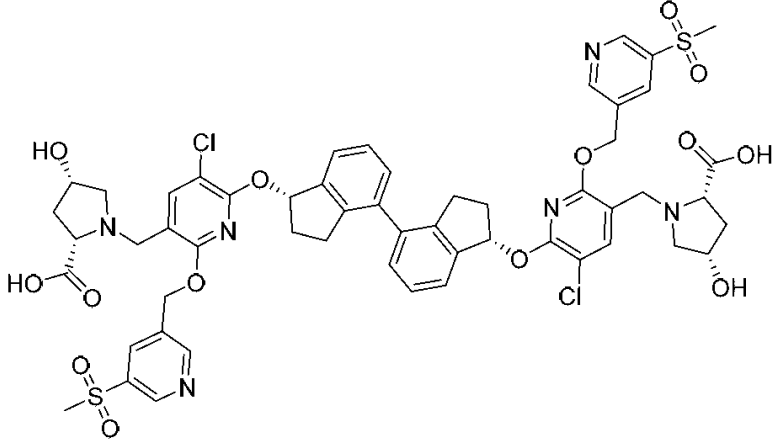
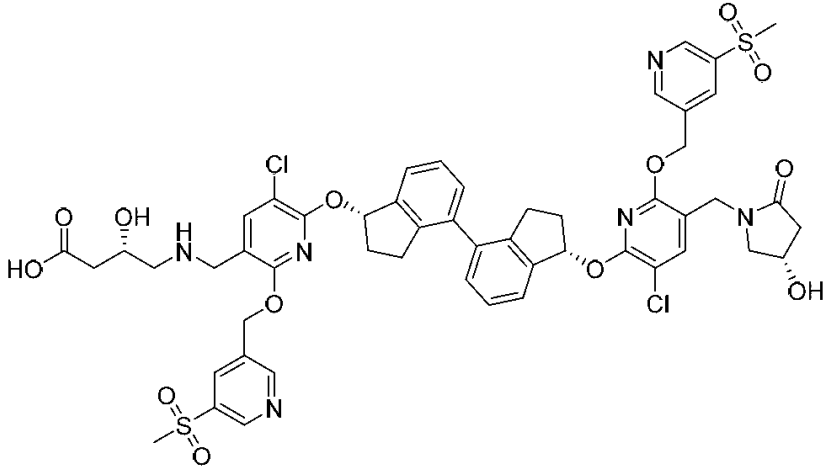
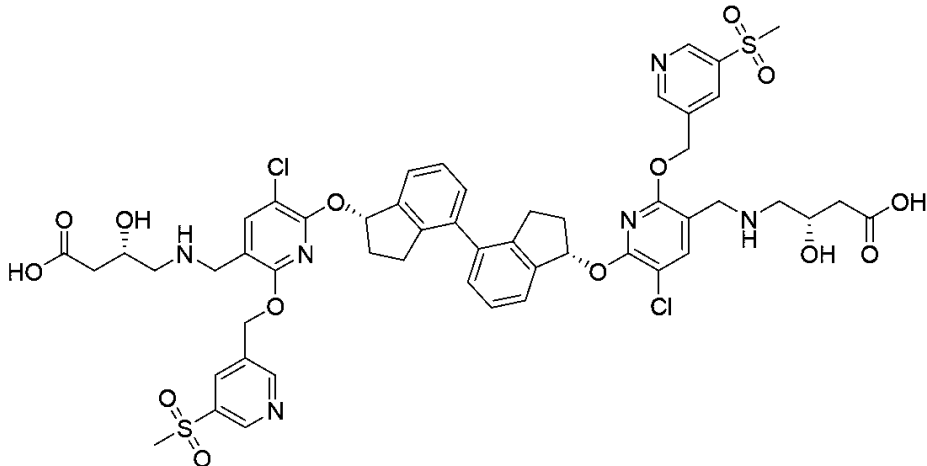
40

50

【表 1 4 3】

実施例 番号	式
690	 Chemical structure of compound 690: A complex molecule featuring a central fluorene core. The fluorene is substituted at the 9-position with a 2-chloro-6-((4-methylsulfonylphenyl)methoxy)methyl-4-((2S,3S)-2-hydroxy-3-((2S,3S)-2-hydroxy-3-oxopropylamino)propanoic acid)pyrimidin-5-yl ether. The fluorene is also substituted at the 2-position with a 2-chloro-6-((4-methylsulfonylphenyl)methoxy)methyl-4-((2S,3S)-2-hydroxy-3-((2S,3S)-2-hydroxy-3-oxopropylamino)propanoic acid)pyrimidin-5-yl ether.
691	 Chemical structure of compound 691: A complex molecule featuring a central fluorene core. The fluorene is substituted at the 9-position with a 2-chloro-6-((4-methylsulfonylphenyl)methoxy)methyl-4-((2S,3S)-2-hydroxy-3-((2S,3S)-2-hydroxy-3-oxopropylamino)propanoic acid)pyrimidin-5-yl ether. The fluorene is also substituted at the 2-position with a 2-chloro-6-((4-methylsulfonylphenyl)methoxy)methyl-4-((2S,3S)-2-hydroxy-3-((2S,3S)-2-hydroxy-3-oxopropylamino)propanoic acid)pyrimidin-5-yl ether.

【表 1 4 4】

実施例 番号	式
692	
693	
694	

10

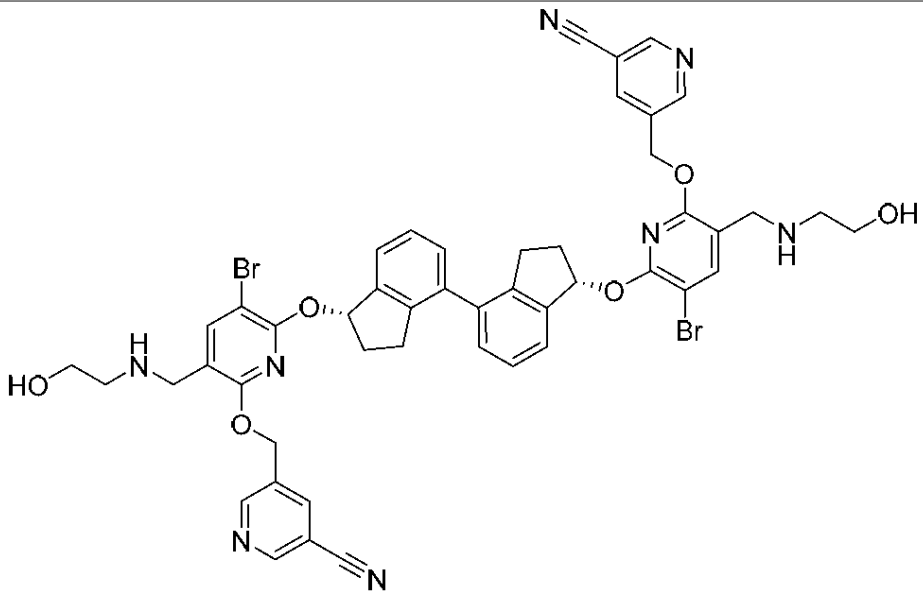
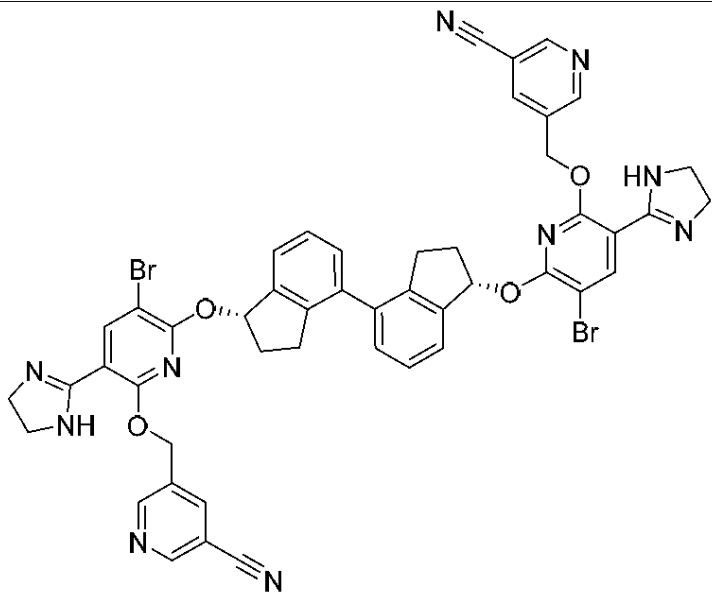
20

30

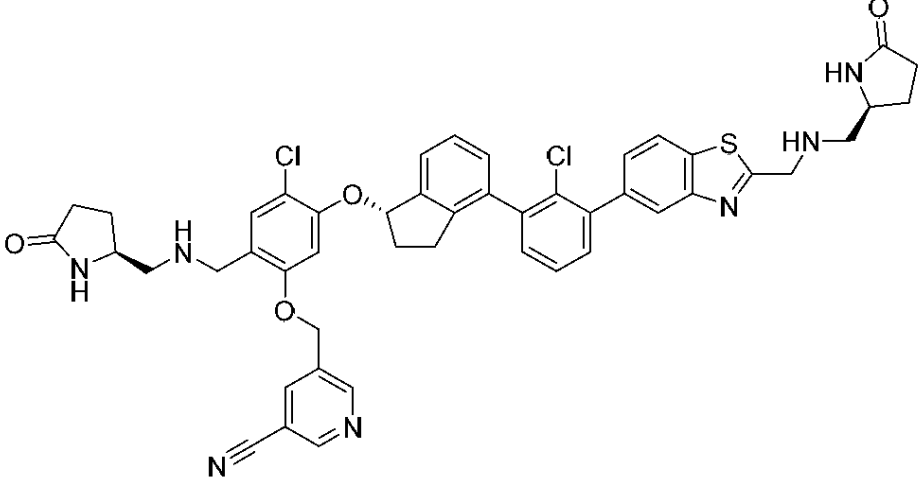
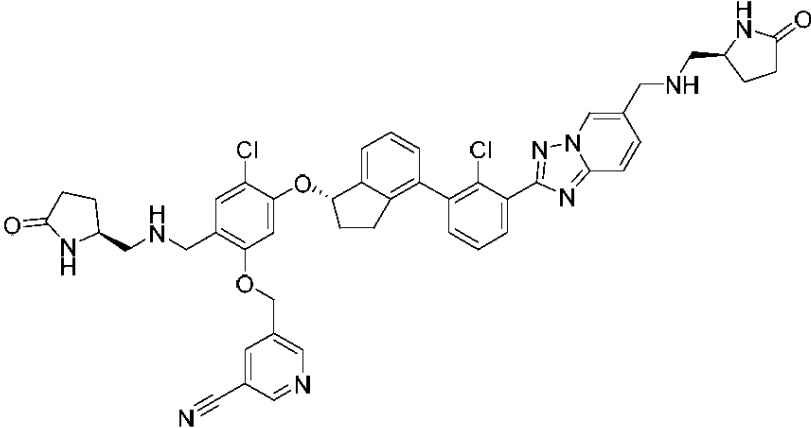
40

50

【表 1 4 5】

実施例 番号	式
751	 Chemical structure of compound 751: A central biphenyl system with two cyclopentyl rings at the 2 and 2' positions. The left cyclopentyl ring is connected via an ether linkage to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring has a bromine atom at the 6-position, a 2-cyano-5-pyridylmethoxy group at the 4-position, and a 2-hydroxyethylamino group at the 5-position. The right cyclopentyl ring is connected via an ether linkage to another pyrimidine ring. This pyrimidine ring has a bromine atom at the 6-position, a 2-cyano-5-pyridylmethoxy group at the 4-position, and a 2-hydroxyethylamino group at the 5-position.
752	 Chemical structure of compound 752: A central biphenyl system with two cyclopentyl rings at the 2 and 2' positions. The left cyclopentyl ring is connected via an ether linkage to a pyrimidine ring. The pyrimidine ring has a bromine atom at the 6-position, a 2-cyano-5-pyridylmethoxy group at the 4-position, and a 2-imidazolidinylmethyl group at the 5-position. The right cyclopentyl ring is connected via an ether linkage to another pyrimidine ring. This pyrimidine ring has a bromine atom at the 6-position, a 2-cyano-5-pyridylmethoxy group at the 4-position, and a 2-imidazolidinylmethyl group at the 5-position.

【表 1 4 6】

実施例 番号	式
801	 および
802	

からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物もしくは互変異性体。

【請求項 2】

P D - 1、P D - L 1 および／または該 P D - 1 / P D - L 1 の相互作用を阻害するための、請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体を含む組成物であって、それを必要とする患者に該組成物が投与されることを特徴とする、組成物。

【請求項 3】

請求項 1 に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体、および少なくとも 1 つの薬学的に許容され得る賦形剤を含む、薬学的組成物。

【請求項 4】

リツキサシ、ドキシソルビシン、ゲムシタビン、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブおよびイピリムマブから選択される少なくとも 1 つのさらなる抗がん剤ならびに少なくとも 1 つの薬学的に許容され得る賦形剤をさらに含む、請求項 3 に記載の薬学的組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の引用

本願は、米国特許法第 1 1 9 条第 (e) 項の下で、米国仮出願第 6 2 / 4 8 8 , 0 1 7

号（2017年4月20日出願）、および米国仮出願第62/507,678号（2017年5月17日出願）の利益を主張する。これらの米国仮出願は、それらの全体が参照により本明細書中に援用される。

【0002】

分野

本開示は、概して、PD-1、PD-L1またはPD-1/PD-L1相互作用の阻害剤として有用な化合物に関する。化合物、そのような化合物を含む組成物およびそれらの使用方法が、本明細書中に提供される。

【背景技術】

【0003】

背景

プログラム死-1（CD279）は、T細胞上のレセプターであり、そのリガンドであるプログラム死-リガンド1（PD-L1、CD274、B7-H1）またはPD-L2（CD273、B7-DC）のいずれかに結合すると、このT細胞レセプターからの活性化シグナルを抑制することが示されている。PD-1を発現しているT細胞が、そのリガンドを発現している細胞と接触すると、増殖、サイトカイン分泌および細胞傷害性をはじめとする抗原性の刺激に応答する機能活性が低下する。PD-1/PD-リガンドの相互作用は、感染症もしくは腫瘍の消散中または自己寛容の発生中の免疫応答をダウンレギュレートする。慢性的な抗原刺激（例えば、腫瘍疾患または慢性感染症において生じるもの）は、高レベルのPD-1を発現し、慢性抗原に対する活性に関して正常に機能しないT細胞をもたらす。これは、「T細胞の疲弊」と呼ばれる。B細胞も、PD-1/PD-リガンドの抑制および「疲弊」を示す。

【0004】

PD-L1に対する抗体を用いたPD-1/PD-L1ライゲーションの遮断は、T細胞の活性化を回復させ、増強すると多くの系において示されている。進行がんを有する患者は、PD-L1に対するモノクローナル抗体による治療の恩恵を受ける。腫瘍および慢性感染症の前臨床動物モデルは、モノクローナル抗体によるPD-1/PD-L1経路の遮断が、免疫応答を高めることができ、腫瘍拒絶または感染制御をもたらすことができることを示した。PD-1/PD-L1遮断による抗腫瘍免疫療法は、組織学的に異なるいくつかの腫瘍に対する治療的な免疫応答を増強し得る。

【0005】

PD-1/PD-L1相互作用の妨害は、慢性感染系においてもT細胞の活性の増大を示した。マウスの慢性リンパ球性脈絡髄膜炎ウイルス感染症も、PD-L1の遮断によって、ウイルスクリアランスの改善および免疫の回復を示す。HIV-1に感染したヒト化マウスは、ウイルス血症に対する防御の増大およびCD4+T細胞のウイルス枯渇を示す。PD-L1に対するモノクローナル抗体によるPD-1/PD-L1の遮断は、HIV患者、HCV患者またはHBV由来のT細胞に対する抗原特異的機能をインビトロにおいて回復させ得る。

【0006】

したがって、PD-1、PD-L1および／またはPD-1/PD-L1相互作用を遮断する作用物質が望まれる。PD-1、PD-L1および／またはPD-1/PD-L1相互作用を遮断または阻害する小分子作用物質が、特に望まれる。出願人は、PD-1、PD-L1の阻害剤またはPD-1とPD-L1との相互作用の阻害剤としての活性を有するがゆえにがんを有する患者の処置に有用であり得る小分子化合物を発見した。

得る

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0007】

要旨

本開示は、式（I）の化合物：

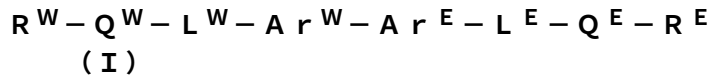
10

20

30

40

50



(式中、

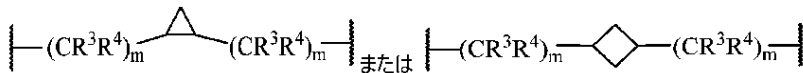
Ar^E および Ar^W は、各々独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基の各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロおよびシアノから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、

【化1】



であり、式中、

各 m は、独立して、0、1、2、3または4であり；

Q^E および Q^W は、各々独立して、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

ここで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、オキソ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

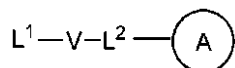
ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されてN-オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

ここで、

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$

、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化2】



であり、式中、

L^1 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

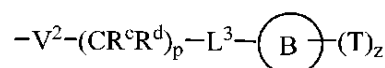
環 A は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $N^+R^1R^2R^3$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ 、 $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uNR^c(CH_2)_uP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ ； $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$ または

【化3】



であり、

式中、 V^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $SO_2NR^1R^2$ または NR^aSO_2 であり；

L^3 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $SO_2NR^1R^2$ または NR^aSO_2 であり；

環 B は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

T は、独立して、 H 、 OR^a 、 $(CH_2)_qNR^1R^2$ 、 $(CH_2)_qNR^aC(O)R$

e 、 $(CH_2)_q OR^a$ または $(CH_2)_q C(O)R^e$ であり；

p は、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

q は、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

u は、0、1、2、3または4であり；

z は、0、1、2または3であり；

ここで、 R^E または R^W のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 NR^aR^b 、ハロ、シアノ、オキソ、 OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C_{1-6}$ アルキルOH、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；
但し、 V^2 、 L^3 、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R^1 は、独立して、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)OR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ および $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $C(O)NR^aSO_2R^b$ および $-NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^a$

10

20

30

40

50

R^b および C_{1-6} アルキル $SO_2NR^aR^b$ から独立して選択される 1～3 つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R^3 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ または $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ であり；

R^4 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ または $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ であり；

R^a は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^b は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

または R^a と R^b とが合わさって、C、N、O または S である 3～8 個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、 $-OR^f$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^f 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f 、 $-SO_2NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ 、 $-C(O)NR^fSO_2R^g$ および $-NR^fC(O)R^g$ から独立して選択される 1～4 つの基で必要に応じて置換され；

R^c は、独立して、H、OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^d は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^e は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OC_{3-8}$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-NH SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ から選択され；

R^f は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^g は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$

10

20

30

40

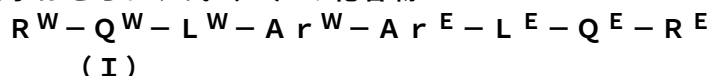
50

6 アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体を提供する。

【0008】

本開示はさらに、式 (I) の化合物：



(式中、

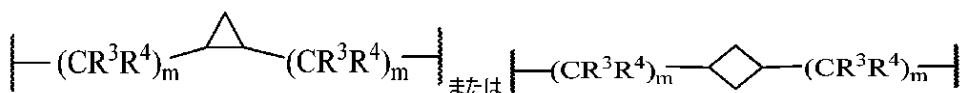
Ar^E および Ar^W は、各々独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される 1~4 つの基で必要に応じて置換され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基の各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロおよびシアノから独立して選択される 1~4 つの基で必要に応じて置換され；

L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、

【化 4】



であり、式中、

各 m は、独立して、1、2、3 または 4 であるが；

但し、 Ar^E および Ar^W の一方が、必要に応じて置換されるフェニルであり、他方が、必要に応じて置換されるフェニルまたは必要に応じて置換される 2, 3-ジヒドロベンゾ

[b] [1, 4] ジオキシンであり、 L^E および L^W の一方が、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CHCH-$ および $-C(O)N-$ であるとき、 L^E および L^W の他方は、結合、 $-O-$ 、または式 $Ar-CH_2O-Q$ の $-CH_2O-$ であり；

Q^E および Q^W は、各々独立して、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

ここで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、オキソ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルおよび R^N から独立して選択される 1~4 つの基で必要に応じて置換され；

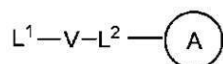
ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$

アルキルCN、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_3-8$ シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、

R^N は、独立して、 $-C_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_1-6$ アルキル OC_1-6 アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_1-6$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_1-6$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_1-6$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_1-6$ アルキル OR^a または

【化5】



であり、式中、

L^1 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

Vは、独立して、結合、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニルおよび C_2-6 アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_3-8$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であるが；

但し、 L^1 、Vおよび L^2 のうちの少なくとも1つは、結合以外であり；

環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_1-6$ アルキル、 $-C_1-6$ ハロアルキル、 $-C_2-6$ アルケニル、 $-C_2-6$ アルキニル、 $-OC_1-6$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_1-6$ アルキルCN、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_3-8 シクロアルキルおよび C_1-6 アルキル C_3-8 シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ および $-C_3-8$ シクロアルキルで置換され；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_1-6$ アルキル OC_1-6 アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_1-6$ アルキル $N^+R^1R^2R^3$ 、 $-SC_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aC_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ 、 $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uNR^c(CH_2)_uP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ ； $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$ または

10

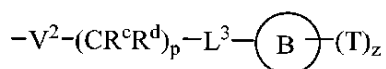
20

30

40

50

【化6】



であり、式中、

V^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $SO_2NR^1R^2$ または NR^aSO_2 であり；

L^3 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $SO_2NR^1R^2$ または NR^aSO_2 であり；

環Bは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

Tは、独立して、H、 OR^a 、 $(CH_2)_qNR^1R^2$ 、 $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ 、 $(CH_2)_qOR^a$ または $(CH_2)_qC(O)R^e$ であり；

pは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

qは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

uは、0、1、2、3または4であり；

zは、0、1、2または3であり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 NR^aR^b 、ハロ、シアノ、オキソ、 OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C_{1-6}$ アルキルO

H、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；
但し、 V^2 、 L^3 、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み、 V^2 および L^3 の各々が結合であり、pが0であるとき、(i) L^E と L^W のいずれもが結合ではないか、または(ii) 環Bは、縮合ヘテロアリールの5員環が対応する Q^E または Q^W に結合している5、6員の縮合ヘテロアリールではなく；

R^1 は、独立して、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^a$ および C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)OR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ および $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$

−₆アルキルOR^a、−C₁−₆シアノアルキル、−C₁−₆ハロアルキル、−C₃−₈シクロアルキル、−C₁−₃アルキルC₃−₈シクロアルキル、−C(O)R^a、−C₁−₆アルキルC(O)R^a、−C(O)OR^a、−C₁−₆アルキルC(O)OR^a、−NR^aR^b、−C₁−₆アルキルNR^aR^b、−C(O)NR^aR^b、−C₁−₆アルキルC(O)NR^aR^b、−SO₂R^a、−C₁−₆アルキルSO₂R^a、−SO₂NR^aR^b、−C₁−₆アルキルSO₂NR^aR^b、C(O)NR^aSO₂R^bおよび−NR^aC(O)R^bから独立して選択される1〜4つの基で必要に応じて置換されるか；

またはR¹とR²とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、−C₁−₆アルキル、−C₃−₈シクロアルキル、−C₂−₆アルケニル、−C₂−₆アルキニル、−OR^a、−C(O)OR^a、−C₁−₆シアノアルキル、−C₁−₆アルキルOR^a、−C₁−₆ハロアルキル、−C₁−₃アルキルC₃−₈シクロアルキル、−C(O)R^a、C₁−₆アルキルC(O)R^a、−C₁−₆アルキルC(O)OR^a、−NR^aR^b、−C₁−₆アルキルNR^aR^b、−C(O)NR^aR^b、−C₁−₆アルキルC(O)NR^aR^b、−SO₂R^a、−C₁−₆アルキルSO₂R^a、−SO₂NR^aR^bおよびC₁−₆アルキルSO₂NR^aR^bから独立して選択される1〜3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R³は、独立して、H、−C₁−₆アルキル、−C₂−₆アルケニル、−C₁−₆アルキルアリール、−C₁−₆アルキルヘテロアリール、−C₁−₆アルキルヘテロシクリル、−C₂−₆アルキル−OR^a、−C₁−₆アルキルC(O)OR^aまたは−C₂−₆アルケニルC(O)OR^aであり；

R⁴は、独立して、H、−C₁−₆アルキル、−C₂−₆アルケニル、−C₁−₆アルキルアリール、−C₁−₆アルキルヘテロアリール、−C₁−₆アルキルヘテロシクリル、−C₂−₆アルキル−OR^a、−C₁−₆アルキルC(O)OR^aまたは−C₂−₆アルケニルC(O)OR^aであり；

R^aは、独立して、H、−C₁−₆アルキル、−C₃−₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、−C₁−₃アルキルC₃−₈シクロアルキル、−C₁−₆アルキルアリール、−C₁−₆アルキルヘテロアリールおよび−C₁−₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^bは、独立して、H、−C₁−₆アルキル、−C₃−₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、−C₁−₃アルキルC₃−₈シクロアルキル、−C₁−₆アルキルアリール、−C₁−₆アルキルヘテロアリールおよび−C₁−₆アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

またはR^aとR^bとが合わさって、C、N、OまたはSである3〜8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、−OR^f、−CN、ハロ、−C₁−₆アルキルOR^f、−C₁−₆シアノアルキル、−C₁−₆ハロアルキル、−C₃−₈シクロアルキル、−C₁−₃アルキルC₃−₈シクロアルキル、−C(O)R^f、−C₁−₆アルキルC(O)R^f、−C(O)OR^f、−C₁−₆アルキルC(O)OR^f、−NR^fR^g、−C₁−₆アルキルNR^fR^g、−C(O)NR^fR^g、−C₁−₆アルキルC(O)NR^fR^g、−SO₂R^f、−C₁−₆アルキルSO₂R^f、−SO₂NR^fR^g、−C₁−₆アルキルSO₂NR^fR^g、−C(O)NR^fSO₂R^gおよび−NR^fC(O)R^gから独立して選択される1〜4つの基で必要に応じて置換され；

R^cは、独立して、H、OH、−C₁−₆アルキル、−C₃−₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、−C₁−₃アルキルC₃−₈シクロアルキル、−C₁−₆アルキルアリール、−C₁−₆アルキルヘテロアリールおよび−C₁−₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^dは、独立して、H、−C₁−₆アルキル、−C₃−₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、−C₁−₃アルキルC₃−₈シクロアルキル、−C₁−₆アルキルアリール、−C₁−₆アルキルヘテロアリールおよび−C₁−₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

10

20

30

40

50

R^e は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OC_{3-8}$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-NH SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ から選択され；

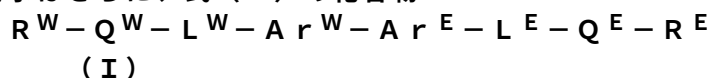
R^f は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^g は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体を提供する。

【0009】

本開示はさらに、式(I)の化合物：



(式中、

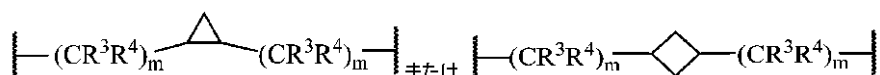
Ar^E および Ar^W は、各々独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロおよびシアノから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、

【化7】



であり、式中、各 m は、独立して、0、1、2、3または4であり；

Q^E および Q^W は、各々独立して、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

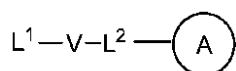
ここで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、オキソ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)$

) NR^aR^b 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^a$ 、ハロ、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ シアノアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ および $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；さらに、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されてN-オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

R^N は、独立して、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{SC}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化8】



であり、

式中、 L^1 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

Vは、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ または $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

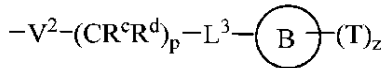
環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^a$ 、ハロ、シアノ、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{OC}_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキルCN、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{OR}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-\text{OR}^a$ 、ハロ、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ または $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{N}^+\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{SC}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{N}^+\text{R}^1\text{R}^2\text{O}^-$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{P}^+\text{R}^b\text{R}^c\text{R}^d$ 、

$-(CH_2)_u P^+ R^c R^d O^-$ 、 $-(CH_2)_u P^+ O [NR^a R^b] [NR^c R^d]$
 $-(CH_2)_u NR^c P(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_u CH_2 OP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_u OP(O)NR^a R^b (OR^a)$ または
 【化9】



であり、式中、

V^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^a C(O)$ 、 $SO_2 NR^1 R^2$ または $NR^a SO_2$ であり；

L^3 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^a C(O)$ 、 $SO_2 NR^1 R^2$ または $NR^a SO_2$ であり；

環Bは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

Tは、独立して、H、 OR^a 、 $(CH_2)_q NR^1 R^2$ 、 $(CH_2)_q NR^a C(O)R^e$ または $(CH_2)_q C(O)R^e$ であり；

pは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

qは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

uは、0、1、2、3または4であり；

zは、0、1、2または3であり；

ここで、 R^E または R^W のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、 $NR^a R^b$ 、ハロ、シアノ、オキソ、 OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $NR^a R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルOH、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルからなる群より独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、 V^2 、 L^3 、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R^1 は、独立して、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ 、 $-SO_2 R^a$ 、 $-SO_2 NR^a R^b$ 、 $-C(O)NR^a SO_2 R^a$ および C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^a R^b$ 、 $-OC(O)NR^a R^b$ 、 $NR^a C(O)OR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $NR^a R^b$ 、 $-C(O)NR^a R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^a R^b$ 、 $-SO_2 R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2 R^a$ 、 $-SO_2 NR^a R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2 NR^a R^b$ 、 $-C(O)NR^a SO_2 R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^a SO_2 R^b$ 、 $-NR^a C(O)R^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $NR^a C(O)R^b$ から独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ および $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ から選択され；

10

20

30

40

50

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ および $-NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ および C_{1-6} アルキル $SO_2NR^aR^b$ から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R^3 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ または $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ であり；

R^4 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ または $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ であり；

R^a は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^b は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

または R^a と R^b とが合わさって、C、N、OまたはSである3~8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、 $-OR^f$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^f 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f 、 $-SO_2NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ 、 $-C(O)NR^fSO_2R^g$ および $-NR^fC(O)R^g$ から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

R^c は、独立して、H、OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^d は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^e は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OC_{3-8}$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-NH SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ から選択され；

R^f は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^g は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物もしくは互変異性体を提供する。

【0010】

式(I)の1つの実施形態において、 Ar^E と Ar^W の両方が、必要に応じて置換される二環式環であり、ここで、その両方が、必要に応じて置換される縮合5,6-芳香環または5,6-芳香族複素環(heteromatic ring)ではない。式(I)の1つの実施形態において、 L^E と L^W の両方が、 $-O-$ である。式(I)の1つの実施形態において、 L^E と L^W の両方が、 $-Q-O-CH_2-Ar-$ である。式(I)の1つの実施形態において、 Ar^E 、 Ar^W 、 Q^E および Q^W の各々は、単環式であるが、但し、少なくとも2つは、ヘテロアリールであり、 R^E と R^W の両方が、必要に応じて置換される縮合5,6-芳香環でも5,6-芳香族複素環でもない。式(I)の1つの実施形態において、少なくとも1つの L は、結合であり、 Ar^E 、 Ar^W 、 Q^E 、 Q^W 、 R^E および R^W のいずれもが、必要に応じて置換される縮合5,6-芳香環でも5,6-芳香族複素環でもない。式(I)の1つの実施形態において、以下の少なくとも1つが生じる：a) Ar^E と Ar^W の両方が、必要に応じて置換される二環式環であり、ここで、その両方が、必要に応じて置換される縮合5,6-芳香環でも5,6-芳香族複素環でもないか；または L^E と L^W の両方が、 $-O-$ である；b) L^E と L^W の両方が、 $-Q-O-CH_2-Ar-$ である；c) Ar^E 、 Ar^W 、 Q^E および Q^W の各々は、単環式であるが、但し、少なくとも2つは、ヘテロアリールであり、 R^E と R^W の両方が、必要に応じて置換される縮合5,6-芳香環でも5,6-芳香族複素環でもない；またはd) 少なくとも1つの L は、結合であり、 Ar^E 、 Ar^W 、 Q^E 、 Q^W 、 R^E および R^W のいずれもが、必要に応じて置換される縮合5,6-芳香環でも5,6-芳香族複素環でもない。

【0011】

本開示は、 $PD-1$ 、 $PD-L1$ および／または $PD-1/ PD-L1$ 相互作用を阻害する方法を提供し、その方法は、それを必要とする患者に式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体を投与する工程を含む。

【0012】

本開示は、がんを処置する方法を提供し、その方法は、それを必要とする患者に治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体を投与する工程を含む。

10

20

30

40

50

【0013】

1つの実施形態は、PD-1、PD-L1またはPD-1/PD-L1相互作用の阻害による処置の対象となる患者におけるがんまたは症状を処置するための式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体の使用を提供し、その使用は、それを必要とする前記患者に前記式(I)の化合物を投与する工程を含む。

【0014】

1つの実施形態において、がんを処置するための方法が提供され、ここで、そのがんは、膵がん、膀胱がん、結腸直腸がん、乳がん、前立腺がん、腎がん、肝細胞がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、胃がん、食道がん、頭頸部がん、メラノーマ、神経内分泌がん、CNSがん、脳がん、骨がん、軟部組織肉腫、非小細胞肺がん、小細胞肺がんまたは結腸がんであり、その方法は、がんの処置を必要とする患者に治療有効量の式(I)またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体を投与する工程を含む。

10

【0015】

1つの実施形態において、PD-1、PD-L1またはPD-1/PD-L1相互作用の阻害による処置の対象となる患者におけるがんまたは症状を処置するための方法が提供され、そのがんは、膵がん、膀胱がん、結腸直腸がん、乳がん、前立腺がん、腎がん、肝細胞がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、胃がん、食道がん、頭頸部がん、メラノーマ、神経内分泌がん、CNSがん、脳がん、骨がん、軟部組織肉腫、非小細胞肺がん、小細胞肺がんおよび結腸がんから選択され、その方法は、その処置を必要とする患者に治療有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体を投与する工程を含み、さらに、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、イピリムマブ(ipilimumab)、化学療法、放射線療法および切除療法から選択される少なくとも1つのさらなる抗がん剤または抗がん治療を、それを必要とする患者に投与するかまたは施す工程を含む。

20

【0016】

1つの実施形態において、HBVを処置するための方法が提供され、その方法は、それを必要とする患者に治療有効量の式(I)またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体を投与する工程を含む。

30

【0017】

1つの実施形態において、リンパ腫、多発性骨髄腫および白血病から選択される、患者におけるがんまたは症状を処置するための式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体が提供される。処置され得るさらなる疾患または症状としては、急性リンパ球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性疾患(MPD)、慢性骨髄性白血病(CML)、多発性骨髄腫(MM)、非ホジキンリンパ腫(NHL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、濾胞性リンパ腫、ワルデンシュトレーム(Waldenström's)マクログロブリン血症(WM)、T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0018】

1つの実施形態において、本開示は、リツキサン、ドキシソルビシン、ゲムシタビン、ニボルマブ、ペンブロリズマブおよびイピリムマブから選択される少なくとも1つのさらなる抗がん剤と併用される、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体を提供する。

【0019】

1つの実施形態において、本開示は、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブおよびイピリムマブから選択される少なくとも1つのさらなるチェックポイント阻害剤と併用される、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異

50

性体の混合物もしくは互変異性体を提供する。

【0020】

1つの実施形態において、本開示は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体および薬学的に許容され得るキャリアまたは賦形剤を含む薬学的組成物を提供する。

【0021】

1つの実施形態において、本開示は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体ならびに少なくとも1つのさらなる抗がん剤および少なくとも1つの薬学的に許容され得るキャリアまたは賦形剤を含む薬学的組成物を提供する。

【0022】

1つの実施形態において、本開示は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体、HBV感染症の処置に適した少なくとも1つのさらなる治療薬および少なくとも1つの薬学的に許容され得るキャリアまたは賦形剤を含む薬学的組成物を提供する。

【0023】

1つの実施形態において、本開示は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体、PD-1、PD-L1活性もしくはPD-1/PD-L1相互作用が媒介するがんまたは疾患もしくは症状の処置においてその化合物を使用するためのラベルおよび／または指示書を含むキットを提供する。

【0024】

1つの実施形態において、本開示は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体、少なくとも1つのさらなる抗がん剤、PD-1、PD-L1活性もしくはPD-1/PD-L1相互作用が媒介する疾患もしくは症状の処置においてその化合物（単数または複数）を使用するためのラベル（単数もしくは複数）および／または指示書を含むキットを提供する。

【0025】

1つの実施形態において、本開示は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩もしくは溶媒和物；および容器を含む製造品を提供する。1つの実施形態において、容器は、バイアル、ジャー、アンプル、充填済みシリンジ、または静注バッグであり得る。

【0026】

1つの実施形態において、本開示は、治療において使用するための式（I）の化合物を提供する。

【0027】

別の実施形態において、本開示は、がんを処置するための薬の製造において使用するための式（I）の化合物を提供する。

【発明を実施するための形態】

【0028】

詳細な説明

定義

本開示において使用されるとき、以下の語および句は、別段明確に示されないか、またはそれらが使用されている文脈が別段示さない限り、概して、以下で述べられるような意味を有すると意図されている。

【0029】

以下の説明は、例示的な方法、パラメータなどについて述べる。しかしながら、そのような説明は、本開示の範囲に対する限定として意図されるものではなく、むしろ、例示的な実施形態の説明として提供されていると認識されるべきである。

【0030】

本明細書において使用されるとき、以下の語、句および符号は、それらが使用されている文脈が別段示さない限り、概して、以下で述べられるような意味を有すると意図されている。

【0031】

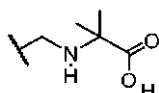
2つの文字または符号の間に存在するものではないダッシュ（「-」）は、置換基に対する結合点を示すために使用されている。例えば、 $-C(O)NH_2$ は、炭素原子を介して結合される。化学基の最前部または最後部におけるダッシュは、便宜上の事であり；化学基は、それらの通常の意味を失わなければ、1つまたはそれを超えるダッシュを伴って表されてもよいし、伴わずに表されてもよい。化学的にまたは構造的に要求されない限り、方向性は、その化学基が記載または命名される順序によって明示も暗示もされない。

10

【0032】

下に示されるような化学基における波線、例えば、

【化10】



は、結合点を示し、すなわち、その基と別の説明されている基とを接続する、途切れた状態の結合を示している。

【0033】

接頭辞「 C_{u-v} 」は、次に続く基が $u \sim v$ 個の炭素原子を有することを示す。例えば、「 C_{1-6} アルキル」は、そのアルキル基が1～6個の炭素原子を有することを示す。

20

【0034】

本明細書中での「約」ある値またはパラメータへの言及は、その値自体またはそのパラメータ自体に関する実施形態を含む（および記載する）。ある特定の実施形態において、用語「約」は、示される量 $\pm 10\%$ を含む。他の実施形態において、用語「約」は、示される量 $\pm 5\%$ を含む。ある特定の他の実施形態において、用語「約」は、示される量 $\pm 1\%$ を含む。また、用語「約X」は、「X」の記載を含む。また、単数形「a」および「the」は、文脈が明らかに他のことを指示しない限り、複数の指示対象を含む。したがって、例えば、「その化合物（the compound）」への言及は、複数のそのような化合物を含み、「そのアッセイ（the assay）」への言及は、1つまたはそれを超えるアッセイおよび当業者に公知のその等価物への言及を含む。

30

【0035】

用語「置換される」は、指定の原子または基におけるいずれか1つまたはそれを超える水素原子が水素以外の1つまたはそれを超える置換基で置き換えられることを意味するが、但し、その指定の原子の通常の原子価を超えない。その1つまたはそれを超える置換基としては、アルキル、アルケニル、アルキニル、アルコキシ、アシル、アミノ、アミド、アミジノ、アリール、アジド、カルバモイル、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、グアニジノ、ハロ、ハロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリール、ヘテロシクロアルキル、ヒドロキシ、ヒドラジノ、イミノ、オキソ、ニトロ、アルキルスルフィニル、スルホン酸、アルキルスルホニル、チオシアネート、チオール、チオンまたはそれらの組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。無限に付加されるさらなる置換基を有する置換基を定義することによって到達するポリマーまたは類似の不確定の構造（例えば、置換アルキルを有する置換アリールであって、その置換アルキル自体が置換アリール基で置換され、その置換アリール基がさらに置換ヘテロアルキル基によって置換される、置換アリールなど）は、本明細書中における包含を意図されていない。別段述べられない限り、本明細書中に記載される化合物における連続置換の最大数は、3である。例えば、他の2つの置換アリール基による置換アリール基の連続置換は、（（置換アリール）置換アリール）置換アリールまでに限定される。同様に、上記の定義は、容認できない置換パターン（例えば、5つのフッ素で置換されるメチルまたは隣接した2つの酸素環原子を有

40

50

するヘテロアリール基)を含むと意図されない。そのような容認できない置換パターンは、当業者に周知である。用語「置換される」は、化学基を修飾するために使用されるとき、本明細書中に定義される他の化学基を説明することがある。例えば、用語「置換アリール」には、「アルキルアリール」が含まれるが、これに限定されない。別段特定されない限り、ある基が、必要に応じて置換されると記載される場合、その基のいずれの置換基も、それ自体は非置換である。

【0036】

「置換される」基には、その置換される基の単一の原子にモノラジカル置換基が結合された(例えば、分枝を形成する)実施形態も含まれ、置換基が、その置換される基の隣接する2つの原子に結合したジラジカル架橋基であることにより、その置換される基において縮合環を形成し得る実施形態も含まれる。

【0037】

「アルキル」とは、非分枝状または分枝状の飽和炭化水素鎖のことを指す。本明細書中で使用されるとき、アルキルは、1~20個の炭素原子(すなわち、 C_{1-20} アルキル)、1~8個の炭素原子(すなわち、 C_{1-8} アルキル)、1~6個の炭素原子(すなわち、 C_{1-6} アルキル)または1~4個の炭素原子(すなわち、 C_{1-4} アルキル)を有する。アルキル基の例としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*sec*-ブチル、イソブチル、*tert*-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシルおよび3-メチルペンチルが挙げられる。特定の数の炭素を有するアルキル残基が、化学名によって命名されるか、または分子式によって特定されるとき、その数の炭素を有するすべての位置異性体が包含され得る；したがって、例えば、「ブチル」は、*n*-ブチル(すなわち、 $-(CH_2)_3CH_3$)、*sec*-ブチル(すなわち、 $-CH(CH_3)CH_2CH_3$)、イソブチル(すなわち、 $-CH_2CH(CH_3)_2$)および*tert*-ブチル(すなわち、 $-C(CH_3)_3$)を含み；「プロピル」は、*n*-プロピル(すなわち、 $-(CH_2)_2CH_3$)およびイソプロピル(すなわち、 $-CH(CH_3)_2$)を含む。

【0038】

「アルケニル」とは、少なくとも1つの炭素-炭素二重結合を含み、2~20個の炭素原子(すなわち、 C_{2-20} アルケニル)、2~8個の炭素原子(すなわち、 C_{2-8} アルケニル)、2~6個の炭素原子(すなわち、 C_{2-6} アルケニル)または2~4個の炭素原子(すなわち、 C_{2-4} アルケニル)を有する脂肪族基のことを指す。アルケニル基の例としては、エテニル、プロペニル、ブタジエニル(1,2-ブタジエニルおよび1,3-ブタジエニルを含む)が挙げられる。

【0039】

「アルキニル」とは、少なくとも1つの炭素-炭素三重結合を含み、2~20個の炭素原子(すなわち、 C_{2-20} アルキニル)、2~8個の炭素原子(すなわち、 C_{2-8} アルキニル)、2~6個の炭素原子(すなわち、 C_{2-6} アルキニル)または2~4個の炭素原子(すなわち、 C_{2-4} アルキニル)を有する脂肪族基のことを指す。用語「アルキニル」は、1つの三重結合および1つの二重結合を有する基も含む。

【0040】

「アルコキシ」とは、基「アルキル-O-」または「-O-アルキル」のことを指す。アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*sec*-ブトキシ、*n*-ペントキシ、*n*-ヘキソキシおよび1,2-ジメチルブトキシが挙げられる。

【0041】

「ハロアルコキシ」とは、1つまたはそれを超える水素原子がハロゲンによって置き換えられた、上で定義されたようなアルコキシ基のことを指す。

【0042】

「アミノ」とは、基- NR^YR^Z のことを指し、ここで、 R^Y および R^Z は、独立して、水素、アルキル、ハロアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロシクリルまたはヘ

10

20

30

40

50

テロアリアルから選択され；それらの各々は、必要に応じて置換され得る。

【0043】

「アリアル」とは、単一の環（例えば、単環式）、または縮合環系を含む複数の環（例えば、二環式もしくは三環式であって、このうちの1つもしくはそれを超える縮合環が、完全不飽和もしくは部分不飽和であるもの）を有するモノラジカルまたはジラジカル芳香族炭素環式基のことを指す。本明細書中で使用されるとき、アリアルは、6～20個の環炭素原子（すなわち、C₆～20アリアル）、6～12個の炭素環原子（すなわち、C₆～12アリアル）または6～10個の炭素環原子（すなわち、C₆～10アリアル）を有する。本明細書中で使用されるアリアル基の非限定的な例としては、フェニル、ナフチル、フルオレニル、インダニル、テトラヒドロインダニル（tetrahydroindanyl）およびアントリルが挙げられる。しかしながら、アリアルは、決して、下記に定義されるヘテロアリアルを包含せず、ヘテロアリアルと重複もしない。1つまたはそれを超えるアリアル基が、ヘテロアリアル環と縮合する場合、得られる環系は、ヘテロアリアルである。モノラジカルまたはジラジカルの分類は、アリアル基が鎖の末端をなすのか（モノラジカル）または鎖内に存在するのか（ジラジカル）を示す。上記の定義は、アリアル基上のさらなる置換基を排除しない。例えば、本明細書中で使用されるとき、「A-アリアル-B」におけるアリアル基は、ジラジカルであるのに対して、「A-B-アリアル」におけるアリアル基は、モノラジカルであるが、さらなる置換基が、各アリアル基上に存在してもよい。

【0044】

用語「アルキルスルフィニル」とは、基-SO-アルキルのことを指し、ここで、アルキルは、上で定義されたとおりであり、必要に応じて置換される、上で定義されたようなアルキル基を含む。

【0045】

用語「アルキルスルホニル」とは、基-SO₂-アルキルのことを指し、ここで、アルキルは、上で定義されたとおりであり、必要に応じて置換される、同様に上で定義されたようなアルキル基を含む。

【0046】

「シクロアルキル」とは、単一の環または複数の環（縮合環系、架橋環系およびスピロ環系を含む）を有する飽和または部分飽和の環式アルキル基のことを指す。本明細書中で使用されるとき、シクロアルキルは、3～20個の環炭素原子（すなわち、C₃～20シクロアルキル）、3～12個の環炭素原子（すなわち、C₃～12シクロアルキル）、3～10個の環炭素原子（すなわち、C₃～10シクロアルキル）、3～8個の環炭素原子（すなわち、C₃～8シクロアルキル）または3～6個の環炭素原子（すなわち、C₃～6シクロアルキル）を有する。シクロアルキル基の例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルが挙げられる。

【0047】

本明細書中で使用されるとき、用語「シクロアルケニル」基は、少なくとも1つの二重結合を有する非芳香族炭素環式基を意味する。

【0048】

「シアノアルキル」とは、シアノ（CN）で置換されたアルキル基のことを指す。

【0049】

「ハロゲン」または「ハロ」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを含む。

【0050】

用語「ハロアルキル」とは、1つまたはそれを超える水素原子がハロゲンによって置換された、示されている炭素原子のアルキル基を有するモノラジカルまたはジラジカルのことを指す。ハロアルキル基の例としては、-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、-CH₂CF₃、-CHFCH₂F、-CF₂-, -CHF-などが挙げられる。同様に、用語「ハロアルコキシ」、例えば、-O-C₁₋₃ハロアルキルとは、アルキル基の1つまたはそれを超える水素原子がハロゲンによって置換されたアルコキシ基のことを指す。ハロア

ルコキシ基の例としては、 $-\text{OCH}_2\text{F}$ 、 $-\text{OCHF}_2$ 、 $-\text{OCF}_3$ 、 $-\text{OCH}_2\text{CF}_3$ 、 $-\text{OCHFCH}_2\text{F}$ などが挙げられる。当業者は、同様の定義が、上記のアルケニルアナログおよびアルキニルアナログ（例えば、 C_{2-4} ハロアルケニル、 $-\text{O}-\text{C}_{2-4}$ ハロアルキニル）にも当てはまることを承知している。

【0051】

「ヘテロアルキル」とは、1つまたはそれを超える炭素原子（および任意の付随する水素原子）が各々独立して同じまたは異なるヘテロ原子基で置き換えられているアルキル基のことを指す。用語「ヘテロアルキル」は、炭素およびヘテロ原子を有する非分枝状または分枝状の飽和鎖を含む。例として、1、2または3つの炭素原子が、独立して、同じまたは異なるヘテロ原子基で置き換えられ得る。ヘテロ原子基としては、 $-\text{NR}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ などが挙げられるが、これらに限定されず、ここで、Rは、H、アルキル、アリール、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロアリールまたはヘテロシクロアルキルであり、それらの各々が、必要に応じて置換され得る。ヘテロアルキル基の例としては、 $-\text{OCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{OCH}_3$ 、 $-\text{SCH}_3$ 、 $-\text{CH}_2\text{SCH}_3$ 、 $-\text{NRCH}_3$ および $-\text{CH}_2\text{NRCH}_3$ が挙げられ、ここで、Rは、水素、アルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアルキルまたはヘテロアリールであり、それらの各々が、必要に応じて置換され得る。本明細書中で使用されるとき、ヘテロアルキルは、1～10個の炭素原子、1～8個の炭素原子または1～4個の炭素原子；および1～3個のヘテロ原子、1～2個のヘテロ原子または1個のヘテロ原子を含む。

【0052】

「ヘテロアリール」とは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1つまたはそれを超える環ヘテロ原子を有する、単一の環、複数の環または複数の縮合した環を有するモノラジカルまたはジラジカル芳香族基のことを指す。この用語には、1つまたはそれを超える縮合した環が、完全不飽和または部分不飽和である縮合環系が含まれる。本明細書中で使用されるとき、ヘテロアリールは、1～20個の環炭素原子（すなわち、 C_{1-20} ヘテロアリール）、3～12個の環炭素原子（すなわち、 C_{3-12} ヘテロアリール）または3～8個の炭素環原子（すなわち、 C_{3-8} ヘテロアリール）；ならびに窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～5個のヘテロ原子、1～4個のヘテロ原子、1～3個の環ヘテロ原子、1～2個の環ヘテロ原子または1個のヘテロ原子を含む。ヘテロアリール基の非限定的な例としては、ピリミジニル、プリニル、ピリジル、ピリダジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾジオキサニル、インドリニルおよびピラゾリルが挙げられる。モノラジカルまたはジラジカル分類は、ヘテロアリール基が鎖の末端をなすのか（モノラジカル）または鎖内に存在するのか（ジラジカル）を示す。上記の定義は、ヘテロアリール基上のさらなる置換基を排除しない。例えば、「A-ヘテロアリール-B」におけるヘテロアリール基は、ジラジカルであるのに対して、「A-B-ヘテロアリール」におけるヘテロアリール基は、モノラジカルであるが、さらなる置換基が、各ヘテロアリール基上に存在してもよい。ヘテロアリールは、上で定義されたようなアリールを包含せず、アリールと重複もしない。

【0053】

「ヘテロシクロアルキル」とは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1つまたはそれを超える環ヘテロ原子を有する、飽和または不飽和の環式アルキル基のことを指す。ヘテロシクロアルキルは、単一の環であっても複数の環であってもよく、その複数の環は、縮合環、架橋環またはスピロ環であり得る。本明細書中で使用されるとき、ヘテロシクロアルキルは、2～20個の環炭素原子（すなわち、 C_{2-20} ヘテロシクロアルキル）、2～12個の環炭素原子（すなわち、 C_{2-12} ヘテロシクロアルキル）、2～10個の環炭素原子（すなわち、 C_{2-10} ヘテロシクロアルキル）、2～8個の環炭素原子（すなわち、 C_{2-8} ヘテロシクロアルキル）、3～12個の環炭素原子（すなわち、 C_{3-12} ヘテロシクロアルキル）、3～8個の環炭素原子（すなわち、 C_{3-8} ヘテロシクロアルキル）または3～6個の環炭素原子（すなわち、 C_{3-6} ヘテロシクロアルキル）を有し、窒素、硫黄または酸素から独立して選択される1～5個の環ヘテロ原子、1

～4個の環ヘテロ原子、1～3個の環ヘテロ原子、1～2個の環ヘテロ原子または1個の環ヘテロ原子を有する。ヘテロシクロアルキル基の例としては、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキセタニル、ジオキサニル、アゼチジニルおよびモルホリニルが挙げられる。本明細書中で使用されるとき、用語「架橋ヘテロシクロアルキル」とは、少なくとも1つのヘテロ原子を有する1つまたはそれを超える（例えば、1または2つの）4～10員の環状部分を有する、ヘテロシクロアルキルの隣接しない2つの原子において接続された4～10員の環状部分のことを指し、ここで、各ヘテロ原子は、独立して、窒素、酸素および硫黄から選択される。本明細書中で使用されるとき、架橋ヘテロシクロアルキルには、二環式環系および三環式環系が含まれる。本明細書中で使用されるとき、用語「スピロヘテロシクロアルキル」とは、3～10員のヘテロシクロアルキルが1つまたはそれを超えるさらなる環を有する環系であって、その1つまたはそれを超えるさらなる環は、3～10員のシクロアルキルまたは3～10員のヘテロシクロアルキルであり、その1つまたはそれを超えるさらなる環の単一の原子は、その3～10員のヘテロシクロアルキルの原子でもある、環系のことを指す。スピロヘテロシクロアルキルの例としては、二環式環系および三環式環系、例えば、2-オキサー-7-アザスピロ[3.5]ノナニル、2-オキサー-6-アザスピロ[3.4]オクタニルおよび6-オキサー-1-アザスピロ[3.3]ヘプタニルが挙げられる。

【0054】

用語「ヘテロシクリル」、「複素環」または「複素環式」とは、3～12個の炭素原子、窒素、硫黄、リンおよび／または酸素から選択される1～6個のヘテロ原子または1～4個のヘテロ原子を環内に有する単一の環または複数の縮合した環を有するモノラジカルまたはジラジカルの飽和または不飽和基のことを指す。その基が、その分子の末端をなさない場合、それは、ジラジカルであり、ジラジカルとして解釈され、すなわち、ヘテロシクリレンまたはヘテロシクレンとも称される。

【0055】

例示的な「ヘテロシクリル」基としては、ピロリジン-2-オン、アゼチジン、ピペリジン、ピロリジン、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ[4,5-c]ピリジン、モルホリン、ピペラジン-2-オン、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン-7-オン、2,5-ジアザスピロ[3.4]オクタン-6-オン、2,7-ジアザスピロ[4.4]ノナン-3-オン、2,9-ジアザスピロ[5.5]ウンデカン-1-オン、1,7-ジアザスピロ[3.5]ノナン-2-オン、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン-3-オン、ピペラジン、2-アザスピロ[3.3]ヘプタンおよび2-アザビシクロ[2.2.2]オクタンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0056】

用語「ヘテロシクリル」は、ヘテロシクロアルケニル基（すなわち、少なくとも1つの二重結合を有するヘテロシクリル基）、架橋ヘテロシクリル基、縮合ヘテロシクリル基およびスピロヘテロシクリル基を含む。ヘテロシクリルは、単一の環であっても複数の環であってもよく、その複数の環は、縮合環、架橋環またはスピロ環であり得る。少なくとも1つのヘテロ原子を含むいずれの非芳香環も、結合に関係なく（すなわち、炭素原子またはヘテロ原子を介して結合され得る）ヘテロシクリルとみなされる。さらに、ヘテロシクリルという用語は、少なくとも1つのヘテロ原子を含む任意の非芳香環を包含すると意図されており、その環は、その分子の残部への結合に関係なく、アリール環またはヘテロアリール環に縮合され得る。ヘテロシクリルは、1つまたはそれを超えるオキソおよび／またはチオキソ基を含み得る。

【0057】

「アシル」とは、基-C(=O)Rのことを指し、ここで、Rは、水素、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアルキルまたはヘテロアリールであり；それらの各々が、本明細書中で定義されるように必要に応じて置換されてよい。アシルの例としては、ホルミル、アセチル、シクロヘキシルカルボニル、シクロヘキシル

10

20

30

40

50

メチル-カルボニルおよびベンゾイルが挙げられる。

【0058】

用語「N-アルキル化された」は、一置換アミン基または二置換アミン基または三置換アミン基の水素原子の1つの代わりにアルキル基が用いられることを意味する。アルキル化が、三置換アミン基上で生じるとき、アルコニウム塩が生成され、すなわち、窒素原子上に正電荷が生じる。N-アルキル化は、通常、環窒素原子におけるアルキル置換と関連する。

【0059】

用語「オキソ」とは、基=Oのことを指す。

【0060】

用語「カルボキシ」とは、基-C(O)-OHのことを指す。

【0061】

用語「エステル」または「カルボキシルエステル」とは、基-C(O)ORのことを指し、ここで、Rは、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、これらは、例えば、アルキル、アルコキシ、ハロゲン、CF₃、アミノ、置換アミノ、シアノまたは-SO_nR^fによって必要に応じてさらに置換されてもよく、R^fは、アルキル、アリールまたはヘテロアリールであり、nは、0、1または2である。

【0062】

用語「置換アミノ」とは、基-NRRのことを指し、ここで、各Rは、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル（これらの各々は、必要に応じて置換されてもよい）または本明細書中に記載もしくは例証される基であるか、または両方のRが結合して、本明細書中に記載もしくは例証される複素環式基（例えば、モルホリノ）（これらもまた必要に応じて置換されてもよい）を形成する。

【0063】

用語「アミド」とは、基-C(O)NRRのことを指し、ここで、各Rは、独立して、水素、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールもしくはヘテロシクリル（これらの各々は、必要に応じて置換されてもよい）または本明細書中に記載もしくは例証される基であるか、または両方のRが結合して、本明細書中に記載もしくは例証される複素環式基（例えば、モルホリノ）（これらもまた必要に応じて置換されてもよい）を形成する。

【0064】

用語「スルホキシド」とは、基-SORのことを指し、ここで、Rは、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、これらの各々は、必要に応じて置換され得る。

【0065】

用語「スルホン」とは、基-SO₂Rのことを指し、ここで、Rは、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリールまたはヘテロアリールであり、これらの各々は、必要に応じて置換され得る。

【0066】

本明細書中で使用されるとき、用語「アルキルシクロアルキル」、「アルキルアリール」、「アルキルヘテロアリール」および「アルキルヘテロシクリル」は、アルキル部分を介してその分子の残部に結合される、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基のことを指すと意図されており、ここで、用語「アルキル」、「シクロアルキル」、「アリール」、「ヘテロアリール」および「ヘテロシクリル」は、本明細書中で定義されるとおりである。例示的なアルキルアリール基としては、ベンジル、フェネチルなどが挙げられる。

【0067】

「必要に応じた」または「必要に応じて」は、その後に記載される事象または状況が、

10

20

30

40

50

生じてよいし、生じなくてもよいこと、ならびにその記載には、前記事象または状況が生じる場合およびそれらが生じない場合が含まれることを意味する。

【0068】

通常使用されるある特定の代替の化学名を使用してもよい。例えば、二価の基、例えば、二価の「アルキル」基、二価の「アリール」基などは、それぞれ、「アルキレン」基または「アルキレニル」基、「アリーレン」基または「アリーレニル」基とも称され得る。また、別段明示的に示されない限り、基の組み合わせが、1つの部分として本明細書中で言及される場合（例えば、アリールアルキル）、最後に述べられる基が、その部分がその分子の残部に結合する原子を含んでいる。

【0069】

ある基が結合によって表される場合、複数の隣接する基が、同じであるか異なるかを問わず、結合によって表されるとき、単結合を構成する。例えば、基「 $-L^1-V^1-L^2-$ 」は、 L^1 、 V^1 および L^2 の各々が、結合である場合、単結合を構成する。

【0070】

所与の基（部分）が第2の基に結合されると本明細書中に記載され、結合部位が明確でない場合、その所与の基は、その所与の基の任意の利用可能な部位で結合され得るか、または第2の基の任意の利用可能な部位に結合され得る。例えば、「アルキル置換フェニル」は、結合部位が明確でない場合、アルキル基の任意の利用可能な部位がフェニル基の任意の利用可能な部位に結合された状態であり得る。この点において、「利用可能な部位」は、基の水素が置換基で置き換えられ得る、その基の部位である。

【0071】

上で定義されたすべての置換された基において、それ自体にさらなる置換基を有する置換基を定義することによって到達するポリマー（例えば、置換基として置換アリール基を有する置換アリール基であって、その置換基自体が置換アリール基で置換される、置換アリール基など）は、本明細書中の包含の対象ではないと理解される。また、置換基が同じであろうと異なろうと、無限数の置換基は含まれない。そのような場合、そのような置換基の最大数は、3である。したがって、上記の定義の各々が、例えば、置換アリール基は、 $-$ 置換アリール $-$ （置換アリール） $-$ 置換アリールまでに限定されるという制約に拘束される。

【0072】

「異性体」は、同じ分子式を有する異なる化合物である。異性体には、立体異性体、エナンチオマーおよびジアステレオマーが含まれる。

【0073】

「立体異性体」は、原子が空間に配置される様式だけが異なる異性体である。

【0074】

「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体の対である。エナンチオマーの対の1:1混合物は、「ラセミ」混合物である。用語「(±)」は、適切な場合にラセミ混合物を指示するために使用される。

【0075】

「ジアステレオ異性体」は、少なくとも2つの不斉原子を有するが互いに鏡像ではない立体異性体である。

【0076】

本開示の化合物は、1つまたはそれを超える不斉中心を有し得、ラセミ混合物または個々のエナンチオマーもしくはジアステレオ異性体として生成され得る。所与の式の任意の所与の化合物に存在する立体異性体の数は、存在する不斉中心の数に依存する（ n を不斉中心の数とすると、 2^n 個の立体異性体が存在し得る）。個々の立体異性体は、中間体のラセミ混合物もしくは非ラセミ混合物を合成のどこか適切な段階において分割することによって、または従来手段によって化合物を分割することによって、入手され得る。個々の立体異性体（個々のエナンチオマーおよびジアステレオ異性体を含む）ならびに立体異性体のラセミ混合物および非ラセミ混合物は、本開示の範囲内に包含され、それらのすべ

10

20

30

40

50

てが、別段明確に示されない限り、本明細書の構造によって描写されると意図されている。

【0077】

絶対立体化学は、Cahn Ingold Prelog R Sシステムに従って特定される。化合物が、純粋なエナンチオマーであるとき、各キラル炭素における立体化学は、RまたはSによって特定され得る。絶対配置が不明な分割された化合物は、ナトリウムD線の波長において偏光面を回転させる方向（右旋または左旋（*laevorotary*））に応じて（+）または（-）として指示され得る。

【0078】

化合物のいくつかは、互変異性体として存在する。互変異性体は、互いと平衡した状態で存在する。例えば、アミド含有化合物は、イミド酸互変異性体と平衡して存在し得る。どの互変異性体が表示されているかを問わず、および互変異性体間の平衡の性質を問わず、化合物は、アミドとイミド酸の両方の互変異性体を含むと当業者によって理解される。したがって、アミド含有化合物は、それらのイミド酸互変異性体を含むと理解される。同様に、イミド酸含有化合物は、それらのアミド互変異性体を含むと理解される。

【0079】

用語「多形」とは、結晶性化合物の異なる結晶構造のことを指す。異なる多形は、結晶充填の差異（充填多形）または同じ分子の異なる配座異性体間の充填の差異（配座多形）に起因し得る。

【0080】

用語「溶媒和物」とは、式（I）の化合物または本明細書中に開示されるような他の任意の式の化合物と溶媒とを合わせることによって形成される複合体のことを指す。

【0081】

用語「水和物」とは、式（I）の化合物または本明細書中に開示される他の任意の式の化合物と水とを合わせることによって形成される複合体のことを指す。

【0082】

用語「プロドラッグ」とは、インビボにおいて、変換されておよび／または分子の残部から切り離されて、活性な薬物を提供し得る化学基を含む、本明細書中に開示される式（I）の化合物または式（I）の誘導体のことを指す。式（I）の化合物のプロドラッグの薬学的に許容され得る塩またはその生物学的に活性な代謝産物も、本開示の範囲内である。

【0083】

式（I）または本明細書中に開示される任意の式をはじめとした本明細書中に与えられる任意の式または構造は、それらの化合物の非標識の形態および同位体標識された形態を表すと意図されている。同位体標識された化合物は、1つまたはそれを超える原子が、選択された原子質量または質量数を有する同位体によって置き換えられていること以外は、本明細書中に与えられる式によって描写される構造を有する。本開示の化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素および塩素の同位体が挙げられ、例えば、 ^2H （ジウテリウム、D）、 ^3H （トリチウム）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl および ^{125}I である。がこれらに限定されない。様々な同位体標識された本開示の化合物、例えば、 ^3H 、 ^{13}C および ^{14}C などの放射性同位体が組み込まれた化合物は、本開示の範囲内である。そのような同位体標識された化合物は、代謝研究、反応動態研究、検出もしくはイメージング技術（例えば、ポジトロン放出断層撮影法（PET）または単光子放出コンピュータ断層撮影（*single photon emission computed tomography*）（SPECT）（薬物もしくは基質の組織分布アッセイを含む））または患者の処置において有用であり得る。本開示の化合物のそのような同位体標識されたアナログは、同じ化合物の非標識の形態よりも改善された薬物動態学的特性および／または薬力学的特性を提供し得るので、それらのアナログも、本明細書中に開示される疾患の処置に有用であり得る。本明細書中の化合物のそのような同位体標識された（*isotopi*

10

20

30

40

50

cally leveled) 形態またはアナログは、本開示の範囲内である。当業者は、化合物または化合物の態様を同位体標識して、本明細書中に開示される化合物の同位体アナログまたは放射標識アナログに到達するための手順に従って、そのような同位体標識された形態を調製および使用することができる。

【0084】

所与の化合物の「薬学的に許容され得る塩」という用語は、生物学的にもその他の理由で望ましくないことはない、所与の化合物の生物学的な有効性および特性を保持する塩のことを指す。薬学的に許容され得る塩基付加塩は、無機塩基および有機塩基から調製され得る。無機塩基から得られる塩としては、単なる例として、ナトリウム塩、カリウム塩、リチウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩およびマグネシウム塩が挙げられる。有機塩基から得られる塩としては、第一級、第二級および第三級アミン（例えば、アルキルアミン、ジアルキルアミン、トリアルキルアミン、置換アルキルアミン、ジ（置換アルキル）アミン、トリ（置換アルキル）アミン、アルケニルアミン、ジアルケニルアミン、トリアルケニルアミン、置換アルケニルアミン、ジ（置換アルケニル）アミン、トリ（置換アルケニル）アミン、シクロアルキルアミン、ジ（シクロアルキル）アミン、トリ（シクロアルキル）アミン、置換シクロアルキルアミン、ジ置換シクロアルキルアミン、トリ置換シクロアルキルアミン、シクロアルケニルアミン、ジ（シクロアルケニル）アミン、トリ（シクロアルケニル）アミン、置換シクロアルケニルアミン、ジ置換シクロアルケニルアミン、トリ置換シクロアルケニルアミン、アリールアミン、ジアリールアミン、トリアリールアミン、ヘテロアリールアミン、ジヘテロアリールアミン、トリヘテロアリールアミン、複素環式アミン、ジ複素環式アミン、トリ複素環式アミン、混合ジアミンおよび混合トリアミン）の塩が挙げられるが、これらに限定されず、ここで、アミン上の置換基のうちの少なくとも2つは、異なり、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、複素環式などから選択される。2つまたは3つの置換基がアミノ窒素と一体となって複素環式基またはヘテロアリール基を形成するアミンも含まれる。アミンは、一般構造 $N(R^{30})(R^{31})(R^{32})$ のものであり、ここで、一置換アミンは、窒素上の3つの置換基 (R^{30} 、 R^{31} および R^{32}) のうちの2つを水素として有し、二置換アミンは、窒素上の3つの置換基 (R^{30} 、 R^{31} および R^{32}) のうちの1つを水素として有し、三置換アミンは、窒素上の3つの置換基 (R^{30} 、 R^{31} および R^{32}) のうちのいずれも水素として有しない。 R^{30} 、 R^{31} および R^{32} は、種々の置換基（例えば、水素、必要に応じて置換されるアルキル、アリール、ヘテロアリール、シクロアルキル、シクロアルケニル、ヘテロシクリルなど）から選択される。

【0085】

好適なアミンの具体例としては、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（イソプロピル）アミン、トリ（*n*-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、リジン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、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、グルコサミン、*N*-アルキルグルカミン、テオプロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、*N*-エチルピペリジンなどが単なる例として挙げられる。

【0086】

薬学的に許容され得る酸付加塩は、無機酸および有機酸から調製され得る。無機酸から得られる塩としては、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などが挙げられる。有機酸から得られる塩としては、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マロン酸、コハク酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、桂皮酸、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、サリチル酸などが挙げられる。

【0087】

本明細書中で使用されるとき、「薬学的に許容され得るキャリア」または「薬学的に許容され得る賦形剤」には、任意のおよびあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤お

10

20

30

40

50

よび抗真菌剤、等張剤および吸収遅延剤などが含まれる。薬学的に活性な物質のためにそのような媒質および作用物質を使用することは、当該分野で周知である。任意の従来の媒質または作用物質が、活性成分と不適合でないかまたは本明細書中に別段示されない限り、治療的組成物におけるその使用が企図される。補助的な活性成分も、組成物に組み込まれ得る。

【0088】

用語「抗がん剤」は、悪性疾患すなわちがん性疾患の処置に有効な任意の薬物である。有効性は、阻害、部分的もしくは完全な緩解、寿命の延長、生活の質の改善、または治癒を意味し得る。本明細書中に開示されるようなまたは当業者に公知の化学的組成物を含む抗がん薬には、いくつかの主要なクラスがあり、それらとしては、例えば、PD-1、PD-L1、PD-1/PD-L1相互作用の阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗物質、天然物およびホルモンが挙げられる。

10

【0089】

用語「さらなる抗がん剤」は、本明細書中で使用されるとき、本明細書中に開示される式(I)に記載の化合物に加えての、第2、第3、第4、第5などの抗がん剤の使用または併用を意味する。

【0090】

用語「抗がん治療」は、がんを処置するための現在知られている任意の治療的方法を意味する。

【0091】

用語「遮断剤」または「チェックポイント阻害剤」は、PD-1、PD-L1またはPD-1/PD-L1相互作用を阻害する免疫腫瘍学剤のクラスである。

20

【0092】

用語「処置」または「処置する」は、1) 疾患もしくは症状を予防するかまたは疾患もしくは症状から保護する、すなわち、臨床症候が発症しないようにする目的；2) 疾患もしくは症状を阻害する、すなわち、臨床症候の発症を停止もしくは抑制する目的；あるいは3) 疾患もしくは症状を軽減する、すなわち、臨床症候を復帰させる目的での、本明細書中に開示される症状または疾患を有するかまたはそれらに罹りやすい被験体（例えば、ヒト）への本開示に係る化合物（単数または複数）の任意の投与を意味する。いくつかの実施形態において、用語「処置」または「処置する」とは、疾患もしくは症状を軽減することまたは臨床症候を後退させることを指す。

30

【0093】

本明細書中で使用されるとき、用語「予防する」とは、それを必要とする患者の予防的処置のことを指す。予防的処置は、病気に罹患するリスクがある被験体に適切な用量の治療薬を提供することによってその病気の発生を実質的に防ぐことによって達成され得る。遺伝子変異または突然変異を有する素因の存在は、変更できない可能性がある。しかしながら、本明細書中で使用される予防的処置（予防）は、それらの症候またはそのような遺伝子変異もしくは素因によって生じる疾患を有するという臨床上的結果を回避する／回復させる可能性を有する。

【0094】

ヒトの医療では、最終的な誘導事象（単数または複数）が不明であり得るか、不顕性であり得るか、またはその事象（単数または複数）の発生のかかなり後まで患者が確認されないので、「予防する」と「抑制する」とを区別することは必ずしも可能でないことを当業者は理解するだろう。ゆえに、本明細書中で使用されるとき、用語「予防」は、本明細書中で定義されるような「予防する」と「抑制する」の両方を包含する「処置」の要素として意図される。用語「防御」は、本明細書中で使用されるとき、「予防」を含むと意味される。

40

【0095】

用語「患者」とは、通常、「哺乳動物」のことを指し、それらとしては、ヒト、サル、ウサギ、マウス、家庭内の動物（例えば、イヌおよびネコ）、家畜（例えば、ウシ、ウマ

50

またはブタ) および実験動物が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態において、患者という用語は、本明細書中で定義されるような処置を必要とするヒトのことを指す。

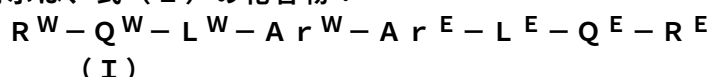
化合物

【0096】

PD-1 阻害剤、PD-L1 阻害剤および／またはPD-1／PD-L1 相互作用の阻害剤として機能する化合物、そのような化合物ならびにそのような化合物を含む組成物を、必要に応じて1つまたはそれを超えるさらなる抗がん剤または抗がん治療と併用して使用する方法が、本明細書中に提供される。ある基または変数が1つより多く出現する本明細書中で論じられるすべての実施形態において、その基または変数は、独立して、その後のリストから選択されると意図されている。化合物に関するすべての実施形態が、その任意の薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物、プロドラッグまたは互変異性体を含むことがさらに企図される。

【0097】

本開示は、式(I)の化合物：



(式中、

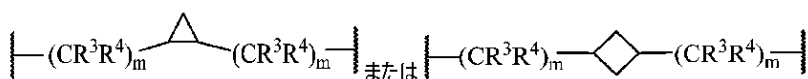
Ar^E および Ar^W は、各々独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基の各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロおよびシアノから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、

【化11】



であり、式中、

各mは、独立して、0、1、2、3または4であり；

Q^E および Q^W は、各々独立して、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

ここで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、オキソ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘ

テロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N から独立して選択される 1～4 つの基で必要に応じて置換され；

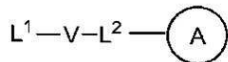
ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、 C_3-8 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_3-8$ シクロアルキルから独立して選択される 1～4 つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されて N -オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

10

ここで、

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化 12】



20

であり、式中、

L^1 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_3-8$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

環 A は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

30

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_3-8 シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_3-8 シクロアルキルから独立して選択される 1～4 つの基で必要に応じて置換され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ および $-C_3-8$ シクロアルキルで置換され；

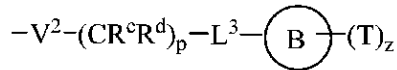
40

R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $N^+R^1R^2R^3$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ 、 $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uNR^c(CH_2)_uP($

50

O) (OR^c)₂、-(CH₂)_uCH₂OP(O)(OR^c)(OR^d) ; -(CH₂)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)、-(CH₂)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a) または

【化13】



であり、式中、

V²は、独立して、結合、O、NR^a、S、SO、SO₂、C(O)NR^a、NR^aC(O)、SO₂NR¹R²またはNR^aSO₂であり；

L³は、独立して、結合、O、NR^a、S、SO、SO₂、C(O)NR^a、NR^aC(O)、SO₂NR¹R²またはNR^aSO₂であり；

環Bは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

Tは、独立して、H、OR^a、(CH₂)_qNR¹R²、(CH₂)_qNR^aC(O)R^e、(CH₂)_qOR^aまたは(CH₂)_qC(O)R^eであり；

pは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

qは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

uは、0、1、2、3または4であり；

zは、0、1、2または3であり；

ここで、R^EまたはR^Wのシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、NR^aR^b、ハロ、シアノ、オキソ、OR^a、-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆アルキルNR^aR^b、-C₁₋₆アルキルOH、-C₃₋₈シクロアルキルおよび-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキルから独立して選択される1~3つの置換基で必要に応じて置換されるが；但し、V²、L³、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R¹は、独立して、H、-C₁₋₈アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、-C₂₋₆アルケニルC(O)OR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-C(O)NR^aSO₂R^aおよびC₁₋₆アルキルC₃₋₈シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、-OR^a、-CN、ハロ、C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキルOR^a、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^a、-C₁₋₆アルキルC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、-NR^aR^b、-OC(O)NR^aR^b、NR^aC(O)OR^b、-C₁₋₆アルキルNR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、-SO₂R^a、-C₁₋₆アルキルSO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^b、-C(O)NR^aSO₂R^b、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^aSO₂R^b、-NR^aC(O)R^bおよび-C₁₋₆アルキルNR^aC(O)R^bから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

R²は、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、-C₂₋₆アルキル-OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^aおよび-C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、-OR^a、-CN、ハロ、C₁₋₆アルキル、-C₁

10

20

30

40

50

−₆アルキルOR^a、−C₁−₆シアノアルキル、−C₁−₆ハロアルキル、−C₃−₈シクロアルキル、−C₁−₃アルキルC₃−₈シクロアルキル、−C(O)R^a、−C₁−₆アルキルC(O)R^a、−C(O)OR^a、−C₁−₆アルキルC(O)OR^a、−NR^aR^b、−C₁−₆アルキルNR^aR^b、−C(O)NR^aR^b、−C₁−₆アルキルC(O)NR^aR^b、−SO₂R^a、−C₁−₆アルキルSO₂R^a、−SO₂NR^aR^b、−C₁−₆アルキルSO₂NR^aR^b、C(O)NR^aSO₂R^bおよび−NR^aC(O)R^bから独立して選択される1〜4つの基で必要に応じて置換されるか；

またはR¹とR²とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、−C₁−₆アルキル、−C₃−₈シクロアルキル、−C₂−₆アルケニル、−C₂−₆アルキニル、−OR^a、−C(O)OR^a、−C₁−₆シアノアルキル、−C₁−₆アルキルOR^a、−C₁−₆ハロアルキル、−C₁−₃アルキルC₃−₈シクロアルキル、−C(O)R^a、C₁−₆アルキルC(O)R^a、−C₁−₆アルキルC(O)OR^a、−NR^aR^b、−C₁−₆アルキルNR^aR^b、−C(O)NR^aR^b、−C₁−₆アルキルC(O)NR^aR^b、−SO₂R^a、−C₁−₆アルキルSO₂R^a、−SO₂NR^aR^bおよびC₁−₆アルキルSO₂NR^aR^bから独立して選択される1〜3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R³は、独立して、H、−C₁−₆アルキル、−C₂−₆アルケニル、−C₃−₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、−C₁−₆アルキルアリール、−C₁−₆アルキルヘテロアリール、−C₁−₆アルキルヘテロシクリル、−C₂−₆アルキル−OR^a、−C₁−₆アルキルC(O)OR^aまたは−C₂−₆アルケニルC(O)OR^aであり；

R⁴は、独立して、H、−C₁−₆アルキル、−C₂−₆アルケニル、−C₃−₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、−C₁−₆アルキルアリール、−C₁−₆アルキルヘテロアリール、−C₁−₆アルキルヘテロシクリル、−C₂−₆アルキル−OR^a、−C₁−₆アルキルC(O)OR^aまたは−C₂−₆アルケニルC(O)OR^aであり；

R^aは、独立して、H、−C₁−₆アルキル、−C₃−₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、−C₁−₃アルキルC₃−₈シクロアルキル、−C₁−₆アルキルアリール、−C₁−₆アルキルヘテロアリールおよび−C₁−₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^bは、独立して、H、−C₁−₆アルキル、−C₃−₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、−C₁−₃アルキルC₃−₈シクロアルキル、−C₁−₆アルキルアリール、−C₁−₆アルキルヘテロアリールおよび−C₁−₆アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

またはR^aとR^bとが合わさって、C、N、OまたはSである3〜8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、−OR^f、−CN、ハロ、−C₁−₆アルキルOR^f、−C₁−₆シアノアルキル、−C₁−₆ハロアルキル、−C₃−₈シクロアルキル、−C₁−₃アルキルC₃−₈シクロアルキル、−C(O)R^f、−C₁−₆アルキルC(O)R^f、−C(O)OR^f、−C₁−₆アルキルC(O)OR^f、−NR^fR^g、−C₁−₆アルキルNR^fR^g、−C(O)NR^fR^g、−C₁−₆アルキルC(O)NR^fR^g、−SO₂R^f、−C₁−₆アルキルSO₂R^f、−SO₂NR^fR^g、−C₁−₆アルキルSO₂NR^fR^g、−C(O)NR^fSO₂R^gおよび−NR^fC(O)R^gから独立して選択される1〜4つの基で必要に応じて置換され；

R^cは、独立して、H、OH、−C₁−₆アルキル、−C₃−₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、−C₁−₃アルキルC₃−₈シクロアルキル、−C₁−₆アルキルアリール、−C₁−₆アルキルヘテロアリールおよび−C₁−₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^dは、独立して、H、−C₁−₆アルキル、−C₃−₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、−C₁−₃アルキルC₃−₈シクロアルキル、−C₁

10

20

30

40

50

−₆アルキルアリール、−_{C₁−6}アルキルヘテロアリールおよび−_{C₁−6}アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^eは、独立して、H、−_{C₁−6}アルキル、−OC_{1−6}アルキル、−_{C₃−8}シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、−OC_{3−8}シクロアルキル、−Oアリール、−Oヘテロアリール、−Oヘテロシクリル、−_{C₁−3}アルキルC_{3−8}シクロアルキル、−_{C₁−6}アルキルアリール、−_{C₁−6}アルキルヘテロアリール、−NR^fR^g、−_{C₁−6}アルキルNR^fR^g、−C(O)NR^fR^g、−_{C₁−6}アルキルC(O)NR^fR^g、−NH₂SO₂R^f、−_{C₁−6}アルキルSO₂R^fおよび−_{C₁−6}アルキルSO₂NR^fR^gから選択され；

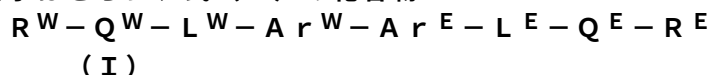
R^fは、独立して、H、−_{C₁−6}アルキル、−_{C₃−8}シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、−_{C₁−3}アルキルC_{3−8}シクロアルキル、−_{C₁−6}アルキルアリール、−_{C₁−6}アルキルヘテロアリールおよび−_{C₁−6}アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^gは、独立して、H、−_{C₁−6}アルキル、−_{C₃−8}シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、−_{C₁−3}アルキルC_{3−8}シクロアルキル、−_{C₁−6}アルキルアリール、−_{C₁−6}アルキルヘテロアリールおよび−_{C₁−6}アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体を提供する。

【0098】

本開示はさらに、式(I)の化合物：



(式中、

Ar^EおよびAr^Wは、各々独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、−OR^a、−NO₂、−CN、−NR^aR^b、−N₃、−SO₂R^a、−_{C₁−6}アルキル、−_{C₁−6}ハロアルキル、−_{C₂−6}アルケニル、−_{C₂−6}アルキニル、−OC_{1−6}アルキル、−OC_{1−6}ハロアルキル、−_{C₃−8}シクロアルキルおよび−_{C₁−6}アルキルC_{3−8}シクロアルキルから独立して選択される1〜4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基の各々は、オキソ、−NO₂、−N₃、−OR^a、ハロおよびシアノから独立して選択される1〜4つの基で必要に応じて置換され；

L^EおよびL^Wは、各々独立して、結合、−O−、−S−、−SO−、−SO₂−、−(CR³R⁴)_m−、−(CR³R⁴)_mO(CR³R⁴)_m−、−(CR³R⁴)_mS(CR³R⁴)_m−、−(CR³R⁴)_mNR³(CR³R⁴)_m−、−C(O)−、−(CR³R⁴)_mC(O)(CR³R⁴)_m−、−(CR³R⁴)_mC(O)NR³(CR³R⁴)_m−、−(CR³R⁴)_mNR³C(O)(CR³R⁴)_m−、C_{2−6}アルケニレン、C_{2−6}アルキニレン、

【化14】



であり、式中、

各mは、独立して、1、2、3または4であるが；

但し、Ar^EおよびAr^Wの一方が、必要に応じて置換されるフェニルであり、他方が、必要に応じて置換されるフェニルまたは必要に応じて置換される2，3-ジヒドロベンゾ

[b] [1, 4] ジオキシシンであり、 L^E および L^W の一方が、 $-CH_2O-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CHCH-$ および $-C(O)N-$ であるとき、 L^E および L^W の他方は、結合、 $-O-$ 、または式 $Ar-CH_2O-Q$ の $-CH_2O-$ であり；
 Q^E および Q^W は、各々独立して、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

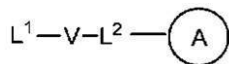
ここで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、オキソ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルおよび R^N から独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化15】



であり、式中、

L^1 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であるが；

但し、 L^1 、 V および L^2 のうちの少なくとも1つは、結合以外であり；

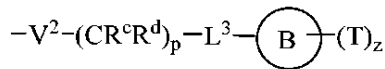
環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $N^+R^1R^2R^3$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ 、 $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uNR^c(CH_2)_uP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ ； $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$ または

【化16】



であり、式中、

V^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $SO_2NR^1R^2$ または NR^aSO_2 であり；

L^3 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $SO_2NR^1R^2$ または NR^aSO_2 であり；

環 B は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

T は、独立して、 H 、 OR^a 、 $(CH_2)_qNR^1R^2$ 、 $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ 、 $(CH_2)_qOR^a$ または $(CH_2)_qC(O)R^e$ であり；

p は、独立して、0、1、2、3、4 または 5 であり；

q は、独立して、0、1、2、3、4 または 5 であり；

u は、0、1、2、3 または 4 であり；

z は、0、1、2 または 3 であり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 NR^aR^b 、ハロ、シアノ、オキソ、 OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C_{1-6}$ アルキル O 、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、 V^2 、 L^3 、環 B および T のうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み、 V^2 および L^3 の各々が結合であり、 p が 0 であるとき、(i) L^E と L^W の両方が結合ではないか、または (ii) 環 B は、縮合ヘテロアリールの5員環が対応する Q^E または Q^W に結合している5、6員の縮合ヘテロアリールではなく；

R^1 は、独立して、 H 、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^a$ および C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)OR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C($

O) NR^aR^b 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ および $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、独立して、H、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキル $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ および $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ から選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CN}$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ シアノアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ および $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ シアノアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 C_{1-6} アルキル $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ および C_{1-6} アルキル $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R^3 は、独立して、H、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキル $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ または $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ であり；

R^4 は、独立して、H、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキル $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ または $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ であり；

R^a は、独立して、H、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^b は、独立して、H、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

または R^a と R^b とが合わさって、C、N、OまたはSである3~8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、 $-\text{OR}^f$ 、 $-\text{CN}$ 、ハロ、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OR^f 、 $-\text{C}_{1-6}$ シアノアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、

10

20

30

40

50

—C₁—6アルキルNR^fR^g、—C(O)NR^fR^g、—C₁—6アルキルC(O)NR^fR^g、—SO₂R^f、—C₁—6アルキルSO₂R^f、—SO₂NR^fR^g、—C₁—6アルキルSO₂NR^fR^g、—C(O)NR^fSO₂R^gおよび—NR^fC(O)R^gから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

R^cは、独立して、H、OH、—C₁—6アルキル、—C₃—8シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁—3アルキルC₃—8シクロアルキル、—C₁—6アルキルアリール、—C₁—6アルキルヘテロアリールおよび—C₁—6アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^dは、独立して、H、—C₁—6アルキル、—C₃—8シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁—3アルキルC₃—8シクロアルキル、—C₁—6アルキルアリール、—C₁—6アルキルヘテロアリールおよび—C₁—6アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^eは、独立して、H、—C₁—6アルキル、—OC₁—6アルキル、—C₃—8シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—OC₃—8シクロアルキル、—Oアリール、—Oヘテロアリール、—Oヘテロシクリル、—C₁—3アルキルC₃—8シクロアルキル、—C₁—6アルキルアリール、—C₁—6アルキルヘテロアリール、—NR^fR^g、—C₁—6アルキルNR^fR^g、—C(O)NR^fR^g、—C₁—6アルキルC(O)NR^fR^g、—NH₂SO₂R^f、—C₁—6アルキルSO₂R^fおよび—C₁—6アルキルSO₂NR^fR^gから選択され；

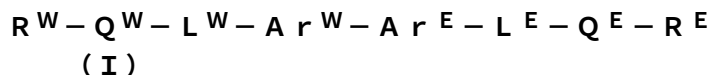
R^fは、独立して、H、—C₁—6アルキル、—C₃—8シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁—3アルキルC₃—8シクロアルキル、—C₁—6アルキルアリール、—C₁—6アルキルヘテロアリールおよび—C₁—6アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^gは、独立して、H、—C₁—6アルキル、—C₃—8シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁—3アルキルC₃—8シクロアルキル、—C₁—6アルキルアリール、—C₁—6アルキルヘテロアリールおよび—C₁—6アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体を提供する。

【0099】

本開示はさらに、式(I)の化合物：



(式中、

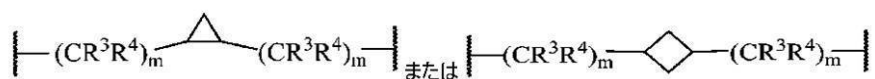
Ar^EおよびAr^Wは、各々独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、—OR^a、—NO₂、—CN、—NR^aR^b、—N₃、—SO₂R^a、—C₁—6アルキル、—C₁—6ハロアルキル、—C₂—6アルケニル、—C₂—6アルキニル、—OC₁—6アルキル、—OC₁—6ハロアルキル、—C₃—8シクロアルキルおよび—C₁—6アルキルC₃—8シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルの各々は、オキソ、—NO₂、—N₃、—OR^a、ハロおよびシアノから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

L^EおよびL^Wは、各々独立して、結合、—O—、—S—、—SO—、—SO₂—、—(CR³R⁴)_m—、—(CR³R⁴)_mO(CR³R⁴)_m—、—(CR³R⁴)_mS(CR³R⁴)_m—、—(CR³R⁴)_mNR³(CR³R⁴)_m—、—C(O)—、—(CR³R⁴)_mC(O)(CR³R⁴)_m—、—(CR³R⁴)_mC(O)NR³(CR³R⁴)_m—、—(CR³R⁴)_mNR³C(O)(CR³R⁴)_m—、C₂—6アルケ

ニレン、 C_{2-6} アルキニレン、
【化17】



であり、式中、各 m は、独立して、0、1、2、3または4であり；

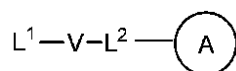
Q^E および Q^W は、各々独立して、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、オキソ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；さらに、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されて N -オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化18】



であり、式中、 L^1 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり； V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

環 A は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

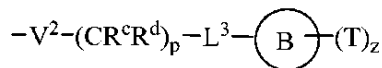
ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_{3-8} シ

クロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される 1 ~ 4 つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $N^+R^1R^2R^3$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ 、 $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(O)R^a$ または

【化 19】



であり、式中、

V^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $SO_2NR^1R^2$ または NR^aSO_2 であり；

L^3 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $SO_2NR^1R^2$ または NR^aSO_2 であり；

環 B は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

T は、独立して、 H 、 OR^a 、 $(CH_2)_qNR^1R^2$ 、 $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ または $(CH_2)_qC(O)R^e$ であり；

p は、独立して、0、1、2、3、4 または 5 であり；

q は、独立して、0、1、2、3、4 または 5 であり；

u は、0、1、2、3 または 4 であり；

z は、0、1、2 または 3 であり；

ここで、 R^E または R^W のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、 NR^aR^b 、ハロ、シアノ、オキソ、 OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C_{1-6}$ アルキル OH 、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルからなる群より独立して選択される 1 ~ 3 つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、 V^2 、 L^3 、環 B および T のうちの少なくとも 1 つは、窒素原子を含み；

R^1 は、独立して、 H 、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^a$ および C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-$

OC(O)NR^aR^b、NR^aC(O)OR^b、-C₁₋₆アルキルNR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、-SO₂R^a、-C₁₋₆アルキルSO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^b、-C(O)NR^aSO₂R^b、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^aSO₂R^b、-NR^aC(O)R^bおよび-C₁₋₆アルキルNR^aC(O)R^bから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

R²は、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、-C₂₋₆アルキル-OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^aおよび-C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、-OR^a、-CN、ハロ、C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキルOR^a、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^a、-C₁₋₆アルキルC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、-NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルNR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、-SO₂R^a、-C₁₋₆アルキルSO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^b、-C(O)NR^aSO₂R^bおよび-NR^aC(O)R^bから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換されるか；

またはR¹とR²とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-OR^a、-C(O)OR^a、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆アルキルOR^a、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^a、C₁₋₆アルキルC(O)R^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、-NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルNR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、-SO₂R^a、-C₁₋₆アルキルSO₂R^a、-SO₂NR^aR^bおよびC₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^bから独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R³は、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、-C₂₋₆アルキル-OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^aまたは-C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aであり；

R⁴は、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、-C₂₋₆アルキル-OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^aまたは-C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aであり；

R^aは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^bは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

またはR^aとR^bとが合わさって、C、N、OまたはSである3~8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、-OR^f、-CN、ハロ、-C₁₋₆アルキル

10

20

30

40

50

OR^f、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^f、-C₁₋₆アルキルC(O)R^f、-C(O)OR^f、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^f、-NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルNR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^fR^g、-SO₂R^f、-C₁₋₆アルキルSO₂R^f、-SO₂NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルSO₂NR^fR^g、-C(O)NR^fSO₂R^gおよび-NR^fC(O)R^gから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

R^cは、独立して、H、OH、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^dは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^eは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-OC₃₋₈シクロアルキル、-Oアリール、-Oヘテロアリール、-Oヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルNR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^fR^g、-NH₂SO₂R^f、-C₁₋₆アルキルSO₂R^fおよび-C₁₋₆アルキルSO₂NR^fR^gから選択され；

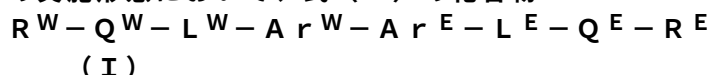
R^fは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^gは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物もしくは互変異性体を提供する。

【0100】

1つの実施形態において、式(I)の化合物：



が提供され、式中、

Ar^EおよびAr^Wは、各々独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、-OR^a、-NO₂、-CN、-NR^aR^b、-N₃、-SO₂R^a、-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、OC₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆ハロアルキルおよび-C₃₋₈シクロアルキルから独立して選択される1~2つの基で必要に応じて置換され；

ここで、アルキルおよびシクロアルキル基の各々は、NO₂、-N₃、-OR^a、ハロおよびシアノから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換される。

1つの実施形態において、Ar^EおよびAr^Wは、各々独立して、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、-OR^a、CN、-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆ハロアルキルおよび-OC₁₋₆

10

20

30

40

50

アルキルから独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換され；

ここで、各アルキル基は、OR^a、ハロまたはシアノから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換される。

【0101】

1つの実施形態において、Ar^WおよびAr^Eは、各々独立して、フェニル、ピリジニル、インダニルおよびインドリニルから選択され；

ここで、フェニル、ピリジニル、インダニルおよびインドリニルの各々は、ハロ、シアノ、-OR^a、-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキル-OR^a、-C₁₋₆ハロアルキル、-OC₁₋₆ハロアルキルおよび-C₁₋₆シアノアルキルから独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換される。

10

【0102】

1つの実施形態において、Ar^Wは、Ar^Eと同じであり、フェニル、ピリジニル、インダニルおよびインドリニルから選択され；

ここで、フェニル、ピリジニル、インダニルおよびインドリニルの各々は、ハロ、シアノ、-OR^a、-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキル-OR^a、-C₁₋₆ハロアルキルおよび-C₁₋₆シアノアルキルから独立して選択される1～3つの基で必要に応じて置換される。

【0103】

1つの実施形態において、基Ar^Wは、フェニル、ピリジニル、インダニル、ナフチル、インダゾリル、インドリニル、キノリニル、キナゾリニル、ベンゾイミダゾリニル、ベンゾチアゾリル、チアゾリルおよびチエニルから選択される。別の実施形態において、基Ar^Wは、フェニル、ピリジニル、インダニル、インドリニル、キノリニルおよびベンゾイミダゾリニルから選択される。

20

【0104】

1つの実施形態において、基Ar^Eは、フェニル、ピリジニル、インダニル、ナフチル、インダゾリル、インドリニル、キノリニル、キナゾリニル、ベンゾイミダゾリニル、ベンゾチアゾリル、チアゾリルおよびチエニルから選択される。別の実施形態において、基Ar^Eは、フェニル、ピリジニル、インダニル、インドリニル、キノリニルおよびベンゾイミダゾリニルから選択される。

【0105】

1つの実施形態において、基Ar^WとAr^Eは、同じである。1つの実施形態において、基Ar^WとAr^Eは、同じであり、同じ置換基を有する。1つの実施形態において、基Ar^WおよびAr^Eは、両方ともフェニルであり、各々必要に応じてメチルで置換される。1つの実施形態において、基Ar^WおよびAr^Eは、両方ともフェニルであり、各々必要に応じてクロロで置換される。1つの実施形態において、基Ar^WおよびAr^Eは、両方ともインドリニルであり、各々必要に応じてメチルで置換される。1つの実施形態において、基Ar^WおよびAr^Eは、両方ともベンゾイミダゾールであり、各々必要に応じてメチルで置換される。1つの実施形態において、基Ar^WおよびAr^Eは、両方ともインドリルである。1つの実施形態において、基Ar^WおよびAr^Eは、両方ともインドリルであり、各々必要に応じてメチルで置換される。本開示の別の実施形態において、基Ar^WとAr^Eは、異なり、独立して、フェニル、インダニル、チエニル、ベンゾイミダゾリル、インドリルおよびインドリニルから選択される。

30

40

【0106】

1つの実施形態において、Ar^W上およびAr^E上の必要に応じた置換基は、独立して、ハロ、シアノ、C₁₋₆アルキル、C₁₋₃ハロアルキル、C₂₋₅アルキニルおよび-O-C₁₋₆アルキルから選択される。

【0107】

1つの実施形態において、Ar^Eは、Ar^Wと同じであり、その各々は、メチル、クロロ、ブromo、CN、-OCF₃、CF₃、CH₂CF₃およびエチルから独立して選択さ

50

れる1～2つの基で必要に応じて置換される。

【0108】

1つの実施形態において、 Ar^E は、 Ar^W と異なり、その各々は、メチル、クロロ、ブromo、 CN 、 $-OCF_3$ 、 CF_3 、 CH_2CF_3 およびエチルから独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換される。

【0109】

1つの実施形態 (emodiment) において、 Ar^W は、インドリニルであり、 Ar^E は、インドリニルであり、その各々は、メチル、エチル、メトキシ、クロロおよび CF_3 から独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換される。

【0110】

1つの実施形態において、 Ar^W は、フェニルであり、 Ar^E は、フェニルであり、その各々は、メチル、エチル、メトキシ、クロロおよび CF_3 から独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換される。

【0111】

本開示の別の実施形態において、 Ar^W 上および Ar^E 上の必要に応じた置換基は、独立して、 CN 、 Cl 、 F 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 CH_3 および C_2H_5 から選択される。

【0112】

本開示の別の実施形態において、 Ar^W 上および Ar^E 上の必要に応じた置換基は、独立して、 CN 、 Cl 、 F 、 $-OCF_3$ 、 $-OCH_3$ 、 $-CH_3$ および $-C_2H_5$ から選択される。

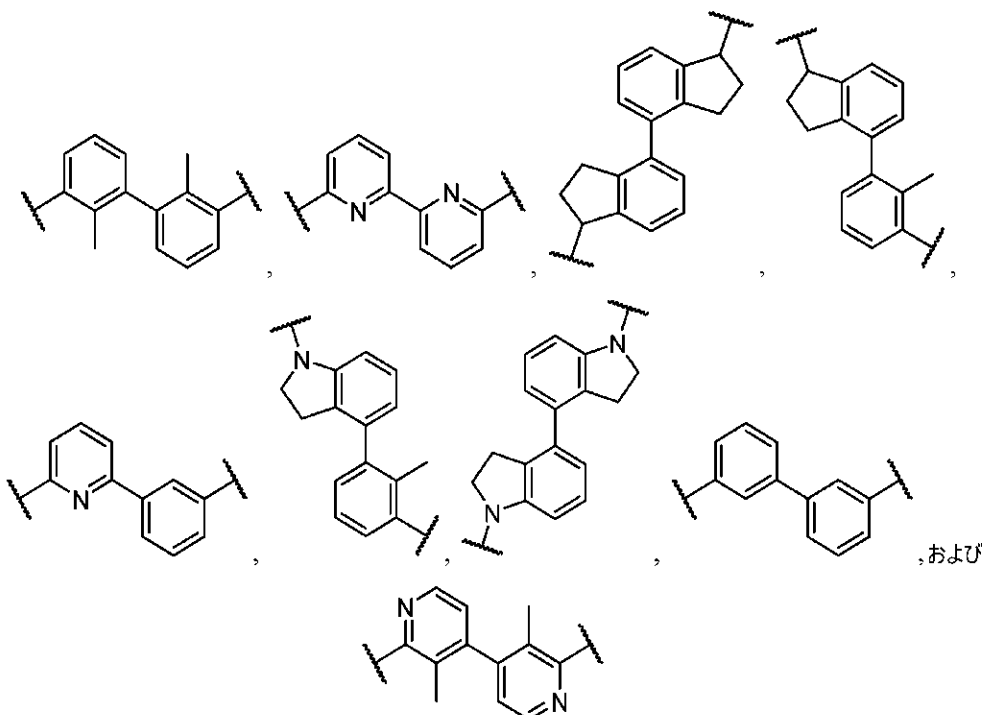
【0113】

本開示の別の実施形態において、 Ar^W 上および Ar^E 上の必要に応じた置換基は、 CH_3 である。

【0114】

1つの実施形態において、本開示は、基 $-Ar^W-Ar^E-$ が、

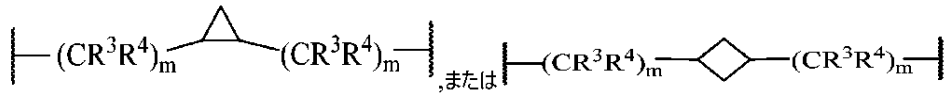
【化20】



から選択され、ここで、各環は、必要に応じて、ハロ、シアノ、 C_{1-6} アルキル、 C_{1-3} ハロアルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキルおよび $-OC_{1-3}$ ハロアルキルから独立して選択される1または2つの基で置換される、式(I)の化合物を提供する。

【0115】

1つの実施形態において、 L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-O-$ 、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、
【化21】



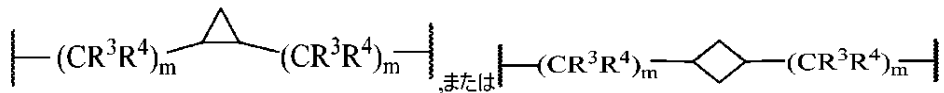
であり、

10

ここで、各 m は、独立して、0、1、2、3または4である。

【0116】

1つの実施形態において、 L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、
【化22】



であり、

20

ここで、

各 m は、独立して、0、1、2または3であり；

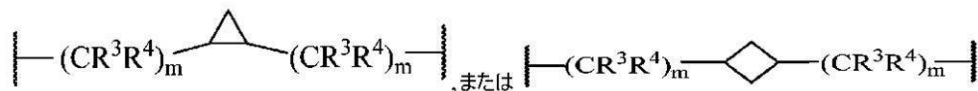
R^3 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $-OCH_2CH_3$ であり；

R^4 は、独立して、H、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $-OCH_2CH_3$ である。

【0117】

1つの実施形態において、
 L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、
【化23】

30



であり、

ここで、

各 m は、独立して、0、1または2であり；

R^3 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $-OCH_2CH_3$ であり；

40

R^4 は、独立して、H、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $-OCH_2CH_3$ である。

【0118】

1つの実施形態において、 L^E および L^W は、各々独立して、 $O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ または $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ であり、

ここで、

各 m は、独立して、0、1または2であり；

R^3 および R^4 は、各々独立して、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキルである。

50

【0119】

1つの実施形態において、 L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-O(CR^3R^4)_m$ 、 $-(CR^3R^4)_mO$ または $-C(O)-$ であり、ここで、

m は、独立して、0、1、2または3であり；

R^3 および R^4 は、各々独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $-OCH_2CH_3$ である。

【0120】

1つの実施形態において、 L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-O(CR^3R^4)_m$ 、 $-(CR^3R^4)_mO$ または $-C(O)-$ であり；ここで、

m は、独立して、0、1または2であり；

R^3 および R^4 は、各々独立して、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキルである。

【0121】

1つの実施形態において、 L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ または $-C(O)-$ である。

【0122】

1つの実施形態において、 L^W は、 $-O(CR^3R^4)_m-$ または $-(CR^3R^4)_mO-$ である。

【0123】

別の実施形態において、 L^W は、 $-(CR^3R^4)_m-$ である。別の実施形態において、 L^W は、 $-NR^3(CHR^4)_n$ または $-(CHR^4)_nNR^3-$ である。別の実施形態において、 L^W は、 $-NR^3(CHR^4)_m$ である。別の実施形態において、基 L^W は、 $-C(O)-$ である。なおも別の実施形態において、 L^W は、結合である。

【0124】

1つの実施形態において、 L^E は、 $-(CR^3R^4)_mO-$ または $-(CR^3R^4)_mO-$ である。

【0125】

別の実施形態において、 L^E は、 $-(CR^3R^4)_m-$ である。別の実施形態において、 L^E は、 $-NR^3(CHR^4)_n$ または $-(CHR^4)_nNR^3-$ である。別の実施形態において、 L^E は、 $-NR^3(CHR^4)_m$ である。別の実施形態において、基 L^E は、 $-C(O)-$ である。なおも別の実施形態において、 L^E は、結合である。

【0126】

1つの実施形態において、 L^W および L^E の一方は、結合であり、他方は、 $-OCH_2-$ または $-CH_2O-$ である。

【0127】

1つの実施形態において、 Q^E および Q^W は、各々独立して、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、オキソ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N から独立して選択される1~2つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-$

10

20

30

40

50

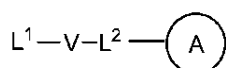
$\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ および C_3-8 シクロアルキルから独立して選択される 1~4 つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されて、N-オキシドを形成してもよいし、 C_1-6 アルキル化されて、N- C_1-6 アルキル化されたイオンを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されて、スルホキシドもしくはスルホンを形成してもよく；

ここで、

R^N は、独立して、 $-\text{C}_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{OC}_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_1-6$ アルキル OC_1-6 アルキル NR^1R^2 、 $-\text{NR}^a\text{C}_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_1-6$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}_1-6$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}_1-6$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{SC}_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_1-6$ アルキル OR^a または

【化 2 4】



であり；

式中、 L^1 は、独立して、結合、O、 NR^a または S であり；

L^2 は、独立して、結合、O、 NR^a または S であり；

V は、独立して、結合、 C_1-6 アルキルおよび C_2-6 アルケニルから選択され；

環 A は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

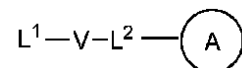
ここで、そのシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、オキソ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^a$ 、ハロ、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_1-6$ アルキル CN、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{OR}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ および C_3-8 シクロアルキルから独立して選択される 1~3 つの基で必要に応じて独立して置換される。

【0 1 2 8】

1 つの実施形態において、 Q^E および Q^W は、各々独立して、 R^N で必要に応じて置換される、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、 R^N は、独立して、 $-\text{C}_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{OC}_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_1-6$ アルキル OC_1-6 アルキル NR^1R^2 、 $-\text{NR}^a\text{C}_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_1-6$ アルキル OR^a または

【化 2 5】



であり；

式中、

L^1 は、独立して、結合、O、 NR^a または S であり；

L^2 は、独立して、結合、O、 NR^a または S であり；

V は、独立して、結合、 C_1-6 アルキルおよび C_2-6 アルケニルから選択され；

環 A は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、そのシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、オキソ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^a$ 、ハロ、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_1-6$ アルキル CN、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}$

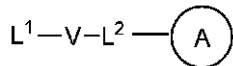
a 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および C_3-8 シクロアルキルから独立して選択される 1~3 つの基で必要に応じて独立して置換される。

【0129】

1 つの実施形態において、 Q^E および Q^W は、各々独立して、 R^N で必要に応じて置換される、アリールまたはヘテロアリール基であり；ここで、

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化26】



であり；

式中、

L^1 は、独立して、結合、 O 、 NR^a または S であり；

L^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a または S であり；

V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル および C_{2-6} アルケニルから選択され；

環 A は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、そのシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および C_3-8 シクロアルキルから独立して選択される 1~3 つの基で必要に応じて独立して置換される。

【0130】

1 つの実施形態において、 Q^E および Q^W は、各々独立して、フェニル、ピリジン、インダニル、ナフチル、インドリル、インドリニル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾリル、チアゾリルまたはチエニルであり；

ここで、フェニル、ピリジン、インダニル、ナフチル、インドリル、インドリニル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾリル、チアゾリルまたはチエニルの各々は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 C_3-8 シクロアルキル および $-C_{1-6}$ アルキル C_3-8 シクロアルキルから独立して選択される 1~3 つの基で必要に応じて置換される。

【0131】

1 つの実施形態において、 Q^E および Q^W は、各々独立して、フェニル、ピリジン、インダニル、ナフチル、インドリル、インドリニル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾリル、チアゾリルまたはチエニルであり；

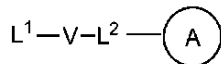
ここで、フェニル、ピリジン、インダニル、ナフチル、インドリル、インドリニル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、イミダゾリル、チアゾリルまたはチエニルの各々は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 C_3-8 シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_3-8 シクロアルキル および R^N から独立して選択される 1~3 つの基で必要に応じて置換され；

ここで、

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$

、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化27】



であり；

L^1 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

L^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

環 A は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、そのシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、 $-CN$ 、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換される。

【0132】

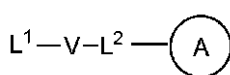
1つの実施形態において、 Q^E および Q^W は、各々独立して、フェニル、ピリジン、インダニル、ナフチル、インドリル、インドリニル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリルまたはベンゾチアゾリルであり；

ここで、各基は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルおよび R^N から独立して選択される1～3つの基で必要に応じて置換され；

ここで、

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化28】



であり；

式中、

L^1 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

L^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニルは、必要に応じて独立して、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

環 A は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、そのシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、オキ

ソ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^a$ 、ハ口、 CN 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{アルキルCN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{OR}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ および C_3-8 シクロアルキルから独立して選択される1~2つの基で必要に応じて置換される。

【0133】

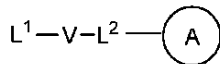
1つの実施形態において、 Q^E および Q^W は、各々独立して、フェニル、インダニル、ナフチル、インドリル、インドリニル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリルまたはベンゾチアゾリルであり；

ここで、フェニル、インダニル、ナフチル、インドリル、インドリニル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリルまたはベンゾチアゾリルの各々は、ハ口、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 C_3-8 シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}\text{アルキルC}_3-8$ シクロアルキルおよび R^N から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換され；

ここで、

R^N は、独立して、 $-\text{C}_{1-6}\text{アルキルNR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{アルキルNR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{アルキルOC}_{1-6}\text{アルキルNR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{1-6}\text{アルキルNR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{アルキルC}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{アルキルC}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{アルキルC}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{SC}_{1-6}\text{アルキルNR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{アルキルOR}^a$ または

【化29】



であり；

式中、

L^1 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

L^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

V は、独立して、結合、 $\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 C_2-6 アルケニルおよび C_2-6 アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハ口、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ または $-\text{C}_3-8$ シクロアルキルで置換され；

環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、そのシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、オキソ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^a$ 、ハ口、 $-\text{CN}$ 、 NR^aR^b 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-6}\text{アルキルCN}$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{OR}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ および C_3-8 シクロアルキルから独立して選択される1~2つの基で必要に応じて置換される。

【0134】

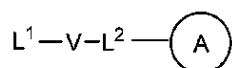
1つの実施形態において、 Q^E および Q^W は、各々独立して、フェニル、ピリジン、インダゾリル、チアゾリルまたはインドリニルであり；

ここで、フェニル、ピリジン、インダゾリル、チアゾリルまたはインドリニルの各々は、ハ口、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}\text{アルキル}$ 、 $-\text{C}_2-6$ アルケニル、 $-\text{C}_2-6$ アルキニル、 $-\text{C}_3-8$ シクロアルキルおよび R^N から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換され；

ここで、

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化30】



であり；

式中、

L^1 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

L^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

Vは、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、そのシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、 $-CN$ 、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～2つの基で必要に応じて独立して置換される。

【0135】

別の実施形態において、 Q^W は、フェニル、ピリジニル、インダゾリルおよびチエニルから選択され、ここで、フェニル、ピリジニル、インダゾリルおよびチエニルの各々は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルおよび $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換される。

【0136】

別の実施形態において、 Q^W は、フェニル、ピリジンおよびインダニルから選択され、ここで、フェニル、ピリジンおよびインダニルの各々は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルおよび $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～3つの基で必要に応じて置換される。

【0137】

1つの実施形態において、 Q^E は、フェニル、ピリジニル、インダゾリルおよびチエニルから選択され、ここで、フェニル、ピリジニル、インダゾリルおよびチエニルの各々は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルおよび $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換される。

【0138】

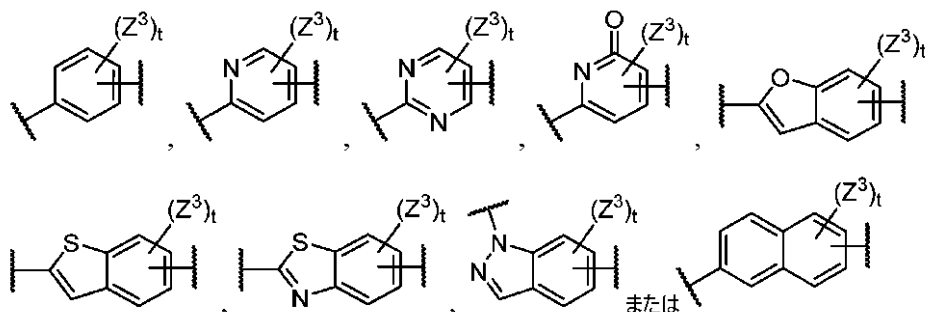
別の実施形態において、 Q^E は、フェニル、ピリジンおよびインダニルから選択され、

ここで、フェニル、ピリジンおよびインダニルの各々は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 C_{3-8} シクロアルキルおよび $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換される。

【0139】

1つの実施形態において、 Q^W および Q^E は、各々独立して、

【化31】



10

であり；

式中、各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；

20

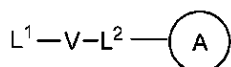
ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；さらに、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されてN-オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

30

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

40

【化32】



であり；

式中、

L^1 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

Vは、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

50

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキルCN、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換される。

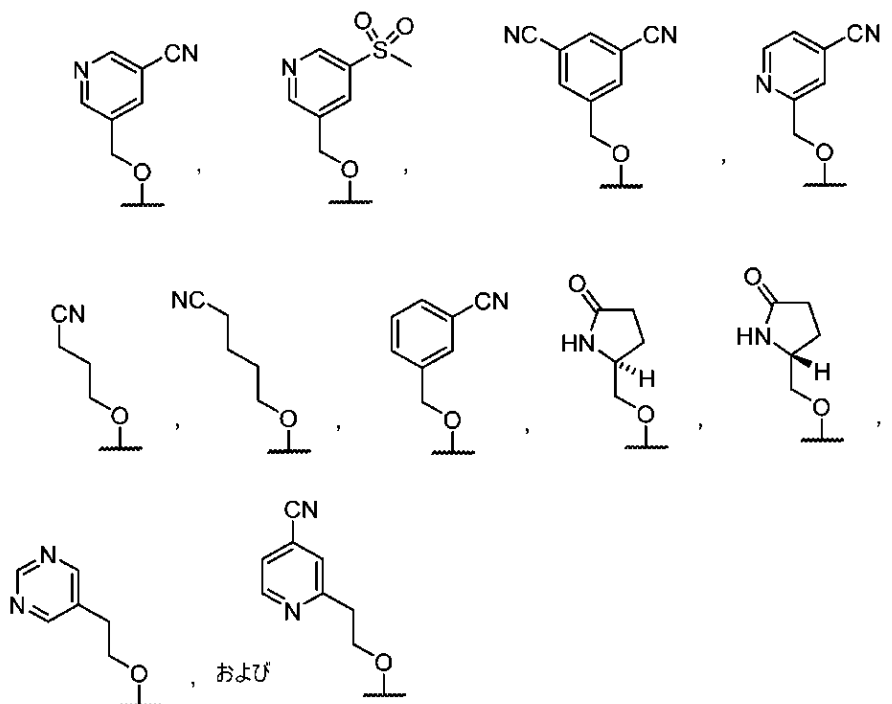
【0140】

1つの実施形態において、tは、0、1、2または3である。1つの実施形態において、tは、1、2または3である。1つの実施形態において、tは、0、1または2である。1つの実施形態において、tは、0である。1つの実施形態において、tは、1である。1つの実施形態において、tは、2である。1つの実施形態において、tは、3である。

【0141】

1つの実施形態において、 Q^W 上または Q^E 上の置換基は、独立して、

【化33】



またはその薬学的に許容され得る塩から選択される。

【0142】

1つの実施形態において、 Q^E および Q^W は、各々必要に応じてハロで置換される。1つの実施形態において、 Q^E および Q^W は、各々必要に応じて $-C_{1-6}$ アルキルで置換される。1つの実施形態において、 Q^E および Q^W は、各々必要に応じて $-OC_{1-6}$ ア

ルキルで置換される。1つの実施形態において、 Q^E および Q^W は、各々必要に応じてメトキシで置換される。

【0143】

1つの実施形態において、 Q^E と Q^W は、異なり、その各々は、OH、ハロ、CN、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルおよび $-OC_{1-6}$ アルキルから独立して選択される1～3つの基で必要に応じて置換される。

【0144】

1つの実施形態において、 Q^E と Q^W は、同じであり、その各々は、OH、ハロ、CN、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルおよび $-OC_{1-6}$ アルキルから独立して選択される1～3つの基で必要に応じて置換される。

【0145】

1つの実施形態において、 R^E および R^W は、独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $N^+R^1R^2R^3$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ 、 $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ ； $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ および $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$ から選択され；ここで、 R^1 は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ または $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄または窒素から選択されるさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b および $-C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1～3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R^3 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリールであり；

R^a は、独立して、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^b は、独立して、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^c は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

10

20

30

40

50

R^d は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_3-C_8$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_3-8 シクロアルキルから選択され；

u は、0、1、2または3である。

【0146】

1つの実施形態において、 R^E および R^W は、独立して、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 および $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ から選択され；ここで、

R^1 は、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_3-6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ または $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1~2つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_3-6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C_3-8$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_3-8 シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1~2つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄または窒素から選択されるさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリルであって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b および $-C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^a は、独立して、 H または $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^b は、独立して、 H または $-C_{1-6}$ アルキルであり；

u は、0、1、2または3である。

【0147】

1つの実施形態において、 R^E および R^W は、独立して、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ 、 $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ および $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$ から選択され；ここで、

R^1 は、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_3-6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1~2つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_3-6$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C$

3-8シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および C_{1-6} アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1~2つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄または窒素から選択されるさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリルであって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b および $-C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^a は、独立して、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^b は、独立して、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^c は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

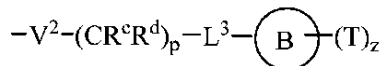
R^d は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

uは、0、1、2または3である。

【0148】

1つの実施形態において、 R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 または

【化34】



であり；

式中、

V^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

R^c は、独立して、H、OH、 $-C_{1-6}$ アルキルおよび $-C_{3-8}$ シクロアルキルから選択され；

R^d は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキルおよび $-C_{3-8}$ シクロアルキルから選択され；

L^3 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

環Bは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

Tは、独立して、H、 OR^a 、 $(CH_2)_qNR^1R^2$ 、 $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ または $(CH_2)_qC(O)R^e$ であり；

R^e は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OC_{3-8}$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-NH SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ から選択され；

pは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

qは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

zは、0、1または2であり；

ここで、 R^E または R^W のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、 NR^aR^b 、ハロ、シアノ、 OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C_{1-}$

10

20

30

40

50

6 アルキル OH、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルからなる群より独立して選択される1~3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、 V^2 、 L^3 、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R^1 は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ または $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1~2つの基で必要に応じて置換され；

10

R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1~2つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄または窒素から選択されるさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b および $-C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

20

R^a は、独立して、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^b は、独立して、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキルである。

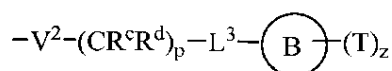
【0149】

1つの実施形態において、

R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 または

30

【化35】



であり；

式中、

V^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

L^3 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

40

環Bは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

Tは、独立して、H、 OR^a 、 $(CH_2)_qNR^1R^2$ 、 $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ または $(CH_2)_qC(O)R^e$ であり；

pは、独立して、0、1、2または3であり；

qは、独立して、0、1、2または3であり；

zは、0、1、2または3であり；

ここで、 R^E または R^W のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、 NR^aR^b 、ハロ、シアノ、 OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C_{1-6}$ アルキルOH、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロア

50

ルキルからなる群より独立して選択される 1～3 つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、 V^2 、 L^3 、環 B および T のうちの少なくとも 1 つは、窒素原子を含み；

R^1 は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ または $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基の各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される 1～2 つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される 1～2 つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄または窒素から選択されるさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリルであって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b および $-C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される 1～3 つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^a は、独立して、H または $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^b は、独立して、H または $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^c は、独立して、H、OH、 $-C_{1-6}$ アルキル および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから選択され；

R^d は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから選択され；

R^e は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OC_{3-8}$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-NH SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ から選択され；

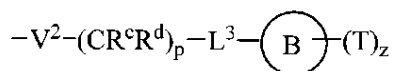
R^f は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから選択され；

R^g は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから選択される。

【0150】

1 つの実施形態において、 R^E および R^W は各々、

【化36】



であり；

式中、

V^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO または SO_2 であり；

R^c は、独立して、H、OH、 $-C_{1-6}$ アルキルおよび $-C_{3-8}$ シクロアルキルから選択され；

R^d は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキルおよび $-C_{3-8}$ シクロアルキルから選択され；

L^3 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

環Bは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

Tは、独立して、H、 OR^a 、 $(CH_2)_q NR^1 R^2$ 、 $(CH_2)_q NR^a C(O) R^e$ または $(CH_2)_q C(O) R^e$ であり；

R^e は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OC_{3-8}$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-NR^f R^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $NR^f R^g$ 、 $-C(O) NR^f R^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O) NR^f R^g$ 、 $-NH SO_2 R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2 R^f$ および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2 NR^f R^g$ から選択され；

R^f は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキルおよび $-C_{3-8}$ シクロアルキルから選択され；

R^g は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキルおよび $-C_{3-8}$ シクロアルキルから選択され；

pは、独立して、0、1、2または3であり；

qは、独立して、0、1、2または3であり；

zは、0、1、2または3であり；

ここで、 R^E または R^W のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、 $NR^a R^b$ 、ハロ、シアノ、 OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $NR^a R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルOH、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル $-C_{3-8}$ シクロアルキルからなる群より独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、 V^2 、 L^3 、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含む。

【0151】

1つの実施形態において、 R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1 R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $NR^1 R^2$ または $-OC_{1-6}$ アルキル $NR^1 R^2$ であり；

R^1 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ または $-C_{1-6}$ アルキル $C(O) OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C(O) R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O) R^a$ 、 $-C(O) OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O) OR^a$ 、 $-C(O) NR^a R^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O) NR^a R^b$ から独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O) OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C(O) R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O) R^a$ 、 $-C(O) OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O) OR^a$ 、 $-C(O) NR^a R^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O) NR^a R^b$ から独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄または窒素から独立して選択される1または2つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリルであって、オキソ、 $-C$

$1-6$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b および $-C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される 1~3 つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^a は、独立して、H または $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^b は、独立して、H または $-C_{1-6}$ アルキルである。

【0152】

1 つの実施形態において、 R^E および R^W は各々、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 であり；

R^1 は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される 1~2 つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される 1~2 つの基で必要に応じて置換されるか；または

R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄または窒素から独立して選択される 1 または 2 つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリルであって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b および $-C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される 1~3 つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^a は、独立して、H または $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^b は、独立して、H または $-C_{1-6}$ アルキルである。

1 つの実施形態において、

R^E および R^W は各々、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 であり；

R^1 は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される 1~2 つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される 1~2 つの基で必要に応じて置換されるか；または

R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄または窒素から独立して選択される 1 または 2 つ

のさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b および $-C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R^a は、独立して、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^b は、独立して、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキルである、

式(I)の化合物が提供される。

【0153】

1つの実施形態において、

R^E および R^W は各々、 $-NR^1R^2$ であり；

R^1 は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1~2つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリル基の各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1~2つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄または窒素から選択されるさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b および $-C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R^a は、独立して、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^b は、独立して、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキルである。

【0154】

1つの実施形態において、 R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 または $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 であり；ここで、 R^1 と R^2 とが合わさって、

10

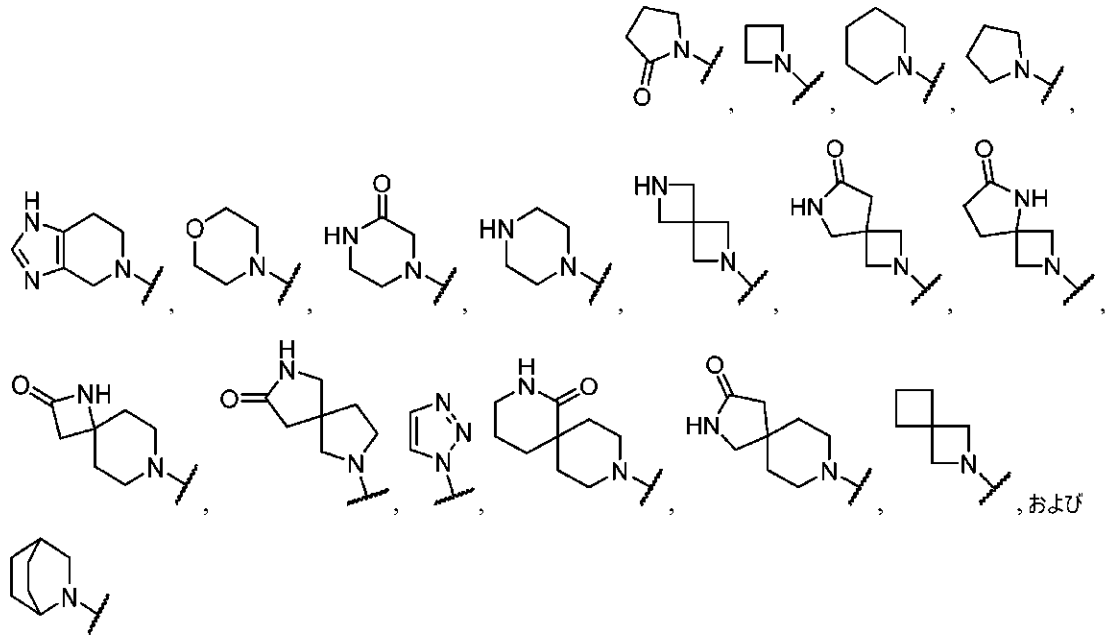
20

30

40

50

【化 3 7】



10

から選択されるヘテロシクリルを形成し、その各々は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b および $-C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換され；

20

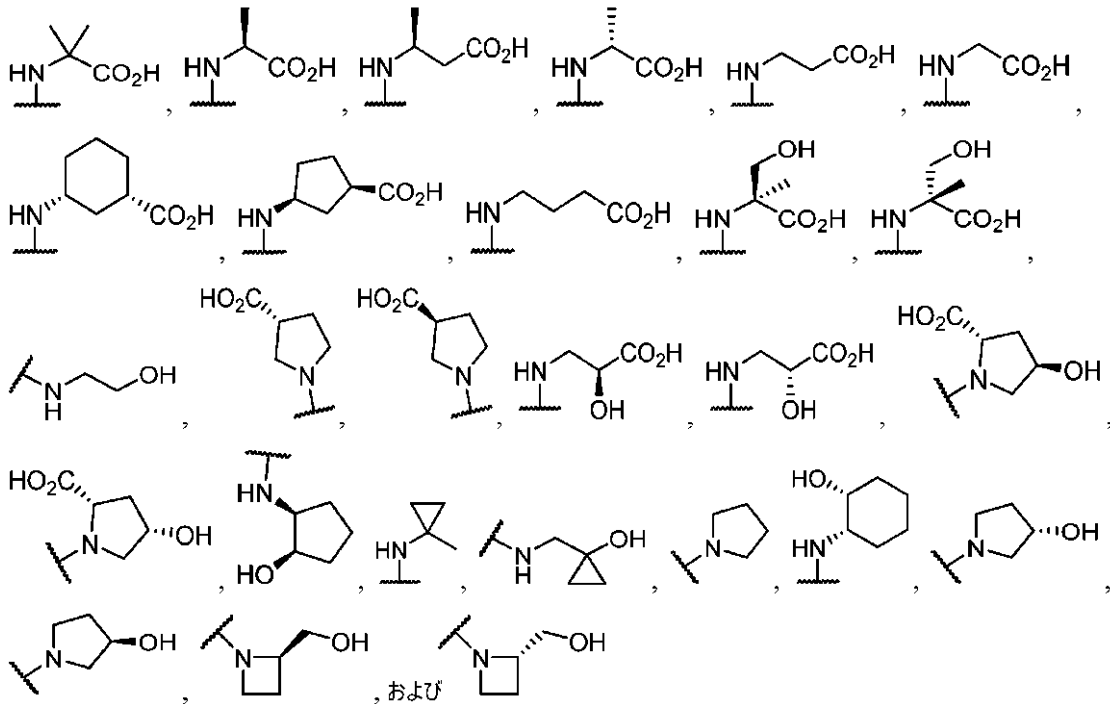
R^a は、独立して、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^b は、独立して、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキルである。

【0155】

1つの実施形態において、 R^W および R^E は、各々独立して、

【化 3 8】



30

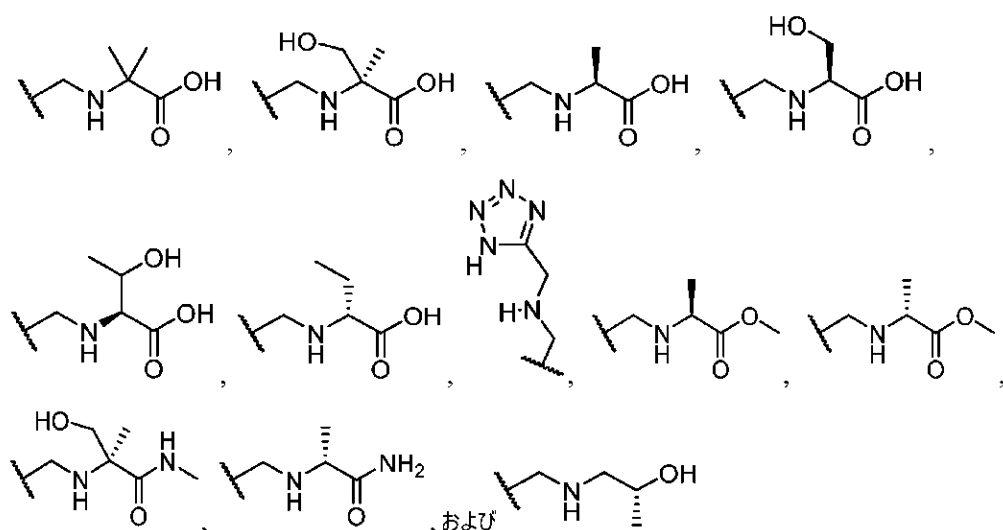
40

から選択される。

【0156】

50

1つの実施形態において、 R^W および R^E の各々は、独立して、
【化39】



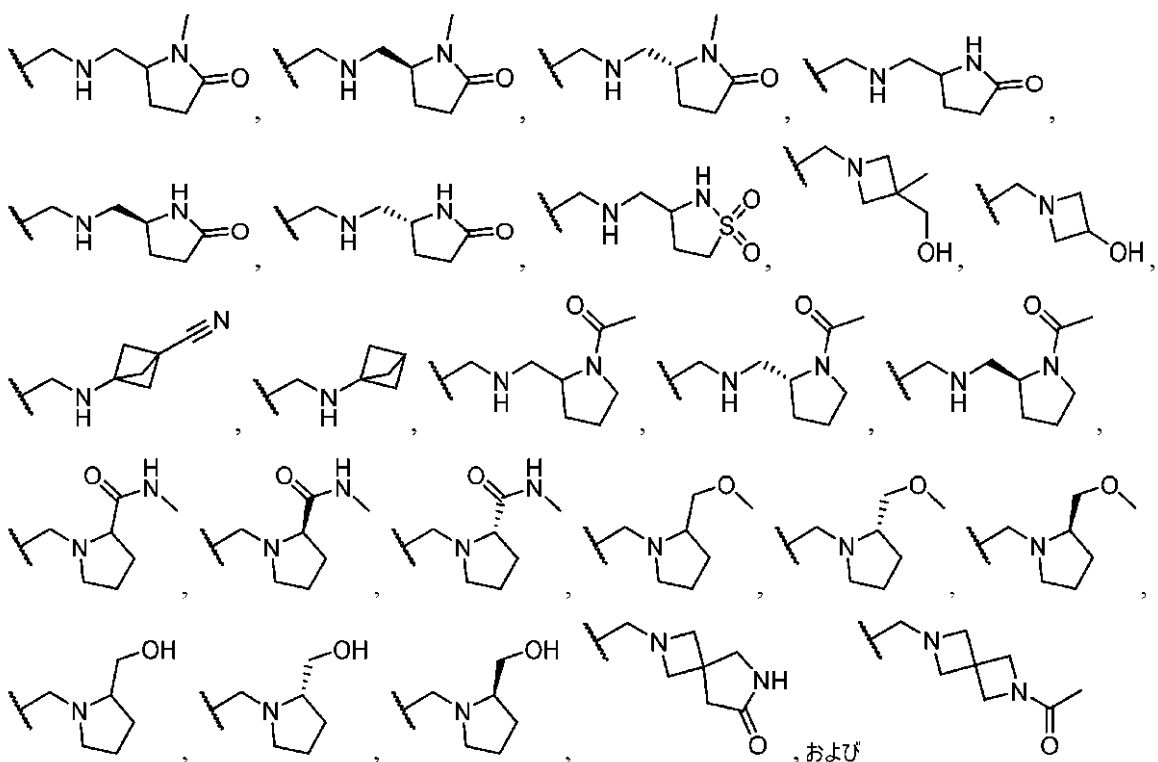
10

から選択される。

【0157】

20

1つの実施形態において、 R^W および R^E の各々は、独立して、
【化40】



30

40

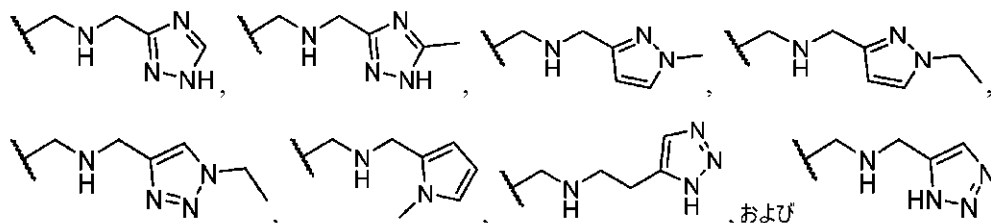
から選択される。

【0158】

1つの実施形態において、 R^W および R^E の各々は、独立して、

50

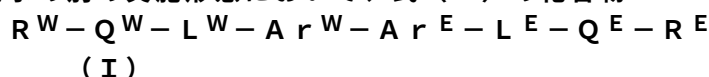
【化 4 1】



から選択される。

【0159】

本開示の別の実施形態において、式 (I) の化合物：



(式中、

Ar^E および Ar^W は、各々独立して、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

ここで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルおよび $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される 1~2 つの基で必要に応じて置換され；

L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-O-$ 、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-O(CR^3R^4)_m$ 、 $-(CR^3R^4)_mO$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3-$ 、 $-NR^3(CR^3R^4)_m-$ または $-C(O)-$ であり、

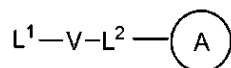
m は、独立して、0、1、2、3 または 4 であり；

Q^E および Q^W は、各々独立して、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、ここで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび R^N から独立して選択される 1~4 つの基で必要に応じて置換され；

ここで、

R^N は、

【化 4 2】



であり、式中、

L^1 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO または SO_2 であり；

V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO または SO_2 であり；

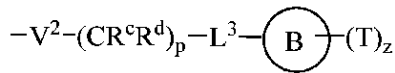
環 A は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、そのシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、

—C(O)NR^aSO₂NR^aR^b、C₃–8シクロアルキルおよびC₁–6アルキルC₃–8シクロアルキルから独立して選択される1～2つの基で必要に応じて独立して置換され；

R^EおよびR^Wは、各々独立して、—NR¹R²、—C₁–6アルキルNR¹R²、—OC₁–6アルキルNR¹R²、—C₁–6アルキルOC₁–6アルキルNR¹R²、—NR^aC₁–6アルキルNR¹R²、—C(O)NR¹R²、—(CH₂)_uSO₂NR¹R²、—SO₂NR^aC₁–6アルキルNR¹R²、—NR^aSO₂C₁–6アルキルNR¹R²または

【化43】



10

であり、式中、

V²は、独立して、結合、O、NR^a、S、SOまたはSO₂であり、

L³は、独立して、結合、O、NR^a、S、SOまたはSO₂であり；

環Bは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

Tは、(CH₂)_qNR¹R²または(CH₂)_qC(O)R^eであり；

pは、0、1、2または3であり；

qは、0、1、2または3であり；

uは、0、1、2または3であり；

20

ここで、そのアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、NR^aR^b、ハロ、シアノ、オキソ、OR^a、—C₁–6アルキル、—C₁–6ハロアルキル、—C₁–6シアノアルキル、—C₁–6アルキルNR^aR^b、—C₁–6アルキルOH、—C₃–8シクロアルキルおよび—C₁–3アルキルC₃–8シクロアルキルからなる群より独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；但し、V²、L³、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R¹は、独立して、H、—C₁–6アルキルアリール、ヘテロシクリル、—C₁–6アルキルヘテロアリール、—C₁–6アルキルヘテロシクリル、—C₁–6アルキルC(O)OR^a、—C₂–6アルケニルC(O)OR^aおよびC₁–6アルキルC₃–8シクロアルキルから選択され；

30

ここで、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、—OR^a、オキソ、—CN、ハロ、C₁–6アルキル、—C₁–6アルキルOR^a、—C₁–6シアノアルキル、—C₁–6ハロアルキル、C₃–8シクロアルキル、—C₁–3アルキルC₃–8シクロアルキル、—C(O)R^a、—C₁–6アルキルC(O)R^a、—C(O)OR^a、—C₁–6アルキルC(O)OR^a、—NR^aR^b、—C₁–6アルキルNR^aR^b、—C(O)NR^aR^b、—C₁–6アルキルC(O)NR^aR^b、—SO₂R^a、—C₁–6アルキルSO₂R^a、—SO₂NR^aR^b、—C₁–6アルキルSO₂NR^aR^b、—C(O)NR^aSO₂R^b、—C₁–6アルキルC(O)NR^aSO₂R^b、—NR^aC(O)R^bおよび—C₁–6アルキルNR^aC(O)R^bから独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換され；

40

R²は、—C₁–6アルキル、—C₂–6アルケニル、—C₃–6シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁–6アルキルアリール、—C₁–6アルキルヘテロアリール、—C₁–6アルキルヘテロシクリル、—C₂–6アルキル—OR^a、—C₁–6アルキルC(O)OR^aおよび—C₂–6アルケニルC(O)OR^aから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは複素環の各々は、—OR^a、—CN、ハロ、—C₁–6アルキルOR^a、—C₁–6シアノアルキル、—C₁–6ハロアルキル、—C₃–8シクロアルキル、—C₁–3アルキルC₃–8シクロアルキル、—C(O)R^a、—C₁–6アルキルC(O)R^a、—C(O)OR^a、—C₁–6アルキルC(O)OR^a、—NR^aR^b、—C₁–6アルキルNR^aR^b

50

b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ および $-NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄または窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ および C_{1-6} アルキル $SO_2NR^aR^b$ から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R^3 は、独立して、H、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $-OCH_2CH_3$ であり；

R^4 は、独立して、H、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $-OCH_2CH_3$ であり；

R^a は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

R^b は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

R^c は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

R^d は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択されるか；

またはいずれか2つの R^c 、いずれか2つの R^d 、もしくはいずれかの R^c および R^d が、必要に応じて合わさって、3~6員のシクロアルキル環を形成し；

R^e は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OC_{3-8}$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 C_{1-6} アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-NH SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ から選択され；

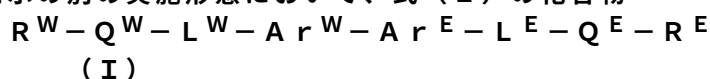
R^f は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^g は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0160】

本開示の別の実施形態において、式(I)の化合物



(式中、

Ar^E および Ar^W は、各々独立して、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル

であり；

ここで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルおよび $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換され；

L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-O-$ 、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-O(CR^3R^4)_m$ 、 $-(CR^3R^4)_mO$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3-$ 、 $-NR^3(CR^3R^4)_m-$ または $-C(O)-$ であり；

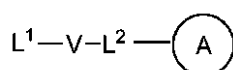
m は、独立して、0、1、2、3または4であり；

Q^E および Q^W は、各々独立して、アリールまたはヘテロアリールであり、ここで、アリールまたはヘテロアリールの各々は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび R^N から独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、

R^N は、

【化44】



であり；

L^1 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

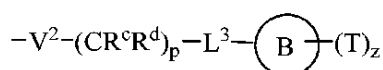
L^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

ここで、環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキルCN、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～2つの基で必要に応じて独立して置換され；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 または

【化45】



であり、式中、

V^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり、

L^3 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

環Bは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

Tは、 $(CH_2)_q NR^1 R^2$ または $(CH_2)_q C(O) R^e$ であり；

pは、0、1、2または3であり；

qは、0、1、2または3であり；

uは、0、1、2または3であり；

ここで、そのアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、 $-NR^a R^b$ 、ハロ、シアノ、オキソ、 OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $NR^a R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルOH、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルからなる群より独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

10

但し、 V^2 、 L^3 、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R^1 は、H、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、オキソ、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^a R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $NR^a R^b$ 、 $-C(O)NR^a R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^a R^b$ 、 $-SO_2 R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2 R^a$ 、 $-SO_2 NR^a R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2 NR^a R^b$ 、 $-C(O)NR^a SO_2 R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^a SO_2 R^b$ 、 $-NR^a C(O)R^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $NR^a C(O)R^b$ から独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換され；

20

R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ および $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ から選択され；

30

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは複素環の各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^a R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $NR^a R^b$ 、 $-C(O)NR^a R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^a R^b$ 、 $-SO_2 R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2 R^a$ 、 $-SO_2 NR^a R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2 NR^a R^b$ 、 $-C(O)NR^a SO_2 R^b$ および $-NR^a C(O)R^b$ から独立して選択される1～3つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄または窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^a R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $NR^a R^b$ 、 $-C(O)NR^a R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^a R^b$ 、 $-SO_2 R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2 R^a$ 、 $-SO_2 NR^a R^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2 NR^a R^b$ から独立して選択される1～3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

40

R^3 は、独立して、H、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $-OCH$

50

2CH_3 であり；

R^4 は、独立して、H、ハロ、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OH}$ 、 $-\text{OCH}_3$ または $-\text{OCH}_2\text{CH}_3$ であり；

R^a は、独立して、H、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

R^b は、独立して、H、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

R^c は、独立して、H、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

R^d は、独立して、H、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

ここで、いずれか2つの R^c 、いずれか2つの R^d またはいずれかの R^c および R^d が、必要に応じて合わさって、3～6員のシクロアルキル環を形成し；

R^e は、独立して、H、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{OC}_{3-8}$ シクロアルキル、 $-\text{O}$ アリール、 $-\text{O}$ ヘテロアリール、 $-\text{O}$ ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 C_{1-6} アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^f$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ から選択され；

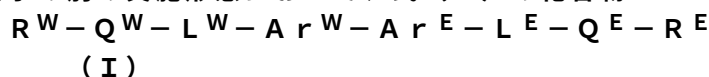
R^f は、独立して、H、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^g は、独立して、H、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0161】

本開示の別の実施形態において、式(I)の化合物



(式中、

Ar^E および Ar^W は、各々独立して、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキルおよび $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換され；

L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 $-\text{O}(\text{CR}^3\text{R}^4)_m$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{O}$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{NR}^3-$ 、 $-\text{NR}^3(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ または $-\text{C}(\text{O})-$ であり、

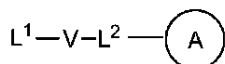
m は、独立して、0、1、2、3または4であり；

Q^E および Q^W は各々、ハロ、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルおよび R^N から独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換されるアリール基であり；

ここで、

R^N は、

【化 4 6】



であり、式中、

L^1 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

Vは、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

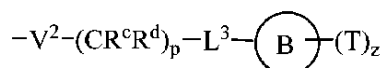
L^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキルCN、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～2つの基で必要に応じて独立して置換され；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 または

【化 4 7】



であり、式中、

V^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり、

L^3 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

環Bは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

Tは、 $(CH_2)_qNR^1R^2$ または $(CH_2)_qC(O)R^e$ であり；

pは、0、1、2または3であり；

qは、0、1、2または3であり；

uは、0、1、2または3であり；

ここで、そのアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、 NR^aR^b 、ハロ、シアノ、オキソ、 OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C_{1-6}$ アルキルOH、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルからなる群より独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；但し、 V^2 、 L^3 、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R^1 は、H、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ および C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、オキソ、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルOR

a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される1~2つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ および $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ および $-NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄または窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリルであって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ および C_{1-6} アルキル $SO_2NR^aR^b$ から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^3 は、独立して、H、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $-OCH_2CH_3$ であり；

R^4 は、独立して、H、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $-OCH_2CH_3$ であり；

R^a は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

R^b は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

R^c は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

R^d は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

ここで、いずれか2つの R^c 、いずれか2つの R^d またはいずれかの R^c および R^d が、必要に応じて合わさって、3~6員のシクロアルキル環を形成し；

R^e は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OC_{3-8}$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、-

10

20

30

40

50

NR^fR^g 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 C_{1-6} アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^f$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ から選択され；

R^f は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^g は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0162】

1つの実施形態において、 Ar^E および Ar^W のうちの少なくとも1つは、必要に応じて置換されるアリール以外である。1つの実施形態において、 Ar^E および Ar^W のうちの少なくとも1つは、必要に応じて置換されるフェニル以外である。

【0163】

1つの実施形態において、 Ar^E と Ar^W の両方が、必要に応じて置換されるアリールであるとき、部分 $-\text{L}^E-\text{Ar}^E-\text{Ar}^W-\text{L}^W-$ は、 $-\text{O}-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-\text{Ar}^E-\text{Ar}^W-\text{L}^W-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-\text{O}-$ である。1つの実施形態において、部分 $-\text{L}^E-\text{Ar}^E-\text{Ar}^W-\text{L}^W-$ は、 $-\text{O}-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-\text{Ar}^E-\text{Ar}^W-\text{L}^W-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-\text{O}-$ である。

【0164】

1つの実施形態において、 Q^E と Q^W の両方が、独立して、必要に応じて置換されるアリールである。1つの実施形態において、 Q^E と Q^W の両方が、独立して、必要に応じて置換されるフェニルである。1つの実施形態において、 Q^E と Q^W の両方が、独立して、必要に応じて置換されるピリジルである。

【0165】

本明細書中に記載される任意の化合物の1つの実施形態において、 Ar^E と Ar^W の両方が、必要に応じて置換される二環式環であり、ここで、その両方が、必要に応じて置換される縮合5, 6-芳香環でも5, 6-芳香族複素環でもない。本明細書中に記載される任意の化合物の1つの実施形態において、 L^E と L^W の両方が、 $-\text{O}-$ である。本明細書中に記載される任意の化合物の1つの実施形態において、 L^E と L^W の両方が、 $-\text{Q}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$ である。本明細書中に記載される任意の化合物の1つの実施形態において、 Ar^E 、 Ar^W 、 Q^E および Q^W の各々は、単環式であるが、但し、少なくとも2つは、ヘテロアリールであり、 R^E と R^W の両方が、必要に応じて置換される縮合5, 6-芳香環でも5, 6-芳香族複素環でもない。本明細書中に記載される任意の化合物の1つの実施形態において、少なくとも1つの L は、結合であり、 Ar^E 、 Ar^W 、 Q^E 、 Q^W 、 R^E および R^W のいずれもが、必要に応じて置換される縮合5, 6-芳香環でも5, 6-芳香族複素環でもない。本明細書中に記載される任意の化合物の1つの実施形態において、以下の少なくとも1つが生じる：a) Ar^E と Ar^W の両方が、必要に応じて置換される二環式環であり、ここで、その両方が、必要に応じて置換される縮合5, 6-芳香環でも5, 6-芳香族複素環でもない；b) L^E と L^W の両方が、 $-\text{O}-$ である；c) L^E と L^W の両方が、 $-\text{Q}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{Ar}-$ である；d) Ar^E 、 Ar^W 、 Q^E および Q^W の各々は、単環式であるが、但し、少なくとも2つは、ヘテロアリールであり、 R^E と R^W の両方が、必要に応じて置換される縮合5, 6-芳香環でも5, 6-芳香族複素環でもない；またはe) 少なくとも1つの L は、結合であり、 Ar^E 、 Ar^W 、 Q^E 、 Q^W 、 R^E および R^W のいずれもが、必要に応じて置換される縮合5, 6-芳香環でも5, 6-芳香族複素環でもない。

【0166】

10

20

30

40

50

1つの実施形態において、実施例92、209、124、121、402、123、43、122、16、240、167、90、210、178、42、148、93、32、111、74、172、166、160、183、225、125、162、214、40、220、213、114、41、127、113、185、34、144、94、143、286、128、142、140、279、29、49、221、241、112、133、242、35、253、168、66、161、126、153、232、252、163、57、165、110、145、79、75、244、132、138、243、78、48、215、258、182、234、282、260、157、281、164、47、259、216、91、136、159、248、68、219、217、280、152、227、95、12、179、257、134、109、28、149、218、31、254、203、116、53、256、226、247、117、175、135、230、58、118、404、222、200、37、70、96、204、231、131、268、54、71、76、36、201、246、147、405、59、264、120、67、21、266、184、137、284、55、207、17、83、82、69、202、276、22、199、146、73、38、261、245、88、236、19、15、155、61、265、85、64、84、233、14、62、1394、158、272、30、77、150、80、151、81、154、255、235、56、141、23、86、104、39、60、269、87、115、173、174、270、271、223、273、406、237、277、249、170、18、63、105から選択される化合物、((5-ブromo-6-((3'-(((3-ブromo-5-(((カルボキシメチル) アミノ) メチル) -6-(((R)-5-オキソピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) オキシ) メチル) -2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) メトキシ) -2-(((S)-5-オキソピロリジン-2-イル) メトキシ) ピリジン-3-イル) メチル) グリシン、(S)-4-(((5-(3'-(((4-(((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル) アミノ) メチル) -2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) フェノキシ) メチル) -2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) ベンゾ [b] チオフェン-2-イル) メチル) アミノ) -3-ヒドロキシブタン酸および(S)-4-((5-ブromo-4-((3'-(((2-ブromo-4-((((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル) アミノ) メチル) -5-((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) フェノキシ) メチル) -2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) メトキシ) -2-((5-イソシアノピリジン-3-イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) -3-ヒドロキシブタン酸またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0167】

1つの実施形態において、実施例191、198、197、193、189、196、192、195、190、20、194、186、188、72、187、25および285から選択される化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0168】

1つの実施形態において、実施例4、5、3、7、6、8、9、2、10、1、407および13から選択される化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0169】

1つの実施形態において、実施例267、180、181、408、409、410、411、412、413、414、415、416、417、418、419および420から選択される化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0170】

1つの実施形態において、実施例191、198、197、193、189、196、192、195、190、20、194、186、188、72、187、25および285から選択される化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0171】

10

20

30

40

50

1つの実施形態において、実施例287、102、103、27、251および107から選択される化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0172】

1つの実施形態において、実施例239および238から選択される化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0173】

1つの実施形態において、実施例97、44、98、50、51、45、99、169、100、89、274、422、24、176、65、171、26、52、156および263から選択される化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

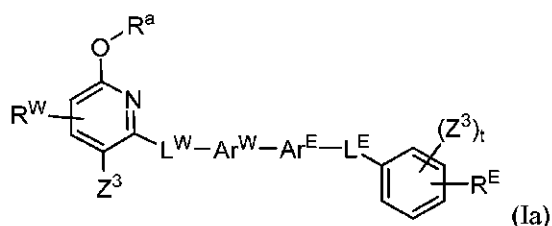
【0174】

1つの実施形態において、実施例423、29、113、34、240、6、7、66、16および19から選択される化合物またはその薬学的に許容され得る塩が提供される。

【0175】

1つの実施形態において、化合物は、式(Ia)：

【化48】



によって表され、式中、

各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されてN-オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホンを形成してもよく；

t は、0、1または2であり；

Ar^E 、 Ar^W 、 R^E 、 R^W 、 L^E 、 L^W 、 R^N 、 R^a および R^b の各々は、本明細書中で定義されるとおりである。

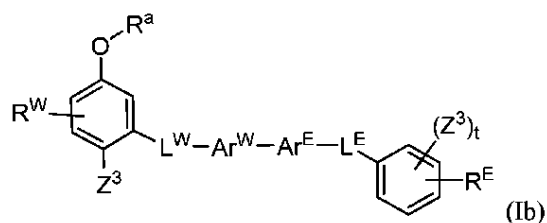
【0176】

式(Ia)の1つの実施形態において、 L^E は、 $-CH_2O-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ および $-C(O)NH-$ 以外である。式(Ia)の1つの実施形態において、 Ar^E 、 Ar^W 、 Q^E 、 Q^W 、 R^E および R^W のいずれもが、必要に応じて置換される縮合5,6-芳香環でも5,6-芳香族複素環でもない。

【0177】

1つの実施形態において、化合物は、式(Ib)：

【化 4 9】



のいずれか 1 つによって表され、式中、

各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される 1～4 つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されて N-オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

t は、0、1 または 2 であり；

Ar^E 、 Ar^W 、 R^E 、 R^W 、 L^E 、 L^W 、 R^N 、 R^a および R^b の各々は、本明細書中で定義されるとおりである。

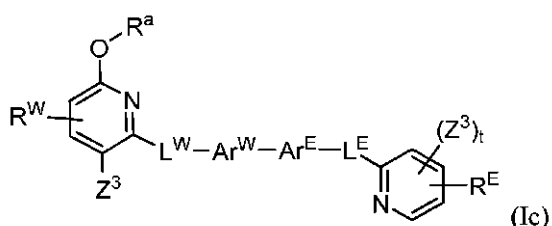
【0178】

式 (Ib) の 1 つの実施形態において、 L^W および L^E は、 $-CH_2O-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ および $-C(O)NH-$ 以外である。式 (Ib) の 1 つの実施形態において、 L^E は、 $-CH_2O-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ および $-C(O)NH-$ 以外である。式 (Ib) の 1 つの実施形態において、 L^W は、 $-CH_2O-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ および $-C(O)NH-$ 以外である。式 (Ib) の 1 つの実施形態において、 Ar^E 、 Ar^W 、 Q^E 、 Q^W 、 R^E および R^W のいずれもが、必要に応じて置換される縮合 5, 6-芳香環でも 5, 6-芳香族複素環でもない。

【0179】

1 つの実施形態において、化合物は、式 (Ic)：

【化 5 0】



によって表され、式中、

各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^a$

$C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されてN-オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；
 t は、0、1または2であり；
 Ar^E 、 Ar^W 、 R^E 、 R^W 、 L^E 、 L^W 、 R^N 、 R^a および R^b の各々は、本明細書中で定義されるとおりである。

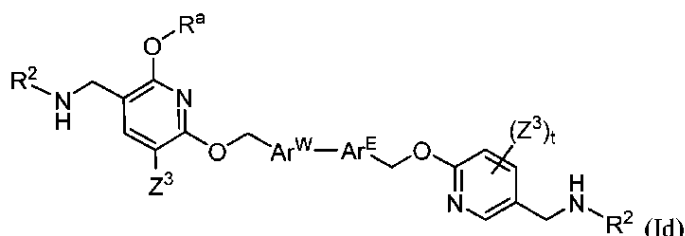
【0180】

式(Ic)の1つの実施形態において、 Ar^E 、 Ar^W 、 Q^E 、 Q^W 、 R^E および R^W のいずれもが、必要に応じて置換される縮合5，6-芳香環でも5，6-芳香族複素環でもない。

【0181】

1つの実施形態において、化合物は、式(Id)：

【化51】



によって表され、式中、

各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されてN-オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

t は、0、1または2であり；

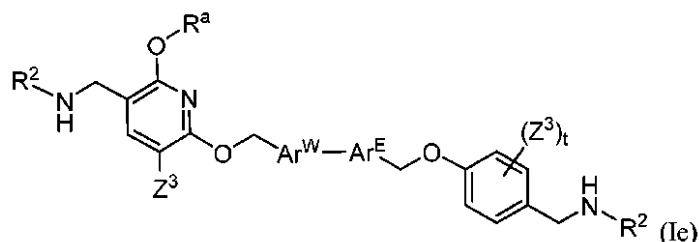
Ar^E 、 Ar^W 、 R^2 、 R^N 、 R^a および R^b の各々は、本明細書中で定義されるとおり

である。

【0182】

1つの実施形態において、化合物は、式（I e）：

【化52】



10

によって表され、式中、

各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されてN-オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

20

t は、0、1または2であり；

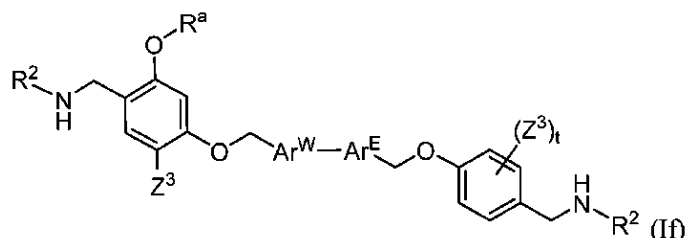
30

Ar^E 、 Ar^W 、 R^2 、 R^N 、 R^a および R^b の各々は、本明細書中で定義されるとおりである。

【0183】

1つの実施形態において、化合物は、式（I f）：

【化53】



40

によって表され、式中、

各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8}

50

8シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；
 ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_3-8 シクロアルキル、アリール、
 ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ
 シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキルC
 N 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)$
 $NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_3-8$ シクロアルキルから独立して選択される1~4
 つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素
 原子上で酸化されてN-オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキ
 シドまたはスルホン形成してもよく；

10

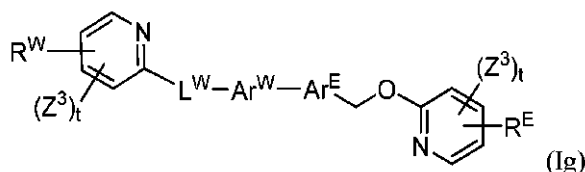
t は、0、1または2であり；

Ar^E 、 Ar^W 、 R^2 、 R^N 、 R^a および R^b の各々は、本明細書中で定義されるとおり
 である。

【0184】

1つの実施形態において、化合物は、式(Ig)：

【化54】



20

によって表され、式中、

各 Z^3 は、独立して、ハロ、 OR^a 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_3-8$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_3-8 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；

30

ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_3-8 シクロアルキル、アリール、
 ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ
 シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキルC
 N 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)$
 $NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_3-8$ シクロアルキルから独立して選択される1~4
 つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素
 原子上で酸化されてN-オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキ
 シドまたはスルホン形成してもよく；

各 t は、独立して、0、1または2であり；

40

L^W 、 Ar^E 、 Ar^W 、 R^E 、 R^W 、 R^N 、 R^a および R^b の各々は、本明細書中で定義
 されるとおりである。

【0185】

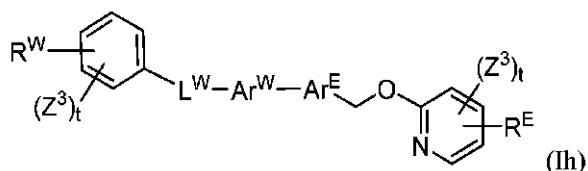
式(Ig)の1つの実施形態において、 Ar^E 、 Ar^W 、 R^E および R^W のいずれもが
 、必要に応じて置換される縮合5,6-芳香環でも5,6-芳香族複素環でもない。

【0186】

1つの実施形態において、化合物は、式(Ih)：

50

【化 5 5】



によって表され、式中、

各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される 1～4 つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されて N -オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

各 t は、独立して、0、1 または 2 であり；

L^W 、 Ar^E 、 Ar^W 、 R^E 、 R^W 、 R^N 、 R^a および R^b の各々は、本明細書中で定義されるとおりである。

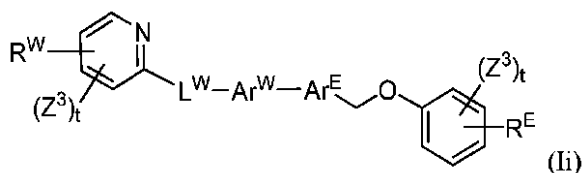
【0187】

式 (I g) の 1 つの実施形態において、 Ar^E 、 Ar^W 、 R^E および R^W のいずれもが、必要に応じて置換される縮合 5, 6-芳香環でも 5, 6-芳香族複素環でもない。

【0188】

1 つの実施形態において、化合物は、式 (I i)：

【化 5 6】



によって表され、式中、

各 Z^3 は、独立して、ハロ、 OR^a 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル C

N 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ および C_3-8 シクロアルキルから独立して選択される 1~4 つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されて N -オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

各 t は、独立して、0、1 または 2 であり；

L^W 、 Ar^E 、 Ar^W 、 R^E 、 R^W 、 R^N 、 R^a および R^b の各々は、本明細書中で定義されるとおりである。

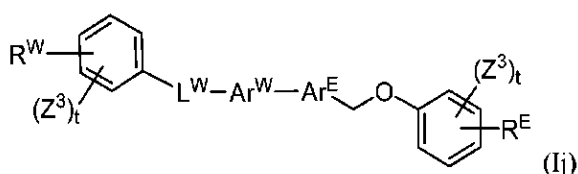
【0189】

式 (I i) の 1 つの実施形態において、 L^W は、結合、 $-\text{O}-$ または $-\text{CH}_2\text{O}-$ であり、ここで、その O がピリジン環に結合され、 $-\text{CH}_2-$ が Ar^W に結合される。式 (I i) の 1 つの実施形態において、 Ar^E 、 Ar^W 、 R^E および R^W のいずれもが、必要に応じて置換される縮合 5, 6-芳香環でも 5, 6-芳香族複素環でもない。

【0190】

1 つの実施形態において、化合物は、式 (I j)：

【化 57】



によって表され、式中、

各 Z^3 は、独立して、ハロ、 OR^a 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_3-8$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル C_3-8 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_3-8 シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^a$ 、ハロ、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル CN 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ および C_3-8 シクロアルキルから独立して選択される 1~4 つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されて N -オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

各 t は、独立して、0、1 または 2 であり；

L^W 、 Ar^E 、 Ar^W 、 R^E 、 R^W 、 R^N 、 R^a および R^b の各々は、本明細書中で定義されるとおりである。

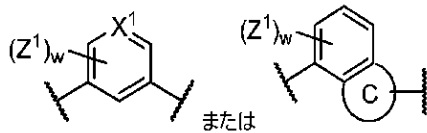
【0191】

式 (I j) の 1 つの実施形態において、 L^W は、結合、 $-\text{O}-$ または $-\text{CH}_2\text{O}-$ であり、ここで、その O がピリジン環に結合され、 $-\text{CH}_2-$ が Ar^W に結合される。式 (I j) の 1 つの実施形態において、 Ar^E 、 Ar^W 、 R^E および R^W のいずれもが、必要に応じて置換される縮合 5, 6-芳香環でも 5, 6-芳香族複素環でもない。

【0192】

1 つの実施形態において、 Ar^W および Ar^E は各々、独立して、

【化 5 8】

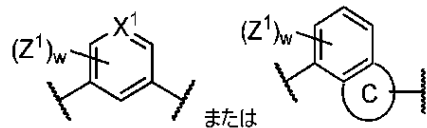


であり、ここで、環 C は、独立して、1 または 2 つのヘテロ原子を必要に応じて含む 5 または 6 員環であり； Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルまたは $-C_{3-8}$ シクロアルキルであり； w は、0、1 または 2 である。

【0193】

1 つの実施形態において、 Ar^W および Ar^E は各々、独立して、

【化 5 9】

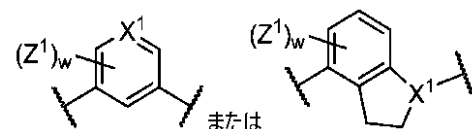


であり、ここで、環 C は、独立して、1 または 2 つのヘテロ原子を必要に応じて含む非芳香族 5 または 6 員環であり； Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルまたは $-C_{3-8}$ シクロアルキルであり； w は、0、1 または 2 である。

【0194】

1 つの実施形態において、 Ar^W および Ar^E は各々、独立して、

【化 6 0】

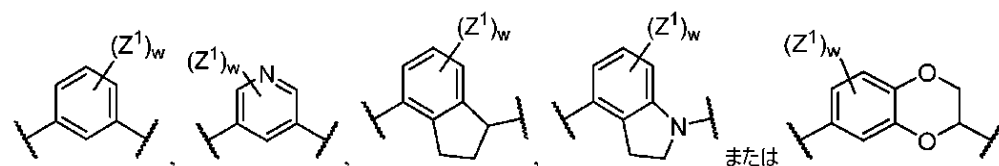


であり、ここで、各 X^1 は、独立して、N または CH であり； Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルまたは $-C_{3-8}$ シクロアルキルであり； w は、0、1 または 2 である。

【0195】

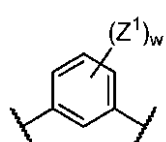
1 つの実施形態において、 Ar^W および Ar^E は、各々独立して、

【化 6 1】

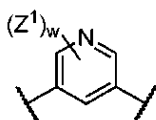


であり、ここで、各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルまたは $-C_{3-8}$ シクロアルキルであり、 u は、0、1 または 2 である。1 つの実施形態において、 Ar^W および Ar^E は各々、

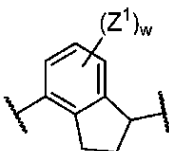
【化 6 2】



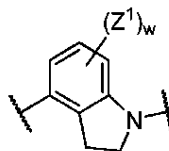
であり、ここで、各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルまたは $-C_{3-8}$ シクロアルキルであり、 w は、0、1または2である。1つの実施形態において、 Ar^W および Ar^E は各々、



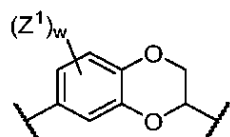
であり、ここで、各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルまたは $-C_{3-8}$ シクロアルキルであり、 w は、0、1または2である。1つの実施形態において、 Ar^W および Ar^E は各々、



であり、ここで、各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルまたは $-C_{3-8}$ シクロアルキルであり、 w は、0、1または2である。1つの実施形態において、 Ar^W および Ar^E は各々、



であり、ここで、各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルまたは $-C_{3-8}$ シクロアルキルであり、 w は、0、1または2である。1つの実施形態において、 Ar^W および Ar^E は各々、

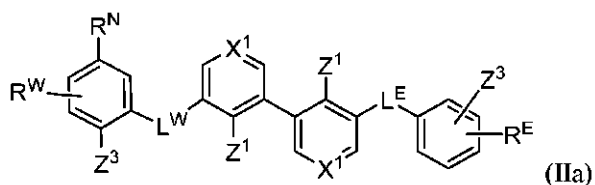


であり、ここで、各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルまたは $-C_{3-8}$ シクロアルキルであり、 w は、0、1または2である。

【0196】

1つの実施形態において、化合物は、式 (IIa) :

【化67】

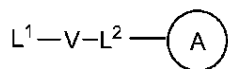


(式中、

各 X^1 は、独立して、NまたはCHであり；

各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、-

C_{1-6} ハロアルキルまたは $-C_{3-8}$ シクロアルキルであり；
 各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；
 ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される 1～4 つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されて N -オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；
 R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または
 【化 68】



であり、式中、 L^1 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；
 V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；
 ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；
 L^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；
 環 A は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；
 ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される 1～4 つの基で必要に応じて置換され；
 ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；
 L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 C_{2-6} アルケ

10

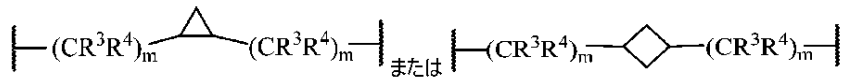
20

30

40

50

ニレン、 C_{2-6} アルキニレン、
【化69】

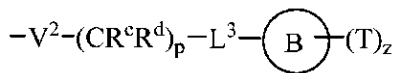


であり；

各 m は、独立して、0、1、2、3または4であり；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $N^+R^1R^2R^3$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ 、 $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(O R^a)$ または

【化70】



であり、式中、

V^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $SO_2NR^1R^2$ または NR^aSO_2 であり；

L^3 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $SO_2NR^1R^2$ または NR^aSO_2 であり；

環Bは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；Tは、独立して、H、 OR^a 、 $(CH_2)_qNR^1R^2$ 、 $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ または $(CH_2)_qC(O)R^e$ であり；

p は、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

q は、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

u は、0、1、2、3または4であり；

z は、0、1、2または3であり；

ここで、 R^E または R^W のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、 NR^aR^b 、ハロ、シアノ、オキソ、 OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C_{1-6}$ アルキルOH、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルからなる群より独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、 V^2 、 L^3 、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R^1 は、独立して、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^a$ および C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル

、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)OR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ および $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ および $-NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ および C_{1-6} アルキル $SO_2NR^aR^b$ から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R^3 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ または $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ であり；

R^4 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ または $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ であり；

R^a は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^b は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

10

20

30

40

50

または R^a と R^b とが合わさって、C、N、O または S である 3～8 個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、 $-OR^f$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^f 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f 、 $-SO_2NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ 、 $-C(O)NR^fSO_2R^g$ および $-NR^fC(O)R^g$ から独立して選択される 1～4 つの基で必要に応じて置換され；

R^c は、独立して、H、OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^d は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^e は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OC_{3-8}$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-NH SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ から選択され；

R^f は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^g は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体によって表される。

【0197】

式 (II a) の 1 つの実施形態において、 L^E または L^W の一方が、 $-CH_2O-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ または $-C(O)NH-$ であるとき、 L^E および L^W の他方は、結合、 $-O-$ または $-O-CH_2-$ であり、ここで、その酸素が Q 環に結合され、 $-CH_2-$ が Ar 環に結合される。式 (II a) の 1 つの実施形態において、 L^E と L^W の両方が、 $-O-CH_2-$ であり、ここで、その酸素が Q 環に結合され、 CH_2 が Ar 環に結合される。式 (II a) の 1 つの実施形態において、 L^E または L^W の一方または両方が、結合または $-O-$ である。式 (II a) の 1 つの実施形態において、 X^1 の一方または両方が、N である。式 (II a) の 1 つの実施形態において、 R^E と R^W の両方が、必要に応じて置換される縮合 5, 6-芳香環でも 5, 6-芳香族複素環でもない。

【0198】

1 つの実施形態において、化合物は、式 (II b)：

10

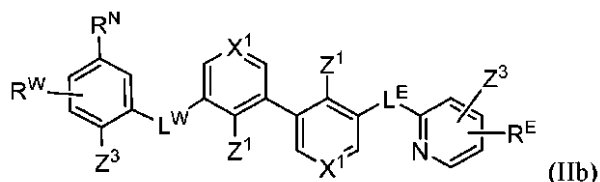
20

30

40

50

【化 7 1】



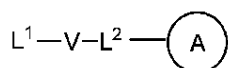
(式中、

各 X^1 は、独立して、N または CH であり；各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルまたは $-C_{3-8}$ シクロアルキルであり；

各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；
 ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される 1~4 つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されて N-オキッドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキッドまたはスルホン形成してもよく；

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化 7 2】

であり、式中、 L^1 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO または SO_2 であり；V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され； L^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO または SO_2 であり；

環 A は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

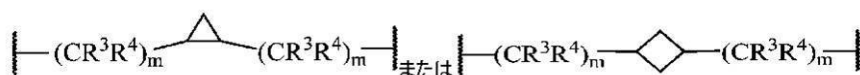
ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO$

$2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_3-8 シクロアルキルおよび C_1-6 アルキル C_3-8 シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_3-8$ シクロアルキルで置換され；

L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 C_2-6 アルケニレン、 C_2-6 アルキニレン、

【化73】

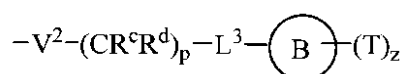


であり；

各 m は、独立して、0、1、2、3または4であり；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_1-6$ アルキル OC_1-6 アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_1-6$ アルキル $N^+R^1R^2R^3$ 、 $-SC_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aC_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ 、 $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$ または

【化74】



であり、式中、

V^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $SO_2NR^1R^2$ または NR^aSO_2 であり；

L^3 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $SO_2NR^1R^2$ または NR^aSO_2 であり；

環 B は、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

T は、独立して、 H 、 OR^a 、 $(CH_2)_qNR^1R^2$ 、 $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ または $(CH_2)_qC(O)R^e$ であり；

p は、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

q は、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

u は、0、1、2、3または4であり；

z は、0、1、2または3であり；

ここで、 R^E または R^W のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、 NR^aR^b 、ハロ、シアノ、オキソ、 OR^a 、 $-C_1-6$ アルキル、 $-C_1-6$ ハロアルキル、 $-C_1-6$ シアノアルキル、 $-C_1-6$ アルキル NR^aR^b 、 $-C_1-6$ アルキル OH 、 $-C_3-8$ シクロアルキルおよび $-C_1-3$ アルキル C_3-8 シクロアルキルからなる群より独立して選択される1~3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、 V^2 、 L^3 、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R^1 は、独立して、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^a、 $-C_{2-6}$ アルケニルC(O)OR^a、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルOR^a、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)R^a、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^a、 $-NR^aR^b$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)OR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)NR^aR^b、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)NR^aSO₂R^b、 $-NR^aC(O)R^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキルOR^a、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^aおよび $-C_{2-6}$ アルケニルC(O)OR^aから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルOR^a、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)R^a、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^a、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 C_{1-6} アルキルC(O)NR^aR^b、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ および $-NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルOR^a、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)R^a、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^a、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)NR^aR^b、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R^3 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキルOR^a、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^aまたは $-C_{2-6}$ アルケニルC(O)OR^aであり；

R^4 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ ア

10

20

30

40

50

ルキル-OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^aまたは-C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aであり；

R^aは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^bは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

またはR^aとR^bとが合わさって、C、N、OまたはSである3～8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、-OR^f、-CN、ハロ、-C₁₋₆アルキルOR^f、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^f、-C₁₋₆アルキルC(O)R^f、-C(O)OR^f、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^f、-NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルNR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^fR^g、-SO₂R^f、-C₁₋₆アルキルSO₂R^f、-SO₂NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルSO₂NR^fR^g、-C(O)NR^fSO₂R^gおよび-NR^fC(O)R^gから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

R^cは、独立して、H、OH、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^dは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^eは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-OC₃₋₈シクロアルキル、-Oアリール、-Oヘテロアリール、-Oヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルNR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^fR^g、-NH₂SO₂R^f、-C₁₋₆アルキルSO₂R^fおよび-C₁₋₆アルキルSO₂NR^fR^gから選択され；

R^fは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^gは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体によって表される。

【0199】

式(IIb)の1つの実施形態において、L^Wは、-CH₂O-、-(CH₂)₂-、-CH=CH-および-C(O)NH-以外である。式(IIb)の1つの実施形態において、L^Eは、-O-CH₂-であり、ここで、その酸素がQ基に結合され、CH₂がAr基に結合される。式(IIb)の1つの実施形態において、L^Eは、結合である。式(IIb)の1つの実施形態において、L^EまたはL^Wの一方または両方が、結合または-

10

20

30

40

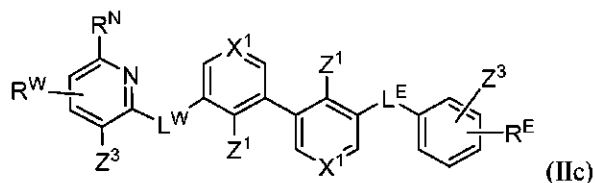
50

Ｏである。式（ⅠⅠb）の１つの実施形態において、 X^1 の一方または両方が、Nである。式（ⅠⅠb）の１つの実施形態において、 R^E と R^W の両方が、必要に応じて置換される縮合5，6-芳香環でも5，6-芳香族複素環でもない。

【0200】

１つの実施形態において、化合物は、式（ⅠⅠc）：

【化75】



（式中、

各 X^1 は、独立して、NまたはCHであり；

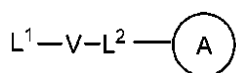
各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルまたは $-C_{3-8}$ シクロアルキルであり；

各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；

ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されてN-オキソを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化76】



であり、式中、 L^1 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

Vは、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

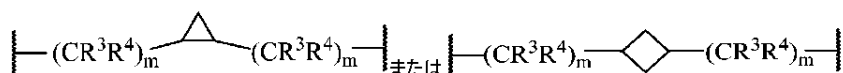
ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オ

キソ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^a$ 、ハロ、シアノ、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{OC}_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキルCN、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{OR}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 C_3-8 シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_3-8 シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-\text{OR}^a$ 、ハロ、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ または $-\text{C}_3-8$ シクロアルキルで置換され；

L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{O}(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{S}(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{NR}^3(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{C}(\text{O})(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}^3(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{NR}^3\text{C}(\text{O})(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 C_2-6 アルケニレン、 C_2-6 アルキニレン、

【化77】

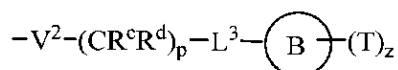


であり；

各 m は、独立して、0、1、2、3または4であり；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{N}^+\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{SC}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{N}^+\text{R}^1\text{R}^2\text{O}^-$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{P}^+\text{R}^b\text{R}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{P}^+\text{R}^c\text{R}^d\text{O}^-$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{P}^+\text{O}[\text{NR}^a\text{R}^b][\text{NR}^c\text{R}^d]$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{NR}^c\text{P}(\text{O})(\text{OR}^c)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{OP}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b(\text{OR}^a)$ または

【化78】



であり、式中、

V^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ または NR^aSO_2 であり；

L^3 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ または NR^aSO_2 であり；

環 B は、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり； T は、独立して、 H 、 OR^a 、 $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ または $(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ であり；

p は、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

q は、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

u は、0、1、2、3または4であり；

z は、0、1、2または3であり；

ここで、 R^E または R^W のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは

ヘテロシクリルは、 NR^aR^b 、ハロ、シアノ、オキソ、 OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ シアノアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OH 、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルからなる群より独立して選択される1~3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、 V^2 、 L^3 、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R^1 は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$ および $-\text{C}_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CN}$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ シアノアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ および $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキル $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ および $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ から選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CN}$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ シアノアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 C_{1-6} アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ および $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ シアノアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ および $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R^3 は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-\text{C}_{2-6}$ ア

10

20

30

40

50

ルキル-OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^aまたは-C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aであり；

R⁴は、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、-C₂₋₆アルキル-OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^aまたは-C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aであり；

R^aは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^bは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

またはR^aとR^bとが合わさって、C、N、OまたはSである3～8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、-OR^f、-CN、ハロ、-C₁₋₆アルキルOR^f、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^f、-C₁₋₆アルキルC(O)R^f、-C(O)OR^f、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^f、-NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルNR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^fR^g、-SO₂R^f、-C₁₋₆アルキルSO₂R^f、-SO₂NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルSO₂NR^fR^g、-C(O)NR^fSO₂R^gおよび-NR^fC(O)R^gから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

R^cは、独立して、H、OH、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^dは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^eは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-OC₃₋₈シクロアルキル、-Oアリール、-Oヘテロアリール、-Oヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルNR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^fR^g、-NH₂SO₂R^f、-C₁₋₆アルキルSO₂R^fおよび-C₁₋₆アルキルSO₂NR^fR^gから選択され；

R^fは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^gは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体によって表される。

【0201】

10

20

30

40

50

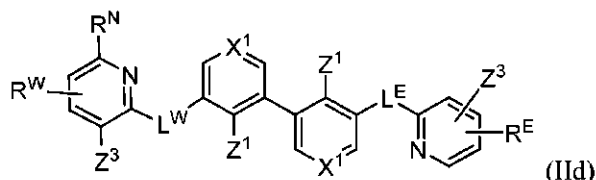
式 (I I c) の 1 つの実施形態において、 L^E は、 $-CH_2O-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-$ および $-C(O)NH-$ 以外である。式 (I I c) の 1 つの実施形態において、 L^W は、 $-O-CH_2-$ であり、ここで、その酸素が Q 環に結合され、 CH_2 が A r 環に結合される。式 (I I c) のある特定の実施形態において、 L^E または L^W の一方または両方が、結合または $-O-$ である。式 (I I c) のある特定の実施形態において、 X^1 の一方または両方が、N である。式 (I I c) のある特定の実施形態において、 R^E と R^W の両方が、必要に応じて置換される縮合 5, 6-芳香環でも 5, 6-芳香族複素環でもない。

【0202】

1 つの実施形態において、化合物は、式 (I I d) :

10

【化79】



(式中、

各 X^1 は、独立して、N または CH であり；

各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルまたは $-C_{3-8}$ シクロアルキルであり；

20

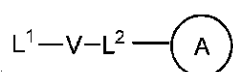
各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される 1~4 つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されて N-オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

30

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

40

【化80】



であり、式中、 L^1 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO または SO_2 であり；

V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、OR

50

a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

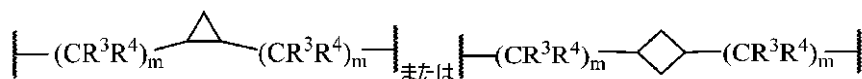
環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキルCN、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、

【化81】

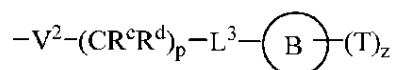


であり；

各 m は、独立して、0、1、2、3または4であり；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $N^+R^1R^2R^3$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ 、 $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$ または

【化82】



であり、式中、

V^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $SO_2NR^1R^2$ または NR^aSO_2 であり；

L^3 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $SO_2NR^1R^2$ または NR^aSO_2 であり；

環Bは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；Tは、独立して、H、 OR^a 、 $(CH_2)_qNR^1R^2$ 、 $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ ま

たは $(CH_2)_q C(O)R^e$ であり；

p は、独立して、0、1、2、3、4 または 5 であり；

q は、独立して、0、1、2、3、4 または 5 であり；

u は、0、1、2、3 または 4 であり；

z は、0、1、2 または 3 であり；

ここで、 R^E または R^W のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、 NR^aR^b 、ハロ、シアノ、オキソ、 OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C_{1-6}$ アルキル OH 、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルからなる群より独立して選択される 1～3 つの置換基で必要に応じて置換されるが；

10

但し、 V^2 、 L^3 、環 B および T のうちの少なくとも 1 つは、窒素原子を含み；

R^1 は、独立して、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)OR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される 1～4 つの基で必要に応じて置換され；

20

R^2 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ および $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ から選択され；

30

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ および $-NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される 1～4 つの基で必要に応じて置換されるか；

40

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される 1、2 または 3 つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アル

50

キルC(O)NR^aR^b、-SO₂R^a、-C₁₋₆アルキルSO₂R^a、-SO₂NR^aR^bおよびC₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^bから独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R³は、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、-C₂₋₆アルキル-OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^aまたは-C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aであり；

R⁴は、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、-C₂₋₆アルキル-OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^aまたは-C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aであり；

R^aは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^bは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

またはR^aとR^bとが合わさって、C、N、OまたはSである3~8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、-OR^f、-CN、ハロ、-C₁₋₆アルキルOR^f、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^f、-C₁₋₆アルキルC(O)R^f、-C(O)OR^f、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^f、-NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルNR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^fR^g、-SO₂R^f、-C₁₋₆アルキルSO₂R^f、-SO₂NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルSO₂NR^fR^g、-C(O)NR^fSO₂R^gおよび-NR^fC(O)R^gから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

R^cは、独立して、H、OH、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^dは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^eは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-OC₃₋₈シクロアルキル、-Oアリール、-Oヘテロアリール、-Oヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルNR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^fR^g、-NH₂SO₂R^f、-C₁₋₆アルキルSO₂R^fおよび-C₁₋₆アルキルSO₂NR^fR^gから選択され；

R^fは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^gは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘ

10

20

30

40

50

テロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体によって表される。

【0203】

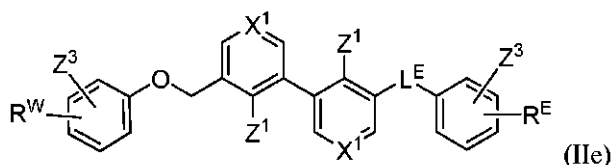
式(II d)の1つの実施形態において、 R^E と R^W の両方が、必要に応じて置換される縮合5, 6-芳香環でも5, 6-芳香族複素環でもない。

【0204】

1つの実施形態において、化合物は、式(II e)：

10

【化83】



(式中、

各 X^1 は、独立して、NまたはCHであり；

各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルまたは $-C_{3-8}$ シクロアルキルであり；

20

各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；

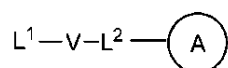
ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキルCN、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されてN-オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

30

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

40

【化84】



であり、式中、 L^1 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

Vは、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、OR

50

a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

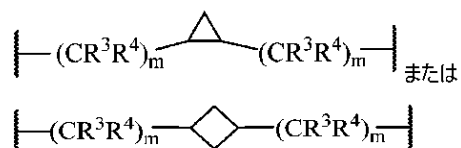
環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキルCN、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^E は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、

【化85】

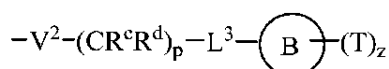


であり；

各 m は、独立して、0、1、2、3または4であり；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $N^+R^1R^2R^3$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-(CH_2)_uC(O)NR^aS$ 、 $O_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ 、 $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$ または

【化86】



であり、式中、

V^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $SO_2NR^1R^2$ または NR^aSO_2 であり；

L^3 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $SO_2NR^1R^2$ または NR^aSO_2 であり；

環Bは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；Tは

、独立して、 H 、 OR^a 、 $(CH_2)_qNR^1R^2$ 、 $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ または $(CH_2)_qC(O)R^e$ であり；

p は、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

q は、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

u は、0、1、2、3または4であり；

z は、0、1、2または3であり；

ここで、 R^E または R^W のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、 NR^aR^b 、ハロ、シアノ、オキソ、 OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C_{1-6}$ アルキル OH 、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルからなる群より独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、 V^2 、 L^3 、環 B および T のうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R^1 は、独立して、 H 、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^a$ および C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)OR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ および $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ および $-NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、

—NR^aR^b、—C₁₋₆アルキルNR^aR^b、—C(O)NR^aR^b、—C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、—SO₂R^a、—C₁₋₆アルキルSO₂R^a、—SO₂NR^aR^bおよびC₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^bから独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R³は、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—C₂₋₆アルケニル、—C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、—C₂₋₆アルキル—OR^a、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^aまたは—C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aであり；

R⁴は、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—C₂₋₆アルケニル、—C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、—C₂₋₆アルキル—OR^a、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^aまたは—C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aであり；

R^aは、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび—C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^bは、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび—C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

またはR^aとR^bとが合わさって、C、N、OまたはSである3~8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、—OR^f、—CN、ハロ、—C₁₋₆アルキルOR^f、—C₁₋₆シアノアルキル、—C₁₋₆ハロアルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C(O)R^f、—C₁₋₆アルキルC(O)R^f、—C(O)OR^f、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^f、—NR^fR^g、—C₁₋₆アルキルNR^fR^g、—C(O)NR^fR^g、—C₁₋₆アルキルC(O)NR^fR^g、—SO₂R^f、—C₁₋₆アルキルSO₂R^f、—SO₂NR^fR^g、—C₁₋₆アルキルSO₂NR^fR^g、—C(O)NR^fSO₂R^gおよび—NR^fC(O)R^gから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

R^cは、独立して、H、OH、—C₁₋₆アルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび—C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^dは、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび—C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^eは、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—OC₁₋₆アルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—OC₃₋₈シクロアルキル、—Oアリール、—Oヘテロアリール、—Oヘテロシクリル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリール、—NR^fR^g、—C₁₋₆アルキルNR^fR^g、—C(O)NR^fR^g、—C₁₋₆アルキルC(O)NR^fR^g、—NH₂SO₂R^f、—C₁₋₆アルキルSO₂R^fおよび—C₁₋₆アルキルSO₂NR^fR^gから選択され；

R^fは、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび—C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

10

20

30

40

50

R^8 は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択される)

のいずれか1つまたはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体によって表される。

【0205】

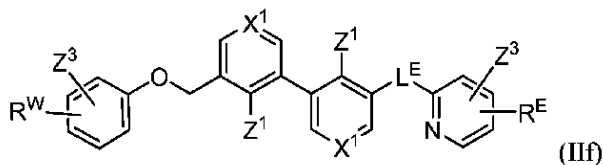
式(IIe)の1つの実施形態において、 L^E は、結合、 $-O-$ または $-O-CH_2-$ であり、ここで、その酸素がQ環に結合され、 CH_2 がAr環に結合される。式(IIe)の1つの実施形態において、 X^1 の一方または両方が、Nである。式(IIe)の1つの実施形態において、 R^E と R^W の両方が、必要に応じて置換される縮合5,6-芳香環でも5,6-芳香族複素環でもない。

10

【0206】

1つの実施形態において、化合物は、式(II f)：

【化87】



20

(式中、

各 X^1 は、独立して、NまたはCHであり；

各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルまたは $-C_{3-8}$ シクロアルキルであり；

各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；

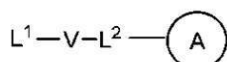
30

ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキルCN、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されてN-オキソを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキソまたはスルホン形成してもよく；

40

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化88】



50

であり、式中、 L^1 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；
 V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

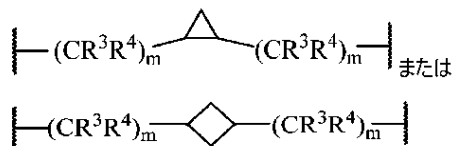
環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキルCN、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^E は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、

【化89】

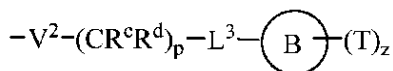


であり；

各 m は、独立して、0、1、2、3または4であり；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $N^+R^1R^2R^3$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ 、 $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(O R^a)$ または

【化90】



であり、式中、

V^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$

O)、 $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ または NR^aSO_2 であり；

L^3 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO、 SO_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ または NR^aSO_2 であり；

環Bは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；Tは、独立して、H、 OR^a 、 $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ または $(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ であり；

pは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

qは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

uは、0、1、2、3または4であり；

zは、0、1、2または3であり；

ここで、 R^E または R^W のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、 NR^aR^b 、ハロ、シアノ、オキソ、 OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ シアノアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルOH、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルからなる群より独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、 V^2 、 L^3 、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R^1 は、独立して、H、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$ および C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CN}$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ シアノアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ および $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ から独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、独立して、H、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキル $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ および $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ から選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CN}$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ シアノアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 C_{1-6} アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ および $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ から独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ

10

20

30

40

50

、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ および C_{1-6} アルキル $SO_2NR^aR^b$ から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R^3 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ または $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ であり；

R^4 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ または $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ であり；

R^a は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^b は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

または R^a と R^b とが合わさって、C、N、OまたはSである3~8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、 $-OR^f$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^f 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f 、 $-SO_2NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ 、 $-C(O)NR^fSO_2R^g$ および $-NR^fC(O)R^g$ から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

R^c は、独立して、H、OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^d は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^e は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OC_{3-8}$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-NH SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ から選択され；

10

20

30

40

50

R^f は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^g は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体によって表される。

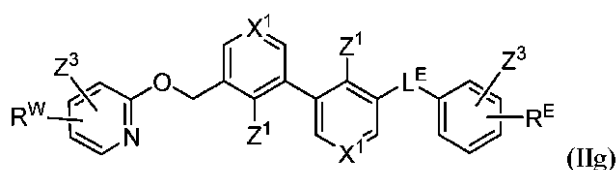
【0207】

式(II f)の1つの実施形態において、 L^E は、結合、 $-O-$ または $-O-CH_2-$ であり、ここで、その酸素が Q 環に結合され、 CH_2 が A_r 環に結合される。式(II f)の1つの実施形態において、 X^1 の一方または両方が、 N である。式(II f)の1つの実施形態において、 R^E と R^W の両方が、必要に応じて置換される縮合5, 6-芳香環でも5, 6-芳香族複素環でもない。

【0208】

1つの実施形態において、化合物は、式(II g)：

【化91】



(式中、

各 X^1 は、独立して、 N または CH であり；

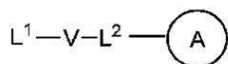
各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルまたは $-C_{3-8}$ シクロアルキルであり；

各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；

ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されて N -オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化 9 2】



であり、式中、 L^1 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；
Vは、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

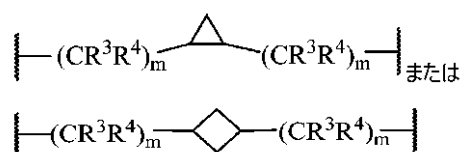
環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキルCN、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^E は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、

【化 9 3】



であり；

各mは、独立して、0、1、2、3または4であり；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $N^+R^1R^2R^3$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ 、 $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b$ (OR^a) または

10

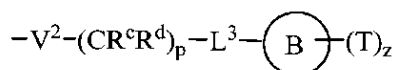
20

30

40

50

【化 9 4】



であり、式中、

V^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $SO_2NR^1R^2$ または NR^aSO_2 であり；

L^3 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $SO_2NR^1R^2$ または NR^aSO_2 であり；

環Bは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；Tは、独立して、H、 OR^a 、 $(CH_2)_qNR^1R^2$ 、 $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ または $(CH_2)_qC(O)R^e$ であり；

pは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

qは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

uは、0、1、2、3または4であり；

zは、0、1、2または3であり；

ここで、 R^E または R^W のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、 NR^aR^b 、ハロ、シアノ、オキソ、 OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C_{1-6}$ アルキルOH、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルからなる群より独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、 V^2 、 L^3 、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R^1 は、独立して、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^a$ および C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)OR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ および $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-$

NR^aR^b 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 C_{1-6} アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ および $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ シアノアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ および C_{1-6} アルキル $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R^3 は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキル $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ または $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ であり；

R^4 は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキル $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ または $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ であり；

R^a は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^b は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

または R^a と R^b とが合わさって、 C 、 N 、 O または S である3~8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、 $-\text{OR}^f$ 、 $-\text{CN}$ 、ハロ、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OR^f 、 $-\text{C}_{1-6}$ シアノアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{R}^f$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^f$ 、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^f$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル SO_2R^f 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{SO}_2\text{R}^g$ および $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

R^c は、独立して、 H 、 OH 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^d は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^e は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロ

10

20

30

40

50

アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{OC}_{3-8}$ シクロアルキル、 $-\text{O}$ アリール、 $-\text{O}$ ヘテロアリール、 $-\text{O}$ ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^f$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ から選択され；

R^f は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^g は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択される）

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体によって表される。

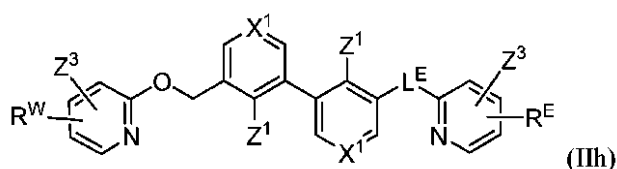
【0209】

式（II g）の1つの実施形態において、 R^E と R^W の両方が、必要に応じて置換される縮合5，6-芳香環でも5，6-芳香族複素環でもない。

【0210】

1つの実施形態において、化合物は、式（II h）：

【化95】



（式中、

各 X^1 は、独立して、 N または CH であり；

各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキルまたは $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルであり；

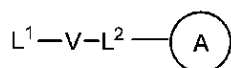
各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；

ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^a$ 、ハロ、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル CN 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ および $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されて N -オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

R^N は、独立して、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2

2、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化96】



であり、式中、 L^1 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；
 V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

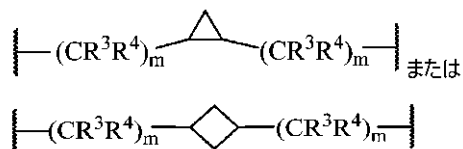
環 A は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^E は、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、

【化97】

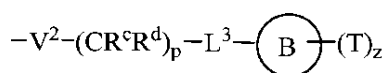


であり；

各 m は、独立して、0、1、2、3または4であり；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $N^+R^1R^2R^3$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ 、 $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP$

(O) NR^aR^b) (OR^a) または
【化98】



であり、式中、

V²は、独立して、結合、O、NR^a、S、SO、SO₂、C(O)NR^a、NR^aC(O)、SO₂NR¹R²またはNR^aSO₂であり；

L³は、独立して、結合、O、NR^a、S、SO、SO₂、C(O)NR^a、NR^aC(O)、SO₂NR¹R²またはNR^aSO₂であり；

環Bは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

Tは、独立して、H、OR^a、(CH₂)_qNR¹R²、(CH₂)_qNR^aC(O)R^eまたは(CH₂)_qC(O)R^eであり；

pは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

qは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

uは、0、1、2、3または4であり；

zは、0、1、2または3であり；

ここで、R^EまたはR^Wのアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、NR^aR^b、ハロ、シアノ、オキソ、OR^a、-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆アルキルNR^aR^b、-C₁₋₆アルキルOH、-C₃₋₈シクロアルキルおよび-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキルからなる群より独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、V²、L³、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R¹は、独立して、H、-C₁₋₈アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、-C₂₋₆アルケニルC(O)OR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-C(O)NR^aSO₂R^aおよびC₁₋₆アルキルC₃₋₈シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、-OR^a、-CN、ハロ、C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキルOR^a、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^a、-C₁₋₆アルキルC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、-NR^aR^b、-OC(O)NR^aR^b、NR^aC(O)OR^b、-C₁₋₆アルキルNR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、-SO₂R^a、-C₁₋₆アルキルSO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^b、-C(O)NR^aSO₂R^b、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^aSO₂R^b、-NR^aC(O)R^bおよび-C₁₋₆アルキルNR^aC(O)R^bから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

R²は、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、-C₂₋₆アルキル-OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^aおよび-C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、-OR^a、-CN、ハロ、C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキルOR^a、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^a、-C₁

—₆アルキルC(O)R^a、—C(O)OR^a、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、—NR^aR^b、—C₁₋₆アルキルNR^aR^b、—C(O)NR^aR^b、C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、—SO₂R^a、—C₁₋₆アルキルSO₂R^a、—SO₂NR^aR^b、—C₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^b、—C(O)NR^aSO₂R^bおよび—NR^aC(O)R^bから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換されるか；

またはR¹とR²とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、—C₁₋₆アルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、—C₂₋₆アルケニル、—C₂₋₆アルキニル、—OR^a、—C(O)OR^a、—C₁₋₆シアノアルキル、—C₁₋₆アルキルOR^a、—C₁₋₆ハロアルキル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C(O)R^a、—C₁₋₆アルキルC(O)R^a、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、—NR^aR^b、—C₁₋₆アルキルNR^aR^b、—C(O)NR^aR^b、—C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、—SO₂R^a、—C₁₋₆アルキルSO₂R^a、—SO₂NR^aR^bおよびC₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^bから独立して選択される1～3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R³は、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—C₂₋₆アルケニル、—C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、—C₂₋₆アルキル—OR^a、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^aまたは—C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aであり；

R⁴は、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—C₂₋₆アルケニル、—C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、—C₂₋₆アルキル—OR^a、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^aまたは—C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aであり；

R^aは、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび—C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^bは、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび—C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

またはR^aとR^bとが合わさって、C、N、OまたはSである3～8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、—OR^f、—CN、ハロ、—C₁₋₆アルキルOR^f、—C₁₋₆シアノアルキル、—C₁₋₆ハロアルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C(O)R^f、—C₁₋₆アルキルC(O)R^f、—C(O)OR^f、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^f、—NR^fR^g、—C₁₋₆アルキルNR^fR^g、—C(O)NR^fR^g、—C₁₋₆アルキルC(O)NR^fR^g、—SO₂R^f、—C₁₋₆アルキルSO₂R^f、—SO₂NR^fR^g、—C₁₋₆アルキルSO₂NR^fR^g、—C(O)NR^fSO₂R^gおよび—NR^fC(O)R^gから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

R^cは、独立して、H、OH、—C₁₋₆アルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび—C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^dは、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび—C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

10

20

30

40

50

R^e は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OC_{3-8}$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-NHOSO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ から選択され；

R^f は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^g は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体によって表される。

【0211】

式(IIg)の1つの実施形態において、 R^E と R^W の両方が、必要に応じて置換される縮合5,6-芳香環でも5,6-芳香族複素環でもない。

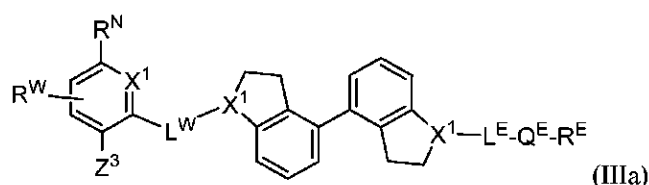
【0212】

式(IIe)、(II f)、(II g)または(II h)の1つの実施形態において、 L^E は、 $-O-CH_2-$ であり、ここで、その酸素がQ環に結合され、 $-CH_2-$ がAr環に結合される。式(IIe)、(II f)、(II g)または(II h)の1つの実施形態において、 L^E は、結合である。式(IIe)、(II f)、(II g)または(II h)の1つの実施形態において、 L^E は、 $-O-CH_2-$ であり、 R^E と R^W の両方が、必要に応じて置換される縮合5,6-芳香環でも5,6-芳香族複素環でもない。

【0213】

1つの実施形態において、化合物は、式(IIIa)：

【化99】



(式中、

各 X^1 は、独立して、 N または CH であり；

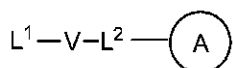
Z^3 は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；

ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)$

$\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ および $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される 1~4 つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されて N-オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

R^N は、独立して、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{SC}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化 100】



であり、式中、 L^1 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO または SO_2 であり；
V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ および $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO または SO_2 であり；

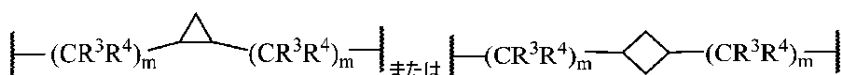
環 A は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^a$ 、ハロ、シアノ、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{OC}_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル CN、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{OR}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される 1~4 つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-\text{OR}^a$ 、ハロ、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ または $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{O}(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{S}(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{NR}^3(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{C}(\text{O})(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}^3(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{NR}^3\text{C}(\text{O})(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、

【化 101】



であり、式中、各 m は、独立して、0、1、2、3 または 4 であり；

Q^E は、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

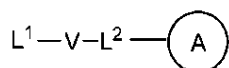
ここで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、オキソ、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_1$

−₆アルキル、−_{C₂−₆}アルケニル、−_{C₂−₆}アルキニル、−OC₁−₆アルキル、−_{C₃−₈}シクロアルキル、−_{C₁−₆}アルキル_{C₃−₈}シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびR^Nから独立して選択される1〜4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、_{C₃−₈}シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、−NO₂、−N₃、−OR^a、ハロ、シアノ、−NR^aR^b、−C(O)R^a、−C(O)OR^a、−OC₁−₆アルキルCN、−C(O)NR^aR^b、NR^aC(O)R^a、−NR^aC(O)OR^a、−SO₂R^a、−NR^aSO₂R^b、−SO₂NR^aR^b、−NR^aSO₂NR^aR^b、−C(O)NR^aSO₂NR^aR^bおよび−_{C₃−₈}シクロアルキルから独立して選択される1〜4つの基で必要に応じて置換され；さらに、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されてN−オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

R^Nは、独立して、−_{C₁−₆}アルキルNR¹R²、−OC₁−₆アルキルNR¹R²、−_{C₁−₆}アルキルOC₁−₆アルキルNR¹R²、−NR^aC₁−₆アルキルNR¹R²、−_{C₁−₆}アルキルC(O)NR¹R²、−OC₁−₆アルキルC(O)NR¹R²、−OC₁−₆アルキルC(O)OR¹、−SC₁−₆アルキルNR¹R²、−_{C₁−₆}アルキルOR^aまたは

【化102】



であり、式中、L¹は、独立して、結合、O、NR^a、S、SOまたはSO₂であり；Vは、独立して、結合、_{C₁−₆}アルキル、_{C₂−₆}アルケニルおよび_{C₂−₆}アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、OR^a、ハロ、シアノ、−NR^aR^bまたは−_{C₃−₈}シクロアルキルで置換され；

L²は、独立して、結合、O、NR^a、S、SOまたはSO₂であり；

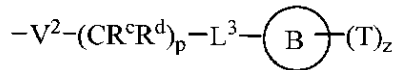
環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、−NO₂、−N₃、−OR^a、ハロ、シアノ、−_{C₁−₆}アルキル、−_{C₁−₆}ハロアルキル、−_{C₂−₆}アルケニル、−_{C₂−₆}アルキニル、−OC₁−₆ハロアルキル、NR^aR^b、−C(O)R^a、−C(O)OR^a、−OC₁−₆アルキルCN、−C(O)NR^aR^b、−NR^aC(O)R^a、−NR^aC(O)OR^a、−NR^aC(O)OR^a、−C(O)N(R^a)OR^b、−SO₂R^a、−SO₂NR^aR^b、−NR^aSO₂R^b、−NR^aSO₂NR^aR^b、−C(O)NR^aSO₂NR^aR^b、_{C₃−₈}シクロアルキルおよび_{C₁−₆}アルキル_{C₃−₈}シクロアルキルから独立して選択される1〜4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、−OR^a、ハロ、シアノ、−NR^aR^bまたは−_{C₃−₈}シクロアルキルで置換され；

R^EおよびR^Wは、各々独立して、−NR¹R²、−_{C₁−₆}アルキルNR¹R²、−OC₁−₆アルキルNR¹R²、−_{C₁−₆}アルキルOC₁−₆アルキルNR¹R²、−NR^aC₁−₆アルキルNR¹R²、−_{C₁−₆}アルキルN⁺R¹R²R³、−SC₁−₆アルキルNR¹R²、−C(O)NR¹R²、−SO₂R^a、−(CH₂)_uSO₂NR¹R²、−(CH₂)_uNR^aSO₂NR^aR^b、−SO₂NR^aC₁−₆アルキルNR¹R²、−NR^aSO₂C₁−₆アルキルNR¹R²、−(CH₂)_uC(O)NR^aSO₂NR^aR^b、−(CH₂)_uN⁺R¹R²O[−]、−(CH₂)_uP⁺R^bR^cR^d、−(CH₂)_uP⁺R^cR^dO[−]、−(CH₂)_uP⁺O[NR^aR^b][NR^cR^d]、−(CH₂)_uNR^cP(O)(OR^c)₂、−(CH₂)_uCH₂OP(O)(OR

c) (OR^d)、 $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b$ (OR^a)または
【化103】



であり、式中、V²は、独立して、結合、O、NR^a、S、SO、SO₂、C(O)NR^a、NR^aC(O)、SO₂NR¹R²またはNR^aSO₂であり；

L³は、独立して、結合、O、NR^a、S、SO、SO₂、C(O)NR^a、NR^aC(O)、SO₂NR¹R²またはNR^aSO₂であり；

環Bは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；Tは、独立して、H、OR^a、(CH₂)_qNR¹R²、(CH₂)_qNR^aC(O)R^eまたは(CH₂)_qC(O)R^eであり；

pは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

qは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

uは、0、1、2、3または4であり；

zは、0、1、2または3であり；

ここで、R^EまたはR^Wのアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、NR^aR^b、ハロ、シアノ、オキソ、OR^a、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルNR^aR^b、 $-C_{1-6}$ アルキルOH、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキルC₃₋₈シクロアルキルからなる群より独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、V²、L³、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R¹は、独立して、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^a、 $-C_{2-6}$ アルケニルC(O)OR^a、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^a$ および $-C_{1-6}$ アルキルC₃₋₈シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルOR^a、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキルC₃₋₈シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)R^a、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^a、 $-NR^aR^b$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)OR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルNR^aR^b、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)NR^aR^b、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルSO₂R^a、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルSO₂NR^aR^b、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)NR^aSO₂R^b、 $-NR^aC(O)R^b$ および $-C_{1-6}$ アルキルNR^aC(O)R^bから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

R²は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキルOR^a、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^aおよび $-C_{2-6}$ アルケニルC(O)OR^aから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルOR^a、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキルC₃₋₈シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$

—₆アルキルC(O)R^a、—C(O)OR^a、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、—NR^aR^b、—C₁₋₆アルキルNR^aR^b、—C(O)NR^aR^b、C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、—SO₂R^a、—C₁₋₆アルキルSO₂R^a、—SO₂NR^aR^b、—C₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^b、—C(O)NR^aSO₂R^bおよび—NR^aC(O)R^bから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換されるか；

またはR¹とR²とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、—C₁₋₆アルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、—C₂₋₆アルケニル、—C₂₋₆アルキニル、—OR^a、—C(O)OR^a、—C₁₋₆シアノアルキル、—C₁₋₆アルキルOR^a、—C₁₋₆ハロアルキル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C(O)R^a、—C₁₋₆アルキルC(O)R^a、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、—NR^aR^b、—C₁₋₆アルキルNR^aR^b、—C(O)NR^aR^b、—C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、—SO₂R^a、—C₁₋₆アルキルSO₂R^a、—SO₂NR^aR^bおよびC₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^bから独立して選択される1～3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R³は、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—C₂₋₆アルケニル、—C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、—C₂₋₆アルキル—OR^a、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^aまたは—C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aであり；

R⁴は、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—C₂₋₆アルケニル、—C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、—C₂₋₆アルキル—OR^a、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^aまたは—C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aであり；

R^aは、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび—C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^bは、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび—C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

またはR^aとR^bとが合わさって、C、N、OまたはSである3～8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、—OR^f、—CN、ハロ、—C₁₋₆アルキルOR^f、—C₁₋₆シアノアルキル、—C₁₋₆ハロアルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C(O)R^f、—C₁₋₆アルキルC(O)R^f、—C(O)OR^f、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^f、—NR^fR^g、—C₁₋₆アルキルNR^fR^g、—C(O)NR^fR^g、—C₁₋₆アルキルC(O)NR^fR^g、—SO₂R^f、—C₁₋₆アルキルSO₂R^f、—SO₂NR^fR^g、—C₁₋₆アルキルSO₂NR^fR^g、—C(O)NR^fSO₂R^gおよび—NR^fC(O)R^gから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

R^cは、独立して、H、OH、—C₁₋₆アルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび—C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^dは、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび—C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

10

20

30

40

50

R^e は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OC_{3-8}$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-NHOSO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ から選択され；

R^f は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^g は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体によって表される。

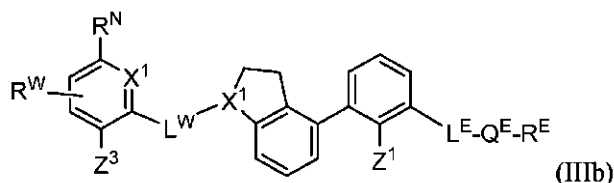
【0214】

式(IIIa)の1つの実施形態において、 R^E と R^W の両方が、必要に応じて置換される縮合5, 6-芳香環でも5, 6-芳香族複素環でもない。

【0215】

1つの実施形態において、化合物は、式(IIIb)：

【化104】



(式中、

各 X^1 は、独立して、 N または CH であり；

Z^1 は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルであり；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロおよびシアノから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

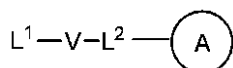
Z^3 は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；

ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)$

$\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ および $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される 1~4 つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されて N-オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

R^N は、独立して、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{SC}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化 105】



であり、式中、 L^1 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO または SO_2 であり；
V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ および $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO または SO_2 であり；

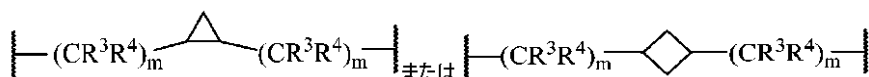
環 A は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^a$ 、ハロ、シアノ、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{OC}_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル CN、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{OR}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される 1~4 つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-\text{OR}^a$ 、ハロ、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ または $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{O}(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{S}(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{NR}^3(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{C}(\text{O})(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}^3(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{NR}^3\text{C}(\text{O})(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、

【化 106】



であり、式中、各 m は、独立して、0、1、2、3 または 4 であり；

Q^E は、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

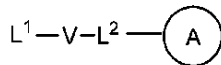
ここで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、オキソ、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、

—C₃—8シクロアルキル、—C₁—6アルキルC₃—8シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよびR^Nから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、C₃—8シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、—NO₂、—N₃、—OR^a、ハロ、シアノ、—NR^aR^b、—C(O)R^a、—C(O)OR^a、—OC₁—6アルキルCN、—C(O)NR^aR^b、NR^aC(O)R^a、—NR^aC(O)OR^a、—SO₂R^a、—NR^aSO₂R^b、—SO₂NR^aR^b、—NR^aSO₂NR^aR^b、—C(O)NR^aSO₂NR^aR^bおよび—C₃—8シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；さらに、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されてN—オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

R^Nは、独立して、—C₁—6アルキルNR¹R²、—OC₁—6アルキルNR¹R²、—C₁—6アルキルOC₁—6アルキルNR¹R²、—NR^aC₁—6アルキルNR¹R²、—C₁—6アルキルC(O)NR¹R²、—OC₁—6アルキルC(O)NR¹R²、—OC₁—6アルキルC(O)OR¹、—SC₁—6アルキルNR¹R²、—C₁—6アルキルOR^aまたは

【化107】



であり、式中、L¹は、独立して、結合、O、NR^a、S、SOまたはSO₂であり；Vは、独立して、結合、C₁—6アルキル、C₂—6アルケニルおよびC₂—6アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、OR^a、ハロ、シアノ、—NR^aR^bまたは—C₃—8シクロアルキルで置換され；

L²は、独立して、結合、O、NR^a、S、SOまたはSO₂であり；

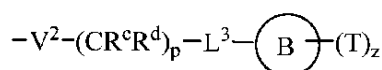
環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、—NO₂、—N₃、—OR^a、ハロ、シアノ、—C₁—6アルキル、—C₁—6ハロアルキル、—C₂—6アルケニル、—C₂—6アルキニル、—OC₁—6ハロアルキル、NR^aR^b、—C(O)R^a、—C(O)OR^a、—OC₁—6アルキルCN、—C(O)NR^aR^b、—NR^aC(O)R^a、—NR^aC(O)OR^a、—NR^aC(O)OR^a、—C(O)N(R^a)OR^b、—SO₂R^a、—SO₂NR^aR^b、—NR^aSO₂R^b、—NR^aSO₂NR^aR^b、—C(O)NR^aSO₂NR^aR^b、C₃—8シクロアルキルおよびC₁—6アルキルC₃—8シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、—OR^a、ハロ、シアノ、—NR^aR^bまたは—C₃—8シクロアルキルで置換され；

R^EおよびR^Wは、各々独立して、—NR¹R²、—C₁—6アルキルNR¹R²、—OC₁—6アルキルNR¹R²、—C₁—6アルキルOC₁—6アルキルNR¹R²、—NR^aC₁—6アルキルNR¹R²、—C₁—6アルキルN⁺R¹R²R³、—SC₁—6アルキルNR¹R²、—C(O)NR¹R²、—SO₂R^a、—(CH₂)_uSO₂NR¹R²、—(CH₂)_uNR^aSO₂NR^aR^b、—SO₂NR^aC₁—6アルキルNR¹R²、—NR^aSO₂C₁—6アルキルNR¹R²、—(CH₂)_uC(O)NR^aSO₂NR^aR^b、—(CH₂)_uN⁺R¹R²O[−]、—(CH₂)_uP⁺R^bR^cR^d、—(CH₂)_uP⁺R^cR^dO[−]、—(CH₂)_uP⁺O[NR^aR^b][NR^cR^d]、—(CH₂)_uNR^cP(O)(OR^c)₂、—(CH₂)_uCH₂OP(O)(OR^c)(OR^d)、—(CH₂)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)、—(CH₂)_uOP

(O) NR^aR^b) (OR^a) または
【化108】



であり、式中、

V²は、独立して、結合、O、NR^a、S、SO、SO₂、C(O)NR^a、NR^aC(O)、SO₂NR¹R²またはNR^aSO₂であり；

L³は、独立して、結合、O、NR^a、S、SO、SO₂、C(O)NR^a、NR^aC(O)、SO₂NR¹R²またはNR^aSO₂であり；

環Bは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；Tは、独立して、H、OR^a、(CH₂)_qNR¹R²、(CH₂)_qNR^aC(O)R^eまたは(CH₂)_qC(O)R^eであり；

pは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

qは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

uは、0、1、2、3または4であり；

zは、0、1、2または3であり；

ここで、R^EまたはR^Wのアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、NR^aR^b、ハロ、シアノ、オキソ、OR^a、-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆アルキルNR^aR^b、-C₁₋₆アルキルOH、-C₃₋₈シクロアルキルおよび-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキルからなる群より独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、V²、L³、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R¹は、独立して、H、-C₁₋₈アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、-C₂₋₆アルケニルC(O)OR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-C(O)NR^aSO₂R^aおよびC₁₋₆アルキルC₃₋₈シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、-OR^a、-CN、ハロ、C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキルOR^a、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^a、-C₁₋₆アルキルC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、-NR^aR^b、-OC(O)NR^aR^b、NR^aC(O)OR^b、-C₁₋₆アルキルNR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、-SO₂R^a、-C₁₋₆アルキルSO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^b、-C(O)NR^aSO₂R^b、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^aSO₂R^b、-NR^aC(O)R^bおよび-C₁₋₆アルキルNR^aC(O)R^bから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

R²は、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、-C₂₋₆アルキル-OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^aおよび-C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、-OR^a、-CN、ハロ、C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキルOR^a、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^a、-C₁

10

20

30

40

50

—₆アルキルC(O)R^a、—C(O)OR^a、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、—NR^aR^b、—C₁₋₆アルキルNR^aR^b、—C(O)NR^aR^b、C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、—SO₂R^a、—C₁₋₆アルキルSO₂R^a、—SO₂NR^aR^b、—C₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^b、—C(O)NR^aSO₂R^bおよび—NR^aC(O)R^bから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換されるか；

またはR¹とR²とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、—C₁₋₆アルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、—C₂₋₆アルケニル、—C₂₋₆アルキニル、—OR^a、—C(O)OR^a、—C₁₋₆シアノアルキル、—C₁₋₆アルキルOR^a、—C₁₋₆ハロアルキル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C(O)R^a、—C₁₋₆アルキルC(O)R^a、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、—NR^aR^b、—C₁₋₆アルキルNR^aR^b、—C(O)NR^aR^b、—C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、—SO₂R^a、—C₁₋₆アルキルSO₂R^a、—SO₂NR^aR^bおよびC₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^bから独立して選択される1～3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R³は、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—C₂₋₆アルケニル、—C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、—C₂₋₆アルキル—OR^a、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^aまたは—C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aであり；

R⁴は、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—C₂₋₆アルケニル、—C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、—C₂₋₆アルキル—OR^a、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^aまたは—C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aであり；

R^aは、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび—C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^bは、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび—C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

またはR^aとR^bとが合わさって、C、N、OまたはSである3～8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、—OR^f、—CN、ハロ、—C₁₋₆アルキルOR^f、—C₁₋₆シアノアルキル、—C₁₋₆ハロアルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C(O)R^f、—C₁₋₆アルキルC(O)R^f、—C(O)OR^f、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^f、—NR^fR^g、—C₁₋₆アルキルNR^fR^g、—C(O)NR^fR^g、—C₁₋₆アルキルC(O)NR^fR^g、—SO₂R^f、—C₁₋₆アルキルSO₂R^f、—SO₂NR^fR^g、—C₁₋₆アルキルSO₂NR^fR^g、—C(O)NR^fSO₂R^gおよび—NR^fC(O)R^gから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

R^cは、独立して、H、OH、—C₁₋₆アルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび—C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^dは、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C₁₋₆アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび—C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

10

20

30

40

50

R^e は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OC_{3-8}$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-NHOSO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ から選択され；

R^f は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^g は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体によって表される。

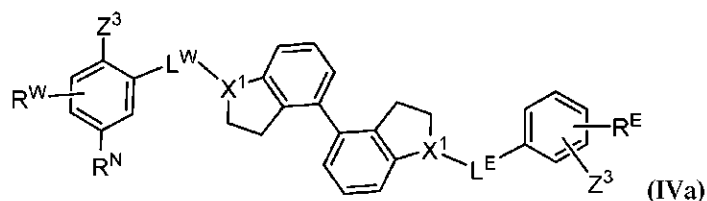
【0216】

式(IIIb)の1つの実施形態において、 Q^E 、 R^E または R^W のいずれもが、必要に応じて置換される縮合5, 6-芳香環でも5, 6-芳香族複素環でもない。

【0217】

1つの実施形態において、化合物は、式(IVa)：

【化109】



(式中、

各 X^1 は、独立して、 N または CH であり；

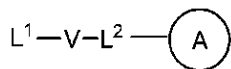
各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルまたは $-C_{3-8}$ シクロアルキルであり；

各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；

ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されて N -オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化110】



であり、式中、 L^1 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；
 V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

環 A は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、

【化111】

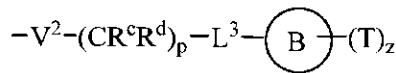


であり；

各 m は、独立して、0、1、2、3または4であり；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $N^+R^1R^2R^3$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-(CH_2)_uC(O)NR^aS$ 、 $O_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ 、 $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR$

c) (OR^d)、 $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b$ (OR^a)または
【化112】



であり、式中、

V²は、独立して、結合、O、NR^a、S、SO、SO₂、C(O)NR^a、NR^aC(O)、SO₂NR¹R²またはNR^aSO₂であり；

L³は、独立して、結合、O、NR^a、S、SO、SO₂、C(O)NR^a、NR^aC(O)、SO₂NR¹R²またはNR^aSO₂であり；

環Bは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；Tは、独立して、H、OR^a、(CH₂)_qNR¹R²、(CH₂)_qNR^aC(O)R^eまたは(CH₂)_qC(O)R^eであり；

pは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

qは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

uは、0、1、2、3または4であり；

zは、0、1、2または3であり；

ここで、R^EまたはR^Wのアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、NR^aR^b、ハロ、シアノ、オキソ、OR^a、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルNR^aR^b、 $-C_{1-6}$ アルキルOH、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキルC₃₋₈シクロアルキルからなる群より独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、V²、L³、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R¹は、独立して、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^a、 $-C_{2-6}$ アルケニルC(O)OR^a、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^a$ および $-C_{1-6}$ アルキルC₃₋₈シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルOR^a、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキルC₃₋₈シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)R^a、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^a、 $-NR^aR^b$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルNR^aR^b、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)NR^aR^b、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルSO₂R^a、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルSO₂NR^aR^b、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)NR^aSO₂R^b、 $-NR^aC(O)R^b$ および $-C_{1-6}$ アルキルNR^aC(O)R^bから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

R²は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキルOR^a、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^aおよび $-C_{2-6}$ アルケニルC(O)OR^aから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルOR^a、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$

シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ および $-NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ および C_{1-6} アルキル $SO_2NR^aR^b$ から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R^3 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ または $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ であり；

R^4 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ または $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ であり；

R^a は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^b は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

または R^a と R^b とが合わさって、C、N、OまたはSである3~8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、 $-OR^f$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^f 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f 、 $-SO_2NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ 、 $-C(O)NR^fSO_2R^g$ および $-NR^fC(O)R^g$ から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

R^c は、独立して、H、OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^d は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘ

10

20

30

40

50

テロシクリルから選択され；

R^e は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OC_{3-8}$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-NH SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ から選択され；

R^f は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^g は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体によって表される。

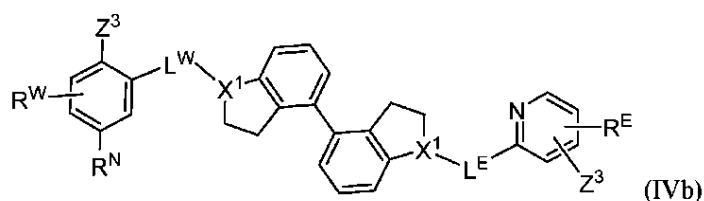
【0218】

式(IVa)の1つの実施形態において、 R^E と R^W の両方が、必要に応じて置換される縮合5, 6-芳香環でも5, 6-芳香族複素環でもない。

【0219】

1つの実施形態において、化合物は、式(IVb)：

【化113】



(式中、

各 X^1 は、独立して、 N または CH であり；

各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルまたは $-C_{3-8}$ シクロアルキルであり；

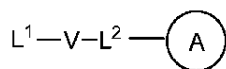
各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；

ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されて N -オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキ

シドまたはスルホンを形成してもよく；

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化114】



であり、式中、 L^1 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；
 V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

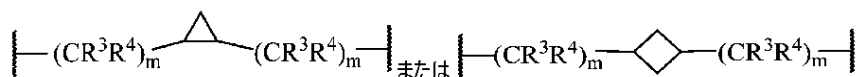
環 A は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、

【化115】

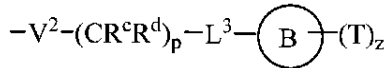


であり；

各 m は、独立して、0、1、2、3または4であり；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $N^+R^1R^2R^3$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ 、 $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR$

c) (OR^d)、-(CH₂)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)、-(CH₂)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)または
【化116】



であり、式中、

V²は、独立して、結合、O、NR^a、S、SO、SO₂、C(O)NR^a、NR^aC(O)、SO₂NR¹R²またはNR^aSO₂であり；

L³は、独立して、結合、O、NR^a、S、SO、SO₂、C(O)NR^a、NR^aC(O)、SO₂NR¹R²またはNR^aSO₂であり；

環Bは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；Tは、独立して、H、OR^a、(CH₂)_qNR¹R²、(CH₂)_qNR^aC(O)R^eまたは(CH₂)_qC(O)R^eであり；

pは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

qは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

uは、0、1、2、3または4であり；

zは、0、1、2または3であり；

ここで、R^EまたはR^Wのアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、NR^aR^b、ハロ、シアノ、オキソ、OR^a、-C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆アルキルNR^aR^b、-C₁₋₆アルキルOH、-C₃₋₈シクロアルキルおよび-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキルからなる群より独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、V²、L³、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R¹は、独立して、H、-C₁₋₈アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、-C₂₋₆アルケニルC(O)OR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-C(O)NR^aSO₂R^aおよびC₁₋₆アルキルC₃₋₈シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、-OR^a、-CN、ハロ、C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキルOR^a、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^a、-C₁₋₆アルキルC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、-NR^aR^b、-OC(O)NR^aR^b、NR^aC(O)OR^b、-C₁₋₆アルキルNR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、-SO₂R^a、-C₁₋₆アルキルSO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^b、-C(O)NR^aSO₂R^b、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^aSO₂R^b、-NR^aC(O)R^bおよび-C₁₋₆アルキルNR^aC(O)R^bから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

R²は、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、-C₂₋₆アルキル-OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^aおよび-C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、-OR^a、-CN、ハロ、C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキルOR^a、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₃₋₈

10

20

30

40

50

シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ および $-NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ および C_{1-6} アルキル $SO_2NR^aR^b$ から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R^3 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ または $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ であり；

R^4 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ または $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ であり；

R^a は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^b は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

または R^a と R^b とが合わさって、C、N、OまたはSである3~8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、 $-OR^f$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^f 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f 、 $-SO_2NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ 、 $-C(O)NR^fSO_2R^g$ および $-NR^fC(O)R^g$ から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

R^c は、独立して、H、OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^d は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘ

10

20

30

40

50

テロシクリルから選択され；

R^e は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OC_{3-8}$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-NH SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ から選択され；

R^f は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^g は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性によって表される。

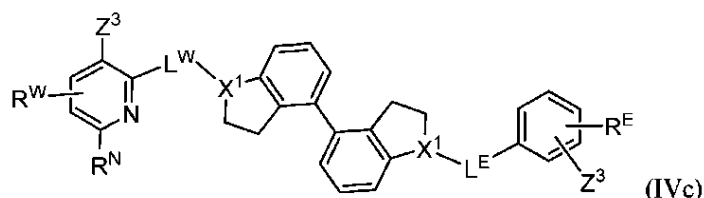
【0220】

式(IVb)の1つの実施形態において、 R^E と R^W の両方が、必要に応じて置換される縮合5, 6-芳香環でも5, 6-芳香族複素環でもない。

【0221】

1つの実施形態において、化合物は、式(IVc)：

【化117】



(式中、

各 X^1 は、独立して、 N または CH であり；

各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルまたは $-C_{3-8}$ シクロアルキルであり；

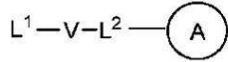
各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；

ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されて N -オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキ

シドまたはスルホンを形成してもよく；

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化118】



であり、式中、 L^1 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；
 V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

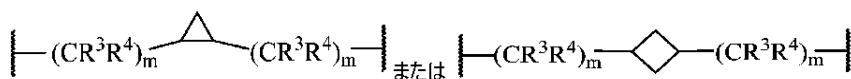
環 A は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、

【化119】

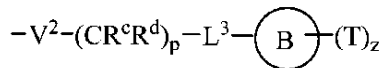


であり；

各 m は、独立して、0、1、2、3または4であり；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $N^+R^1R^2R^3$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ 、 $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR$

c) (OR^d)、 $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b$ (OR^a)または
【化120】



であり、式中、

V²は、独立して、結合、O、NR^a、S、SO、SO₂、C(O)NR^a、NR^aC(O)、SO₂NR¹R²またはNR^aSO₂であり；

L³は、独立して、結合、O、NR^a、S、SO、SO₂、C(O)NR^a、NR^aC(O)、SO₂NR¹R²またはNR^aSO₂であり；

環Bは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；Tは、独立して、H、OR^a、(CH₂)_qNR¹R²、(CH₂)_qNR^aC(O)R^eまたは(CH₂)_qC(O)R^eであり；

pは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

qは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

uは、0、1、2、3または4であり；

zは、0、1、2または3であり；

ここで、R^EまたはR^Wのアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、NR^aR^b、ハロ、シアノ、オキソ、OR^a、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルNR^aR^b、 $-C_{1-6}$ アルキルOH、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル $-C_{3-8}$ シクロアルキルからなる群より独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、V²、L³、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R¹は、独立して、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^a、 $-C_{2-6}$ アルケニルC(O)OR^a、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル $-C_{3-8}$ シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルOR^a、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)R^a、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^a、 $-NR^aR^b$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルNR^aR^b、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)NR^aR^b、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルSO₂R^a、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルSO₂NR^aR^b、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)NR^aSO₂R^b、 $-NR^aC(O)R^b$ および $-C_{1-6}$ アルキルNR^aC(O)R^bから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

R²は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキルOR^a、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^aおよび $-C_{2-6}$ アルケニルC(O)OR^aから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルOR^a、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$

シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ および $-NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ および C_{1-6} アルキル $SO_2NR^aR^b$ から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R^3 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ または $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ であり；

R^4 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ または $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ であり；

R^a は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^b は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

または R^a と R^b とが合わさって、C、N、OまたはSである3~8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、 $-OR^f$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^f 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f 、 $-SO_2NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ 、 $-C(O)NR^fSO_2R^g$ および $-NR^fC(O)R^g$ から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

R^c は、独立して、H、OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^d は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘ

10

20

30

40

50

テロシクリルから選択され；

R^e は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OC_{3-8}$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-NH SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ から選択され；

R^f は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^g は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体によって表される。

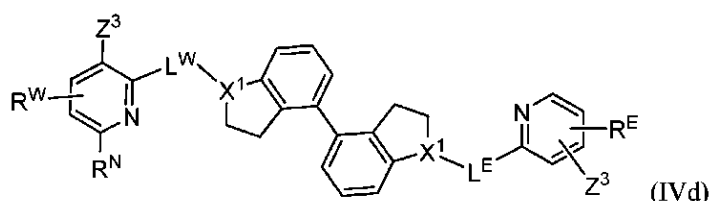
【0222】

式(IVc)の1つの実施形態において、 R^E と R^W の両方が、必要に応じて置換される縮合5,6-芳香環でも5,6-芳香族複素環でもない。

【0223】

1つの実施形態において、化合物は、式または(IVd)：

【化121】



(式中、

各 X^1 は、独立して、 N または CH であり；

各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルまたは $-C_{3-8}$ シクロアルキルであり；

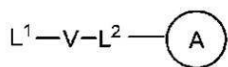
各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；

ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されて N -オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキ

シドまたはスルホンを形成してもよく；

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化122】



であり、式中、 L^1 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；
 V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

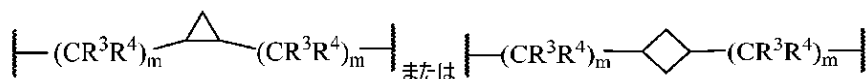
環 A は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mS(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ 、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、

【化123】

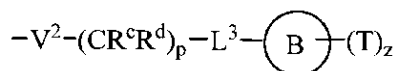


であり；

各 m は、独立して、0、1、2、3または4であり；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $N^+R^1R^2R^3$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ 、 $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR$

c) (OR^d)、 $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b$ (OR^a)または
【化124】



であり、式中、

V²は、独立して、結合、O、NR^a、S、SO、SO₂、C(O)NR^a、NR^aC(O)、SO₂NR¹R²またはNR^aSO₂であり；

L³は、独立して、結合、O、NR^a、S、SO、SO₂、C(O)NR^a、NR^aC(O)、SO₂NR¹R²またはNR^aSO₂であり；

環Bは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；Tは、独立して、H、OR^a、(CH₂)_qNR¹R²、(CH₂)_qNR^aC(O)R^eまたは(CH₂)_qC(O)R^eであり；

pは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

qは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

uは、0、1、2、3または4であり；

zは、0、1、2または3であり；

ここで、R^EまたはR^Wのアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、NR^aR^b、ハロ、シアノ、オキソ、OR^a、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルNR^aR^b、 $-C_{1-6}$ アルキルOH、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキルC₃₋₈シクロアルキルからなる群より独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、V²、L³、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R¹は、独立して、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^a、 $-C_{2-6}$ アルケニルC(O)OR^a、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^a$ および $-C_{1-6}$ アルキルC₃₋₈シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルOR^a、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキルC₃₋₈シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)R^a、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^a、 $-NR^aR^b$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルNR^aR^b、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)NR^aR^b、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルSO₂R^a、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルSO₂NR^aR^b、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)NR^aSO₂R^b、 $-NR^aC(O)R^b$ および $-C_{1-6}$ アルキルNR^aC(O)R^bから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

R²は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキルOR^a、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^aおよび $-C_{2-6}$ アルケニルC(O)OR^aから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルOR^a、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$

シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ および $-NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換されるか；
 または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ および C_{1-6} アルキル $SO_2NR^aR^b$ から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；
 R^3 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ または $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ であり；
 R^4 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ または $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ であり；
 R^a は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；
 R^b は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択されるか；
 または R^a と R^b とが合わさって、C、N、OまたはSである3~8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、 $-OR^f$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^f 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f 、 $-SO_2NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ 、 $-C(O)NR^fSO_2R^g$ および $-NR^fC(O)R^g$ から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；
 R^c は、独立して、H、OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；
 R^d は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘ

10

20

30

40

50

テロシクリルから選択され；

R^e は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OC_{3-8}$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-NHOSO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ から選択され；

R^f は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^g は、独立して、 H 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体によって表される。

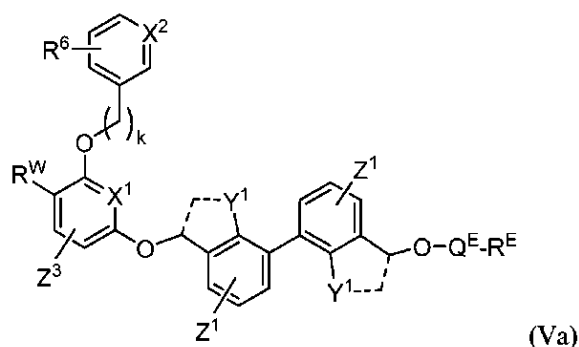
【0224】

式(I V d)の1つの実施形態において、 R^E と R^W の両方が、必要に応じて置換される縮合5, 6-芳香環でも5, 6-芳香族複素環でもない。

【0225】

1つの実施形態において、化合物は、式または(V a)：

【化125】



(式中、

点線は、必要に応じて単結合であるかまたは存在せず、点線が存在しないとき、各 Y^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルであり；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロおよびシアノから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換されるか；

または点線は単結合であり、 Y^1 は CH_2 であり、その結果、それらは、縮合5員環を形成し；

k は、0、1、2、3、4、5または6であり；

各 X^1 は、独立して、 N または CH であり；

X^2 は、 N または CH であり；

各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C$

2-6 アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルであり；

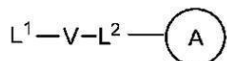
ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロおよびシアノから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；

ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されてN-オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化126】



であり、式中、 L^1 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；
Vは、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

R^6 は、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$

ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキルCN、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルであり；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

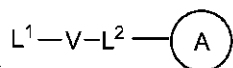
Q^E は、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、オキソ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N から独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキルCN、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；さらに、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されてN-オキソを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキソまたはスルホン形成してもよく；

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化127】



であり、式中、 L^1 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；
Vは、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

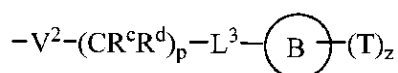
ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキルCN、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO$

$2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $N^+R^1R^2R^3$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ 、 $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(O)NR^aR^b(O)R^a$ または

【化128】



であり、式中、

V^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $SO_2NR^1R^2$ または NR^aSO_2 であり；

L^3 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $SO_2NR^1R^2$ または NR^aSO_2 であり；

環 B は、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり； T は、独立して、 H 、 OR^a 、 $(CH_2)_qNR^1R^2$ 、 $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ または $(CH_2)_qC(O)R^e$ であり；

p は、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

q は、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

u は、0、1、2、3または4であり；

z は、0、1、2または3であり；

ここで、 R^E または R^W のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、 NR^aR^b 、ハロ、シアノ、オキソ、 OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C_{1-6}$ アルキル OH 、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルからなる群より独立して選択される1~3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、 V^2 、 L^3 、環 B および T のうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R^1 は、独立して、 H 、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^a$ および C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-$

OC(O)NR^aR^b、NR^aC(O)OR^b、-C₁₋₆アルキルNR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、-SO₂R^a、-C₁₋₆アルキルSO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^b、-C(O)NR^aSO₂R^b、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^aSO₂R^b、-NR^aC(O)R^bおよび-C₁₋₆アルキルNR^aC(O)R^bから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

R²は、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、-C₂₋₆アルキル-OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^aおよび-C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、-OR^a、-CN、ハロ、C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキルOR^a、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^a、-C₁₋₆アルキルC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、-NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルNR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、-SO₂R^a、-C₁₋₆アルキルSO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^b、-C(O)NR^aSO₂R^bおよび-NR^aC(O)R^bから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換されるか；

またはR¹とR²とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-OR^a、-C(O)OR^a、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆アルキルOR^a、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^a、-C₁₋₆アルキルC(O)R^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、-NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルNR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、-SO₂R^a、-C₁₋₆アルキルSO₂R^a、-SO₂NR^aR^bおよびC₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^bから独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R³は、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、-C₂₋₆アルキル-OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^aまたは-C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aであり；

R⁴は、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、-C₂₋₆アルキル-OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^aまたは-C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aであり；

R^aは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^bは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

またはR^aとR^bとが合わさって、C、N、OまたはSである3~8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、-OR^f、-CN、ハロ、-C₁₋₆アルキル

10

20

30

40

50

OR^f、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^f、-C₁₋₆アルキルC(O)R^f、-C(O)OR^f、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^f、-NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルNR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^fR^g、-SO₂R^f、-C₁₋₆アルキルSO₂R^f、-SO₂NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルSO₂NR^fR^g、-C(O)NR^fSO₂R^gおよび-NR^fC(O)R^gから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

R^cは、独立して、H、OH、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^dは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^eは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-OC₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-OC₃₋₈シクロアルキル、-Oアリール、-Oヘテロアリール、-Oヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルNR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^fR^g、-NH₂SO₂R^f、-C₁₋₆アルキルSO₂R^fおよび-C₁₋₆アルキルSO₂NR^fR^gから選択され；

R^fは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^gは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体によって表される。

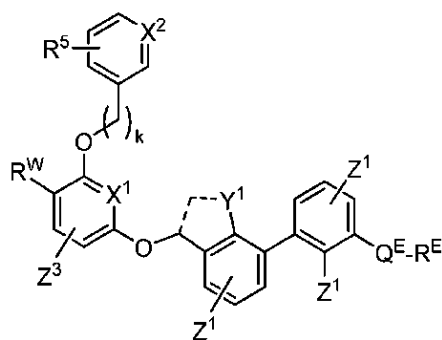
【0226】

式(Va)の1つの実施形態において、R^EとR^Wの両方が、必要に応じて置換される縮合5,6-芳香環でも5,6-芳香族複素環でもない。

【0227】

1つの実施形態において、化合物は、式または(Vb)：

【化129】



(Vb)

(式中、

点線は、必要に応じて単結合であるかまたは存在せず、点線が存在しないとき、Y¹は、

ハロ、 $-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルであり；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロおよびシアノから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換されるか；

または点線は単結合であり、 Y^1 は CH_2 であり、その結果、それらは、縮合5員環を形成し；

k は、0、1、2、3、4、5または6であり；

各 X^1 は、独立して、 N または CH であり；

X^2 は、 N または CH であり；

各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルであり；

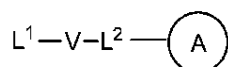
ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロおよびシアノから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；

ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；ここで、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されて N -オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化130】



であり、式中、 L^1 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

10

20

30

40

50

環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^a$ 、ハロ、シアノ、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{OC}_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキルCN、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{OR}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

10

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-\text{OR}^a$ 、ハロ、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ または $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

R^6 は、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^a$ 、ハロ、シアノ、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{OC}_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキルCN、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{OR}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルであり；

20

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-\text{OR}^a$ 、ハロ、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ または $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

Q^E は、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、オキソ、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N から独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

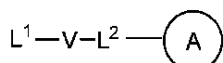
30

ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^a$ 、ハロ、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキルCN、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ および $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；さらに、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されてN-オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

40

R^N は、独立して、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{SC}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化131】



50

であり、式中、 L^1 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；
 V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

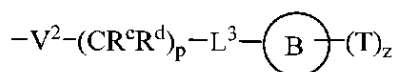
環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキルCN、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $N^+R^1R^2R^3$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ 、 $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(O)R^a$ または

【化132】



であり、式中、

V^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $SO_2NR^1R^2$ または NR^aSO_2 であり；

L^3 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 $SO_2NR^1R^2$ または NR^aSO_2 であり；

環Bは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；Tは、独立して、 H 、 OR^a 、 $(CH_2)_qNR^1R^2$ 、 $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ または $(CH_2)_qC(O)R^e$ であり；

pは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

qは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

uは、0、1、2、3または4であり；

zは、0、1、2または3であり；

ここで、 R^E または R^W のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、 NR^aR^b 、ハロ、シアノ、オキソ、 OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C_{1-6}$ アルキルOH、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8}

シクロアルキルからなる群より独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、 V^2 、 L^3 、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R^1 は、独立して、H、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^a、 $-C_{2-6}$ アルケニルC(O)OR^a、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^a$ および C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルOR^a、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)R^a、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^a、 $-NR^aR^b$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)OR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)NR^aR^b、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)NR^aSO₂R^b、 $-NR^aC(O)R^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキルOR^a、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^aおよび $-C_{2-6}$ アルケニルC(O)OR^aから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルOR^a、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)R^a、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^a、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 C_{1-6} アルキルC(O)NR^aR^b、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ および $-NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルOR^a、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)R^a、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^a、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)NR^aR^b、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ および C_{1-6} アルキル $SO_2NR^aR^b$ から独立して選択される1～3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R^3 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキルOR^a、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR^aまたは $-C_{2-6}$ アルケニルC(O)OR^aであり；

R^4 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロ

10

20

30

40

50

アルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ または $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ であり；

R^a は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^b は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

または R^a と R^b とが合わさって、C、N、OまたはSである3～8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、 $-OR^f$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^f 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f 、 $-SO_2NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ 、 $-C(O)NR^fSO_2R^g$ および $-NR^fC(O)R^g$ から独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

R^c は、独立して、H、OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^d は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^e は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OC_{3-8}$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-NH SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ から選択され；

R^f は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^g は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体によって表される。

【0228】

式(Vb)の1つの実施形態において、 R^E と R^W の両方が、必要に応じて置換される縮合5，6-芳香環でも5，6-芳香族複素環でもない。

【0229】

10

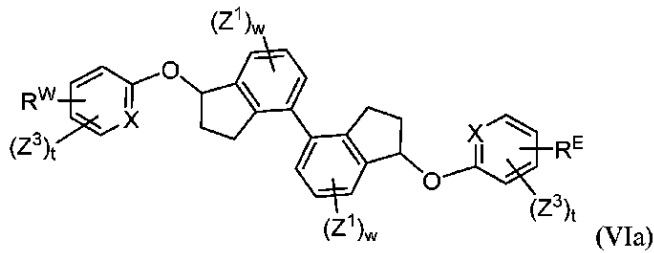
20

30

40

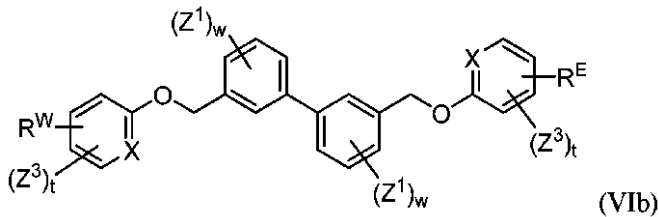
50

1つの実施形態において、式(VIa)の化合物：
【化133】



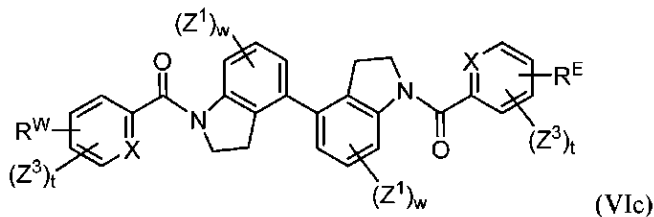
10

が提供され、式中、 R^E 、 R^W 、 Z^1 および Z^3 は、本明細書中で定義されるとおりであり、各 w は、独立して、0、1または2であり、各 t は、独立して、0、1または2であり、各 X は、独立して、C Z^3 、CHまたはNである。1つの実施形態において、式(VIb)の化合物：
【化134】



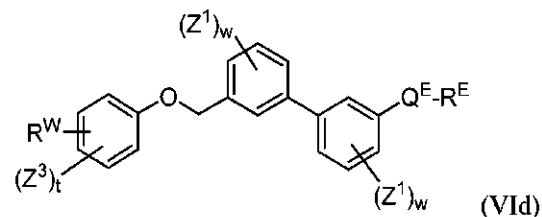
20

が提供され、式中、 R^E 、 R^W 、 Z^1 および Z^3 は、本明細書中で定義されるとおりであり、各 w は、独立して、0、1または2であり、各 t は、独立して、0、1または2であり、各 X は、独立して、C Z^3 、CHまたはNである。1つの実施形態において、式(VIc)の化合物：
【化135】



30

が提供され、式中、 R^E 、 R^W 、 Z^1 および Z^3 は、本明細書中で定義されるとおりであり、各 w は、独立して、0、1または2であり、各 t は、独立して、0、1または2であり、各 X は、独立して、C Z^3 、CHまたはNである。1つの実施形態において、式(VId)の化合物：
【化136】

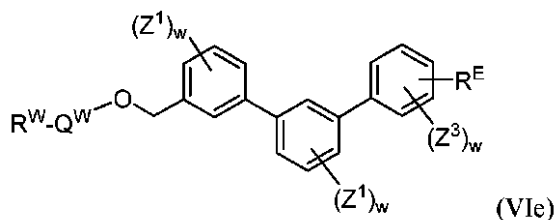


40

が提供され、式中、 R^E 、 R^W 、 Z^1 および Z^3 は、本明細書中で定義されるとおりであり、各 w は、独立して、0、1または2であり、各 t は、独立して、0、1または2であり、 Q^E は、ヘテロアリアルである。1つの実施形態において、式(VIe)の化合物：

50

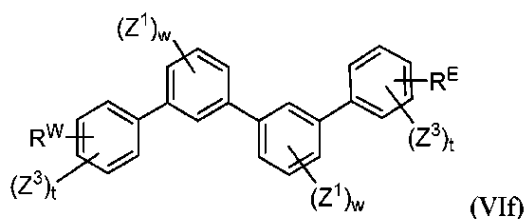
【化 1 3 7】



が提供され、式中、 R^E 、 R^W 、 Z^1 、 Z^3 および Q^W は、本明細書中で定義されるとおりであり、各 w は、独立して、0、1または2であり、各 t は、独立して、0、1または2である。1つの実施形態において、式(VIf)の化合物：

10

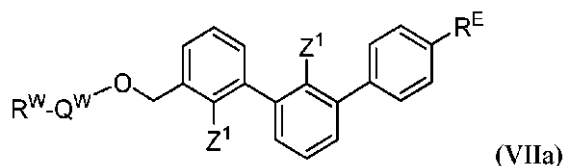
【化 1 3 8】



が提供され、式中、 R^E 、 R^W 、 Z^1 および Z^3 は、本明細書中で定義されるとおりであり、各 w は、独立して、0、1または2であり、各 t は、独立して、0、1または2である。1つの実施形態において、式(VIIa)の化合物：

20

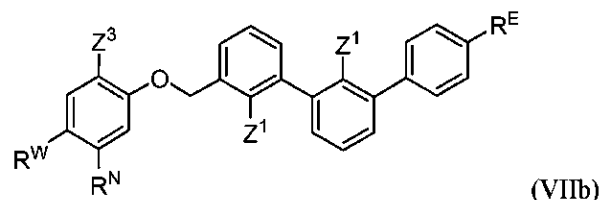
【化 1 3 9】



が提供され、式中、 R^W 、 Q^W 、 Z^1 および R^E は、本明細書中で定義されるとおりである。1つの実施形態において、式(VIIb)の化合物：

30

【化 1 4 0】



が提供され、式中、 R^W 、 R^N 、 Z^3 、 Z^1 および R^E は、本明細書中で定義されるとおりである。

40

【0 2 3 0】

式(VIa)～(VIf)または式(VIIa)～(VIIb)のいずれか1つのある特定の実施形態において、各 Z^1 は、独立して、ハロゲンである。式(VIa)～(VIf)または式(VIIa)～(VIIb)のいずれか1つのある特定の実施形態において、各 Z^3 は、独立して、 C_{1-6} アルコキシである。

【0 2 3 1】

式(VIa)～(VIf)または式(VIIa)～(VIIb)のいずれか1つのある特定の実施形態において、各 Z^1 は、クロロである。式(VIa)～(VIf)または式(VIIa)～(VIIb)のいずれか1つのある特定の実施形態において、各 Z^3 は、

50

メトキシである。

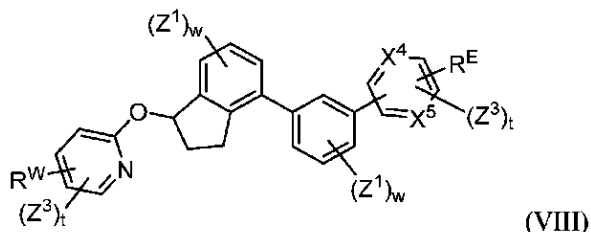
【0232】

式(VIa)～(VI f)または式(VIIa)～(VII b)のある特定の実施形態において、 R^E と R^W の両方が、共有結合を介して直接Q環に結合される、必要に応じて置換される縮合5, 6-芳香環でも5, 6-芳香族複素環でもない。

【0233】

1つの実施形態において、式(VIII)の化合物：

【化141】



10

(式中、

X^4 および X^5 の各々は、独立して、N、CHまたは CZ^3 であり；

各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルまたは $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルであり；

20

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロおよびシアノから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

各wは、独立して、0、1または2であり；

各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；

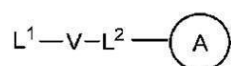
30

ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-O-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；さらに、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されてN-オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

40

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化142】



50

であり、式中、 L^1 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；
 V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

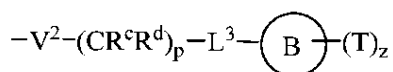
ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキルCN、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

各 t は、独立して、0、1または2であり；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^a-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $N^+R^1R^2R^3$ 、 $-S-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ 、 $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(O)R^a$ または

【化143】



であり、式中、

V^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 SO_2NR^1 または NR^aSO_2 であり；

L^3 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 SO_2NR^1 または NR^aSO_2 であり；

環Bは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

Tは、独立して、 H 、 OR^a 、 $(CH_2)_qNR^1R^2$ 、 $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ または $(CH_2)_qC(O)R^e$ であり；

pは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

qは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

uは、0、1、2、3または4であり；

zは、0、1、2または3であり；

ここで、 R^E または R^W のアルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、 NR^aR^b 、ハロ、シアノ、オキソ、 OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル、

—C₁₋₆ハロアルキル、—C₁₋₆シアノアルキル、—C₁₋₆アルキルNR^aR^b、
—C₁₋₆アルキルOH、—C₃₋₈シクロアルキルおよび—C₁₋₃アルキルC₃₋₈
シクロアルキルからなる群より独立して選択される1~3つの置換基で必要に応じて置換
されるが；

但し、V²、L³、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

各R¹は、独立して、H、—C₁₋₈アルキル、—C₂₋₆アルケニル、—C₂₋₆アル
キニル、—C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₆
アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリール、—C₁₋₆アルキルヘテ
ロシクリル、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、—C₂₋₆アルケニルC(O)OR^a
、—SO₂R^a、—SO₂NR^aR^b、—C(O)NR^aSO₂R^aおよびC₁₋₆アル
キルC₃₋₈シクロアルキルから選択され；

10

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテ
ロシクリルの各々は、—OR^a、—CN、ハロ、C₁₋₆アルキル、—C₁₋₆アルキル
OR^a、—C₁₋₆シアノアルキル、—C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル
、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C(O)R^a、—C₁₋₆アルキルC
(O)R^a、—C(O)OR^a、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、—NR^aR^b、—
OC(O)NR^aR^b、NR^aC(O)OR^b、—C₁₋₆アルキルNR^aR^b、—C(
O)NR^aR^b、—C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、—SO₂R^a、—C₁₋₆アル
キルSO₂R^a、—SO₂NR^aR^b、—C₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^b、—C(
O)NR^aSO₂R^b、—C₁₋₆アルキルC(O)NR^aSO₂R^b、—NR^aC(O)
)R^bおよび—C₁₋₆アルキルNR^aC(O)R^bから独立して選択される1~4つの
基で必要に応じて置換され；

20

各R²は、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—C₂₋₆アルケニル、—C₂₋₆アル
キニル、—C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₆
アルキルアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロアリール、—C₁₋₆アルキルヘテ
ロシクリル、—C₂₋₆アルキル—OR^a、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^aおよび—
C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリ
ールまたはヘテロシクリルの各々は、—OR^a、—CN、ハロ、C₁₋₆アルキル、—C₁₋₆
アルキルOR^a、—C₁₋₆シアノアルキル、—C₁₋₆ハロアルキル、—C₃₋₈
シクロアルキル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—C(O)R^a、—C₁₋₆
アルキルC(O)R^a、—C(O)OR^a、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、—
NR^aR^b、—C₁₋₆アルキルNR^aR^b、—C(O)NR^aR^b、C₁₋₆アルキル
C(O)NR^aR^b、—SO₂R^a、—C₁₋₆アルキルSO₂R^a、—SO₂NR^aR^b
、—C₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^b、—C(O)NR^aSO₂R^bおよび—NR^a
C(O)R^bから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換されるか；

30

またはR¹とR²とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2
または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ
、—C₁₋₆アルキル、—C₃₋₈シクロアルキル、—C₂₋₆アルケニル、—C₂₋₆
アルキニル、—OR^a、—C(O)OR^a、—C₁₋₆シアノアルキル、—C₁₋₆アル
キルOR^a、—C₁₋₆ハロアルキル、—C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、—
C(O)R^a、C₁₋₆アルキルC(O)R^a、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、—
NR^aR^b、—C₁₋₆アルキルNR^aR^b、—C(O)NR^aR^b、—C₁₋₆アルキ
ルC(O)NR^aR^b、—SO₂R^a、—C₁₋₆アルキルSO₂R^a、—SO₂NR^a
R^bおよびC₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^bから独立して選択される1~3つの基で必
要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

40

各R³は、独立して、H、—C₁₋₆アルキル、—C₂₋₆アルケニル、—C₃₋₆シク
ロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、—C₁₋₆アルキルアリール
、—C₁₋₆アルキルヘテロアリール、—C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、—C₂₋₆
アルキル—OR^a、—C₁₋₆アルキルC(O)OR^aまたは—C₂₋₆アルケニルC(

50

O) OR^aであり；

各R^aは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^bは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

またはR^aとR^bとが合わさって、C、N、OまたはSである3～8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、-OR^f、-CN、ハロ、-C₁₋₆アルキルOR^f、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^f、-C₁₋₆アルキルC(O)R^f、-C(O)OR^f、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^f、-NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルNR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^fR^g、-SO₂R^f、-C₁₋₆アルキルSO₂R^f、-SO₂NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルSO₂NR^fR^g、-C(O)NR^fSO₂R^gおよび-NR^fC(O)R^gから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

各R^cは、独立して、H、OH、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

各R^dは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

各R^eは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-O-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-O-C₃₋₈シクロアルキル、-O-アリール、-O-ヘテロアリール、-O-ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルNR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^fR^g、-NH₂SO₂R^f、-C₁₋₆アルキルSO₂R^fおよび-C₁₋₆アルキルSO₂NR^fR^gから選択され；

各R^fは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

各R^gは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物もしくは互変異性体が提供される。

【0234】

1つの実施形態において、式(VIIIIa)の化合物：

10

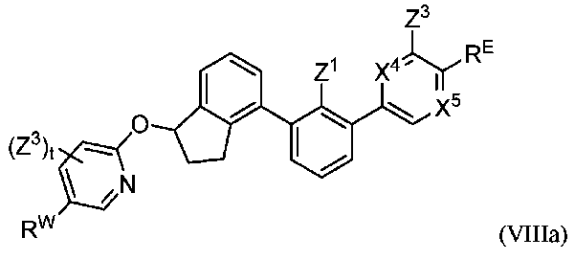
20

30

40

50

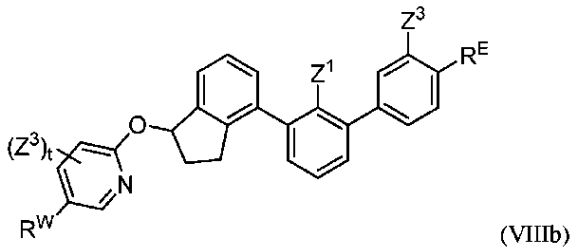
【化 1 4 4】



が提供され、式中、 X^4 、 X^5 、 Z^1 、 Z^3 、 t 、 R^W および R^E は、本明細書中で定義されたとおりである。1つの実施形態において、式(VIIIb)の化合物：

10

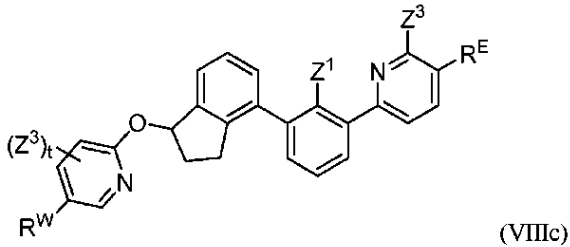
【化 1 4 5】



20

が提供され、式中、 Z^1 、 Z^3 、 t 、 R^W および R^E は、本明細書中で定義されたとおりである。1つの実施形態において、式(VIIIc)の化合物：

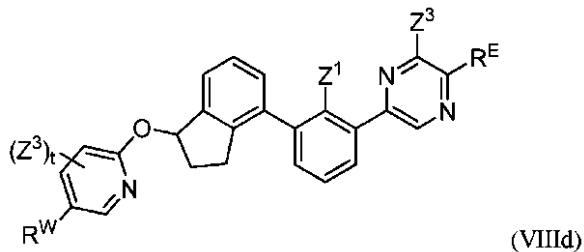
【化 1 4 6】



30

が提供され、式中、 Z^1 、 Z^3 、 t 、 R^W および R^E は、本明細書中で定義されたとおりである。1つの実施形態において、式(VIIId)の化合物：

【化 1 4 7】



40

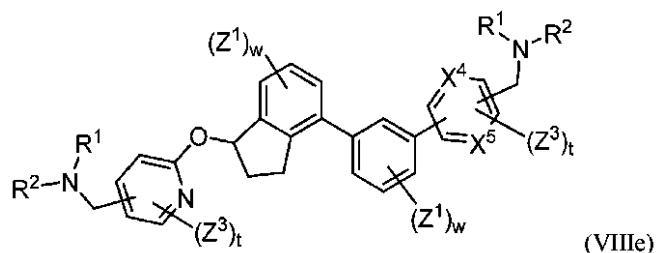
が提供され、式中、 Z^1 、 Z^3 、 t 、 R^W および R^E は、本明細書中で定義されたとおりである。

【0 2 3 5】

1つの実施形態において、式(VIIIE)の化合物：

50

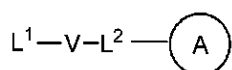
【化 1 4 8】



(式中、

X^4 および X^5 の各々は、独立して、N、CH または CZ^3 であり；
 各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-CN$ または $-C_{1-6}$ アルキルであり；
 各 w は、独立して、0、1 または 2 であり；
 各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；
 ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-O-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される 1～4 つの基で必要に応じて置換され；さらに、そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されて N-オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；
 R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^a-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-S-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化 1 4 9】



であり、式中、 L^1 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO または SO_2 であり；
 V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；
 ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；
 L^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SO または SO_2 であり；
 環 A は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；
 ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C$

(O) NR^aR^b、-NR^aC(O)R^a、-NR^aC(O)OR^a、-NR^aC(O)OR^a、-C(O)N(R^a)OR^b、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-NR^aSO₂R^b、-NR^aSO₂NR^aR^b、-C(O)NR^aSO₂NR^aR^b、C₃₋₈シクロアルキルおよびC₁₋₆アルキルC₃₋₈シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、そのアルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、-OR^a、ハロ、シアノ、-NR^aR^bまたは-C₃₋₈シクロアルキルで置換され；

各tは、独立して、0、1または2であり；

各R¹は、独立して、H、-C₁₋₈アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、-C₂₋₆アルケニルC(O)OR^a、-SO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-C(O)NR^aSO₂R^aおよびC₁₋₆アルキルC₃₋₈シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、-OR^a、-CN、ハロ、C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキルOR^a、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、C₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^a、-C₁₋₆アルキルC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、-NR^aR^b、-OC(O)NR^aR^b、NR^aC(O)OR^b、-C₁₋₆アルキルNR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、-SO₂R^a、-C₁₋₆アルキルSO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^b、-C(O)NR^aSO₂R^b、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^aSO₂R^b、-NR^aC(O)R^bおよび-C₁₋₆アルキルNR^aC(O)R^bから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

各R²は、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、-C₂₋₆アルキル-OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^aおよび-C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、-OR^a、-CN、ハロ、C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキルOR^a、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^a、-C₁₋₆アルキルC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、-NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルNR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、-SO₂R^a、-C₁₋₆アルキルSO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^b、-C(O)NR^aSO₂R^bおよび-NR^aC(O)R^bから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換されるか；

またはR¹とR²とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-OR^a、-C(O)OR^a、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆アルキルOR^a、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^a、C₁₋₆アルキルC(O)R^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、-NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルNR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、-SO₂R^a、-C₁₋₆アルキルSO₂R^a、-SO₂NR^aR^bおよびC₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^bから独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

各R³は、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₃₋₆シク

10

20

30

40

50

ロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ または $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ であり；

各 R^a は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

各 R^b は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

または R^a と R^b とが合わさって、C、N、OまたはSである3～8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、その環は、 $-OR^f$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^f 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f 、 $-SO_2NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ 、 $-C(O)NR^fSO_2R^g$ および $-NR^fC(O)R^g$ から独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

各 R^c は、独立して、H、OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^d は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

各 R^f は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

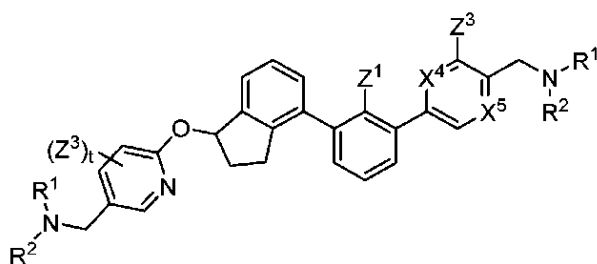
各 R^g は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択される)

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物もしくは互変異性体が提供される。

【0236】

1つの実施形態において、式(VIII f)の化合物：

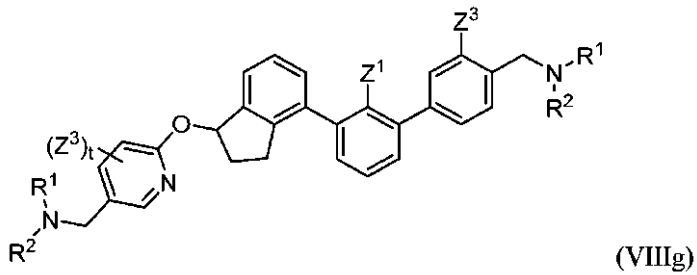
【化150】



(VIII f)

が提供され、式中、 X^4 、 X^5 、 Z^1 、 Z^3 、 t 、 R^1 および R^2 は、本明細書中で定義されるとおりである。1つの実施形態において、式(VIIIg)の化合物：

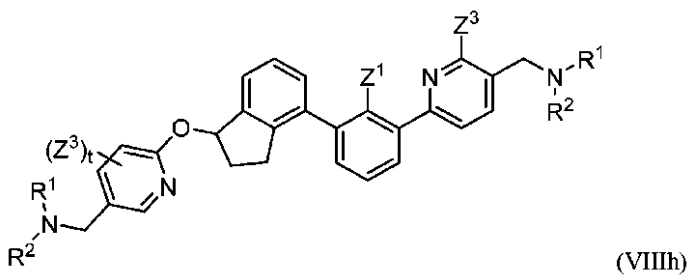
【化151】



10

が提供され、式中、 Z^1 、 Z^3 、 t 、 R^1 および R^2 は、本明細書中で定義されるとおりである。1つの実施形態において、式(VIIIh)の化合物：

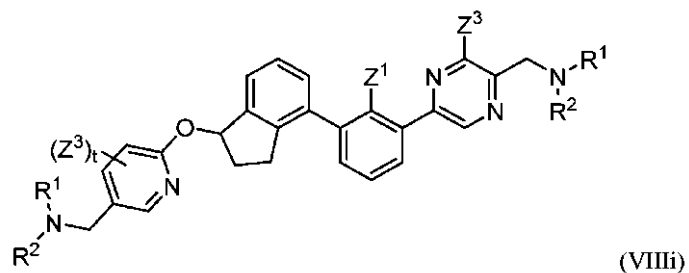
【化152】



20

が提供され、式中、 Z^1 、 Z^3 、 t 、 R^1 および R^2 は、本明細書中で定義されるとおりである。1つの実施形態において、式(VIIIi)の化合物：

【化153】



30

が提供され、式中、 Z^1 、 Z^3 、 t 、 R^1 および R^2 は、本明細書中で定義されるとおりである。

【0237】

式(VIII)～(VIIIi)のいずれか1つのある特定の実施形態において、各 Z^1 は、独立して、ハロである。式(VIII)～(VIIIi)のいずれか1つのある特定の実施形態において、各 Z^3 は、独立して、ハロまたは C_{1-6} アルコキシである。

40

【0238】

式(VIII)～(VIIIi)のいずれか1つのある特定の実施形態において、各 Z^1 は、独立して、クロロである。式(VIII)～(VIIIi)のいずれか1つのある特定の実施形態において、各 Z^3 は、独立して、クロロまたはメトキシである。

【0239】

1つの実施形態において、実施例637～803から選択される化合物が提供される。

【0240】

ある特定の実施形態において、本明細書中に提供される化合物は、約1200g/mo

50

l 未満または約 1100 g/mol 未満または約 1000 g/mol 未満または約 900 g/mol 未満または約 800 g/mol 未満または約 1200～約 600 g/mol または約 1000～約 700 g/mol または約 1000～約 800 g/mol の分子量を有する。

【0241】

当業者は、本明細書中に開示される基（例えば、 Ar^E ）の各々およびすべての実施形態が、残りの基（例えば、 Q^E 、 Ar^W 、 Q^W など）の各々の他の任意の実施形態と組み合わせられて、本明細書中に開示されるような式（I）の完全な化合物が生成され得ることを承知しており；それらの各々が、本開示の範囲内であると見なされる。

【0242】

製剤および方法

方法

1つの実施形態において、本開示は、PD-1、PD-L1および／またはPD-1／PD-L1相互作用の阻害剤として有用な式（I）の化合物を提供する。いくつかの実施形態において、本明細書中に開示される化合物は、PD-L1を二量体化するかまたはPD-L1の二量体形成を誘導もしくは安定化することによって、PD-1／PD-L1相互作用を阻害する。

【0243】

1つの実施形態において、本開示は、がんを処置する方法を提供し、その方法は、ニボルマブ、ペンブロリズマブおよびアテゾリズマブ（artezolizumab）から選択される1つまたはそれを超えるチェックポイント阻害剤と併用して式（I）の化合物を投与する工程を含む。

【0244】

1つの実施形態において、本開示は、式（I）の化合物および薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物を提供する。

【0245】

1つの実施形態において、本開示は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体、ならびに少なくとも1つのさらなる抗がん剤および少なくとも1つの薬学的に許容され得る賦形剤を含む薬学的組成物を提供する。

【0246】

本開示は、治療において使用するための式（I）の化合物を提供する。

【0247】

別の実施形態において、本開示は、がんを処置するための薬の製造において使用するための式（I）の化合物を提供する。

【0248】

1つの実施形態において、PD-1、PD-L1またはPD-1／PD-L1相互作用の阻害による処置の対象となる患者におけるがんまたは症状の処置に有用な、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体が提供される。本明細書中に開示される式（I）の化合物で処置され得るがんとしては、膵がん、膀胱がん、結腸直腸がん、乳がん、前立腺がん、腎がん、肝細胞がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、胃がん、食道がん、頭頸部がん、メラノーマ、神経内分泌がん、CNSがん、脳がん、骨がん、軟部組織肉腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌および結腸がんが挙げられる。

【0249】

1つの実施形態において、PD-1、PD-L1またはPD-1／PD-L1相互作用の阻害による処置の対象となる患者におけるがんまたは症状（リンパ腫、多発性骨髄腫および白血病を含むがこれらに限定されない）の処置に有用な、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体が提供される。処置され得るさらなる疾患または症状としては、急性リンパ球性白血病（ALL

10

20

30

40

50

)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性疾患(MPD)、慢性骨髄性白血病(CML)、多発性骨髄腫(MM)、非ホジキンリンパ腫(NHL)、マンツル細胞リンパ腫(MCL)、濾胞性リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症(WM)、T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)が挙げられるが、これらに限定されない。

【0250】

1つの実施形態において、HBVを処置する方法が提供され、その方法は、それを必要とする患者に、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体を投与する工程を含む。

【0251】

「投与する」または「投与」とは、患者への1つまたはそれを超える治療薬の送達のことを指す。1つの実施形態において、投与は、式(I)の化合物が、治療を必要とする患者に投与される唯一の活性成分である、単独療法である。別の実施形態において、投与は、2つまたはそれを超える治療薬が処置の経過中に一緒に送達されるような同時投与である。1つの実施形態において、2つまたはそれを超える治療薬は、単回投与形態もしくは「併用投与単位(combined dosage unit)」に共製剤化され得るか、または別々に製剤化され、その後、組み合わせられて、通常、静脈内投与用もしくは経口投与用の、一層または二層の錠剤またはカプセルとしての併用投与単位にされ得る。

【0252】

1つの実施形態において、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、それを必要とするヒト患者に有効量(例えば、1日あたり約0.1mg~約1000mgの前記化合物)で投与される。1つの実施形態において、有効量は、1日あたり約0.1mg~約200mgである。1つの実施形態において、有効量は、1日あたり約1mg~約100mgである。他の実施形態において、有効量は、1日あたり約1mg、約3mg、約5mg、約10mg、約15mg、約18mg、約20mg、約30mg、約40mg、約60mg、約80mgまたは約100mgである。

【0253】

1つの実施形態において、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および少なくとも1つのさらなる抗がん剤は、独立して、1つの化合物または複数の化合物につき1製剤あたり、1日あたり約0.1mg~約1000mgという各作用物質の有効量で、それを必要とするヒト患者に投与される。1つの実施形態において、式(I)の化合物とさらなる化合物との併用処置の有効量は、独立して、1化合物につき1日あたり約0.1mg~約200mgである。1つの実施形態において、式(I)の化合物とさらなる化合物との併用処置の有効量は、独立して、1化合物につき1日あたり約1mg~約100mgである。他の実施形態において、式(I)の化合物とさらなる化合物との併用処置の有効量は、各構成要素に対して、1日あたり各々、約1mg、約3mg、約5mg、約10mg、約15mg、約18mg、約20mg、約30mg、約40mg、約60mg、約80mg、約100mg、約200mgまたは約500mgである。

【0254】

1つの実施形態において、式(I)の化合物、および／または式(I)の化合物とさらなる抗がん剤もしくはその薬学的に許容され得る塩との併用は、1日1回投与される。なお別の実施形態において、式(I)の化合物および／もしくはさらなる抗がん剤またはその薬学的に許容され得る塩が、1日目および最大1ヶ月間にわたって毎日または1日おきまたは毎週、1化合物につき約10mg~約500mgという負荷量として投与された後、式(I)の化合物および／あるいは1つもしくはそれを超えるさらなる抗がん剤または抗がん治療の規則的なレジメンが行われる。維持量は、多構成要素の薬物レジメンの各構成要素に対して、毎日または毎週の1~500mgであり得る。有資格の介護者または処置を行う医師は、どの投与レジメンが特定の患者または特定の主症状にとって最善であるかを承知しており、その患者に対する適切な処置レジメンの決定を行う。したがって、

10

20

30

40

50

別の実施形態において、有資格の介護者は、患者の特定のニーズに合うように、本明細書中に開示されるような式（I）の化合物および／またはさらなる作用物質の投与レジメンを調整することができる。したがって、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の量および実際に投与されるさらなる作用物質の量は、通常、関連する状況（処置される症状、選択される投与経路、投与される実際の化合物（例えば、塩または遊離塩基）およびそれらの相対的な活性、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症候の重症度などを含む）に照らして医師が決定することが理解されるだろう。

【0255】

同時投与には、構成要素の薬物、例えば、式（I）の1つまたはそれを超える（one or more）化合物と1つまたはそれを超えるさらなる（例えば、第2、第3、第4または第5の）抗がん剤または他の治療薬との投与も含まれ得る。式（I）の1つまたはそれを超える化合物と1つまたはそれを超えるさらなる抗がん剤または他の治療薬とのそのような併用は、各作用物質または組み合わせの薬物動態学的特性および／または薬力学特性に応じて、同時に投与され得るか、または各投与の合理的な時間内（例えば、約1分以内～24時間以内）に順番に（一方の後に他方が）投与され得る。同時投与は、固定された組み合わせによる処置も含み得、ここで、その処置レジメンの作用物質は、一定投与量で併用可能であるか、または組み合わせられた投与媒体、例えば、固体、液体もしくはエアロゾルで併用可能である。1つの実施形態において、キットを用いて、薬物または薬物構成要素が投与され得る。

【0256】

したがって、本開示の1つの実施形態は、PD-1、PD-L1阻害剤またはPD-1／PD-L1相互作用阻害剤による処置の対象となる疾患、例えば、がんを処置する方法であり、その方法は、式（I）の1つまたはそれを超える化合物および1つまたはそれを超えるさらなる抗がん剤の治療有効量の製剤を、例えばキットを介して、それを必要とする患者に投与する工程を含む。有資格の介護者が、治療有効量の本開示の任意の化合物または化合物の組み合わせを投与するかまたはその投与を指示することが理解されるだろう。

【0257】

「静脈内投与」は、静脈への直接的な物質の投与、すなわち「静脈内に」投与することである。他の投与経路と比べて、静脈内（IV）経路は、身体全体に流体および薬剤を送達する、より速い方法である。注入ポンプによって、送達される薬剤の流速および総量の正確な制御が可能になり得る。しかしながら、流速の変更が、重大な結果をもたらさない場合、またはポンプが利用可能でない場合、点滴バッグを患者の位置より上に配置し、クランプを用いて速度を制御することによって、点滴が単純に流れるように放置されることが多い。あるいは、患者が高流速を要求し、IVアクセスデバイスがそれに対応するのに十分大きい直径である場合、急速注入器を使用できる。これは、流体を強制的に患者に注入するために流体バッグの周囲に配置された膨らませることができるカフ、または注入される流体を加熱し得る同様の電氣的デバイスである。患者が、ある特定の時点にのみ薬剤を要求するとき、さらなる流体を必要としない間欠注入が用いられる。それは、点滴静注（ポンプまたは重力滴下）と同じ手法を用い得るが、薬剤が完全に投与された後、IVアクセスデバイスからチューブを取り外す。いくつかの薬剤は、シリンジがIVアクセスデバイスに接続され、薬剤が直接注射される（それが静脈を刺激し得るかまたは急激すぎる効果を引き起こし得る場合、ゆっくり注射される）ことを意味する、IVプッシュまたはボーラスによっても投与される。薬剤が、IVチューブの流体流に注射されたら、それがチューブから患者に達することを保証する何らかの手段が存在しなければならない。通常、これは、流体流が正常に流れることを可能にすることによって医薬を血流に持ち込むことによって達成される；しかしながら、第2の流体注射は時折、注射の後に医薬をより迅速に血流に押し込むための「フラッシュ」として用いられる。したがって、1つの実施形態において、本明細書中に記載される化合物または化合物の組み合わせは、IV投与と単独によって、または経口経路もしくは非経口経路による処置レジメンのある特定の構成要素

10

20

30

40

50

の投与と組み合わせて、投与され得る。

【0258】

「経口投与」は、口から物質が摂取される投与経路であり、これには、頬側投与、唇下投与および舌下投与、ならびに経腸投与および例えば薬剤がいずれの経口粘膜とも直接接触しないようにチューブを介して行われたい限り、気道を介する投与が含まれる。治療薬の経口投与の代表的な形態としては、錠剤またはカプセルの使用が挙げられる。したがって、1つの実施形態において、本明細書中に記載される化合物または化合物の組み合わせは、経口経路のみによって、またはIVもしくは非経口経路による処置レジメンのある特定の構成要素の投与と組み合わせて投与され得る。

【0259】

薬学的製剤

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、薬学的製剤として投与され得る。本開示によって企図される薬学的製剤／組成物は、キャリアに加えて、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩または式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩の組み合わせを、例えばイピリムマブなどのさらなる作用物質またはその薬学的に許容され得る塩と必要に応じて併用して含む。

【0260】

本開示によって企図される薬学的製剤／組成物は、注射による投与も意図されている場合があり、それらとしては、水溶液、油性懸濁液、エマルジョン（ゴマ油、トウモロコシ油、綿実油または落花生油を含む）ならびにエリキシル剤、マンニトール、デキストロースまたは滅菌された水溶液および同様の薬学的ビヒクルが挙げられる。食塩水における水溶液は、慣習的に注射にも使用される。エタノール、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど（およびそれらの好適な混合物）、シクロデキストリン誘導体および植物油も使用され得る。例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散物の場合、必要な粒径の維持、および／または界面活性剤の使用によって、適切な流動性が維持され得る。様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、ソルビン酸、チメロサルなどによって微生物の作用が防止され得る。

【0261】

滅菌された注射可能な溶液は、必要な量の構成要素の化合物を、上で列挙されたようなまたは必要とされるような様々な他の成分とともに適切な溶媒に組み込んだ後、濾過滅菌することによって調製される。一般に、分散物は、様々な滅菌された活性成分を、基本分散媒および上に列挙されたものから必要な他の成分を含む滅菌されたビヒクルに組み込むことによって調製される。滅菌された注射可能な溶液を調製するための滅菌された粉末の場合、好ましい調製方法は、活性成分の粉末＋任意のさらなる所望の成分を予め濾過滅菌されたその溶液から得る真空乾燥法および凍結乾燥法である。

【0262】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩をその目的に有用なさらなる作用物質／治療またはその薬学的に許容され得る塩と必要に応じて併用して含む薬学的組成物を作製する際、活性成分は、通常、賦形剤もしくはキャリアによって希釈され、かつ／もしくは封入されるか、またはそのようなキャリアと混合され、それらの薬学的組成物は、カプセル、サシェ、紙もしくは他の容器の形態であり得る。賦形剤が、希釈剤となるとき、賦形剤は、活性成分に対するビヒクル、キャリアまたは媒体として作用する固体、半固体または液体の材料（上記のような）であり得る。したがって、組成物は、錠剤、丸剤、散剤、ロゼンジ、サシェ、カシェ剤、エリキシル剤、懸濁液、エマルジョン、溶液、シロップ、エアロゾル（固体としてまたは液体媒体中）、例えば最大20重量%の活性な化合物を含む軟膏、軟および硬ゼラチンカプセル、滅菌された注射可能な溶液および滅菌、包装された散剤の形態であり得る。

【0263】

好適な賦形剤のいくつかの例としては、ラクトース、デキストロース、スクロース、ソルビトール、マンニトール、デンプン、アラビアゴム、リン酸カルシウム、アルギネート

10

20

30

40

50

、トラガント、ゼラチン、ケイ酸カルシウム、微結晶性セルロース、ポリビニルピロリドン、セルロース、滅菌水、シロップおよびメチルセルロースが挙げられる。製剤は、さらに、滑沢剤（例えば、タルク、ステアリン酸マグネシウムおよび鉱油）；湿潤剤；乳化剤および懸濁化剤；保存剤（例えば、安息香酸メチルおよびヒドロキシ安息香酸プロピル）；甘味剤；ならびに香味剤を含み得る。

【0264】

本開示の組成物は、当該分野で公知の手順を用いることによって、患者への投与後に活性成分の急速放出、徐放または遅延放出を提供するように製剤化され得る。1つの実施形態において、徐放製剤が使用される。経口投与用の制御放出薬物送達系としては、ポリマーでコーティングされたレザバーまたは薬物-ポリマーマトリックス製剤を含む、浸透圧ポンプシステムおよび溶解システム（*dissolutional systems*）が挙げられる。

【0265】

ある特定の組成物は、好ましくは、単位剤形に製剤化される。用語「単位剤形」または「併用投与単位」とは、ヒト被験体および他の哺乳動物に対する単位投与量として適した物理的に不連続な単位のことを指し、各単位は、例えば、錠剤、カプセル、アンプルまたは注射用バイアルにおいて、所定の量の1つまたはそれを超える活性な材料（例えば、化合物（I））を、必要に応じて、所望の効果が生じるように計算されたさらなる作用物質と併用して、好適な薬学的賦形剤と合わせて含む。しかしながら、実際に投与される活性な各作用物質の量は、関連する状況（処置される症状、選択される投与経路、投与される実際の化合物およびそれらの相対的な活性、個々の患者の年齢、体重および応答、患者の症候の重症度などを含む）に照らして医師が決定することが理解されるだろう。

【0266】

錠剤などの固体組成物を調製する場合、主要な活性成分は、薬学的賦形剤と混合されて、本開示の化合物の均一な混合物を含む固体のプレ製剤化組成物を形成する。これらのプレ製剤化組成物のことを均一と言及するとき、組成物が、等しく有効な単位剤形（例えば、錠剤、丸剤およびカプセル）に容易に再分割され得るように、それらの活性成分は、組成物全体にわたって均等に分散されていることが意味されている。

【0267】

本開示の式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を必要に応じて第2の作用物質と併用して含む錠剤または丸剤は、持続性作用の利点をもたらす剤形を提供するためまたは胃の酸性条件から保護するために、コーティングされ得るかまたはその他の方法で配合され得る。例えば、錠剤または丸剤は、内側の投薬エレメントおよび外側の投薬エレメントを含み得、後者は、前者を覆うエンベロープの形態である。1つの実施形態において、内側の投薬エレメントが化合物（I）を含み得、外側の投薬エレメントが第2のもしくはさらなる作用物質を含み得るか、またはその逆である。あるいは、組み合わせられた投薬単位は、カプセルまたは錠剤におけるように並んで配置され得、ここで、その錠剤またはカプセルの一部または半分が、式（I）の化合物の製剤で満たされ、その錠剤またはカプセルの他の部分または残りの半分が、さらなる作用物質を含む。

【0268】

種々の材料が、そのような腸溶層またはコーティングに使用され得、そのような材料としては、いくつかのポリマー酸（*polymeric acids*）、およびポリマー酸と、シェラック、セチルアルコールおよび酢酸セルロースなどの材料との混合物が挙げられる。当業者は、本明細書中に開示される製剤の製造において使用される手法および材料を承知している。

【0269】

「徐放製剤」または「持続放出製剤」は、長期間にわたって治療薬を身体内にゆっくり放出するようにデザインされた製剤であるのに対して、「即時放出製剤」は、短時間にわたって治療薬を身体内に迅速に放出するようにデザインされた製剤である。いくつかの場合において、即時放出製剤は、治療薬が身体の所望の標的（例えば、胃）に到達したとき

10

20

30

40

50

にだけ放出されるようにコーティングされ得る。当業者は、過度の実験を行うことなく本開示の化合物の徐放製剤を開発することができる。したがって、1つの実施形態において、本明細書中に記載される化合物または化合物の組み合わせは、徐放製剤だけを介して、または経口、I Vもしくは非経口経路による処置レジメンのある特定の構成要素の投与と併用して、送達され得る。

【0270】

凍結乾燥製剤も、式(I)の化合物を単独でまたはさらなる抗がん剤と併用して投与するために使用され得る。当業者は、凍結乾燥に適している原薬の凍結乾燥製剤の作製方法および使用方法を承知している。

【0271】

噴霧乾燥製剤も、式(I)の化合物を単独でまたはさらなる抗がん剤と併用して投与するために使用され得る。当業者は、噴霧乾燥に適している原薬の噴霧乾燥製剤の作製方法および使用方法を承知している。他の公知の製剤化の手法も、本明細書中に開示される化合物または化合物の組み合わせを製剤化するために使用され得る。

【0272】

併用療法

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、1つまたはそれを超えるさらなる活性な作用物質または治療と併用して患者に投与する処置方法も、提供される。

【0273】

したがって、1つの実施形態において、がんおよび／あるいはがんと同時に現れるまたはがんによって悪化されるかもしくは引き起こされる疾患または症候、例えば、アレルギー性障害ならびに／または自己免疫性疾患および／もしくは炎症性疾患、ならびに／あるいは急性炎症反応を処置する方法は、それを必要とする患者に、有効量の式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、必要に応じて、がん、がんから起こるまたはがんと同時に現れるアレルギー性障害および／または自己免疫性疾患および／または炎症性疾患ならびに／あるいは急性炎症反応の処置に有用であり得るさらなる作用物質(例えば、第2、第3、第4または第5の活性な作用物質)と併用して投与する工程を含む。第2、第3、第4または第5の活性な作用物質による処置は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩による処置の前、処置と同時にまたは処置の後であり得る。1つの実施形態において、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、別の活性な作用物質と単回投与形態において併用される。式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と併用して使用され得る好適な抗腫瘍治療薬または抗がん治療薬としては、化学療法剤、例えば、マイトマイシンC、カルボプラチン、タキソール、シスプラチン、パクリタキセル、エトポシド、ドキソルビシン、または前述の化学療法剤のうちの少なくとも1つを含む組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。放射線治療の抗腫瘍剤も、単独でまたは化学療法剤と併用して使用され得る。

【0274】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、化学療法剤感作物質(chemo-sensitizing agents)として有用であり得るので、他の化学療法薬、特に、アポトーシスを誘導する薬物との併用において有用であり得る。したがって、1つの実施形態において、本開示は、化学療法に対するがん細胞の感度を高めるための方法を提供し、その方法は、化学療法を必要とするかまたは化学療法を受けている患者に、化学療法剤を式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩とともに、その化学療法剤に対するがん細胞の感度を高めるのに十分な量で投与する工程を含む。

【0275】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と併用して使用され得る他の化学療法薬の例としては、トポイソメラーゼI阻害剤(カンプトテシン(camptothecin)またはトポテカン)、トポイソメラーゼII阻害剤(例えば、ダウノマイシンおよびエトポシド)、アルキル化剤(例えば、シクロホスファミド、メルファランおよびBCNU)、チューブリン特異的作用物質(例えば、タキソールおよびビンブラスチン)お

10

20

30

40

50

よび生物学的作用物質（例えば、抗CD20抗体などの抗体、IDEC8、免疫毒素およびサイトカイン）が挙げられる。

【0276】

いくつかの実施形態において、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、Rituxan（登録商標）（Rituximab）、および／またはCD20+B細胞を選択的に枯渇させることによって働く他の作用物質と併用して使用される。

【0277】

式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩を抗炎症剤と併用して投与する処置方法が、本明細書中に含まれる。抗炎症剤としては、NSAIDs、非特異的およびCOX-2特異的シクロオキシゲナーゼ（cyclooxygenase）酵素阻害剤、金化合物、コルチコステロイド、メトトレキサート、腫瘍壊死因子レセプター（TNF）レセプターアンタゴニスト、免疫抑制剤およびメトトレキサートが挙げられるが、これらに限定されない。

【0278】

NSAIDsの例としては、イブプロフェン、フルルビプロフェン、ナプロキセンおよびナプロキセンナトリウム、ジクロフェナク、ジクロフェナクナトリウムとミソプロストールとの併用、スリンダク、オキサプロジン、ジフルニサル、ピロキシカム、インドメタシン、エトドラク、フェノプロフェンカルシウム、ケトプロフェン、ナトリウムナブメトン、スルファサラジン、トルメチンナトリウムおよびヒドロキシクロロキンが挙げられるが、これらに限定されない。NSAIDsの例としては、COX-2特異的阻害剤（すなわち、COX-1に対するIC₅₀よりも少なくとも50倍低いIC₅₀でCOX-2を阻害する化合物）、例えば、セレコキシブ、バルデコキシブ、ルミラコキシブ（lumiracoxib）、エトリコキシブ（etoricoxib）および／またはロフェコキシブも挙げられる。

【0279】

さらなる実施形態において、抗炎症剤は、サリチル酸塩である。サリチル酸塩としては、アセチルサリチル酸またはアスピリン、サリチル酸ナトリウム、ならびにサリチル酸コリンおよびサリチル酸マグネシウムが挙げられるが、これらに限定されない。

【0280】

抗炎症剤は、コルチコステロイドでもあり得る。例えば、コルチコステロイドは、コルチゾン、デキサメタゾン、メチルプレドニゾロン、プレドニゾロン、リン酸プレドニゾロンナトリウムおよびプレドニゾンから選択され得る。

【0281】

いくつかの実施形態において、抗炎症性治療薬は、金チオリンゴ酸ナトリウムまたはオーラノフィンなどの金化合物である。

【0282】

いくつかの実施形態において、抗炎症剤は、代謝阻害剤（例えば、メトトレキサートなどのジヒドロ葉酸還元酵素阻害剤、またはレフルノミドなどのジヒドロオロト酸デヒドロゲナーゼ阻害剤）である。

【0283】

1つの実施形態において、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、抗CD5モノクローナル抗体（例えば、エクリズマブまたはパキセリズマブ（pexelizumab））、TNFアンタゴニスト（例えば、エタネルセプト（etanercept））、または抗TNFアルファモノクローナル抗体であるインフリキシマブである少なくとも1つの抗炎症性化合物と併用して使用される。

【0284】

1つの実施形態において、式(I)の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、免疫抑制化合物（例えば、メトトレキサート、レフルノミド、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリンまたはミコフェノール酸モフェチル）である少なくとも1つの活性な作用物質と併用して使用される。

10

20

30

40

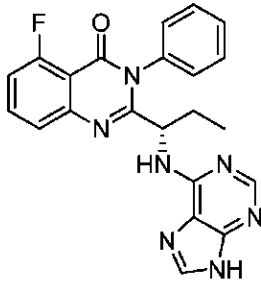
50

【0285】

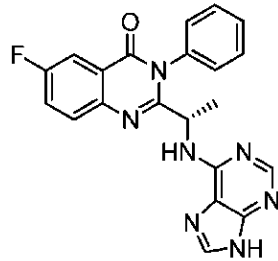
他の実施形態において、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、1つまたはそれを超えるホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（PI3K）阻害剤（例えば、化合物A、BおよびC（それらの構造は下に提供される）を含む）またはその薬学的に許容され得る塩と併用して使用される。

【化154】

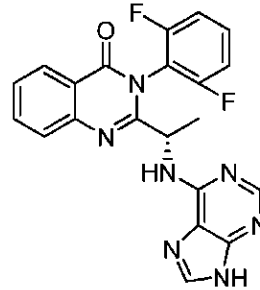
化合物 A



化合物 B



化合物 C



10

【0286】

化合物A、BおよびCは、WO2015/017460およびWO2015/100217に開示されている。PI3K阻害剤のさらなる例としては、ACP-319、AEZ A-129、AMG-319、AS252424、AZD8186、BAY10824391、BEZ235、ブパリシブ（BKM120）、BYL719（アルペリシブ（alpelisib））、CH5132799、コパンリシブ（BAY80-6946）、デュベリシブ、GDC-0941、GDC-0980、GSK2636771、GSK2269557、イデラリシブ（Zydelig（登録商標））、IPI-145、IPI-443、IPI-549、KAR4141、LY294002、LY3023414、MLN1117、OXY111A、PA799、PX-866、RG7604、リゴサチブ、RP5090、タセリシブ（taselisib）、TG100115、TGR-1202、TGX221、WX-037、X-339、X-414、XL147（SAR245408）、XL499、XL756、ワートマニン、ZSTK474、ならびにWO2005/113556（ICOS）、WO2013/052699（Gilead Calistoga）、WO2013/116562（Gilead Calistoga）、WO2014/100765（Gilead Calistoga）、WO2014/100767（Gilead Calistoga）およびWO2014/201409（Gilead Sciences）に記載されている化合物が挙げられるが、これらに限定されない。

20

30

【0287】

なおも別の実施形態において、式（I）の化合物は、脾臓チロシンキナーゼ（SYK）阻害剤と併用して使用され得る。SYK阻害剤の例としては、6-（1H-インダゾール-6-イル）-N-（4-モルホリノフェニル）イミダゾ[1,2-a]ピラジン-8-アミン、BAY-61-3606、セルデュラチニブ（cerdulatinib）（PRT-062607）、エントスプレチニブ（entospletinib）、ホスタマチニブ（fostamatinib）（R788）、HMPL-523、NVP-QAB205AA、R112、R343、タマチニブ（tamatinib）（R406）、ならびにU.S. 8450321（Gilead Connecticut）に記載されているものおよびU.S. 2015/0175616に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0288】

なおも別の実施形態において、式（I）の化合物は、チロシンキナーゼ阻害剤（TKI）と併用して使用され得る。TKIは、上皮成長因子レセプター（EGFR）、ならびに

50

線維芽細胞成長因子（FGF）、血小板由来成長因子（PDGF）および血管内皮成長因子（VEGF）に対するレセプターを標的化し得る。TKIの例としては、アフアチニブ（afatinib）、ARQ-087、asp5878、AZD3759、AZD4547、ボスチニブ（bosutinib）、ブリガチニブ、カボザンチニブ、セジラニブ（cediranib）、クレノラニブ、ダコミチニブ、ダサチニブ（dasatinib）、ドビチニブ、E-6201、エルダフィチニブ（erdafitinib）、エルロチニブ、ゲフィチニブ、ギルテリチニブ（ASP-2215）、FP-1039、HM61713、イコチニブ（icotinib）、イマチニブ、KX2-391（Src）、ラパチニブ（lapatinib）、レスタウルチニブ、ミドスタウリン、ニンテダニブ、ODM-203、オシメルチニブ（AZD-9291）、ポナチニブ、ポジオチニブ（pozotinib）、キザルチニブ、ラドチニブ（radotinib）、ロシレチニブ、スルファチニブ（sulfatinib）（HMP-012）、スニチニブ（sunitinib）およびTH-4000が挙げられるが、これらに限定されない。

【0289】

なおも他の実施形態において、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、リシルオキシダーゼ様2（LOXL）の1つまたはそれを超える阻害剤、またはLOXLに結合する物質（例えば、ヒトLOXL2に対して産生された免疫グロブリンIgG4アイソタイプを有するヒト化モノクローナル抗体（mAb）を含む）と併用して使用される。LOXL阻害剤の例としては、WO2009/017833（Arresto Biosciences）に記載されている抗体が挙げられるが、これらに限定されない。LOXL2阻害剤の例としては、WO2009/017833（Arresto Biosciences）、WO2009/035791（Arresto Biosciences）およびWO2011/097513（Gilead Biologics）に記載されている抗体が挙げられるが、これらに限定されない。

【0290】

なおも別の実施形態において、式（I）の化合物は、Toll様レセプター8（TLR8）阻害剤と併用して使用され得る。TLR8阻害剤の例としては、E-6887、IMO-4200、IMO-8400、IMO-9200、MCT-465、MEDI-9197、モトリモド（motolimod）、レシキモド、VTX-1463およびVTX-763が挙げられるが、これらに限定されない。

【0291】

なおも別の実施形態において、式（I）の化合物は、Toll様レセプター（TLR9）阻害剤と併用して使用され得る。TLR9阻害剤の例としては、IMO-2055、IMO-2125、レフィトリモド（lefitolimod）、リテニモド（litenimod）、MGN-1601およびPUL-042が挙げられるが、これらに限定されない。

【0292】

1つの実施形態において、式（I）の化合物は、BTK（ブルトン（Bruton's）チロシンキナーゼ）阻害剤との併用において、がんの処置に有用である。そのようなBTK阻害剤の例は、米国特許第7,405,295号に開示されている化合物である。BTK阻害剤のさらなる例としては、（S）-6-アミノ-9-（1-（ブター2-イノイル）ピロリジン-3-イル）-7-（4-フェノキシフェニル）-7H-プリン-8（9H）-オン、アカラブルチニブ（ACP-196）、BGB-3111、HM71224、イブルチニブ、M-2951、チラブルチニブ（tirabrutinib）（ONO-4059）、PRN-1008、スペブルチニブ（spebrutinib）（CC-292）およびTAK-020が挙げられるが、これらに限定されない。

【0293】

1つの実施形態において、式（I）の化合物は、BET阻害剤との併用において、がんの処置に有用である。そのようなBET阻害剤の例は、WO2014/182929（その全内容が参照により本明細書中に援用される）に開示されている化合物である。

10

20

30

40

50

【0294】

1つの実施形態において、式(I)の化合物は、TBK(Tank結合キナーゼ)阻害剤との併用において、がんの処置に有用である。そのようなTBK阻害剤の例は、WO2016/049211に開示されている化合物である。

【0295】

1つの実施形態において、式(I)の化合物は、OX40阻害剤との併用において、がんの処置に有用である。そのようなOX40阻害剤の例は、U.S. 8,450,460(その全内容が参照により本明細書中に援用される)に開示されている化合物である。

【0296】

1つの実施形態において、式(I)の化合物は、JAK-1阻害剤との併用において、がんの処置に有用である。そのようなJAK-1阻害剤の例は、WO2008/109943に開示されている化合物である。他のJAK阻害剤の例としては、AT9283、AZD1480、バリシチニブ、BMS-911543、フェドラチニブ(fedratinib)、フィルゴチニブ(GLPG0634)、ガンドチニブ(gandotinib)(LY2784544)、INCB039110、レスタウルチニブ、モメロチニブ(momelotinib)(CYT0387)、NS-018、パクリチニブ(SB1518)、ペフィシチニブ(ASP015K)、ルキシソリチニブ、トファシチニブ(かつてのタソシチニブ)およびXL019が挙げられるが、これらに限定されない。

【0297】

1つの実施形態において、式(I)の化合物は、インドールアミン-ピロール-2,3-ジオキシゲナーゼ(IDO)阻害剤との併用において、がんの処置に有用である。そのようなIDO阻害剤の例は、WO2016/186967に開示されている化合物である。1つの実施形態において、式(I)の化合物は、IDO1阻害剤との併用において、がんの処置に有用であり、そのIDO1阻害剤としては、BLV-0801、エパカドスタット、F-001287、GBV-1012、GBV-1028、GDC-0919、インドキシモド(indoximod)、NKTR-218、NLG-919系ワクチン、PF-06840003、ピラノナフトキノン誘導体(SN-35837)、レスミノスタット、SBLK-200802およびshIDO-STが挙げられるが、これらに限定されない。

【0298】

1つの実施形態において、式(I)の化合物は、マイトジェン活性化タンパク質キナーゼ(MEK)阻害剤との併用において、がんの処置に有用である。式(I)の化合物との併用処置に有用なMEK阻害剤としては、アントロキノール(antroquinonol)、ビニメチニブ(binimetinib)、コビメチニブ(GDC-0973、XL-518)、MT-144、セルメチニブ(AZD6244)、ソラフェニブ(sorafenib)、トラメチニブ(GSK1120212)、ユプロセルチブ(uprosertib)およびトラメチニブが挙げられる。

【0299】

1つの実施形態において、式(I)の化合物は、アポトーシスシグナル制御キナーゼ(ASK)阻害剤との併用において、がんの処置に有用である。ASK阻害剤としては、例えばセロンセルチブ(selonsertib)を含む、WO2011/008709(Gilead Sciences)およびWO2013/112741(Gilead Sciences)に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0300】

1つの実施形態において、式(I)の化合物は、表面抗原分類47(CD47)阻害剤と併用され得る。CD47阻害剤の例としては、抗CD47mAb(Vx-1004)、抗ヒトCD47mAb(CNTO-7108)、CC-90002、CC-90002-ST-001、ヒト化抗CD47抗体(Hu5F9-G4)、NI-1701、NI-1801、RCT-1938およびTTI-621が挙げられるが、これらに限定されない。

。

10

20

30

40

50

【0301】

1つの実施形態において、式(I)の化合物は、サイクリン依存性キナーゼ(CDK)阻害剤と併用され得る。CDK阻害剤としては、CDK1、2、3、4、6および9の阻害剤(例えば、アベマシクリブ、アルボシジブ(alvociclib)(HMR-1275、フラボピリドール(flavopiridol))、AT-7519、FLX-925、LEE001、パルボシクリブ、リボシクリブ、リゴサチブ、セリネクサー、UCN-01およびTG-02)が挙げられる。

【0302】

1つの実施形態において、式(I)の化合物は、がんを処置するために、ジスコイジンドメインレセプター(DDR)阻害剤と併用され得る。DDR阻害剤には、DDR1および/またはDDR2の阻害剤が含まれる。DDR阻害剤の例としては、WO2014/047624(Gilead Sciences)、US2009-0142345(Takeda Pharmaceutical)、US2011-0287011(Oncomed Pharmaceuticals)、WO2013/027802(Chugai Pharmaceutical)およびWO2013/034933(Imperial Innovations)に開示されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0303】

1つの実施形態において、式(I)の化合物は、ヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)阻害剤(例えば、米国特許第8,575,353号に開示されているものおよびその等価物)と併用され得る。HDAC阻害剤のさらなる例としては、アベキシノスタット、ACY-241、AR-42、BEBT-908、ベリノスタット、CKD-581、CS-055(HBI-8000)、CUDC-907、エンチノスタット、ジビノスタット(givinostat)、モセチノスタット、パノピノスタット、プラシノスタット(pracinostat)、キシノスタット(JNJ-26481585)、レスミノスタット、リコリノスタット、SHP-141、バルプロ酸(VAL-001)、ボリノスタット(vorinostat)が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0304】

1つの実施形態において、式(I)の化合物は、それぞれのがんの処置におけるケアの標準との併用において、がんの処置に有用である。当業者は、特定のがん治療分野におけるまたは所与のがんに関する、所与の日付時点におけるケアの標準を承知している。

30

【0305】

本願のある特定の実施形態は、1つまたはそれを超えるさらなる治療薬を含むかまたは使用する。その1つまたはそれを超えるさらなる治療薬は、がん、炎症、自己免疫疾患および/または関連症状の処置に有用な作用物質であり得る。その1つまたはそれを超えるさらなる治療薬は、化学療法剤、抗血管新生剤、抗線維化剤、抗炎症剤、免疫調節剤、免疫治療薬、治療用抗体、放射線治療薬、抗新生物剤、抗がん剤、抗増殖剤またはそれらの任意の組み合わせであり得る。いくつかの実施形態において、本明細書中に記載される化合物は、化学療法剤、抗血管新生剤、抗線維化剤、抗炎症剤、免疫調節剤、免疫治療薬、治療用抗体、放射線治療薬、抗新生物剤もしくは抗がん剤、抗増殖剤またはそれらの任意の組み合わせとともに使用され得るかまたは併用され得る。

40

【0306】

1つの実施形態において、本明細書中に記載されるさらなる抗がん剤と必要に応じて併用される式(I)の化合物は、抗新生物剤もしくは抗がん剤、抗線維化剤、抗炎症剤または免疫調節剤とともに使用され得るかまたは併用され得る。

【0307】

1つの実施形態において、式(I)の化合物もしくは薬学的に許容され得る塩、または式(I)の化合物、および少なくとも1つのさらなる抗がん剤またはその薬学的に許容され得る塩、および少なくとも1つの薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物を含有するキットが提供される。1つの実施形態において、キットは、がんまたは炎症症状の処

50

置において使用するための指示書を含む。1つの実施形態において、キットにおける指示書は、膵がん、膀胱がん、結腸直腸がん、乳がん、前立腺がん、腎がん、肝細胞がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、胃がん、食道がん、頭頸部がん、メラノーマ、神経内分泌がん、CNSがん、脳がん、骨がん、軟部組織肉腫、非小細胞肺癌、小細胞肺癌および結腸がんから選択されるがんを処置するための薬学的組成物の使用に向けられている。

【0308】

本願は、1つまたはそれを超える標準治療（例えば、化学療法、放射線療法、免疫療法、手術またはそれらの組み合わせ）を受けている被験体を処置するための方法も提供し、その方法は、式（I）の化合物を前記被験体に投与または同時投与する工程を含む。したがって、式（I）の1つまたはそれを超える化合物またはその薬学的に許容され得る塩が、化学療法、放射線療法、免疫療法、手術またはそれらの組み合わせの投与前、投与中または投与後に投与され得る。

【0309】

1つの実施形態において、被験体は、（i）少なくとも1つの化学療法処置に実質的に不応性であるか、または（ii）化学療法による処置後に再発しているか、または（i）と（ii）の両方である、ヒトであり得る。いくつかの実施形態において、被験体は、少なくとも2つ、少なくとも3つまたは少なくとも4つの化学療法処置（標準的または実験的な化学療法を含む）に不応性である。

【0310】

1つの実施形態において、被験体は、フルダラビン、リツキシマブ、オビヌツズマブ、アルキル化剤、アレムツズマブおよび他の化学療法処置（例えば、CHOP（シクロホスファミド、ドキソルビシン、ビンクリスチン、プレドニゾン）；R-CHOP（リツキシマブ-CHOP）；ハイパーCVAD（高分画（hyperfractionated）シクロホスファミド、ビンクリスチン、ドキソルビシン、デキサメタゾン、メトトレキサート、シタラビン）；R-ハイパーCVAD（リツキシマブ-ハイパーCVAD）；FCM（フルダラビン、シクロホスファミド、ミトキサントロン）；R-FCM（リツキシマブ、フルダラビン、シクロホスファミド、ミトキサントロン）；ボルテゾミブおよびリツキシマブ；テムシロリムスおよびリツキシマブ；テムシロリムスおよびVelcade（登録商標）；ヨウ素-131トシツモマブ（Bexxar（登録商標））およびCHOP；CVP（シクロホスファミド、ビンクリスチン、プレドニゾン）；R-CVP（リツキシマブ-CVP）；ICE（イホスファミド（iphosphamide）、カルボプラチン、エトポシド）；R-ICE（リツキシマブ-ICE）；FCR（フルダラビン、シクロホスファミド、リツキシマブ）；FR（フルダラビン、リツキシマブ）；ならびにD.T.PACE（デキサメタゾン、サリドマイド、シスプラチン、Adriamycin（登録商標）、シクロホスファミド、エトポシド）から選択される少なくとも1つ、少なくとも2つ、少なくとも3つまたは少なくとも4つの化学療法処置（標準的または実験的な化学療法を含む）に不応性である。

【0311】

化学療法処置（標準的または実験的な化学療法を含む）の他の例を下記に記載する。さらに、ある特定のリンパ腫の処置が、Cheson, B. D., Leonard, J. P., “Monoclonal Antibody Therapy for B-Cell Non-Hodgkin's Lymphoma” The New England Journal of Medicine 2008, 359 (6), p. 613-626；およびWierda, W. G., “Current and Investigational Therapies for Patients with CLL” Hematology 2006, p. 285-294において概説されている。米国におけるリンパ腫発生パターンは、Morton, L. M.ら、 “Lymphoma Incidence Patterns by WHO Subtype in the United States, 1992-2001” Blood 2006, 107 (1), p. 265-276においてプロファイルされている。

10

20

30

40

50

【0312】

リンパ腫または白血病を処置する免疫治療薬の例としては、リツキシマブ（例えば、Rituxan）、アレムツズマブ（例えば、Campath、MabCampath）、抗CD19抗体、抗CD20抗体、抗MN-14抗体、抗TRA IL、抗TRA IL DR4およびDR5抗体、抗CD74抗体、アポリズマブ（apolizumab）、ベバシズマブ、CHIR-12.12、エピラツズマブ（hLL2-抗CD22ヒト化抗体）、ガリキシマブ（galiximab）、ha20、イブリツモマブチウキセタン、ルミリキシマブ、ミラツズマブ（milatuzumab）、オフアツムマブ（ofatumumab）、PRO131921、SGN-40、WT-1アナログペプチドワクチン、WT1 126-134ペプチドワクチン、トシツモマブ、自家ヒト腫瘍由来HSPPC-96およびベルツズマブ（veltuzumab）が挙げられるが、これらに限定されない。さらなる免疫療法剤としては、個々の患者の腫瘍の遺伝子構成に基づいたがんワクチンの使用が挙げられ、例えば、リンパ腫ワクチンの例は、GTOP-99（MyVax（登録商標））である。

【0313】

リンパ腫または白血病を処置するための化学療法剤の例としては、アルデスロイキン、アルボシジブ、アンチネオプラストンAS2-1、アンチネオプラストンA10、抗胸腺細胞グロブリン、アミホスチン（amifostine）三水合物、アミノカンプトテシン、三酸化ヒ素、ベータアレチン（beta alethine）、Bcl-2ファミリータンパク質阻害剤ABT-263、BMS-345541、ボルテゾミブ（Velcade（登録商標））、ブリオスタチン1、ブスルファン、カルボプラチン、キャンパス-1H、CC-5103、カルムスチン、カスポファンギン酢酸塩、クロファラビン（clofarabine）、シスプラチン、Cladribine（Leustarin）、Chlorambucil（Leukeran）、Curcumin、シクロスポリン、Cyclophosphamide（Cyloxan、Endoxan、Endoxana、Cyclostin）、シタラビン、デニロイキンジフチトクス、デキサメタゾン、DT PACE、ドセタキセル、ドラスタチン10、Doxorubicin（Adriamycin（登録商標）、Adriblastine）、塩酸ドキソルビシン、エンザスタウリン、エポエチンアルファ、エトポシド、Everolimus（RAD001）、フェンレチニド（fenretinide）、フィルグラスチム、メルファラン、メスナ（mesna）、Flavopiridol、Fludarabine（Fludara）、Geldanamycin（17-AAG）、イホスファミド、塩酸イリノテカン、イクサベピロン（ixabepilone）、Lenalidomide（Revlimid（登録商標）、CC-5013）、リンフォカイン活性化キラー細胞、メルファラン、メトトレキサート、塩酸ミトキサントロン、モテクサフィンガドリニウム、ミコフェノール酸モフェチル、ネララビン、オブリメルセン（Genasense）Obatoc lax（GX15-070）、オブリメルセン、酢酸オクトレオチド、オメガ-3脂肪酸、オキサリプラチン、パクリタキセル、PD0332991、PEG化リポソーム塩酸ドキソルビシン、ペグフィルグラスチム（pegfilgrastim）、Pentostatin（Nipent）、ペリフォシン、Prednisolone、Prednisone、R-ロスコビチン（Selicilib、CYC202）、組換えインターフェロニンアルファ、組換えインターロイキン-12、組換えインターロイキン-11、組換えflt3リガンド、組換えヒトトロネボエチン、リツキシマブ、サルグラモステン（sargramostim）、クエン酸シルデナフィル、シンバスタチン、シロリムス、Styryl sulphones、タクロリムス、タネスピマイシン、Temsirolimus（CC-779）、Thalidomide、治療用同種異系リンパ球、チオテパ、チピファルニブ（tipifarnib）、Velcade（登録商標）（ボルテゾミブまたはPS-341）、Vincristine（Oncovin）、硫酸ビンクリスチン、ビノレルビン二酒石酸塩、Vorinostat（SAHA）、ボリノスタットおよびFR（フルダラビン、リツキシマブ）、CHOP（シクロホスファミド、ドキソル

10

20

30

40

50

ビシン、ピンクリスチン、プレドニゾン）、CVP（シクロホスファミド、ピンクリスチンおよびプレドニゾン）、FCM（フルダラビン、シクロホスファミド、ミトキサントロン）、FCR（フルダラビン、シクロホスファミド、リツキシマブ）、ハイパーCVAD（高分画シクロホスファミド、ピンクリスチン、ドキシソルビシン、デキサメタゾン、メトトレキサート、シタラビン）、ICE（イホスファミド、カルボプラチンおよびエトポシド）、MCP（ミトキサントロン、クロラムブシルおよびプレドニゾン）、R-CHOP（リツキシマブ+CHOP）、R-CVP（リツキシマブ+CVP）、R-FCM（リツキシマブ+FCM）、R-ICE（リツキシマブ+ICE）およびR-MCP（リツキシマブMCP）が挙げられる。

【0314】

いくつかの実施形態において、がんは、メラノーマである。本明細書中に記載される化合物との併用において使用するのに適した作用物質としては、必要に応じて他の化学療法薬（例えば、カルムスチン（BCNU）およびシスプラチン）を伴うダカルバジン（DTIC）；DTIC、BCNU、シスプラチンおよびタモキシフェンからなる「Dartmouthレジメン」；シスプラチンと、ビンブラスチンと、DTIC、テモゾロマイドまたはYERVOYTMとの併用が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中に開示される化合物は、メラノーマの処置において、サイトカイン（例えば、インターフェロンアルファ、インターロイキン2および腫瘍壊死因子（TNF））を含む免疫療法薬とも併用され得る。

【0315】

本明細書中に記載される化合物は、メラノーマの処置において、ワクチン治療と併用しても使用され得る。抗メラノーマワクチンは、ポリオ、麻疹および流行性耳下腺炎などのウイルスによって引き起こされる疾患を予防するために使用される抗ウイルスワクチンといくつかの点で似ている。弱くなったメラノーマ細胞または抗原と呼ばれるメラノーマ細胞の一部を患者に注射して、メラノーマ細胞を破壊するように身体の免疫系を刺激し得る。

【0316】

腕または脚に限定されるメラノーマは、例えば、隔離された脚の温熱灌流法を用いて、本明細書中に記載される1つまたはそれを超える化合物を含む作用物質の組み合わせでも処置され得る。この処置プロトコルは、関わっている脚の循環を身体に残りの部分から一時的に分離し、脚に供給している動脈に高用量の化学療法を注射するので、重篤な副作用を引き起こし得るこれらの用量に内部器官を曝露することなく、高用量が腫瘍の領域に提供される。通常、流体は、102°～104°Fに加熱される。この化学療法の手順において最もよく使用される薬物は、メルファランである。これは、腫瘍壊死因子（TNF）と呼ばれる別の作用物質とともに、および必要に応じて式（I）の化合物と併用して、投与され得る。

【0317】

治療的処置は、幹細胞の移植または処置とともに、上述の治療のいずれかによって補われ得るか、またはそれらのいずれかと併用され得る。改変アプローチの1つの例は、モノクローナル抗体が放射性同位体粒子（例えば、インジウム111、イットリウム90、ヨウ素131）と併用される放射免疫療法である。併用療法の例としては、ヨウ素131トシツモマブ（Bexxar（登録商標））、イットリウム90イブリツモマブチウキセタン（Zevalin（登録商標））、Bexxar（登録商標）とCHOPとの併用が挙げられるが、これらに限定されない。

【0318】

式（I）の化合物による処置との併用において有用な他の治療的手技としては、末梢血幹細胞移植、自家造血幹細胞移植、自家骨髄移植、抗体療法、生物学的治療、酵素阻害剤治療、全身照射法、幹細胞注入、幹細胞の支援を伴う骨髄除去、インビトロで処置された末梢血幹細胞の移植、臍帯血移植、免疫酵素法、薬理学的研究、低LETコバルト60ガンマ線治療、ブレオマイシン、従来手術、放射線療法および骨髄非破壊的な同種異系

10

20

30

40

50

造血幹細胞移植が挙げられる。

【0319】

いくつかの実施形態において、本願は、式（I）の化合物を、MMP 9 結合タンパク質および／または1つもしくはそれを超えるさらなる治療薬、ならびに薬学的に許容され得る希釈剤、キャリアまたは賦形剤と組み合わせて含む薬学的組成物を提供する。1つの実施形態において、薬学的組成物は、MMP 9 結合タンパク質、1つまたはそれを超えるさらなる治療薬、および薬学的に許容され得る賦形剤、キャリアまたは希釈剤を含む。いくつかの実施形態において、薬学的組成物は、式（I）の化合物および抗MMP 9 抗体AB 0045を含む。

【0320】

1つの実施形態において、薬学的組成物は、式（I）の化合物、抗MMP 9 抗体AB 0045、免疫調節剤である少なくとも1つのさらなる治療薬、および薬学的に許容され得る希釈剤、キャリアまたは賦形剤を含む。ある特定の他の実施形態において、薬学的組成物は、抗MMP 9 抗体AB 0045、抗炎症剤である少なくとも1つのさらなる治療薬、および薬学的に許容され得る希釈剤、キャリアまたは賦形剤を含む。ある特定の他の実施形態において、薬学的組成物は、式（I）の化合物、抗MMP 9 抗体AB 0045、抗新生物剤または抗がん剤である少なくとも1つのさらなる治療薬、および薬学的に許容され得る希釈剤、キャリアまたは賦形剤を含む。1つの実施形態において、式（I）の化合物との併用処置に有用なMMP 9 化合物としては、マリマスタット（marimastat）（BB-2516）、チペマスタット（cipemastat）（Ro32-3555）およびWO2012/027721（Gilead Biologics）に記載されているものが挙げられるが、これらに限定されない。

【0321】

1つの実施形態において、1つまたはそれを超えるさらなる治療薬は、免疫調節剤、例えば、免疫賦活剤または免疫抑制剤である。ある特定の他の実施形態において、免疫調節剤は、CTLA-4、LAG-3、B7-H3、B7-H4、Tim3、BTLA、KIR、A2aR、CD200および／またはPD-1経路を含む免疫チェックポイントの機能を変化させることができる作用物質である。他の実施形態において、免疫調節剤は、免疫チェックポイント調節剤である。例示的な免疫チェックポイント調節剤としては、抗CTLA-4抗体（例えば、イピリムマブ）、抗LAG-3抗体、抗B7-H3抗体、抗B7-H4抗体、抗Tim3抗体、抗BTLA抗体、抗KIR抗体、抗A2aR抗体、抗CD200抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、抗CD28抗体、抗CD80または抗CD86抗体、抗B7RP1抗体、抗B7-H3抗体、抗HVEM抗体、抗CD137または抗CD137L抗体、抗OX40または抗OX40L抗体、抗CD40または抗CD40L抗体、抗GAL9抗体、抗IL-10抗体およびA2aR薬物が挙げられる。そのようなある特定の免疫経路遺伝子産物に対しては、そのような遺伝子産物の小分子調節因子のような、そのような遺伝子産物のアンタゴニストまたはアゴニストの使用が企図される。1つの実施形態において、免疫調節剤は、抗PD-1または抗PD-L1抗体である。いくつかの実施形態において、免疫調節剤には、サイトカイン媒介性のシグナル伝達経路におけるメディエーターの機能を変化させることができるような作用物質が含まれる。

【0322】

いくつかの実施形態において、1つまたはそれを超えるさらなる治療または抗がん剤は、がんの遺伝子治療または細胞療法である。がんの遺伝子治療および細胞療法には、正常な遺伝子のがん細胞に挿入して、変異したまたは変化した遺伝子を置き換えること；変異した遺伝子をサイレンシングする遺伝子改変；がん細胞を直接殺滅する遺伝的アプローチ；患者自身の免疫系のほとんどを置換してがん細胞に対する免疫応答を高めるように、または患者自身の免疫系（T細胞またはナチュラルキラー細胞）を活性化してがん細胞を殺滅するように、またはがん細胞を見つけ出して殺滅するようにデザインされた免疫細胞の注入；がんに対する内因性免疫応答をさらに変更するために細胞活性を改変する遺伝的ア

10

20

30

40

50

ブローチが含まれる。非限定的な例は、Algenpantucel-L（2つの膵臓細胞株）、Sipuleucel-T、遺伝子p53のSGT-53リポソームナノ送達（scL）；T細胞療法（例えば、CD19 CAR-T チサゲンレクロイセル-T（CTL019）WO2012079000、WO2017049166、アキシカブタゲンシロロイセル（KTE-C19）US7741465、US6319494、JCAR-015 US7446190、JCAR-014、JCAR-020、JCAR-024、JCAR-023、JTCR-016、JCAR-018 WO2016090190、JCAR-017、（WO2016196388、WO2016033570、WO2015157386）、BPX-501 US9089520、WO2016100236、AU-105、UCART-22、ACTR-087、P-BCMA-101；活性化同種異系ナチュラルキラー細胞CND0-109-AANK、FATE-NK100、LFU-835造血幹細胞である。

【0323】

1つの実施形態において、1つまたはそれを超えるさらなる治療薬は、免疫チェックポイント阻害剤である。腫瘍は、抗原への慢性的な曝露に起因し、阻害性レセプターのアップレギュレーションを特徴とする、T細胞疲弊として知られる機構を利用することによって、免疫系を破壊する。これらの阻害性レセプターは、制御できない免疫反応を防ぐために、免疫チェックポイントとして働く。

【0324】

PD-1および阻害性コレセプター（例えば、細胞傷害性Tリンパ球抗原4（CTLA-4、BおよびTリンパ球減弱因子（Attenuator）（BTLA；CD272）、T細胞免疫グロブリンおよびMucindメイン-3（Tim-3）、リンパ球活性化遺伝子-3（Lag-3；CD223）などは、チェックポイント制御因子と称されることが多い。それらは、細胞外の情報に基づいて、細胞周期進行および他の細胞内のシグナル伝達プロセスが進むべきか否かに影響する分子決定基として作用する。

【0325】

T細胞レセプター（TCR）を介した特異的な抗原認識に加えて、T細胞活性化は、共刺激レセプターによって提供される正のシグナルと負のシグナルとのバランスによって制御される。これらの表面タンパク質は、通常、TNFレセプターまたはB7スーパーファミリーのメンバーである。活性化する共刺激分子に対するアゴニスト抗体および負の共刺激分子に対する阻止抗体が、T細胞の刺激を高めて、腫瘍の破壊を促進し得る。

【0326】

55 kDの1型膜貫通タンパク質であるプログラム細胞死タンパク質1（PD-1またはCD279）は、免疫グロブリンスーパーファミリーのメンバーであるCD28、CTLA-4、誘導性共刺激物質（ICOS）およびBTLAを含むT細胞共刺激レセプターのCD28ファミリーのメンバーである。PD-1は、活性化T細胞上および活性化B細胞上で高度に発現される。PD-1の発現は、メモリーT細胞サブセット上でも様々な発現レベルで検出され得る。PD-1に特異的な2つのリガンド、すなわち、プログラム死-リガンド1（PD-L1であって、B7-H1またはCD274としても知られる）およびPD-L2（B7-DCまたはCD273としても知られる）が同定されている。PD-L1およびPD-L2は、マウスとヒトの両方の系において、PD-1に結合するとT細胞活性化をダウンレギュレートすると示されている（Okazakiら、Int. Immunol., 2007; 19: 813-824）。PD-1とそのリガンドであるPD-L1およびPD-L2（抗原提示細胞（APC）上および樹状細胞（DC）上に発現される）との相互作用によって、負の制御性刺激が伝達されて、活性化T細胞の免疫応答が下方調節される。PD-1が遮断されると、この負のシグナルが抑制され、T細胞応答が増幅される。数多くの研究が、がんの微小環境がPD-L1/PD-1シグナル伝達経路を操っていること、およびPD-L1発現の誘導ががんに対する免疫応答の阻害と関連するがゆえにがんの進行および転移を可能にさせていることを示している。PD-L1/PD-1シグナル伝達経路は、いくつかの理由で、がん免疫回避の主要な機構である。こ

10

20

30

40

50

の経路は、末梢に見られる活性化エフェクターT細胞の免疫応答の負の制御に関わっている。PD-L1は、がん微小環境においてアップレギュレートされるが、PD-1は、活性化された腫瘍浸潤T細胞上でもアップレギュレートされるので、阻害の不完全なサイクルを増強する可能性がある。この経路は、双方向のシグナル伝達を介した自然免疫と適応免疫の両方の制御にも複雑に関わっている。これらの因子は、PD-1/PD-L1複合体を、がんが免疫応答を操り、それ自体の進行を促進し得る中心点にしている。

【0327】

臨床試験において試験される第1の免疫チェックポイント阻害剤は、CTLA-4 mAbであるイピリムマブ (Yervoy, Bristol-Myers Squibb) であった。CTLA-4は、PD-1、BTLA、TIM-3、およびT細胞活性化のV

10

【0328】

治療は、CD8+T細胞の抗腫瘍機能を高め、Foxp3+制御性T細胞に対するCD8+T細胞の比を高め、制御性T細胞の抑制機能を阻害する。TIM-3は、疲弊したCD8+T細胞によって発現される別の重要な阻害性レセプターとして同定された。がんのマウスモデルにおいて、最も機能障害性の腫瘍浸潤性CD8+T細胞が、実際にPD-1およびLAG-3を共発現することが示された。LAG-3は、エフェクターT細胞の機能を制限し、制御性T細胞の抑制活性を増強するように作用する、最近同定された別の阻害性レセプターである。PD-1およびLAG-3は、マウスの腫瘍浸潤T細胞によって広範に共発現されること、およびPD-1とLAG-3との組み合わせられた遮断によって、がんのマウスモデルにおいて強力に相乗的な抗腫瘍免疫応答が誘発されることが最近明らかにされた。

20

【0329】

したがって、1つの実施形態において、本開示は、本明細書中に開示される式(I)の免疫チェックポイント阻害剤を1つまたはそれを超えるさらなる免疫チェックポイント阻害剤と併用して使用することを提供する。1つの実施形態において、本開示は、がんを処置または予防するために、本明細書中に開示される式(I)の免疫チェックポイント阻害剤を1つまたはそれを超えるさらなる免疫チェックポイント阻害剤および抗MMP9抗体またはその抗原結合フラグメントと併用して使用することを提供する。いくつかの実施形態において、免疫チェックポイント阻害剤は、抗PD-1および/もしくは抗PD-L1抗体または抗PD-1/PD-L1相互作用阻害剤であり得る。いくつかの実施形態において、抗PD-L1抗体は、B7-H1抗体、BMS936559抗体、MPDL3280A (アテゾリズマブ) 抗体、MED1-4736抗体、MSB0010718C抗体またはそれらの組み合わせであり得る。別の実施形態によると、抗PD-1抗体は、ニボルマブ抗体、ペンブロリズマブ抗体、ピジリズマブ (pidilizumab) 抗体またはそれらの組み合わせであり得る。

30

【0330】

さらに、PD-1は、PD-L2-IgG組換え融合タンパク質であるAMP-224によっても標的にされ得る。免疫応答における阻害性経路のさらなるアンタゴニストとしては、IMP321、可溶性LAG-3 Ig融合タンパク質、および腫瘍に対する免疫応答を増大させるために使用されるMHCクラスIIアゴニストが挙げられる。リリルマブ (Lirilumab) は、KIRレセプターに対するアンタゴニストであり、BMS986016は、LAG3のアンタゴニストである。TIM-3-ガレクチン-9経路は、これもまたチェックポイント阻害に対する有望な標的である別の阻害性チェックポイント経路である。RX518は、複数のタイプの免疫細胞 (制御性T細胞、エフェクターT細胞、B細胞、ナチュラルキラー (NK) 細胞および活性化樹状細胞を含む) の表面上に発現されるTNFレセプタースーパーファミリーのメンバーである糖質コルチコイド誘導腫瘍壊死因子レセプター (GITR) を標的にし、活性化する。したがって、1つの実施

40

50

形態において、式（I）の化合物は、IMP321、リリルマブおよび／またはBMS986016と併用して使用され得る。

【0331】

本明細書中に記載される組成物および方法において使用され得る抗PD-1抗体としては、完全ヒトIgG4抗PD-1モノクローナル抗体であるNivolumab／MDX-1106／BMS-936558／ONO1152；ヒト化IgG1モノクローナル抗体であるピジリズマブ（MDV9300／CT-011）；ヒト化モノクローナルIgG4抗体であるペンブロリズマブ（MK-3475／ペンブロリズマブ／ランブロリズマブ）；デュルバルマブ（MED1-4736）およびアテゾリズマブが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中に記載される組成物および方法において使用され得る抗PD-L1抗体としては、アベルマブ；完全ヒトIgG4抗体であるBMS-936559；ヒトモノクローナル抗体であるアテゾリズマブ（MPDL3280A／RG-7446）；MED14736；MSB0010718CおよびMDX1105-01が挙げられるが、これらに限定されない。

10

【0332】

1つの実施形態において、式（I）の化合物は、それを必要とする患者に、抗PD-1抗体であるニボルマブ、ペンブロリズマブおよび／またはピジリズマブと併用して投与される。1つの実施形態において、式（I）の化合物との併用処置に有用な抗PD-L1抗体は、BMS-936559、アテゾリズマブまたはアベルマブである。1つの実施形態において、免疫調節剤は、免疫チェックポイント経路を阻害する。別の実施形態において、免疫チェックポイント経路は、CTLA-4、LAG-3、B7-H3、B7-H4、Tim3、BTLA、KIR、A2aR、CD200およびPD-1から選択される。本明細書中に記載される組成物および方法において式（I）の化合物と併用して使用され得るさらなる抗体としては、米国特許第8,008,449号および同第7,943,743号にそれぞれ開示されている抗PD-1および抗PD-L1抗体が挙げられる。

20

【0333】

1つの実施形態において、1つまたはそれを超えるさらなる治療薬は、抗炎症剤である。ある特定の他の実施形態において、抗炎症剤は、腫瘍壊死因子アルファ（TNF- α ）阻害剤である。本明細書中で使用されるとき、用語「TNFアルファ」、「TNF- α 」および「TNF α 」は、相互交換可能である。TNF- α は、主にマクロファージによって分泌されるが、リンパ系細胞、マスト細胞、内皮細胞、心筋細胞、脂肪組織、線維芽細胞および神経組織をはじめとした種々の他の細胞型によっても分泌される、炎症促進性サイトカインである。TNF- α は、血清中のエンドトキシン誘導因子、カケクチンおよび分化誘導因子としても知られる。腫瘍壊死因子（TNF）ファミリーは、TNFアルファ、TNFベータ、CD40リガンド（CD40L）、Fasリガンド（FasL）、TNF関連アポトーシス誘導リガンド（TRAIL）およびLIGHT（リンボトキシンに相同であって、誘導性の発現を示し、Tリンパ球によって発現されるレセプターであるHVEMに対してHSV糖タンパク質Dと競合する）、他の生理学的プロセスの中でも、体系的な炎症、腫瘍溶解、アポトーシスおよび急性期反応の惹起に関わる最も重要なサイトカインのいくつかを含む。

30

40

【0334】

上記の治療薬は、本明細書中に開示される化合物と併用して使用されるとき、例えば、参照されるマニュアル、例えば、Physicians Desk Referenceに示されている量、または有資格の介護者、すなわち、当業者に広く知られている量で使用され得る。本開示の方法では、そのような他の治療薬は、式（I）の化合物の投与前、投与と同時に、または投与後に投与され得る。ある特定の他の治療薬は、単一の製剤またはキットに適用できるとき、組み合わされて、単一の製剤またはキットにされ得る。例えば、錠剤、カプセルまたは液体の製剤が、他の錠剤、カプセルまたは液体の製剤と組み合わせられて、1つの固定用量または併用量の製剤またはレジメンにされ得る。他の組み合わせも、別々に、同時に、またはその他の方法で投与され得る。

50

【0335】

1つの実施形態において、指示書は、がん（例えば、白血病またはリンパ腫を含む）を処置するために薬学的組成物を使用することに向けられている。特定の実施形態において、がんは、急性リンパ球性白血病（ALL）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性リンパ球性白血病（CLL）、小リンパ球性リンパ腫（SLL）、骨髄異形成症候群（MDS）、骨髄増殖性疾患（MPD）、慢性骨髄性白血病（CML）、多発性骨髄腫（MM）、低悪性度非ホジキンリンパ腫（iNHL）、難治性iNHL、非ホジキンリンパ腫（NHL）、マントル細胞リンパ腫（MCL）、濾胞性リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症（WM）、T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫およびびまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）である。1つの実施形態において、がんは、T細胞急性リンパ芽球性白血病（T-ALL）またはB細胞急性リンパ芽球性白血病（B-ALL）である。非ホジキンリンパ腫には、低悪性度のB細胞疾患（例えば、濾胞性リンパ腫、リンパ形質細胞性リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症および辺縁帯リンパ腫が挙げられる）ならびに侵襲性（aggressive）リンパ腫（例えば、バーキットリンパ腫、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫（DLBCL）およびマントル細胞リンパ腫（MCL）が挙げられる）が包含される。1つの実施形態において、がんは、低悪性度非ホジキンリンパ腫（iNHL）である。

10

【0336】

特定のバリエーションにおいて、指示書は、自己免疫疾患を処置するために薬学的組成物を使用することに向けられている。自己免疫疾患の特定の実施形態は、喘息、関節リウマチ、多発性硬化症および狼瘡が含まれる。

20

【0337】

HBVに対する併用療法

ある特定の実施形態において、HBV感染症を有しているかまたは有するリスクがあるヒトにおいてHBV感染症を処置または予防するための方法が提供され、その方法は、そのヒトに治療有効量の本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、治療有効量の1つまたはそれを超える（例えば、1、2、3、4つ、1もしくは2つ、1～3つまたは1～4つの）さらなる治療薬と併用して投与する工程を含む。1つの実施形態において、HBV感染症を有しているかまたは有するリスクがあるヒトにおいてHBV感染症を処置するための方法が提供され、その方法は、そのヒトに治療有効量の本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、治療有効量の1つまたはそれを超える（例えば、1、2、3、4つ、1もしくは2つ、1～3つまたは1～4つの）さらなる治療薬と併用して投与する工程を含む。

30

【0338】

ある特定の実施形態において、本開示は、HBV感染症を処置するための方法を提供し、その方法は、それを必要とする患者に、治療有効量の本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、HBV感染症の処置に適した、治療有効量の1つまたはそれを超える（例えば、1、2、3、4つ、1もしくは2つ、1～3つまたは1～4つの）さらなる治療薬と併用して投与する工程を含む。

【0339】

ある特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、1、2、3、4つまたはそれを超えるさらなる治療薬と併用される。ある特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、2つのさらなる治療薬と併用される。他の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、3つのさらなる治療薬と併用される。さらなる実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、4つのさらなる治療薬と併用される。その1、2、3、4つまたはそれを超えるさらなる治療薬は、同じクラスの治療薬から選択される異なる治療薬であり得、かつ／またはそれらは、異なるクラスの治療薬から選択され得る。

40

【0340】

50

H B V 併用療法の投与

ある特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物が、上に記載されたような1つまたはそれを超えるさらなる治療薬と併用されるとき、組成物の構成要素は、同時または連続レジメンとして投与される。連続的に投与されるとき、その組み合わせは、2回またはそれを超える投与で投与され得る。

【0341】

本明細書中に開示される化合物と1つまたはそれを超えるさらなる治療薬との同時投与は、一般に、各作用物質の治療有効量が患者の身体内に存在するような、本明細書中に開示される化合物と1つまたはそれを超えるさらなる治療薬との同時投与または連続投与のことを指す。

【0342】

同時投与は、単位投与量の明細書中に開示される化合物の投与の投与前または投与後の、単位投与量の1つまたはそれを超えるさらなる治療薬を含む。本明細書中に開示される化合物は、1つまたはそれを超えるさらなる治療薬の投与の数秒以内、数分以内または数時間以内に投与され得る。例えば、いくつかの実施形態において、単位用量の明細書中に開示される化合物が、まず投与された後、数秒以内または数分以内に、単位用量の1つまたはそれを超えるさらなる治療薬が投与される。あるいは、他の実施形態において、単位用量の1つまたはそれを超えるさらなる治療薬が、まず投与された後、数秒以内または数分以内に、単位用量の明細書中に開示される化合物が投与される。いくつかの実施形態において、単位用量の明細書中に開示される化合物が、まず投与された後、ある時間（例えば、1～12時間）後に、単位用量の1つまたはそれを超えるさらなる治療薬が投与される。他の実施形態において、単位用量の1つまたはそれを超えるさらなる治療薬が、まず投与された後、ある時間（例えば、1～12時間）後に、単位用量の明細書中に開示される化合物が投与される。

【0343】

ある特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物は、患者への同時投与用の単位剤形として、例えば、経口投与用の固形剤形として、1つまたはそれを超えるさらなる治療薬と併用される。

【0344】

ある特定の実施形態において、式(I)の化合物は、H B Vの処置に有用な1つまたはそれを超える他の化合物を必要に応じて含み得る錠剤として製剤化される。ある特定の実施形態において、その錠剤は、H B Vを処置するための別の活性成分を含み得る。

【0345】

ある特定の実施形態において、そのような錠剤は、1日1回の投与に適している。

【0346】

本明細書中に記載される化合物は、化学療法剤、免疫調節物質、免疫治療薬、治療用抗体、治療用ワクチン、二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質（例えば、D A R T s（登録商標）、D u o b o d i e s（登録商標）、B i t e s（登録商標）、X m A b s（登録商標）、T a n d A b s（登録商標）、F a b誘導体）、抗体薬物結合体（A D C）、遺伝子修飾因子または遺伝子編集因子（g e n e e d i t o r s）（例えば、C R I S P R C a s 9、ジnkフィンガーヌクレアーゼ、ホーミングエンドヌクレアーゼ、合成ヌクレアーゼ、T A L E N s）、細胞療法（例えば、C A R - T（キメラ抗原レセプターT細胞）およびT C R - T（操作されたT細胞レセプター）剤）またはそれらの任意の組み合わせのうちの1つまたはそれを超えるものとともに使用され得るかまたは併用され得る。

【0347】

上記の実施形態において、さらなる治療薬は、抗H B V剤であり得る。例えば、さらなる治療薬は、H B V併用薬、H B Vを処置するための他の薬物、3-ジオキシゲナーゼ（I D O）阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド標的化ウイルスm R N A、アポリポタンパク質A1調節因子、アルギナーゼ阻害剤、B-およびT-リンパ球減弱因子阻害剤、

10

20

30

40

50

ブルトンチロシンキナーゼ（BTK）阻害剤、CCR2ケモカインアンタゴニスト、CD137阻害剤、CD160阻害剤、CD305阻害剤、CD4アゴニストおよび調節因子、HBcAgを標的にする化合物、B型肝炎コア抗原（HBcAg）を標的にする化合物、共有結合性閉環状DNA（cccDNA）阻害剤、シクロフィリン阻害剤、サイトカイン、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4（ip14）阻害剤、DNAポリメラーゼ阻害剤、エンドヌクレアーゼ調節因子、エピジェネティック修飾因子、ファルネソイドXレセプターアゴニスト、遺伝子修飾因子または編集因子、HBsAg阻害剤、HBsAgの分泌またはアセンブリの阻害剤、HBV抗体、HBVDNAポリメラーゼ阻害剤、HBV複製阻害剤、HBVRNAse阻害剤、HBVワクチン、HBVウイルス侵入阻害剤、HBx阻害剤、B型肝炎大エンベロープタンパク質調節因子、B型肝炎大エンベロープタンパク質刺激物質、B型肝炎構造タンパク質調節因子、B型肝炎表面抗原（HBsAg）阻害剤、B型肝炎表面抗原（HBsAg）の分泌またはアセンブリの阻害剤、B型肝炎ウイルスE抗原阻害剤、B型肝炎ウイルス複製阻害剤、肝炎ウイルス構造タンパク質阻害剤、HIV-1逆転写酵素阻害剤、ヒアルロニダーゼ阻害剤、IAPs阻害剤、IL-2アゴニスト、IL-7アゴニスト、免疫グロブリンアゴニスト、免疫グロブリンG調節因子、免疫調節物質、インドールアミン-2、リボヌクレオチドレダクターゼの阻害剤、インターフェロンアゴニスト、インターフェロンアルファ1リガンド、インターフェロンアルファ2リガンド、インターフェロンアルファ5リガンド調節因子、インターフェロンアルファリガンド、インターフェロンアルファリガンド調節因子、インターフェロンアルファレセプターリガンド、インターフェロンベータリガンド、インターフェロンリガンド、インターフェロンレセプター調節因子、インターロイキン-2リガンド、ip14阻害剤、リジンデメチラーゼ阻害剤、ヒストンデメチラーゼ阻害剤、KDM5阻害剤、KDM1阻害剤、キラー細胞レクチン様レセプターサブファミリーGメンバー1阻害剤、リンパ球活性化遺伝子3阻害剤、リンホトキシンベータレセプター活性化因子、マイクロRNA（miRNA）遺伝子治療剤、Ax1の調節因子、B7-H3の調節因子、B7-H4の調節因子、CD160の調節因子、CD161の調節因子、CD27の調節因子、CD47の調節因子、CD70の調節因子、GITRの調節因子、HEVEMの調節因子、ICOSの調節因子、Merの調節因子、NKG2Aの調節因子、NKG2Dの調節因子、OX40の調節因子、SIRPアルファの調節因子、TIGITの調節因子、Tim-4の調節因子、Tyroの調節因子、Na⁺-タウロコール酸共輸送ポリペプチド（NTCP）阻害剤、ナチュラルキラー細胞レセプター2B4阻害剤、NOD2遺伝子刺激物質、核タンパク質阻害剤、核タンパク質調節因子、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、PEG-インターフェロンラムダ、ペプチジルプロリルイソメラーゼ阻害剤、ホスファチジルイノシトール-3キナーゼ（PI3K）阻害剤、組換えスカベンジャーレセプターA（SRA）タンパク質、組換えサイモシナルファ-1、レチノイン酸誘導性遺伝子1刺激物質、逆転写酵素阻害剤、リボヌクレアーゼ阻害剤、RNA-DNAポリメラーゼ阻害剤、低分子干渉RNA（siRNA）、低分子合成ヘアピンRNA（sshrNAs）、SLC10A1遺伝子阻害剤、SMAC模倣物、Srcチロシンキナーゼ阻害剤、インターフェロン遺伝子の刺激物質（STING）のアゴニスト、NOD1の刺激物質、T細胞表面糖タンパク質CD28阻害剤、T細胞表面糖タンパク質CD8調節因子、サイモシニアゴニスト、サイモシナルファ1リガンド、Tim-3阻害剤、TLR-3アゴニスト、TLR-7アゴニスト、TLR-9アゴニスト、TLR9遺伝子刺激物質、 toll様レセプター（TLR）調節因子、ウイルスリボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤、ジンクフィンガーヌクレアーゼまたは合成ヌクレアーゼ（TALENs）およびそれらの組み合わせからなる群より選択され得る。

【0348】

ある特定の実施形態において、式（I）の化合物は、HBVの処置に有用な1つまたはそれを超える他の化合物を必要に応じて含み得る錠剤として製剤化される。ある特定の実施形態において、その錠剤は、HBVを処置するための別の活性成分（例えば、3-ジオキシゲナーゼ（IDO）阻害剤、アポリポタンパク質A1調節因子、アルギナーゼ阻害剤

10

20

30

40

50

、BーおよびTーリンパ球減弱因子阻害剤、ブルトンチロシンキナーゼ（BTK）阻害剤、CCR2ケモカインアンタゴニスト、CD137阻害剤、CD160阻害剤、CD305阻害剤、CD4アゴニストおよび調節因子、HBcAgを標的にする化合物、B型肝炎コア抗原（HBcAg）を標的にする化合物、コアタンパク質アロステリックモジュレーター、共有結合性閉環状DNA（cccDNA）阻害剤、シクロフィリン阻害剤、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4（ipi4）阻害剤、DNAポリメラーゼ阻害剤、エンドヌクレアーゼ調節因子、エピジェネティック修飾因子、ファルネソイドXレセプターアゴニスト、HBsAg阻害剤、HBsAgの分泌またはアセンブリの阻害剤、HBVDNAポリメラーゼ阻害剤、HBV複製阻害剤、HBVRNAse阻害剤、HBVウイルス侵入阻害剤、HBx阻害剤、B型肝炎大エンベロープタンパク質調節因子、B型肝炎大エンベロープタンパク質刺激物質、B型肝炎構造タンパク質調節因子、B型肝炎表面抗原（HBsAg）阻害剤、B型肝炎表面抗原（HBsAg）の分泌またはアセンブリの阻害剤、B型肝炎ウイルスE抗原阻害剤、B型肝炎ウイルス複製阻害剤、肝炎ウイルス構造タンパク質阻害剤、HIV-1逆転写酵素阻害剤、ヒアルロニダーゼ阻害剤、IAPs阻害剤、IL-2アゴニスト、IL-7アゴニスト、免疫調節物質、インドールアミン-2阻害剤、リボヌクレオチドレダクターゼの阻害剤、インターロイキン-2リガンド、ipi4阻害剤、リジンデメチラーゼ阻害剤、ヒストンデメチラーゼ阻害剤、KDM1阻害剤、KDM5阻害剤、キラー細胞レクチン様レセプターサブファミリーGメンバー1阻害剤、リンパ球活性化遺伝子3阻害剤、リンホトキシンベータレセプター活性化因子、Axlの調節因子、B7-H3の調節因子、B7-H4の調節因子、CD160の調節因子、CD161の調節因子、CD27の調節因子、CD47の調節因子、CD70の調節因子、GITRの調節因子、HEVEMの調節因子、ICOSの調節因子、Merの調節因子、NKG2Aの調節因子、NKG2Dの調節因子、OX40の調節因子、SIRPアルファの調節因子、TIGITの調節因子、Tim-4の調節因子、Tyroの調節因子、Na⁺ータウロコール酸共輸送ポリペプチド（NTCP）阻害剤、ナチュラルキラー細胞レセプター2B4阻害剤、NOD2遺伝子刺激物質、核タンパク質阻害剤、核タンパク質調節因子、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、ペプチジルプロリルイソメラーゼ阻害剤、ホスファチジルイノシトール-3キナーゼ（PI3K）阻害剤、レチノイン酸誘導性遺伝子1刺激物質、逆転写酵素阻害剤、リボヌクレアーゼ阻害剤、RNA-DNAポリメラーゼ阻害剤、SLC10A1遺伝子阻害剤、SMAC模倣物、Srcチロシンキナーゼ阻害剤、インターフェロン遺伝子の刺激物質（STING）のアゴニスト、NOD1の刺激物質、T細胞表面糖タンパク質CD28阻害剤、T細胞表面糖タンパク質CD8調節因子、サイモシンアゴニスト、サイモシンアルファ1リガンド、Tim-3阻害剤、TLR-3アゴニスト、TLR-7アゴニスト、TLR-9アゴニスト、TLR9遺伝子刺激物質、toll様レセプター（TLR）調節因子、ウイルスリボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤およびそれらの組み合わせ）を含み得る。

【0349】

ある特定の実施形態において、本開示の化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、HBV併用薬、HBVワクチン、HBVDNAポリメラーゼ阻害剤、免疫調節物質toll様レセプター（TLR）調節因子、インターフェロンアルファレセプターリガンド、ヒアルロニダーゼ阻害剤、B型肝炎表面抗原（HBsAg）阻害剤、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4（ipi4）阻害剤、シクロフィリン阻害剤、HBVウイルス侵入阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド標的化ウイルスmRNA、低分子干渉RNA（siRNA）およびddRNAiエンドヌクレアーゼ調節因子、リボヌクレオチド（ribonucleotide）レダクターゼ阻害剤、HBVE抗原阻害剤、共有結合性閉環状DNA（cccDNA）阻害剤、ファルネソイドXレセプターアゴニスト、HBV抗体、CCR2ケモカインアンタゴニスト、サイモシンアゴニスト、サイトカイン、核タンパク質調節因子、レチノイン酸誘導性遺伝子1刺激物質、NOD2刺激物質、ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ（PI3K）阻害剤、インドールアミン-2，3-ジオキシゲナーゼ（IDO）経路阻害剤、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、組換えサイモシン

10

20

30

40

50

アルファー１、ブルトンチロシンキナーゼ（ＢＴＫ）阻害剤、ＫＤＭ阻害剤、ＨＢＶ複製阻害剤、アルギナーゼ阻害剤および他のＨＢＶ薬物から選択される１つ、２つ、３つ、４つまたはそれを超えるさらなる治療薬と併用される。

【０３５０】

ＨＢＶ併用薬

ＨＢＶを処置するための併用薬の例としては、ＴＲＵＶＡＤＡ（登録商標）（テノホビルジソプロキシルフマル酸塩とエムトリシタビン（emtricitabine））；ＡＢＸ－２０３とラミブジンとＰＥＧ－ＩＦＮ－アルファ；ＡＢＸ－２０３アデホビル（adefovir）とＰＥＧ－ＩＦＮアルファ；およびＩＮＯ－１８００（ＩＮＯ－９１１２とＲＧ７９４４）が挙げられる。

【０３５１】

他のＨＢＶ薬物

ＨＢＶを処置するための他の薬物の例としては、アルファーヒドロキシトロボロン、アムドキシビル（amdoxovir）、ベーターヒドロキシシトシンヌクレオシド、ＡＬ－０３４、ＣＣＣ－０９７５、エルブシタビン（elvucitabine）、エゼチミブ、シクロスポリンＡ、ゲンチオピクリン（ゲンチオピクロシド）、ＪＮＪ－５６１３６３７９、ニタゾキサニド（nitazoxanide）、ビリナパント（birinapant）、ＮＪＫ１４０４７、ＮＯＶ－２０５（モリキサン（molixan））、ＢＡＭ－２０５）、オリゴチド（oligotide）、ミボチラート（mivotilate）、フェロン（feron）、ＧＳＴ－ＨＧ－１３１、レバミゾール、Ka Shu Ning、アロフェロン（alloferon）、ＷＳ－００７、Ｙ－１０１（Ti Fen Tai）、rSIFN-co、PEG-IIIFNm、KW-3、BP-Inter-014、オレアノール酸、HepB-nRNA、cTP-5（rTP-5）、HSK-I I-2、HEISCO-106-1、HEISCO-106、Hepbarna、IBPB-006IA、Hepuyinfen、Daskloster 0014-01、ISA-204、Jiangantai（Ganxikang）、MIV-210、OB-A I-004、PF-06、ピクロシド（picroside）、Daskloster-0039、ヘプランタイ（hepulantai）、IMB-2613、TCM-800B、還元型グルタチオン、RO-6864018、RG-7834、UB-551およびZH-2N、ならびにUS20150210682（Roche）、US2016/0122344（Roche）、WO2015173164、WO2016023877、US2015252057A（Roche）、WO16128335A1（Roche）、WO16120186A1（Roche）、US2016237090A（Roche）、WO16107833A1（Roche）、WO16107832A1（Roche）、US2016176899A（Roche）、WO16102438A1（Roche）、WO2016012470A1（Roche）、US2016220586A（Roche）およびUS2015031687A（Roche）に開示されている化合物が挙げられる。

【０３５２】

ＨＢＶワクチン

ＨＢＶワクチンには、予防用ワクチンと治療用ワクチンの両方が含まれる。ＨＢＶ予防用ワクチンの例としては、Vaxelis、Hexaxim、Hepilisav、Mosquirix、DTwP-HBVワクチン、Bio-Hep-B、D/T/P/HBV/M（LBVP-0101；LBVW-0101）、DTwP-Hepb-Hib-IPVワクチン、Heberpenta L、DTwP-HepB-Hib、V-419、CVI-HBV-001、Tetrabhay、Ｂ型肝炎予防用ワクチン（Advax Super D）、Hepatrol-07、GSK-223192A、ENGERIX B（登録商標）、組換えＢ型肝炎ワクチン（筋肉内、Kangtai Biological Products）、組換えＢ型肝炎ワクチン（Hansensual polymorpha酵母、筋肉内、Hualan Biological Engineering

10

20

30

40

50

)、組換えB型肝炎表面抗原ワクチン、Bimmugen、Euforavac、Eutravac、anrix-DTaP-IPV-Hep B、HBAI-20、Infanrix-DTaP-IPV-Hep B-Hib、Pentabio Vaksini DTP-HB-Hib、Comvac 4、Twinrix、Euvax-B、Tritanrix HB、Infanrix Hep B、Comvax、DTP-Hib-HBV ワクチン、DTP-HBV ワクチン、Yi Tai、Heberbiovac HB、Trivac HB、GerVax、DTwP-Hep B-Hib ワクチン、Bilive、Hepavax-Gene、SUPERVAX、Comvac 5、Shanvac-B、Hebsulin、Recombivax HB、Revac B mcf、Revac B+、Fendrix、DTwP-Hep B-Hib、DNA-001、Shan5、Shan6、rhHBsAG ワクチン、HBI 五価ワクチン、LBVD、Infanrix HeXa および DTaP-rHB-Hib ワクチンが挙げられる。

10

【0353】

HBV 治療用ワクチンの例としては、HBsAG-HBIG 複合体、ARB-1598、Bio-Hep-B、NASVAC、abi-HB (静脈内)、ABX-203、Tetrabhay、GX-110E、GS-4774、ペプチドワクチン (イプシロンPA-44)、Hepatrol-07、NASVAC (NASTERAP)、IMP-321、BEVAC、Revac B mcf、Revac B+、MGN-1333、KW-2、CVI-HBV-002、AltraHepB、VGX-6200、FP-02、FP-02.2、TG-1050、NU-500、HBVax、im/TriGrid/抗原ワクチン、Mega-CD40L-アジュバント添加ワクチン、HepB-v、RG7944 (INO-1800)、組換えVLPベース治療用ワクチン (HBV 感染、VLP Biotech)、AdTG-17909、AdTG-17910 AdTG-18202、ChronVac-B、TG-1050 および Lm HBV が挙げられる。

20

【0354】

HBV DNAポリメラーゼ阻害剤

HBV DNAポリメラーゼ阻害剤の例としては、アデホビル (HEPSERA (登録商標))、エムトリシタビン (EMTRIVA (登録商標))、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩 (VIREAD (登録商標))、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、テノホビルジピボキシル、テノホビルジピボキシルフマル酸塩、テノホビルオクタデシルオキシエチルエステル、CMX-157、ベシフォビル (besifovir)、エンテカビル (BARACLUDE (登録商標))、エンテカビルマレイン酸塩、テルビズジン (TYZEKA (登録商標))、プラデフォビル (pradefovir)、クレブジン、リバビリン、ラミブジン (EPIVIR-HBV (登録商標))、ホスファジド (phosphazide)、ファムシクロビル、フソリン (fusolin)、メタカビル (metacavir)、SNC-019754、FMCA、AGX-1009、AR-II-04-26、HIP-1302、テノホビルジソプロキシルアスパラギン酸、テノホビルジソプロキシルオロト酸塩およびHS-10234が挙げられる。

30

40

【0355】

免疫調節物質

免疫調節物質の例としては、リントトリモド (rintatolimod)、イミドール塩酸塩、インガロン (ingaroon)、dermaVir、プラケニル (ヒドロキシクロロキン)、プロロイキン、ヒドロキシ尿素、ミコフェノール酸モフェチル (MPA) およびそのエステル誘導体であるミコフェノール酸モフェチル (MMF)、WF-10、リバビリン、IL-12、INO-9112、ポリマーポリエチレンイミン (PEI)、Gepon、VGV-1、MOR-22、BMS-936559、RO-7011785、RO-6871765、AIC-649 および IR-103 が挙げられる。

【0356】

50

Toll様レセプター (TLR) 調節因子

TLR調節因子には、TLR1、TLR2、TLR3、TLR4、TLR5、TLR6、TLR7、TLR8、TLR9、TLR10、TLR11、TLR12およびTLR13の調節因子が含まれる。TLR3調節因子の例としては、リントリモド (rintatolimod)、ポリ-ICLC、RIBOXXON (登録商標)、Apoxsim、RIBOXXIM (登録商標)、IPH-33、MCT-465、MCT-475、GS-9688およびND-1.1が挙げられる。

【0357】

TLR7調節因子の例としては、GS-9620、GSK-2245035、イミキモド、レシキモド、DSR-6434、DSP-3025、IMO-4200、MCT-465、MEDI-9197、3M-051、SB-9922、3M-052、Limtop、TMX-30X、TMX-202、RG-7863、RG-7795、RG-7854、ならびにUS20100143301 (Gilead Sciences)、US20110098248 (Gilead Sciences) およびUS20090047249 (Gilead Sciences) に開示されている化合物が挙げられる。

【0358】

TLR8調節因子の例としては、モトリモド、レシキモド、3M-051、3M-052、MCT-465、IMO-4200、VTX-763、VTX-1463、ならびにUS20140045849 (Janssen)、US20140073642 (Janssen)、WO2014/056953 (Janssen)、WO2014/076221 (Janssen)、WO2014/128189 (Janssen)、US20140350031 (Janssen)、WO2014/023813 (Janssen)、US20080234251 (Array Biopharma)、US20080306050 (Array Biopharma)、US20100029585 (Ventirx Pharma)、US20110092485 (Ventirx Pharma)、US20110118235 (Ventirx Pharma)、US20120082658 (Ventirx Pharma)、US20120219615 (Ventirx Pharma)、US20140066432 (Ventirx Pharma)、US20140088085 (Ventirx Pharma)、US20140275167 (Novira Therapeutics) およびUS20130251673 (Novira Therapeutics) に開示されている化合物が挙げられる。

【0359】

TLR9調節因子の例としては、BB-001、BB-006、CYT-003、IMO-2055、IMO-2125、IMO-3100、IMO-8400、IR-103、IMO-9200、アガトリモド (agatolimod)、DIMS-9054、DV-1079、DV-1179、AZD-1419、レフトリモド (leftolimod) (MGN-1703)、リテニモドおよびCYT-003-QbG10が挙げられる。

【0360】

インターフェロナルファレセプターリガンド

インターフェロナルファレセプターリガンドの例としては、インターフェロナルファ-2b (INTRON A (登録商標))、ペグ化インターフェロナルファ-2a (PEGASYS (登録商標))、PEG化インターフェロナルファ-1b、インターフェロナルファ1b (HAPGEN (登録商標))、Veldona、Infradure、Roferon-A、YPEG-インターフェロナルファ-2a (YPEG-rhIFNアルファ-2a)、P-1101、Algeron、Alfarona、Ingaron (インターフェロガンマ)、rSIFN-co (組換えスーパー化合物インターフェロン)、YPEGインターフェロナルファ-2b (YPEG-rhIFNアルファ-2b)、MOR-22、ペグインターフェロナルファ-2b (PEG-INTRON (

10

20

30

40

50

登録商標))、Bioferon、Novaferon、Inmutag (Inferon)、MULTIFERON (登録商標)、インターフェロンアルファ-n1 (HUMOFERON (登録商標))、インターフェロンベーター1a (AVONEX (登録商標))、Shaferon、インターフェロンアルファ-2b (Axxo)、Alfaferone、インターフェロンアルファ-2b (BioGeneric Pharma)、インターフェロンアルファ2 (CJ)、Laferonum、VIPEG、BLAUFERON-A、BLAUFERON-B、Intermax Alpha、Realdiron、Lanstion、Pegaferon、PDferon-B PDferon-B、インターフェロンアルファ-2b (IFN、Laboratorios Bioprofarma)、アルファインターフェロンa2b、Kalferon、Pegnano、Feronasure、Pegihep、インターフェロンアルファ2b (Zydus-Cadila)、インターフェロンアルファ2a、Optipeg A、Realfa 2B、Reliferon、インターフェロンアルファ-2b (Amega)、インターフェロンアルファ-2b (Virchow)、ロペグインターフェロンアルファ-2b、rHSA-IFNアルファ-2a (組換えヒト血清アルブミンインターフェロン (interferon) アルファ2a融合タンパク質)、rHSA-IFNアルファ2b、組換えヒトインターフェロンアルファ- (1b、2a、2b)、ペグインターフェロンアルファ-2b (Amega)、ペグインターフェロンアルファ-2a、Reaferon-EC、Proquiferon、Uniferon、Urifron、インターフェロンアルファ-2b (Changchun Institute of Biological Products)、Anterferon、Shanferon、Layfferon、Shang Sheng Lei Tai、INTEFEN、SINOGEN、Fukangtai、Pegstat、rHSA-IFNアルファ-2b、SFR-9216およびInterapo (Interapa) が挙げられる。

【0361】

ヒアルロニダーゼ阻害剤

ヒアルロニダーゼ阻害剤の例としては、アストドリマー (astodrimer) が挙げられる。

【0362】

B型肝炎表面抗原 (HBsAg) 阻害剤

HBsAg阻害剤の例としては、HBF-0259、PBHBV-001、PBHBV-2-15、PBHBV-2-1、REP-9AC、REP-9C、REP-9、REP-2139、REP-2139-Ca、REP-2165、REP-2055、REP-2163、REP-2165、REP-2053、REP-2031およびREP-006およびREP-9AC' が挙げられる。

HBsAg分泌阻害剤の例としては、BM601が挙げられる。

【0363】

細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4 (ipil4) 阻害剤

細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4 (ipil4) 阻害剤の例としては、AGEN-2041、AGEN-1884、イピリムマブ (ipilumimab)、ベラタセプト、PSI-001、PRS-010、Probody mAb、トレメリムマブ (tre melimumab) およびJHL-1155が挙げられる。

【0364】

シクロフィリン阻害剤

シクロフィリン阻害剤の例としては、CPI-431-32、EDP-494、OCB-030、SCY-635、NVP-015、NVP-018、NVP-019、STG-175、ならびにUS8513184 (Gilead Sciences)、US20140030221 (Gilead Sciences)、US20130344030 (Gilead Sciences) およびUS20130344029 (Gilead Sciences) に開示されている化合物が挙げられる。

【0365】

HBVウイルス侵入阻害剤

HBVウイルス侵入阻害剤の例としては、Myrccludex Bが挙げられる。

【0366】

アンチセンスオリゴヌクレオチド標的化ウイルスmRNA

アンチセンスオリゴヌクレオチド標的化ウイルスmRNAの例としては、ISIS-HBVRx、IONIS-HBVRx、IONIS-GSK6-LRx、GSK-3389404、RG-6004が挙げられる。

【0367】

低分子干渉RNA (siRNA) およびddRNAi

siRNAの例としては、TKM-HBV (TKM-HepB)、ALN-HBV、SR-008、HepB-nRNAおよびARC-520、ARC-521、ARB-1740、ARB-1467が挙げられる。

DNA指向性RNA干渉 (ddRNAi) の例としては、BB-HB-331が挙げられる。

【0368】

エンドヌクレアーゼ調節因子

エンドヌクレアーゼ調節因子の例としては、PGN-514が挙げられる。

【0369】

リボヌクレオチドレダクターゼ阻害剤

リボヌクレオチドレダクターゼの阻害剤の例としては、Trimidoxが挙げられる。

【0370】

HBV E抗原阻害剤

HBV E抗原阻害剤の例としては、オウゴンin (wogonin) が挙げられる。

【0371】

共有結合性閉環状DNA (cccDNA) 阻害剤

cccDNA阻害剤の例としては、BSBI-25およびCHR-101が挙げられる。

【0372】

ファルネソイドXレセプターアゴニスト

ファルネソイドxレセプターアゴニストの例はEYP-001など。

【0373】

HBV抗体

B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的にするHBV抗体の例としては、GC-1102、XTL-17、XTL-19、KN-003、IV Hepabulin SNおよび完全ヒトモノクローナル抗体治療 (B型肝炎ウイルス感染, Humabs BioMed) が挙げられる。モノクローナル抗体およびポリクローナル抗体を含むHBV抗体の例としては、Zutectra、Shang Sheng Gan Di、Uman Big (Hepatitis B Hyperimmune)、Omri-Hep-B、Nabi-HB、Hepatect CP、HepaGam B、igantibe、Niuliva、CT-P24、B型肝炎免疫グロブリン (静脈内, pH4, HBV感染, Shanghai RAAS Blood Products) およびFovepta (BT-088) が挙げられる。HBC-34などの完全ヒトモノクローナル抗体。

【0374】

CCR2ケモカインアンタゴニスト

CCR2ケモカインアンタゴニストの例としては、プロパゲルマニウムが挙げられる。

【0375】

サイモシンアゴニスト

サイモシンアゴニストの例としては、組換えサイモシナルファ1であるThymal

10

20

30

40

50

f a s i n (G e n e S c i e n c e) が挙げられる。

【0376】

サイトカイン

サイトカインの例としては、組換えIL-7、CYT-107、インターロイキン-2 (IL-2、Immunex)、組換えヒトインターロイキン-2 (Shenzhen Neptunus)、IL-15、IL-21、IL-24およびセルモロイキンが挙げられる。

【0377】

核タンパク質調節因子

核タンパク質調節因子は、HBVコアタンパク質阻害剤またはHBVキャプシドタンパク質阻害剤であり得る。核タンパク質調節因子の例としては、AB-423、AT-130、GLS4、NVR-1221、NVR-3778、BAY41-4109、モルホチアジンメシル酸塩、JNJ-379、RG-7907、ABI-H0731、ABI-H2158およびDVR-23が挙げられる。

【0378】

キャプシド阻害剤の例としては、US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira Therapeutics)、US20140343032 (Roche)、WO2014037480 (Roche)、US20130267517 (Roche)、WO2014131847 (Janssen)、WO2014033176 (Janssen)、WO2014033170 (Janssen)、WO2014033167 (Janssen)、WO2015/059212 (Janssen)、WO2015118057 (Janssen)、WO2015011281 (Janssen)、WO2014184365 (Janssen)、WO2014184350 (Janssen)、WO2014161888 (Janssen)、WO2013096744 (Novira)、US20150225355 (Novira)、US20140178337 (Novira)、US20150315159 (Novira)、US20150197533 (Novira)、US20150274652 (Novira)、US20150259324、(Novira)、US20150132258 (Novira)、US9181288 (Novira)、WO2014184350 (Janssen)、WO2013144129 (Roche) に開示されている化合物が挙げられる。

【0379】

レチノイン酸誘導性遺伝子1刺激物質

レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激物質の例としては、SB-9200、SB-40、SB-44、ORI-7246、ORI-9350、ORI-7537、ORI-9020、ORI-9198およびORI-7170、RGT-100が挙げられる。

【0380】

NOD2刺激物質

NOD2の刺激物質の例としては、SB-9200が挙げられる。

【0381】

ホスファチジルイノシトール3-キナーゼ (PI3K) 阻害剤

PI3K阻害剤の例としては、イデラリシブ、ACP-319、AZD-8186、AZD-8835、ブパリシブ、CDZ-173、CLR-457、ピクチリシブ、ネラチニブ、リゴサチブ、リゴサチブナトリウム、EN-3342、TGR-1202、アルペリシブ、デュベリシブ、IPI-549、UCB-5857、タセリシブ、XL-765、ゲダトリシブ (gedatolisib)、ME-401、VS-5584、コパンリシブ、CAIオロト酸塩、ペリフォシン、RG-7666、GSK-2636771、DS-7423、パヌリシブ (panulisib)、GSK-2269557、GSK-2126458、CUDC-907、PQR-309、INCB-40093、ピラルリシブ (pilaralisib)、BAY-1082439、プキチニブ (puquit

10

20

30

40

50

i n i b) メシル酸塩、SAR-245409、AMG-319、RP-6530、ZSTK-474、MLN-1117、SF-1126、RV-1729、ソノリシブ (sonolisib)、LY-3023414、SAR-260301、TAK-117、HMPL-689、テナリシブ (tenalisib)、ボキスタリシブ (voxalisib) および CLR-1401 が挙げられる。

【0382】

インドールアミン-2，3-ジオキシゲナーゼ (IDO) 経路阻害剤

IDO 阻害剤の例としては、エパカドスタット (INCB24360)、レスミノスタット (4SC-201)、インドキシモド、F-001287、SN-35837、NLG-919、GDC-0919、GBV-1028、GBV-1012、NKTR-218、ならびに US20100015178 (Incyte)、US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.)、WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.) および WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.) に開示されている化合物が挙げられる。

10

【0383】

PD-1 阻害剤

PD-1 阻害剤の例としては、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、ピジリズマブ、BGB-108、SHR-1210、PDR-001、PF-06801591、IBI-308、GB-226、STI-1110 および mDX-400 が挙げられる。

20

【0384】

PD-L1 阻害剤

PD-L1 阻害剤の例としては、アテゾリズマブ、アベルマブ、AMP-224、MED-0680、RG-7446、GX-P2、デュルバルマブ、KY-1003、KD-033、MSB-0010718C、TSR-042、ALN-PDL、STI-A1014、CX-072 および BMS-936559 が挙げられる。

【0385】

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、WO2018026971、US20180044329、US20180044305、US20180044304、US20180044303、US20180044350、US20180057455、US20180057486、US20180045142、WO20180044963、WO2018044783、WO2018009505、WO20180044329、WO2017066227、WO2017087777、US20170145025、WO2017079669、WO2017070089、US2017107216、WO2017222976、US20170262253、WO2017205464、US20170320875、WO2017192961、WO2017112730、US20170174679、WO2017106634、WO2017202744、WO2017202275、WO2017202273、WO2017202274、WO2017202276、WO2017180769、WO2017118762、WO2016041511、WO2016039749、WO2016142835、WO2016142852、WO2016142886、WO2016142894 および WO2016142833 に開示されているものなどの化合物と併用される。

30

40

【0386】

組換えサイモシナルファー1

組換えサイモシナルファー1の例としては、NL-004 および PEG 化サイモシナルファー1 が挙げられる。

【0387】

ブルトンチロシンキナーゼ (BTK) 阻害剤

BTK 阻害剤の例としては、ABBV-105、アカラブルチニブ (ACP-196)

50

、ARQ-531、BMS-986142、ダサチニブ、イブルチニブ、GDC-0853、PRN-1008、SNS-062、ONO-4059、BGB-3111、ML-319、MSC-2364447、RDX-022、X-022、AC-058、RG-7845、スペルチニブ、TAS-5315、TP-0158、TP-4207、HM-71224、KBP-7536、M-2951、TAK-020、AC-0025、ならびにUS20140330015 (Ono Pharmaceutical)、US20130079327 (Ono Pharmaceutical) およびUS20130217880 (Ono Pharmaceutical) に開示されている化合物が挙げられる。

【0388】

KDM阻害剤

KDM5阻害剤の例としては、WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195 (Epitherapeutics) およびUS20140371214 (Epitherapeutics)、US20160102096 (Epitherapeutics)、US20140194469 (Quanticel)、US20140171432、US20140213591 (Quanticel)、US20160039808 (Quanticel)、US20140275084 (Quanticel)、WO2014164708 (Quanticel) に開示されている化合物が挙げられる。

【0389】

KDM1阻害剤の例としては、US9186337B2 (Oryzon Genomics) に開示されている化合物およびGSK-2879552、RG-6016、ORY-2001が挙げられる。

【0390】

HBV複製阻害剤

B型肝炎ウイルス複製阻害剤の例としては、イソチアフルジン (isothiafludine)、IQP-HBV、RM-5038およびXingantieが挙げられる。

【0391】

アルギナーゼ阻害剤

アルギナーゼ阻害剤の例としては、CB-1158、C-201およびレスミノスタットが挙げられる。

【0392】

遺伝子治療および細胞療法

遺伝子をサイレンシングする遺伝子改変；感染細胞を直接殺滅する遺伝的アプローチ；患者自身の免疫系のほとんどを置換して感染細胞に対する免疫応答を高めるように、または患者自身の免疫系を活性化して感染細胞を殺滅するように、または感染細胞を見つけ出して殺滅するようにデザインされた免疫細胞の注入；感染に対する内因性の免疫応答性をさらに変更するために細胞の活性を改変する遺伝的アプローチを含む遺伝子治療および細胞療法。

【0393】

遺伝子編集因子

ゲノム編集システムは、CRISPR/Cas9システム、ジンクフィンガーヌクレアーゼシステム、TALENシステム、ホーミングエンドヌクレアーゼシステムおよびメガヌクレアーゼシステム；例えば、標的化切断を介したcccDNA除去およびB型肝炎ウイルス (HBV) の1つまたはそれを超えるウイルス遺伝子の変更からなる群より選択される。PreC、C、X、PreS1、PreS2、S、PまたはSP遺伝子の変更 (例えば、ノックアウトおよび／またはノックダウン) とは、(1) PreC、C、X、PreS1、PreS2、S、PまたはSP遺伝子発現の低減または排除、(2) Preco

10

20

30

40

50

re、Core、Xタンパク質、長い表面タンパク質、中央の表面タンパク質、Sタンパク質（HBs抗原およびHBsAgとしても知られる）、ポリメラーゼタンパク質、および／またはB型肝炎のスプライシングされたタンパク質機能（HBe、HBc、HBx、PreS1、PreS2、S、Polおよび／またはHBSPの干渉、または（3）HBe、HBc、HBx、LHBs、MHBs、SHBs、Polおよび／またはHBSPタンパク質の細胞内、血清および／または実質内レベルの低減または排除のことを指す。PreC、C、X、PreS1、PreS2、S、Pおよび／またはSP遺伝子のうちの1つまたはそれを超える遺伝子のノックダウンは、HBV cccDNA内および／またはインテグレートされたHBV DNA内の遺伝子を標的にすることによって行われる。

【0394】

CAR-T細胞療法

キメラ抗原レセプター（CAR）を発現するように操作された免疫エフェクター細胞の集団であって、ここで、そのCARは、HBV抗原結合ドメインを含む。その免疫エフェクター細胞は、T細胞またはNK細胞である。いくつかの実施形態において、T細胞は、CD4+T細胞、CD8+T細胞またはそれらの組み合わせである。細胞は、自己細胞または同種異系細胞であり得る。

【0395】

TCR-T細胞療法

HBV特異的T細胞レセプターを発現するT細胞。TCR-T細胞は、ウイルス感染細胞の表面上に提示されるHBV由来ペプチドを標的にするように操作されている。

HBV表面抗原（HBsAg）特異的TCRを発現するT細胞。

LTCR-H2-1などのHBVの処置に向けられたTCR-T療法

【0396】

HBV併用療法

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、アデホビル（HEPSERA（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（VIREAD（登録商標））、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エンテカビル（BARACLUDE（登録商標））、テルビブジン（TYZEKA（登録商標））またはラミブジン（EPIVIR-HBV（登録商標））からなる群より選択される1、2、3または4つのさらなる治療薬と併用される。特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、アデホビル（HEPSERA（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（VIREAD（登録商標））、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エンテカビル（BARACLUDE（登録商標））、テルビブジン（TYZEKA（登録商標））またはラミブジン（EPIVIR-HBV（登録商標））からなる群より選択される第1のさらなる治療薬と併用される。1つの実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩を1つまたはそれを超える（例えば、1、2、3、4つ、1もしくは2つまたは1～3つまたは1～4つの）さらなる治療薬および薬学的に許容され得るキャリア、希釈剤または賦形剤と併用して含む薬学的組成物が、提供される。

【0397】

HBV DNAポリメラーゼ阻害剤の併用療法

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、HBV DNAポリメラーゼ阻害剤と併用される。別の特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、HBV DNAポリメラーゼ阻害剤、ならびに免疫調節物質、TLR調節因子、インターフェロナルファレセプターリガンド、ヒアルロニダーゼ阻害剤、組換えIL-7、HBsAg阻害剤、HBsAgの分泌またはアセンブリの阻害剤、HBcAgを標的にする化合物、シクロ

10

20

30

40

50

フィリン阻害剤、HBVワクチン、HBVウイルス侵入阻害剤、NTCP阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド標的化ウイルスmRNA、siRNA、miRNA遺伝子治療剤、エンドヌクレアーゼ調節因子、リボヌクレオチドレダクターゼの阻害剤、B型肝炎ウイルスE抗原阻害剤、組換えSRAタンパク質、srcキナーゼ阻害剤、HBx阻害剤、cccDNA阻害剤、sshRNAs、HBV抗体（B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的にするHBV抗体および二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質（例えば、DARTs（登録商標）、DUOBODIES（登録商標）、BITES（登録商標）、XmAbs（登録商標）、TandAbs（登録商標）、Fab誘導体またはTCR様抗体）を含む）、CCR2ケモカインアンタゴニスト、サイモシニアゴニスト、サイトカイン、核タンパク質調節因子（HBVコアタンパク質調節因子またはHBVキャプシドタンパク質調節因子）、レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激物質、RIG-I様レセプターの刺激物質、NOD2の刺激物質、NOD1の刺激物質、アルギナーゼ阻害剤、STINGアゴニスト、PI3K阻害剤、リンホトキシンベータレセプター活性化因子、ナチュラルキラー細胞レセプター2B4阻害剤、リンパ球活性化遺伝子3阻害剤、CD160阻害剤、細胞傷害性Tリンパ球関連タンパク質4（ip14）阻害剤、CD137阻害剤、キラー細胞レクチン様レセプターサブファミリーGメンバー1阻害剤、TIM-3阻害剤、B-およびT-リンパ球減弱因子阻害剤、CD305阻害剤、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、PEG-インターフェロンラムダ、組換えサイモシナルファ-1、BTK阻害剤、TIGITの調節因子、CD47の調節因子、SIRPアルファの調節因子、ICOSの調節因子、CD27の調節因子、CD70の調節因子、OX40の調節因子、エビジェネティック修飾因子、NKG2Dの調節因子、Tim-4の調節因子、B7-H4の調節因子、B7-H3の調節因子、NKG2Aの調節因子、GITRの調節因子、CD160の調節因子、HEVEMの調節因子、CD161の調節因子、Axlの調節因子、Merの調節因子、Tyroの調節因子、遺伝子修飾因子または編集因子（例えば、CRISPR（CRISPR Cas9を含む）、ジンクフィンガーヌクレアーゼまたは合成ヌクレアーゼ（TALENs））、IAPs阻害剤、SMAC模倣物、KDM5阻害剤、IDO阻害剤およびB型肝炎ウイルス複製阻害剤からなる群より選択される少なくとも1つのさらなる治療薬と併用される。

【0398】

別の特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、HBV DNAポリメラーゼ阻害剤；免疫調節物質、TLR調節因子、HBsAg阻害剤、HBsAgの分泌またはアセンブリの阻害剤、HBV治療用ワクチン、HBV抗体（B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的にするHBV抗体および二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質（例えば、DARTs（登録商標）、DUOBODIES（登録商標）、BITES（登録商標）、XmAbs（登録商標）、TandAbs（登録商標）、Fab誘導体またはTCR様抗体）を含む）、シクロフィリン阻害剤、レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激物質、RIG-I様レセプターの刺激物質、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、アルギナーゼ阻害剤、PI3K阻害剤、IDO阻害剤およびNOD2の刺激物質からなる群より選択される1または2つのさらなる治療薬、ならびにHBVウイルス侵入阻害剤、NTCP阻害剤、HBx阻害剤、cccDNA阻害剤、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的にするHBV抗体、siRNA、miRNA遺伝子治療剤、sshRNAs、KDM5阻害剤および核タンパク質調節因子（HBVコアタンパク質調節因子またはHBVキャプシドタンパク質調節因子）からなる群より選択される1または2つのさらなる治療薬と併用される。

【0399】

別の特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、HBV DNAポリメラーゼ阻害剤、ならびに免疫調節物質、TLR調節因子、HBsAg阻害剤、HBV治療用ワクチン、HBV抗体（B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的にするHBV抗体および二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質（例えば、DARTs（登録商標）、DUOBODIES（登録商標）、BITES（登録

10

20

30

40

50

商標)、XmAbs(登録商標)、TandAbs(登録商標)、Fab誘導体またはTCR様抗体を含む)、シクロフィリン阻害剤、レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激物質、RIG-I様レセプターの刺激物質、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、アルギナーゼ阻害剤、PI3K阻害剤、IDO阻害剤およびNOD2の刺激物質からなる群より選択される少なくとも第2のさらなる治療薬と併用される。

【0400】

別の特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、HBV DNAポリメラーゼ阻害剤、ならびにHBVウイルス侵入阻害剤、NTCP阻害剤、HBx阻害剤、cccDNA阻害剤、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的にするHBV抗体、siRNA、miRNA遺伝子治療剤、sshRNAs、KDM5阻害剤および核タンパク質調節因子(HBVコアタンパク質阻害剤またはHBVキャプシドタンパク質阻害剤)からなる群より選択される少なくとも第2のさらなる治療薬と併用される。

【0401】

HBV薬物併用療法

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、アデホビル(HEPSERA(登録商標))、テノホビルジソプロキシル fumarate塩(VIREAD(登録商標))、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミド fumarate塩、テノホビルアラフェナミド hemifumarate塩、エンテカビル(BARACLUDE(登録商標))、テルビグジン(TYZEKA(登録商標))またはラミグジン(EPIVIR-HBV(登録商標))からなる群より選択される第1のさらなる治療薬、ならびに免疫調節物質、TLR調節因子、インターフェロンアルファレセプターリガンド、ヒアルロニダーゼ阻害剤、組換えIL-7、HBsAg阻害剤、HBsAgの分泌またはアセンブリの阻害剤、HBcAgを標的にする化合物、シクロフィリン阻害剤、HBVワクチン、HBVウイルス侵入阻害剤、NTCP阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチド標的化ウイルスmRNA、siRNA、miRNA遺伝子治療剤、エンドヌクレアーゼ調節因子、リボヌクレオチドレダクターゼの阻害剤、B型肝炎ウイルスE抗原阻害剤、組換えSRAタンパク質、srcキナーゼ阻害剤、HBx阻害剤、cccDNA阻害剤、sshRNAs、HBV抗体(B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的にするHBV抗体および二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質(例えば、DARTs(登録商標)、DUOBODIES(登録商標)、BITES(登録商標)、XmAbs(登録商標)、TandAbs(登録商標)、Fab誘導体およびTCR様抗体を含む)、CCR2ケモカインアンタゴニスト、サイモシンアゴニスト、サイトカイン、核タンパク質調節因子(HBVコアタンパク質調節因子またはHBVキャプシドタンパク質調節因子)、レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激物質、RIG-I様レセプターの刺激物質、NOD2の刺激物質、NOD1の刺激物質、IDO阻害剤、組換えサイモシナルファー1、アルギナーゼ阻害剤、STINGアゴニスト、PI3K阻害剤、リンホトキシンベータレセプター活性化因子、ナチュラルキラー細胞レセプター2B4阻害剤、リンパ球活性化遺伝子3阻害剤、CD160阻害剤、ipi4阻害剤、CD137阻害剤、キラー細胞レクチン様レセプターサブファミリーGメンバー1阻害剤、TIM-3阻害剤、B-およびT-リンパ球減弱因子阻害剤、エピジェネティック修飾因子、CD305阻害剤、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、PEG-インターフェロンLambd、BTK阻害剤、TIGITの調節因子、CD47の調節因子、SIRPアルファの調節因子、ICOSの調節因子、CD27の調節因子、CD70の調節因子、OX40の調節因子、NKG2Dの調節因子、Tim-4の調節因子、B7-H4の調節因子、B7-H3の調節因子、NKG2Aの調節因子、GITRの調節因子、CD160の調節因子、HEVEMの調節因子、CD161の調節因子、Axlの調節因子、Merの調節因子、Tyroの調節因子、遺伝子修飾因子または編集因子(例えば、CRISPR(CRISPR Cas9を含む)、ジンクフィンガーヌクレアーゼまたは合成ヌクレアーゼ(TALENs))、IAPs阻害剤、SMAC模倣物、KDM5阻害剤およびB型

10

20

30

40

50

肝炎ウイルス複製阻害剤からなる群より選択される少なくとも第2のさらなる治療薬と併用される。

【0402】

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、アデホビル（HEPSERA（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（VIREAD（登録商標））、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エンテカビル（BARACLUDE（登録商標））、テルビブジン（TYZEKA（登録商標））またはラミブジン（EPIVIR-HBV（登録商標））からなる群より選択される第1のさらなる治療薬、ならびにペグインターフェロンアルファ-2b（PEG-INTRON（登録商標））、MULTIFERON（登録商標）、インターフェロンアルファ1b（HAPGEN（登録商標））、インターフェロンアルファ-2b（INTRON A（登録商標））、ペグ化インターフェロンアルファ-2a（PEGASYS（登録商標））、インターフェロンアルファ-n1（HUMOFERON（登録商標））、リバビリン、インターフェロンベータ-1a（AVONEX（登録商標））、Bioferon、Ingaron、Inmutag（Inferon）、Algeron、Roferon-A、Oligotide、Zutectra、Shaferon、インターフェロンアルファ-2b（AXXO）、Alfaferone、インターフェロンアルファ-2b（BioGeneric Pharma）、Feron、インターフェロン-アルファ2（CJ）、BEVAC、Laferonum、VIPEG、BLAU FERON-B、BLAU FERON-A、Intermax Alpha、Reald iron、Lanstion、Pegaferon、PDferon-B、インターフェロンアルファ-2b（IFN, Laboratorios Bioprofarma）、アルファインターフェロンa2b、Kalferon、Pegnano、Feron sure、Peg iHep、インターフェロンアルファ2b（Zydus-Cadila）、Optipeg A、Realfa 2B、Reliferon、インターフェロンアルファ-2b（Amega）、インターフェロンアルファ-2b（Virchow）、ペグインターフェロンアルファ-2b（Amega）、Reaferon-EC、Proqu iferon、Uniferon、Urifron、インターフェロンアルファ-2b（Changchun Institute of Biological Products）、Anterferon、Shanferon、MOR-22、インターロイキン-2（IL-2, Immunex）、組換えヒトインターロイキン-2（Shenzhen Neptunus）、Layfferon、Ka Shu Ning、Shang Sheng Lei Tai、INTEFEN、SINOGEN、Fukangtai、Alloferonおよびセルモロイキンからなる群より選択される少なくとも第2のさらなる治療薬と併用される。

【0403】

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、アデホビル（HEPSERA（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（VIREAD（登録商標））、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エンテカビル（BARACLUDE（登録商標））、テルビブジン（TYZEKA（登録商標））またはラミブジン（EPIVIR-HBV（登録商標））からなる群より選択される第1のさらなる治療薬、ならびに免疫調節物質、TLR調節因子、HBsAg阻害剤、HBsAgの分泌またはアセンブリの阻害剤、HBV治療用ワクチン、HBV抗体（B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的にするHBV抗体および二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質（例えば、DARTs（登録商標）、DUOBODIES（登録商標）、BITES（登録商標）、XmAbs（登録商標）、TandAbs（登録商標）、Fab誘導体またはTCR様抗体）を含む）、シクロフィリン阻害剤、レチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激物質、RIG-I様レセプターの刺激物質、アルギナ

10

20

30

40

50

ーゼ阻害剤、P I 3 K阻害剤、P D - 1阻害剤、P D - L 1阻害剤、I D O阻害剤およびN O D 2の刺激物質からなる群より選択される少なくとも第2のさらなる治療薬と併用される。

【0404】

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、アデホビル（H E P S E R A（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（V I R E A D（登録商標））、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エンテカビル（B A R A C L U D E（登録商標））、テルビブジン（T Y Z E K A（登録商標））またはラミブジン（E P I V I R - H B V（登録商標））からなる群より選択される第1のさらなる治療薬、ならびにHBVウイルス侵入阻害剤、NTCP阻害剤、HBx阻害剤、cccDNA阻害剤、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的にするHBV抗体、siRNA、miRNA遺伝子治療剤、sshRNAs、KDM5阻害剤および核タンパク質調節因子（HBVコアタンパク質調節因子またはHBVキャプシドタンパク質調節因子）からなる群より選択される少なくとも第2のさらなる治療薬と併用される。

10

【0405】

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、アデホビル（H E P S E R A（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（V I R E A D（登録商標））、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エンテカビル（B A R A C L U D E（登録商標））、テルビブジン（T Y Z E K A（登録商標））またはラミブジン（E P I V I R - H B V（登録商標））からなる群より選択される第1のさらなる治療薬；免疫調節物質、TLR調節因子、HBsAg阻害剤、HBsAgの分泌またはアセンブリの阻害剤、HBV治療用ワクチン、HBV抗体（B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的にするHBV抗体および二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質（例えば、DARTs（登録商標）、DUOBODIES（登録商標）、BITES（登録商標）、XmAbs（登録商標）、TandAbs（登録商標）、Fab誘導体またはTCR様抗体を含む）、シクロフィリン阻害剤、レンチノイン酸誘導性遺伝子1の刺激物質、RIG-I様レセプターの刺激物質、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、アルギナーゼ阻害剤、PI3K阻害剤、IDO阻害剤およびNOD2の刺激物質からなる群より選択される1、2または3つのさらなる治療薬；ならびにHBVウイルス侵入阻害剤、NTCP阻害剤、HBx阻害剤、cccDNA阻害剤、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的にするHBV抗体、siRNA、miRNA遺伝子治療剤、sshRNAs、KDM5阻害剤および核タンパク質調節因子（HBVコアタンパク質調節因子またはHBVキャプシドタンパク質調節因子）からなる群より選択される1または2つのさらなる治療薬と併用される。

20

30

【0406】

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、アデホビル（H E P S E R A（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（V I R E A D（登録商標））、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エンテカビル（B A R A C L U D E（登録商標））、テルビブジン（T Y Z E K A（登録商標））またはラミブジン（E P I V I R - H B V（登録商標））からなる群より選択される第1のさらなる治療薬；免疫調節物質、TLR調節因子、HBsAg阻害剤、HBsAgの分泌またはアセンブリの阻害剤、HBV治療用ワクチン、HBV抗体（B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的にするHBV抗体および二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質（例えば、DARTs（登録商標）、DUOBODIES（登録商標）、BITES（登録商標）、XmAbs（登録商標）、TandAbs（登録商標）、Fab誘導体またはTCR様抗体を含む）、シクロフィリン阻害剤、レンチノイ

40

50

ン酸誘導性遺伝子1の刺激物質、RIG-I様レセプターの刺激物質、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、アルギナーゼ阻害剤、PI3K阻害剤、IDO阻害剤およびNOD2の刺激物質からなる群より選択される1または2つのさらなる治療薬；ならびにHBVウイルス侵入阻害剤、NTCP阻害剤、HBx阻害剤、cccDNA阻害剤、B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的にするHBV抗体、siRNA、miRNA遺伝子治療剤、sshRNAs、KDM5阻害剤および核タンパク質調節因子（HBVコアタンパク質調節因子またはHBVキャプシドタンパク質調節因子）からなる群より選択される1または2つのさらなる治療薬と併用される。

【0407】

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、アデホビル（HEPSERA（登録商標））、テノホビルジソプロキシルフマル酸塩（VIREAD（登録商標））、テノホビルアラフェナミド、テノホビル、テノホビルジソプロキシル、テノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩、エンテカビル（BARACLUDE（登録商標））、テルビブジン（TYZEKA（登録商標））またはラミブジン（EPIVIR-HBV（登録商標））からなる群より選択される第1のさらなる治療薬；ならびに免疫調節物質、TLR7調節因子、TLR8調節因子、HBsAg阻害剤、HBsAgの分泌またはアセンブリの阻害剤、HBV治療用ワクチン、HBV抗体（B型肝炎ウイルスの表面抗原を標的にするHBV抗体および二重特異性抗体および「抗体様」治療用タンパク質（例えば、DARTs（登録商標）、DUOBODIES（登録商標）、BITES（登録商標）、XmAbs（登録商標）、TandAbs（登録商標）、Fab誘導体またはTCR様抗体を含む）、シクロフィリン阻害剤、レンチン酸誘導性遺伝子1の刺激物質、RIG-I様レセプターの刺激物質、PD-1阻害剤、PD-L1阻害剤、アルギナーゼ阻害剤、PI3K阻害剤、IDO阻害剤、NOD2の刺激物質、HBVウイルス侵入阻害剤、NTCP阻害剤、HBx阻害剤、cccDNA阻害剤、siRNA、miRNA遺伝子治療剤、sshRNAs、KDM5阻害剤および核タンパク質調節因子（HBVコアタンパク質調節因子またはHBVキャプシドタンパク質調節因子）からなる群より選択される1、2、3または4つのさらなる治療薬と併用される。

【0408】

特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容される塩は、米国公開番号2010/0143301（Gilead Sciences）、米国公開番号2011/0098248（Gilead Sciences）、米国公開番号2009/0047249（Gilead Sciences）、米国特許第8722054号（Gilead Sciences）、米国公開番号2014/0045849（Janssen）、米国公開番号2014/0073642（Janssen）、WO2014/056953（Janssen）、WO2014/076221（Janssen）、WO2014/128189（Janssen）、米国公開番号2014/0350031（Janssen）、WO2014/023813（Janssen）、米国公開番号2008/0234251（Array Biopharma）、米国公開番号2008/0306050（Array Biopharma）、米国公開番号2010/0029585（Ventirx Pharma）、米国公開番号2011/0092485（Ventirx Pharma）、US2011/0118235（Ventirx Pharma）、米国公開番号2012/0082658（Ventirx Pharma）、米国公開番号2012/0219615（Ventirx Pharma）、米国公開番号2014/0066432（Ventirx Pharma）、米国公開番号2014/0088085（Ventirx Pharma）、米国公開番号2014/0275167（Novira Therapeutics）、米国公開番号2013/0251673（Novira Therapeutics）、米国特許第8513184号（Gilead Sciences）、米国公開番号2014/0030221（Gilead Sciences）、米国公開番号2013/0344030（G

10

20

30

40

50

ilead Sciences)、米国公開番号2013/0344029 (Gilead Sciences)、US20140275167 (Novira Therapeutics)、US20130251673 (Novira Therapeutics)、米国公開番号2014/0343032 (Roche)、WO2014037480 (Roche)、米国公開番号2013/0267517 (Roche)、WO2014131847 (Janssen)、WO2014033176 (Janssen)、WO2014033170 (Janssen)、WO2014033167 (Janssen)、WO2015/059212 (Janssen)、WO2015118057 (Janssen)、WO2015011281 (Janssen)、WO2014184365 (Janssen)、WO2014184350 (Janssen)、WO2014161888 (Janssen)、WO2013096744 (Novira)、US20150225355 (Novira)、US20140178337 (Novira)、US20150315159 (Novira)、US20150197533 (Novira)、US20150274652 (Novira)、US20150259324、(Novira)、US20150132258 (Novira)、US9181288 (Novira)、WO2014184350 (Janssen)、WO2013144129 (Roche)、US20100015178 (Incyte)、US2016137652 (Flexus Biosciences, Inc.)、WO2014073738 (Flexus Biosciences, Inc.)、WO2015188085 (Flexus Biosciences, Inc.)、米国公開番号2014/0330015 (Ono Pharmaceutical)、米国公開番号2013/0079327 (Ono Pharmaceutical)、米国公開番号2013/0217880 (Ono Pharmaceutical)、WO2016057924 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140275092 (Genentech/Constellation Pharmaceuticals)、US20140371195 (Epitherapeutics) およびUS20140371214 (Epitherapeutics)、US20160102096 (Epitherapeutics)、US20140194469 (Quanticel)、US20140171432、US20140213591 (Quanticel)、US20160039808 (Quanticel)、US20140275084 (Quanticel)、WO2014164708 (Quanticel)、US9186337B2 (Oryzon Genomics) に開示されているものなどの化合物およびHBVを処置するための他の薬物ならびにそれらの組み合わせと併用される。

【0409】

ある特定の実施形態において、本明細書中に開示されるような化合物（例えば、式Iの任意の化合物）は、任意の投与量の式（I）の化合物（例えば、10mg～1000mgの化合物）で、1つまたはそれを超える（例えば、1、2、3、4つ、1もしくは2つ、1～3つまたは1～4つの）さらなる治療薬と併用され得る。

【0410】

ある特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、5～30mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩またはテノホビルアラフェナミドと併用される。ある特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、5～10；5～15；5～20；5～25；25～30；20～30；15～30；または10～30mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩またはテノホビルアラフェナミドと併用される。ある特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、10mgのテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩またはテノホビルアラフェナミドと併用される。ある特定の実施形態において、本明細書中に開示さ

10

20

30

40

50

れる化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、25 mg のテノホビルアラフェナミドフマル酸塩、テノホビルアラフェナミドヘミフマル酸塩またはテノホビルアラフェナミドと併用される。本明細書中に開示されるような化合物（例えば、式Ⅰの化合物）は、投与量の各組み合わせが明確かつ個別に列挙されている場合と同じように、任意の投与量の化合物（例えば、50 mg ～ 500 mg の化合物）で、本明細書中に提供される作用物質と併用され得る。

【0411】

ある特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、100 ～ 400 mg のテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩またはテノホビルジソプロキシルと併用される。ある特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、100 mg ～ 150 mg ; 100 mg ～ 200 mg ; 100 mg ～ 250 mg ; 100 mg ～ 300 mg ; 100 mg ～ 350 mg ; 150 mg ～ 200 mg ; 150 mg ～ 250 mg ; 150 mg ～ 300 mg ; 150 mg ～ 350 mg ; 150 mg ～ 400 mg ; 200 mg ～ 250 mg ; 200 mg ～ 300 mg ; 200 mg ～ 350 mg ; 200 mg ～ 400 mg ; 250 mg ～ 350 mg ; 250 mg ～ 400 mg ; 350 mg ～ 400 mg または 300 mg ～ 400 mg のテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩またはテノホビルジソプロキシルと併用される。ある特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、300 mg のテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩またはテノホビルジソプロキシルと併用される。ある特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、250 mg のテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩またはテノホビルジソプロキシルと併用される。ある特定の実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩は、150 mg のテノホビルジソプロキシルフマル酸塩、テノホビルジソプロキシルヘミフマル酸塩またはテノホビルジソプロキシルと併用される。本明細書中に開示されるような化合物（例えば、式Ⅰの化合物）は、投与量の各組み合わせが明確かつ個別に列挙されている場合と同じように、任意の投与量の化合物（例えば、50 mg ～ 500 mg の化合物）で、本明細書中に提供される作用物質と併用され得る。

【0412】

1つの実施形態において、本明細書中に開示される化合物またはその薬学的に許容され得る塩を、1つまたはそれを超える（例えば、1、2、3、4つ、1もしくは2つまたは1～3つまたは1～4つの）さらなる治療薬と組み合わせて含むキットが提供される。

【0413】

本明細書において参照されるすべての米国特許、米国特許出願公報、米国特許出願、外国特許、外国特許出願および非特許刊行物は、本記載と矛盾しない程度にそれらの全体が参照により本明細書中に援用される。

【0414】

本開示に提供されるいずれの薬学的組成物も、各組成物および全組成物が、キットでの使用のために明確かつ個別に列挙されている場合と同じように、キットにおいて使用され得る。

製造品

【0415】

式（Ⅰ）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および少なくとも1つの薬学的に許容され得るキャリアが含まれている容器を含む製造品が提供される。その製造品は、本開示に提供される薬学的組成物を含んでいる、ボトル、バイアル、アンプル、一度使用するだけの使い捨てアプリケーションなどであり得る。その容器は、種々の材料（例えば、ガラスまたはプラスチック）から形成され得、1つの態様において、がんまたは炎症症状の処置において使用するための指示を示すラベルをその容器上に含むか、またはその容器

と関連した状態で含む。

【0416】

活性成分は、合理的な化学的および物理的安定性を提供することができる任意の材料（例えば、アルミニウム箔のバッグ）の中に包装され得ることが理解されるべきである。

【0417】

式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩および少なくとも1つの薬学的に許容され得るキャリアを含む薬学的組成物の単位剤形も提供される。

【0418】

本開示に提供されるいずれの薬学的組成物も、各組成物および全組成物が、製造品での使用のために明確かつ個別に列挙されている場合と同じように、製造品において使用され得る。

10

【0419】

式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体；PD-1、PD-L1 活性またはPD-1 / PD-L1 相互作用によって媒介される疾患または症状の処置において化合物を使用するためのラベルおよび／または指示書を含むキットも提供される。

【0420】

式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、プロドラッグもしくは溶媒和物；および容器を含む製造品も提供される。1つの実施形態において、その容器は、バイアル、ジャー、アンプル、充填済みシリンジまたは静注バッグであり得る。

20

【0421】

本開示の化合物（単数または複数）、すなわち、式（I）の化合物、または式（I）の化合物とさらなる作用物質との組み合わせの製剤化は、前記化合物またはその塩を1つまたはそれを超える無毒性の薬学的に許容され得るビヒクル、キャリアおよび／または希釈剤および／またはアジュバント（本明細書中で賦形剤またはキャリア材料と総称される）と混ぜることによって達成され得る。本開示の化合物は、任意の好適な経路によって、好ましくは、そのような経路に適合した薬学的組成物の形態で、かつ治療的に有効な用量で、投与され得る。本開示の化合物または化合物の組み合わせ物は、従来の薬学的賦形剤を含む投与製剤として、経口的、経粘膜的、非経口的（血管内、静脈内、腹腔内、皮下、筋肉内および鼻腔内を含む）に送達され得る。

30

【0422】

1つの実施形態において、式（I）の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、がんの処置に有用なさらなる作用物質との組み合わせが、錠剤、カプセル剤または予め混合されたIV液剤として、固定用量または併用量の製剤として製剤化され得る。別の実施形態において、その固定用量の組み合わせは、好ましくは、式（I）の化合物およびさらなる抗がん剤を含む。他の固定用量の製剤としては、予め混合された液剤、懸濁液、エリキシル剤、エアロゾル化スプレーまたはパッチとしての提供が挙げられ得る。本明細書中で使用されるとき、固定用量または併用量の製剤は、化合物（I）の活性成分と少なくとも1つのさらなる作用物質との同時投与と同義である。

【0423】

合成

本開示の化合物は、本明細書中に開示される方法、ならびに本明細書中の開示および当該分野で周知の方法を考慮すれば明らかになるその慣用的な変法を用いて調製され得る。従来のおよび周知の合成方法は、本明細書中の教示に加えて用いられ得る。式（I）の代表的な化合物またはその薬学的に許容され得る塩、例えば、1つもしくはそれを超える式（I）または他の式によって説明される構造を有する化合物あるいは本明細書中に開示される化合物の合成は、以下の実施例に記載されているように達成され得る。試薬は、入手可能である場合、例えば、Sigma Aldrichまたは他の化学薬品の供給業者から商業的に購入され得る。

40

【0424】

50

一般的な合成法

本開示に係る化合物の代表的な実施形態は、下記に記載される一般的反応スキームおよび／または実施例を用いて合成され得る。本明細書中の記載を考慮すれば、一般スキームが出発物質を同様の構造を有する他の材料で置換することによって変更され得、それにより、それに応じて異なる生成物がもたらされ得ることは明らかであろう。合成の説明に続いて、対応する生成物を提供するために出発物質がどのように異なり得るかの数多くの例が提供される。出発物質は、通常、商業的供給源から入手されるか、または本開示の実施形態である化合物を合成するための公開された方法を用いて合成され、合成される化合物の構造の確認によって、各置換基の同一性が提供される。一般に、本明細書中の実施例を考慮すれば、最終生成物の同一性は、単純な確認プロセスによって、必要な出発物質の同一性を明らかにするだろう。本明細書中の反応スキームにおいて使用される基の表示（例えば、 R^1 、 R^a 、 R^b ）は、単なる例証目的であり、別段特定されない限り、式（I）の化合物またはその態様もしくはフラグメントを説明するために他の箇所で使用される表示と名称または機能は必ずしも合致しない。

【0425】

合成反応のパラメータ

本開示の化合物は、例えば、以下の一般的な方法および手順を用いて、容易に入手可能な出発物質から調製され得る。代表的なまたは好ましいプロセス条件（すなわち、反応温度、時間、反応物質のモル比、溶媒、圧力など）が与えられる場合、別段述べられない限り、他のプロセス条件も使用できることが認識されるだろう。最適な反応条件は、使用される特定の反応物質または溶媒によって異なり得るが、そのような条件は、慣用的な最適化手順によって当業者によって決定され得る。

【0426】

さらに、当業者には明らかであるように、ある特定の官能基が望まれない反応を起こさないようにするために従来の保護基が必要である場合がある。様々な官能基に適した保護基、ならびに特定の官能基の保護および脱保護に適した条件は、当該分野で周知である。例えば、数多くの保護基が、T. W. Greene and G. M. Wuts (1999) *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 第3版, Wiley, New York およびそれに引用されている参考文献に記載されている。

【0427】

さらに、本開示の化合物は、1つまたはそれを超えるキラル中心を含み得る。したがって、所望であれば、そのような化合物が、純粋な立体異性体、すなわち、個々のエナンチオマーもしくはジアステレオマーまたは立体異性体濃縮混合物として、調製または単離され得る。そのような立体異性体（および濃縮混合物）のすべてが、別段示されない限り、本開示の範囲内に含まれる。純粋な立体異性体（または濃縮混合物）は、例えば、当該分野で周知の光学活性な出発物質または立体選択的な試薬を用いて調製され得る。あるいは、そのような化合物のラセミ混合物は、例えば、キラルカラムクロマトグラフィー、キラル分割剤などを用いて分離され得る。

【0428】

以下の反応の出発物質は、広く知られている化合物であるか、または公知の手順もしくはその明らかな変法によって調製され得る。例えば、出発物質の多くが、Aldrich Chemical Co. (Milwaukee, Wisconsin, USA) などの商業的供給業者から入手可能である。その他のものは、標準的な参照テキスト（例えば、Fieser and Fieser's *Reagents for Organic Synthesis*, 第1-15巻 (John Wiley, and Sons, 1991)、Rodd's *Chemistry of Carbon Compounds*, 第1-5巻および補遺 (Elsevier Science Publishers, 1989) *organic Reactions*, 第1-40巻 (John Wiley, and Sons, 1991)、March's *Advanced Organi*

c Chemistry, (John Wiley, and Sons, 第5版, 2001) ならびに Larock's Comprehensive Organic Transformations (VCH Publishers Inc., 1989) に記載されている手順またはその明らかな変法によって調製され得る。

【0429】

用語「溶媒」、「不活性な有機溶媒」または「不活性な溶媒」とは、それらとともに記載されている反応の条件下において不活性な溶媒（例えば、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、テトラヒドロフラン（「THF」）、ジメチルホルムアミド（「DMF」）、クロロホルム、塩化メチレン（またはジクロロメタン）、ジエチルエーテル、メタノール、ピリジンなどを含む）のことを指す。それとは反対のことが明記されない限り、本開示の反応において使用される溶媒は、不活性な有機溶媒であり、それらの反応は、不活性ガス下、好ましくは、窒素下で行われる。

【0430】

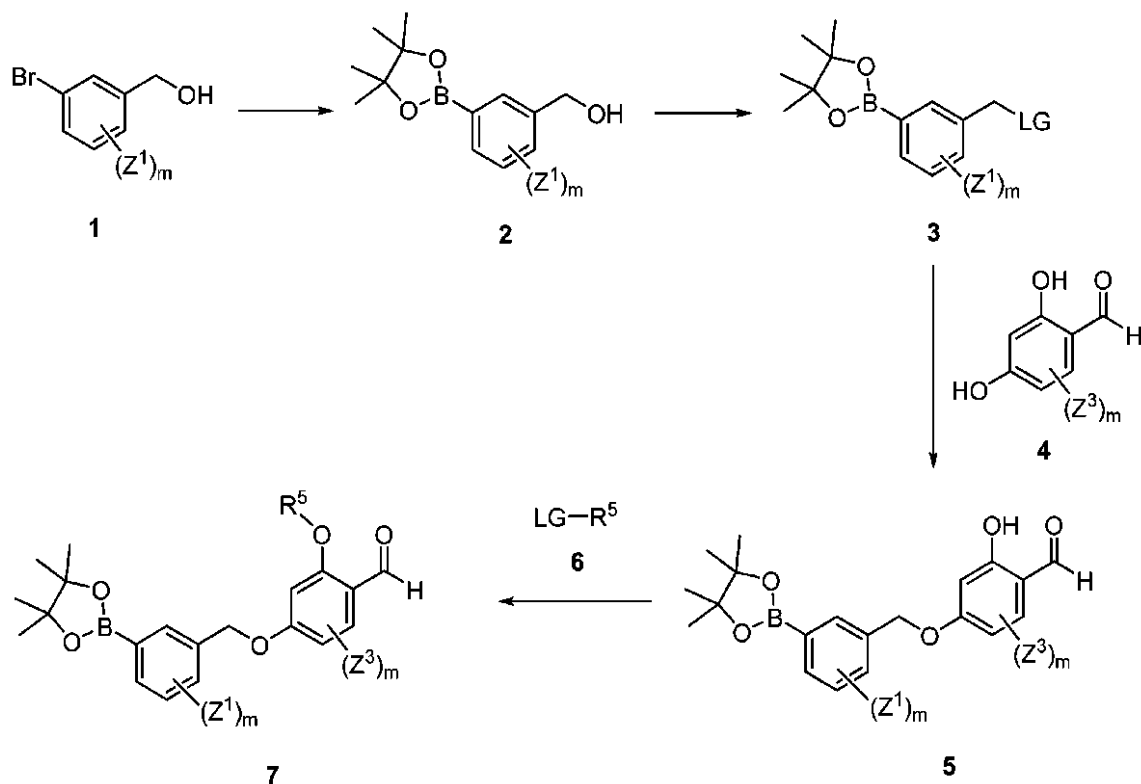
用語「q. s.」は、述べられている機能を達成するのに十分な量、例えば、溶液を所望の体積（すなわち、100%）にするのに十分な量を加えることを意味する。

【0431】

本明細書中に開示されるような化合物は、下記に提供される一般スキームに従って調製され得る。スキーム1は、基本単位（building block）7の一般的な合成法を示している。

スキーム1

【化155】



【0432】

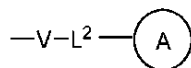
適切に置換された3-ブロモベンジルアルコール（1）を、標準的な条件（4, 4', 4'', 4''', 5, 5', 5'', 5'''-オクタメチル-2, 2'-ビ（1, 3, 2-ジオキサボロラン）、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）などの好適なパラジウム触媒および酢酸カリウムなどの塩基を加熱下の1, 4-ジオキサンなどの好適な溶媒中で使用してボロン酸エステル（2）に変換する。そのアルコールを脱離基（例えば、メシレート、塩化物、臭化物またはヨウ化物）（3）に変換し

、それを使用し、炭酸水素ナトリウムなどのマイルドな塩基を使用して、ジヒドロキシベンズアルデヒド（４）を選択的にアルキル化する。第２のヒドロキシル基を適切なアルキル化剤（６）でアルキル化することにより、基本単位（７）が得られる。

【０４３３】

以下のスキームにおいて使用されるとき、 Z^1 は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルであり、ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基の各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 OR^a 、ハロおよびシアノから独立して選択される１～４つの基で必要に応じて置換され； Z^3 は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり、ここで、そのアルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される１～４つの基で必要に応じて置換され；そのヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されて N -オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく； m は、０、１、２、３または４であり； R^5 は、本明細書中で定義されるような、 Q 上の任意の適切な置換基（例えば、

【化１５６】



または R^a)であり得；残りの変数は、本明細書中で定義されるとおりである。

【０４３４】

スキーム２は、スキーム１におけるものと同様の化学反応を使用した基本単位（１１）の一般的な合成法を示している。

スキーム２

10

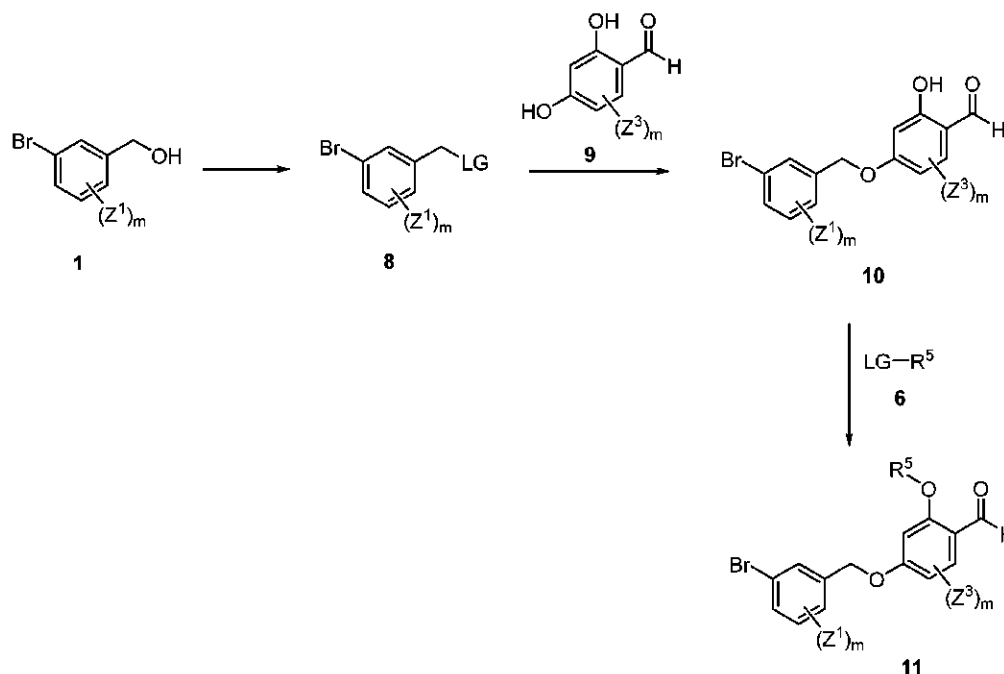
20

30

40

50

【化 1 5 7】



【0 4 3 5】

基本単位 (7) と (11) とをパラジウム触媒反応においてカップリングすることにより、ジアルデヒド (12) を形成することができる (スキーム 3)。例えば、ボロン酸エステル (7) を、Pd (PPh₃)₄ などのパラジウム触媒を用いてカップリングパートナー (11) とカップリングすることにより、(14) が得られる。ビアリールの形成を可能にし、代替のカップリングパートナーおよび試薬を使用するパラジウム媒介性のクロスカップリング反応としては、例えば、Negishi、Kumada および Stillé 反応が挙げられる。ジアルデヒド (12) を、適切なアミンの存在下における還元的アミノ化条件に曝すことにより、標的化合物 (14) が得られる。この反応に使用され得る還元剤としては、種々の溶媒および溶媒混合物 (N, N-ジメチルホルムアミド、メタノール、エタノールおよびジメチルスルホキシドを含むがこれらに限定されない) 中の酢酸などの酸の存在下または非存在下における、シアノ水素化ホウ素ナトリウム、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、ボラン-ピコリン複合体が挙げられるが、これらに限定されない。

スキーム 3

10

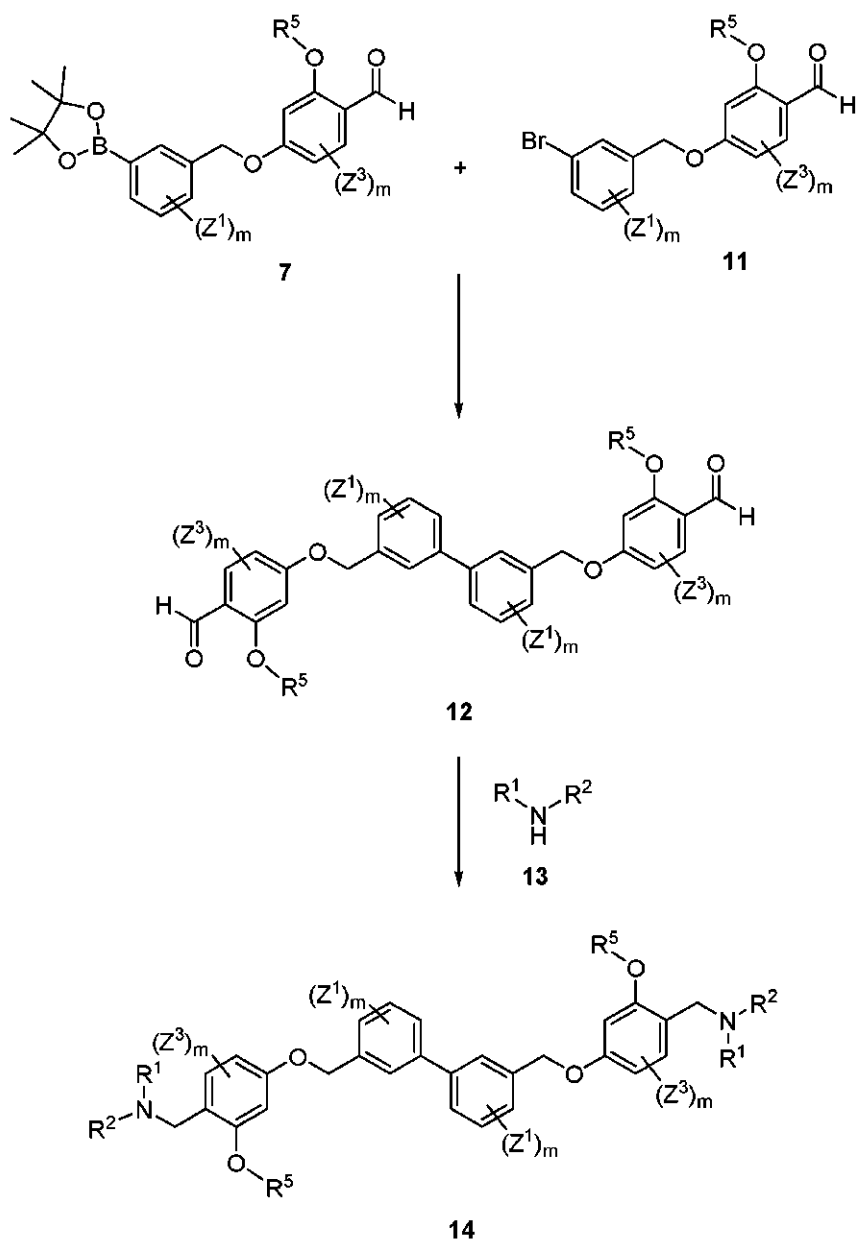
20

30

40

50

【化 1 5 8】



【 0 4 3 6】

あるいは、本明細書中に開示される化合物は、上に記載されたものと同様の化学反応を用いて、スキーム 4 に示されるように作製され得る。

スキーム 4

10

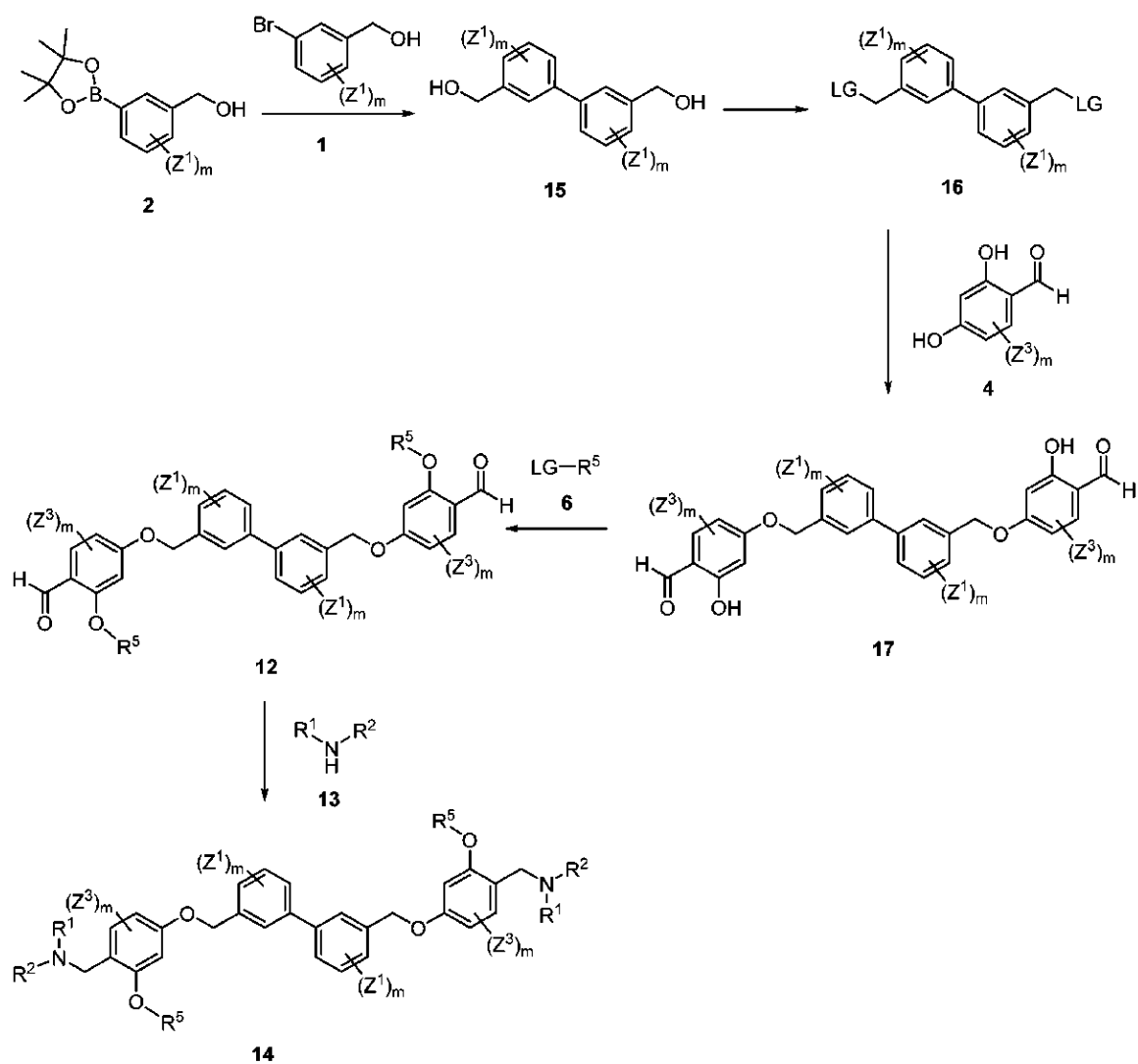
20

30

40

50

【化 1 5 9】



【 0 4 3 7】

あるいは、すでに適切に置換されたフェノール（27）をジアルキル化反応において使用することができる（スキーム5）。

スキーム5

10

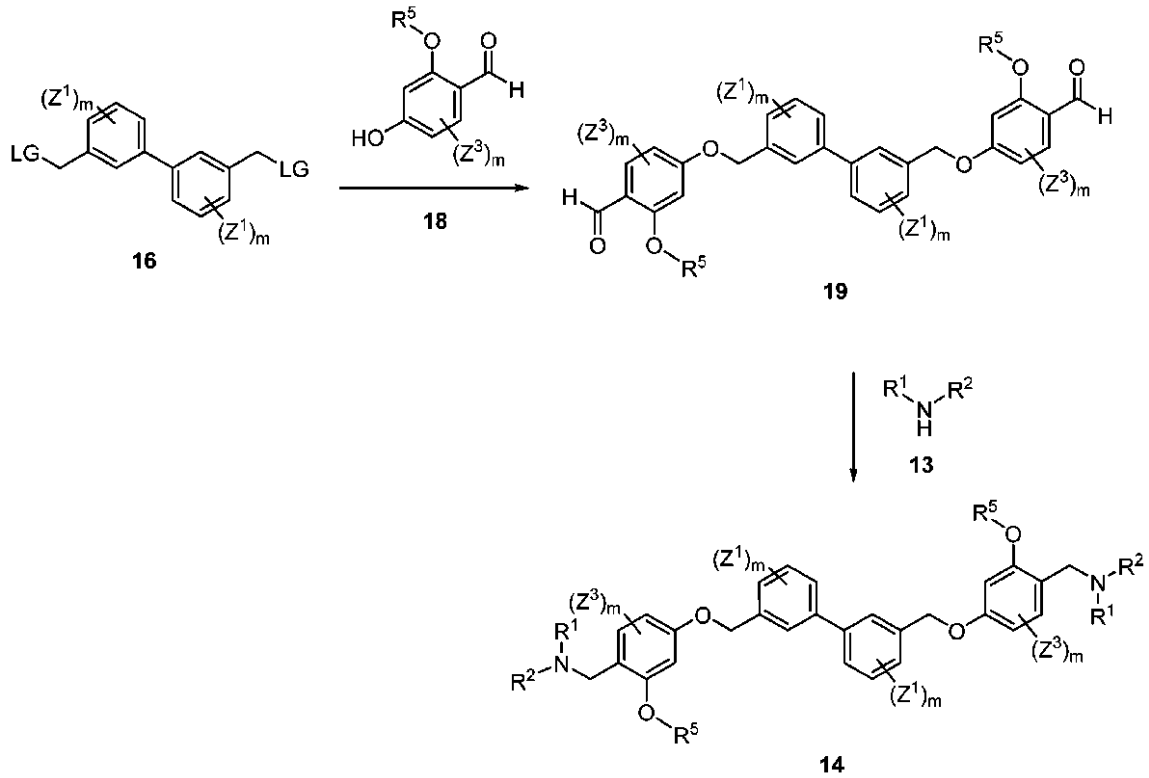
20

30

40

50

【化 1 6 0】



【0 4 3 8】

スキーム 6 は、ピリジン含有化合物の一般的な合成法を示している。ビスーベンジル型アルコールを、加熱下の水素化ナトリウムなどの強塩基を使用するか、あるいは遷移金属によって触媒されるカップリング条件（文献に記載されているような条件、例えば、銅系触媒を使用する Ullmann エーテル合成、および炭酸セシウムなどの塩基の存在下において $Pd(dba)_2$ などのパラジウム触媒、 $XPhos$ などの好適な配位子を使用する Buchwald-Hartwig 反応）を使用して、適切に置換された 2-クロロピリジン（20）にカップリングすることにより、（21）を得ることができる。所望であれば、N-ハロスクシンイミド、Palau' Chlor、臭素などを使用する求電子芳香族置換によって、ハロゲン（ $X = Cl, Br, I$ ）を導入することにより、（22）を得ることができる。保護基の除去後、ヒドロキシピリジン（23）を好適なアルキル化剤（6）でアルキル化することにより、ジアルデヒド（24）が得られる。次いで、そのジアルデヒド（24）を、還元的アミノ化条件下において、適切なアミン（13）を用いて標的化合物（25）に変換する。

スキーム 6

10

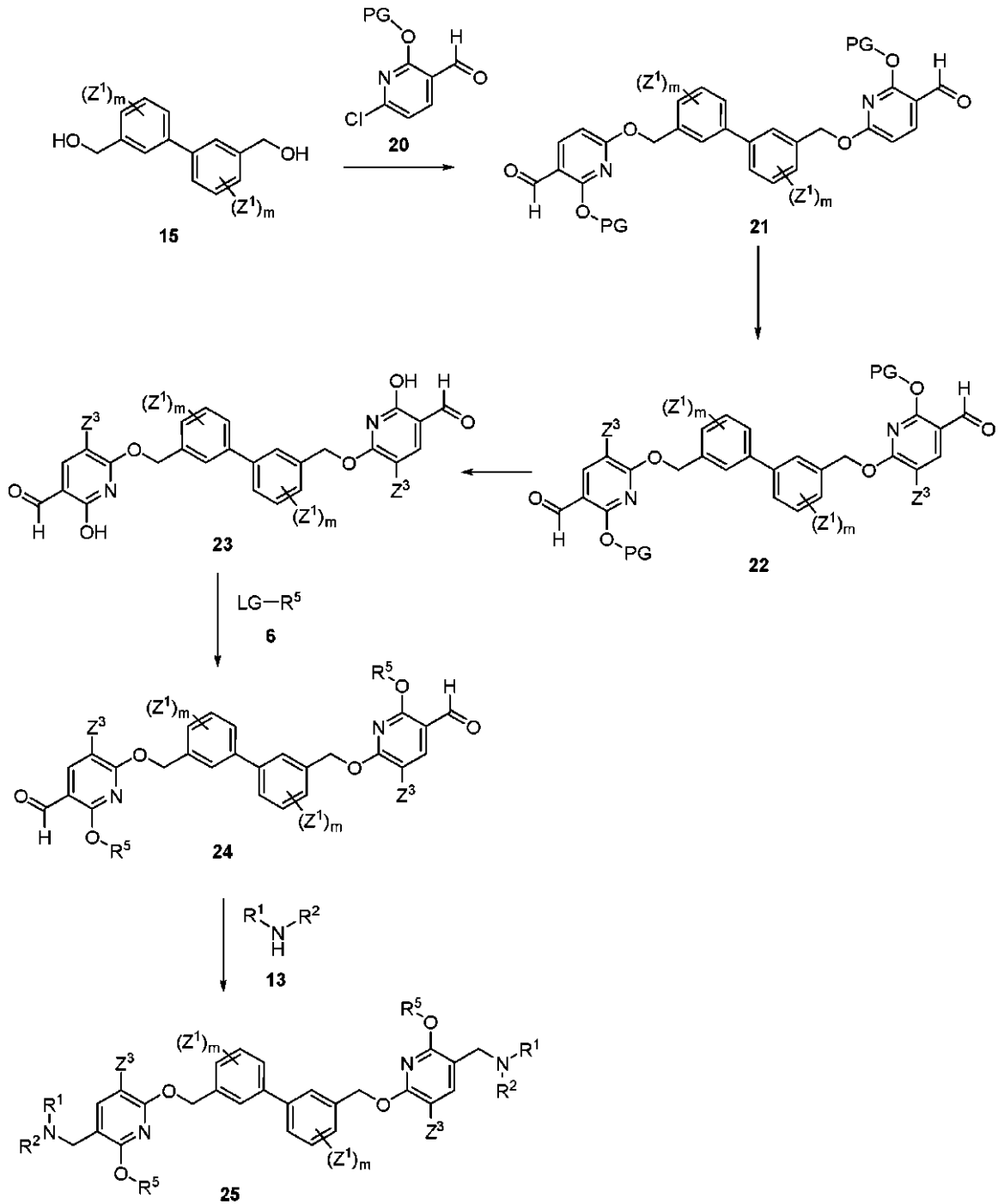
20

30

40

50

【化 1 6 1】



【0 4 3 9】

あるいは（スキーム 7）、置換 2-クロロピリジン（26）を、加熱下の強塩基（例えば、水素化ナトリウム）を用いて置換 3-ブロモベンジルアルコール（1）とカップリングした後、ポリル化およびビアリアル形成を行うことにより、ジアルデヒド（24）を得ることができる。スキーム 6 に記載されているように、標的化合物（25）に到達することができる。

スキーム 7

10

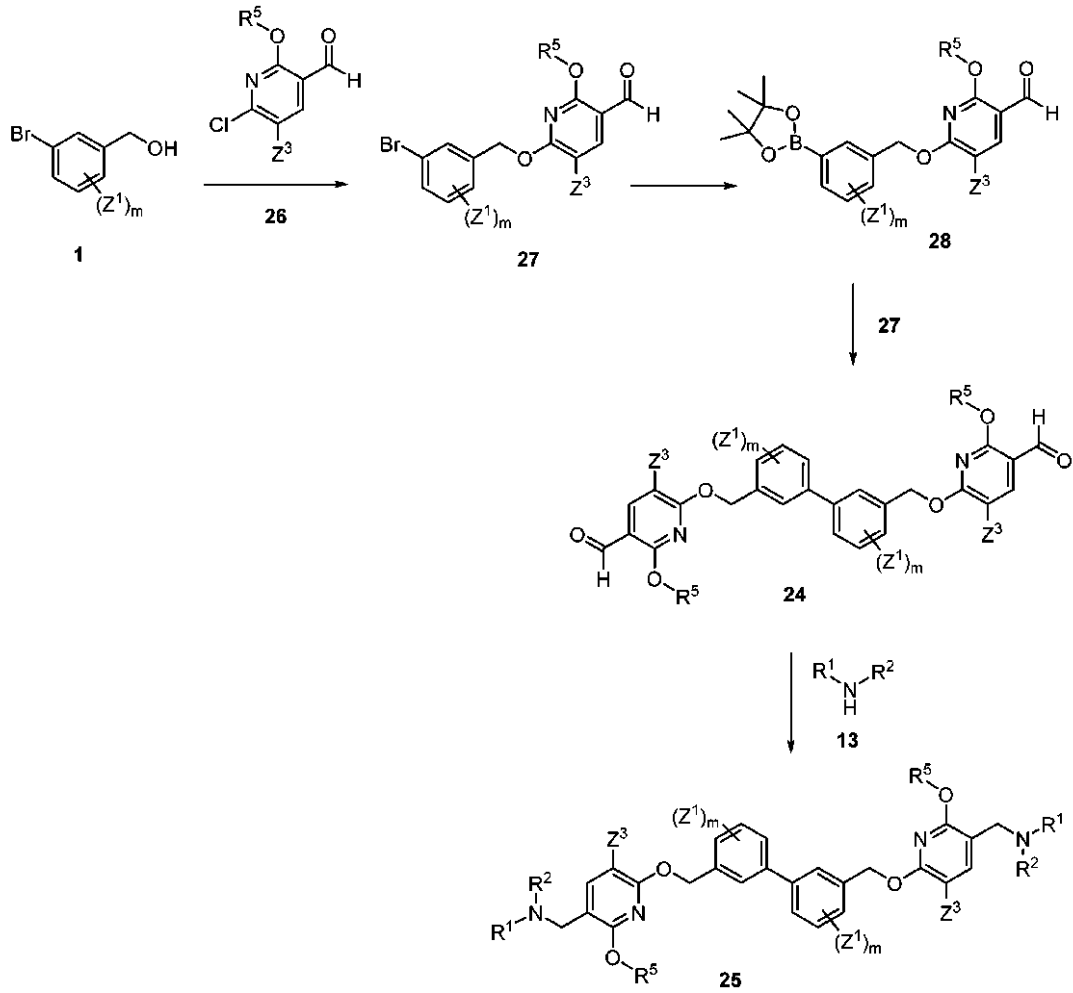
20

30

40

50

【化 1 6 2】

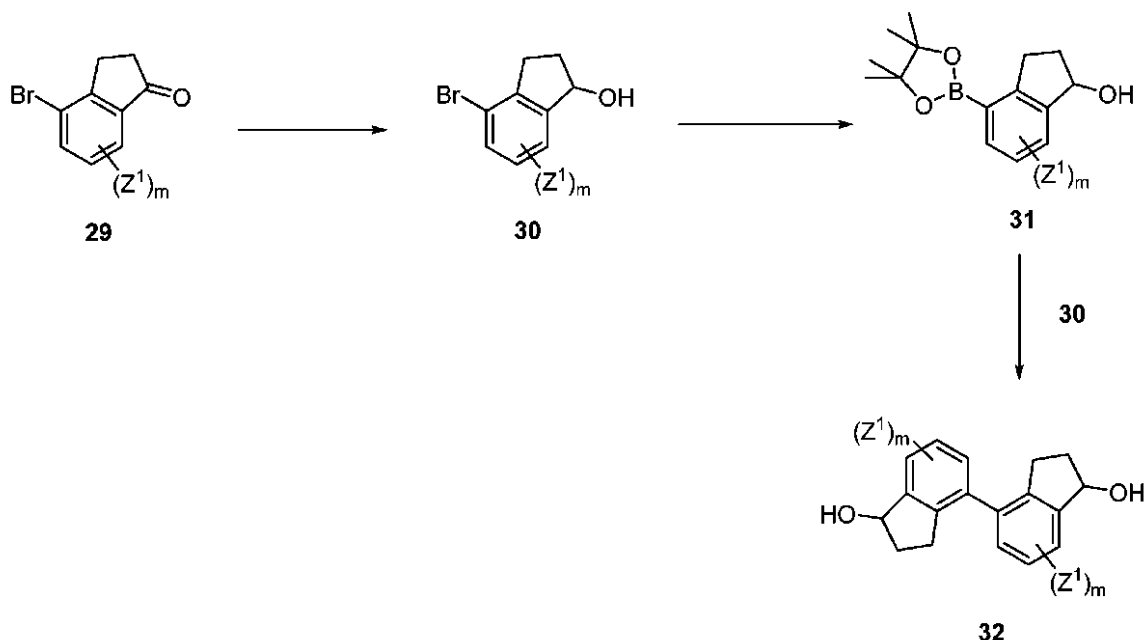


【0 4 4 0】

ビス-インダノールの一般的な合成法をスキーム 8 に示す。適切に置換されたプロモインダノン (29) を、多くの利用可能な還元条件 (水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウムなど) のうちの 1 つを用いてインダノール (30) に還元する。鏡像異性的に濃縮された (30) が望まれる場合、不斉還元条件、例えば、Corey の CBS 還元も利用可能である。ボリル化の後、遷移金属によって触媒されるビアリールカップリングによって、ビス-インダノール (32) が得られ、それをさらに、スキーム 4、5 および 6 に示されているように、標的化合物に合成することができる。

スキーム 8

【化 1 6 3】

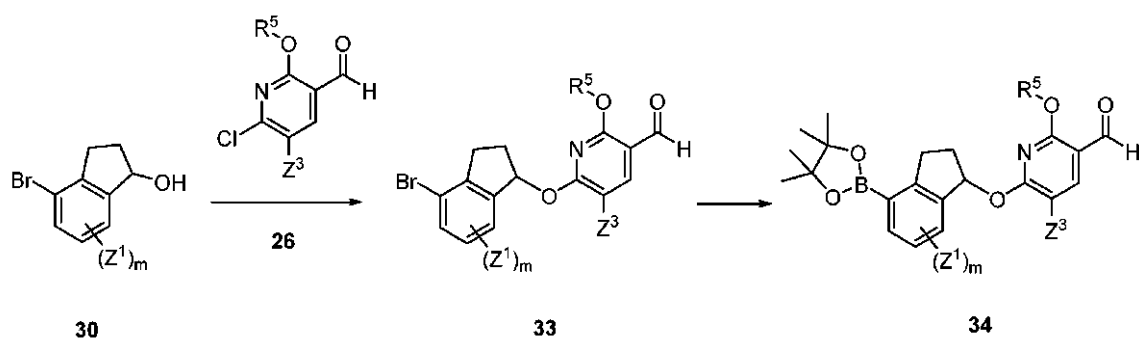


【0 4 4 1】

ブロモインダノール（30）を、加熱下の水素化ナトリウムなどの強塩基を使用するか、あるいは遷移金属によって触媒されるカップリング条件（文献に記載されているような条件、例えば、銅系触媒を使用するUllmannエーテル合成、および炭酸セシウムなどの塩基の存在下においてPd(dba)₃などのパラジウム触媒、XPhosなどの配位子を使用するBuchwald-Hartwig反応）を使用して、置換2-クロロピリジン（26）にカップリングし、必要に応じてその後、ボリル化を行うことにより、基本単位（33）および（34）を得ることができる（スキーム9）。

スキーム 9

【化 1 6 4】



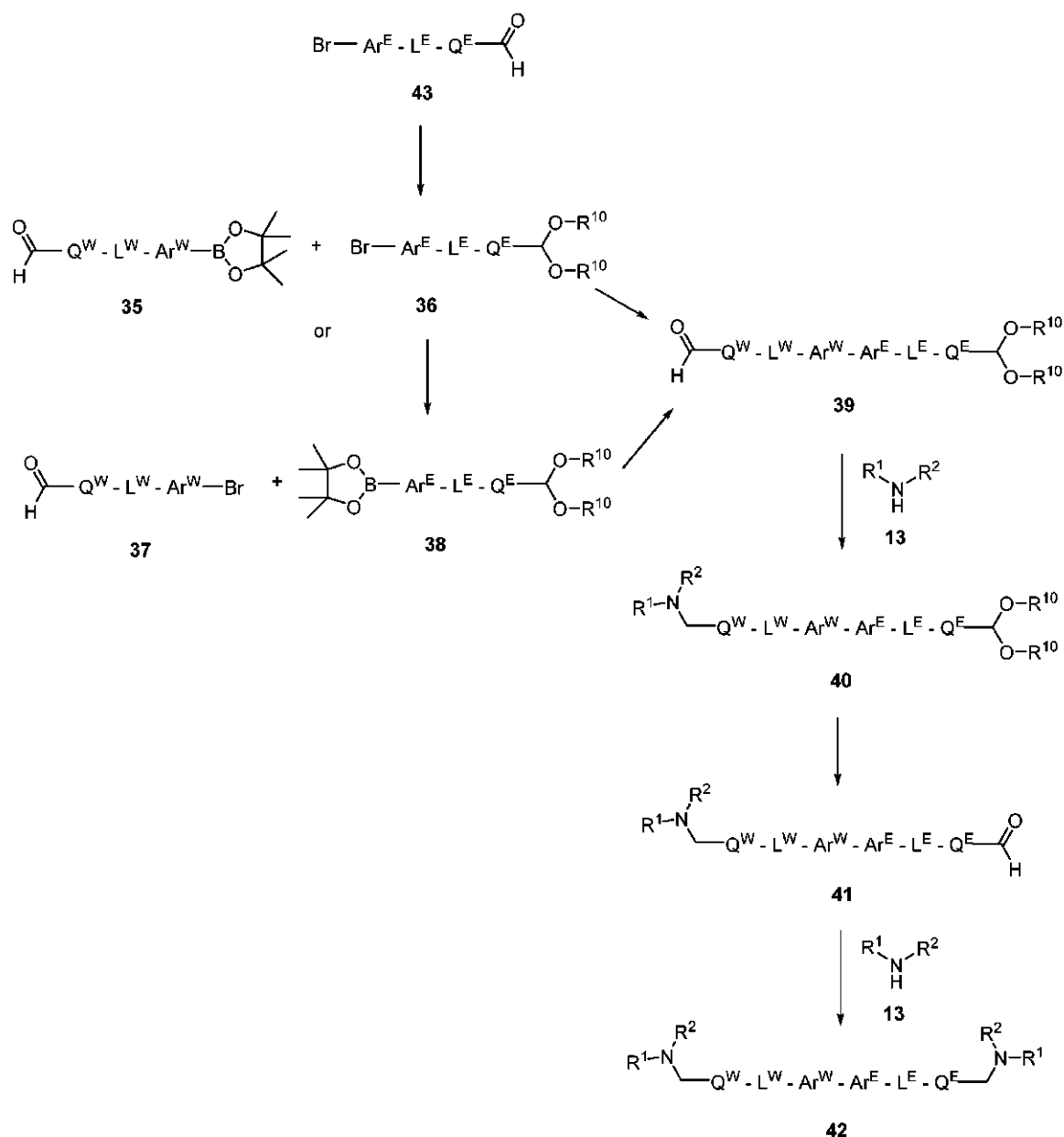
【0 4 4 2】

非対称化合物の一般的な合成法をスキーム10に示す（ R^{10} はアルキルである）。基本単位（35）と（36）ならびに（37）と（38）とを、パラジウム触媒反応においてカップリングすることにより、（39）を得ることができる。ボロン酸エステル（35または38）を、Pd(PPh₃)₄などのパラジウム触媒を用いてそれぞれのカップリングパートナー（36または37）とカップリングすることにより、（39）が得られる。Ar^E-Ar^W結合の形成を可能にし、代替のカップリングパートナーおよび試薬を使用するパラジウム媒介性のクロスカップリング反応としては、例えば、Negishi、KumadaおよびStille反応が挙げられる。アルデヒドからの標準的なアセタール形成によって（43）から（36）を得ることができ、それを、標準的なボリル化条件を用いてボロネート（38）に変換することができる。還元的アミノ化条件下で（39）

を好適なアミン（１３）で処理することにより、（４０）が得られる。酸性条件下でのアセタールの脱保護の後、異なるアミンを用いた第２の還元的アミノ化によって、非対称化合物（４２）が得られる。

スキーム１０

【化１６５】



【０４４３】

L^Eが結合であり、Q^Eがフェニルである化合物の一般的な合成法をスキーム１１に示す。ボロン酸エステル（３５）と置換１，３－ジブロモベンゼン（４３）とをパラジウム触媒反応においてカップリングすることにより、アリールブロミド（４４）を得ることができる。ボロネート（４５）との、パラジウムによって触媒される第２のカップリング反応によって、（４６）が得られ、それが、アミン（１３）による還元的アミノ化を経ることにより、（４７）を得ることができる。酸性条件下での（４７）のアセタール加水分解によって、アルデヒド（４８）が得られ、それが、異なるアミン（１３）による別の還元的アミノ化を経ることにより、（５０）を得ることができる。アセタール（４６）の酸性加水分解によって、ジアルデヒド（４９）が得られ、それを、適切なアミンによる還元的アミノ化に供することにより、（５１）が得られる。

スキーム１１

10

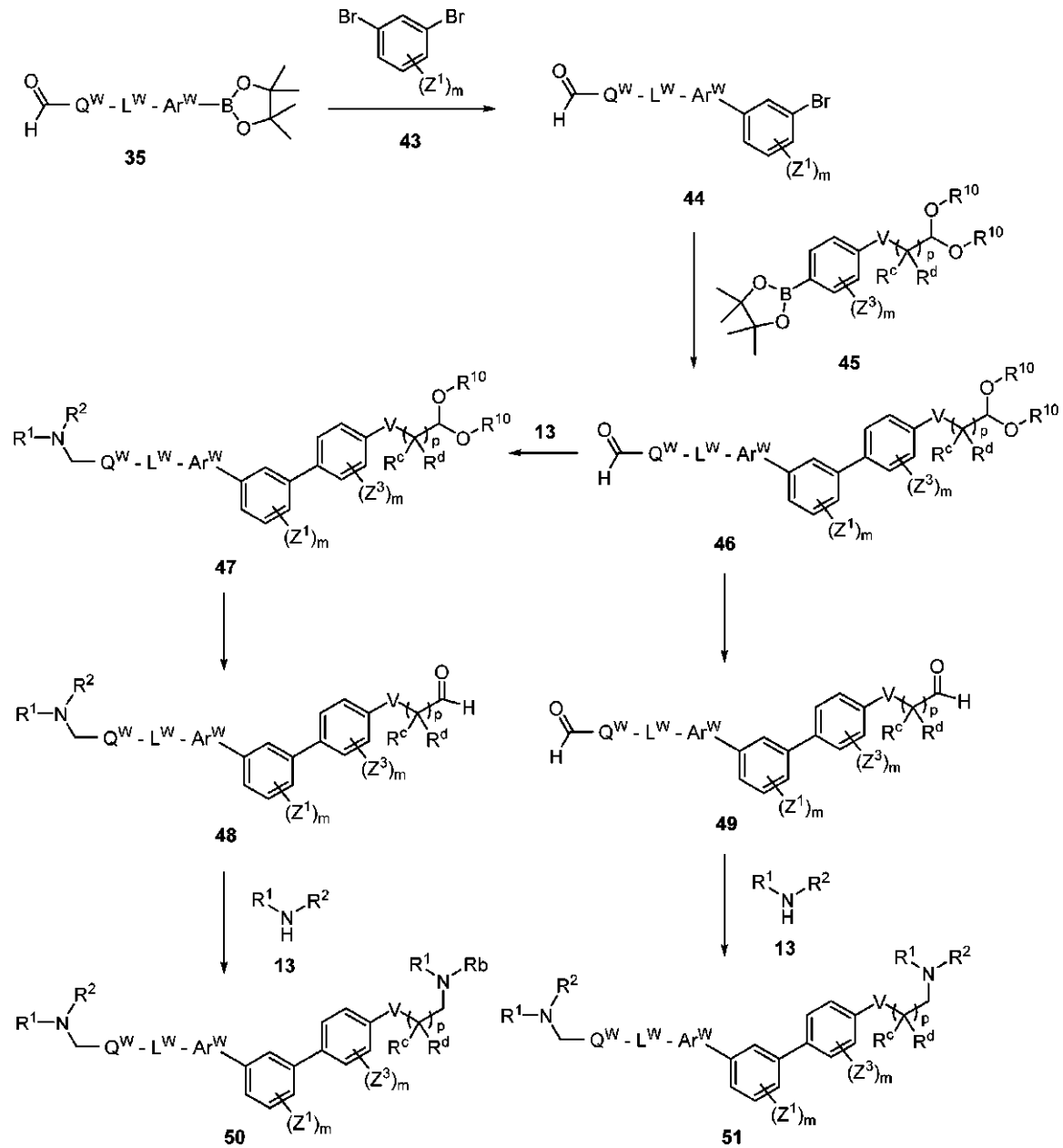
20

30

40

50

【化 1 6 6】



【0 4 4 4】

基本単位 (44) を、ボロネート (52) に変換することができ (スキーム 12)、パラジウム触媒反応において置換ヘテロアリールブロミド (53) にカップリングすることにより、(55) を得ることができる。標的化合物 (58) および (59) への変換をスキーム 11 と同様に行うことができる。

スキーム 12

10

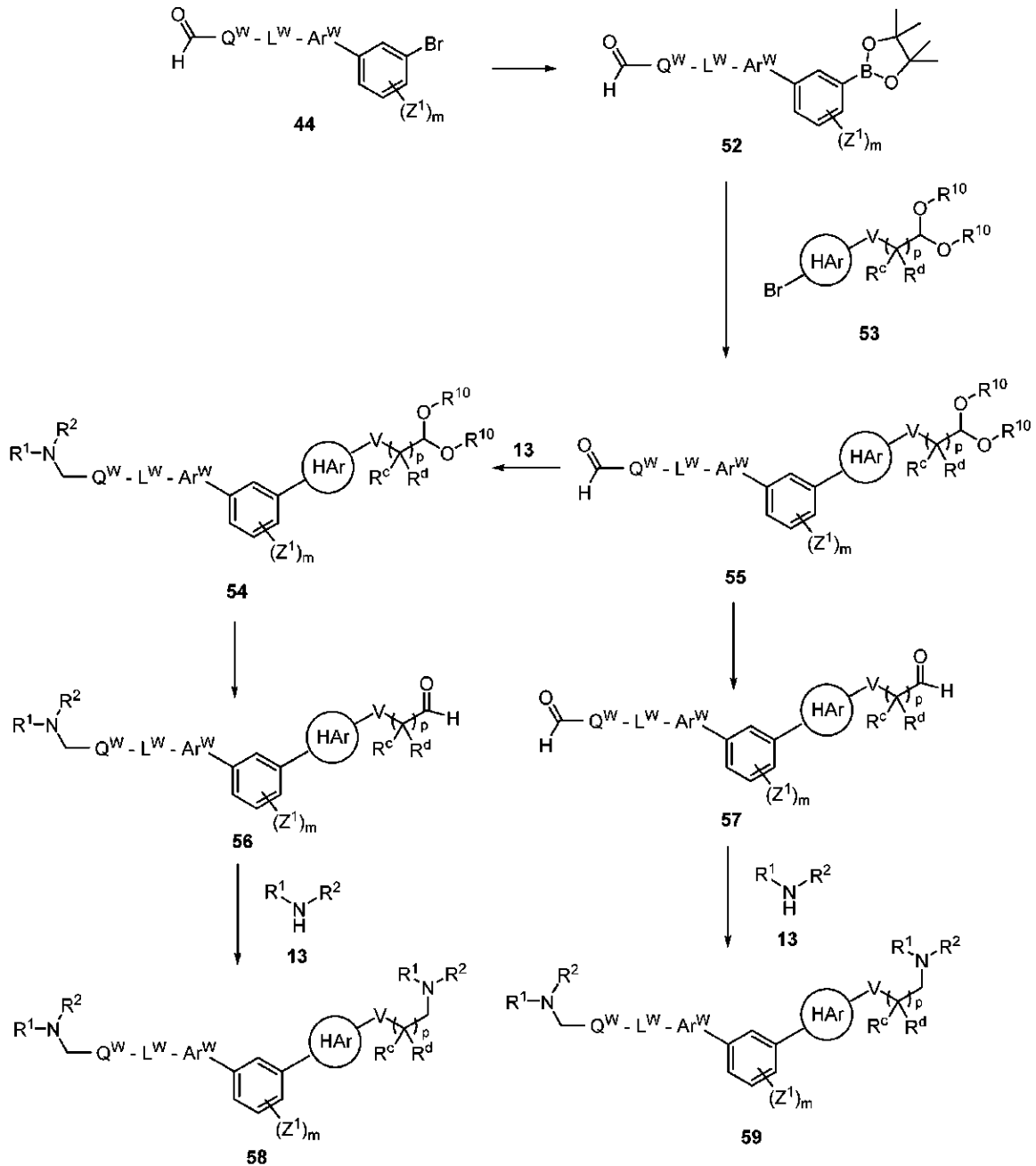
20

30

40

50

【化 1 6 7】



【0 4 4 5】

インドリン含有化合物の一般的な合成法をスキーム 1 3 に示す。置換 4-ブロモインドール (6 0) をボロネート (6 1) に変換することができ、パラジウム触媒反応において別の置換 4-ブロモインドールとカップリングすることにより、ビス-インドール (6 3) を得ることができる。酢酸中でシアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの好適な還元剤を用いる還元によって、ビス-インドリン (6 4) が得られ、それを H A T U または E D C I などのカップリング剤の存在下において、好適なカルボン酸 (6 5) でアシル化することにより、ジアルデヒド (6 6) を得ることができる。還元的アミノ化条件下においてアミンで処理することにより、化合物 (6 7) が得られる。

スキーム 1 3

10

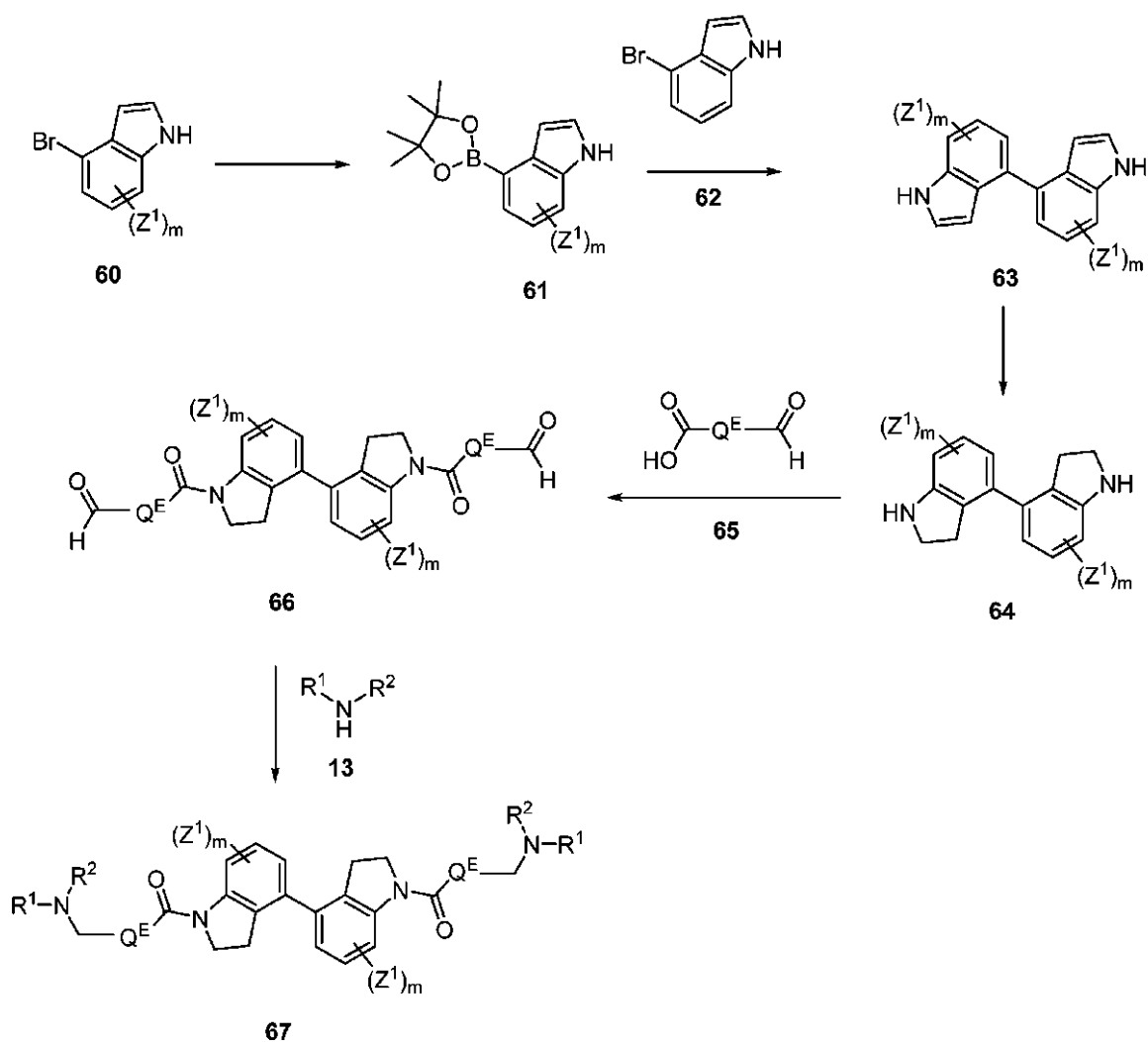
20

30

40

50

【化 1 6 8】



【0 4 4 6】

ボロネート (52) をパラジウム触媒反応において、N-保護された置換4-ブロモインドリン (68) にカップリングすることにより、(69)を得ることができる。保護基の除去後、HATUまたはEDCIなどのカップリング剤の存在下におけるカルボン酸 (71) でのアシル化によって、ジアルデヒド (72) が得られる。還元的アミノ化条件下においてアミンで処理することによって、化合物 (73) が得られる。

スキーム 14

10

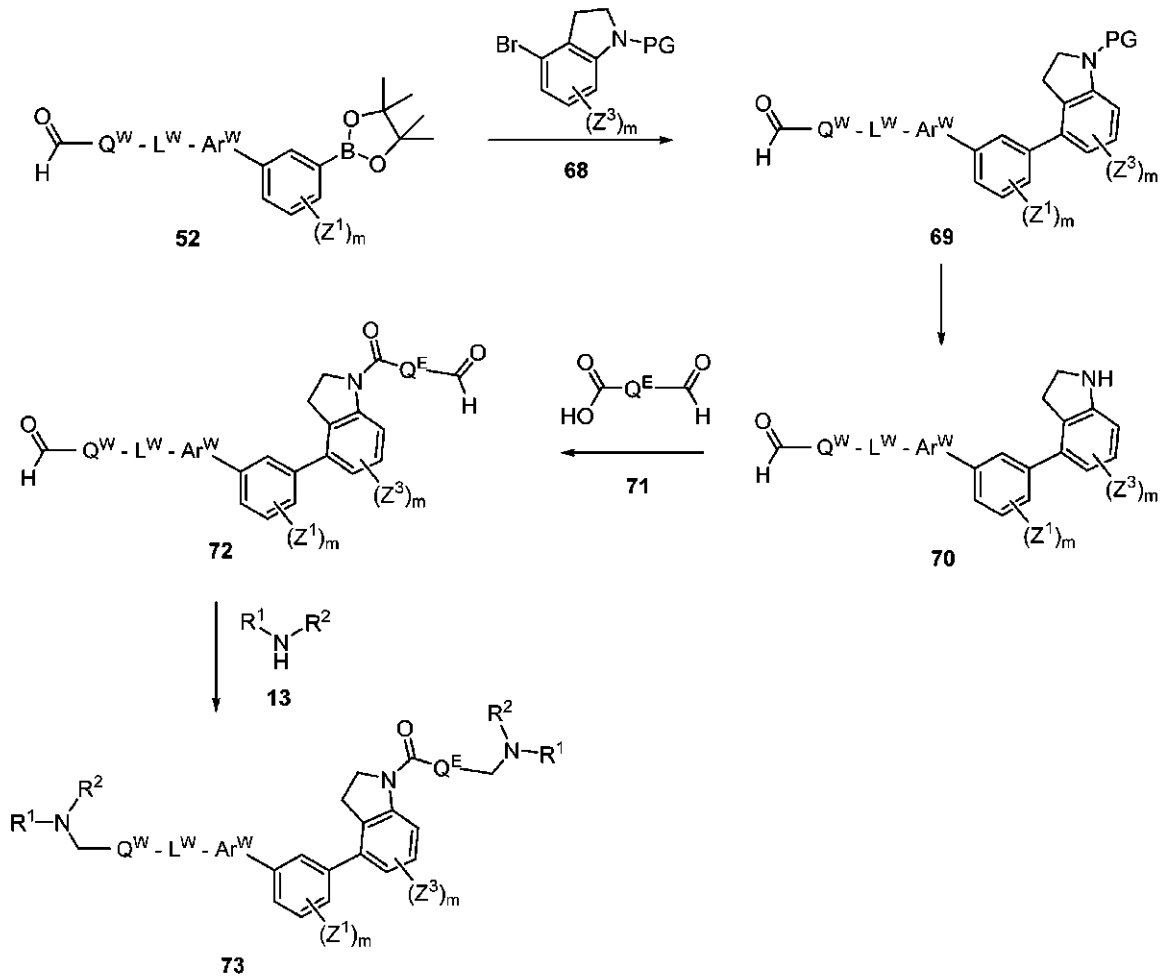
20

30

40

50

【化 1 6 9】



【0 4 4 7】

あるいは、置換 4-ブロモインドリン (74) を、HATU または EDCI などのカップリング剤の存在下において、好適なカルボン酸 (71) で (75) にアシル化した後、パラジウム触媒反応においてボロネート (52) とカップリングすることにより、ジアルデヒド (72) を得ることによって、化合物 (73) を生成することができる。還元的アミノ化条件下においてアミンで処理することによって、化合物 (73) が得られる。

スキーム 15

10

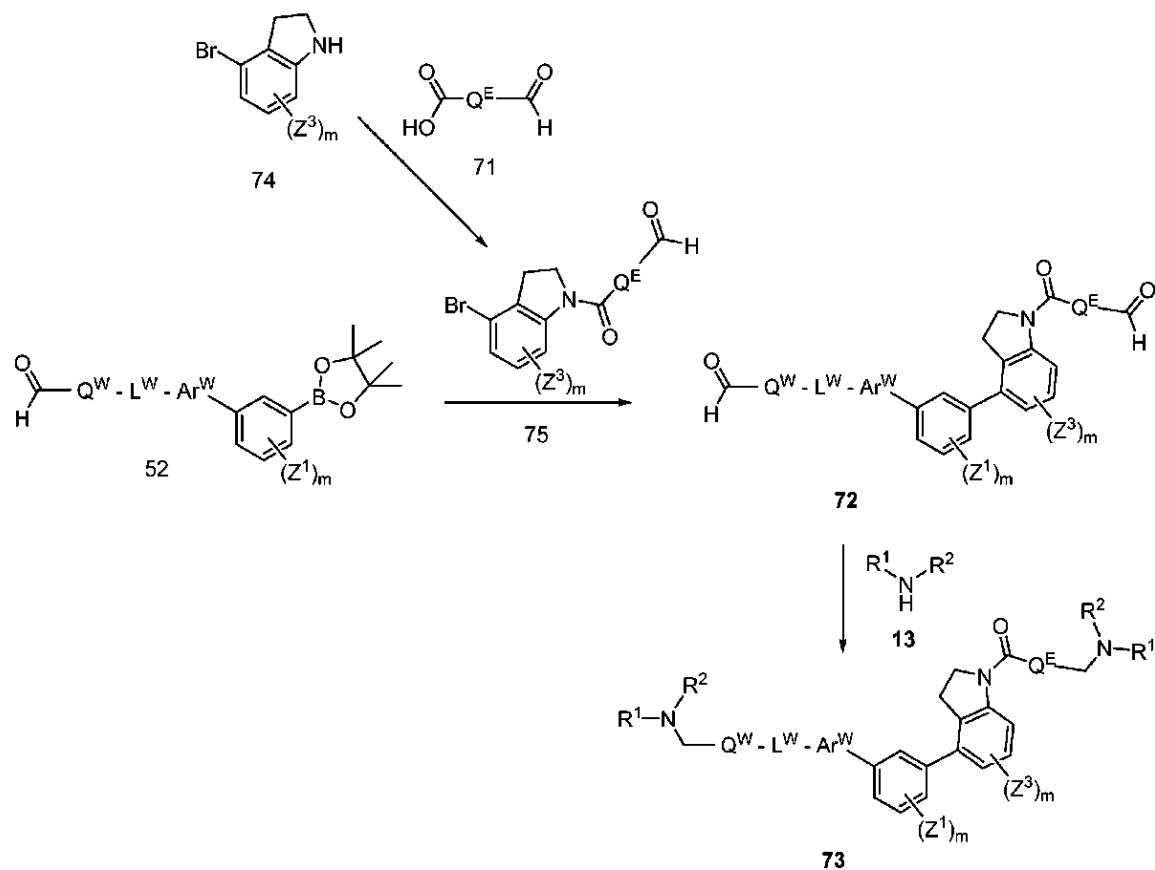
20

30

40

50

【化 1 7 0】



【実施例】

【0448】

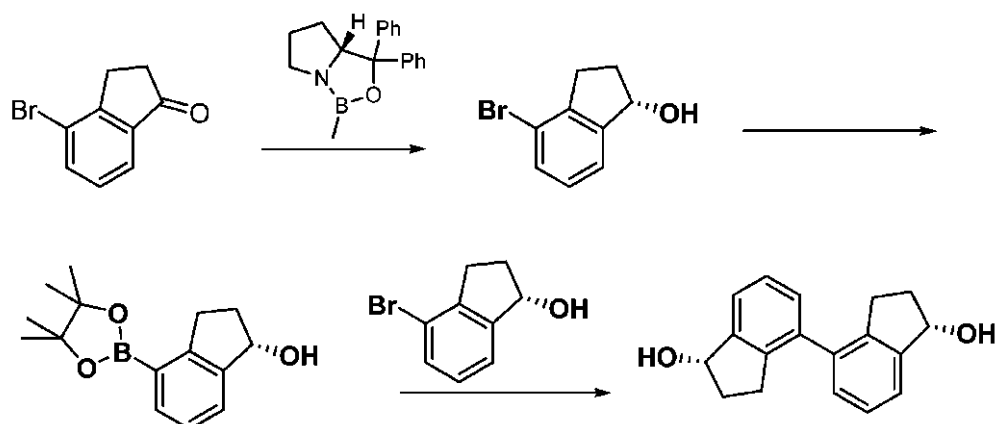
化合物の命名は、IUPAC命名法またはChemBioDraw Ultra Version 14.0を用いて行った。構造は、ChemBioDraw Ultra Version 14.0を用いて描く。

【0449】

出発物質の生成が、特に記載されていないとき、それらの化合物は、公知であるか、または当該分野で公知の方法もしくは実施例に開示されている方法と同じように調製され得る。当業者は、本明細書中に記載される合成法が、本明細書中に記載される化合物を調製するための方法の単なる代表例であって、他の公知の方法および本明細書中に記載される方法の変法も使用してよいことを認識しているだろう。様々な実施例に記載される方法または特徴を、様々な方法で組み合わせるかまたは適合させることにより、本明細書中に記載される化合物を作製するさらなる方法が提供され得る。

中間体1：(1S, 1'S) - 2, 2', 3, 3' - テトラヒドロ - 1H, 1'H - [4, 4' - ビンデン] - 1, 1' - ジオール

【化 1 7 1】



10

【0 4 5 0】

工程 1：500 mL の丸底フラスコに、(R) - (+) - 2-メチル-CBS-オキサザボロリジン (985 mg, 3.55 mmol)、トルエン (5 mL) およびボランジメチルスルフィド (12.36 mL, 130 mmol) を N_2 下で加えた。その反応物を室温で 10 分間攪拌し、次いで、DCM (20 mL) で希釈し、 -20°C に冷却した。DCM (20 mL) 中の 4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (5 g, 23.69 mmol) の溶液を、反応温度を $-20 \pm 5^\circ\text{C}$ で維持しつつ 30 分間にわたって滴下により添加した。添加が完了した後、その反応物を 2 時間攪拌し、次いで、MeOH (50 mL) の滴下による添加によってクエンチした。その反応混合物をさらなる MeOH (60 mL) で希釈し、溶媒を大気圧において蒸留した。MeOH (60 mL) を 2 回に分けて加え、蒸留を 2 回繰り返した。最後に、すべての溶媒を減圧下で蒸発させることにより、固体を得て、それをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (EA/ヘキサン) によって精製することにより、(S) - 4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールを固体として得た。生成物は、5 : 1 ヘキサン-EtOAc から再結晶することができる。

20

【0 4 5 1】

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.47 - 7.37 (m, 1H), 7.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 - 7.05 (m, 1H), 5.36 (dd, J = 6.1, 2.0 Hz, 1H), 5.10 (q, J = 6.2 Hz, 1H), 2.97 - 2.79 (m, 1H), 2.68 (dt, J = 15.6, 7.6 Hz, 1H), 2.41 - 2.22 (m, 1H), 1.77 (dt, J = 19.0, 7.0 Hz, 1H).

30

【0 4 5 2】

工程 2：ジオキサン (15 mL) 中の (S) - 4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (1.10 g, 5.16 mmol) の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン (1.57 g, 6.195 mmol)、KOAc (1.52 g, 15 mmol) および [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (377 mg, 0.516 mmol) を加えた。その混合物に N_2 を 2 分間バブリングし、そのフラスコを 2 時間、 90°C に加熱した。その反応物を室温 (rt) に冷却し、100 mL の EtOAc で希釈し、水で洗浄し (3 回)、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することにより、油状物を得た。これを、EtOAc およびヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、(S) - 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールが油状物として得られ、それは、静置させるとゆっくり結晶化した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.49 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.41 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 5.20 - 5.08 (m, 1H), 4.98 (q, J = 6.1, 5.6 Hz, 1H), 3.18 - 3.01 (m, 1H), 2.78 (dt,

40

50

$J = 16.3, 7.9 \text{ Hz}, 1\text{H}), 2.36 - 2.19 \text{ (m, } 1\text{H}), 1.82 - 1.61 \text{ (m, } 1\text{H}), 1.27 \text{ (d, } J = 1.9 \text{ Hz, } 14\text{H}). \text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{BO}_2 \text{ の LCMS-E SI}^+ \text{ (m/z)} : [\text{M-OH}]^+ \text{ 計算値 : } 243.1 ; \text{実測値 : } 243.2 .$

【0453】

工程3 : N_2 下、30 mL のジオキサン中の、(S)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (1.53 g, 5.90 mmol)、(S)-4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (1.32 g, 6.19 mmol)、Pd(dppf) $\text{Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.431 g, 0.59 mmol) および Na_2CO_3 (5.89 mL, 12 mmol, 2 M) の混合物を、加熱ブロックにおいて2時間、85℃に加熱したところ、LCMSによると、その時点においてすべてのSMが消費された。室温に冷却した後、その反応物をEtOAcおよび水で希釈した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc-Hexで溶出) によって精製することにより、(1S,1'S)-2,2',3,3'-テトラヒドロ-1H,1'H-[4,4'-ビインデン]-1,1'-ジオールが軽質油状物として得られ、それは、静置させると結晶化した。 $[\text{M-OH}]^+ = 249.2$ 。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.49 (d, $J = 7.2 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.41 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 7.16 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 5.20 - 5.08 (m, 1H), 4.98 (q, $J = 6.1, 5.6 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 3.18 - 3.01 (m, 1H), 2.78 (dt, $J = 16.3, 7.9 \text{ Hz}, 1\text{H}$), 2.36 - 2.19 (m, 1H), 1.82 - 1.61 (m, 1H), 1.27 (d, $J = 1.9 \text{ Hz}, 14\text{H}). \text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O} \text{ の LCMS-E SI}^+ \text{ (m/z)} : [\text{M-OH}]^+ \text{ 計算値 : } 249.1 ; \text{実測値 : } 249.2$

中間体2 : 5,5'-((((1S,1'S)-2,2',3,3'-テトラヒドロ-1H,1'H-[4,4'-ビインデン]-1,1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(5-ブromo-3-ホルミルピリジン-6,2-ジイル))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル

10

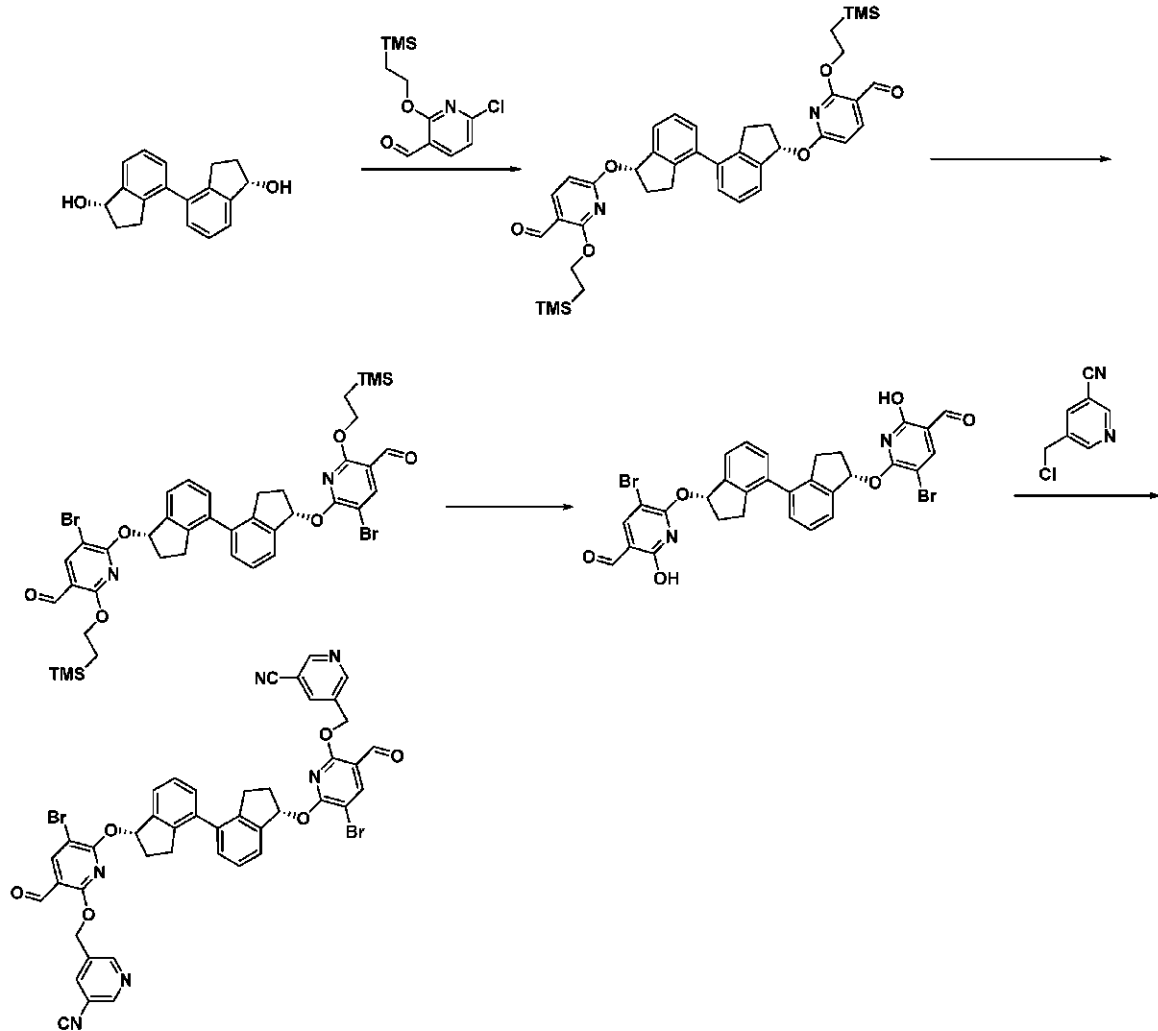
20

30

40

50

【化 1 7 2】



【0 4 5 4】

工程 1：6-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒドの代わりに6-クロロ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒドを用いることによって、中間体 3 と同じ方法を用いて、6,6'-((1S,1'S)-2,2',3,3'-テトラヒドロ-1H,1'H-[4,4'-ビインデン]-1,1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(2-(2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド))を調製した。

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.25 (s, 2H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.00 (s, 2H), 6.59 (dd, J = 6.8, 4.7 Hz, 2H), 6.38 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 4.67 - 4.51 (m, 5H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.08 - 2.85 (m, 4H), 2.78 (dt, J = 15.8, 7.0 Hz, 2H), 2.62 (dq, J = 13.6, 7.1 Hz, 2H), 2.50 (s, 2H), 2.29 - 2.14 (m, 2H), 0.08 (s, 18H).

【0 4 5 5】

工程 2 DMF (2 mL) 中の、6,6'-((1S,1'S)-2,2',3,3'-テトラヒドロ-1H,1'H-[4,4'-ビインデン]-1,1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(2-(2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド)) (200 mg, 0.231 mmol) およびフッ化セシウム (140 mg, 0.923 mmol) の溶液を 2 時間、60°C に加熱した。その反応物を r.t. に冷却し、100 mL の DCM で希釈し、pH 3.0 のクエン酸緩衝液で洗浄し (3 回)、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することにより、6,6'-((1S,1'S)-2,2',3,3'-テトラヒドロ-1H,1'H-[4,4'-ビインデン]-1,1'-ジイル)ビス(オキシ))

) ビス (5-ブロモ-2-ヒドロキシニコチンアルデヒド) を油状物として得た。

【0456】

^1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.18 (s, 2H), 8.25 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.38 - 7.23 (m, 4H), 6.57 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.67 - 4.58 (m, 4H), 3.03 (ddd, J = 15.9, 8.7, 4.3 Hz, 2H), 2.88 - 2.63 (m, 4H), 2.31 - 2.15 (m, 2H), 1.32 - 1.17 (m, 4H), 0.08 (s, 18H).

【0457】

工程3: 6, 6'-((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-ヒドロキシニコチンアルデヒド) (100mg, 0.15mmol) を20mLのバイアル内で2mLのDMFに溶かし、 K_2CO_3 (155mg, 1.12mmol)、5-(クロロメチル)ニコチノニトリル塩酸塩 (71mg, 0.325mmol) およびヨウ化ナトリウム (45mg, 0.3mmol) で処理した。 N_2 下、65℃で2時間攪拌した。その反応物をpH3クエン酸緩衝液とDCMとの間で分配した。有機相を水で3回洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮することにより、6, 6'-((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-ヒドロキシニコチンアルデヒド) を半固体として得た。この材料を精製せずに下記の反応に使用した。

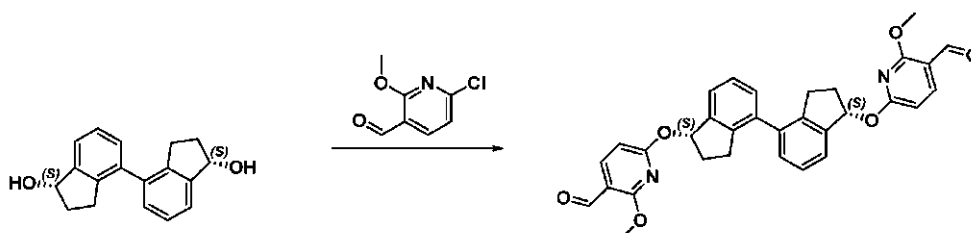
【0458】

工程4: 2mLのDMF中の、6, 6'-((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-ヒドロキシニコチンアルデヒド) (100mg, 0.15mmol)、5-(クロロメチル)ニコチノニトリル塩酸塩 (74mg, 0.357mmol)、 K_2CO_3 (155mg, 1.13mmol) およびNaI (45mg, 0.30mmol) の混合物を加熱ブロックにおいて1時間、85℃に加熱したところ、LCMSによると、その時点までにすべてのSMが消費されたとみられた。室温に冷却した後、その反応物をDCMおよび水で希釈した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc-DCMで溶出) によって精製することにより、5, 5'-((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-3-ホルミルピリジン-6, 2-ジイル))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリルを粉末として得た。

$\text{C}_{44}\text{H}_{30}\text{Br}_2\text{N}_6\text{O}_6$ のLCMS-ESI $^+$ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値: 898.07; 実測値: 898.06

中間体3: 6, 6'-((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(2-メトキシニコチンアルデヒド)

【化173】



【0459】

中間体1 (250mg, 0.939mmol) および6-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド (403mg, 2.43mmol) の溶液を4mLのトルエンに溶かし、そ

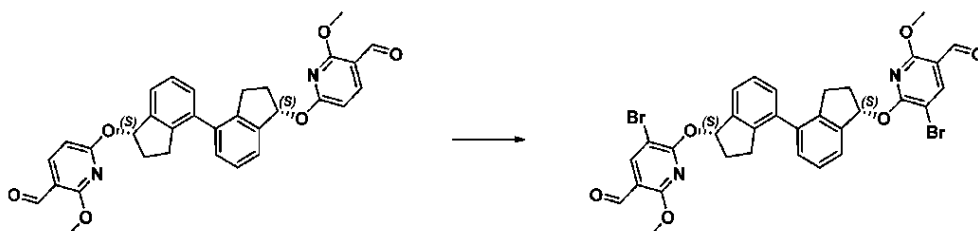
の溶液に N_2 を 5 分間バブリングした。酢酸パラジウム (II) (32 mg, 0.141 mmol)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (60 mg, 0.141 mmol) および Cs_2CO_3 (1.22 g, 3.76 mmol) を加え、 N_2 をさらに 2 分間バブリングした。次いで、その反応物を激しく攪拌しながら 16 時間、85 °C に加熱した。rt に冷却した後、その反応物を 50 mL の DCM で希釈し、Celite (登録商標) で濾過した。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc-ヘキサンで溶出) によって精製することにより、6, 6'-((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ)ビス(2-メトキシニコチンアルデヒド) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.24 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.37 - 7.22 (m, 6H), 6.66 (dd, J = 7.0, 4.6 Hz, 2H), 6.41 (dd, J = 8.3, 0.7 Hz, 2H), 4.11 (s, 6H), 3.02 (ddd, J = 15.7, 8.6, 5.3 Hz, 2H), 2.79 (ddd, J = 16.1, 8.4, 5.8 Hz, 2H), 2.64 (dddd, J = 13.6, 8.4, 7.0, 5.2 Hz, 2H), 2.22 (ddt, J = 13.7, 8.7, 5.4 Hz, 2H).

10

中間体 4 : 6, 6'-((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ)ビス(5-ブロモ-2-メトキシニコチンアルデヒド)

【化 174】

20



【0460】

20 mL の $CHCl_3$ 中の中間体 3 (468 mg, 0.87 mmol) の溶液を 10 mL の DMF で希釈し、NBS (310 mg, 1.74 mmol) および TFA (0.01 mL, 0.131 mmol) で処理した。その反応物を 50 °C で 2 時間攪拌し、次いで、rt に冷却し、一晩攪拌した。反応物を 50 mL の DCM で希釈し、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液とともに 15 分間攪拌した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。EtOAc-ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、6, 6'-((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ)ビス(5-ブロモ-2-メトキシニコチンアルデヒド) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.17 (s, 2H), 8.26 (s, 2H), 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.39 - 7.26 (m, 6H), 6.64 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.11 (s, 6H), 3.03 (ddd, J = 16.0, 8.7, 4.4 Hz, 2H), 2.83 (dt, J = 15.7, 7.2 Hz, 2H), 2.72 (ddd, J = 13.8, 7.3, 4.6 Hz, 2H), 2.25 (ddt, J = 14.2, 8.8, 6.0 Hz, 2H).

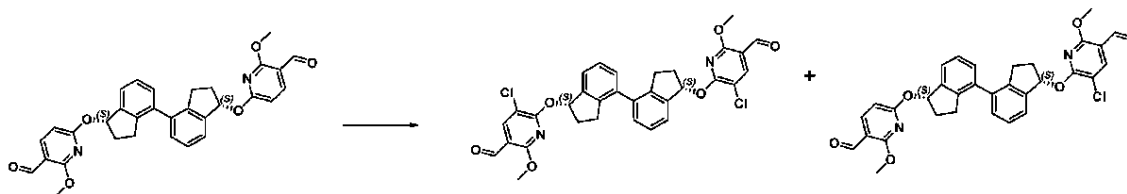
30

40

中間体 5 : 6, 6'-((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ)ビス(5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド) および中間体 6 : 5-クロロ-6'-((1S, 1'S)-1'-((5-ホルミル-6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1-イル)オキシ)-2-メトキシニコチンアルデヒド

50

【化 175】



【0461】

720 mL の CHCl_3 中の中間体 3 (94 mg, 0.175 mmol) の溶液を 3 mL の DMF で希釈し、Palau-Cl (81 mg, 0.38 mmol) および TFA (0.0033 mL, 0.044 mmol) で処理した。その反応物を 40℃ で 2 日間撹拌した。反応物を 50 mL の DCM で希釈し、飽和チオ硫酸ナトリウムとともに 15 分間撹拌した。有機層を pH 3 クエン酸緩衝液で洗浄し (2×)、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。EtOAc-ヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、中間体 5 および中間体 6 を得た。

【0462】

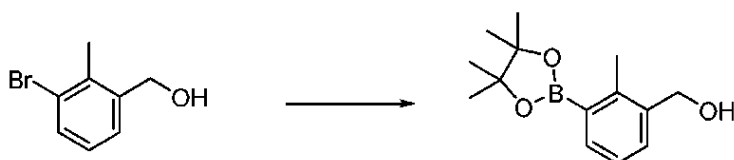
中間体 5: ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 10.19 (s, 2H), 8.11 (s, 2H), 7.52 - 7.45 (m, 2H), 7.37 - 7.24 (m, 4H), 6.71 - 6.63 (m, 2H), 4.12 (s, 6H), 3.04 (ddd, J = 16.0, 8.7, 4.6 Hz, 2H), 2.88 - 2.76 (m, 2H), 2.77 - 2.64 (m, 2H), 2.33 - 2.20 (m, 2H).

【0463】

中間体 6: ^1H NMR (400 MHz, クロロホルム- d) δ 10.29 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.32 (m, 4H), 6.75 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.67 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.03 (td, J = 10.4, 8.7, 4.9 Hz, 2H), 2.82 (dt, J = 15.8, 7.4 Hz, 2H), 2.71 (dt, J = 13.7, 6.5 Hz, 2H), 2.27 (dd, J = 16.4, 8.2 Hz, 2H).

中間体 7: (2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノール

【化 176】



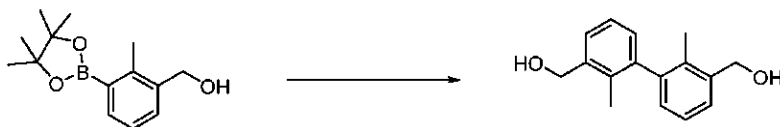
【0464】

DMF (15 mL) 中の (3-ブロモ-2-メチルフェニル)メタノール (7.00 g, 34.8 mmol) の溶液に、ビス(ピナコラト)ジボロン (10.61 g, 41.8 mmol)、KOAc (10.24 g, 104 mmol) および [1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド (2.545 g, 3.48 mmol) を加えた。その混合物に N_2 を 2 分間バブリングし、フラスコを 2 時間、90℃ に加熱した。その反応物を $r.t.$ に冷却し、100 mL の EtOAc で希釈し、水で洗浄 (3 回)、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することにより、油状物を得た。これを、EtOAc およびヘキサンで溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノールが油状物として得られ、それは、静置させるとゆっくり結晶化した。[M-OH] $^+$ = 231. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.52 - 7.40 (m, 2H), 7.17 - 7.09 (m, 1H), 5.04 (t, J = 5.4 Hz, 1

H), 4.47 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.28 (s, 12H).

中間体 8 : (2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル) ジメタノール

【化 1 7 7】

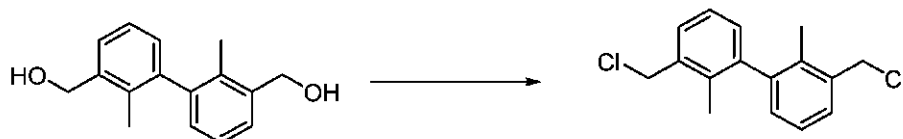


【0 4 6 5】

N_2 下の (2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル) メタノール (1.728 g, 6.96 mmol)、(3-ブロモ-2-メチルフェニル) メタノール (1.40 g, 6.96 mmol)、Pd (dppf) $Cl_2CH_2Cl_2$ (0.509 g, 0.696 mmol) および炭酸カリウム (1.922 g, 13.93 mmol) の混合物に、溶媒の混合物 (20 mL のジオキサンおよび 5 mL の水) を加え、加熱ブロックにおいて 2 時間、85 °C に加熱したところ、LCMS によると、その時点においてすべての SM が消費された。室温に冷却した後、その反応物を EtOAc および水で希釈した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc-Hex で溶出) によって精製することにより、(2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル) ジメタノールが軽質油状物として得られ、それは、静置させると結晶化した。[M-OH]⁺ = 225. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37 (dd, $J = 7.6, 1.3$ Hz, 2H), 7.19 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 6.92 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 2H), 5.10 (t, $J = 5.4$ Hz, 2H), 4.52 (d, $J = 5.4$ Hz, 4H), 1.88 (s, 6H).

中間体 9 : 3, 3'-ビス (クロロメチル) -2, 2'-ジメチル-1, 1'-ビフェニル

【化 1 7 8】



【0 4 6 6】

(2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル) ジメタノール (3.0 g, 12.8 mmol) を 10 mL の DCM に溶かし、0 °C に冷却した。TEA (17.25 mL, 123.8 mmol) および MsCl (9.58 mL, 123.8 mmol) を加え、その反応物を rt に加温し、24 時間攪拌した。その反応物を、激しく攪拌しながら水および DCM で希釈した。層を分離し、有機層を 1 N HCl で洗浄し、 $MgSO_4$ で乾燥させ、濃縮した。残渣をトルエンに溶かし、再度濃縮することにより (2x)、生成物を油状物として得た。

中間体 10 : 6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2-メトキシニコチンアルデヒド)

10

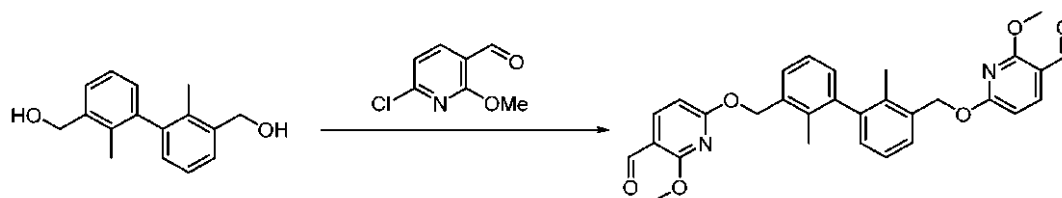
20

30

40

50

【化179】

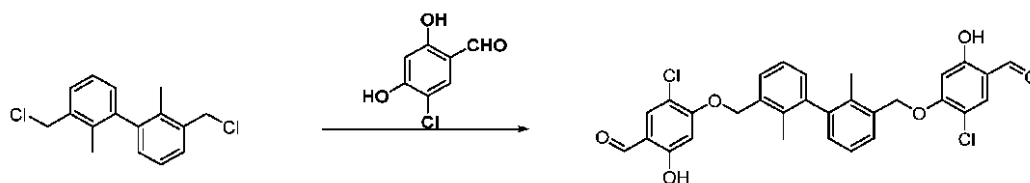


【0467】

トルエン（3 mL）中の、炭酸セシウム（1.3 g, 4.04 mmol）、酢酸パラジウム（II）（43 mg, 0.40 mmol）、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル（tert-butyl Xphos）（171 mg, 0.40 mmol）、+6-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド（434 mg, 2.53 mmol）および（2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル）ジメタノール（245 mg, 1.01 mmol）の混合物を20 mLの密封マイクロ波バイアル（20 mL）内において85℃で加熱した。4時間後、反応混合物を冷却し、カラムクロマトグラフィー（ISCO（40 gカラム、15分間にわたって1%酢酸エチル／ヘキサン〜50%酢酸エチル／ヘキサンー乾燥量（dry amount）で充填）によって精製することにより、生成物を固体として得た。ES/MS m/z: 513.0 (M+1)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.08 (s, 2H), 8.02 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.46 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 6.59 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 2H), 5.54 (s, 4H), 4.01 (s, 6H), 1.98 (d, J = 12.3 Hz, 6H).

中間体11: 4,4'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ)ビス(5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド)

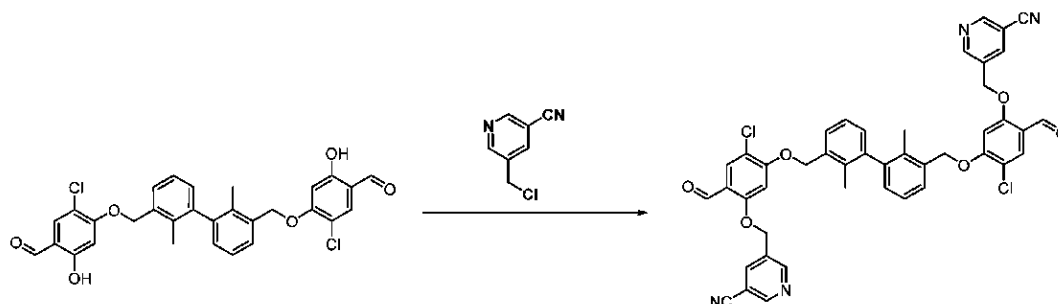
【化180】



【0468】

10 mLのDMF中の5-クロロ-2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド（1.36 g, 8 mmol）の懸濁液をNaHCO₃（1.50 g, 8 mmol）で処理し、N₂下で30分間撹拌した。2 mLのDMF中の3,3'-ビス(クロロメチル)-2,2'-ジメチル-1,1'-ビフェニル（1.00 g, 8 mmol）を加えた後、NaI（1.07 g, 7 mmol）を加えた。その反応混合物を55℃で4時間加熱し、その時点において、その反応物をrtに冷却し、EtOAcおよびpH4クエン酸緩衝液で希釈した。5分間撹拌した後、その混合物を濾過して、淡色の沈殿物を得た。濾液を分離し、水層をさらなるEtOAcで洗浄した。有機層を合わせ、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮することにより、半固体を得た。その沈殿物および半固体を合わせることにより、所望の生成物4,4'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ)ビス(5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド)を得た。[M+H] = 550.72。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.14 (s, 2H), 10.01 (s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.50 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 6.85 (s, 2H), 5.31 (s, 4H), 2.00 (s, 6H).

中間体 12 : 5, 5' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (4 - クロロ - 6 - ホルミル - 3, 1 - フェニレン)) ビス (オキシ)) ビス (メチレン)) ジニコチノニトリル
【化 181】



10

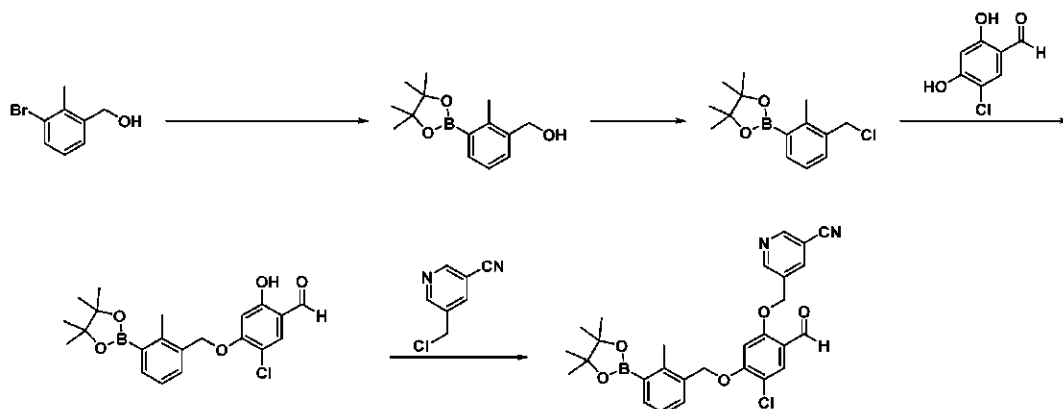
【0469】

N_2 下、1 mL の DMF 中の 4, 4' - (((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - ヒドロキシベンズアルデヒド) (277 mg, 0.502 mmol) の溶液を Cs_2CO_3 (816 mg, 2.5 mmol) で処理し、その混合物を N_2 下、rt で 15 分間攪拌した。5 - (クロロメチル) ニコチノニトリル (230 mg, 1.5 mmol) および NaI (151 mg, 1.00 mmol) およびその反応物を N_2 下、60℃ で 6 時間攪拌した。その混合物を EtOAc および水で希釈し、15 分間激しく攪拌した。沈殿物を濾過することにより、所望の生成物を固体として得た。濾液を 5% LiCl で洗浄 (2×)、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。濾液から得られた材料を ISCO (DCM - MeOH) によって精製することにより、さらなる生成物を固体として得た。分析用のサンプルを RP-HPLC 精製によって調製することにより、固体を得た。[M+H] = 783.01. 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.21 (s, 2H), 9.02 (m, 4H), 8.54 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.71 (s, 2H), 7.53 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.36 - 7.25 (m, 4H), 7.14 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.47 (s, 4H), 5.42 (s, 4H), 2.02 (s, 3H).

20

30

中間体 13 : 5 - ((4 - クロロ - 2 - ホルミル - 5 - ((2 - メチル - 3 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) ベンジル) オキシ) フェノキシ) メチル) ニコチノニトリル
【化 182】



40

【0470】

工程 - 1 : アルゴン雰囲気下、ジオキサン (200 mL) 中の、(3 - ブロモ - 2 - メチルフェニル) メタノール (1.0 g, 5.0 mmol)、 $B_2(p\text{in})_2$ (2.0 g, 8.0 mmol)、Pd (dppf) $Cl_2 \cdot CH_2Cl_2$ (600 mg, 0.75 mmol)

50

mol) の攪拌溶液に、KOAc (1.5 g, 15 mmol) を一度に加えた。その反応混合物を 85℃で 16 時間攪拌し、Celite のパッドで濾過し、EtOAc で洗浄した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~50% の EtOAc) によって精製した。生成物を含む画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去することにより、油状物を得て、それをヘキサン中で攪拌 (または磨砕) し、濾過することにより、生成物である (2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノールを得た。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.72-7.70 (m, 1H), 7.44-7.42 (m, 1H), 7.21-7.17 (m, 1H), 4.69 (s, 2H), 2.54 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

【0471】

工程-2: アルゴン雰囲気下の、(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノール-2 (250 mg, 1.0 mmol)、DIPEA (260 mg, 2.0 mmol) の攪拌溶液に、塩化メタンスルホニル (140 mg, 1.2 mmol) を 0℃で滴下により添加し、その反応混合物を rt に加温し、一晩攪拌した。16 時間後、水と CH₂Cl₂ との間で分配し、有機層を分離し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を減圧下で濃縮し、粗生成物である 2-(3-(クロロメチル)-2-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランをさらに精製せずに次の工程に使用した。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz): δ 7.76-7.75 (m, 1H), 7.40-7.38 (m, 1H), 7.20-7.16 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.36 (s, 12H).

【0472】

工程-3: DMF (6 mL) 中の 5-クロロ-2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド-4 (170 mg, 0.81 mmol) の攪拌溶液に、炭酸水素ナトリウム (120 mg, 1.4 mmol) をアルゴン雰囲気下に加えた。その混合物を室温で 15 分間攪拌し、THF (6 mL) 中の 2-(3-(クロロメチル)-2-メチルフェニル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (180 mg, 0.68 mmol) の溶液に続いて、ヨウ化ナトリウム (100 mg, 0.68 mmol) を一度に加えた。その反応物を 60℃で 16 時間攪拌した。その反応混合物を CH₂Cl₂ で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液でクエンチし、CH₂Cl₂ で抽出した (3×10 mL)。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去し、フラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0→50% の EtOAc) によって精製することにより、5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)ベンズアルデヒドを得た。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz): δ 11.43 (s, 1H), 9.68 (s, 1H), 7.80-7.78 (m, 1H), 7.62-7.45 (m, 2H), 7.26-7.22 (m, 1H), 6.59 (s, 1H), 5.17 (s, 2H), 2.58 (s, 3H), 1.37 (s, 12H).

【0473】

工程-4: アルゴン雰囲気下、DMF (3 mL) 中の、5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)ベンズアルデヒド (100 mg, 0.25 mmol) および炭酸セシウム (160 mg, 0.50 mmol) の攪拌溶液に、5-(クロロメチル)ニコチノニトリル (75 mg, 0.5 mmol) およびヨウ化ナトリウム (37 mg, 0.25 mmol) を rt において加え、次いで、75℃に加熱した。2 時間後、NH₄Cl 飽和水溶液でクエンチし、CH₂Cl₂ で抽出し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、フラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物である 5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。¹H NMR: (CDCl₃, 400 MHz): δ 10.25 (s, 1H), 8.89-8.88 (m, 2H), 8.10-8.05 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79-7.77 (m, 1H), 7.46-7.44 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.56 (s

10

20

30

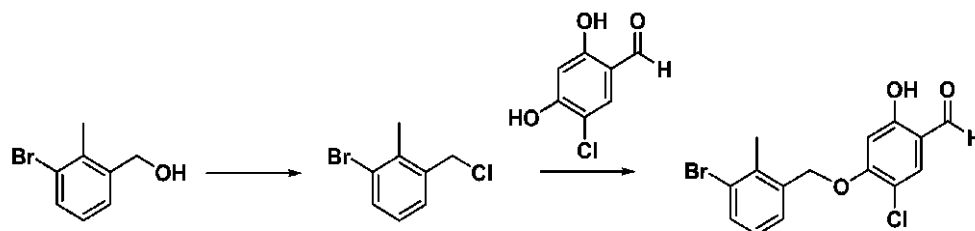
40

50

, 1H), 5.21 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 2.57 (s, 3H), 1.37 (s, 12H).

中間体 14: 4-((3-ブロモ-2-メチルベンジル)オキシ)-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド

【化 183】



10

工程-1

【0474】

アルゴン雰囲気下、0℃のジクロロメタン中の、(3-ブロモ-2-メチルフェニル)メタノール (5 g, 24.9 mmol)、TEA (5.2 mL) の溶液に、MsCl (2.3 mL, 29.8 mmol) を滴下により添加した。その溶液を周囲温度に加熱し、16時間攪拌した。その反応混合物をDCM/水の間で分配し、抽出し、Na₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮することにより、1-ブロモ-3-(クロロメチル)-2-メチルベンゼンを5.1 gの液体として得た (>95%純粋、RTで2週間にわたって安定)。

20

工程-2

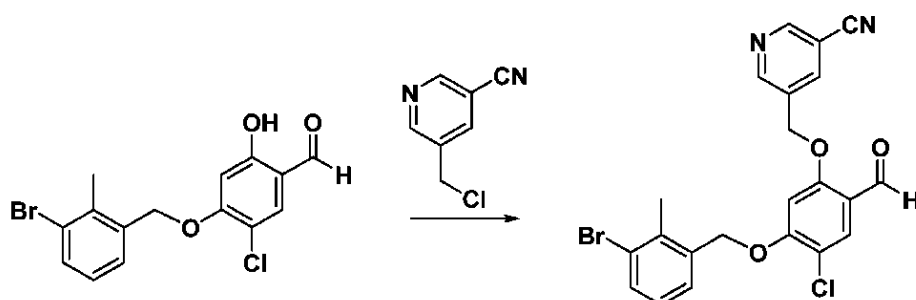
【0475】

DMF (15 mL) 中の5-クロロ-2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (1.6 g, 9.27 mmol) の溶液に、アルゴン下においてNaHCO₃ (1.04 g, 16.86 mmol) を加え、10分間攪拌した。THF (15 mL) 中の1-ブロモ-3-(クロロメチル)-2-メチルベンゼン (1.85 g, 8.43 mmol) の溶液を加えた後、NaI (1.26 g, 8.43 mmol) を一度に加えた。その混合物を一晩、60℃で加熱した。その反応物に、水 (約50 mL) を加えたところ、沈殿が生じ、RTで10分間攪拌し (小さい不純物を伴って生成物が崩壊する)、その固体を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させることにより、粗生成物を得た。その粗生成物 (約85%純粋) に、2% MeOH/DCM (約60~80 mL) を加え、溶解が最大になるまで50℃で5分間加熱し (または2分間超音波処理し)、不溶性材料 (固体不純物) を濾過し、氷冷2% MeOH/DCMでリンスし (10 mL×2)、濾過している間に、その冷溶液中に純粋な生成物が結晶化した。濾液を0℃で30分間放置した。固体生成物 (純粋な生成物) を濾過し、冷2% MeOH/DCMでリンスすることにより (10 mL×2)、4-((3-ブロモ-2-メチルベンジル)オキシ)-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒドを固体として得て、母液を0℃で30分間放置することにより、第2の収集物を単離した。

30

中間体 15: 5-((5-((3-ブロモ-2-メチルベンジル)オキシ)-4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 184】



40

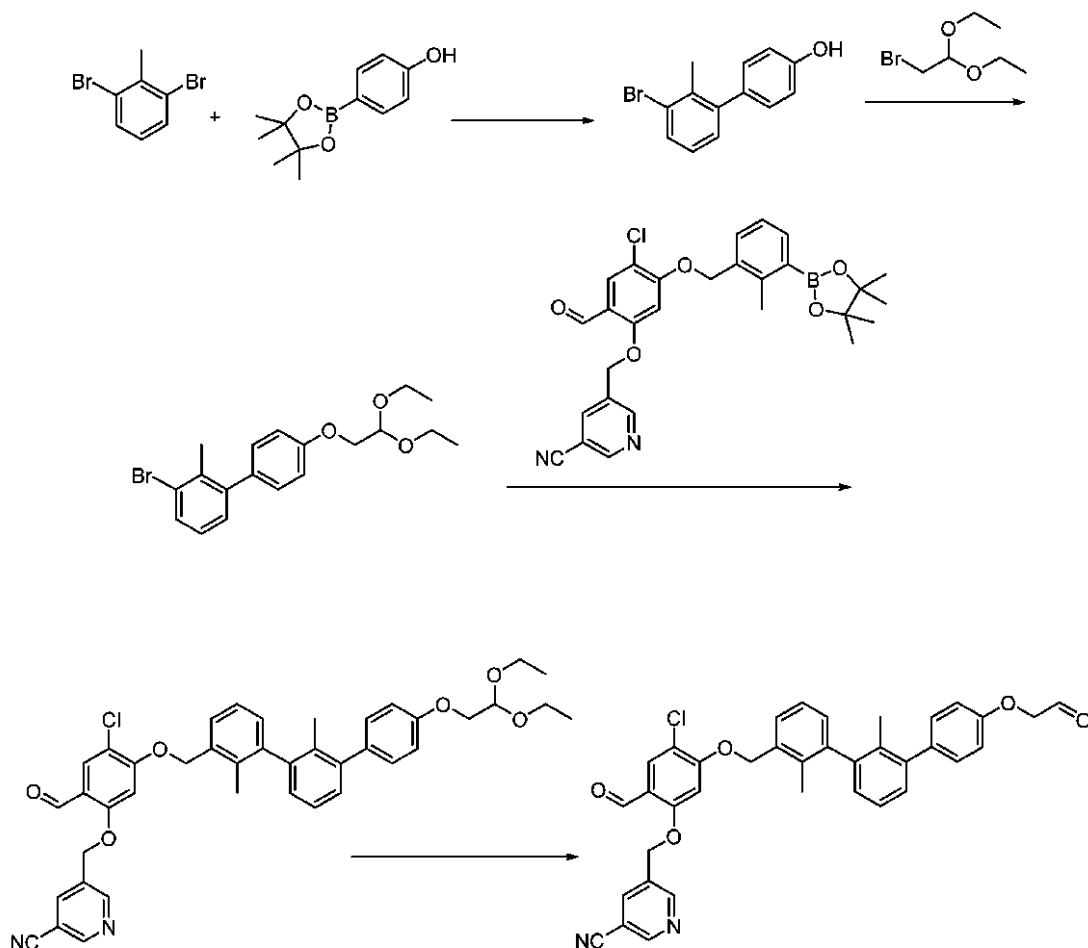
50

【0476】

4-((3-ブロモ-2-メチルベンジル)オキシ)-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (1.7 g, 4.78 mmol) および Cs_2CO_3 (3.11 g, 9.56 mmol)、DMF (25 mL) の混合物を 100 mL の RB-フラスコに取り、アルゴン下で 5 分間撹拌した。十分に撹拌した混合物に、5-(クロロメチル)ニコチノニトリル (1.45 g, 9.56 mmol) を加えた後、NaI (716 mg, 4.78 mmol) を一度に加え、75℃で 3 時間加熱した。水 (約 50~60 mL) で希釈したところ、沈殿が生じ、RT で 10 分間撹拌し (小さい不純物を伴って生成物が崩壊する)、その固体生成物を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させることにより、>80% 純粋な生成物を得た。さらに精製するために、その (>80% 純粋な) 材料を 2% MeOH / DCM (約 70 mL) に加え、2 分間超音波処理する (または 50℃で 5 分間加温する) ことにより、溶解させた。それを 0℃で 30 分間放置して冷却した。濾過し、2% MeOH / DCM の冷溶液でリンスすることにより (10 mL × 2)、純粋な 5-((5-((3-ブロモ-2-メチルベンジル)オキシ)-4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。第 2 の生成物を得るために、母液を 0℃で 1 時間放置して冷却した。

中間体 16: 5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-4',4'-二オキソエトキシ)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化185】



【0477】

1,3-ジブロモ-2-メチルベンゼン (7.5 g, 30 mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール (2.2 g, 10 mmol)、DMF (15 mL) および 2N 炭酸カリウム (5 mL) の混合物に

アルゴンを10分間パージした。次いで、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)のジクロロメタン錯体(410mg, 0.5mmol)を加えた。得られた混合物を50℃で16時間攪拌し、次いで、80℃で2時間攪拌した。冷却後、その混合物を酢酸エチルと3%LiCl水溶液との間で分配した。酢酸エチル層を採取し、濃縮した。残渣をCombiflashによって精製することにより、3'-ブromo-2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-オールを固体として得た。¹H NMR (CDCl₃) 7.53 (d, 1H), 7.13-7.16 (m, 3H), 7.05 (t, 1H), 6.87 (d, 2H), 4.74 (brs, 1H), 2.31 (s, 3H).

【0478】

NMP (5mL) 中の3'-ブromo-2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-オール(1.0g, 3.8mmol)の溶液に、鉱油中の60%水素化ナトリウム(460mg, 11mmol)を加えた。ガスの発生が止んだ後、2'-ブromo-1, 1'-ジエトキシエタン(2.25g, 11.4mmol)を加えた。得られた混合物を80℃で4時間攪拌した。冷却後、その混合物を酢酸エチルと3%LiCl水溶液との間で分配した。酢酸エチル層を採取し、濃縮した。残渣をCombiflashによって精製することにより、3'-ブromo-4'-(2, 2'-ジエトキシエトキシ)-2'-メチル-1, 1'-ビフェニルを油状物として得た。¹H NMR (CDCl₃) 7.52 (d, 1H), 7.13-7.20 (m, 3H), 7.05 (t, 1H), 6.96 (d, 2H), 4.86 (t, 1H), 4.05 (d, 2H), 3.78 (dq, 2H), 3.66 (dq, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.26 (m, 6H).

【0479】

3'-ブromo-4'-(2, 2'-ジエトキシエトキシ)-2'-メチル-1, 1'-ビフェニル(380mg, 1mmol)、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2'-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(519mg, 1mmol)、DMF (4mL)および2N炭酸カリウム(0.5mL)の混合物にアルゴンを10分間パージした。次いで、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)のジクロロメタン錯体(41mg, 0.05mmol)を加えた。得られた混合物を90℃で1時間攪拌した。冷却後、その混合物を酢酸エチルと3%LiCl水溶液との間で分配した。酢酸エチル層を採取し、濃縮した。残渣をCombiflashによって精製することにより、5-((4-クロロ-5-((4'-(2, 2'-ジエトキシエトキシ)-2, 2'-ジメチル-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを固体として得た。[M+H]⁺690.1。

【0480】

ジオキサン(5mL)中の5-((4-クロロ-5-((4'-(2, 2'-ジエトキシエトキシ)-2, 2'-ジメチル-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(390mg, 0.56mmol)の氷冷溶液に、濃HCl(0.5mL)を加えた。次いで、その混合物を室温で1時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した後、その混合物を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮することにより、5-((4-クロロ-5-((2, 2'-ジメチル-4'-(2-オキソエトキシ)-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得て、それをさらに精製せずに使用した。[M+H]⁺617.0。

中間体17: 2'-メトキシ-6-((2'-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)ニコチンアルデヒド

10

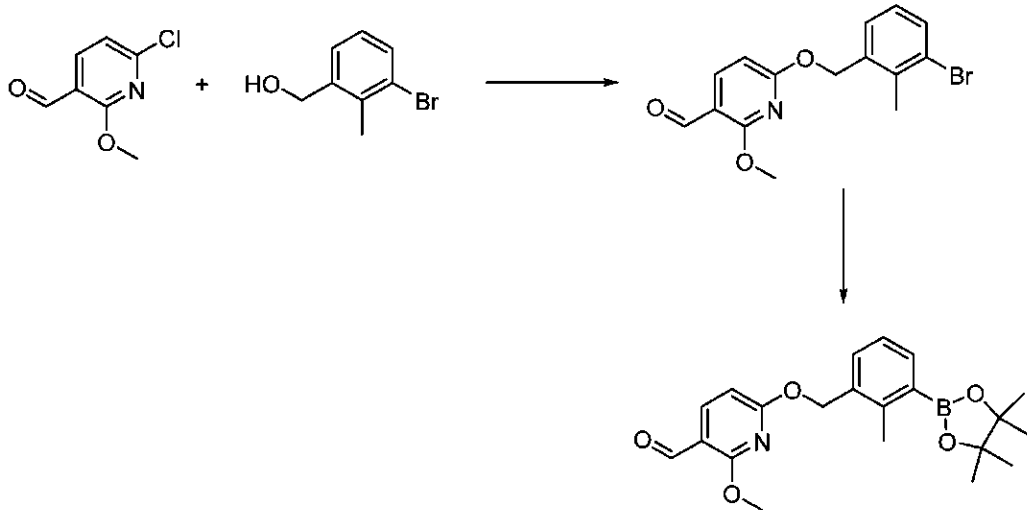
20

30

40

50

【化 186】



10

【0481】

(3-ブロモ-2-メチルフェニル)メタノール (300mg, 1.49mmol) を DMF (6mL) に溶解した。水素化ナトリウム (60% 鉱油分散物, 72mg、よって 1.79mmol) を加えた。その懸濁液を室温で5分間攪拌した後、6-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド (256mg, 1.49mmol) を一度に加えた。室温で30分間攪拌した後、完全な変換が検出された。その混合物に EtOAc および水を加えた。有機層を減圧下で蒸発させた。残渣を、ヘキサン/EtOAc を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、6-((3-ブロモ-2-メチルベンジル)オキシ)-2-メトキシニコチンアルデヒドを得た。

20

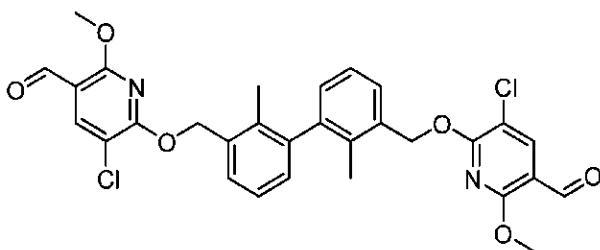
【0482】

6-((3-ブロモ-2-メチルベンジル)オキシ)-2-メトキシニコチンアルデヒド (348mg, 1.035mmol) を DMF (5mL) に溶解し、ビス(ピナコラト)ジボロン (551mg, 2.17mmol)、Pd(dppf)Cl₂-DCM (114mg, 0.156mmol) および酢酸カリウム (406mg, 4.14mmol) で処理した。その混合物にアルゴンをパージし、次いで、85℃で1.5時間加熱した。室温に冷却した後、その混合物を EtOAc および水で希釈した。有機層を濃縮し、残渣を、ヘキサン/EtOAc を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、2-メトキシ-6-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)ニコチンアルデヒドを得た。

30

中間体 18: 6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ)ビス(5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド)

【化 187】



40

【0483】

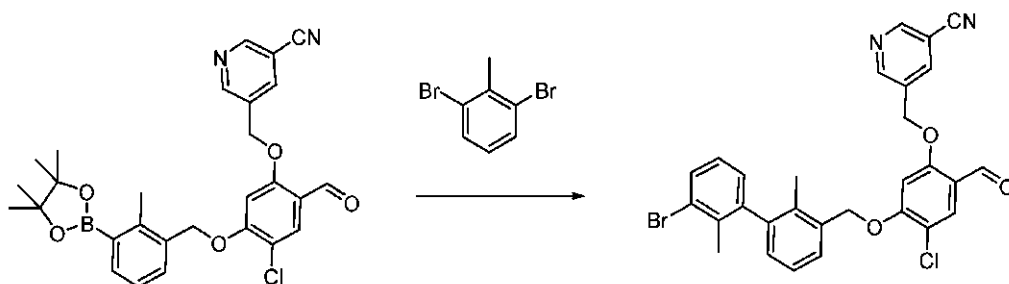
DMF/CHCl₃ (1:1 v/v, 600mL) 中の、6,6'-((2,2'-

50

ジメチルー [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2-メトキシニコチンアルデヒド) (10.1 g, 19.7 mmol) および Palau' Chlor (9.08 g, 43.4 mmol) の溶液に、HCl (ジオキサン中 4 M、10.8 mL, 43.3 mmol) を滴下により添加した。その混合物を周囲温度で 30 分間攪拌し、次いで、CH₂Cl₂ (500 mL) で希釈し、NaHCO₃ (飽和水溶液、3×300 mL)、次いで、H₂O (3×300 mL)、次いで、ブライン (100 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン中 0~100% EtOAc) によって精製することにより、生成物を固体として得た。

中間体 19 : 5 - ((5 - ((3'-ブromo-2, 2'-ジメチルー [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) メトキシ) - 4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ) メチル) ニコチノニトリル

【化 188】



【0484】

6 mL の 9 : 1 ジオキサン : 水中の、5 - ((4-クロロ-2-ホルミル-5 - ((2-メチル-3 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンジル) オキシ) フェノキシ) メチル) ニコチノニトリル (600 mg, 1.16 mmol) および 1, 3-ジブromo-2-メチルベンゼン (578.1 mg, 2.31 mmol, 2 当量) の懸濁液を、N₂ を 30 分間バブリングすることによって脱気した。その反応物に、ジクロロ 1, 1-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) (8.46 mg, 0.0116 mmol, 1% mol) を加え、その反応物に炭酸カリウム (0.16 g, 1.16 mmol) を加えた。その容器を密封し、100℃で 16 時間加熱した。その反応物を水で希釈し、DCM で抽出し、有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、70% EA : Hex で溶出するシリカフラッシュクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物を固体として得た。LCMS 93 % m/z = 563.0。

中間体 20 : 5, 5' - (((((2, 2'-ジメチルー [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-3-ホルミルピリジン-6, 2-ジイル)) ビス (オキシ)) ビス (メチレン)) ジニコチノニトリル

10

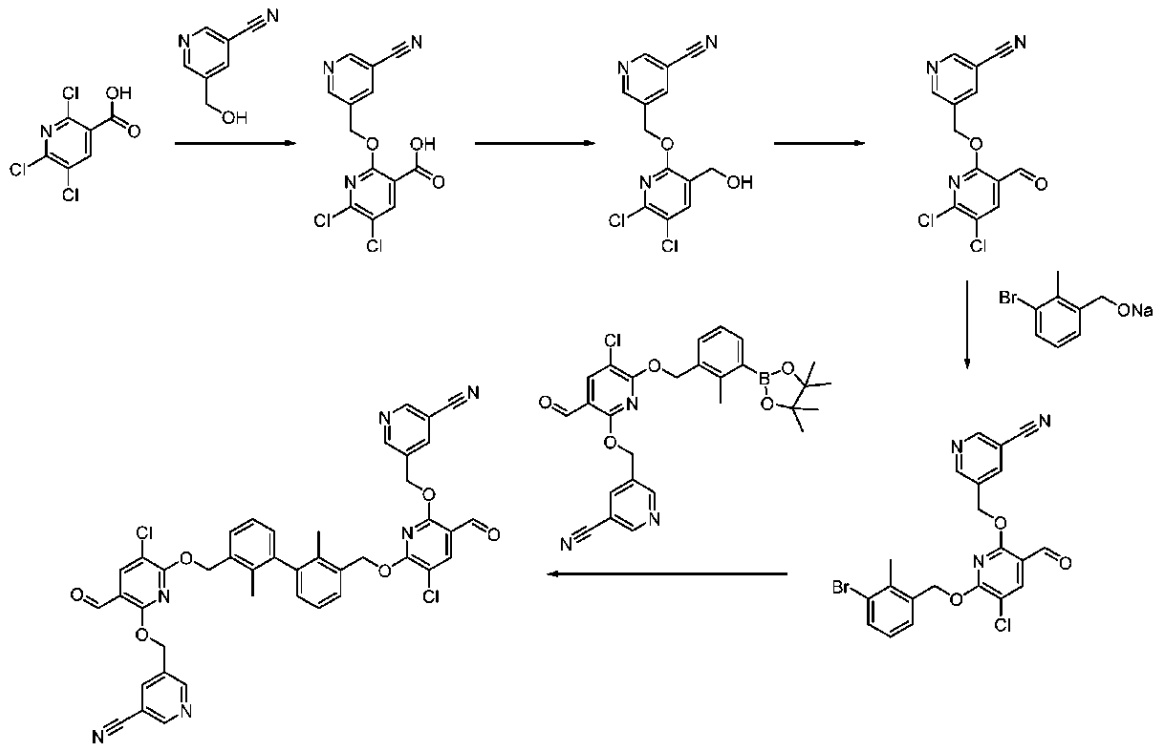
20

30

40

50

【化 1 8 9】



10

20

【0 4 8 5】

0℃のTHF（10mL）中の5-（ヒドロキシメチル）ニコチノニトリル（1.51g，9.7mmol，1当量）の溶液に、NaH（292mg，12.2mmol，1.25当量）を加えた。さらに20分間の攪拌の後、そのスラリーを、0℃のTHF中の2,5,6-トリクロロニコチン酸（2.2g，9.7mmol，1当量）の攪拌溶液に加えた。その溶液を室温にゆっくり加温し、1時間攪拌した。次いで、その反応混合物を1M HClで酸性化し、沈殿した5,6-ジクロロ-2-（（5-シアノピリジン-3-イル）メトキシ）ニコチン酸を減圧濾過によって回収した。

30

【0 4 8 6】

THF中の5,6-ジクロロ-2-（（5-シアノピリジン-3-イル）メトキシ）ニコチン酸（3.0g，9.4mmol，1当量）の攪拌溶液に、触媒のDMF（1滴）を加えた後、塩化オキサリル（1当量）を加えた。10分後、ガスの発生が止み、その反応物を-78℃に冷却した。次いで、Li（OtBu）₃AlH（1M，11.3mL，1.2当量）を滴下により添加した。出発物質が完全に消費されたとLCMSによって示された後、その反応を過剰な4M NaOHおよび水でクエンチし、次いで、室温に加温した。有機層と水層を分離し、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。粗材料をさらに精製せずに使用した。LCMS実測値310.1（M+1）。

40

【0 4 8 7】

室温の塩化メチレン中の5-（（（5,6-ジクロロ-3-（ヒドロキシメチル）ピリジン-2-イル）オキシ）メチル）ニコチノニトリル（2.5g，8.06mmol，1当量）のスラリーに、デス・マーチン・ペルヨージナン（Dess-Martin periodane）（3.76g，8.87mmol，1.1当量）を加えた。LCMSがアルコールの完全消費を示すまで、その溶液を攪拌した。その反応混合物を、シリカゲルクロマトグラフィー（Hex/EtOAc，0～50%）によって直接精製することにより、5-（（（5,6-ジクロロ-3-ホルミルピリジン-2-イル）オキシ）メチル）ニコチノニトリルを固体として得た。

【0 4 8 8】

50

室温のDMF（4 mL）中の（3-ブロモ-2-メチルフェニル）メタノール（750 mg，2.4 mmol，1当量）の溶液に、NaH（97 mg，2.4 mmol，1.0当量）を加えた。さらなる20分間の攪拌の後、そのスラリーを、5-（（（5，6-ジクロロ-3-ホルミルピリジン-2-イル）オキシ）メチル）ニコチノニトリル（490 mg，2.4 mmol，1当量）のDMF（4 mL）の攪拌溶液に加えた。LCMSによって出発物質が完全に消費されたことが示されたら、その反応物を水（5 mL）で希釈し、5 mLの酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー（Hex/EtOAc，0～100%）によって精製することにより、5-（（（6-（（3-ブロモ-2-メチルベンジル）オキシ）-5-クロロ-3-ホルミルピリジン-2-イル）オキシ）メチル）ニコチノニトリルを固体として得た。

10

【0489】

スターバーを含むバイアルに、5-（（（6-（（3-ブロモ-2-メチルベンジル）オキシ）-5-クロロ-3-ホルミルピリジン-2-イル）オキシ）メチル）ニコチノニトリル（80 mg，0.17 mmol，1当量）、ビス（ピナコラト）ジボロン（43 mg，0.17 mmol，1当量）、Pd（dppf）Cl₂（14 mg，0.017 mmol，0.1当量）および酢酸カリウム（33 mg，.34 mmol，2当量）を投入した。そのバイアルを密封し、ジオキサン（2 mL）を、シリンジを介して加えた。その反応混合物にアルゴンを用いて10分間散布し、次いで、出発物質が完全に消費されたことがLCMSによって観察されるまで、100℃に加熱した。次いで、その反応混合物に、5-（（（6-（（3-ブロモ-2-メチルベンジル）オキシ）-5-クロロ-3-ホルミルピリジン-2-イル）オキシ）メチル）ニコチノニトリル（80 mg，0.17 mmol，1当量）、Pd（dppf）Cl₂（14 mg，0.017 mmol，0.1当量）および炭酸カリウム（47 mg，.34 mmol，2当量）を加えた。そのバイアルを密封し、水（0.4 mL）を、シリンジを介して加えた。その反応混合物にアルゴンを用いて10分間散布し、次いで、出発物質が完全に消費されたことがLCMSによって観察されるまで、100℃に加熱した。次いで、その反応混合物をEtOAcで希釈し、セライトで濾過し、真空中で濃縮乾固した。粗材料をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、5，5'-（（（（（2，2'-ジメチル-[1，1'-ビフェニル]-3，3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5-クロロ-3-ホルミルピリジン-6，2-ジイル））ビス（オキシ））ビス（メチレン））ジニコチノニトリルを固体として得た。

20

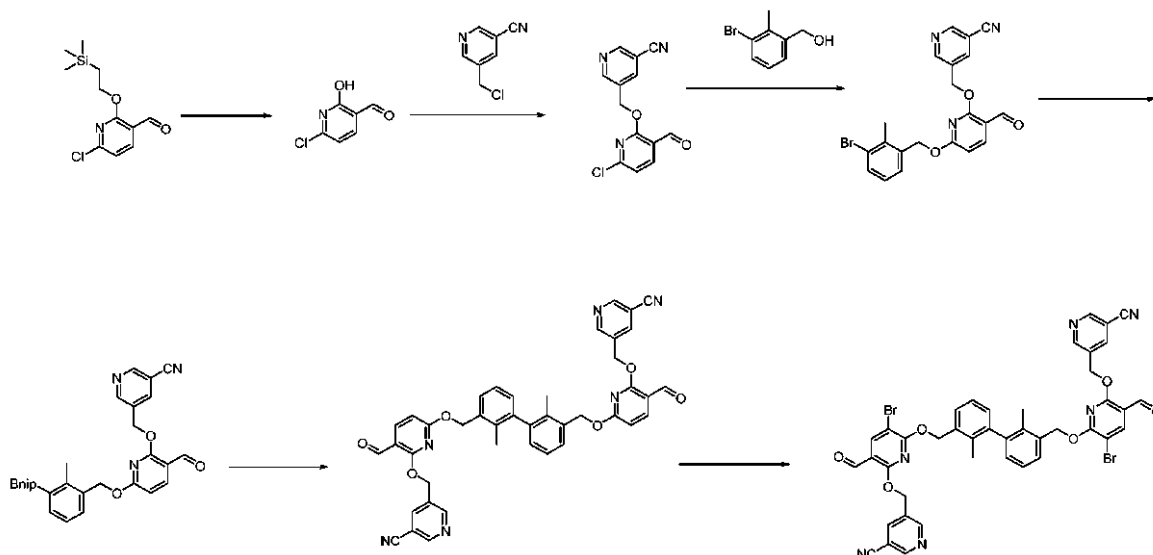
30

中間体21：5，5'-（（（（（2，2'-ジメチル-[1，1'-ビフェニル]-3，3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5-ブロモ-3-ホルミルピリジン-6，2-ジイル））ビス（オキシ））ビス（メチレン））ジニコチノニトリル

40

50

【化 1 9 0】



10

【0 4 9 0】

20 mLのバイアルに、6-クロロ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド(500 mg, 1.9 mmol)、フッ化セシウム(591 mg, 3.9 mmol, 2.0当量)およびN,N-ジメチルホルムアミド(7.0 mL, 0.27 M)を室温において加えた。その容器を60℃で1時間加熱した後、室温に再冷却した。次いで、その容器に、5-(クロロメチル)ニコチノニトリル(350 mg, 2.3 mmol, 1.2当量)、炭酸カリウム(390 mg, 2.9 mmol, 1.5当量)およびヨウ化ナトリウム(72 mg, 0.47 mmol, 25 mol%)を加えた。その反応混合物を60℃で1時間撹拌した後、室温に冷却し、酢酸エチル(40 mL)で希釈した。最後に、水(30 mL)を加え、有機層をブラインで×1(一度)洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料を、塩化メチレン中0~10%のメタノールの溶離剤グラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、5-((6-クロロ-3-ホルミルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

20

30

【0 4 9 1】

20 mLのバイアルに、(3-ブロモ-2-メチルフェニル)メタノール(220 mg, 1.1 mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(5.5 mL, 0.2 M)を室温において加えた。その容器に、水素化ナトリウム(53 mg, 60 wt%鉱油分散物, 1.3 mmol, 1.2当量)を加え、その混合物を30分間撹拌した。別個の20 mLのバイアルにおいて、5-((6-クロロ-3-ホルミルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ニコチノニトリル(300 mg, 1.1 mmol, 1.0当量)およびN,N-ジメチルホルムアミド(5.5 mL, 0.2 M)を室温において加えた。その混合物に、N,N-ジメチルホルムアミド中の(3-ブロモ-2-メチルフェニル)メタノールナトリウム塩の懸濁液を室温において滴下により添加した。その混合物を1時間撹拌した後、酢酸エチル(40 mL)で希釈した。最後に、水(30 mL)を加え、有機層をブラインで1回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料を、塩化メチレン中0~10%のメタノールの溶離剤グラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、5-((6-((3-ブロモ-2-メチルベンジル)オキシ)-3-ホルミルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

40

【0 4 9 2】

20 mLのバイアルに、5-((6-((3-ブロモ-2-メチルベンジル)オキシ)

50

)-3-ホルミルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ニコチノニトリル(473mg, 0.47mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(161mg, 0.63mmol, 1.35当量)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(34mg, 0.05mmol, 10mol%)、酢酸カリウム(94mg, 0.94mmol, 2.0当量)および1,4-ジオキサン(4.7mL, 0.1M)を室温において加えた。その容器を密封し、その混合物に窒素を5分間散布した後、3時間、90℃に加熱した。次いで、その反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(10mL)を加え、バイアルの内容物をセライトで濾過した。濾液を真空下で濃縮し、粗5-(((3-ホルミル-6-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ニコチノニトリルをさらに精製せずに使用した。

【0493】

20mLのバイアルに、粗5-(((3-ホルミル-6-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ニコチノニトリルを加え、5-(((6-((3-ブromo-2-メチルベンジル)オキシ)-3-ホルミルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ニコチノニトリル(473mg, 0.47mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(34mg, 0.05mmol, 10mol%)、炭酸カリウム(130mg, 0.94mmol, 2.0当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(4.7mL, 0.1M)および水(0.5mL)を室温において加えた。その容器を密封し、その混合物に窒素を5分間散布した後、1時間、90℃に加熱した。次いで、その反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(10mL)を加え、バイアルの内容物をセライトで濾過した。濾液を酢酸エチル(50mL)で希釈し、水で1回、次いで、ブラインで洗浄した。次いで、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料を、塩化メチレン中0~10%のメタノールの溶離剤グラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、5,5'-((((((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(3-ホルミルピリジン-6,2'-ジイル))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリルを得た。

【0494】

20mLのバイアルに、5,5'-((((((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(3-ホルミルピリジン-6,2'-ジイル))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル(716mg, 1.0mmol)、酢酸カリウム(294mg, 3.0mmol, 3.0当量)および酢酸(6.7mL, 0.15M)を室温において加えた。その混合物に、臭素(2.2mL, 酢酸中1M, 2.2mmol, 2.2当量)を滴下により添加した。1時間後、赤色が消えるまで、1M亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。この混合物に、5N水酸化ナトリウム水溶液をpH=7になるまで加えた。最後に、酢酸エチル(10mL)および水(10mL)を加え、有機層をブラインで1回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。5,5'-((((((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブromo-3-ホルミルピリジン-6,2'-ジイル))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリルの粗残渣をさらに精製せずに使用した。

中間体22: 6-クロロ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド

10

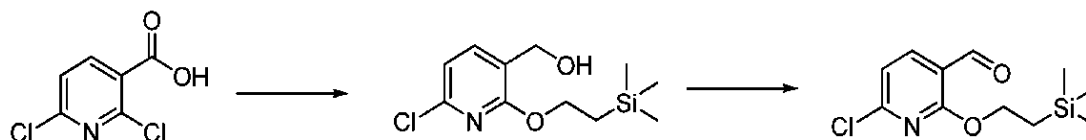
20

30

40

50

【化 191】



【0495】

120 mL の THF を、2.5 g (62.5 mmol) の NaH を含む 500 mL の RB に投入した。2-トリメチルシリルエタノール (6.7 mL, 46.9 mmol) を滴下により添加し、得られた懸濁液を rt で 1 時間撹拌した。100 mL の THF 中のジクロロニコチン酸 (3 g, 15.6 mmol) を、滴下漏斗によって滴下により添加した。2 時間後、ボランジメチルスルフィド (2 M, 75 mL) を 15 分間にわたって加えた。その反応物を rt で 15 時間撹拌した。その反応を、MeOH (50 mL)、50 mL の H₂O および 10 mL の飽和 NH₄Cl 水溶液をゆっくりと加えることによってクエンチした後、30 分間、90°C に加熱した。その溶液を濃縮し、100 mL の DCM で希釈し、飽和 NH₄Cl 水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を分離し、水相を 100 mL の DCM で 1 回抽出した。合わせた有機物を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。透明の残留油状物に、撹拌子を加え、真空中 (0.3 mmHg)、45°C で 4 時間撹拌することにより、TMS-エタノールのほとんどを除去した。ヘキサン中 10% の酢酸エチルのカラムによって、そのアルコールを固体として得た。

【0496】

上記アルコール (2.73 g, 10.51 mmol) を、250 mL の丸底フラスコ内で 40 mL の DCM に溶解した。デス・マーチン・ペルヨージナン (4.97 g, 11.77 mmol) を一度に加えた。その溶液を 2 分間撹拌した後、0.21 mL (11.77 mmol) の H₂O を滴下により添加した。その透明の溶液は、乳白色の懸濁液になる。その懸濁液を 45 分間撹拌した後、50 mL の 1 M NaOH 溶液を加え、その反応物を 15 分間激しく撹拌した。有機層を分離し、水性物質を DCM (25 mL) で 2 回抽出した。合わせた有機物を乾燥させ、濃縮し、カラムに流すことにより (10~20% EA)、アルデヒドをクラスターとして得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.31 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.9, 0.9 Hz, 1H), 4.87 - 4.21 (m, 2H), 1.27 - 1.06 (m, 2H), 0.09 (s, 9H)。

中間体 23:5, 5'-(((((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-ブロモ-6-ホルミル-3,1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル

【0497】

10

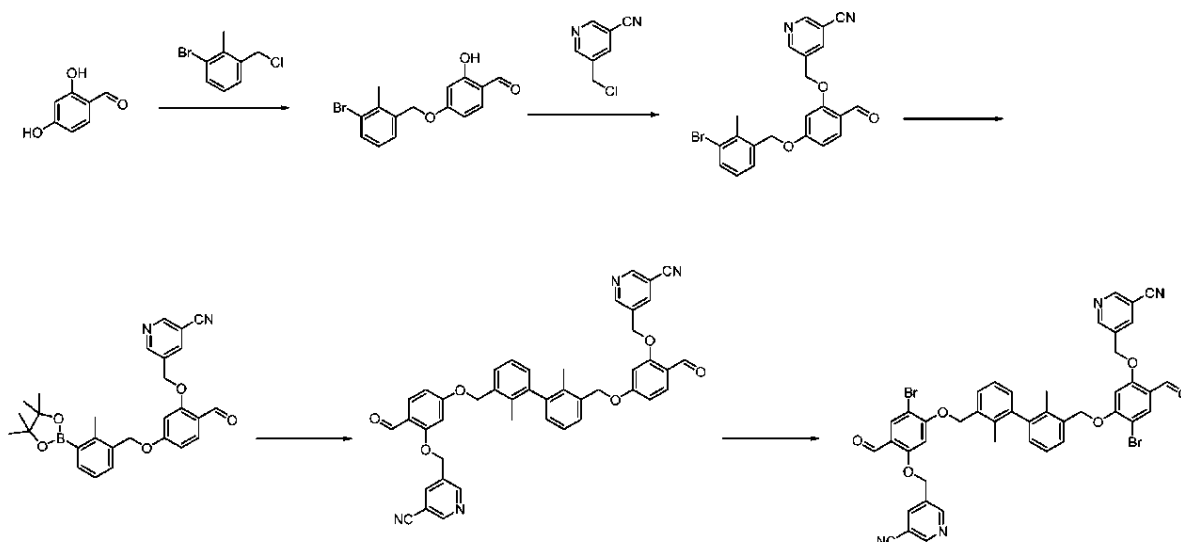
20

30

40

50

【化 1 9 2】



100 mL の丸底フラスコに、2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (1.0 g, 7.25 mmol, 3.0 当量)、1-ブromo-3-(クロロメチル)-2-メチルベンゼン (527 mg, 2.4 mmol)、炭酸カリウム (828 mg, 6.0 mmol, 2.5 当量)、ヨウ化ナトリウム (36 mg, 0.24 mmol, 10 mol%) および N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL, 0.12 M) を室温において加えた。その反応混合物を 60℃ で 2 時間攪拌した後、室温に冷却し、酢酸エチル (50 mL) で希釈した。次いで、その混合物を 1 N 塩酸水溶液で pH = 3 に酸性化し、次いで、水で 1 回およびブラインで 1 回洗浄した。次いで、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料を、塩化メチレン中 0 ~ 10 % のメタノールの溶離剤グラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、4-((3-ブromo-2-メチルベンジル)オキシ)-2-ヒドロキシベンズアルデヒドを得た。

【0 4 9 8】

100 mL の丸底フラスコに、4-((3-ブromo-2-メチルベンジル)オキシ)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (422 mg, 1.32 mmol)、5-(クロロメチル)ニコチノニトリル (241 mg, 1.6 mmol, 1.2 当量)、炭酸カリウム (273 mg, 2.0 mmol, 1.5 当量)、ヨウ化ナトリウム (50 mg, 0.33 mmol, 25 mol%) および N, N-ジメチルホルムアミド (13.2 mL, 0.1 M) を室温において加えた。その反応混合物を 60℃ で 1 時間攪拌した後、室温に冷却し、酢酸エチル (40 mL) で希釈した。その混合物を水で 1 回およびブラインで 1 回洗浄した。次いで、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料を、塩化メチレン中 0 ~ 10 % のメタノールの溶離剤グラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、5-((5-((3-ブromo-2-メチルベンジル)オキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

【0 4 9 9】

20 mL のバイアルに、5-((5-((3-ブromo-2-メチルベンジル)オキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (460 mg, 1.1 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン) (377 mg, 1.49 mmol, 1.35 当量)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (81 mg, 0.11 mmol, 10 mol%)、酢酸カリウム (215 mg, 2.20 mmol, 2.0 当量) および 1, 4-ジオキサン (11.0 mL, 0.1 M) を室温において加えた。その容器を密封し、その混合物に窒素を 5 分間散布した後、3 時間、90℃ に加熱した。

次いで、その反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（10 mL）を加え、バイアルの内容物をセライトで濾過した。濾液を真空下で濃縮し、粗5-（（2-ホルミル-5-（（2-メチル-3-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルをさらに精製せずに使用した。

【0500】

20 mLのバイアルに、粗5-（（2-ホルミル-5-（（2-メチル-3-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル、5-（（5-（（3-ブロモ-2-メチルベンジル）オキシ）-2-ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（460 mg, 1.1 mmol）、[1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（81 mg, 0.11 mmol, 10 mol%）、炭酸カリウム（304 mg, 2.2 mmol, 2.0当量）、N, N-ジメチルホルムアミド（11.0 mL, 0.1 M）および水（1.1 mL）を室温において加えた。その容器を密封し、その混合物に窒素を5分間散布した後、1時間、90℃に加熱した。次いで、その反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（10 mL）を加え、バイアルの内容物をセライトで濾過した。濾液を酢酸エチル（50 mL）で希釈し、水で1回、次いで、ブラインで洗浄した。次いで、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料を、塩化メチレン中0~10%のメタノールの溶離剤グラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、5, 5'-（（（（（2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3, 3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（6-ホルミル-3, 1-フェニレン））ビス（オキシ））ビス（メチレン））ジニコチノニトリルを得た。

【0501】

20 mLのバイアルに、5, 5'-（（（（（2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3, 3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（6-ホルミル-3, 1-フェニレン））ビス（オキシ））ビス（メチレン））ジニコチノニトリル（432 mg, 0.61 mmol）、酢酸カリウム（180 mg, 1.8 mmol, 3.0当量）および酢酸（4.0 mL, 0.15 M）を室温において加えた。その混合物に、臭素（1.3 mL, 中1 M, 1.3 mmol, 2.2当量）を滴下により添加した。1時間後、赤色が消えるまで、1 M亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。この混合物に、pH=7になるまで5 N水酸化ナトリウム水溶液を加えた。最後に、酢酸エチル（10 mL）および水（10 mL）を加え、有機層をブラインで1回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。5, 5'-（（（（（2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3, 3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（4-ブロモ-6-ホルミル-3, 1-フェニレン））ビス（オキシ））ビス（メチレン））ジニコチノニトリルの粗残渣をさらに精製せずに使用した。

中間体24: 6, 6'-（（（2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3, 3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5-ブロモ-2-ヒドロキシニコチンアルデヒド）

10

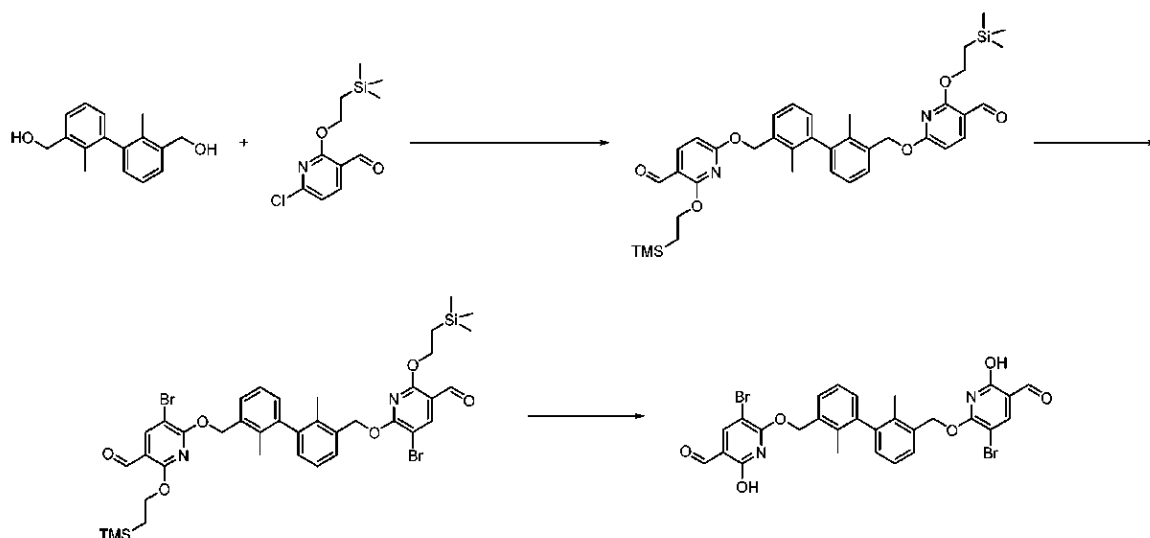
20

30

40

50

【化 1 9 3】



10

【0 5 0 2】

(2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル) ジメタノール (969 mg, 4 mmol)、6-クロロ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド (2.37 g, 9.2 mmol)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノー-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (424.65 mg, 1 mmol)、酢酸パラジウム (II) (179.2 mg, 0.8 mmol) および炭酸セシウム (5.2 g, 16 mmol) を 150 mL の密封チューブに投入した。その内容物をトルエン (28 mL) に懸濁し、アルゴンを 15 分間散布した。そのチューブを密封し、90℃ に加熱した。3 時間後、その溶液を室温に冷却し、セライトのパッドで濾過した。そのセライトパッドを塩化メチレンでしっかりリンスし、濾液を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ)ビス(2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド) を固体として得た (2.3 g, 85%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.08 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 6.57 (dd, J = 8.3, 0.8 Hz, 2H), 5.53 (s, 4H), 4.71 - 4.40 (m, 4H), 1.98 (s, 6H), 1.28 - 0.97 (m, 4H), 0.02 (s, 18H)。

20

30

【0 5 0 3】

6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ)ビス(2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド) (2.3 g, 3.39 mmol) および酢酸ナトリウム (694 mg, 8.47 mmol) を 15 mL の酢酸に懸濁し、得られた懸濁液を 5 分間超音波処理した。臭素 (0.44 mL, 8.47 mmol) を酢酸 (2 mL) で希釈し、得られた溶液を攪拌中のジアルデヒドに滴下により添加した。40 分後、その反応物を塩化メチレン (100 mL) および 2 M NaOH 水溶液 (150 mL) で希釈した。10 分間攪拌した後、有機層を分離し、水性物質を塩化メチレン (75 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ)ビス(5-プロモ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド) (2.5 g, 88%) を固体として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.15 (s, 2H), 8.24 (s, 2H), 7.54 - 7.35 (m, 2H), 7.29 - 7.24 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.55

40

50

(s, 4H), 4.65 - 4.39 (m, 4H), 2.10 (s, 6H), 1.24 - 1.14 (m, 4H), 0.09 (s, 18H).

【0504】

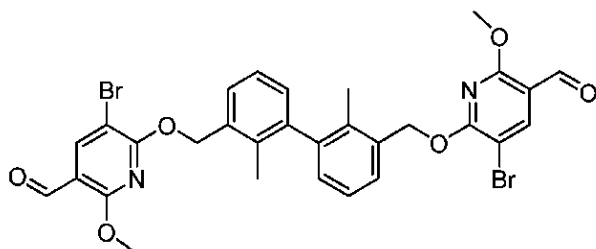
6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド) (1.25 g, 1.48 mmol) およびフッ化セシウム (0.9 g, 5.93 mmol) をN, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に懸濁した。その懸濁液を1.5時間、60℃に加熱した。その反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液、ブラインで希釈し、酢酸エチルで抽出した(2×)。合わせた有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮することにより、0.9 g (94.5%) の6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-ヒドロキシニコチンアルデヒド)を粉末として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.50 (s, 2H), 9.98 (s, 2H), 8.12 (s, 2H), 7.53 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 5.53 (s, 4H), 2.01 (s, 6H).

10

中間体25: 6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-メトキシニコチンアルデヒド)

【化194】

20



【0505】

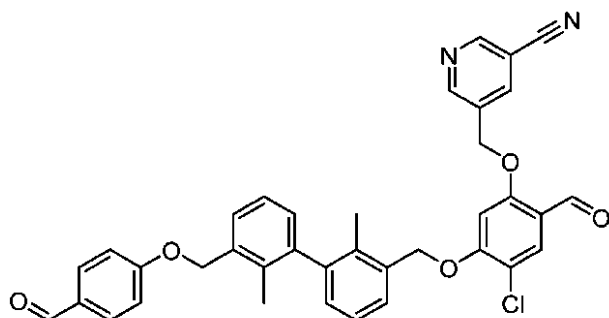
中間体24について記載されたのと同じ臭素化手順を用いて、6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-メトキシニコチンアルデヒド)を6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシニコチンアルデヒド)から得た。

30

中間体26: 5-(4-クロロ-2-ホルミル-5-(3'-(4-ホルミルフェノキシ)メチル)-2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシフェノキシメチル)ニコチノニトリル

【化195】

40



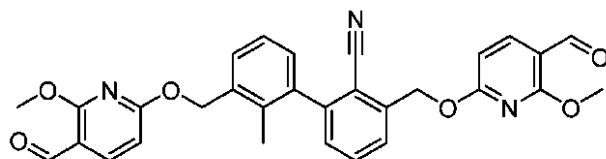
【0506】

1当量の5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒドに続いて4-ヒドロキシ

50

ベンズアルデヒドを使用して、中間体 11 および 12 を合成するために使用した手順と同様の手順に従って、表題化合物を調製した。

中間体 27：3, 3'-ビス((5-ホルミル-6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-2-カルボニトリル
【化 196】



10

【0507】

5 mL の 2 : 1 の DMF と水との混合物中の、(2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノール (399 mg, 1.6 mmol)、2-ブロモ-6-(ヒドロキシメチル)ベンゾニトリル (310 mg, 1.46 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (88 mg) の混合物を K₂CO₃ (172 mg, 0.002 mol) で処理した。その混合物を 85 °C で 2 時間加熱した。混合物を EtOAc および水で希釈した。有機相を Mg₂SO₄ で乾燥させ、減圧下で蒸発させることにより、3, 3'-ビス(ヒドロキシメチル)-2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-2-カルボニトリルを得た。

20

【0508】

9 mL のトルエン中の、3, 3'-ビス(ヒドロキシメチル)-2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-2-カルボニトリル (150 mg, 0.59 mmol)、6-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド (223 mg, 1.3 mmol)、Pd(OAc)₂ (25 mg, 0.237 mmol)、t-ブチル-X-Phos (100 mg, 0.237 mmol) および Cs₂CO₃ (771 mg, 2.37 mmol) の混合物を 85 °C の攪拌条件下において 18 時間加熱した。残渣をカラムクロマトグラフィー (ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) によって精製することにより、表題中間体である 3, 3'-ビス((5-ホルミル-6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-2-カルボニトリルを得た。

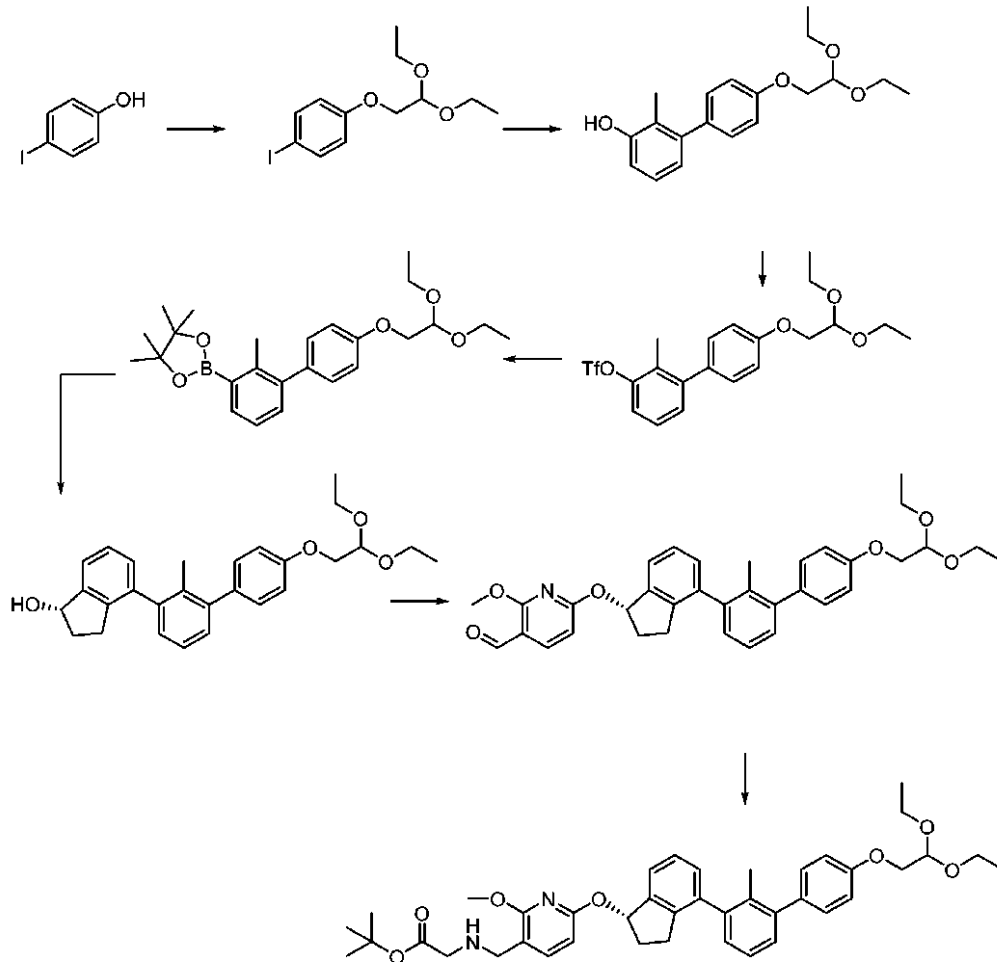
30

中間体 28：tert-ブチル(S)-((2-メトキシ-6-((4-(2-メチル-4'-(2-オキソエトキシ)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)ピリジン-3-イル)メチル)グリシネート

40

50

【化 1 9 7】



10

20

【0 5 0 9】

工程 1. N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の、4-ヨードフェノール (5.0 g, 23 mmol)、2-ブロモ-1, 1-ジエトキシエタン (4.45 mL, 29.5 mmol)、炭酸カリウム (4.71 g, 34.1 mmol) およびヨウ化カリウム (1.89 g, 11.4 mmol) の攪拌混合物を 109℃ に加熱した。15 時間後、得られた混合物を室温に冷却した。ジエチルエーテル (500 mL) を加え、有機層を水で洗浄し (3×500 mL)、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~10% の酢酸エチル) によって精製することにより、1-(2, 2-ジエトキシエトキシ)-4-ヨードベンゼンを得た。

30

【0 5 1 0】

工程 2. ジオキサン (80 mL) 中の、3-ブロモ-2-メチルフェノール (8.17 g, 43.7 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ (1, 3, 2-ジオキサボロラン) (11.1 g, 43.7 mmol)、酢酸カリウム (12.9 g, 131 mmol) および [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (640 mg, 0.87 mmol) の攪拌混合物を 110℃ に加熱した。3 時間後、1-(2, 2-ジエトキシエトキシ)-4-ヨードベンゼン、炭酸ナトリウム水溶液 (2 M, 68 mL, 140 mmol) および [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (640 mg, 0.87 mmol) を加えた。18 時間後、その反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル (500 mL) を加えた。有機層を水とブライントの混合物 (1:1 v: v, 300 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を

40

50

フラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～30%の酢酸エチル）によって精製することにより、4'-（2，2-ジエトキシエトキシ）-2-メチル-[1，1'-ビフェニル]-3-オールを得た。

【0511】

工程3．トリフルオロメタンスルホン酸無水物（0.798mL，4.74mmol）を、0℃のジクロロメタン（10mL）中の4'-（2，2-ジエトキシエトキシ）-2-メチル-[1，1'-ビフェニル]-3-オール（1.00g，3.16mmol）およびN，N-ジイソプロピルエチルアミン（1.38mL，7.90mmol）の攪拌混合物にシリンジを介して加えた。30分後、エタノール（0.5mL）を加えた。5分後、その反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～10%の酢酸エチル）によって精製することにより、4'-（2，2-ジエトキシエトキシ）-2-メチル-[1，1'-ビフェニル]-3-イルトリフルオロメタンスルホネートを得た。

【0512】

工程4．ジオキサン（8.0mL）中の、4'-（2，2-ジエトキシエトキシ）-2-メチル-[1，1'-ビフェニル]-3-イルトリフルオロメタンスルホネート（1.06g，2.370mmol）、4，4，4'，4'，5，5，5'，5'-オクタメチル-2，2'-ビ（1，3，2-ジオキサボロラン）（722mg，2.84mmol）、酢酸カリウム（744mg，7.59mmol）および[1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（173mg，0.237mmol）の攪拌混合物を95℃に加熱した。17時間後、得られた混合物を室温に冷却し、セライトで濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～10%の酢酸エチル）によって精製することにより、2-（4'-（2，2-ジエトキシエトキシ）-2-メチル-[1，1'-ビフェニル]-3-イル）-4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロランを得た。

【0513】

工程5．ジオキサン（8.0mL）および水（0.5mL）中の、2-（4'-（2，2-ジエトキシエトキシ）-2-メチル-[1，1'-ビフェニル]-3-イル）-4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン（785mg，1.84mmol）、（S）-4-ブromo-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール（432mg，2.03mmol）、炭酸ナトリウム水溶液（2M，3.7mL，7mmol）およびクロロ（2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'，4'，6'-トリイソプロピル-1，1'-ビフェニル）[2-（2'-アミノ-1，1'-ビフェニル）]パラジウム（II）（73mg，0.092mmol）の攪拌混合物を200℃に加熱した。15時間後、得られた混合物を室温に冷却し、セライトで濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル（60mL）で抽出した。有機層を水とブラインとの混合物（1：1v：v，50mL）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～50%の酢酸エチル）によって精製することにより、（S）-4-（4'-（2，2-ジエトキシエトキシ）-2-メチル-[1，1'-ビフェニル]-3-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールを得た。

【0514】

工程6．トルエン（8.0mL）中の、（S）-4-（4'-（2，2-ジエトキシエトキシ）-2-メチル-[1，1'-ビフェニル]-3-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール（797mg，1.84mmol）、6-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド（442mg，2.58mmol）、炭酸セシウム（1.08g，3.32mmol）および[（2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2'，4'，6'-トリイソプロピル-1，1'-ビフェニル）-2-（2'-アミノ-1，1'-ビフェニル）]パラジウム（II）メタンスルホネート（73mg，0.092mmol）の攪拌混合物を200℃に加熱した。15時間後、得られた混合物を室温に冷却し、セライトで濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中

10

20

30

40

50

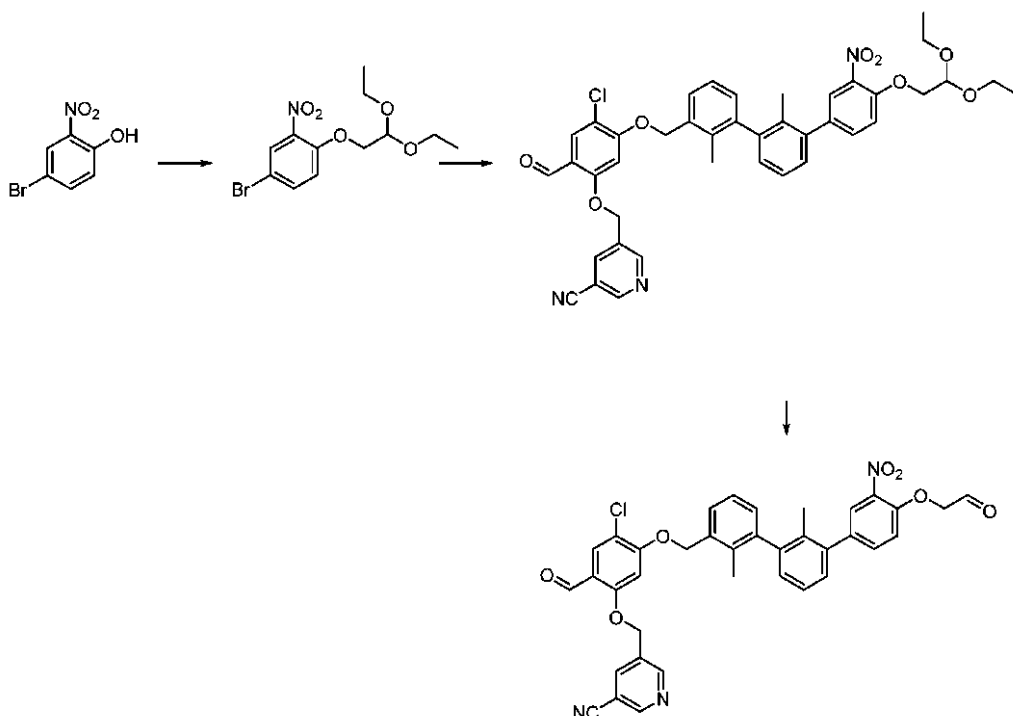
0～40%の酢酸エチル)によって精製することにより、(S)-6-((4-(4'-(2,2-ジエトキシエトキシ)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-メトキシニコチンアルデヒドを得た。

【0515】

工程7. N,N-ジイソプロピルエチルアミン(0.77mL, 4.4mmol)を、室温のN,N-ジメチルホルムアミド(3.0mL)中の、(S)-6-((4-(4'-(2,2-ジエトキシエトキシ)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-メトキシニコチンアルデヒド(250mg, 0.44mmol)およびグリシンtert-ブチル塩酸塩(591mg, 3.52mmol)の攪拌混合物にシリンジを介して加えた。23分後、酢酸(0.3mL)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(221mg, 3.52mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(747mg, 3.52mmol)を連続的に加えた。10分後、その反応混合物を逆相分取HPLC(アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸/水)によって精製することにより、tert-ブチル(S)-((6-((4-(4'-(2,2-ジエトキシエトキシ)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)グリシネートを得た。

中間体29: 5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-3'',-ニトロ-4'',-(2-オキソエトキシ)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化198】



【0516】

工程1. 1-メチルピロリジン-2-オン(7.0mL)中の、4-ブロモ-2-ニトロフェノール(1.00g, 4.59mmol)、2-ブロモ-1,1-ジエトキシエタン(1.04mL, 6.88mmol)、炭酸カリウム(1.27g, 9.17mmol)およびヨウ化カリウム(152mg, 0.917mmol)の攪拌混合物を100℃に加熱した。18時間後、得られた混合物を室温に冷却した。ジエチルエーテル(150mL)を加え、有機層を水で洗浄し(2×100mL)、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中

0～15%の酢酸エチル)によって精製することにより、4-ブロモ-1-(2,2-ジエトキシエトキシ)-2-ニトロベンゼンを得た。

【0517】

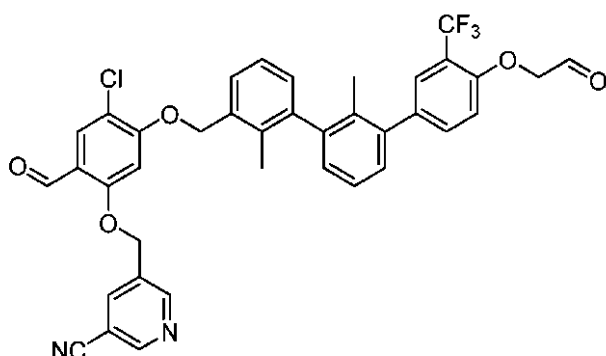
工程2. ジオキサン(2.0mL)および水(0.5mL)中の、4-ブロモ-1-(2,2-ジエトキシエトキシ)-2-ニトロベンゼン(123mg, 0.370mmol)、5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-3'-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(150mg, 0.246mmol)、炭酸ナトリウム水溶液(2M, 0.49mL, 1mmol)およびクロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1,1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(9.7mg, 0.012mmol)の攪拌混合物を91℃に加熱した。14時間後、その反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(60mL)を加えた。有機層を水とブラインとの混合物(1:1v:v, 30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0～70%の酢酸エチル)によって精製することにより、5-((4-クロロ-5-((4'-((2,2-ジエトキシエトキシ)-2,2'-ジメチル-3'-ニトロ-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

【0518】

工程3. 濃塩酸(0.25mL)を、室温のジオキサン(3.0mL)中の5-((4-クロロ-5-((4'-((2,2-ジエトキシエトキシ)-2,2'-ジメチル-3'-ニトロ-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(181mg, 0.246mmol)の攪拌溶液に加えた。60分後、酢酸エチル(60mL)および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5.0mL)を連続的に加えた。有機層をブライン(30mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することにより、5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-3'-ニトロ-4'-((2-オキソエトキシ)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得て、それをさらに精製せずに使用した。

中間体30: 5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-4'-((2-オキソエトキシ)-3'-((トリフルオロメチル)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化199】



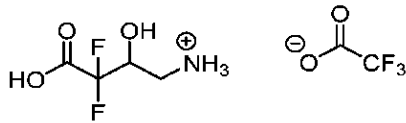
【0519】

4-ブロモ-2-ニトロフェノールの代わりに4-ブロモ-2-(トリフルオロメチル)フェノールを使用して、5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-3'-ニトロ-4'-((2-オキソエトキシ)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルと同様の

様式で、5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-4''-(2-オキシエトキシ)-3''-(トリフルオロメチル)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを合成した。

中間体31：3-カルボキシ-3,3-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-1-アミニウム2,2,2-トリフルオロ酢酸塩

【化200】



10

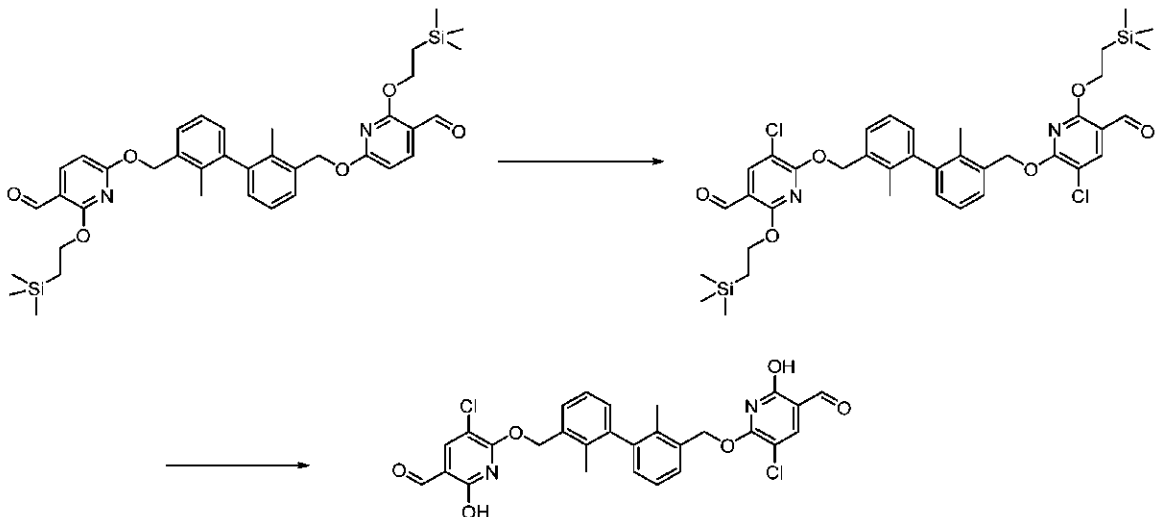
【0520】

水酸化ナトリウム水溶液(1M, 10mL, 10mmol)を、室温のテトラヒドロフラン(10mL)およびメタノール(20mL)中のエチル4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)-2,2-ジフルオロ-3-ヒドロキシブタノエート(1.44g, 5.08mmol)の攪拌溶液にシリンジを介して加えた。20分後、ジエチルエーテル(140mL)を加え、有機層を0.5M塩化水素水溶液とブラインとの混合物(1:2v:v, 60mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン(10mL)に溶解し、得られた混合物を室温において攪拌した。トリフルオロ酢酸(5mL)を加えた。2.5時間後、その反応混合物を減圧下で濃縮し、減圧下でのトルエン溶液の濃縮によって共沸乾燥することにより(3×20mL)、3-カルボキシ-3,3-ジフルオロ-2-ヒドロキシプロパン-1-アミニウム2,2,2-トリフルオロ酢酸塩を得た。

20

中間体32：6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-ヒドロキシニコチンアルデヒド)

【化201】



30

40

【0521】

6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド)(1.8g, 2.65mmol)および2-クロロ-1,3-ビス(メトキシカルボニル)グアニジン(1.19g, 5.7mmol)をクロロホルムとN,N-ジメチルホルムアミドとの1:1混合物(80mL)に溶解した。ジオキサン中4MのHCl(1.46mL, 5.8mmol)を、攪拌中の溶液に滴下により添加した

50

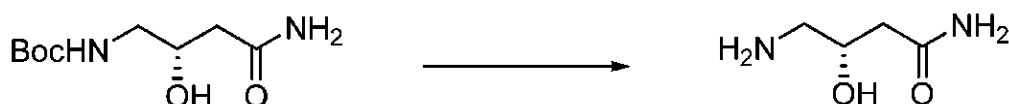
。30分後、その反応物を塩化メチレン（100 mL）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.16 (s, 2H), 8.07 (s, 2H), 7.48 - 7.43 (m, 2H), 7.28 - 7.21 (m, 2H), 7.13 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.55 (s, 4H), 4.60 - 4.53 (m, 4H), 2.08 (s, 6H), 1.22 - 1.16 (m, 4H), 0.07 (s, 18H).

【0522】

6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド) (0.90 g, 1.2 mmol) およびフッ化セシウム (0.73 g, 4.8 mmol) をN,N-ジメチルホルムアミド (8 mL) に懸濁した。その懸濁液を1.5時間、60℃に加熱した。その反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液、ブラインで希釈し、酢酸エチルで抽出した (2×)。合わせた有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮することにより、6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-ヒドロキシニコチンアルデヒド)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.48 (s, 2H), 10.00 (s, 2H), 8.01 (s, 2H), 7.52 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.55 (s, 4H), 2.01 (s, 6H).

中間体33: (S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタンアミド

【化202】



【0523】

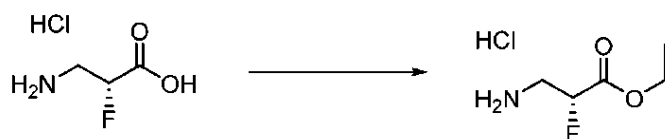
1,4-ジオキサン中4Nの塩化水素 (7.4 mL, 7.34 mmol) を、メタノール中のtert-ブチル (S)-(4-アミノ-2-ヒドロキシ-4-オキソブチル)カルバメート (811 mg, 3.72 mmol) の溶液に加えたところ、ガスが発生した。1時間後、溶媒を減圧下で除去した。残渣をジクロロメタンと共蒸発させ、残渣を高真空に供することにより、(S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタンアミドを得た (402 mg, 91%)。

【0524】

J. Med. Chem. 1985, 28, 1612-1617に記載されている手順に従って、tert-ブチル (S)-(4-アミノ-2-ヒドロキシ-4-オキソブチル)カルバメートを調製した。

中間体34: エチル (R)-3-アミノ-2-フルオロプロパノエート塩酸塩

【化203】



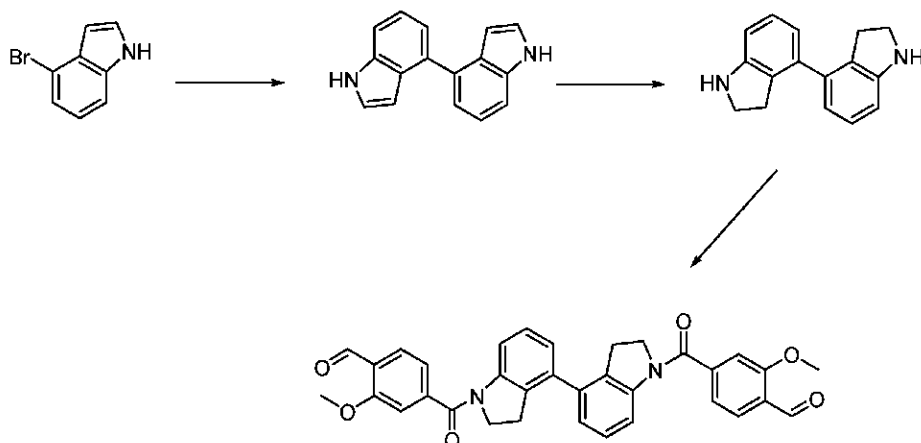
【0525】

1,4-ジオキサン中の塩化水素の溶液 (4 N, 8.8 mL, 35.3 mmol) を、エタノール (8 mL) 中の (R)-3-アミノ-2-フルオロプロパン酸塩酸塩 (253 mg, 1.76 mmol) の溶液に加えた。2時間後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を

ジクロロメタン（10 mL）と共蒸発させた。残渣を高真空に供することにより、エチル（R）-3-アミノ-2-フルオロプロパノエート塩酸塩を得た（311 mg，103%）。

中間体 35：4，4'-（[4，4'-ビンドリン]-1，1'-ジカルボニル）ビス（2-メトキシベンズアルデヒド）

【化204】



【0526】

工程1：マイクロ波バイアルにおいて、4-ブロモインドール（1.0 g，5.1 mmol）、Xphos（97.0 mg，0.20 mmol）およびPd₂(dba)₃（52.0 mg，0.057 mmol）を、室温の80.00 mLのジオキサンに溶解した。バイアルをキャップし、アルゴンをパージした。このバイアルに、4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキソボロレート（2.2 mL，15.30 mmol）およびトリメチルアミン（2.1 mL，15.30 mmol）を室温において加えた。混合物をアルゴン下、95℃で3時間撹拌した。バイアルを加熱から取り出し、室温に冷却した。このマイクロ波バイアルに、4-ブロモインドール（1.0 g，5.1 mmol）、Pd₂(dba)₃（52.0 mg，0.057 mmol）、リン酸カリウム水和物（3.5 g，15.20 mmol）および8.00 mLの水を室温において加えた。バイアルをキャップし、アルゴンをパージした。混合物を95℃で一晩撹拌した。バイアルを加熱から取り出し、粗製物を酢酸エチルで希釈し、セライトで濾過した。次いで、有機層をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させた。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製物をシリカカラムに乾式充填し、20%～60%酢酸エチル／ヘキサンで溶出することにより、4，4'-ビインドールを得た。

【0527】

工程2：丸底フラスコにおいて、4，4'-ビインドール（1.0 g，4.31 mmol）を室温の30.00 mLの酢酸に溶解した。この溶液に、811.00 mgのシアノ水素化ホウ素ナトリウムを小分けにして、20分間にわたって室温において加えた。その混合物を室温で4時間撹拌した。粗製物を2.0 M NaOHでクエンチし、有機層を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させた。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製物をシリカゲルカラムに乾式充填し、80～100%酢酸エチル／ヘキサンで溶出することにより、4，4'-ビインドリンを得た。

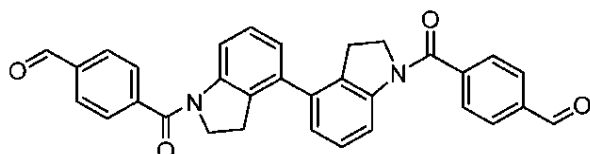
【0528】

工程3：丸底フラスコにおいて、4-ホルミル-3-メトキシ安息香酸（97.00 mg，0.54 mmol）を室温の3.00のTHFに溶解した。溶液を0℃に冷却し、塩化オキサリル（0.10 mL，1.08 mmol）を滴下により添加した後、1滴のDMFを添加した。ガスの発生が観察された。その混合物を室温に加温し、45分間撹拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗材料を3.00のTHFに再溶解した。別個のバイアルにおいて、4，4'-ビインドリン（51.00 mg，0.22 mmol）を室温の2

． 0 0 m L の T H F に溶解した。その 4 , 4 ′ - ビンドリン溶液を室温において上記粗材料に加えた後、トリメチルアミン (0 . 1 5 m m o l , 1 . 0 8 m m o l) を加えた。その混合物を室温で 9 0 分間攪拌した。溶液を飽和炭酸水素ナトリウムでクエンチし、有機層を酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製物をシリカゲルカラムに乾式充填し、2 0 ~ 1 0 0 % 酢酸エチル / ヘキサンで溶出することにより、4 , 4 ′ - ([4 , 4 ′ - ビンドリン] - 1 , 1 ′ - ジカルボニル) ビス (2 - メトキシベンズアルデヒド) を得た。

中間体 3 6 : 4 , 4 ′ - ([4 , 4 ′ - ビンドリン] - 1 , 1 ′ - ジカルボニル) ジベンズアルデヒド

【化 2 0 5】

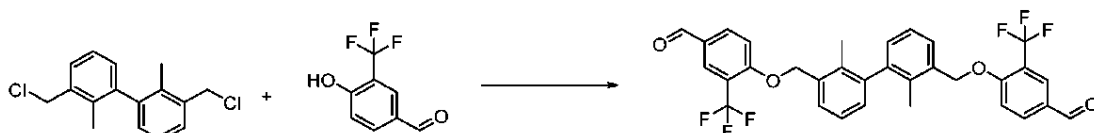


【 0 5 2 9】

4 - ホルミル - 3 - メトキシ安息香酸の代わりに 4 - ホルミル安息香酸を用いて、中間体 3 5 に対して示されたのと同様の形式で、4 , 4 ′ - ([4 , 4 ′ - ビンドリン] - 1 , 1 ′ - ジカルボニル) ジベンズアルデヒドを得た。

中間体 3 7 : 4 , 4 ′ - (((2 , 2 ′ - ジメチル - [1 , 1 ′ - ビフェニル] - 3 , 3 ′ - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (3 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド)

【化 2 0 6】

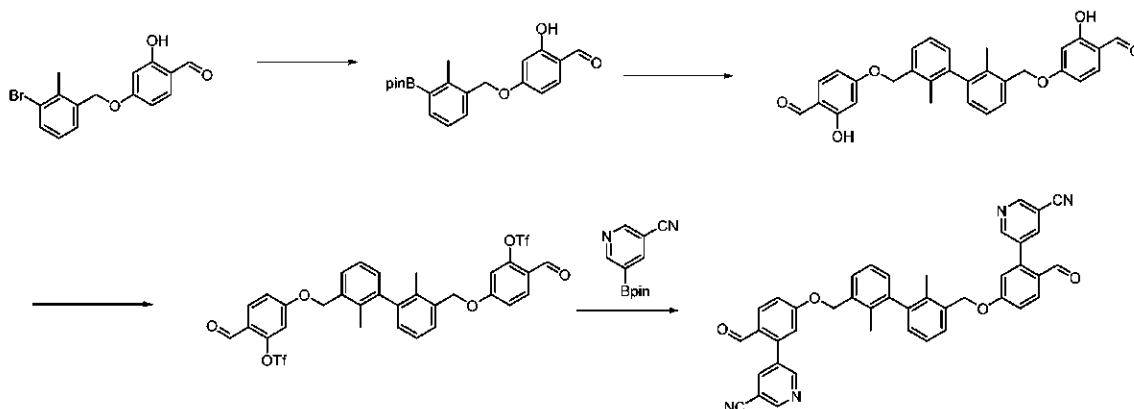


【 0 5 3 0】

4 - ヒドロキシ - 3 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒドから出発して、中間体 1 1 と同様に、4 , 4 ′ - (((2 , 2 ′ - ジメチル - [1 , 1 ′ - ビフェニル] - 3 , 3 ′ - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (3 - (トリフルオロメチル) ベンズアルデヒド) を調製した。

中間体 3 8 : 5 , 5 ′ - ((((2 , 2 ′ - ジメチル - [1 , 1 ′ - ビフェニル] - 3 , 3 ′ - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (6 - ホルミル - 3 , 1 - フェニレン)) ジニコチノニトリル

【化 2 0 7】



【 0 5 3 1】

10

20

30

40

50

20 mLのバイアルに、4-((3-ブromo-2-メチルベンジル)オキシ)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(300 mg, 0.94 mmol)、4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン)(322 mg, 1.27 mmol, 1.35当量)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(69 mg, 0.09 mmol, 10 mol%)、酢酸カリウム(184 mg, 1.88 mmol, 2.0当量)および1, 4-ジオキサン(9.4 mL, 0.1 M)を室温において加えた。その容器を密封し、その混合物に窒素を5分間散布した後、3時間、90℃に加熱した。次いで、その反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(10 mL)を加え、バイアルの内容物をセライトで濾過した。濾液を真空下で濃縮し、粗2-ヒドロキシ-4-((2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)ベンズアルデヒドをさらに精製せずに使用した。

【0532】

20 mLのバイアルに、粗2-ヒドロキシ-4-((2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)ベンズアルデヒド、4-((3-ブromo-2-メチルベンジル)オキシ)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(300 mg, 0.94 mmol, 1.0当量)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(69 mg, 0.09 mmol, 10 mol%)、炭酸カリウム(260 mg, 1.88 mmol, 2.0当量)、N, N-ジメチルホルムアミド(9.4 mL, 0.1 M)および水(0.9 mL)を室温において加えた。その容器を密封し、その混合物に窒素を5分間散布した後、1時間、90℃に加熱した。次いで、その反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(10 mL)を加え、バイアルの内容物をセライトで濾過した。濾液を酢酸エチル(50 mL)で希釈し、水で1回およびブラインで1回洗浄した。次いで、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料を、塩化メチレン中0~10%のメタノールの溶離剤グラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、4, 4'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-ヒドロキシベンズアルデヒド)を得た。

【0533】

20 mLのバイアルに、4, 4'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-ヒドロキシベンズアルデヒド)(250 mg, 0.52 mmol)および塩化メチレン(5.2 mL, 0.1 M)を窒素雰囲気下、室温において加えた。その容器を0℃に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物(0.19 mL, 1.14 mmol, 2.2当量)を滴下により添加した。その反応混合物を0℃で1時間攪拌した後、室温にゆっくり加温した。2時間後、その反応混合物を塩化メチレン(10 mL)で希釈し、バイアルの内容物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で1回、水で1回およびブラインで1回洗浄した。次いで、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料を、塩化メチレン中0~10%のメタノールの溶離剤グラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(6-ホルミル-3, 1-フェニレン)ビス(トリフルオロメタンスルホネート)を得た。

【0534】

20 mLのバイアルに、((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(6-ホルミル-3, 1-フェニレン)ビス(トリフルオロメタンスルホネート)(279 mg, 0.34 mmol)、5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ニコチノニトリル(188 mg, 0.82 mmol, 2.4当量)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(26 mg, 0.03 mmol)

10

20

30

40

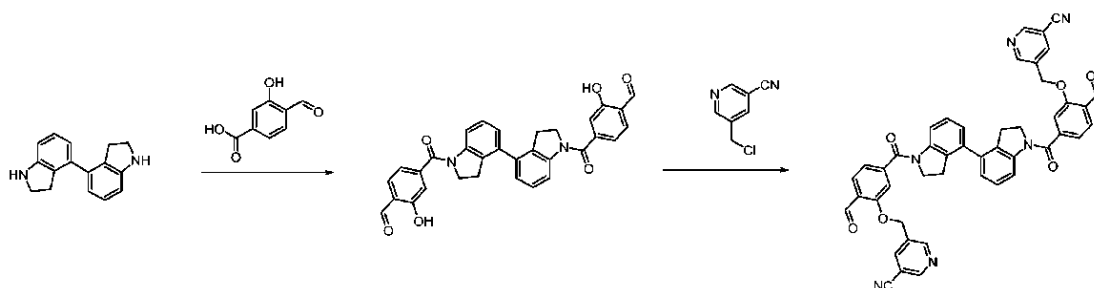
50

ol, 10mol%)、炭酸カリウム(113mg, 0.82mmol, 2.0当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(3.4mL, 0.1M)および水(0.4mL)を室温において加えた。その容器を密封し、その混合物に窒素を5分間散布した後、1時間、90℃に加熱した。次いで、その反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(10mL)を加え、バイアルの内容物をセライトで濾過した。濾液を酢酸エチル(50mL)で希釈し、水で1回およびブラインで1回洗浄した。次いで、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料を、塩化メチレン中0~10%のメタノールの溶離剤グラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、5,5'-(((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(6-ホルミル-3,1-フェニレン))ジニコチノニトリルを得た。

10

中間体39: 5,5'-(((4,4'-ビインドリン]-1,1'-ジカルボニル)ビス(6-ホルミル-3,1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル

【化208】



20

【0535】

20mLのバイアルに、4,4'-ビインドリン(500mg, 2.1mmol)、4-ホルミル-3-ヒドロキシ安息香酸(872mg, 5.25mmol, 2.5当量)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.83mL, 10.5mmol, 5.0当量)およびN,N-ジメチルホルムアミド(21.0mL, 0.1M)を室温において加えた。その容器に、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート(1.76g, 4.6mmol, 2.2当量)を加え、反応混合物を室温で1時間攪拌した後、酢酸エチル(10mL)で希釈した。その混合物を1N塩酸水溶液でpH=2に酸性化し、次いで、水で1回、ブラインで1回洗浄した。次いで、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料を、塩化メチレン中0~10%のメタノールの溶離剤グラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、4,4'-([4,4'-ビインドリン]-1,1'-ジカルボニル)ビス(2-ヒドロキシベンズアルデヒド)を得た。

30

【0536】

20mLのバイアルに、4,4'-([4,4'-ビインドリン]-1,1'-ジカルボニル)ビス(2-ヒドロキシベンズアルデヒド)(492mg, 0.92mmol)、5-(クロロメチル)ニコチノニトリル(309mg, 2.0mmol, 2.2当量)、炭酸カリウム(381mg, 2.8mmol, 3.0当量)、ヨウ化ナトリウム(35mg, 0.23mmol, 25mol%)およびN,N-ジメチルホルムアミド(9.2mL, 0.1M)を室温において加えた。その反応混合物を60℃で1時間攪拌した後、室温に冷却し、酢酸エチル(30mL)で希釈した。次いで、その混合物を水で1回およびブラインで1回洗浄した。次いで、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料を、塩化メチレン中0~10%のメタノールの溶離剤グラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、5,5'-(((4,4'-ビインドリン]-1,1'-ジカルボニル)ビス(6-ホルミル

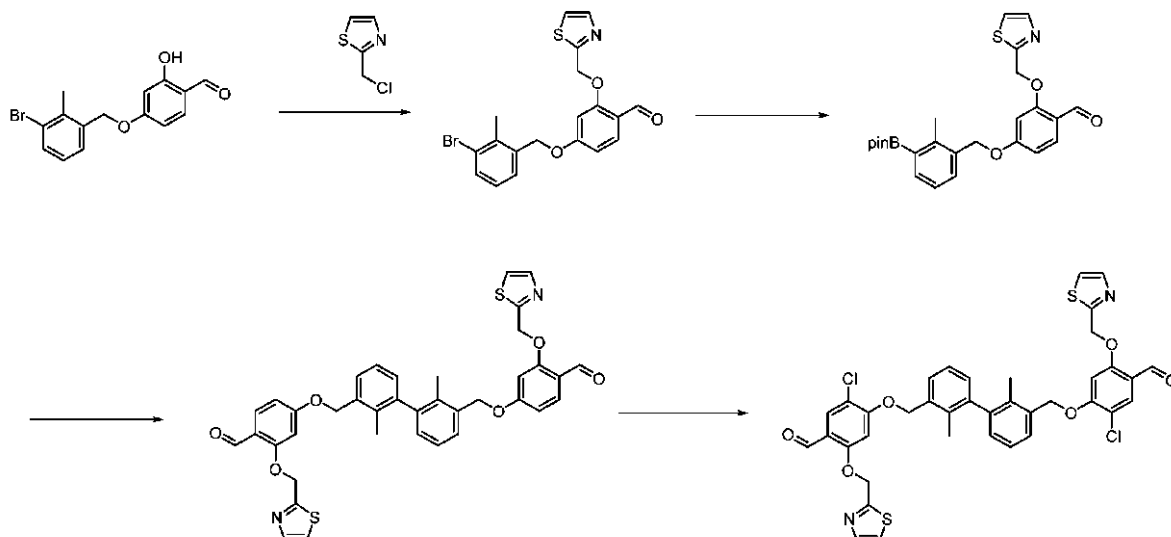
40

50

－3，1－フェニレン））ビス（オキシ））ビス（メチレン））ジニコチノニトリルを得た。

中間体40：4，4'－（（（2，2'－ジメチル－[1，1'－ビフェニル]－3，3'－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5－クロロ－2－（チアゾール－2－イルメトキシ）ベンズアルデヒド）

【化209】



【0537】

100 mLの丸底フラスコに、4－（（3－ブロモ－2－メチルベンジル）オキシ）－2－ヒドロキシベンズアルデヒド（750 mg，2.3 mmol）、2－（クロロメチル）チアゾール（374 mg，3.5 mmol，1.2当量）、炭酸カリウム（336 mg，2.0 mmol，1.5当量）、ヨウ化ナトリウム（62 mg，0.41 mmol，25 mol%）およびN，N－ジメチルホルムアミド（23.0 mL，0.1 M）を室温において加えた。その反応混合物を60℃で1時間攪拌した後、室温に冷却し、酢酸エチル（40 mL）で希釈した。その混合物を水で1回およびブラインで1回洗浄した。次いで、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料を、塩化メチレン中0～10%のメタノールの溶離剤グラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、4－（（3－ブロモ－2－メチルベンジル）オキシ）－2－（チアゾール－2－イルメトキシ）ベンズアルデヒドを得た。

【0538】

20 mLのバイアルに、4－（（3－ブロモ－2－メチルベンジル）オキシ）－2－（チアゾール－2－イルメトキシ）ベンズアルデヒド（460 mg，1.1 mmol）、4，4，4'，4'，5，5，5'，5'－オクタメチル－2，2'－ビ（1，3，2－ジオキサボロラン）（377 mg，1.49 mmol，1.35当量）、[1，1'－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（81 mg，0.11 mmol，10 mol%）、酢酸カリウム（215 mg，2.20 mmol，2.0当量）および1，4－ジオキサン（11.0 mL，0.1 M）を室温において加えた。その容器を密封し、その混合物に窒素を5分間散布した後、3時間、90℃に加熱した。次いで、その反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（10 mL）を加え、バイアルの内容物をセライトで濾過した。濾液を真空下で濃縮し、粗4－（（2－メチル－3－（4，4，5，5－テトラメチル－1，3，2－ジオキサボロラン－2－イル）ベンジル）オキシ）－2－（チアゾール－2－イルメトキシ）ベンズアルデヒドをさらに精製せずに使用した。

【0539】

20 mLのバイアルに、粗4－（（2－メチル－3－（4，4，5，5－テトラメチル

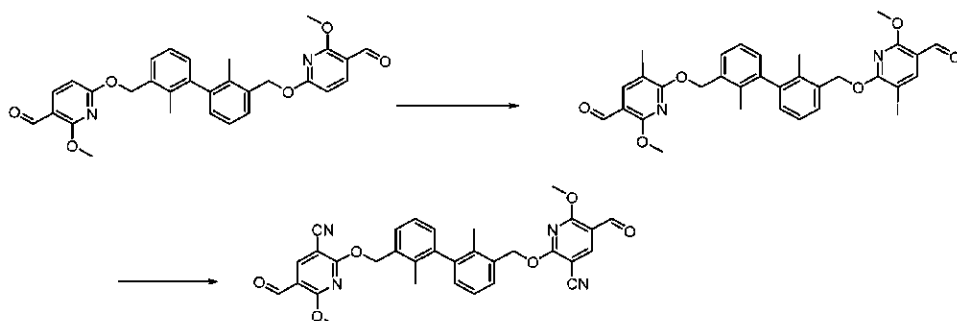
ー1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)ー2-(チアゾール-2-イルメトキシ)ベンズアルデヒド、4-(3-ブロモ-2-メチルベンジル)オキシ)ー2-(チアゾール-2-イルメトキシ)ベンズアルデヒド(460mg, 1.1mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(81mg, 0.11mmol, 10mol%)、炭酸カリウム(304mg, 2.2mmol, 2.0当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(11.0mL, 0.1M)および水(1.1mL)を室温において加えた。その容器を密封し、その混合物に窒素を5分間散布した後、1時間、90℃に加熱した。次いで、その反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(10mL)を加え、バイアルの内容物をセライトで濾過した。濾液を酢酸エチル(50mL)で希釈し、水で1回、次いで、ブラインで洗浄した。次いで、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料を、塩化メチレン中0~10%のメタノールの溶離剤グラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、5, 5'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(6-ホルミル-3, 1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリルを得た。

【0540】

20mLのバイアルに、4, 4'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-(チアゾール-2-イルメトキシ)ベンズアルデヒド)(413mg, 0.61mmol)、N-クロロスクシンイミド(204mg, 1.5mmol, 2.5当量)およびクロロホルム(6.1mL, 0.1M)をrtにおいて加えた。その混合物に、ジオキサン中4Mの塩酸を1滴加えた。2時間後、色が消えるまで、1M亜硫酸ナトリウム水溶液を加えた。この混合物に、pH=7になるまで1N水酸化ナトリウム水溶液を加えた。最後に、酢酸エチル(10mL)および水(10mL)を加え、有機層をブラインで1回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。4, 4'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-(チアゾール-2-イルメトキシ)ベンズアルデヒド)の粗残渣をさらに精製せずに使用した。

中間体41: 2, 2'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ホルミル-6-メトキシニコチノニトリル)

【化210】



【0541】

20mLのバイアルに、6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシニコチンアルデヒド)(150mg, 0.29mmol)、N-ヨードスクシンイミド(144mg, 0.64mmol, 2.2当量)および塩化メチレン(2.9mL, 0.1M)をrtにおいて加えた。その容器に、1滴のトリフルオロ酢酸を加えた。2時間後、その混合物を塩化メチレン(10mL)および水(10mL)で希釈した。有機層をブライン

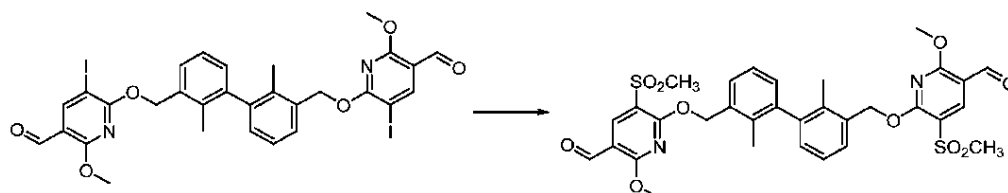
で1回洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料を、塩化メチレン中0～10%のメタノールの溶離剤グラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ヨード-2-メトキシニコチンアルデヒド)を得た。

【0542】

2ドラムバイアルに、6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ヨード-2-メトキシニコチンアルデヒド) (166 mg, 0.22 mmol)、シアン化銅(I) (59 mg, 0.66 mmol, 3.0当量) およびアセトニトリル (0.9 mL, 0.25 M) を加えた。その混合物を2時間加熱還流し、次いで室温に冷却した。その混合物を酢酸エチル (5 mL) で希釈し、セライトで濾過した。2,2'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ホルミル-6-メトキシニコチンアルデヒド) の濾液を真空下で濃縮し、さらに精製せずに使用した。

中間体42: 6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシ-5-(メチルスルホニル)ニコチンアルデヒド)

【化211】



【0543】

2ドラムバイアルに、6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ヨード-2-メトキシニコチンアルデヒド) (166 mg, 0.22 mmol)、メタ重亜硫酸カリウム (196 mg, 0.88 mmol, 4.0当量)、ギ酸ナトリウム (66 mg, 0.97 mmol, 4.4当量)、臭化テトラブチルアンモニウム (156 mg, 0.48 mmol, 2.2当量)、酢酸パラジウム(II) (5.0 mg, 0.02 mmol, 10 mol%)、トリフェニルホスフィン (17 mg, 0.07 mmol, 30 mol%)、1,10-フェナントリン (12 mg, 0.07 mmol, 30 mol%) およびDMSO (1.1 mL, 0.2 M) を室温において加えた。その混合物に窒素を5分間散布し、一晚攪拌した。次いで、ヨウ化メチル (0.041 mL, 0.66 mmol, 3.0当量) を加え、その混合物を一晚攪拌した。その混合物を酢酸エチル (5 mL) で希釈し、水で1回、次いで、ブラインで洗浄した。次いで、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗材料を、塩化メチレン中0～10%のメタノールの溶離剤グラジエントを使用するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシ-5-(メチルスルホニル)ニコチンアルデヒド)を得た。

中間体43: (S)-5-((6-((4-(3-ブロモ-2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-5-クロロ-3-ホルミルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ニコチンアルデヒド

10

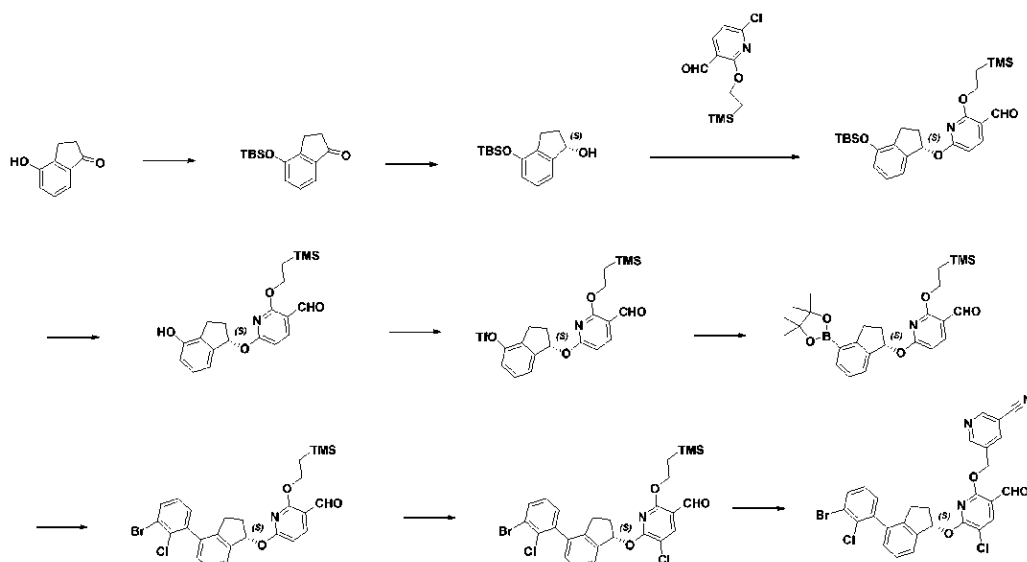
20

30

40

50

【化 2 1 2】



10

【0 5 4 4】

工程 1：CH₂Cl₂（500 mL）中の 4-ヒドロキシーインダン-1-オンの溶液に、イミダゾールを加えた。その混合物を 5 分間攪拌し、氷浴内で冷却しながら、それに塩化 *tert*-ブチルジメチルシリルを少しずつ加えた。その混合物を室温で 16 時間攪拌し、EtOAc で希釈した。有機層をクエン酸、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（Hex-EA）によって精製することにより、4-（*tert*-ブチルジメチルシリニルオキシ）-インダン-1-オンを得た（54 g，101% 収率）。¹H NMR（400 MHz，CDCl₃）：δ 7.27（d，1H，J = 7.5 Hz），7.15（t，1H，J = 7.5 Hz），6.89（d，1H，J = 7.5 Hz），2.93（t，2H，J = 5.7 Hz），2.57（t，2H，J = 5.7 Hz），0.81（s，9H），0.15（s，6H）。

20

【0 5 4 5】

工程 2：3000 mL の rbf に、（R）-（+）-2-メチル-CBS-オキサザボロリジン（8.397 g，30.29 mmol）、トルエン（30 mL）およびボランジメチルスルフィド（105.35 mL，111.1 mmol）を N₂ 下で加えた。その反応物を室温で 10 分間攪拌し、次いで、DCM（240 mL）で希釈し、-20 °C に冷却した。DCM（240 mL）中の 4-ブromo-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン（53.0 g，202 mmol）の溶液を、反応温度を -10 ± 5 °C で維持しつつ、30 分間にわたって滴下により添加した。その反応物を 2 時間攪拌した。反応物を MeOH（500 mL）の滴下による添加によってクエンチした。冷却浴を除去し、反応物を *rt* に加温し、次いで、ショートパス蒸留装置を用いて、約半分の体積の反応物を留去した。次いで、残りのすべての溶媒を減圧下で蒸発させることにより、固体を得て、それを、EA-Hex で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、所望の生成物（58 g，109% 収率）が油状物として得られ、それは、静置させると結晶化した。ES/MS *m/z*：[M-OH]⁺ = 247。¹H NMR（400 MHz，クロロホルム-*d*）δ 7.13（dt，J = 15.3，0.8 Hz，1H），7.02（d，J = 7.4 Hz，1H），6.70（d，J = 8.0 Hz，1H），5.23（t，J = 6.0 Hz，1H），3.00（ddd，J = 16.2，8.6，4.7 Hz，1H），2.79 - 2.66（m，1H），2.46（dddd，J = 13.1，8.3，6.9，4.7 Hz，1H），1.92（dddd，J = 13.6，8.6，6.3，5.2 Hz，1H），1.00（s，9H），0.20（d，J = 1.8 Hz，6H）。

30

40

【0 5 4 6】

工程 3：トルエン（40 mL）中の、（S）-4-（（*tert*-ブチルジメチルシリル）オキシ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール（6.0 g，22.7 m

50

mol) および 6-クロロ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド (11.7 g, 45.4 mmol) の溶液に 10 分間、N₂ を激しくバブリングすることによって、その溶液の脱気を行った。次いで、Pd(OAc)₂ (1.02 g, 4.54 mmol)、t-BuXPhos (3.85 g, 9.07 mmol) および炭酸セシウム (29.5 g, 90.8 mmol) を加え、バブリングをさらに 5 分間続けた。次いで、その反応物を N₂ 下、35°C で 48 時間攪拌した。反応物を rt に冷却し、DCM で希釈した。セライトで濾過し、シリカゲルカラムに直接充填し、Hex-DCM で溶出することにより、(S)-6-((4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド (9.51 g, 86% 収率) が軽質油状物として得られ、それは、静置させると結晶化した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.29 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.10 (dt, J = 15.5, 0.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 1H), 6.50 - 6.41 (m, 2H), 5.68 - 5.53 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.07 (ddd, J = 16.3, 8.8, 5.2 Hz, 1H), 2.86 (ddd, J = 16.3, 8.6, 5.5 Hz, 1H), 2.51 (dddd, J = 13.9, 8.6, 7.1, 5.3 Hz, 1H), 2.14 (dddd, J = 13.9, 8.7, 5.5, 4.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.23 (s, 6H).

【0547】

工程 4: (S)-6-((4-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド (4.69 g, 9.66 mmol) を 50 mL の THF に溶かし、-78°C に冷却した。TBAF (9.66 mL, 9.66 mmol) を滴下により添加し、その反応物を 30 分間にわたって 0°C に加温したところ、濃橙色の溶液が得られた。AcOH (0.552 mL, 9.655 mmol) を滴下により添加したところ、その色のほとんどが無くなった。次いで、反応物を EtOAc および pH 5 クエン酸緩衝液で希釈した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、反応物を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、(S)-6-((4-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド (2.75 g, 77% 収率) およびオフホワイトの固体を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.23 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 - 6.96 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 7.1, 4.2 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 3.10 (ddd, J = 14.5, 8.7, 5.4 Hz, 1H), 2.89 (ddd, J = 15.8, 8.7, 5.2 Hz, 1H), 2.66 (dddd, J = 14.0, 8.6, 7.0, 5.4 Hz, 1H), 2.26 (dddd, J = 13.9, 8.7, 5.2, 4.2 Hz, 1H), 0.91 (s, 2H), 0.08 (s, 9H).

【0548】

工程 5: 55 mL の DCM 中の (S)-6-((4-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド (5.00 g, 13 mmol) の溶液を、ピリジン (2.76 mL, 34 mmol)、DMAP (164 mg, 1.3 mmol) および TEA (3.75 mL, 27 mmol) で処理し、-78°C に冷却し、Tf₂O (2.50 mL, 15 mmol) で滴下処理した。15 分間攪拌し、次いで、rt に加温した。1 時間後、その反応物を EtOAc で希釈し、クエン酸溶液で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。シリカクロマトグラフィー (hex-DCM) によって精製することにより、(S)-1-((5-ホルミル-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルトリフルオロメタンスルホネートを得た

(6.42 g, 94%収率)。[M+H] = 503.7。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.25 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.56 (dd, J = 7.1, 5.0 Hz, 1H), 6.37 (dd, J = 8.4, 0.8 Hz, 1H), 4.60 (td, J = 8.2, 1.2 Hz, 2H), 3.27 (ddd, J = 16.6, 8.9, 5.1 Hz, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 1H), 2.72 (dddd, J = 13.7, 8.5, 7.1, 5.1 Hz, 1H), 2.29 (dddd, J = 13.8, 8.8, 6.1, 4.9 Hz, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.24 - 1.18 (m, 2H), 0.07 (s, 9H)。¹⁹F NMR δ -74.10.

【0549】

工程6：55 mLのジオキサン中の、(S)-6-((4-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド(6.42 g, 0.13 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(3.89 g, 15 mmol)、Pd-dppf(0.932 g, 1.27 mmol)およびKOAc(3.75 g, 38 mmol)の溶液を90℃で一晩攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、セライトで濾過し、濃縮した。その濾液から得られた材料をISCO(DCM-ヘキサン)によって精製することにより、(S)-6-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド(4.89 g, 79%収率)を黄色油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.24 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.51 (dd, J = 7.1, 4.3 Hz, 1H), 6.33 (dd, J = 8.3, 0.9 Hz, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 3.36 (ddd, J = 17.2, 8.7, 5.7 Hz, 1H), 3.15 (ddd, J = 17.2, 8.7, 5.6 Hz, 1H), 2.60 (dddd, J = 14.1, 8.6, 7.1, 5.6 Hz, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 1.34 (s, 12H), 1.31 - 1.18 (m, 2H), 0.07 (s, 9H).

【0550】

工程7：60 mLのジオキサン中の、(S)-6-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド(3.60 g, 7.5 mmol)、2,6-ジブromo-1-クロロベンゼン(6.06 g, 22.4 mmol)、Pd-dppf(471 mg, 0.748 mmol)およびK₂CO₃(2.58 mg, 19 mmol)の溶液を10 mLの水で処理し、2時間、90℃に加熱した。次いでその反応物をrtに冷却し、EtOAcで希釈し、MgSO₄で乾燥させた。その混合物をセライトで濾過し、濃縮することにより、粗油状物を得た。カラムクロマトグラフィー(ISCO、DCM-ヘキサンで溶出)によって精製することにより、(S)-6-((4-(3-bromo-2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒドを得た(3.05 g, 75%収率)。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.25 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.31 - 7.13 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 6.47 - 6.31 (m, 1H), 4.67 - 4.57 (m, 2H), 2.99 (dd, J = 15.6, 9.6 Hz, 1H), 2.90 - 2.74 (m, 1H), 2.65 (m, 1H), 2.21 (m, J = 8.5 Hz, 1H), 1.34 - 1.18 (m, 2H), 0.07 (s, 9H).

【0551】

工程8：6 mLのDCMおよび3 mLのDMF中の(S)-6-((4-(3-bromo-2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-

10

20

30

40

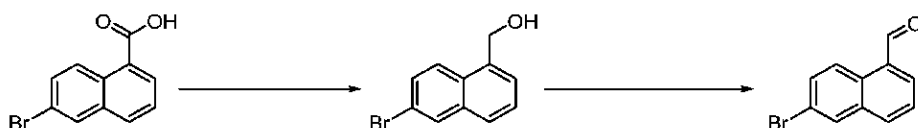
50

ー (2- (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアルデヒド (1.20 g, 2.20 mmol) の溶液を *Palau-Cl* (557 mg, 2.75 mmol) および *TFA* (33.7 μ L, 0.44 mmol) で処理した。その反応物を *rt* で16時間攪拌し、次いで、*DCM* で希釈し、10 mL の飽和チオスルフェートおよび20 mL の *NaHCO₃* で処理した。10分間激しく攪拌した後、有機層を分離し、*MgSO₄* で乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (*ISCO*、*DCM*–ヘキサンで溶出) によって精製することにより、(S)–6–((4–(3–ブromo–2–クロロフェニル)–2,3–ジヒドロ–1*H*–インデン–1–イル) オキシ)–5–クロロ–2–(2–(トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアルデヒドを得た (726 mg, 56% 収率)。¹*H* NMR (400 MHz, クロロホルム-*d*) δ 10.20 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (dd, *J* = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.14 (m, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.58 (d, *J* = 22.9 Hz, 1H), 4.61 (t, *J* = 8.3 Hz, 2H), 2.94 – 2.77 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.28 – 2.20 (m, 1H), 1.27 – 1.17 (m, 2H), 0.07 (s, 9H).
【0552】

工程9：5 mL の *DMF* 中の (S)–6–((4–(3–ブromo–2–クロロフェニル)–2,3–ジヒドロ–1*H*–インデン–1–イル) オキシ)–5–クロロ–2–(2–(トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアルデヒド (303 mg, 0.523 mmol) の溶液を *CsF* (318 mg, 2.1 mmol) で処理し、60°C で1時間攪拌した。*K₂CO₃* (217 mg, 0.569 mmol) および5–(クロロメチル) ニコチノニトリル塩酸塩 (148 mg, 0.784 mmol) 。30分後、その反応物を *EtOAc* と2.5% *LiCl* との間で分配した。有機層を2% *LiCl* で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (*ISCO*、*EtOAc*–ヘキサンで溶出) によって精製することにより、(S)–5–((6–((4–(3–ブromo–2–クロロフェニル)–2,3–ジヒドロ–1*H*–インデン–1–イル) オキシ)–5–クロロ–3–ホルミルピリジン–2–イル) オキシ) メチル) ニコチノニトリル (中間体43) を得た。*C₂₈H₁₈BrCl₂N₃O₃* の *LCMS–ESI+* (*m/z*) : [*M*+*H*] + 計算値: 593.99; 実測値: 593.79。

中間体44：6–ブromo–1–ナフトアルデヒド

【化213】



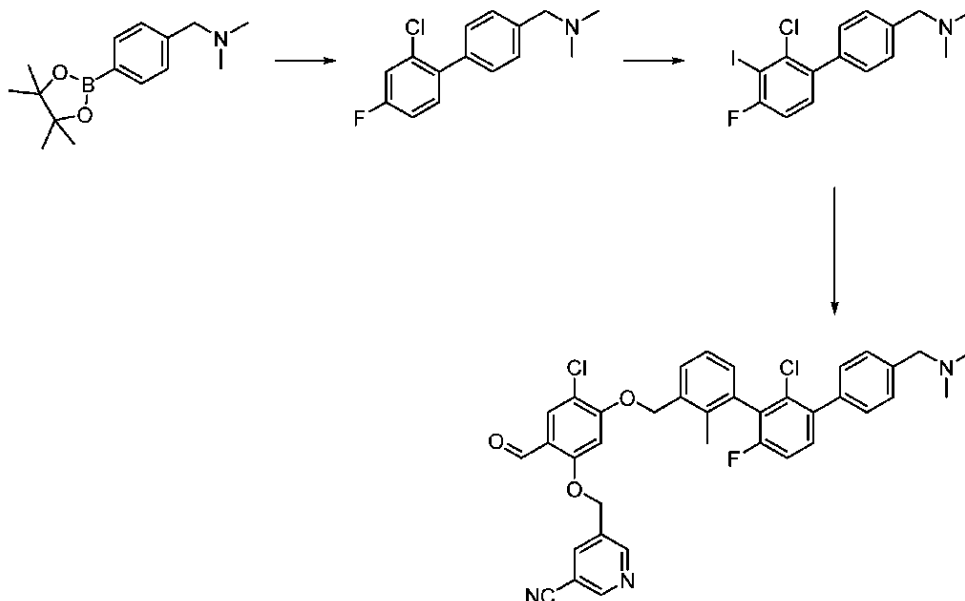
【0553】

工程1：ボランジメチルスルフィド (4当量) の2*M*溶液を、0°C の *THF* (2.5 mL) 中の6–ブromo–1–ナフトエ酸 (250 mg, 0.996 mmol) のスラリーに滴下により添加した。次いで、その反応容器を35°C に1時間加温した。*LC/MS* は、出発物質が完全に消費されたことを示した。次いで、その反応容器を0°C に冷却し、ガスの発生が観察されなくなるまで、メタノールを滴下により添加した。次いで、その反応物を室温に加温し、水 (5 mL) で希釈し、酢酸エチルで抽出した (3×5 mL)。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮し、さらに精製せずに使用した。

【0554】

工程2：前の工程からの (6–ブromoナフタレン–1–イル) メタノールを塩化メチレンに溶かした。室温において、デス・マーチン・ペルヨージナン (1.2当量) を一気に加えた。その反応物を室温で1時間攪拌した。*LC/MS* は、出発物質が完全に消費されたことを示した。その反応物を真空中で濃縮した。粗材料をカラムクロマトグラフィー (*EtOAc*/ヘキサン) によって精製することにより、6–ブromo–1–ナフトアルデヒドを得た。

中間体 45 : 5 - ((4 - クロロ - 5 - ((2' - クロロ - 4' - ((ジメチルアミノ)メチル) - 6' - フルオロ - 2 - メチル - [1, 1' : 3', 1' - テルフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 2 - ホルミルフェノキシ) メチル) ニコチノニトリル
【化 2 1 4】



10

20

【 0 5 5 5 】

工程 1. 1, 4 - ジオキサン中の、N, N - ジメチル - 1 - (4 - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) フェニル) メタンアミン塩酸塩 (1. 0 0 g, 3. 3 6 m m o l)、1 - ブロモ - 2 - クロロ - 4 - フルオロベンゼン (1. 0 6 g, 5. 0 4 m m o l)、炭酸ナトリウム水溶液 (2. 0 M, 8. 4 m L, 1 6. 8 m m o l) およびクロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (I I) (7 9 m g, 0. 1 0 m m o l) の攪拌混合物を 1 0 0 ° C に加熱した。5 0 分後、得られた混合物を室温に冷却し、セライトで濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0 ~ 2 0 % のメタノール) によって精製することにより、1 - (2' - クロロ - 4' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - N, N - ジメチルメタンアミンを得た。

30

【 0 5 5 6 】

工程 2. 2, 2, 6, 6 - テトラメチルピペリジニルマグネシウムクロリドリチウムクロリド錯体溶液 (テトラヒドロフランおよびトルエン中の 1. 0 M, 6. 4 6 m L, 6. 5 m m o l) を、室温のテトラヒドロフラン (7. 0 m L) 中の 1 - (2' - クロロ - 4' - フルオロ - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - N, N - ジメチルメタンアミン (7 7 5 m g, 2. 9 4 m m o l) の攪拌溶液にシリンジを介して加えた。2 時間後、得られた混合物を 0 ° C に冷却し、ヨウ素 (1. 1 2 g, 4. 4 1 m m o l) を固体として窒素雰囲気下において加えた。2 0 分後、チオ硫酸ナトリウム水溶液 (1. 0 M, 5 m L) を加え、得られた二相性混合物を、激しく攪拌しながら室温に加温した。ジエチルエーテル (2 0 0 m L) を加え、有機層を、水と飽和炭酸ナトリウム水溶液との混合物 (1 0 : 1 v : v, 1 0 0 m L) および水 (1 0 0 m L) で連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0 ~ 1 5 % のメタノール) によって精製することにより、1 - (2' - クロロ - 4' - フルオロ - 3' - ヨード - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) - N, N - ジメチルメタンアミンを得た。

40

【 0 5 5 7 】

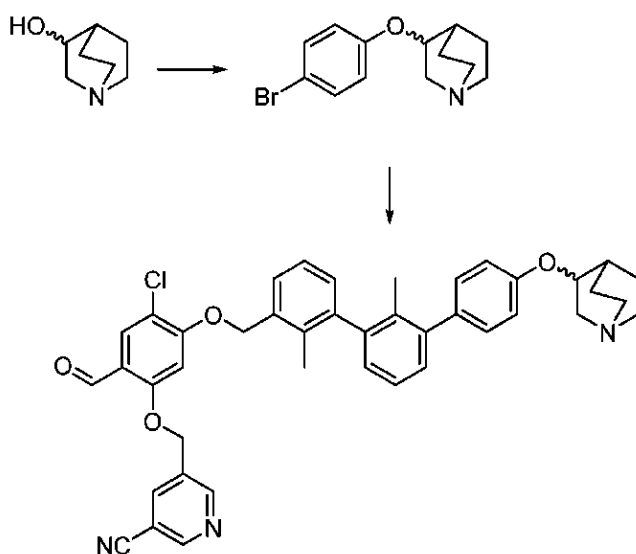
50

工程 3. 1, 4-ジオキサン (5.0 mL) 中の、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (292 mg, 0.565 mmol)、1-(2'-クロロ-4'-フルオロ-3'-ヨード-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)-N, N-ジメチルメタンアミン (200 mg, 0.513 mmol)、炭酸ナトリウム水溶液 (2.0 M, 1.0 mL, 2.0 mmol) およびクロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (10 mg, 0.013 mmol) の攪拌混合物を加熱ブロックにおいて 105 °C に加熱した。60 分後、得られた混合物を室温に冷却し、セライトで濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0~20% のメタノール) によって精製することにより、5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-4'-((ジメチルアミノ)メチル)-6'-フルオロ-2-メチル-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

10

中間体 46: 5-((4-クロロ-5-((2, 2'-ジメチル-4''-(キヌクリジン-3-イルオキシ)-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 215】



20

30

【0558】

工程 1. アゾジカルボン酸ジイソプロピル (464 mg, 2.29 mmol) を、室温のテトラヒドロフラン (5.0 mL) 中の、キヌクリジン-3-オール (117 mg, 0.918 mmol)、4-ブロモフェノール (476 mg, 2.75 mmol) およびトリフェニルホスフィン (650 mg, 2.48 mmol) の攪拌混合物にシリンジを介して加えた。5 分後、得られた混合物を加熱ブロックにおいて 50 °C に加熱した。2 時間後、得られた混合物を室温に冷却し、シリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~100% の酢酸エチルから、ジクロロメタン中 0~20% のメタノールを経て、ジクロロメタン中 3% のトリエチルアミンおよび 20% のメタノール) によって精製することにより、3-(4-ブロモフェノキシ)キヌクリジンを得た。

40

【0559】

工程 2. 1, 4-ジオキサン (1.5 mL) 中の、5-((4-クロロ-5-((2, 2'-ジメチル-3'-((4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (30 mg, 0.049 mmol)、3-(4-ブロ

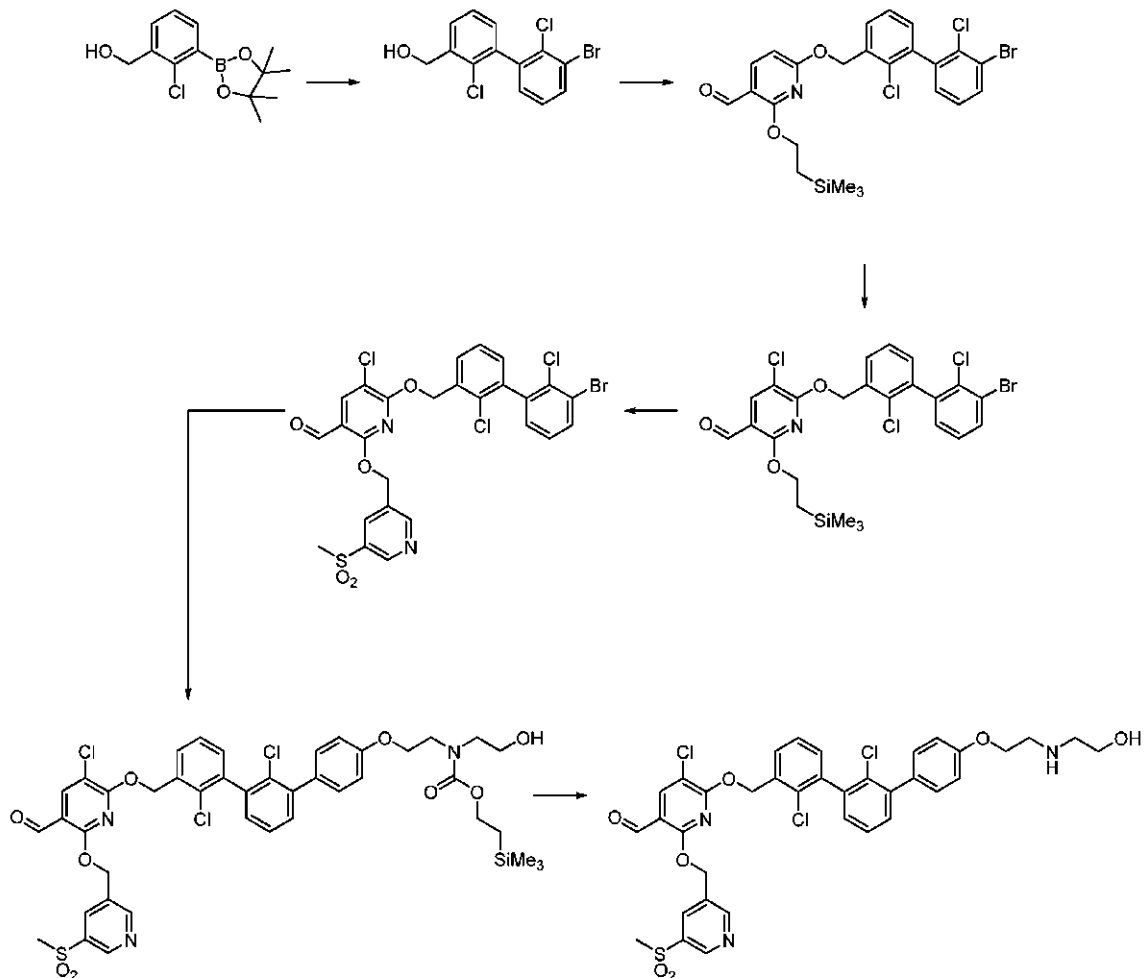
50

モフェノキシ)キヌクリジン(28mg, 0.099mmol)、炭酸ナトリウム水溶液(2.0M, 200μL, 0.40mmol)およびクロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(2mg, 0.002mmol)の攪拌混合物を加熱ブロックにおいて105℃に加熱した。60分後、得られた混合物を室温に冷却した。ジエチルエーテル(20mL)および酢酸エチル(10mL)を加え、有機層を水と飽和炭酸ナトリウム水溶液との混合物(10:1v:v, 2×30mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することにより、5-(4-クロロ-5-(2, 2'-ジメチル-4', '-(キヌクリジン-3-イルオキシ)-[1, 1':3', 1', '-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

【 0 5 6 0 】

中間体 47: 5-クロロ-6-((2, 2'-ジクロロ-4', '-(2-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) エトキシ) - [1, 1': 3', 1', '-テルフェニル] -3-イル) メトキシ) -2-((5-(メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) メトキシ) ニコチンアルデヒド 2, 2, 2-トリフルオロアセテート

【化 2 1 6】



【 0 5 6 1 】

工程 1. 1, 4-ジオキサン (150 mL) および水 (40 mL) 中の、(2-クロロ-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノール (22.4 g, 83.3 mmol)、1, 3-ジブromo-2-クロロベンゼン (33.8 g, 125 mmol)、炭酸カリウム (27.6 g, 200 mmol) および [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (

II) (1.83 g, 2.50 mmol) の攪拌混合物を加熱ブロックにおいて 115℃ に加熱した。90 分後、得られた混合物を室温に冷却し、セライトで濾過した。酢酸エチル (500 mL) を加え、有機層を水とブラインとの混合物 (1:1 v:v, 300 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~30% の酢酸エチル) によって精製することにより、(3'-ブromo-2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) メタノールを得た。

【0562】

工程 2. 水素化ナトリウム (60% w/w 鉱油分散物, 1.70 g, 42.4 mmol) を固体として、0℃ の N, N-ジメチルホルムアミド (200 mL) 中の (3'-ブromo-2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) メタノール (11.7 g, 35.3 mmol) の攪拌溶液に窒素雰囲気下において加えた。45 分後、6-クロロ-2-(2-(トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアルデヒド (9.11 g, 35.3 mmol) を固体として窒素雰囲気下において加えた。13.5 時間後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を加え、得られた混合物を減圧下で濃縮した。酢酸エチル (267 mL)、ジエチルエーテル (400 mL) およびテトラヒドロフラン (133 mL) を加え、有機層を水 (800 mL) で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~20% の酢酸エチル) によって精製することにより、6-(3'-ブromo-2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) メトキシ)-2-(2-(トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアルデヒドを得た。

【0563】

工程 3. 塩化水素溶液 (1, 4-ジオキサン中 4.0 M, 5.46 mL, 22 mmol) を、室温のアセトニトリル (100 mL) およびクロロホルム (50 mL) 中の、6-(3'-ブromo-2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) メトキシ)-2-(2-(トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアルデヒド (11.0 g, 19.8 mmol) および 2-クロロ-1, 3-ビス(メトキシカルボニル) グアニジン (4.58 g, 21.8 mmol) の攪拌混合物にシリンジを介して 5 分間にわたって加えた。30 分後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (300 mL) および水 (200 mL) を加え、水層をジクロロメタンで抽出した (2×250 mL)。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~20% の酢酸エチル) によって精製することにより、6-(3'-ブromo-2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) メトキシ)-5-クロロ-2-(2-(トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアルデヒドを得た。

【0564】

工程 4. フッ化セシウム (1.55 g, 10.2 mmol) を固体として、室温の N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 6-(3'-ブromo-2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) メトキシ)-5-クロロ-2-(2-(トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアルデヒド (1.50 g, 2.55 mmol) の攪拌溶液に窒素雰囲気下において加え、得られた混合物を加熱ブロックにおいて 70℃ に加熱した。45 分後、3-(クロロメチル)-5-(メチルスルホニル) ピリジン (577 mg, 2.81 mmol) を固体として窒素雰囲気下において加えた。75 分後、得られた混合物を室温に冷却した。酢酸エチル (83 mL) およびジエチルエーテル (167 mL) を加え、有機層を水で洗浄し (2×250 mL)、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~100% の酢酸エチル) によって精製することにより、6-(3'-ブromo-2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) メトキシ)-5-クロロ-2-(5-(メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) メトキシ) ニコチンアルデヒドを得た。

【0565】

工程5. 1, 4-ジオキサン (8 mL) 中の、6-((3'-ブromo-2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ニコチンアルデヒド (500 mg, 0.761 mmol)、2-(トリメチルシリル)エチル(2-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)エチル)カルバメート (412 mg, 0.914 mmol)、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (2.0 M, 1.5 mL, 3.0 mmol) および [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (28 mg, 0.076 mmol) の攪拌混合物を加熱ブロックにおいて 105℃ に加熱した。5 時間後、得られた混合物をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~30% の酢酸エチル) によって精製することにより、2-(トリメチルシリル)エチル(2-((2', 2''-ジクロロ-3''-((3-クロロ-5-ホルミル-6-((5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-4-イル)オキシ)エチル(2-ヒドロキシエチル)カルバメートを得た。

10

【0566】

工程6. トリフルオロ酢酸 (2.0 mL) を、室温のジクロロメタン (5.0 mL) 中の2-(トリメチルシリル)エチル(2-((2', 2''-ジクロロ-3''-((3-クロロ-5-ホルミル-6-((5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-4-イル)オキシ)エチル(2-ヒドロキシエチル)カルバメート (100 mg, 0.111 mmol) の攪拌溶液にシリンジを介して加えた。80 分後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を減圧下でのトルエン溶液の濃縮によって共沸乾燥することにより (2×3 mL)、5-クロロ-6-((2, 2'-ジクロロ-4''-(2-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エトキシ)-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ニコチンアルデヒド 2, 2, 2-トリフルオロアセテートを得た。

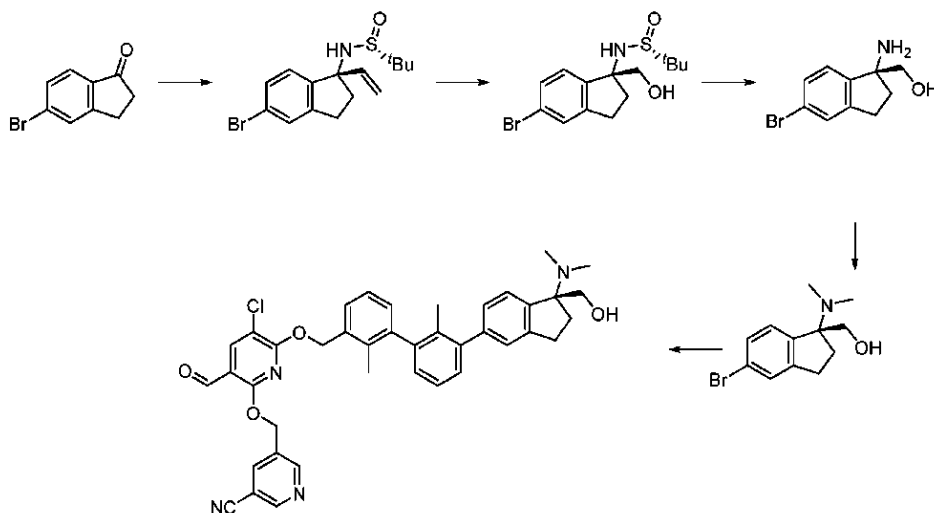
20

【0567】

中間体48: 5-クロロ-6-((2, 2'-ジクロロ-4''-(2-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エトキシ)-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ニコチンアルデヒド 2, 2, 2-トリフルオロアセテート

30

【化217】



40

【0568】

50

工程 1. トルエン (50 mL) 中の、5-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (10.0 g, 47.4 mmol)、(R)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (6.32 g, 52.2 mmol) およびテトラエトキシチタン (14.9 mL, 71.1 mmol) の攪拌混合物を加熱ブロックにおいて 95℃ に加熱した。15 時間後、得られた混合物を室温に冷却し、激しく攪拌したブライン (50 mL) に注ぎ込んだ。得られた混合物をセライトで濾過し、濾過ケーキをジエチルエーテルと酢酸エチルとの混合物 (1:1 v:v, 100 mL) で抽出した。有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、シリカのショートプラグで濾過した。濾過ケーキをジエチルエーテルと酢酸エチルとの混合物 (1:1 v:v, 100 mL) で抽出し、合わせた有機層を減圧下で濃縮し、残渣を減圧下でのトルエン溶液の濃縮によって共沸乾燥した (2×50 mL)。残渣をトルエン (50 mL) に溶解し、室温において攪拌した。5 分後、得られた混合物を -78℃ に冷却した。10 分後、トリメチルアルミニウム溶液 (トルエン中 2.0 M, 13.4 mL, 27 mmol) を、シリンジを介して加えた。別個の反応容器において、テトラビニルスタンナン (2.67 mL, 14.6 mmol) を、0℃ のトルエン (100 mL) 中のメチルリチウム溶液 (ジエチルエーテル中 1.6 M, 33.6 mL, 54 mmol) の攪拌混合物にシリンジを介して加えた。15 分後、得られた混合物を -78℃ に冷却した。15 分後、第 1 の反応からの乾燥残渣とトルエン中のトリメチルアルミニウムとの混合物を、カニューレを介して 10 分間にわたって加えた。78 分後、得られた混合物を 0℃ に加温した。100 分後、臭化ビニルマグネシウム溶液 (テトラヒドロフラン中 1.0 M, 48.8 mL, 49 mmol) を、シリンジを介して加えた。2 時間後、飽和硫酸ナトリウム水溶液を 5 分間にわたって加え、得られた混合物を、激しく攪拌しながら室温に加温し、セライトで濾過した。濾過ケーキを酢酸エチル (200 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (100 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中 0~100% の酢酸エチル) によって精製することにより、(R)-N-((S)-5-ブromo-1-ビニル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを得た。

【0569】

工程 2. -78℃ のジクロロメタン (20 mL) およびメタノール (20 mL) 中の (R)-N-((S)-5-ブromo-1-ビニル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (667 mg, 1.95 mmol) の攪拌溶液に、オゾンを経 9 分間バブリングしたところ、その時点において、持続的に青色をした混合物が得られた。得られた混合物に窒素ガスを 11 分間バブリングしたところ、その時点までに、青色が消えた。水素化ホウ素ナトリウム (442 mg, 11.7 mmol) を固体として窒素雰囲気下において加えた。15 分後、得られた混合物を 15 分間にわたって室温に加温した。30 分後、チオ硫酸ナトリウム水溶液 (1.0 M, 5 mL) を加え、得られた混合物を減圧下で濃縮した。酢酸エチル (100 mL) および飽和塩化アンモニウム水溶液 (20 mL) を加え、有機層をブライン (50 mL) で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0~10% のメタノール) によって精製することにより、(R)-N-((R)-5-ブromo-1-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミドを得た。

【0570】

工程 3. 塩化水素溶液 (2-プロパノール中 5.0 M, 2.96 mL, 15 mmol) を、0℃ の 1,4-ジオキサン (5.3 mL) 中の (R)-N-((R)-5-ブromo-1-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチルプロパン-2-スルフィンアミド (512 mg, 1.48 mmol) の攪拌溶液にシリンジを介して加え、得られた混合物を室温に加温した。30 分後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を減圧下でのトルエン溶液の濃縮によって共沸乾燥することにより (

2 × 7 mL)、(R) - (1 - アミノ - 5 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) メタノール塩酸塩を得た。

【0571】

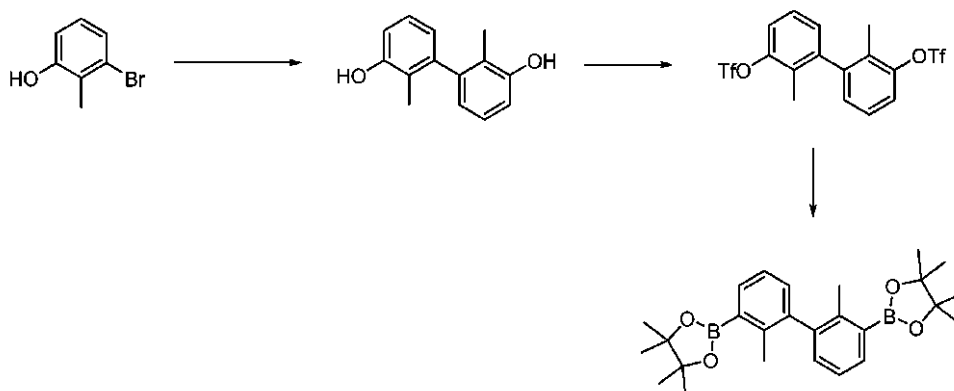
工程4. トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (761 mg, 3.59 mmol) を固体として、室温のジクロロメタン (3.6 mL) およびテトラヒドロフラン (3.6 mL) 中の、(R) - (1 - アミノ - 5 - ブロモ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) メタノール塩酸塩 (200 mg, 0.718 mmol)、ホルムアルデヒド水溶液 (37% w/w、267 μL, 3.59 mmol) および酢酸カリウム (141 mg, 1.44 mmol) の激しく攪拌した混合物に加えた。30分後、得られた混合物を濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相分取 hplc (アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸/水) によって精製することにより、(R) - (5 - ブロモ - 1 - (ジメチルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) メタノール2, 2, 2 - トリフルオロアセテートを得た。

【0572】

工程5. 1, 4 - ジオキサン (1.5 mL) 中の、5 - ((4 - クロロ - 5 - ((2, 2' - ジメチル - 3' - (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 2 - ホルミルフェノキシ) メチル) ニコチノニトリル (25 mg, 0.041 mmol)、(R) - (5 - ブロモ - 1 - (ジメチルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) メタノール2, 2, 2 - トリフルオロアセテート (32 mg, 0.082 mmol)、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (2.0 M, 164 μL, 0.33 mmol) およびクロロ (2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピル - 1, 1' - ビフェニル) [2 - (2' - アミノ - 1, 1' - ビフェニル)] パラジウム (II) (2 mg, 0.002 mmol) の攪拌混合物を加熱ブロックにおいて105℃に加熱した。60分後、得られた混合物をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中0~20%のメタノール) によって精製することにより、(R) - 5 - ((5 - クロロ - 6 - ((3' - (1 - (ジメチルアミノ) - 1 - (ヒドロキシメチル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 3 - ホルミルピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ニコチノニトリルを得た。

中間体49: 2, 2' - (2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン)

【化218】



【0573】

ジオキサン (100 mL) 中の、3 - ブロモ - 2 - メチルフェノール (5 g, 26.7 mmol)、B₂Pin₂ (8.1 g, 32.1 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (3.3 g, 4 mmol) およびKOAc (6.9 g, 70 mmol) の溶液にアルゴンを15分間散布した。その反応混合物をアルゴン雰囲気下、90℃で5時間加熱した。その

反応物を周囲温度に冷却した後、20 mL のジオキサン中の 3-ブromo-2-メチルフェノール (5 g, 26.7 mmol) および 25 mL の H₂O 中の K₂CO₃ (7.4 g, 53 mmol) の溶液を加えた。その反応物をさらに 16 時間、90℃ で加熱した。その反応物を周囲温度に冷却し、NH₄Cl 飽和水溶液と EtOAc との混合物に注ぎ込んだ。層を分離し、水層を EtOAc でさらに抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄ で)、濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物を SiO₂ カラムクロマトグラフィー (ISCO ゴールド, 120 g カラム; 0~60% EtOAc/Hex) によって精製することにより、4.4 g (77%) の 2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジオールを白色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.28 (s, 1H), 6.97 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 6.46 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 3.30 (s, 1H), 1.76 (s, 3H).

【0574】

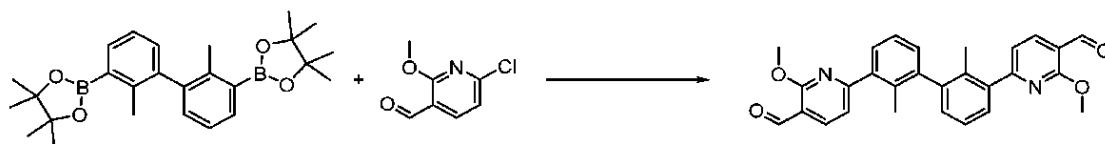
氷水浴において冷却された CH₂Cl₂ (20.0 mL) 中の 2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジオール (824 mg, 3.85 mmol) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.68 mL, 15.4 mmol) を加えた後、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (1.58 mL, 9.61 mmol) を滴下により添加した。その反応混合物をその氷水浴内で維持して、2 時間にわたって室温に加熱させた。その反応混合物を、飽和 NH₄Cl および EtOAc を加えることによってクエンチした。層を分離し、水層を EtOAc でさらに抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄ で)、濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物を SiO₂ カラムクロマトグラフィー (ISCO ゴールド, 40 g カラム; 0~100% EtOAc/Hex) によって精製することにより、1.6 g (87%) の 2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイルビス(トリフルオロメタンスルホネート) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.40 - 7.28 (m, 2H), 7.16 (dd, J = 6.6, 2.2 Hz, 1H), 2.05 (s, 3H).

【0575】

2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイルビス(トリフルオロメタンスルホネート) (1.6 g, 3.34 mmol)、B₂Pin₂ (2.12 g, 8.36 mmol)、KOAc (984 mg, 10.0 mmol) および Pd(dppf)Cl₂ (553 mg, 0.67 mmol) をジオキサン (32.0 mL) に懸濁し、アルゴンで 10 分間散布した。その反応混合物を 90℃ で 16 時間撹拌した。その混合物を周囲温度に冷却し、飽和 NH₄Cl および EtOAc を加えることによってクエンチした。層を分離し、水層を EtOAc でさらに抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄ で)、濾過し、真空中で濃縮した。粗混合物を SiO₂ カラムクロマトグラフィー (ISCO ゴールド, 40 g カラム; 0~100% EtOAc/Hex) によって精製することにより、2,2'-(2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン) を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.74 (dd, J = 7.3, 1.6 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 2.20 (s, 3H), 1.35 (s, 12H).

中間体 50:6,6'-(2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(2-メトキシニコチンアルデヒド)

【化219】



【0576】

10

20

30

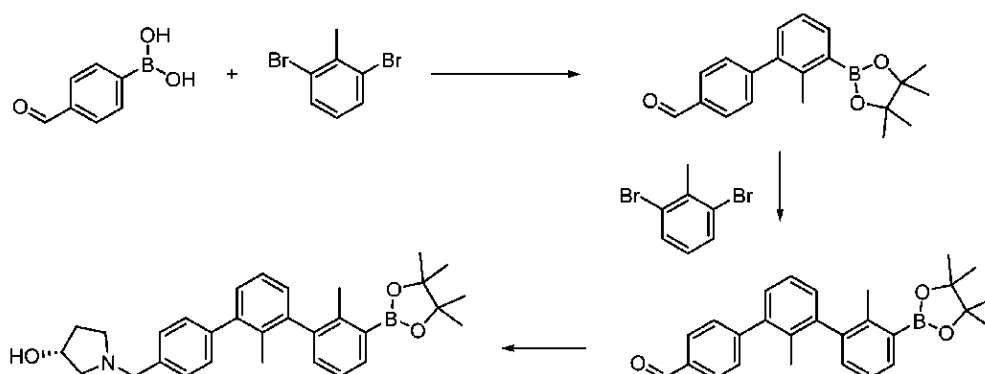
40

50

2, 2'- (2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3, 3'-ジイル) ビス (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン) (200 mg, 0.46 mmol)、6-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド (205 mg, 1.2 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (80 mg, 0.07 mmol)、および K₂CO₃ (254 mg, 1.84 mmol) をバイアルに投入し、ジオキサン (10 mL) および水 (1 mL) に懸濁した。その混合物にアルゴンを5分間散布し、テフロン (登録商標) コーティングされたキャップで密封した。その混合物を90℃で8時間攪拌した。室温に冷却した後、その反応物を酢酸エチルおよびブラインで希釈した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、6, 6'- (2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3, 3'-ジイル) ビス (2-メトキシニコチンアルデヒド) を得た。

10

中間体 51: (R)-1-((2', 2''-ジメチル-3''-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-4-イル)メチル)ピロリジン-3-オール
【化220】



20

【0577】

(4-ホルミルフェニル)ボロン酸 (2 g, 13.34 mmol)、1, 3-ジブromo-2-メチルベンゼン (6.67 g, 26.68 mmol)、Pd (dppf) Cl₂ CH₂Cl₂ (0.55 g, 0.67 mmol) および炭酸カリウム (3.7 g, 26.7 mmol) を、20 mL のジオキサンおよび2 mL の水に懸濁した。その混合物にアルゴンを10分間散布し、加熱ブロックにおいて4時間、90℃に加熱した。室温に冷却した後、その反応物を EtOAc およびブラインで希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc-Hex で溶出) によって精製することにより、2.46 g (67%) の3'-ブromo-2'-メチル- [1, 1'-ビフェニル] -4-カルバルデヒドを得た。

30

【0578】

3'-ブromo-2'-メチル- [1, 1'-ビフェニル] -4-カルバルデヒド (1.4 g, 5.09 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (1.42 g, 5.6 mmol)、KOAc (1.5 g, 15.2 mmol) および [1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (0.42 g, 0.51 mmol) を10 mL のジオキサンの懸濁し、その混合物にアルゴンを5分間バブリングした。その反応物を3時間、90℃に加熱し、その後、その反応物を室温に冷却し、100 mL の EtOAc で希釈した。その反応混合物をセライトパッドで濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、1.32 g (80.5%) の2'-メチル-3'- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)- [1, 1'-ビフェニル] -4-カルバルデヒドを得た。

40

【0579】

2'-メチル-3'- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)- [1, 1'-ビフェニル] -4-カルバルデヒド (1 g, 3.1 mmol)

50

l)、1,3-ジブromo-2-メチルベンゼン(1.57g, 6.2mmol)、Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂(0.178g, 0.22mmol)および炭酸カリウム(1.3g, 9.3mmol)を10mLのジオキサンおよび1mLの水に懸濁した。その混合物にアルゴンを10分間散布し、加熱ブロックにおいて4時間、90℃に加熱した。室温に冷却した後、その反応物をEtOAcおよびブラインで希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(EtOAc-Hexで溶出)によって精製することにより、0.72g(63%)の3',3'-ジブromo-2',2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-4-カルバルデヒドを得た。

【0580】

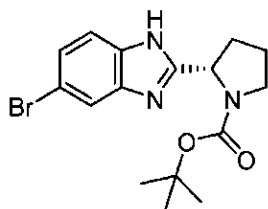
3',3'-ジブromo-2',2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-4-カルバルデヒド(0.720g, 2.0mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(0.55g, 2.2mmol)、KOAc(0.58g, 5.9mmol)および[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロリド(0.16g, 0.2mmol)を8mLのジオキサンに懸濁し、その混合物にアルゴンを5分間バブリングした。その反応物を3時間、90℃に加熱し、その後、その反応物を室温に冷却し、100mLのEtOAcで希釈した。その反応混合物をセライトパッドで濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、600mg(74%)の2',2'-ジメチル-3',3'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-4-カルバルデヒドを得た。

【0581】

DCM(15mL)中の2',2'-ジメチル-3',3'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-4-カルバルデヒド(250mg, 0.61mmol)を、DCM(10mL)中の(R)-ピロリジン-3-オール(80mg, 1.5当量)の溶液に加えた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。Na(OAc)₃BH(192.75mg, 0.91mmol)を一度に加え、さらに3時間攪拌した。その反応物をDCMで希釈し、NaHCO₃およびブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー(DCM中20%のMeOH)によって精製することにより、(R)-1-((2',2'-ジメチル-3',3'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-4-イル)メチル)ピロリジン-3-オールを得た。

中間体52:tert-ブチル(S)-2-(5-ブromo-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレート

【化221】



【0582】

PCT Int. Appl. (2010), WO2010/132601における手順に従って、tert-ブチル(S)-2-(5-ブromo-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボキシレートを合成した。

中間体53:4-((3-ブromo-2-メチルフェノキシ)メチル)-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド

10

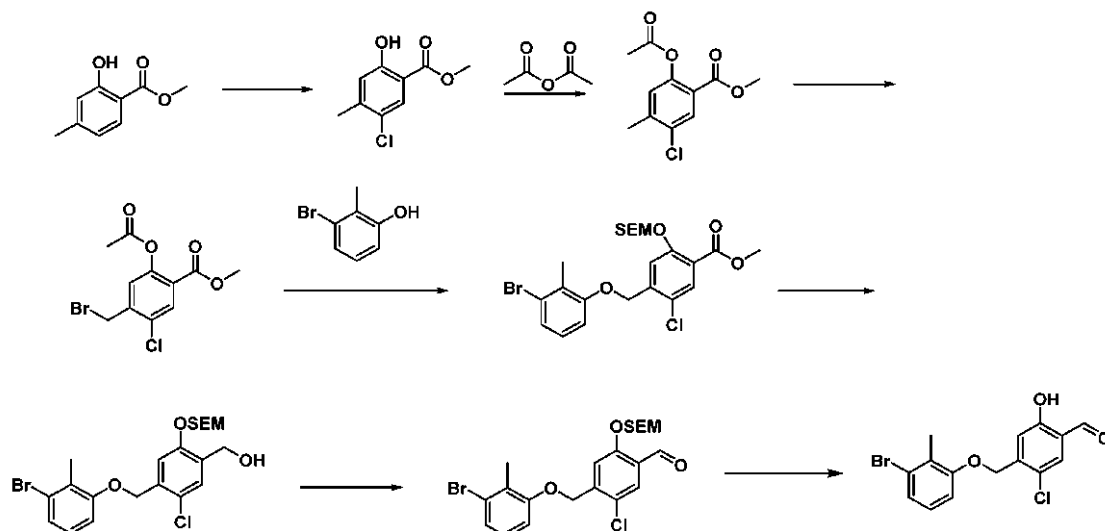
20

30

40

50

【化 2 2 2】



10

【0 5 8 3】

メチル-4-メチルサリチレート（6300mg，37.91mmol）およびn-クロロスクシンイミド（5568.61mg，41.7mmol）をアセトニトリル（200mL）中で攪拌し、42℃に一晩加熱した。反応物をEtAcで希釈し、チオ硫酸ナトリウム水溶液でクエンチした。反応物をEtAcで抽出し（3×）、チオスルフェート、水、次いで、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗材料を、Hex／DCMを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、6300mg（66.3%）のメチル5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾエートを得た。

20

【0 5 8 4】

メチル5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-メチルベンゾエート（6300mg，31.4mmol）をピリジン（250mL）に溶かし、これに無水酢酸（5.94mL，62.81mmol）を加え、反応物を室温で一晩攪拌した。

30

【0 5 8 5】

翌日、溶媒を減圧下で除去し、DCMと同時蒸発させ（2×）、次いで、高真空下に置いた。粗材料を、ヘキサン／EtAcを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、7.4g（97%）のメチル2-アセトキシ-5-クロロ-4-メチルベンゾエートを得た。

【0 5 8 6】

メチル2-アセトキシ-5-クロロ-4-メチルベンゾエート（8300mg，34.2mmol）およびN-ブロモスクシンイミド（5783.57mg，32.49mmol）に、CCl₄（400mL）を加え、反応物を室温で10分間攪拌し、次いで、過酸化ベンゾイル（134.76mg，0.56mmol）を加え、反応物を一晩、82℃に加熱した。翌日、反応溶媒を減圧下で除去し、粗材料を、Hex／DCMを溶離剤として用いるフラッシュクロマトグラフィーによって精製することにより、8g（58.2%）のメチル2-アセトキシ-4-（ブロモメチル）-5-クロロベンゾエートを得た。

40

【0 5 8 7】

メチル2-アセトキシ-4-（ブロモメチル）-5-クロロベンゾエート（6500mg，20.21mmol）、3-ブromo-2-メチルフェノール（7561.69mg，40.43mmol）、ヨウ化ナトリウム（6060.08mg，40.43mmol）および炭酸セシウム（19758.82mg，60.64mmol）をDMF（400mL）中で攪拌し、アルゴン雰囲気下において50℃に加熱した。60分後、出発物質が消費された。反応物を氷水上で冷却し、これに2-（トリメチルシリル）エトキシメチルク

50

ロリド (8.94 mL, 50.54 mmol) を加え、反応物を1時間または中間体が消費されるまで加温した。

【0588】

反応物を EtAc および LiCl (aq) で希釈し、EtAc で3回抽出し、LiCl、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗材料を、ヘキサン/EtAc を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、12.7 g (85.2%) のメチル4-((3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)メチル)-5-クロロ-2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ベンゾエートを得た。

【0589】

メチル4-((3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)メチル)-5-クロロ-2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ベンゾエート (12.5 g, 16.96 mmol) を、室温の300 mL の THF に溶かし、アルゴンをパージした。これに水素化アルミニウムリチウム (95%) (1.09 g, 27.29 mmol) を加えた。出発物質が消費されたら、その反応物に硫酸ナトリウム+水和物 (10 g) をゆっくり加え、一晚攪拌した。翌日、固体を濾別し、母液を減圧下で蒸発乾固させた。粗材料を、ヘキサン/EtAc を用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、6.2 g (74.9%) の4-((3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)メチル)-5-クロロ-2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)フェニル)メタノールを得た。

【0590】

4-((3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)メチル)-5-クロロ-2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)フェニル)メタノール (6.2 g, 12.71 mmol) を、アルゴン下、室温の DCM (250 mL) に溶かした。これにデスマーチン・ペルヨージナン (6.47 g, 15.25 mmol) を加え、その反応物を一晚攪拌した。完了したら、反応物をチオ硫酸ナトリウム (aq) とともに30分間攪拌し、次いで、DCM で抽出し (3×)、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗材料を、Hex/DCM を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、4-((3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)メチル)-5-クロロ-2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ベンズアルデヒドを得た。

【0591】

4-((3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)メチル)-5-クロロ-2-((2-(トリメチルシリル)エトキシ)メトキシ)ベンズアルデヒド (5500 mg, 11.32 mmol) および臭化マグネシウムエーテラート (5846.36 mg, 22.64 mmol) を、DCM (250 mL) 中、室温で1時間または出発物質が消費されるまで攪拌した。その反応物に塩化アンモニウム (水溶液)、DCM で抽出し (3×)、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。粗材料を DCM に溶かし、固体を超音波処理し、濾別することにより、生成物を得た。母液を、Hex/DCM を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、4-((3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)メチル)-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒドを得た。

中間体54: 5-((4-クロロ-5-((3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-ホルミルフェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)メチル)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

10

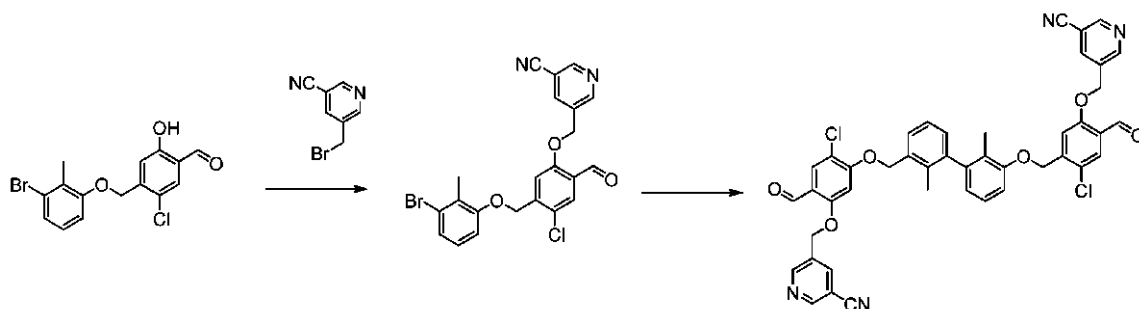
20

30

40

50

【化 2 2 3】



10

【0 5 9 2】

4-((3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)メチル)-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(520mg, 1.46mmol)、5-(クロロメチル)ニコチノニトリル塩酸塩(414.64mg, 2.19mmol)、ヨウ化ナトリウム(657.56mg, 4.39mmol)、炭酸カリウム(1212.55mg, 8.77mmol)およびN,N-ジメチルホルムアミド(50mL)を、スターバーが備え付けられた丸底フラスコに入れ、12時間、65℃に加熱した。この時点において、反応物を室温に冷却し、EtAc/LiCl水溶液で希釈した。有機相をEtAcで3回抽出し、LiCl水溶液で3回、水で1回、ブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過し、有機物を減圧下で蒸発させることにより、粗残渣を得た。粗材料を、ヘキサン/EtAcを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、260mg(37.7%)の5-((5-((3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)メチル)-4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

20

【0 5 9 3】

5-((5-((3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)メチル)-4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(50mg, 0.11mmol)、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル、Pd(dppf)Cl₂(10.85mg, 0.01mmol)および炭酸カリウム(43.95mg, 0.32mmol)を、スターバーが備え付けられたマイクロ波バイアルに入れ、これにDMF(5mL)、水(1mL)を加え、次いで、反応容器を密封し、90℃で45分間マイクロ波加熱した。

30

【0 5 9 4】

反応物をEtAc/H₂Oで希釈し、EtAcで抽出した(3×)。次いで、有機物を塩化リチウム、水、ブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過し、有機物を減圧下で蒸発させることにより、粗残渣を得た。

【0 5 9 5】

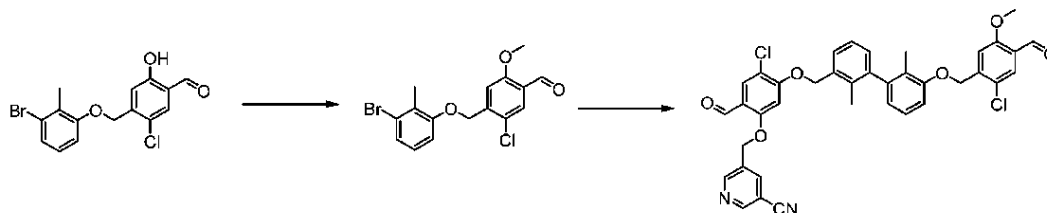
粗材料を、DCM/EtAcを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、5-((4-クロロ-5-((3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-ホルミルフェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)メチル)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

40

中間体55: 5-((4-クロロ-5-((3'-((2-クロロ-4-ホルミル-5-メトキシベンジル)オキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

50

【化 2 2 4】



【0 5 9 6】

4-((3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)メチル)-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(250mg, 0.7mmol)をDMF(25mL)に溶かし、これに炭酸カリウム(388.64mg, 2.81mmol)を加えた後、ヨードメタン(0.22mL, 2.81mmol)を加え、その反応物を攪拌しながら3時間、45℃に加熱した。反応物を冷却し、次いで、EtAc/LiCl水溶液で希釈し、EtAcで抽出した(3×)。次いで、有機物を、塩化リチウム、水、ブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過し、有機物を減圧下で蒸発させることにより、粗残渣を得た。

10

粗材料を、Hex/EtAcを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、210mg(80.8%)の4-((3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)メチル)-5-クロロ-2-メトキシベンズアルデヒドを得た。[M+1]

20

【0 5 9 7】

4-((3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)メチル)-5-クロロ-2-メトキシベンズアルデヒド(80mg, 0.22mmol)、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(134.74mg, 0.26mmol)、Pd(dppf)Cl₂(22.16mg, 0.03mmol)および炭酸カリウム(89.73mg, 0.65mmol)を、スターバーが備え付けられたマイクロ波バイアルに入れ、これにDMF(6mL)、水(2mL)を加え、次いで、反応容器を密封し、95℃で45分間マイクロ波加熱した。

30

【0 5 9 8】

反応物をEtAc/H₂Oで希釈し、EtAcで3回抽出した。次いで、有機物を、塩化アンモニウムで1回、水で1回、ブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過し、有機物を減圧下で蒸発させることにより、粗残渣を得た。

【0 5 9 9】

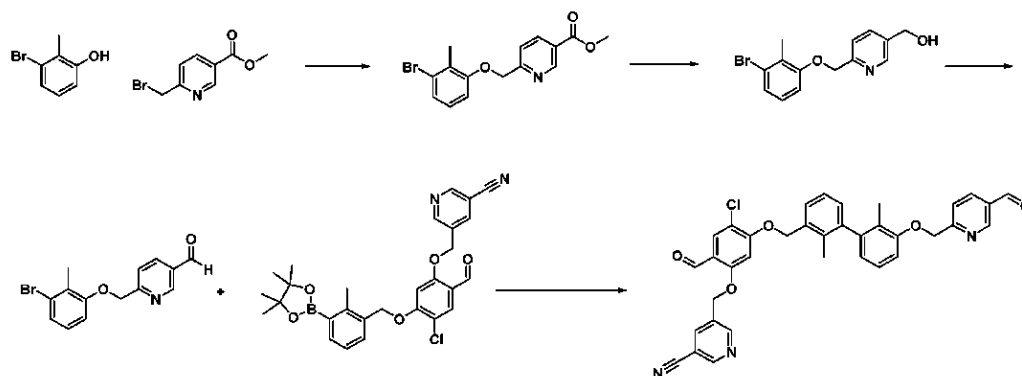
粗材料を、DCM/EtAcを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、5-((4-クロロ-5-((3'-((2-クロロ-4-ホルミル-5-メトキシベンジル)オキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

40

中間体56: 5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-((5-ホルミルピリジン-2-イル)メトキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

50

【化 2 2 5】



10

【0 6 0 0】

3-ブロモ-2-メチルフェノール (0.36 mL, 2.86 mmol) を、アルゴン下、室温の DMF (15 mL) 中において攪拌し、これに NaH (55%, 149.78 mg, 3.43 mmol) を加え、懸濁液を 10 分間攪拌した。この時点において、メチル 6-(ブロモメチル)ニコチネート (723.88 mg, 3.15 mmol) を加え、反応が完了するまで、反応物を攪拌した。反応物を EtAc および LiCl (aq) で希釈し、EtAc で抽出した (3×)。有機相を LiCl (aq)、水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させることにより、990 mg のメチル 6-((3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)メチル)ニコチネートを粗製物として得た。

20

【0 6 0 1】

メチル 6-((3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)メチル)ニコチネート (990 mg, 2.94 mmol) をエーテル (100 mL) に溶解し、これに水素化アルミニウムリチウム (134.12 mg, 3.53 mmol) を加え、一晩攪拌した。翌日、LCMS は、出発物質が完全に消費されたことを示す。反応物を EtAc の攪拌溶液およびロッシェル塩の水溶液に注ぎ込み、3 時間攪拌した。反応物を EtAc で 3 回抽出し、水およびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し (filtered)、蒸発乾固させることにより、850 mg (93.7%) の 6-((3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)メチル)ピリジン-3-イル)メタノールを得た。[M+1] = 310.1。

30

【0 6 0 2】

(6-((3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)メチル)ピリジン-3-イル)メタノール (850 mg, 2.76 mmol) を 100 mL の DCM に溶解し、これにデス・マーチン・ペルヨージナン (1286.85 mg, 3.03 mmol) を加え、室温において一晩攪拌した。反応を攪拌中のチオ硫酸ナトリウムで 15 分間クエンチし、DCM で希釈した。有機物を DCM で抽出し (3×)、水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発乾固させた。

【0 6 0 3】

粗材料を、ヘキサン/EtAc を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、830 mg (98.3%) の 6-((3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)メチル)ニコチンアルデヒドを得た。[M+1] = 308.0。

40

【0 6 0 4】

5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチンニトリル (200 mg, 0.39 mmol)、6-((3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)メチル)ニコチンアルデヒド (129.83 mg, 0.42 mmol)、Pd(dppf)Cl₂ (39.47 mg, 0.0482 mmol)、K₂CO₃ (79.45 mg, 0.82 mmol)、1,4-ジオキサン (8 mL) および水 (4 mL) を、スターバーが備え付けられたマイクロ波バイアルに入れ、マイクロ波において

50

95℃で30分間加熱した。

【0605】

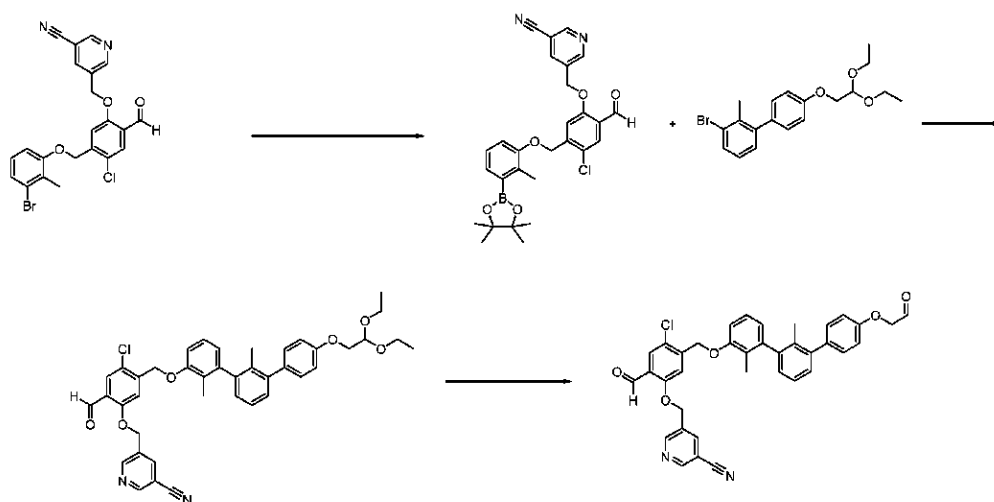
反応物をEtAc/H₂Oで希釈し、EtAcで抽出した(3×)。次いで、有機物を、塩化アンモニウム、水、ブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過し、有機物を減圧下で蒸発させることにより、粗残渣を得た。

【0606】

粗材料を、Hex/EtAcを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-((5-ホルミルピリジン-2-イル)メトキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。[M+1] = 618.0。

中間体57: 5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-4'',4''-(2-オキソエトキシ)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)オキシ)メチル)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化226】



【0607】

5-((5-((3-ブロモ-2-メチルフェノキシ)メチル)-4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(410mg, 0.87mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(331.06mg, 1.3mmol)、(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)ジクロロパラジウム(II)のジクロロメタン錯体(60.84mg, 0.09mmol)、酢酸カリウム(156.58mg, 2.61mmol)およびジオキサン(5mL)を、スターバーが備え付けられた密封バイアルに入れ、95℃で24時間攪拌した。反応物を冷却し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。粗材料を、ヘキサン/EtAcを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、210mg(46.6%)の5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

【0608】

5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(120mg, 0.23mmol)、3-ブロモ-4'-(2,2-ジエトキシエトキシ)-2-メチル-1,1'-ビフェニル(105.28mg, 0.28mmol)、Pd(dppf)Cl₂(23.68mg, 0.03mmol)および炭酸セシウム(158.26mg, 0.49mmol)を、スターバーが備え付けられたマイクロ波バイアルに入れ、これに1,4-ジオキサン(8mL)、水(4mL)を加え、次いで、反応容器を密封し、95℃で45分間マイクロ波加熱した。反応物を

EtAc/H₂Oで希釈し、EtAcで3回抽出した。次いで、有機物を、塩化アンモニウム、水、ブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過し、有機物を減圧下で蒸発させることにより、粗残渣を得た。粗材料を、DCM/EtAcを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、100mg (62.5%)の5-(4-クロロ-5-((4'-2,2-ジエトキシエトキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)オキシ)メチル)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

【0609】

5-(4-クロロ-5-((4'-2,2-ジエトキシエトキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)オキシ)メチル)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(100mg, 0.14mmol)を1,4-ジオキササン(8mL)、0.2mL(濃、水溶液)のHClに溶解し、室温において1時間撹拌した。反応を飽和重炭酸アンモニウムでクエンチし、EtAcで抽出し(3×)、硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発乾固させることにより、5-(4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-4'-2-オキソエトキシ)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)オキシ)メチル)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

【0610】

一般的な還元的アミノ化手順：

手順A-DMF/TEA; NaBH(OAc)₃による還元的アミノ化

アルデヒド(1当量)をDMFに懸濁し(0.025M)、これに(3S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸(6当量)を加えた後、トリエチルアミン(6当量)を加え、反応物を室温で90分間撹拌した。これにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(6当量)を加え、その反応物をさらに4時間撹拌した。この時点において、溶液が透明になるまで、その反応物にTFAをゆっくり滴下により添加した。反応物を2mLの水で希釈し、濾過し、逆相HPLC(アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸/水)によって精製することにより、最終化合物を凍結乾燥においてビス-TFA塩として得た。

【0611】

手順B-DMF/NaOH水溶液; NaBH(OAc)₃による還元的アミノ化

【0612】

DMF中のアルデヒド(1当量)の溶液(0.014M)を、1N NaOH中の(S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の溶液(10当量)に加えた。2時間後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(10当量)を加えた。30分後、その反応が完了し、TFAを加えた。固体を濾過によって除去し、MeOHでリンスした。有機相を減圧下で除去し、粗製物を逆相HPLC(アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸/水)によって精製することにより、最終化合物を凍結乾燥においてビス-TFA塩として得た。

【0613】

手順C-DMF/AcOH; NaCNBH₃+NaBH(OAc)₃による還元的アミノ化

室温のDMF/AcOHの6:1混合物中の、アルデヒド(1当量)および(S)-3-アミノブタン酸(15当量)の撹拌混合物(0.02M)に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(9当量)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(9当量)を連続的に加えた。15分後、溶液が透明になるまで、トリフルオロ酢酸を加えた。得られた混合物を逆相HPLC(アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸/水)によって精製することにより、最終化合物を凍結乾燥においてビス-TFA塩として得た。

【0614】

手順D-DMSO/AcOH; NaBH(OAc)₃による還元的アミノ化

室温のDMSO/AcOHの5:1混合物中の、アルデヒド(1当量)および(1R, 2R)-2-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸(15当量)の撹拌混合物(0.0

10

20

30

40

50

0.8 M) に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (9 当量) を加えた。1 時間後、溶液が透明になるまで、TFA を加えた。得られた均一な混合物を逆相 HPLC (アセトニトリル中 0.1 % のトリフルオロ酢酸/水) によって精製することにより、最終化合物を凍結乾燥においてビス-TFA 塩として得た。

【0615】

手順 E-MeOH/AcOH; 2-メチルピリジンボランによる還元的アミノ化

アルデヒド A (1 当量) を、MeOH/AcOH の 10:1 混合物に懸濁し (0.01 M)、これに (3S)-4-アミノ-3-ヒドロキシ酪酸 (3 当量) を室温において加えた。混合物を、アルゴン下、室温で 1 時間攪拌した。この溶液に、2-メチルピリジンボラン (3 当量) を室温において加え、その反応物をさらに 2 時間攪拌した。この時点において、溶液が透明になるまで、その反応混合物に TFA を滴下により添加した。反応物を濾過し、逆相 HPLC (アセトニトリル中 0.1 % のトリフルオロ酢酸/水) によって精製することにより、最終化合物を凍結乾燥においてビス-TFA 塩として得た。

【0616】

手順 F-DMF/MeOH/AcOH; 2-メチルピリジンボランによる還元的アミノ化

アルデヒド (1 当量) を DMF/MeOH/AcOH の 6:3:1 混合物に懸濁し (0.01 M)、これに (3S)-4-アミノ-3-ヒドロキシ酪酸 (10 当量) を室温において加えた。混合物を、アルゴン下、室温で 1 時間攪拌した。この溶液に、2-メチルピリジンボラン (10 当量) を室温において加え、その反応物をさらに 2 時間攪拌した。この時点において、溶液が透明になるまで、その反応混合物に TFA を滴下により添加した。反応物を濾過し、逆相 HPLC (アセトニトリル中 0.1 % のトリフルオロ酢酸/水) によって精製することにより、最終化合物を凍結乾燥においてビス-TFA 塩として得た。

【0617】

手順 G-DCM/EtOH/KOH; Na(OAc)₃BH による還元的アミノ化

DCM 中のアルデヒド (0.05 M) に、予め超音波処理した、EtOH 中の KOH (10 当量) および (3S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸 (10 当量) の 0.1 M 溶液を加えた。その反応物を rt で 1 時間攪拌した後、Na(OAc)₃BH (10 当量) および AcOH (10 当量) を加えた。濁った反応物を 1 分間超音波処理し、rt で 2 時間攪拌した。その反応を、溶液が透明になるまで 1 M HCl を加えることによってクエンチした。その溶液を真空中で濃縮し、MeCN/H₂O/DMF (1:1:1) の混合物で希釈し、逆相 HPLC (アセトニトリル中 0.1 % のトリフルオロ酢酸/水) によって精製することにより、最終化合物を凍結乾燥においてビス-TFA 塩として得た。

【0618】

手順 H-DCM/DMF/DIPEA; Na(OAc)₃BH による還元的アミノ化

ジアルデヒド 6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド) (50 mg, 1 当量) をバイアルに取り、DCM (1.5 mL) に溶解した。(2S, 4R)-4-ヒドロキシピペリジン-2-カルボン酸 (125 mg, 10 当量) を、別のバイアルにおいて、DMF (3 mL) と DIPEA (0.15 mL, 10 当量) との混合物に溶解した。これらの 2 つの溶液を混合して合わせ、5 分間超音波処理し、室温において 1 時間攪拌した。十分に攪拌した混合物に Na(OAc)₃BH を一度に加え、5 分間超音波処理することにより、すべてを溶液の状態にし、一晚攪拌した。その溶液を減圧下で濃縮した。粗生成物を MeCN/H₂O/(2:1, 0.1 % TFA を含む) の混合物で希釈し、固体を濾過によって除去し、逆相 HPLC (アセトニトリル中 0.1 % のトリフルオロ酢酸/水) によって精製することにより、最終化合物をビス-TFA 塩として得た。

【0619】

実施例 1: ((6-((1S, 1'S)-1'-((5-((カルボキシメチル)

10

20

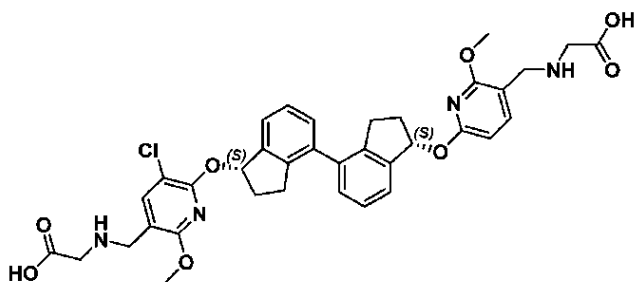
30

40

50

アミノ) メチル) - 3-クロロ-6-メトキシピリジン-2-イル) オキシ) - 2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'-H-[4, 4'-ビインデン]-1-イル) オキシ) - 2-メトキシピリジン-3-イル) メチル) グリシン

【化227】



10

【0620】

中間体6 (65 mg, 0.11 mmol) の溶液を、(S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりにグリシンを用いる方法Eを用いて処理した。分取RP-HPLC (水中10~75%のアセトニトリル、0.1%トリフルオロ酢酸) によって精製することにより、5-(2-(4-モルホリノフェニル)-1-(フェニルスルホニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) オキシ) ベンゾニトリルを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 4H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 6.59 (dd, J = 6.8, 5.3 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 6.9, 4.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 4H), 3.97 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 3.84 (d, J = 9.3 Hz, 4H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.81-2.54 (m, 4H), 2.15-2.00 (m, 2H). C₃₆H₃₇ClN₄O₈のLCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺計算値: 688.2; 実測値: 688.0。

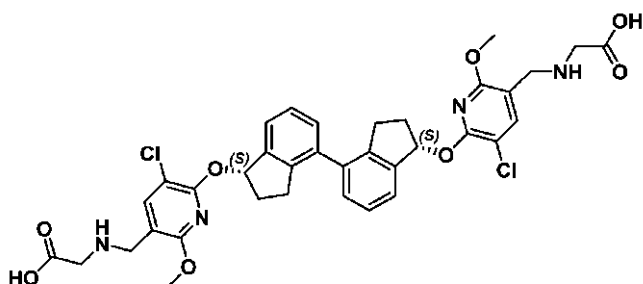
20

【0621】

実施例2: 2, 2'-((((((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'-H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) 二酢酸 (または 2, 2'-((((((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'-H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) 二酢酸)

30

【化228】



40

【0622】

(S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりにグリシンを用いる一般的な還元的アミノ化手順Eを用いて、中間体5 (65 mg, 0.11 mmol) の溶液を処理した。分取RP-HPLC (水中10~75%のアセトニトリル、0.1%トリフルオロ酢酸) によって精製することにより、2, 2'-((((((1S, 1'S)-2, 2',

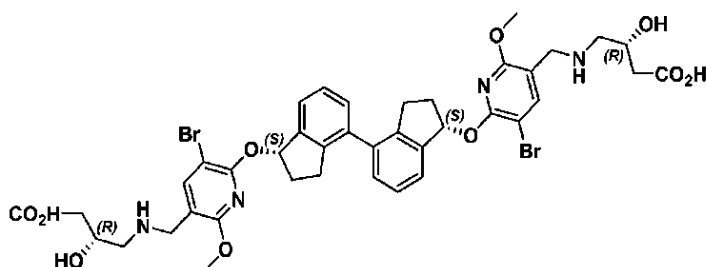
50

3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))二酢酸を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.16 (s, 4H), 7.92 (s, 2H), 7.43 (dd, J = 6.8, 1.9 Hz, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 4H), 6.60 (dd, J = 6.9, 5.0 Hz, 2H), 4.09 (s, 4H), 3.98 (s, 6H), 3.84 (s, 4H), 2.91 (ddd, J = 15.6, 8.4, 4.8 Hz, 2H), 2.78 (dt, J = 15.7, 7.1 Hz, 2H), 2.71 - 2.63 (m, 2H), 2.10 (dt, J = 10.9, 5.6 Hz, 2H). C₃₆H₃₆Cl₂N₄O₈のLCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺計算値: 722.12; 実測値: 721.99.

【0623】

実施例3: (3R, 3'R)-4, 4'-(((((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(5-ブromo-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または(3R, 3'R)-4, 4'-(((6, 6'-((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(5-ブromo-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

【化229】



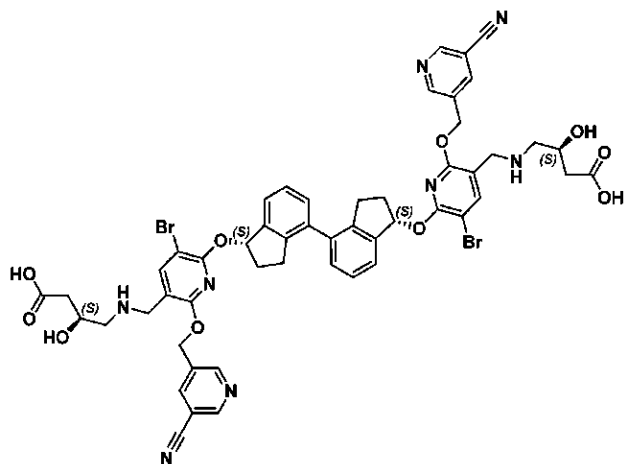
【0624】

(S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりに(R)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸を用いる一般的な還元的アミノ化手順Bを用いて、中間体4 (17 mg, 0.025 mmol)の溶液を処理した。分取RP-HPLC (水中10~75%のアセトニトリル、0.1%トリフルオロ酢酸)によって精製することにより、(3R, 3'R)-4, 4'-(((((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(5-ブromo-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 4H), 7.92 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.36 - 7.27 (m, 4H), 6.59 (dd, J = 6.8, 5.3 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 6.9, 4.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (s, 4H), 3.97 (d, J = 6.2 Hz, 6H), 3.84 (d, J = 9.3 Hz, 4H), 2.95 - 2.85 (m, 2H), 2.81-2.54 (m, 4H), 2.15-2.00 (m, 2H). C₄₀H₄₄Br₂N₄O₁₀のLCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺計算値: 900.14; 実測値: 900.975.

【0625】

実施例4: (3S, 3'S)-4, 4'-(((((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(5-ブromo-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸)

【化 2 3 0】



10

【0 6 2 6】

一般的な還元的アミノ化手順Bを用いて、中間体2 (100 mg, 0.11 mmol) の溶液を処理した。分取RP-HPLC (水中10~75%のアセトニトリル、0.1%トリフルオロ酢酸) によって精製することにより、(3S, 3'S)-4, 4'-(((((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸)を得た。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃/D₂O-d₂) δ 8.88 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.78 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 8.24 (s, 2H), 7.95 (s, 2H), 7.26-7.24 (m, 4H), 6.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 5.57 (s, 4H), 4.26-4.23 (m, 4H), 4.21 (s, 4H), 3.16 (dd, J = 12.8, 3.1 Hz, 4H), 3.02-2.95 m, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 2H), 2.67 - 2.58 (m, 5H), 2.56 - 2.41 (m, 4H). C₅₂H₄₈Br₂N₈O₁₀のLCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺計算値: 1104.18; 実測値: 1105.1。

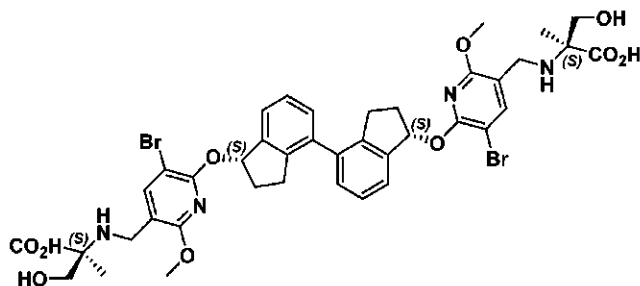
20

【0 6 2 7】

実施例5: ((2S, 2'S)-2, 2'-(((((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸)

30

【化 2 3 1】



40

【0 6 2 8】

(S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりに(S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸を用いる一般的な還元的アミノ化手順Bを用いて、中間体4 (30 mg, 0.043 mmol) の溶液を処理した。分取RP-HPLC (水中10~75%のアセトニトリル、0.1%トリフルオロ酢酸) によって精製することにより、(2S, 2'S)-2, 2'-(((((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テ

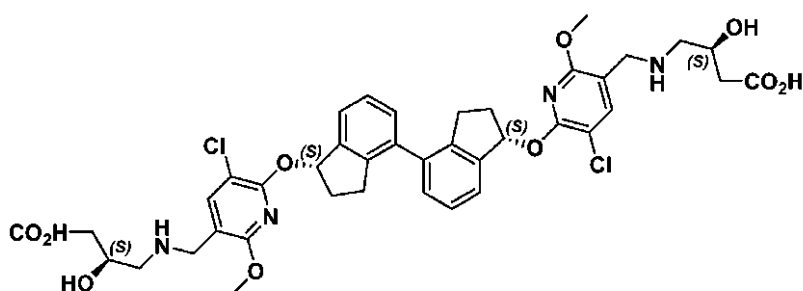
50

トラヒドロ-1H, 1'-H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ)ビス(5-ブromo-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)ビス(メチレン)ビス(アザンジイル)ビス(3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸)を得た。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃/D₂O-d₂) δ 7.86 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 7.46 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.35 - 7.22 (m, 4H), 6.63 - 6.55 (m, 2H), 4.09 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 3.99 (d, J = 4.1 Hz, 6H), 3.80 - 3.72 (m, 2H), 2.88 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.80 - 2.59 (m, 2H), 2.10 (s, 2H), 1.48 (d, J = 4.1 Hz, 6H). C₄₀H₄₄Br₂N₄O₁₀のLCMS-E SI⁺ (m/z) : [M+H]⁺計算値: 900.1; 実測値: 900.2.

【0629】

実施例6: (3S, 3'S)-4, 4'-(((((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'-H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ)ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)ビス(メチレン)ビス(アザンジイル)ビス(3-ヒドロキシブタン酸)

【化232】



【0630】

一般的な還元的アミノ化手順Bを用いて、中間体5 (75 mg, 0.124 mmol) の溶液を処理した。分取RP-HPLC (水中10~75%のアセトニトリル、0.1%トリフルオロ酢酸) によって精製することにより、(3S, 3'S)-4, 4'-(((((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'-H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ)ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)ビス(メチレン)ビス(アザンジイル)ビス(3-ヒドロキシブタン酸)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (s, 2H), 8.70 (s, 4H), 7.96 (s, 2H), 7.42 (dd, J = 6.7, 1.9 Hz, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 4H), 6.59 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 5.59 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.07 (s, 4H), 3.98 (s, 6H), 3.03 (s, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 4H), 2.85 - 2.64 (m, 2H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 2.07 (dd, J = 16.8, 5.6 Hz, 2H). C₄₀H₄₄Cl₂N₄O₁₀のLCMS-E SI⁺ (m/z) : [M+H]⁺計算値: 810.2; 実測値: 810.2.

【0631】

実施例7: (3S, 3'S)-4, 4'-(((((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'-H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ)ビス(5-ブromo-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)ビス(メチレン)ビス(アザンジイル)ビス(3-ヒドロキシブタン酸)

10

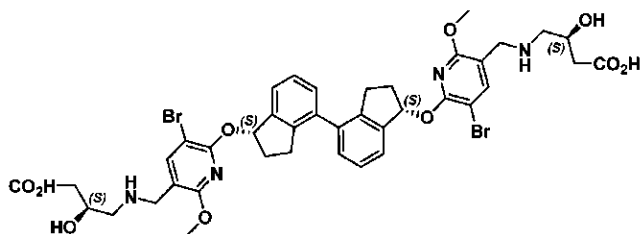
20

30

40

50

【化 2 3 3】



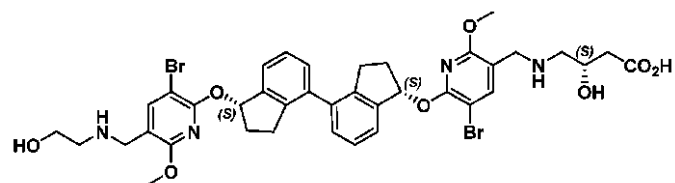
【0 6 3 2】

一般的な還元的アミノ化手順Bを用いて、中間体4 (40 mg, 0.043 mmol) の溶液を処理した。分取RP-HPLC (水中10～75%のアセトニトリル、0.1%トリフルオロ酢酸) によって精製することにより、(3S, 3'S)-4, 4'-(((((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル) ビス(オキシ)) ビス(5-ブromo-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (s, 2H), 8.64 (s, 4H), 8.08 (s, 2H), 7.46 - 7.39 (m, 2H), 7.39 - 7.27 (m, 4H), 6.57 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 5.57 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.07 (s, 4H), 3.98 (s, 6H), 3.03 (m, 2H), 2.89 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.68 (m, 2H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 2.13 - 2.00 (m, 2H). C₄₀H₄₄Br₂N₄O₁₀のLCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺計算値: 900.14; 実測値: 900.0。

【0 6 3 3】

実施例8: (S)-4-(((5-ブromo-6-((1S, 1'S)-1'-((3-ブromo-5-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1-イル)オキシ)-2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化 2 3 4】



【0 6 3 4】

2 mLのDCMおよび5 mLのDMSO中の中間体4 (126 mg, 0.181 mmol) の溶液を、エタノールアミン (111 mg, 1.81 mmol) で処理し、2時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (385 mg, 1.81 mmol) を加え、その反応物をさらに1時間攪拌した。分取RP-HPLC (水中10～75%のアセトニトリル、0.1%トリフルオロ酢酸緩衝液) によって精製することにより、中間体である5-ブromo-6-(((1S, 1'S)-1'-((3-ブromo-5-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1-イル)オキシ)-2-メトキシニコチンアルデヒドを固体として得た。一般的な還元的アミノ化手順Dを用いて、この中間体を処理し、RP-HPLC (水中10～75%のアセトニトリル、0.1%トリフルオロ酢酸) によって精製することにより、(S)-4-(((5-ブromo-6-(((1S, 1'S)-1'-((3-ブromo-5-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)-2, 2',

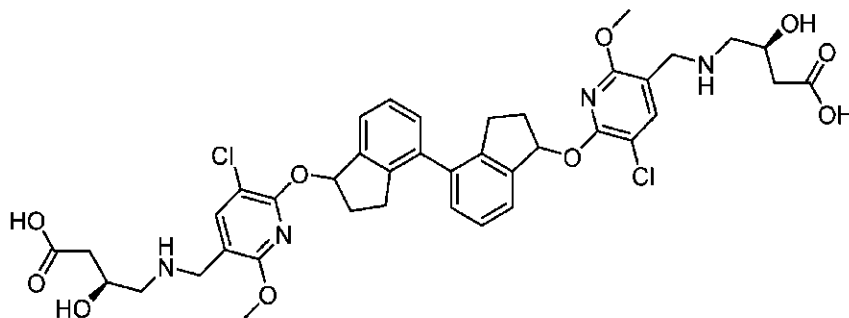
3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1-イル) オキシ)-2-メトキシピリジン-3-イル) メチル) アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 4H), 8.07 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 4H), 6.57 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.07 (s, 4H), 3.65 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.06-2.95 (m, 2H), 2.95-2.84 (m, 2H), 2.84-2.74 (m, 2H), 2.74-2.64 (m, 2H), 2.42-2.29 (m, 2H), 2.11-2.00 (m, 2H). C₃₈H₄₂B
r₂N₄O₈のLCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺計算値: 842.13; 実測値: 842.01。

【0635】

実施例9: (3S, 3'S)-4, 4'-(((2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸)

【0636】

【化235】



一般的な還元的アミノ化手順Bを用いて、中間体6 (17mg, 0.28mmol) の溶液を処理した。分取RP-HPLC (水中10~75%のアセトニトリル、0.1%トリフルオロ酢酸) によって精製することにより、(3S, 3'S)-4, 4'-(((2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸)を得た。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃/D₂O) δ 7.75 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.38 - 7.24 (m, 4H), 6.63 (dd, J = 6.8, 4.4 Hz, 2H), 4.24 (t, J = 8.5 Hz, 3H), 4.13 (s, 4H), 4.09 - 3.91 (m, 9H), 3.96 (s, 23H), 3.12 (dd, J = 13.0, 3.1 Hz, 2H), 3.01 - 2.92 (m, 2H), 2.92 (s, 2H), 2.71 (ddt, J = 36.6, 13.4, 7.0 Hz, 4H), 2.50 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 2.16 (ddd, J = 13.4, 8.8, 4.4 Hz, 2H), 1.96 (t, J = 2.5 Hz, 5H). C₄₀H₄₄Cl₂N₄O₁₀のLCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺計算値: 810.2; 実測値: 810.1

【0637】

実施例10: 2, 2'-(((2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(エタン-1-オール) (または2, 2'-(((6, 6'-(((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(エタン-1-オール))

10

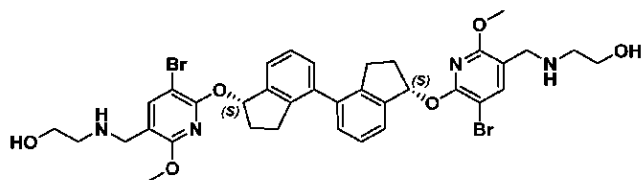
20

30

40

50

【化 2 3 6】



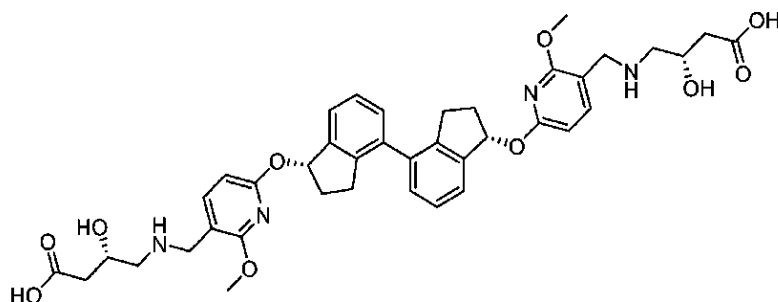
【0 6 3 8】

(S) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸の代わりにエタノールアミンを用いる一般的な還元的アミノ化手順 B を用いて、中間体 4 (33 mg, 0.045 mmol) の溶液を処理した。分取 RP-HPLC (水中 10 ~ 75 % のアセトニトリル、0.1 % トリフルオロ酢酸) によって精製することにより、2, 2' - ((1S, 1'S) - 2, 2', 3, 3' - テトラヒドロ - 1H, 1'H - [4, 4' - ビンデン] - 1, 1' - ジイル) ビス(オキシ) ビス(5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル) ビス(メチレン) ビス(アザンジイル) ビス(エタン - 1 - オール) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (s, 4H), 8.07 (s, 2H), 7.42 (dd, J = 6.8, 1.7 Hz, 2H), 7.37 - 7.29 (m, 4H), 6.57 (dd, J = 6.9, 5.3 Hz, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.06 (d, J = 5.1 Hz, 4H), 3.98 (s, 6H), 3.65 (s, 4H), 2.99 (s, 4H), 2.94 - 2.63 (m, 6H), 2.07 (dq, J = 13.8, 7.6, 7.1 Hz, 2H). C₃₆H₄₀Br₂N₄O₆ の LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値: 784.1; 実測値: 783.0。

【0 6 3 9】

実施例 11: (3S, 3'S) - 4, 4' - ((1S, 1'S) - 2, 2', 3, 3' - テトラヒドロ - 1H, 1'H - [4, 4' - ビンデン] - 1, 1' - ジイル) ビス(オキシ) ビス(2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル) ビス(メチレン) ビス(アザンジイル) ビス(3 - ヒドロキシブタン酸)

【化 2 3 7】



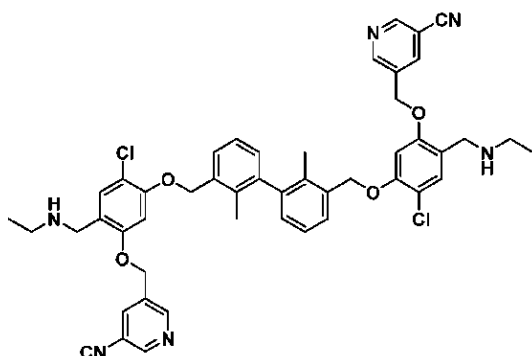
【0 6 4 0】

一般的な還元的アミノ化手順 B を用いて、中間体 3 (15 mg, 0.028 mmol) の溶液を処理した。分取 RP-HPLC (水中 10 ~ 75 % のアセトニトリル、0.1 % トリフルオロ酢酸) によって精製することにより、表題の生成物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.35 (s, 2H), 8.61 (s, 4H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.41 (dd, J = 7.0, 1.6 Hz, 2H), 7.36 - 7.24 (m, 4H), 6.52 (dd, J = 6.7, 4.9 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.10 - 4.04 (m, 4H), 3.97 (s, 6H), 3.01 (m, 2H), 2.88 (m, 4H), 2.78 - 2.67 (m, 2H), 2.61 (dt, J = 13.7, 7.1 Hz, 2H), 2.53 - 2.33 (m, 4H) 2.06 (m, 2H). C₄₀H₄₆N₄O₁₀ の LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値: 742.3; 実測値: 742.2。

【0 6 4 1】

実施例 12: 5, 5' - ((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 2, 2' - ジイル) ビス(オキシ) ビス(2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル) ビス(メチレン) ビス(アザンジイル) ビス(3 - ヒドロキシブタン酸)

【化 2 3 8】



(S) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸の代わりにエチルアミンを用いる一般的な還元的アミノ化手順 E を用いて、中間体 12 (55 mg, 0.075 mmol) の溶液を処理した。分取 RP-HPLC (水中 10 ~ 75 % のアセトニトリル、0.1 % トリフルオロ酢酸) によって精製することにより、5, 5' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (4 - クロロ - 6 - ((エチルアミノ) メチル) - 3, 1 - フェニレン)) ビス (オキシ)) ビス (メチレン)) ジニコチノニトリルを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 9.03 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.49 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.49 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.11 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 5.37 (s, 4H), 5.32 (d, J = 2.9 Hz, 4H), 4.09 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 2.93 (h, J = 7.0 Hz, 5H), 2.02 (s, 6H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 6H). C₄₈H₄₆Cl₂N₆O₄ の LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 : 840.3 ; 実測値 : 840.1。

実施例 13: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2', 3, 3' - テトラヒドロ - 1H, 1' H - [4, 4' - ビンデン] - 1, 1' - ジイル) ビス (オキシ)) ビス (2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2', 3, 3' - テトラヒドロ - 1H, 1' H - [4, 4' - ビンデン] - 1, 1' - ジイル) ビス (オキシ)) ビス (2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸))

COC1=CC=C(C=C1NCC[C@H](O)CC(=O)O)OC2=CC=C3C=C(C=C2)C4=CC=CC=C4C5=CC=C(C=C5)OC6=CC=C(C=C6)NCC[C@H](O)CC(=O)O

【0644】

一般的な還元的アミノ化手順Eを用いて、6, 6'-((2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(2-メトキシニコチンアルデヒド) (35 mg, 0.065 mmol) の溶液を処理した。分取RP-HPLC (水中10~75%のアセトニトリル、0.1%トリフルオロ酢酸) によって精製することにより、(3S, 3'S)-4, 4'-(((2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシプロパン酸)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.56 (s, 4H), 7.70 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.30 - 7.19 (m, 4H), 6.47 (dd, J = 6.8, 4.7 Hz, 2H), 6.41 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.54 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.02 (s, 4H), 3.92 (s, 6H), 2.95 (s, 2H), 2.91 - 2.75 (m, 4H), 2.69 (dd, J = 16.1, 5.1 Hz, 2H), 2.62 - 2.47 (m, 2H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 2.10 - 1.92 (m, 2H). C₄₀H₄₆N₄O₁₀のLCMS-E SI⁺ (m/z): [M+H]⁺計算値: 742.3; 実測値: 742.2。

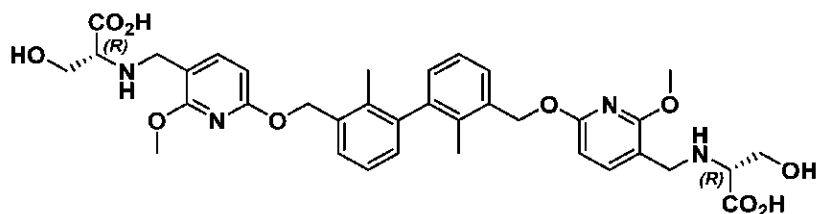
10

【0645】

実施例14: (2R, 2'R)-2, 2'-(((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシプロパン酸 (または (2R, 2'R)-2, 2'-(((6, 6'-(((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシプロパン酸))

20

【化240】



30

【0646】

一般的な還元的アミノ化手順Eを用いて、中間体10 (50 mg, 0.0975 mmol) の溶液を処理した。分取RP-HPLC (水中10~75%のアセトニトリル、0.1%トリフルオロ酢酸) によって精製することにより、(2R, 2'R)-2, 2'-(((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシプロパン酸)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.39 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 6.46 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.38 (s, 4H), 4.12 - 3.98 (m, 4H), 3.87-3.71 (m, 6H), 3.83 (s, 6H), 1.95 (s, 6H). C₃₆H₄₂N₄O₁₀のLCMS-E SI⁺ (m/z): [M+H]⁺計算値: 690.3; 実測値: 690.1。

40

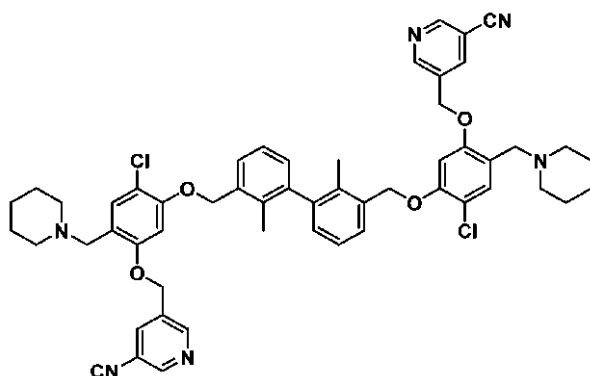
【0647】

実施例15: 5, 5'-(((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-6-(ピペリジン-1-イルメチル)-3, 1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル (または 5, 5'-(((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-

50

’-ビフェニル]-3,3’-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-2-(ピペリジン-1-イルメチル)-5,1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル)

【化241】



10

【0648】

(S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりにピペリジンを用い、DMFの代わりにTHFを用いる一般的な還元的アミノ化手順Eを用いて、中間体12(100mg, 0.128mmol)の溶液を処理した。分取RP-HPLC(水中10~75%のアセトニトリル、0.1%トリフルオロ酢酸)によって精製することにより、5,5’-(4-(2,2’-ジメチル-[1,1’-ビフェニル]-3,3’-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-6-(ピペリジン-1-イルメチル)-3,1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリルを得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04(dd, J = 6.6, 2.1 Hz, 4H), 8.50(t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.61(s, 2H), 7.52(dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.31(t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24(s, 2H), 7.12(dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 5.40 - 5.27(m, 8H), 4.19(d, J = 4.7 Hz, 4H), 3.29(d, J = 11.9 Hz, 4H), 2.87(q, J = 10.7 Hz, 4H), 2.03(s, 6H), 1.76(d, J = 14.1 Hz, 4H), 1.59(d, J = 15.5 Hz, 6H), 1.33(d, J = 12.4 Hz, 2H). C₅₄H₅₄Cl₂N₆O₄のLCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺計算値: 920.4;実測値: 920.3。

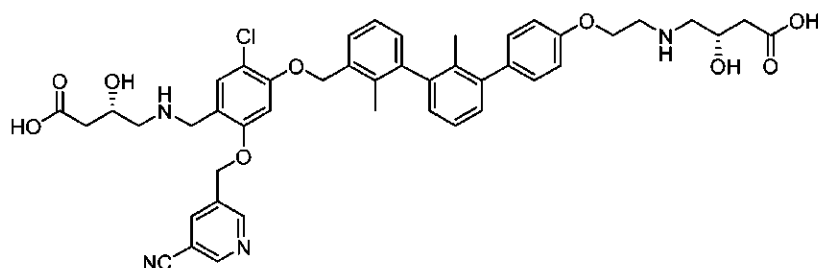
20

30

【0649】

実施例16: (S)-4-(4-(4’-(2-(S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)エトキシ)-2,2’-ジメチル-[1,1’:3’,1’’-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化242】



40

【0650】

1N NaOH(1mL)およびEtOH(3mL)中の(S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸(120mg, 1mmol)の透明溶液に、EtOH(1mL)およびジオキサン(1mL)中の5-(4-クロロ-5-(2,2’-ジメチル-4’-’-

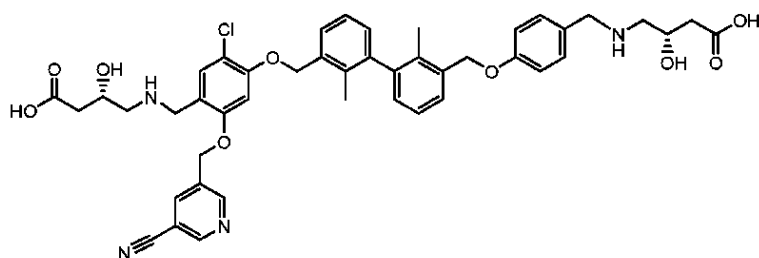
50

(2-オキソエトキシ) - [1, 1' : 3', 1'' - テルフェニル] - 3-イル) メトキシ) - 2-ホルミルフェノキシ) メチル) ニコチノニトリル (62 mg, 0.1 mmol, 中間体 16) の溶液を加えた。得られた混合物を室温で1時間攪拌したところ、濁った。次いで、その混合物を加熱して、透明の溶液を生成した。冷却後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (280 mg, 1.3 mmol) を加えた。その混合物を室温で16時間攪拌した。希 HCl (1 N, 1 mL) を加え、濃縮した。アセトニトリルおよびメタノールを加え、再度濃縮した。次いで、DMSO (約 3 mL) を加えた後、水を数滴加え、それを濾過した。濾液を逆相 HPLC に充填し、精製することにより、(S) - 4 - ((4 - ((4' - (2 - ((S) - 3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル) アミノ) エトキシ) - 2, 2'-ジメチル - [1, 1' : 3', 1'' - テルフェニル] - 3-イル) メトキシ) - 5-クロロ-2 - ((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3-ヒドロキシブタン酸をビス-TFA 塩として得た。[M + H] 823.1. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.34 - 7.22 (m, 4H), 7.16 (ddd, J = 17.3, 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.07 (td, J = 7.9, 7.5, 1.8 Hz, 4H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.35 (dd, J = 5.8, 4.3 Hz, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.54 (dd, J = 6.0, 4.1 Hz, 2H), 3.36 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.08 (m, 2H), 3.05 - 2.93 (m, 1H), 2.58 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (dd, J = 6.3, 1.0 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.87 (s, 3H).

【0651】

実施例 17 : (S) - 4 - ((4 - ((3' - ((4 - ((S) - 3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル) アミノ) メチル) - 2-クロロ-5 - ((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) フェノキシ) メチル) - 2, 2'-ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3-イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3-ヒドロキシブタン酸

【化 243】



【0652】

THF (80 mL) 中の、(3-ブロモ-2-メチルフェニル) メタノール (2.0 g, 10 mmol) およびトリエチルアミン (2.0 g, 20 mmol) の溶液に、塩化メタンスルホニル (1.38 g, 12 mmol) を滴下により添加した。得られた混合物を室温で16時間攪拌した。次いで、その混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。酢酸エチル層を水、5%炭酸水素ナトリウム、次いでブラインで洗浄した。硫酸ナトリウムで乾燥させた後、その溶液を濃縮乾固することにより、3-ブロモ-2-メチルベンジルメタンスルホネートを得て、それをさらに精製せずに次の反応に使用した。

【0653】

DMF (5 mL) 中の、4-ヒドロキシベンズアルデヒド (400 mg, 3.3 mmol) および3-ブロモ-2-メチルベンジルメタンスルホネート (920 mg, 3.3 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (1.4 g, 4.3 mmol) を加え、室温で16時間攪拌した。次いで、その混合物を酢酸エチルと3% LiCl 水溶液との間で分配した。酢酸エチル層を採取し、濃縮した。残渣を Combiflash によって精製することにより、4 - ((3-ブロモ-2-メチルベンジル) オキシ) ベンズアルデヒドを得た。[M

+H] + 305.1.

【0654】

4-((3-ブロモ-2-メチルベンジル)オキシ)ベンズアルデヒド(31mg, 0.1mmol)、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(52mg, 0.1mmol)、DMF(1.5mL)および2N炭酸カリウム(0.2mL)の混合物にアルゴンを10分間パージした。次いで、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)のジクロロメタン錯体(8mg, 0.01mmol)を加えた。得られた混合物を80℃で20分間攪拌した。冷却後、その混合物を酢酸エチルと3%LiCl水溶液との間で分配した。酢酸エチル層を採取し、濃縮した。残渣をCombiflashによって精製することにより、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-((4-ホルミルフェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。[M+H]⁺617.0.

10

【0655】

一般的な還元的アミノ化手順Aに従って、5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-4''-(2-オキソエトキシ)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(44mg, 0.071mmol)を、(S)-4-((4-((3'-((4-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸にビス-TFA塩として変換した。[M+H]⁺823.1.¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50 - 7.37 (m, 4H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 - 7.04 (m, 5H), 5.38 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.17 (s, 2H), 4.36 - 4.18 (m, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.18 (ddd, J = 12.6, 11.3, 3.1 Hz, 2H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.52 (dd, J = 6.3, 4.2 Hz, 4H), 2.09 (s, 3H), 2.03 (d, J = 5.7 Hz, 4H).

20

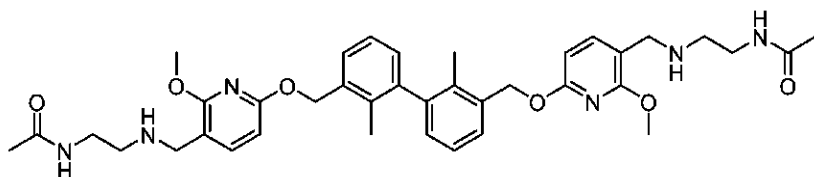
30

【0656】

実施例18:N,N'-((((((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシピリジン-6,3'-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(エタン-2,1-ジイル))ジアセトアミド(またはN,N'-((((((6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシピリジン-6,3'-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(エタン-2,1-ジイル))ジアセトアミド)

【化244】

40



【0657】

DMF(3.0mL)中の6,6'-((((((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシニコチンアルデヒド)(80mg, 0.16mmol)の溶液に、N-(2-アミノエチル

50

アセトアミド (128 mg, 1.25 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (78 mg, 1.25 mmol) および酢酸 (0.30 mL) を加え、その混合物を rt で攪拌した。18 時間後、その反応混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィーによって精製することにより、表題化合物を TFA 塩として得た。C₃₈H₄₈N₆O₆ の LCMS-E SI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 : 685.3 ; 実測値 : 685.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (brs), 8.08 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.44 (s, 4H), 4.04-4.02 (m, 4H), 3.92 (s, 6H), 3.41 - 3.33 (m, 4H), 3.34 - 3.25 (m, 4H), 2.96-2.92 (m, 4H), 2.00 (s, 6H), 1.82 (s, 6H).

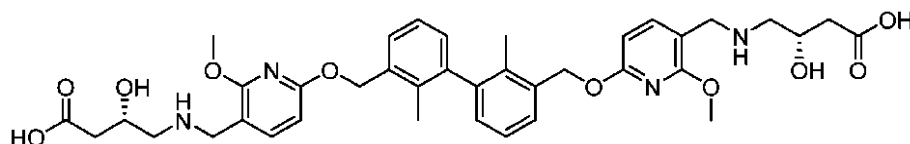
10

【0658】

実施例 19 : (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

【化245】

20



【0659】

DMF (2.0 mL) 中の 6, 6' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(2-メトキシニコチンアルデヒド) (36 mg, 0.07 mmol) の溶液に、(S) - 4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸 (67 mg, 0.56 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (35 mg, 0.56 mmol) および酢酸 (0.20 mL) を加え、その混合物を rt で攪拌した。18 時間後、その反応混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィーによって精製することにより、表題化合物を TFA 塩として得た。C₃₈H₄₆N₄O₁₀ の LCMS-E SI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 : 719.3 ; 実測値 : 719.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 - 8.52 (m, 4H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 7.4, 1.3 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.57 (brs, 2H), 5.43 (s, 4H), 4.20 - 3.97 (m, 6H), 3.91 (s, 6H), 2.98 - 2.86 (m, 4H), 2.39 - 2.26 (m, 4H), 2.00 (s, 6H).

30

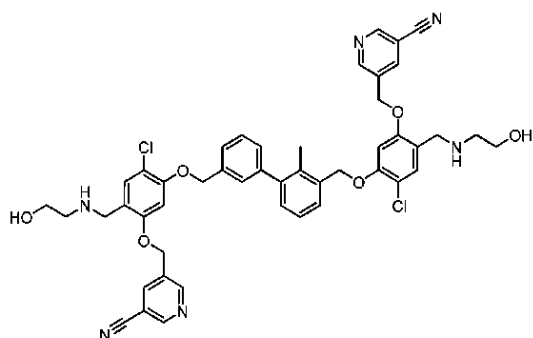
【0660】

実施例 20 : 5, 5' - (((((2-メチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(4-クロロ-6- (((2-ヒドロキシエチル) アミノ) メチル) - 3, 1-フェニレン)) ビス(オキシ)) ビス(メチレン)) ジニコチノニトリル (または 5, 5' - (((((2-メチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(4-クロロ-2- (((2-ヒドロキシエチル) アミノ) メチル) - 5, 1-フェニレン)) ビス(オキシ)) ビス(メチレン)) ジニコチノニトリル)

40

50

【化 2 4 6】



10

【0 6 6 1】

工程 1：DMF（6 mL）中の 5-クロロ-2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド（227 mg, 1.32 mmol）および NaHCO₃（109 mg, 1.76 mmol）の溶液に、THF（6 mL）中の 1-ブロモ-3-(クロロメチル)ベンゼン（180 mg, 0.87 mmol）の別個の溶液を 15 分後に rt で加えた後、NaI（131 mg, 0.87 mmol）を一度に加えた。16 時間後、その反応混合物を EtOAc およびブライン溶液で希釈した。次いで、有機層を分離し、水層を EtOAc で逆抽出し、合わせた有機層を乾燥させた（MgSO₄）。濾過し、濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（SiO₂, 0% EtOAc / ヘキサン ~ 50% EtOAc / ヘキサン）によって精製することにより、4-((3-ブロモベンジル)オキシ)-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒドを得た。

20

【0 6 6 2】

工程 2：DMF（3 mL）中の 4-((3-ブロモベンジル)オキシ)-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド（800 mg, 2.34 mmol）および Cs₂CO₃（2.3 g, 7.02 mmol）の溶液に、DMF（7 mL）中の 3-(クロロメチル)ピリジン塩化水素（885 mg, 4.68 mmol）の別個の溶液を加えた後、NaI（351 mg, 2.34 mmol）を一度に加えた。その反応混合物を 75℃ で加熱した。16 時間後、その反応混合物を CH₂Cl₂ およびブライン溶液で希釈した。次いで、有機層を分離し、水層を CH₂Cl₂ で逆抽出し、合わせた有機層を乾燥させた（MgSO₄）。濾過し、濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（SiO₂, 0% EtOAc / ヘキサン ~ 100% EtOAc / ヘキサン）によって精製することにより、5-((5-((3-ブロモベンジル)オキシ)-4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

30

【0 6 6 3】

工程 3：1,4-ジオキサン / 水（3 mL, 2:1）中の 5-((5-((3-ブロモベンジル)オキシ)-4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル（53 mg, 0.12 mmol）および 5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル（50 mg, 0.10 mmol）の混合物に、K₂CO₃（20 mg, 0.20 mmol）および Pd(dppf)Cl₂（8 mg, 0.01 mmol）を加え、その反応混合物を 85℃ で 16 時間加熱した。室温に冷却した後、その反応混合物を EtOAc および水で希釈した。次いで、有機層を分離し、水層を EtOAc で逆抽出し、合わせた有機層を乾燥させた（MgSO₄）。濾過し、濃縮した後、カラムクロマトグラフィー（SiO₂, 0% MeOH / EtOAc ~ 5% MeOH / EtOAc）によって精製することにより、5,5'-(((2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-6-ホルミル-3,1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリルを得た。

40

【0 6 6 4】

50

工程4：DMF（2.0 mL）中の5, 5'-(((((2-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-6-ホルミル-3, 1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル（36 mg, 0.05 mmol）の溶液に、エタノールアミン（17 mg, 0.28 mmol）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（35 mg, 0.56 mmol）および酢酸（0.20 mL）を加え、その混合物を45℃で撹拌した。18時間後、その反応混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィーによって精製することにより、表題化合物をTFA塩として得た。 $C_{47}H_{44}Cl_2N_6O_6$ のLCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値：859.2；実測値：859.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.05 (dd, J = 5.1, 2.1 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.48 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.46 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 14.9 Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.22 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.63 (s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.69 - 2.65 (m, 1H), 2.35 - 2.31 (m, 1H), 2.25 (s, 1H).

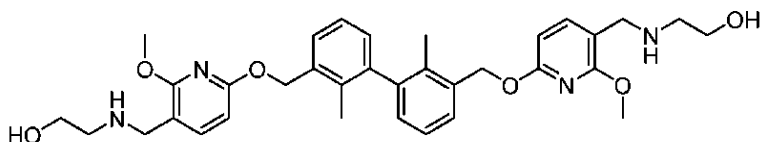
10

【0665】

実施例21：2, 2'-(((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(エタン-1-オール)（または2, 2'-(((((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(エタン-1-オール))

20

【化247】



30

【0666】

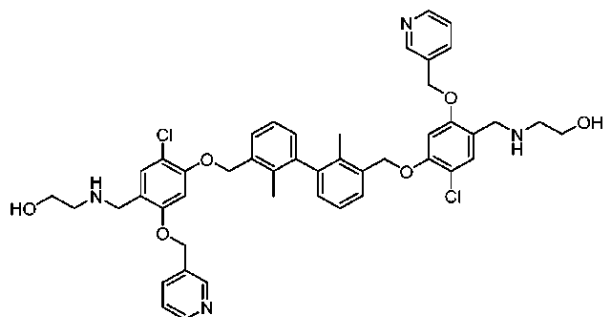
DMF（2.0 mL）中の6, 6'-(((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシニコチナルデヒド)（39 mg, 0.08 mmol）の溶液に、エタノールアミン（0.04 mL, 0.61 mmol）、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（38 mg, 0.61 mmol）および酢酸（0.20 mL）を加え、その混合物をrtで撹拌した。45分後、その反応混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィーによって精製することにより、表題化合物をTFA塩として得た。 $C_{34}H_{42}N_4O_6$ のLCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値：603.3；実測値：603.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 - 8.62 (s, 4H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 6.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.44 (s, 4H), 4.12 - 4.05 (m, 4H), 3.92 (s, 6H), 3.68 - 3.60 (m, 4H), 2.99 - 2.92 (m, 4H), 2.00 (s, 6H).

40

【0667】

実施例22：2, 2'-(((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-(ピリジン-3-イルメトキシ)-4, 1-フェニレン))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(エタン-1-オール)

50



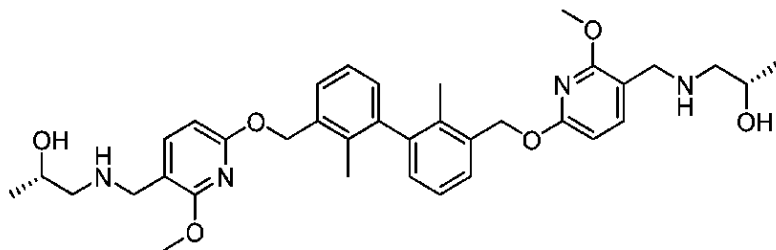
10

20

30

40

【化 2 4 9】



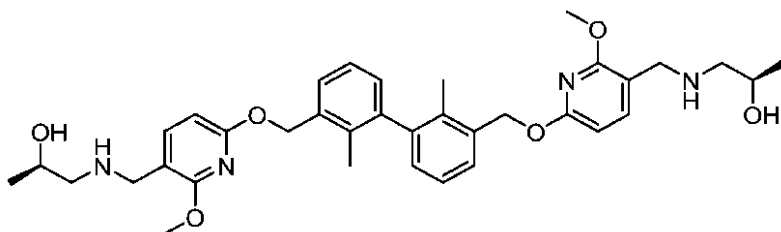
【0 6 7 1】

DMF (2.0 mL) 中の 6, 6' - (((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2 - メトキシニコチンアルデヒド) (39 mg, 0.08 mmol) の溶液に、(S) - 1 - アミノプロパン - 2 - オール (46 mg, 0.61 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (38 mg, 0.61 mmol) および酢酸 (0.20 mL) を加え、その混合物を 45 °C で攪拌した。4 時間後、その反応混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィーによって精製することにより、表題化合物を TFA 塩として得た。C₃₄H₄₆N₄O₆ の LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 : 631.3 ; 実測値 : 631.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (brs, 4H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.43 (s, 4H), 5.32 (brs), 4.10 - 3.98 (m, 4H), 3.93 (s, 6H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 4H), 2.88 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 2.75 - 2.61 (m, 4H), 2.00 (s, 6H), 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 6H)。

【0 6 7 2】

実施例 24 : (2R, 2' R) - 1, 1' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (プロパン - 2 - オール) (または (2R, 2' R) - 1, 1' - (((6, 6' - (((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (プロパン - 2 - オール))

【化 2 5 0】



【0 6 7 3】

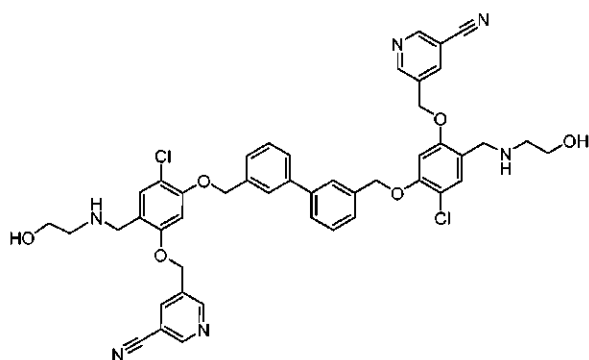
DMF (2.0 mL) 中の 6, 6' - (((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2 - メトキシニコチンアルデヒド) (39 mg, 0.08 mmol) の溶液に、(R) - 1 - アミノプロパン - 2 - オール (46 mg, 0.61 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (38 mg, 0.61 mmol) および酢酸 (0.20 mL) を加え、その混合物を 45 °C で攪拌した。4 時間後、その反応混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィーによって精製することにより、表題化合物を TFA 塩として得た。C₃₄H₄₆N₄O₆ の LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 : 631.3 ; 実測値 : 631.2。¹H NMR (

400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.53 (brs, 4H), 7.75 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.44 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 6.52 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.43 (s, 4H), 5.31 (brs), 4.08 - 3.99 (m, 4H), 3.91 (s, 6H), 2.90 - 2.80 (m, 2H), 2.75 - 2.62 (m, 4H), 2.00 (s, 6H), 1.09 (d, J = 6.3 Hz, 6H).

【0674】

実施例25：5, 5' - (((([1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイルビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(4-クロロ-6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル) - 3, 1-フェニレン)) ビス(オキシ)) ビス(メチレン)) ジニコチノニトリル(または5, 5' - (((([1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイルビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(4-クロロ-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル) - 5, 1-フェニレン)) ビス(オキシ)) ビス(メチレン)) ジニコチノニトリル)

【化251】



【0675】

工程1：5 - ((5 - ((3-ブロモベンジル) オキシ) - 4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ) メチル) ニコチノニトリル (100 mg, 0.22 mmol)、酢酸カリウム (32 mg, 0.33 mmol)、4, 4, 5, 5, -テトラメチル-2- (4, 4, 5, 5, -テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) -1, 3, 2-ジオキサボロラン (72 mg, 0.28 mmol) および1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセンパラジウム (II) クロリドジクロロメタン付加物 (20 mg, 0.03 mmol) の混合物に、1, 4-ジオキサン (2 mL) を加えた。その混合物を、加熱ブロックにおいてマイクロ波バイアル内で95℃にて1時間加熱した。室温に冷却した後、その反応混合物をEtOAcおよび水で希釈した。次いで、有機層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出し、合わせた有機層を乾燥させた (MgSO₄)。濾過し、濃縮することにより、5 - ((4-クロロ-2-ホルミル-5 - ((3- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンジル) オキシ) フェノキシ) メチル) ニコチノニトリルを得て、それを精製せずにさらに使用した。

【0676】

工程2：1, 4-ジオキサン/水 (6 mL, 2:1) 中の、5, 5' - (((([1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイルビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(4-クロロ-6-ホルミル-3, 1-フェニレン)) ビス(オキシ)) ビス(メチレン)) ジニコチノニトリル (75 mg, 0.15 mmol) および5 - ((5 - ((3-ブロモベンジル) オキシ) - 4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ) メチル) ニコチノニトリル (113 mg, 0.25 mmol) の混合物に、Cs₂CO₃ (96 mg, 0.30 mmol) およびPEPSI-iPr (5 mg, 0.007 mmol) を加え、その反応混合物を95℃で30分間加熱した。室温に冷却した後、その反応混合物をEtOAcおよび水で希釈した。次いで、有機層を分離し、水層をEtOAcで逆抽出し、合わせた有機層を乾燥させた (MgSO₄)。濾過し、濃縮した後、カラムクロマトグラフィー (SiO₂)

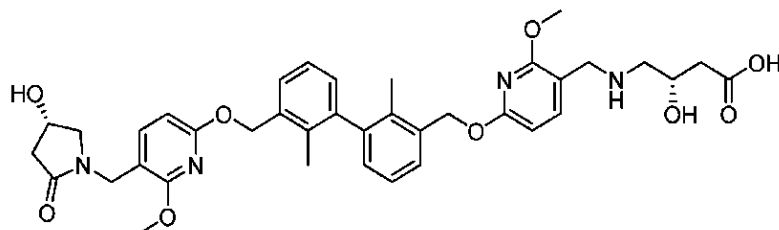
2, 0% MeOH / EtOAc ~ 5% MeOH / EtOAc) によって精製することにより、5, 5' - (((([1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイルビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (4 - クロロ - 6 - ホルミル - 3, 1 - フェニレン)) ビス (オキシ)) ビス (メチレン)) ジニコチノニトリルを得た。

【0677】

工程3: DMF (2.0 mL) 中の5, 5' - (((([1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイルビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (4 - クロロ - 6 - ホルミル - 3, 1 - フェニレン)) ビス (オキシ)) ビス (メチレン)) ジニコチノニトリル (29 mg, 0.04 mmol) の溶液に、エタノールアミン (14 mg, 0.23 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (30 mg, 0.46 mmol) および酢酸 (0.20 mL) を加え、その混合物を45℃で攪拌した。18時間後、その反応混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィーによって精製することにより、表題化合物をTFA塩として得た。 $C_{46}H_{42}Cl_2N_6O_6$ のLCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺計算値: 845.2; 実測値: 845.2。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.15 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 2.68 - 2.65 (m, 3H), 2.35 - 2.29 (m, 3H), 2.08 (s, 1H).

【0678】

実施例26: (S) - 3 - ヒドロキシ - 4 - (((6 - ((3' - ((5 - ((S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) メチル) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) アミノ) ブタン酸
【化252】



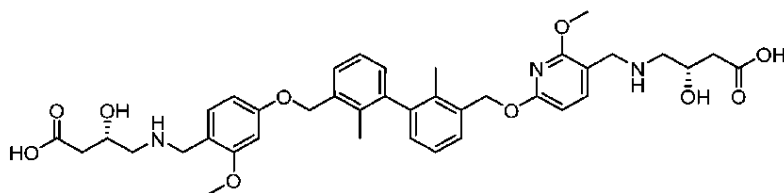
【0679】

DMF (2.0 mL) 中の6, 6' - (((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2 - メトキシニコチンアルデヒド) (28 mg, 0.06 mmol) の溶液に、(S) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸 (52 mg, 0.43 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (27 mg, 0.44 mmol) および酢酸 (0.20 mL) を加え、その混合物をrtで攪拌した。36時間後、その反応混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィーによって精製することにより、表題化合物をTFA塩として得た。 $C_{38}H_{44}N_4O_9$ のLCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺計算値: 701.3; 実測値: 701.3。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.07 - 7.96 (m, 3H), 7.81 (td, J = 7.6, 3.9 Hz, 2H), 7.63 (td, J = 7.5, 1.4 Hz, 2H), 6.99 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.08 - 5.98 (m, 4H), 4.94 - 4.75 (m, 4H), 4.68 (s, 2H), 4.54 (s, 3H), 4.48 (s, 3H), 4.09 - 4.04 (m, 1H), 3.72 - 3.67 (m, 3H), 3.55 - 3.49 (m, 2H), 3.17 - 2.90 (m, 4H), 2.59 (s, 6H).

【0680】

実施例27: (S) - 4 - (((6 - ((3' - ((4 - (((S) - 3 - カルボキ

シー 2-ヒドロキシプロピル) アミノ) メチル) - 3-メトキシフェノキシ) メチル) - 2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) メトキシ) - 2-メトキシピリジン-3-イル) メチル) アミノ) - 3-ヒドロキシブタン酸
【化 2 5 3】



10

【0681】

工程 1: 0℃の 2-MeTHF (7.0 mL) 中の、4-ヒドロキシ-2-メトキシベンズアルデヒド (341 mg, 2.24 mmol)、(3-ブロモ-2-メチルフェニル) メタノール (410 mg, 2.04 mmol)、PPh₃ (801 mg, 3.06 mmol) の溶液に、アゾジカルボン酸ジイソプロピル (0.6 mL, 3.06 mmol) を加えた。氷浴を除去し、次いで、反応混合物を rt で攪拌した。4 時間後、その反応混合物を直接、カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 1% EtOAc / ヘキサン ~ 50% EtOAc / ヘキサン) によって精製することにより、4-((3-ブロモ-2-メチルベンジル) オキシ) - 2-メトキシベンズアルデヒドを得た。

20

【0682】

工程 2: DME / 水 (3 mL, 2:1) 中の、2-メトキシ-6-((2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンジル) オキシ) ニコチンアルデヒド (70 mg, 0.18 mmol) および 4-((3-ブロモ-2-メチルベンジル) オキシ) - 2-メトキシベンズアルデヒド (70 mg, 0.21 mmol) の混合物に、Cs₂CO₃ (94 mg, 0.29 mmol)、KOAc (11 mg, 0.19 mmol) および PEPSI-iPr (7 mg, 0.01 mmol) を加え、その反応混合物をマイクロ波において 110℃で 20 分間加熱した。室温に冷却した後、その反応混合物を直接、カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 1% EtOAc / ヘキサン ~ 50% EtOAc / ヘキサン) によって精製することにより、6-((3'-((4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ) メチル) - 2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) メトキシ) - 2-メトキシニコチンアルデヒドを得た。

30

【0683】

工程 3: DMF (2.0 mL) 中の 6-((3'-((4-ホルミル-3-メトキシフェノキシ) メチル) - 2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) メトキシ) - 2-メトキシニコチンアルデヒド (15 mg, 0.03 mmol) の溶液に、(S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸 (40 mg, 0.34 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (30 mg, 0.48 mmol) および酢酸 (0.20 mL) を加え、その混合物を rt で攪拌した。18 時間後、その反応混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィーによって精製することにより、表題化合物を TFA 塩として得た。C₃₉H₄₇N₃O₁₀ の LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値: 718.3; 実測値: 718.2。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.44 (dt, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.35 - 7.19 (m, 3H), 7.07 (ddd, J = 7.7, 5.1, 1.4 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 8.4, 2.3 Hz, 1H), 6.48 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.18 (s, 2H), 4.32 - 4.28 (m, 2H), 4.19 - 4.17 (m, 5H), 4.03 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.22 - 3.08 (m, 3H), 3.02 - 2.83 (m, 3H), 2.57 - 2.50 (m, 6H), 2.07 (s, 3H), 2.05 (s, 3H)。

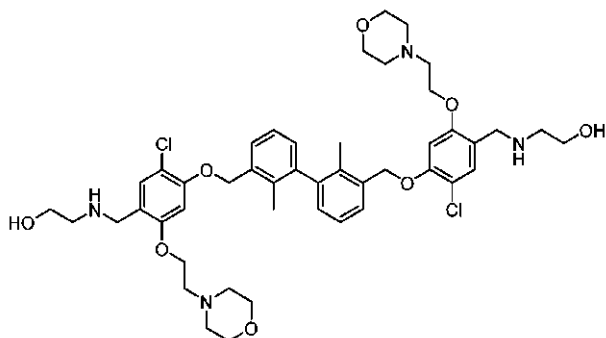
40

実施例 28: 2, 2'-(((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-(2

50

ーモルホリノエトキシ) - 4, 1-フェニレン)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (エタン-1-オール)

【化 2 5 4】



10

【0 6 8 4】

工程 1 : DMF (3 mL) 中の 4, 4'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド) (86 mg, 0.16 mmol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (254 mg, 0.78 mmol)、4-(2-クロロエチル) モルホリン (93 mg, 0.62 mmol) および NaI (47 mg, 0.31 mmol) を加えた。その反応混合物を 75℃ で加熱した。16 時間後、その反応混合物を EtOAc およびブライン溶液で希釈した。次いで、有機層を分離し、水層を EtOAc で逆抽出し、合わせた有機層を乾燥させた (MgSO_4)。濾過し、濃縮することにより、4, 4'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-(2-モルホリノエトキシ) ベンズアルデヒド) を得て、それを精製せずにさらに使用した。

20

【0 6 8 5】

工程 2 : DMF (2.0 mL) 中の 4, 4'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-(ピリジン-3-イルメトキシ) ベンズアルデヒド) の溶液に、エタノールアミン (21 mg, 0.34 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (43 mg, 0.6 mmol) および酢酸 (0.20 mL) を加え、その混合物を 45℃ で攪拌した。1 時間後、さらに 2 当量のエタノールアミンおよびシアノ水素化ホウ素ナトリウムを加え、45℃ で加熱した。16 時間後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加え、45℃ で 3 時間加熱した。その反応混合物を濃縮し、逆相クロマトグラフィーによって精製することにより、表題化合物を TFA 塩として得た。 $\text{C}_{46}\text{H}_{60}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_8$ の LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 : 868.2 ; 実測値 : 868.3。

30

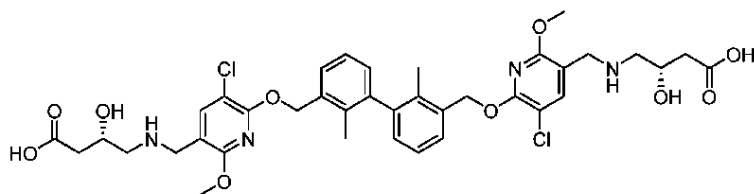
【0 6 8 6】

実施例 29 : (3S, 3'S) - 4, 4'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4'-((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシブタン酸))

40

50

【化 2 5 5】



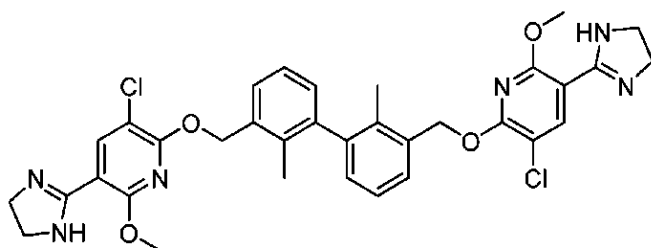
【0 6 8 7】

6, 6' - ((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシニコチンアルデヒド) (6 mg, 0.01 mmol) を、一般的な還元的アミノ化手順 F を用いて表題化合物に変換した。C₃₈H₄₄Cl₂N₄O₁₀ の LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 : 787.3 ; 実測値 : 787.2。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.81 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.29 (dtd, J = 9.4, 6.2, 3.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 3.21 (dd, J = 12.8, 3.0 Hz, 2H), 3.00 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H).

【0 6 8 8】

実施例 30 : 6, 6' - ((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 3 - (4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メトキシピリジン)

【化 2 5 6】



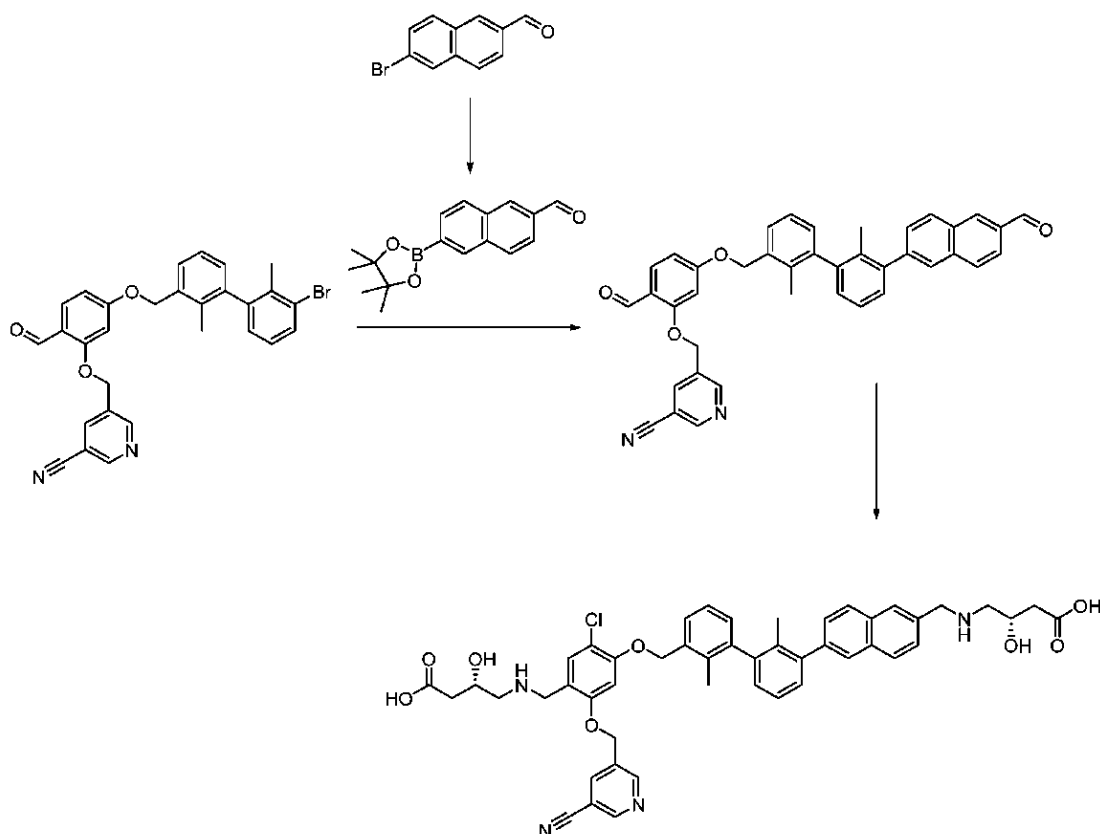
【0 6 8 9】

0℃の中間体 18 (1 当量) およびエチレンジアミン (2.5 当量) の攪拌溶液に、NBS (2.5 当量) を一気に加えた。その反応物を室温にゆっくり加温した。室温において 18 時間後、完全な変換が LCMS によって観察された。次いで、その反応混合物を、総体積が 4.5 mL になるまで 5 : 1 DMF / H₂O で希釈し、逆相 HPLC によって精製することにより、凍結乾燥後に、6, 6' - ((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 3 - (4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - メトキシピリジン) をビス TFA 塩として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.25 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.19 (s, 3H), 4.03 (s, 4H), 2.11 (s, 3H). LCMS 実測値 661.276。

【0 6 9 0】

実施例 31 : (S) - 4 - ((6 - (3' - ((4 - (((S) - 3 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) メチル) - 2 - クロロ - 5 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) フェノキシ) メチル) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) ナフタレン - 2 - イル) メチル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸

【化 2 5 7】



10

20

【0 6 9 1】

バイアルに、6-ブromo-2-ナフトアルデヒド（500mg，2.12mmol，1当量）、ビス（ピナコラト）ジボロン（648mg，2.55mmol，1.2当量）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（87mg，0.1mmol）5mol%）およびKOAc（420mg，4.24mmol，2当量）を投入した。そのバイアルを密封し、乾燥ジオキサンを、シリンジを介して加えた。次いで、アルゴンを10分間散布することによって、その混合物を脱気した。次いで、その容器を2時間、100℃に加熱した。その反応物を酢酸エチルで希釈し、セライトで濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルで抽出した（3×3mL）。濾液を真空中で濃縮した。粗材料を、シリカゲルクロマトグラフィー（Hex/EtOAc、100：0～0：100）によって精製することにより、6-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-2-ナフトアルデヒドを得た。

30

【0 6 9 2】

バイアルに、中間体19（1当量）、6-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-2-ナフトアルデヒド（1.5当量）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（5mol%）およびK₂CO₃（2当量）を投入した。バイアルを密封した後、乾燥ジオキサン（2mL）および水（0.4mL）を、シリンジを介して加えた。次いで、アルゴンを10分間散布することによって、その混合物を脱気した。次いで、その容器を2時間、100℃に加熱した。その反応物を酢酸エチルで希釈し、セライトで濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルで抽出した（3×3mL）。濾液を真空中で濃縮した。粗材料を、シリカゲルクロマトグラフィー（Hex/EtOAc、100：0～0：100）によって精製することにより、5-（（4-クロロ-2-ホルミル-5-（（3'-（6-ホルミルナフタレン-2-イル）-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリルを得た。

40

【0 6 9 3】

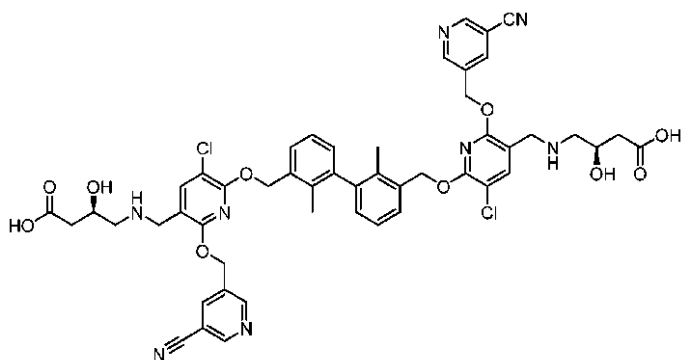
50

5 - ((4 - クロロ - 2 - ホルミル - 5 - ((3 ' - (6 - ホルミルナフタレン - 2 - イル) - 2 , 2 ' - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) フェノキシ) メチル) ニコチノニトリル (1 当量) を DMF に懸濁し (0 . 0 2 5 M) 、これに (3 S) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸 (6 当量) を加えた後、トリエチルアミン (6 当量) を加え、その反応物を室温で 9 0 分間攪拌した。これにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (6 当量) を加え、その反応物をさらに 4 時間攪拌した。この時点において、溶液が透明になるまでその反応物に TFA をゆっくり滴下により添加した。次いで、その反応混合物を、総体積が 4 . 5 mL になるまで DMF で希釈し、逆相 HPLC によって精製することにより、凍結乾燥後に、(S) - 4 - (((6 - (3 ' - ((4 - (((S) - 3 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) メチル) - 2 - クロロ - 5 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) フェノキシ) メチル) - 2 , 2 ' - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) ナフタレン - 2 - イル) メチル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸をビス TFA 塩として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.96 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 8.00 (d, *J* = 8.6 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.60 - 7.56 (m, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.25 (m, 4H), 7.19 (d, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.17 - 7.14 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.34 (dt, *J* = 6.8, 3.3 Hz, 0H), 4.24 (s, 3H), 3.27 - 3.16 (m, 2H), 3.07 (dd, *J* = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.56 (d, *J* = 6.3 Hz, 2H), 2.54 - 2.51 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.94 (d, *J* = 0.9 Hz, 4H). LCMS 実測値 843.231。

【0694】

実施例 32 : (3 R , 3 ' R) - 4 , 4 ' - (((((2 , 2 ' - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 , 3 ' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 6 , 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸) (または (3 R , 3 ' R) - 4 , 4 ' - (((6 , 6 ' - ((2 , 2 ' - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 , 3 ' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 6 , 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸))

【化 258】



【0695】

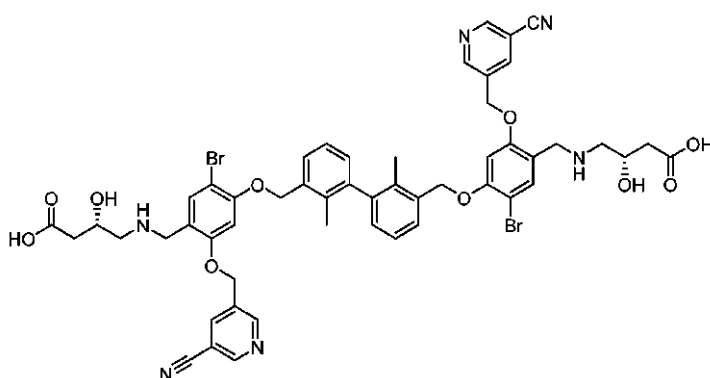
室温の DMF / AcOH の 6 : 1 混合物中の、中間体 20 (1 当量) および (S) - 3 - アミノブタン酸 (5 当量) の攪拌混合物 (0 . 0 2 M) に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (9 当量) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (9 当量) を連続的に加えた。室温において 4 時間後、その反応混合物を、総体積が 4 . 5 mL になるまで DMF / H₂O (5 : 1) で希釈した。得られた混合物を逆相 HPLC (アセトニトリル中 0 . 1

%のトリフルオロ酢酸／水) によって精製することにより、表題化合物を凍結乾燥においてビス-TFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.94 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.39 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 5.60 (s, 2H), 5.49 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 4.31 - 4.21 (m, 3H), 3.24 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.03 (s, 3H). LCMS実測値 991.141 (M+1)。

【0696】

実施例33: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) - 4, 1-フェニレン)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸)

【化259】



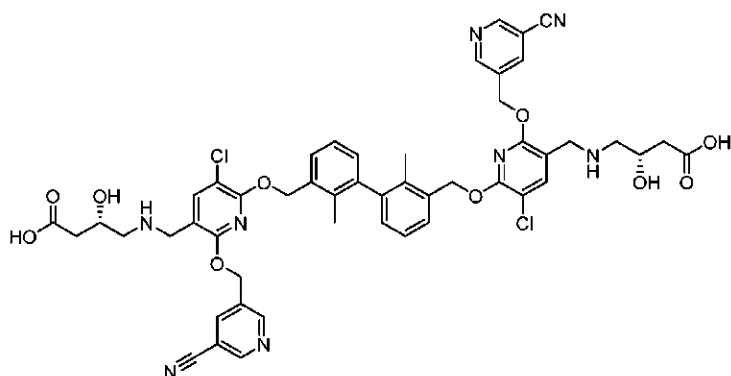
【0697】

室温のDMF/AcOHの6:1混合物中の、中間体21(1当量)および(S)-3-アミノブタン酸(5当量)の攪拌混合物(0.02M)に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(9当量)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(9当量)を連続的に加えた。室温において4時間後、その反応混合物を、総体積が4.5mLになるまでDMF/H₂O(5:1)で希釈した。得られた混合物を逆相HPLC(アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸／水)によって精製することにより、表題化合物を凍結乾燥においてビス-TFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (dd, J = 5.1, 2.0 Hz, 4H), 8.58 (s, 4H), 8.48 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.72 (s, 2H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.17 (s, 2H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.39 (s, 4H), 5.33 (s, 4H), 4.15 (s, 6H), 2.85 (s, 2H), 2.44 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.37 (dd, J = 15.9, 7.2 Hz, 2H), 2.05 (s, 6H). LCMS実測値 1077.1 (M+1)。

【0698】

実施例34: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

【化 2 6 0】



10

【0 6 9 9】

室温のDMF／AcOHの6：1混合物中の、中間体20（1当量）および（S）-3-アミノブタン酸（5当量）の攪拌混合物（0.02M）に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（9当量）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（9当量）を連続的に加えた。室温において4時間後、その反応混合物を、総体積が4.5mLになるまでDMF／H₂O（5：1）で希釈した。得られた混合物を逆相HPLC（アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸／水）によって精製することにより、表題化合物を凍結乾燥においてビス-TFA塩として得た。¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄）δ 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.42 - 7.38 (m, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.06 (m, 1H), 5.61 (t, J = 2.3 Hz, 1H), 5.52 - 5.48 (m, 1H), 4.25 (s, 3H), 3.25 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 3.04 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.04 (s, 3H). LC MS実測値991.178 (M+1)。

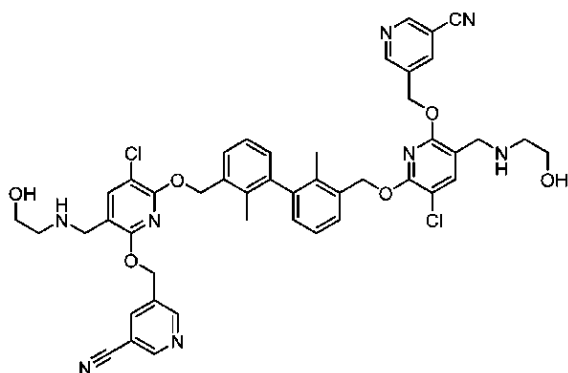
20

【0 7 0 0】

実施例35：5, 5'-(((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-3-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)ピリジン-6, 2-ジイル))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル（または5, 5'-(((((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-3-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)ピリジン-6, 2-ジイル))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル)

30

【化 2 6 1】



40

【0 7 0 1】

室温のDMF／AcOHの6：1混合物中の、中間体20（1当量）およびエタノールアミン（5当量）の攪拌混合物（0.02M）に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（9当

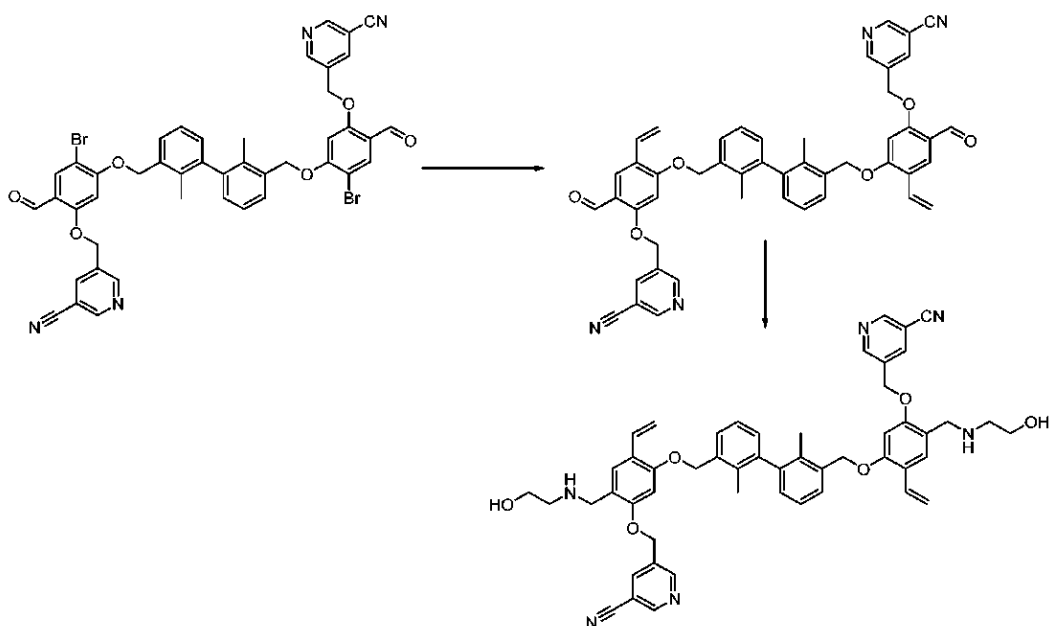
50

量) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (9 当量) を連続的に加えた。室温において 4 時間後、その反応混合物を、総体積が 4.5 mL になるまで DMF/H₂O (5 : 1) で希釈した。得られた混合物を逆相 HPLC (アセトニトリル中 0.1% のトリフルオロ酢酸/水) によって精製することにより、表題化合物を凍結乾燥においてビス-TFA 塩として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.88 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.34 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.40 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 1H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 1H), 5.50 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 2H), 2.04 (s, 3H). LCMS 実測値 875.120 (M+1)。

【0702】

実施例 36 : 5, 5' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (6 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) メチル) - 4 - ビニル - 3, 1 - フェニレン)) ビス (オキシ)) ビス (メチレン)) ジニコチノニトリル (または 5, 5' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) メチル) - 4 - ビニル - 5, 1 - フェニレン)) ビス (オキシ)) ビス (メチレン)) ジニコチノニトリル)

【化 262】



【0703】

バイアルに、中間体 23 (1 当量)、ビニルカリウムトリフルオロボレート (4.0 当量)、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (10 mol%) および K₂CO₃ (3 当量) を投入した。バイアルを密封した後、乾燥 DMF (2 mL) および水 (0.2 mL) を、シリンジを介して加えた。次いで、アルゴンを 10 分間散布することによって、その混合物を脱気した。次いで、その容器を 2 時間、100°C に加熱した。その反応物を酢酸エチルで希釈し、セライトで濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルで抽出した (3 × 3 mL)。濾液を真空中で濃縮した。粗材料をさらに精製せずに使用した。LCMS 実測値 767.076 (M+1)。

【0704】

室温の DMF/AcOH の 6 : 1 混合物中の、ビス-アルデヒド (1 当量) およびエタノールアミン (5 当量) の攪拌混合物 (0.02 M) に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (9 当量) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (9 当量) を連続的に加えた。

室温において4時間後、その反応混合物を、総体積が4.5 mLになるまでDMF/H₂O (5:1)で希釈した。得られた混合物を逆相HPLC (アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸/水) によって精製することにより、表題化合物を凍結乾燥においてビス-TFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.04 (t, J = 1.9 Hz, 2H), 8.56 (s, 2H), 8.50 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.89 (dd, J = 17.7, 11.2 Hz, 1H), 5.69 (dd, J = 17.7, 1.6 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.24 - 5.14 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 3.65 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 2.97 (s, 2H), 2.55 (t, J = 5.5 Hz, 5H), 2.02 (s, 3H). LCMS実測値 857.083 (M+1)。

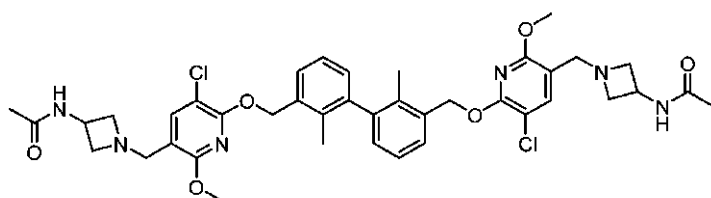
10

【0705】

実施例37: N, N' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アゼチジン-1, 3-ジイル)) ジアセトアミド (またはN, N' - (1, 1' - (6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アゼチジン-3, 1-ジイル)) ジアセトアミド)

【化263】

20



【0706】

中間体18 (1当量) をDMFに懸濁し (0.025 M)、これに (3S) - 4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸 (6当量) を加えた後、トリエチルアミン (6当量) を加え、その反応物を室温で90分間攪拌した。これにトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (6当量) を加え、その反応物をさらに4時間攪拌した。この時点において、溶液が透明になるまで、その反応物にTFAをゆっくり滴下により添加した。次いで、その反応混合物を、総体積が4.5 mLになるまでDMFで希釈し、逆相HPLCによって精製することにより、凍結乾燥後に、N, N' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アゼチジン-1, 3-ジイル)) ジアセトアミドをビスTFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.83 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.53 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.41 - 4.33 (m, 4H), 4.28 - 4.20 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.99 (s, 3H). LCMS実測値 777.178 (M+1)。

30

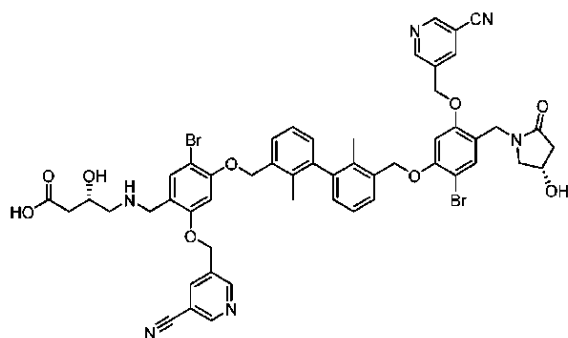
40

【0707】

実施例38: (S) - 4 - ((5-ブromo-4 - ((3' - ((2-ブromo-5 - ((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) - 4 - ((S) - 4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル) メチル) フェノキシ) メチル) - 2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) メトキシ) - 2 - ((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3-ヒドロキシブタン酸

50

【化 2 6 4】



10

【0 7 0 8】

室温のDMF／AcOHの6：1混合物中の、中間体23（1当量）およびエタノールアミン（5当量）の攪拌混合物（0.02M）に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（9当量）およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（9当量）を連続的に加えた。室温において4時間後、その反応混合物を、総体積が4.5mLになるまでDMF／H₂O（5：1）で希釈した。得られた混合物を逆相HPLC（アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸／水）によって精製することにより、表題化合物を凍結乾燥においてビス-TFA塩として得た。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.05 - 8.94 (m, 3H), 8.55 (s, 1H), 8.51 - 8.39 (m, 2H), 7.70 (s, 1H), 7.64 - 7.47 (m, 2H), 7.39 - 7.24 (m, 2H), 7.18 - 7.06 (m, 3H), 5.31 (t, J = 19.1 Hz, 6H), 4.39 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.25 (d, J = 15.4 Hz, 1H), 4.13 (dq, J = 10.7, 6.5 Hz, 2H), 4.03 (s, 1H), 3.01 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 2.98 (s, 1H), 2.83 (s, 1H), 2.48 - 2.30 (m, 2H), 2.02 (d, J = 11.1 Hz, 7H). LCMS実測値1059.0 (M+1)。

20

【0 7 0 9】

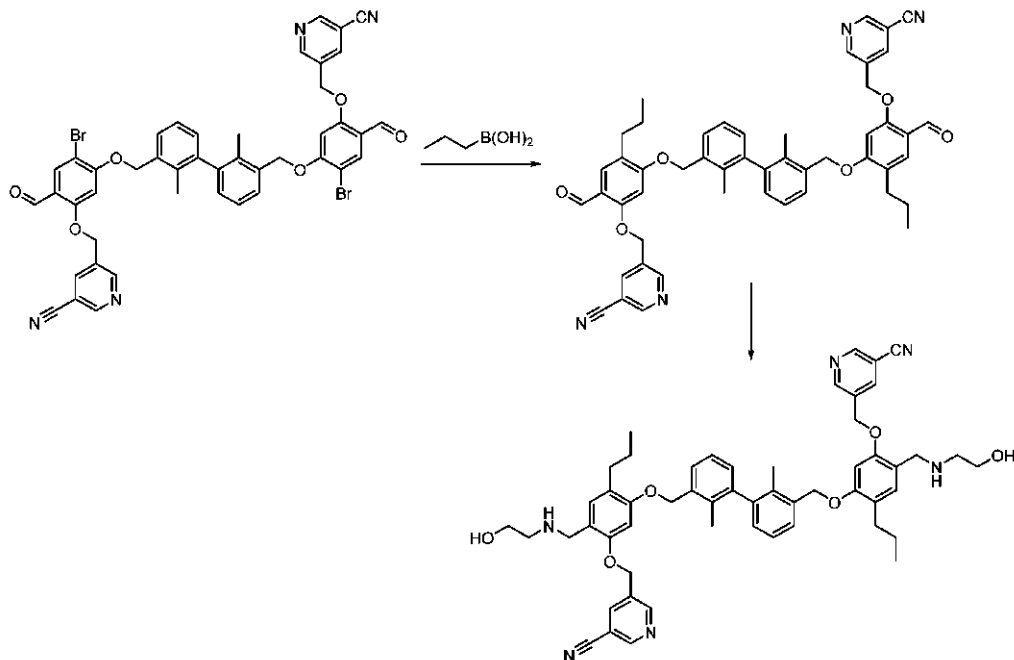
実施例39：5, 5' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(6 - (((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル) - 4-プロピル-3, 1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル（または5, 5' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2 - (((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル) - 4-プロピル-5, 1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル)

30

40

50

【化 2 6 5】



10

20

【0 7 1 0】

バイアルに、中間体 2 3 (1 当量)、*n*-プロピルボロン酸 (10.0 当量)、S P h o s P d G 3 (10 mol %) および K_3PO_4 (6 当量) を投入した。バイアルを密封した後、乾燥トルエン (2 mL) および水 (0.2 mL) を、シリンジを介して加えた。次いで、アルゴンを 10 分間散布することによって、その混合物を脱気した。次いで、その容器を 1 時間、100 °C に加熱した。その反応物を酢酸エチルで希釈し、セライトで濾過した。濾過ケーキを酢酸エチルで抽出した (3 × 3 mL)。濾液を真空中で濃縮した。粗材料をさらに精製せずに使用した。

【0 7 1 1】

室温の DMF / A c O H の 6 : 1 混合物中の、ビス-アルデヒド (1 当量) およびエタノールアミン (5 当量) の攪拌混合物 (0.02 M) に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (9 当量) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (9 当量) を連続的に加えた。室温において 4 時間後、その反応混合物を、総体積が 4.5 mL になるまで DMF / H_2O (5 : 1) で希釈した。得られた混合物を逆相 HPLC (アセトニトリル中 0.1 % のトリフルオロ酢酸 / 水) によって精製することにより、表題化合物を凍結乾燥においてビス-TFA 塩として得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 8.49 (t, J = 2.1 Hz, 3H), 7.50 - 7.45 (m, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.13 - 7.09 (m, 1H), 7.02 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 5.34 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 5.22 (d, J = 4.1 Hz, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.64 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 3.00 - 2.89 (m, 2H), 2.03 (s, 3H), 1.51 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 0.90 - 0.81 (m, 4H). LCMS 実測値 889.059 ($M+1$)。

30

40

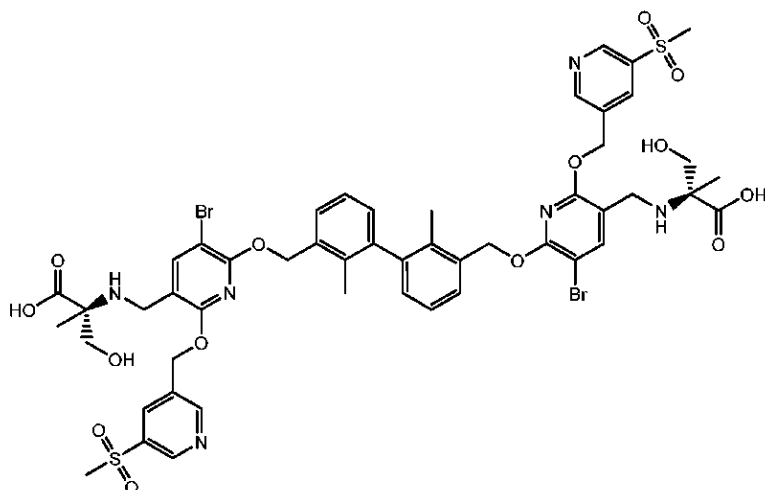
【0 7 1 2】

実施例 40 (2R, 2'R) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-ブロモ-2- ((5- (メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸) (または (2R, 2'R) - 2, 2' - (((6, 6'- ((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン))) ビス (オキシ)) ビス (5-ブロモ-2- ((5- (メチルスルホニル) ピリジン-

50

3-イル)メトキシ)ピリジン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸))

【化266】



10

【0713】

工程-1: アルゴン下、THF (2 mL) 中の、6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-((5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ニコチンアルデヒド) (20 mg, 0.031 mmol)、(5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メタノール (14.6 mg, 0.078 mmol)、PPh₃ (20.4 mg, 0.078 mmol) の混合物に、DIAD (15.8 mg, 0.078 mmol) を一度に加え、RTで3時間攪拌した。溶媒を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物である6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-((5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ニコチンアルデヒド)を得た。(M+H)⁺のLC/MS計算値: 980.8、実測値: 980.7。

20

【0714】

工程-2: NaOH (4.08 mg, 0.1 mmol) の微粉、(R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸 (12.1 mg, 0.102 mmol) を8 mLのバイアルに取り、エタノール (1 mL) を加え、アルゴンをフラッシュし、10分間超音波処理した。十分に攪拌した混合物に、DCM (0.25 mL) 中の6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-((5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ニコチンアルデヒド) (10 mg, 0.01 mmol) の溶液を一度に加え、RTで1時間攪拌した。その反応混合物に、NaBH(OAc)₃ (21.6 mg, 0.102 mmol) を一度に加えた後、AcOH (20 μ L) を加え、超音波処理することにより、十分に混合し、室温で一晩攪拌した。溶媒を濃縮し、逆相HPLCによって精製することにより、(2R,2'R)-2,2'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-((5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ニコチン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸)を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.04 (dd, J = 4.7, 2.0 Hz, 4H), 8.53 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 8.06 (s, 2H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 5.64 (t, J = 3.1 Hz, 4H), 5.52 (d, J = 2.1 Hz, 4H), 4.27 (s, 4H), 4.04 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.20 (s, 6H), 2.04 (s, 6H), 1.56 (s, 6H). (M+H)⁺

30

40

50

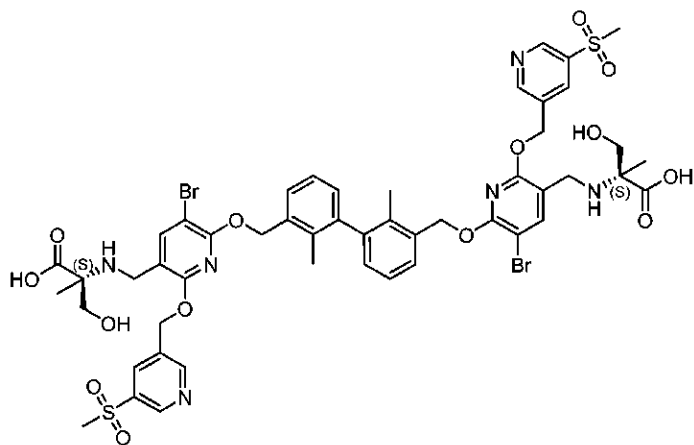
の LC/MS 計算値：1185.1、実測値：1187.3

【0715】

実施例 41：(2S, 2'S) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチルー [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-ブロモ-2- ((5- (メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸) (または (2S, 2'S) - 2, 2' - (((6, 6'- ((2, 2'-ジメチルー [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-ブロモ-2- ((5- (メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸))

10

【化 267】



20

【0716】

(2S, 2'S) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチルー [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-ブロモ-2- ((5- (メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸) を、実施例 40 に示された手順に従って合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.04 (dd, J = 4.7, 2.0 Hz, 4H), 8.53 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 8.06 (s, 2H), 7.42 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 5.64 (t, J = 3.1 Hz, 4H), 5.52 (d, J = 2.1 Hz, 4H), 4.27 (s, 4H), 4.04 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.83 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.20 (s, 6H), 2.04 (s, 6H), 1.56 (s, 6H). (M+H)⁺ の LC/MS 計算値：1185.1、実測値：1187.3。

30

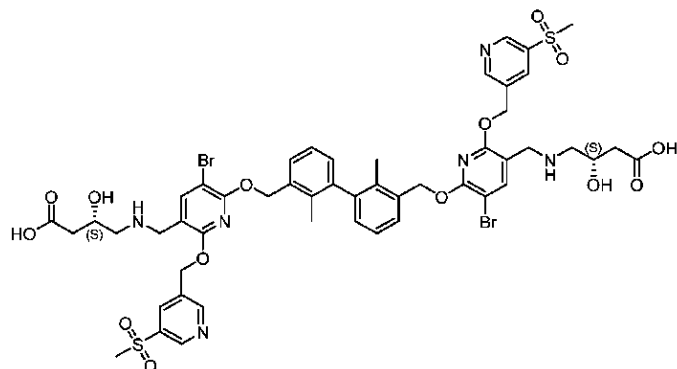
【0717】

実施例 42：(3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチルー [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-ブロモ-2- ((5- (メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6'- ((2, 2'-ジメチルー [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-ブロモ-2- ((5- (メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシブタン酸))

40

50

【化 2 6 8】



10

【0 7 1 8】

(3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-ブromo-2-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-6, 3ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシブタン酸) を、実施例 40 に示された手順に従って合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.33 (s, 2H), 9.05 (dd, J = 6.1, 2.0 Hz, 4H), 8.67 (s, 4H), 8.47 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 8.12 (s, 2H), 7.42 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.58 (d, J = 2.6 Hz, 6H), 5.47 (d, J = 4.2 Hz, 4H), 4.12 (s, 8H), 3.94 (s, 2H), 3.15 (s, 2H), 3.04 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.47 - 2.25 (m, 6H), 1.99 (s, 6H).. (M+H)⁺の LC/MS 計算値: 1185.1、実測値: 1187.3。

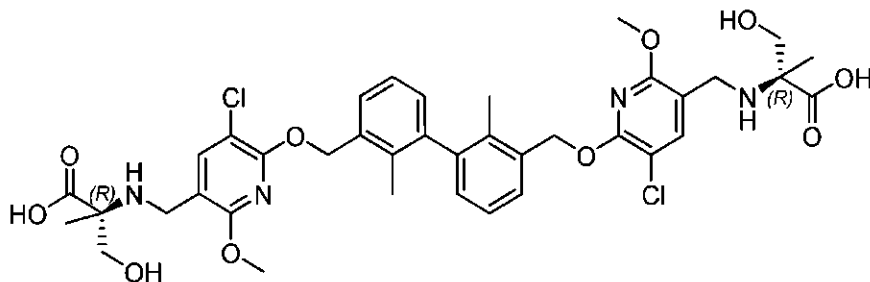
20

【0 7 1 9】

実施例 43: (2R, 2'R) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸) (または (2R, 2'R) - 2, 2' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸))

30

【化 2 6 9】



40

【0 7 2 0】

(2R, 2'R) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸) を、実施例 40 に示された手順に従って合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.83 (s, 2H), 7.51 - 7.42

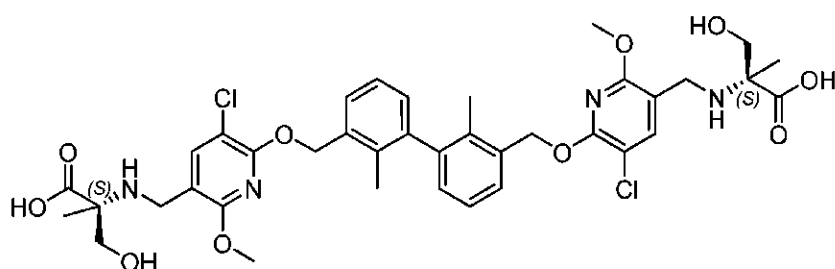
50

(m, 2H), 7.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.26 - 4.13 (m, 4H), 4.04 (d, $J = 2.2$ Hz, 7H), 4.03 - 3.95 (m, 2H), 3.83 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.58 (s, 6H). (M+H)⁺のLC/MS計算値：787.2、実測値：788.3。

【0721】

実施例44：(2S, 2'S)-2, 2'-(((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸) (または(2S, 2'S)-2, 2'-(((((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸))

【化270】



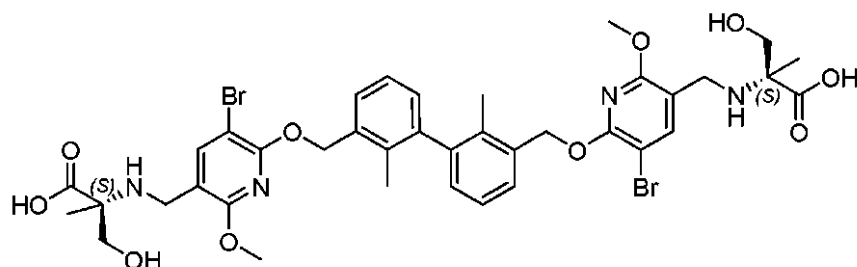
【0722】

(2S, 2'S)-2, 2'-(((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸)を、実施例40に示された手順に従って合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.83 (s, 2H), 7.47 (dd, $J = 7.9, 1.4$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.24 - 4.10 (m, 4H), 4.02 (d, $J = 14.9$ Hz, 8H), 3.81 (d, $J = 12.1$ Hz, 2H), 2.08 (s, 5H), 1.56 (s, 6H). (M+H)⁺のLC/MS計算値：787.2、実測値：788.0。

【0723】

実施例45：(2S, 2'S)-2, 2'-(((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸)

【化271】



【0724】

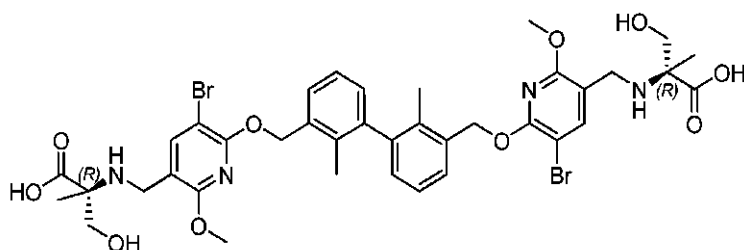
(2S, 2'S)-2, 2'-(((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェ

ニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-ブロモ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸) を、実施例 40 に示された手順に従って合成した。 (M+H)⁺ の LC/MS 計算値: 875.1、実測値: 877.1。

【0725】

実施例 46: (2R, 2'R) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-ブロモ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸)

【化272】



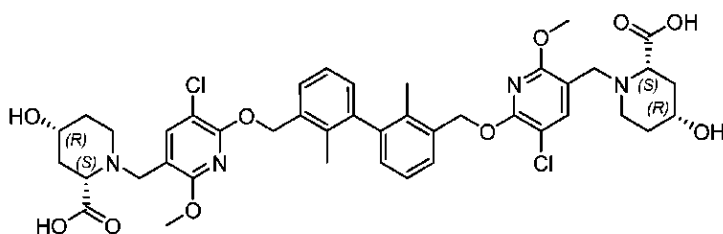
【0726】

(2R, 2'R) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-ブロモ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸) を、実施例 40 に示された手順に従って合成した。 (M+H)⁺ の LC/MS 計算値: 875.1、実測値: 877.1。

【0727】

実施例 47: (2S, 2'S, 4R, 4'R) - 1, 1' - (((((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ))) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (4-ヒドロキシピペリジン-2-カルボン酸) (または (2S, 2'S, 4R, 4'R) - 1, 1' - ((6, 6' - (((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (4-ヒドロキシピペリジン-2-カルボン酸))

【化273】



【0728】

(2S, 2'S, 4R, 4'R) - 1, 1' - (((((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (4-ヒドロキシピペリジン-2-カルボン酸) を、一般的な還元的アミノ化手順Hに従って合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.97 (s, 1H), 7.85 (s, 2H), 7.48 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.52 - 4.21 (m, 4H), 4

10

20

30

40

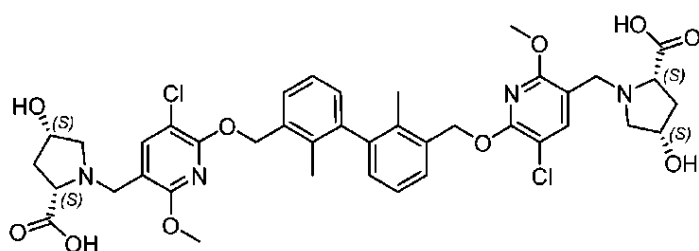
50

.02 (s, 6H), 3.93 - 3.39 (m, 4H), 3.22 - 3.04 (m, 2H), 2.98 (s, 2H), 2.85 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 13.5 Hz, 2H), 2.09 (s, 8H), 1.88 - 1.15 (m, 5H). (M+H)⁺のLC/MS計算値：839.3、実測値：839.5。

【0729】

実施例48：(2S, 2'S, 4S, 4'S) - 1, 1' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸) (または(2S, 2'S, 4S, 4'S) - 1, 1' - ((6, 6' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸))

【化274】



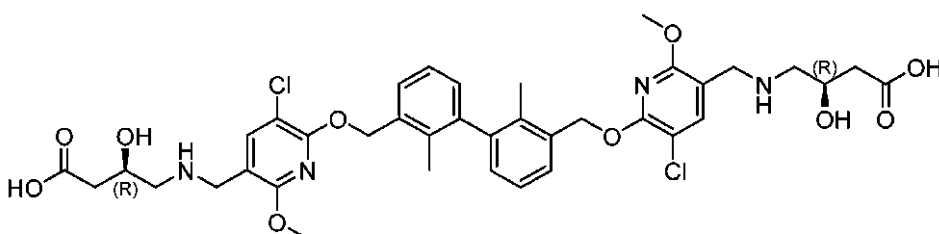
【0730】

(2S, 2'S, 4S, 4'S) - 1, 1' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸)を、実施例40に示された手順に従って合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.87 (s, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.56 - 4.25 (m, 8H), 4.06 (s, 6H), 3.56 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 3.35 (dd, J = 11.8, 3.8 Hz, 2H), 2.71 (ddd, J = 13.9, 10.9, 4.7 Hz, 2H), 2.28 - 2.18 (m, 2H), 2.09 (s, 6H). (M+H)⁺のLC/MS計算値：811.2、実測値：812.2。

【0731】

実施例49：(3R, 3'R) - 4, 4' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または(3R, 3'R) - 4, 4' - ((6, 6' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

【化275】



10

20

30

40

50

【0732】

(3R, 3'R) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) を、実施例40に示された手順に従って合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.34 (s, 2H), 8.62 (s, 4H), 7.95 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.56 (s, 4H), 4.14 (s, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.94 (s, 6H), 3.01 (s, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.47 - 2.28 (m, 4H), 2.02 (s, 6H). (M+H)⁺のLC/MS計算値: 787.3、実測値: 787.2。

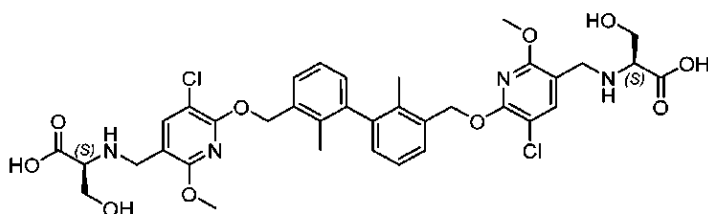
10

【0733】

実施例50: (2S, 2'S) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシプロパン酸) (または(2S, 2'S) - 2, 2' - (((6, 6' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシプロパン酸))

【化276】

20



【0734】

(2S, 2'S) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシプロパン酸) を、実施例40に示された手順に従って合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.90 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.55 (s, 4H), 4.00 (s, 4H), 3.90 (s, 6H), 3.79 (s, 4H), 3.72 (d, J = 19.1 Hz, 2H), 2.01 (s, 6H). (M+H)⁺のLC/MS計算値: 759.3、実測値: 759.2。

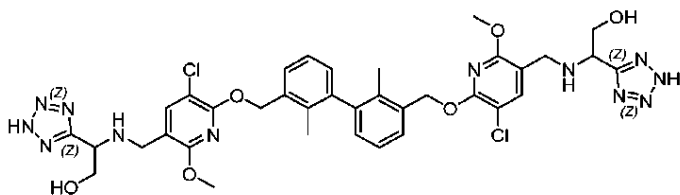
30

【0735】

実施例51: (2S, 2'S, 3R, 3'R) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または(2S, 2'S, 3R, 3'R) - 2, 2' - (((6, 6' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

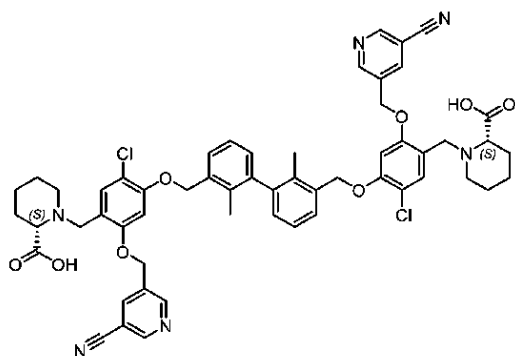
40

50

C[C@H](O)[C@@H](NCc1nc(OC)c(OCc2cc(C)c3cc(C)cc(C23)c4cc(C)c5cc(OC)c(Cl)nc54)c1)C(=O)O

実施例 53: (2S, 2'S) - 1, 1' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 4, 1 - フェニレン)) ビス (メチレン)) ビス (ピペリジン - 2 - カルボン酸)

【化 2 7 9】



10

【0 7 4 0】

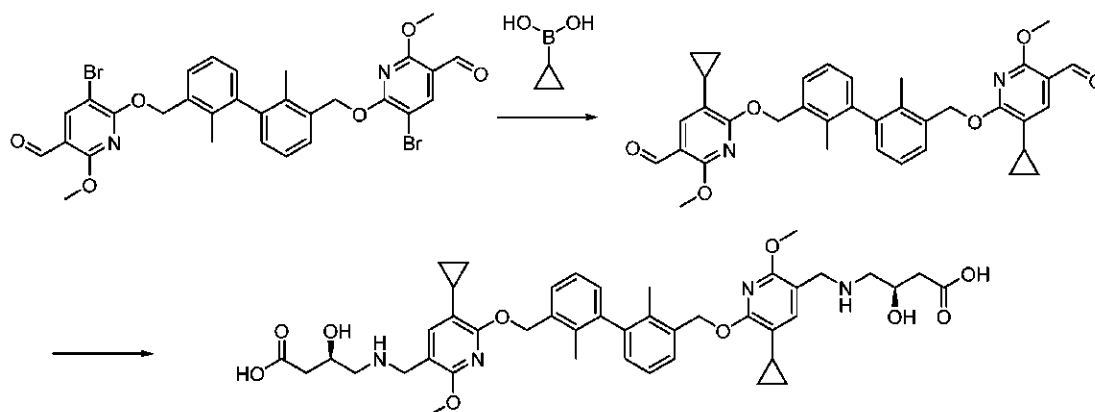
(2S, 2'S) - 1, 1' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ) - 4, 1-フェニレン)) ビス(メチレン)) ビス(ピペリジン-2-カルボン酸) を、実施例 40 に示された手順に従って合成した。(M+H)⁺の LC/MS 計算値: 1009.3、実測値: 1009.6。

【0 7 4 1】

実施例 54: (3R, 3'R) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-シクロプロピル-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3R, 3'R) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-シクロプロピル-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

20

【化 2 8 0】



30

【0 7 4 2】

工程-1: 窒素雰囲気下のトルエン (5 mL) および水 (0.25 mL) 中の、6, 6' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-メトキシニコチンアルデヒド) (100 mg, 0.15 mmol) シクロプロピルボロン酸 (51.4 mg, 0.59 mmol)、リン酸カリウム (140.4 mg, 1.04 mmol) およびトリシクロヘキシルホスフィン (33.5 mg, 0.12 mmol) の混合物に、酢酸パラジウム (6.4 mg, 0.06 mmol) を加えた。その混合物を3時間、100℃に加熱し、次いで室温に冷却した。水 (10 mL) を加え、その混合物を EtOAc で抽出し (2×15 mL)、合わせた有機相をブライン (10 mL) で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、真空中で

40

50

濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ヘキサン中10%のEtOAc）によって精製することにより、所望の化合物である6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ)ビス(5-シクロプロピル-2-メトキシニコチンアルデヒド)を得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.18 (s, 2H), 7.65 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 7.49 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.32 - 7.21 (m, 2H), 7.14 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.57 (s, 4H), 4.04 (s, 6H), 2.11 (s, 6H), 1.95 (ttd, J = 8.4, 5.3, 0.7 Hz, 2H), 0.92 - 0.80 (m, 4H), 0.67 - 0.53 (m, 4H)

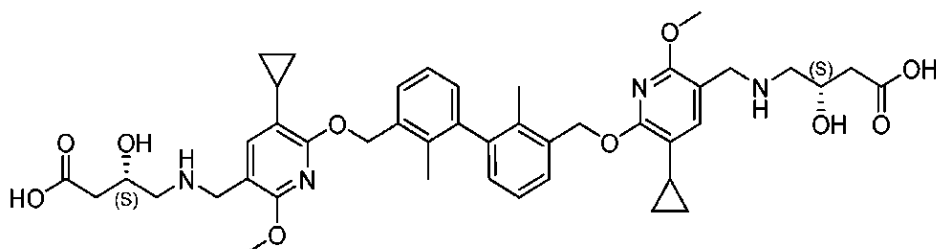
【0743】

工程-2: (3R, 3'R)-4, 4'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ)ビス(5-シクロプロピル-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸)を、実施例40に示された手順に従って合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.47 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.55 (s, 4H), 4.27 (dq, J = 9.7, 3.3 Hz, 2H), 4.12 (s, 4H), 4.01 (s, 7H), 3.16 (dd, J = 12.8, 3.0 Hz, 2H), 2.95 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.10 (s, 6H), 1.97 (td, J = 8.5, 4.3 Hz, 2H), 0.95 - 0.79 (m, 4H), 0.69 - 0.51 (m, 4H). (M+H)⁺のLC/MS計算値: 799.4、実測値: 799.2

【0744】

実施例55: (3S, 3'S)-4, 4'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ)ビス(5-シクロプロピル-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S)-4, 4'-((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ)ビス(5-シクロプロピル-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

【化281】



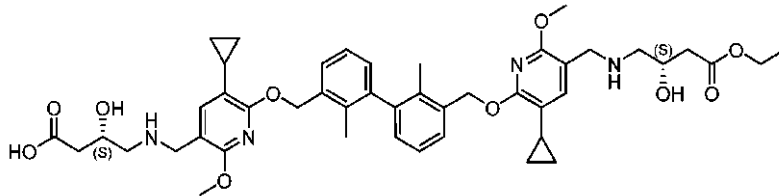
【0745】

(3S, 3'S)-4, 4'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ)ビス(5-シクロプロピル-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸)を、実施例40に示された手順に従って合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.55 (s, 4H), 4.27 (dq, J = 9.7, 3.3 Hz, 2H), 4.12 (s, 4H), 4.01 (s, 6H), 3.33 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.16 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 2H), 2.95 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 2.

10 (s, 6H), 1.97 (tq, $J = 10.4, 5.1$ Hz, 2H), 0.87 (dt, $J = 8.6, 3.1$ Hz, 4H), 0.75 - 0.45 (m, 4H). (M+H)⁺のLC/MS計算値：799.4、実測値：799.2。

【0746】

実施例56：(S)-4-(((5-シクロプロピル-6-((3'-((3-シクロプロピル-5-(((S)-4-エトキシ-2-ヒドロキシ-4-オキソブチル)アミノ)メチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸
【化282】



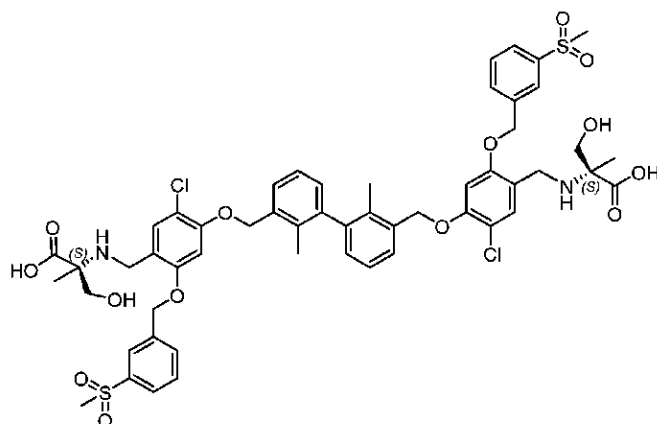
【0747】

(S)-4-(((5-シクロプロピル-6-((3'-((3-シクロプロピル-5-(((S)-4-エトキシ-2-ヒドロキシ-4-オキソブチル)アミノ)メチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を、実施例55からの副生成物として単離した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.47 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.06 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 2H), 5.55 (s, 4H), 4.28 (dp, $J = 9.6, 2.8$ Hz, 2H), 4.14 (d, $J = 9.7$ Hz, 6H), 4.01 (s, 6H), 3.15 (ddd, $J = 12.9, 10.0, 3.0$ Hz, 2H), 2.96 (dd, $J = 12.8, 9.8$ Hz, 2H), 2.54 (t, $J = 6.2$ Hz, 4H), 2.10 (s, 6H), 1.97 (ddt, $J = 12.6, 9.5, 4.7$ Hz, 2H), 1.24 (t, $J = 7.1$ Hz, 3H), 0.95 - 0.76 (m, 4H), 0.67 - 0.53 (m, 4H). (M+H)⁺のLC/MS計算値：827.4、実測値：827.2。

【0748】

実施例57：(2S,2'S)-2,2'-(((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-((3-(メチルスルホニル)ベンジル)オキシ)-4,1-フェニレン)ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸)

【化283】

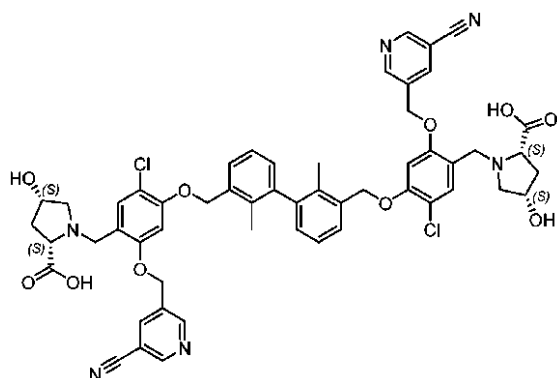


【0749】

(2S, 2'S) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-((3-(メチルスルホニル)ベンジル) オキシ) - 4, 1-フェニレン)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸) を、実施例40に示された手順に従って合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.14 (s, 2H), 7.93 (dd, J = 18.1, 7.8 Hz, 4H), 7.67 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.03 (s, 2H), 5.33 (d, J = 27.2 Hz, 8H), 4.34 - 4.17 (m, 4H), 3.98 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.14 (s, 6H), 3.02 (s, 2H), 2.06 (s, 6H), 1.48 (s, 6H). (M+H)⁺のLC/MS計算値: 1093.3、実測値: 1093.2。

【0750】

実施例58: (2S, 2'S, 4S, 4'S) - 1, 1' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) - 4, 1-フェニレン)) ビス(メチレン)) ビス(4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸) 【化284】



【0751】

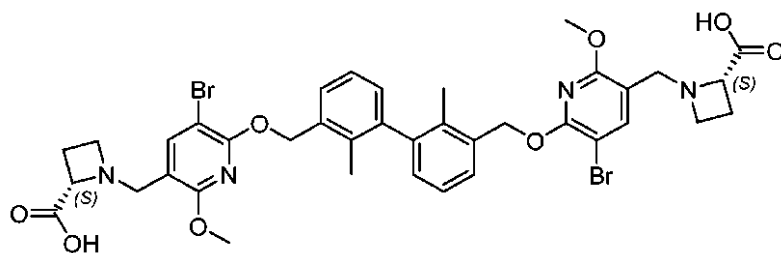
(2S, 2'S, 4S, 4'S) - 1, 1' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) - 4, 1-フェニレン)) ビス(メチレン)) ビス(4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸) を、実施例40に示された手順に従って合成した。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.98 - 8.85 (m, 4H), 8.31 (s, 2H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 3H), 6.97 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 5.45 - 5.12 (m, 10H), 4.44 (d, J = 12.3 Hz, 4H), 4.32 (td, J = 8.6, 7.4, 4.3 Hz, 4H), 3.57 - 3.14 (m, 4H), 2.57 (d, J = 10.7 Hz, 0H), 2.25 (d, J = 14.2 Hz, 2H), 2.05 (d, J = 7.8 Hz, 6H). (M+H)⁺のLC/MS計算値: 1013.3、実測値: 1013.4。

【0752】

実施例59: (2S, 2'S) - 1, 1' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アゼチジン-2-カルボン酸) (または (2S, 2'S) - 1, 1' - ((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メ

チレン))ビス(アゼチジン-2-カルボン酸))

【化285】



10

【0753】

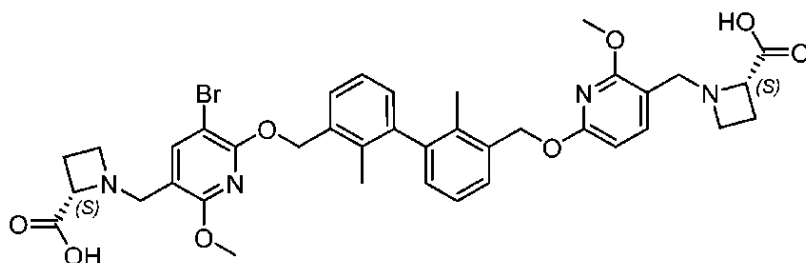
(2S, 2'S)-1, 1'-(((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アゼチジン-2-カルボン酸)を、実施例40に示された手順に従って合成した。(M+H)⁺のLC/MS計算値: 841.6、実測値: 841.2。

【0754】

実施例60: (S)-1-((6-((3'-((3-ブロモ-5-((S)-2-カルボキシアゼチジン-1-イル)メチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アゼチジン-2-カルボン酸

20

【化286】



30

【0755】

(S)-1-((6-((3'-((3-ブロモ-5-((S)-2-カルボキシアゼチジン-1-イル)メチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アゼチジン-2-カルボン酸を実施例59の副生成物として単離した。(M+H)⁺のLC/MS計算値: 761.2、実測値: 760.1。

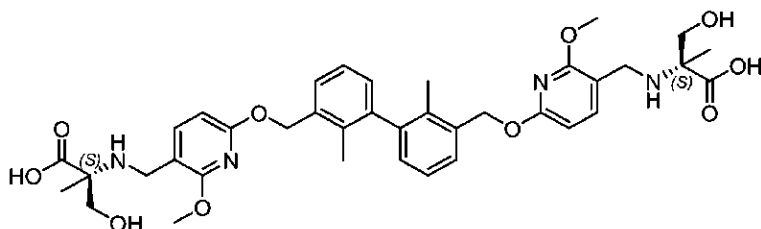
【0756】

実施例61: (2S, 2'S)-2, 2'-(((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸)(または(2S, 2'S)-2, 2'-(((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸))

40

50

【化 2 8 7】



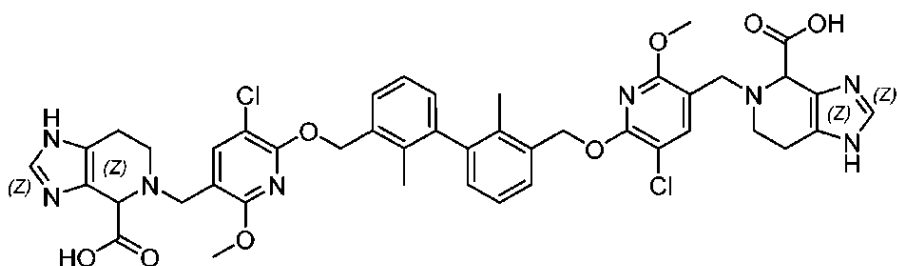
【0 7 5 7】

(2S, 2'S) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2-メトキシピリジン - 6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシ - 2-メチルプロパン酸) を、実施例 40 に示された手順に従って合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.04 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.49 (s, 4H), 4.31 - 4.09 (m, 4H), 4.02 (s, 8H), 3.91 - 3.70 (m, 2H), 2.84 (s, 1H), 2.06 (d, J = 1.7 Hz, 6H), 1.59 (s, 6H). (M+H)⁺ の LC/MS 計算値: 719.3、実測値: 719.0。

【0 7 5 8】

実施例 62: 5, 5' - (((((2, 2'-ジメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン - 6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン - 4-カルボン酸) (または 5, 5' - ((6, 6' - (((2, 2'-ジメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン - 6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン - 4-カルボン酸))

【化 2 8 8】



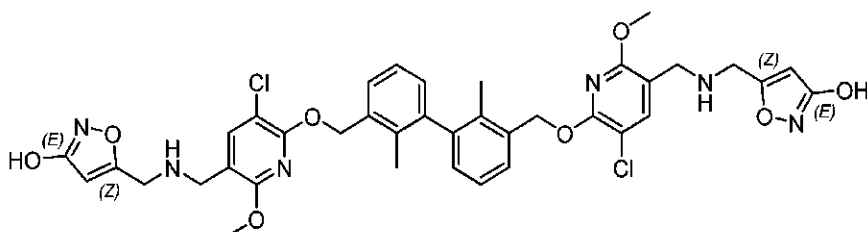
【0 7 5 9】

5, 5' - (((((2, 2'-ジメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン - 6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-イミダゾ [4, 5-c] ピリジン - 4-カルボン酸) を、実施例 40 に示された手順に従って合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.78 (s, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.54 - 7.38 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.56 (s, 4H), 4.68 (s, 2H), 4.03 (d, J = 2.3 Hz, 4H), 3.96 (s, 6H), 3.46 (ddd, J = 13.7, 9.1, 5.3 Hz, 2H), 3.29 (s, 10H), 2.96 (dt, J = 15.6, 6.8 Hz, 2H), 2.87 - 2.70 (m, 2H), 2.09 (s, 6H). (M+H)⁺ の LC/MS 計算値: 883.4、実測値: 883.3。

【0 7 6 0】

実施例 63：5，5'－(((((2，2'－ジメチル－[1，1'－ビフェニル]－3，3'－ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5－クロロ－2－メトキシピリジン－6，3'－ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(メチレン))ビス(イソオキサゾール－3－オール)(または5，5'－(((((6，6'－((2，2'－ジメチル－[1，1'－ビフェニル]－3，3'－ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5－クロロ－2－メトキシピリジン－6，3'－ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(メチレン))ビス(イソオキサゾール－3－オール))

【化 289】



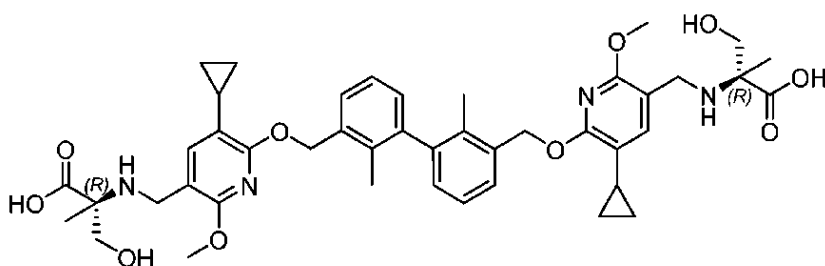
【0761】

5，5'－(((((2，2'－ジメチル－[1，1'－ビフェニル]－3，3'－ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5－クロロ－2－メトキシピリジン－6，3'－ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(メチレン))ビス(イソオキサゾール－3－オール)を、実施例 40 に示された手順に従って合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.78 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 6.18 (s, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.35 (s, 4H), 4.17 (s, 4H), 4.04 (s, 6H), 2.08 (s, 6H). (M+H)⁺の LC/MS 計算値：777.2、実測値：779.9。

【0762】

実施例 64：(2R, 2'R)－2，2'－(((((2，2'－ジメチル－[1，1'－ビフェニル]－3，3'－ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5－シクロプロピル－2－メトキシピリジン－6，3'－ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3－ヒドロキシ－2－メチルプロパン酸)(または(2R, 2'R)－2，2'－(((((6，6'－((2，2'－ジメチル－[1，1'－ビフェニル]－3，3'－ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5－シクロプロピル－2－メトキシピリジン－6，3'－ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3－ヒドロキシ－2－メチルプロパン酸))

【化 290】



【0763】

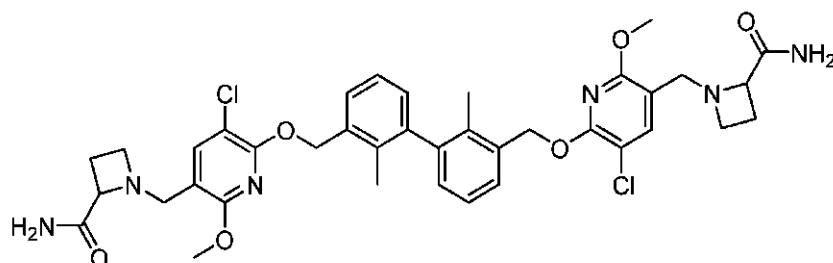
(2R, 2'R)－2，2'－(((((2，2'－ジメチル－[1，1'－ビフェニル]－3，3'－ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5－シクロプロピル－2－メトキシピリジン－6，3'－ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3－ヒドロキシ－2－メチルプロパン酸)を、実施例 40 に示された手順に

従って合成した。(M+H)⁺のLC/MS計算値：799.4、実測値：799.2。

【0764】

実施例65：1, 1'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アゼチジン-2-カルボキサミド)(または1, 1'-((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アゼチジン-2-カルボキサミド))

【化291】



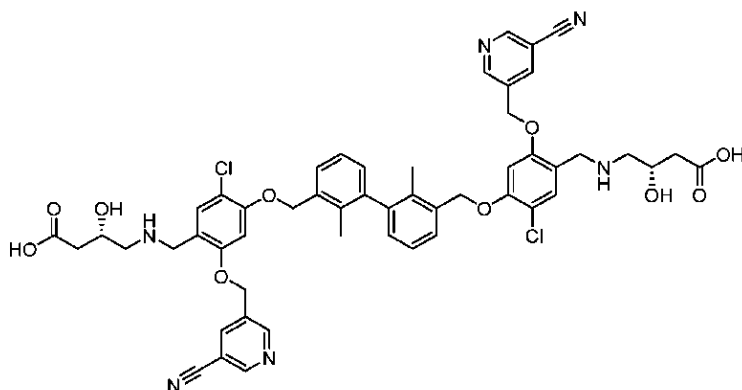
【0765】

1, 1'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アゼチジン-2-カルボキサミド)を、還元的アミノ化手順Hに従って合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.78 (s, 2H), 7.46 (dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.57 (s, 4H), 5.07 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 4.39 - 4.20 (m, 4H), 4.15 (q, J = 9.6 Hz, 2H), 4.04 (s, 6H), 3.97 (td, J = 9.6, 3.8 Hz, 2H), 2.80 - 2.63 (m, 2H), 2.50 (dq, J = 11.5, 9.5 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H). (M+H)⁺のLC/MS計算値：749.3、実測値：749.2。

【0766】

実施例66：(3S, 3'-S)-4, 4'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4, 1-フェニレン))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸)。

【化292】



【0767】

表題化合物を、シアノ水素化ホウ素ナトリウムを還元剤として用いる還元的アミノ化手順Cに従って中間体12から調製し、分取HPLC(水中5~95%のアセトニトリル、

10

20

30

40

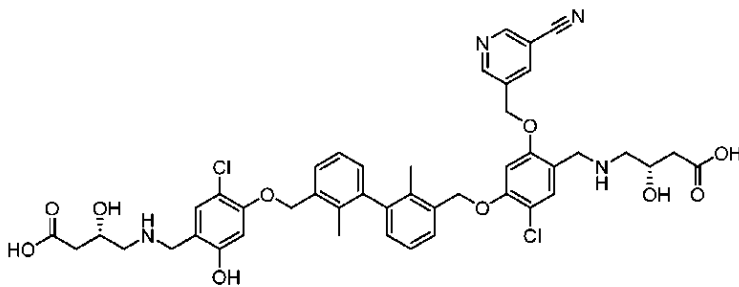
50

0.1%トリフルオロ酢酸緩衝液)によって精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆)
¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.94 (dd, J = 16.2, 2.0 Hz, 4H), 8.39 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 7.56 - 7.42 (m, 4H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 - 7.05 (m, 4H), 5.38 (s, 4H), 5.31 (s, 4H), 4.30 - 4.15 (m, 6H), 3.20 (dd, J = 12.8, 3.1 Hz, 2H), 3.03 - 2.92 (m, 2H), 2.52 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.08 (s, 6H). C₅₂H₅₀Cl₂N₆O₁₀のLCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺計算値: 989.3; 実測値: 989.3。

【0768】

実施例67: (S)-4-((4-((3'-((4-(((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-ヒドロキシベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化293】



【0769】

表題化合物を、実施例66の合成の副生成物として単離した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.95 (dd, J = 12.8, 2.0 Hz, 2H), 8.4 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (td, J = 7.6, 3.2 Hz, 2H), 7.16 - 7.05 (m, 3H), 6.76 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.20 (s, 2H), 4.34 - 4.06 (m, 6H), 3.19 (dd, J = 12.7, 4.7, 3.0 Hz, 2H), 2.97 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 2H), 2.52 (dd, J = 6.4, 4.1 Hz, 4H), 2.08 (d, J = 8.8 Hz, 6H). C₄₅H₄₆Cl₂N₄O₁₀のLCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺計算値: 873.3; 実測値: 873.4。

【0770】

実施例68: 5,5'-(((4-(((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-6-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-3,1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル (または5,5'-(((4-(((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-5,1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル)

10

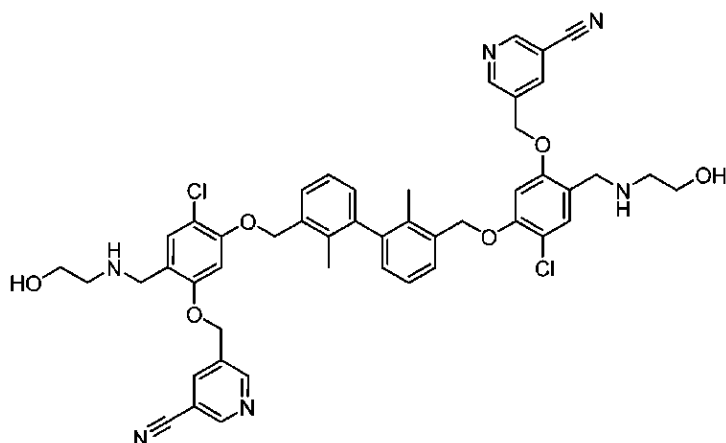
20

30

40

50

【化 2 9 4】



10

【0 7 7 1】

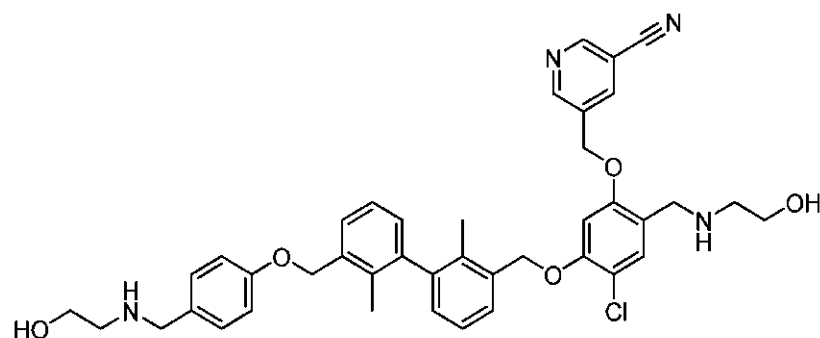
表題化合物を、シアノ水素化ホウ素ナトリウムを還元剤として用いる還元的アミノ化手順Cに従って中間体12から調製した。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.93 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 4H), 8.30 (s, 2H), 8.17 (s, 4H), 7.52 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 6.95 (s, 2H), 5.29 (s, 8H), 4.19 (s, 4H), 3.76 - 3.65 (m, 4H), 3.08 (s, 4H), 2.06 (s, 6H). C₄₈H₄₆Cl₂N₆O₆のLCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺計算値 : 873.3 ; 実測値 : 873.4。

20

【0 7 7 2】

実施例69 : 5 - ((4 - クロロ - 2 - (((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) メチル) - 5 - ((3 ' - (4 - (((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) メチル) フェノキシ) メチル) - 2 , 2 ' - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) フェノキシ) メチル) ニコチノニトリル

【化 2 9 5】



30

【0 7 7 3】

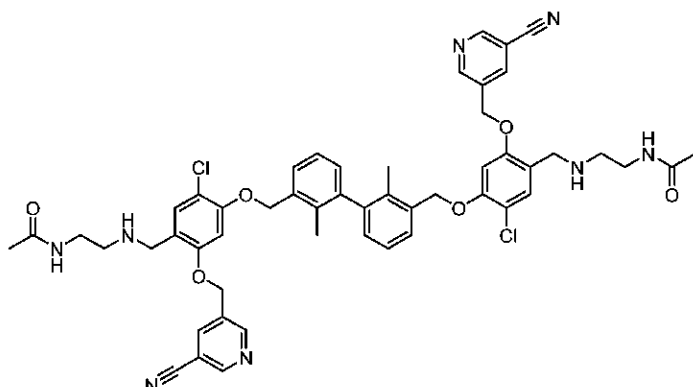
表題化合物を、還元的アミノ化手順Cを用いて中間体26から調製した。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 9.00 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.57 - 7.39 (m, 5H), 7.31 (td, J = 7.6, 5.0 Hz, 2H), 7.15 (ddd, J = 7.7, 6.3, 1.4 Hz, 2H), 7.12 - 7.05 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 5.30 (d, J = 4.6 Hz, 4H), 5.18 (s, 2H), 4.28 - 4.10 (m, 4H), 3.82 - 3.67 (m, 4H), 3.09 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 2.64 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.06 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). C₄₁H₄₃ClN₄O₅のLCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺計算値 : 707.3 ; 実測値 : 707.2。

40

【0 7 7 4】

50

実施例 70 : N, N' - ((((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - (5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 4, 1 - フェニレン)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (エタン - 2, 1 - ジイル)) ジアセトアミド
【化 2 9 6】



10

【 0 7 7 5】

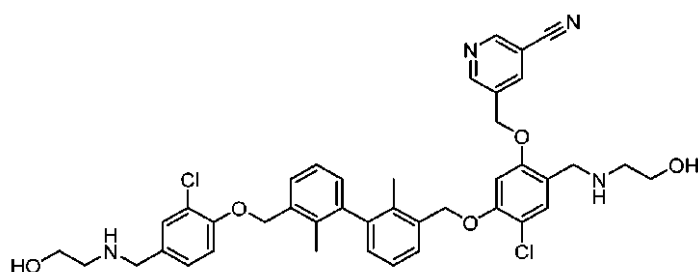
表題化合物を、シアノ水素化ホウ素ナトリウムを唯一の還元剤として用いる還元的アミノ化手順 C に従って中間体 1 2 から調製した。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.94 (dd, J = 15.8, 2.0 Hz, 4H), 8.59 (s, 2H), 8.33 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.51 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.45 (s, 2H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 7.17 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 6.94 (s, 2H), 5.30 (d, J = 7.5 Hz, 8H), 4.15 (s, 4H), 3.34 (d, J = 5.4 Hz, 4H), 3.10 (s, 4H), 2.06 (s, 6H), 1.85 (s, 6H). C₅₂H₅₂Cl₂N₈O₆ の LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 : 955.3 ; 実測値 : 955.4

20

【 0 7 7 6】

実施例 71 : 5 - ((4 - クロロ - 5 - ((3' - ((2 - クロロ - 4 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) メチル) フェノキシ) メチル) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 2 - (((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) メチル) フェノキシ) メチル) ニコチノニトリル
【化 2 9 7】

30



40

【 0 7 7 7】

表題化合物を、3 - クロロ - 4 - ヒドロキシベンズアルデヒドを用いる実施例 6 9 に記載された手順に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.95 (s, 1H), 8.3 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.53 (dt, J = 7.6, 1.8 Hz, 2H), 7.48 - 7.41 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.95 (s, 1H), 5.29 (d, J = 11.4 Hz, 6H), 4.18 (d, J = 14.1 Hz, 4H), 3.75 (dt, J = 22.9, 5.1 Hz, 4H), 3.10 (d, J = 12.9 Hz, 4H), 2.07 (d, J = 7.7 Hz, 6H). C₄₁H₄₂Cl₂N₄O₅ の LCMS - ESI

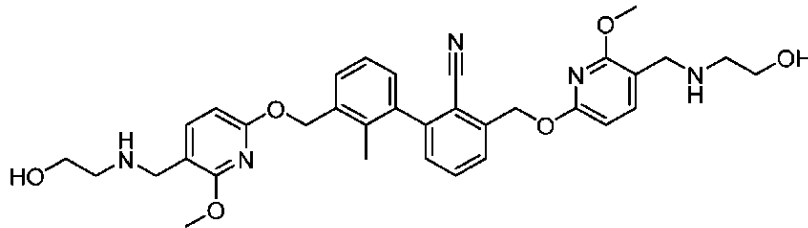
50

$^+ (m/z) : [M+H]^+ \text{計算値} : 741.3 ; \text{実測値} : 741.2。$

【0778】

実施例72：3, 3'-ビス(((5-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-2-カルボニトリル

【化298】



10

【0779】

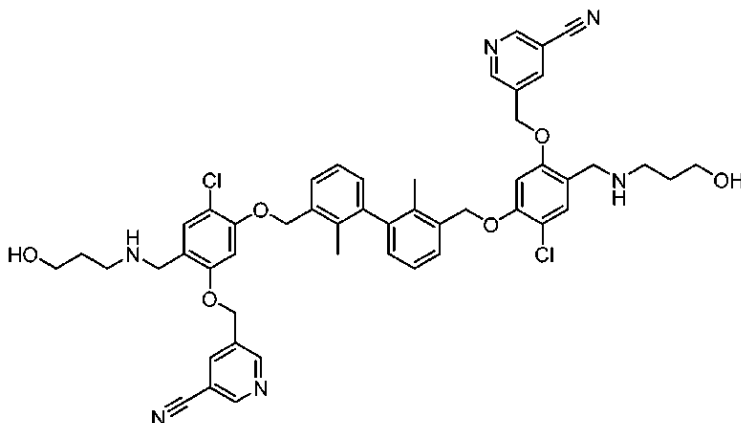
表題化合物を、一般的な還元的アミノ化手順Eに従って中間体27から調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.77 - 7.65 (m, 4H), 7.57 - 7.50 (m, 1H), 7.38 (dd, $J = 6.8, 2.0$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.17 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 6.52 (dd, $J = 21.1, 8.0$ Hz, 2H), 5.66 (d, $J = 3.6$ Hz, 2H), 5.60 - 5.46 (m, 2H), 4.16 (d, $J = 1.9$ Hz, 4H), 4.01 (d, $J = 5.6$ Hz, 6H), 3.83 - 3.70 (m, 6H), 3.15 - 3.07 (m, 5H), 3.02 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 2.19 (s, 3H). $\text{C}_{34}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_6$ の LCMS-ESI $^+$ (m/z) : $[M+H]^+ \text{計算値} : 614.3 ; \text{実測値} : 614.3。$

20

【0780】

実施例73：5, 5'-(((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-6-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-3, 1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル (または5, 5'-(((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-2-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-5, 1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル)

【化299】



40

【0781】

5, 5'-(((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-6-ホルミル-3, 1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル (中間体12, 500mg, 0.64mmol) を、THFとメタノールとの12mLの混合物 (2 :

50

1) に溶解し、次いで、水素化ホウ素ナトリウム (48 mg, 0.001 mol) をゆっくり加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌し、水を加えることによってクエンチし、次いで、EtOAcで抽出した。有機層をMg₂SO₄で乾燥させ、減圧下で蒸発させることにより、5, 5' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (4 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3, 1 - フェニレン)) ビス (オキシ)) ビス (メチレン)) ジニコチノニトリルを得た。

【0782】

0℃で維持されたジクロロメタン (5 mL) 中の5, 5' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (4 - クロロ - 6 - (ヒドロキシメチル) - 3, 1 - フェニレン)) ビス (オキシ)) ビス (メチレン)) ジニコチノニトリル (2.4 mmol) の溶液に、塩化メタンスルホニル (4.8 mmol) を10分間にわたって加えた。混合物を室温に加温し、4時間攪拌した。反応混合物を分液漏斗に移し、水およびジクロロメタンで連続的に洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、蒸発させることにより、((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 4, 1 - フェニレン)) ビス (メチレン)) ジメタンスルホネートを得た。

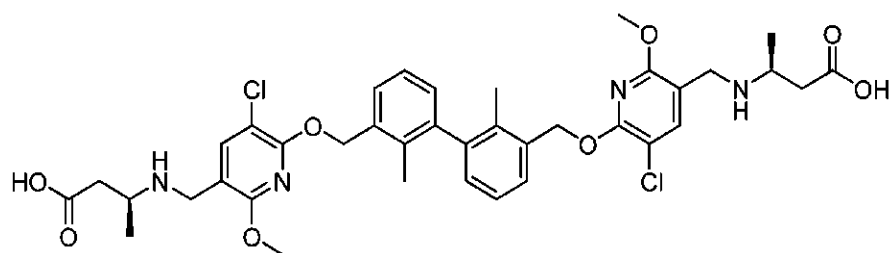
【0783】

DMF中の((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 4, 1 - フェニレン)) ビス (メチレン)) ジメタンスルホネート (752 mg, 1.36 mmol) の溶液に、3 - アミノプロパン - 1 - オール (1.6 gr, 5.4 mmol) をアルゴン雰囲気下に加え、室温で1時間攪拌し、分取HPLC (水中5~95%のアセトニトリル、0.1%トリフルオロ酢酸) によって精製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.94 (dd, J = 10.8, 2.1 Hz, 4H), 8.42 - 8.30 (m, 2H), 7.58 - 7.42 (m, 4H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 5.34 (dd, J = 31.2, 3.2 Hz, 8H), 4.20 (s, 2H), 3.52-3.48 (m, 4H), 3.15 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.05 (t, J = 7.2 Hz, 6H), 2.86 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H). C₅₀H₅₀Cl₂N₆O₆のLCMS - ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値: 901.3; 実測値: 901.4。

【0784】

実施例74: (3S, 3'S) - 3, 3' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) 二酪酸 ((3S, 3'S) - 3, 3' - (((6, 6' - ((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) 二酪酸)

【化300】



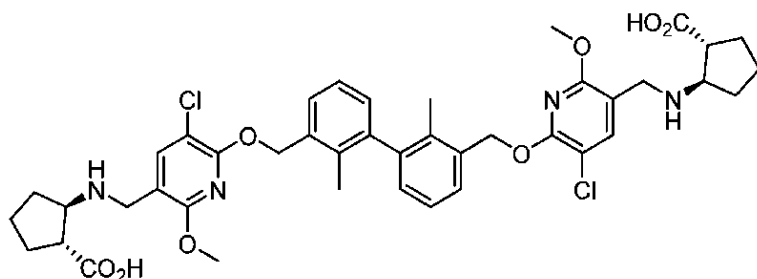
【0785】

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（９当量）およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（９当量）を、*N,N*-ジメチルホルムアミド（基質 1 mmol あたり 40 mL）および酢酸（基質 1 mmol あたり 7 mL）中の、6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド)および(S)-3-アミノブタン酸（15 当量）の攪拌混合物に室温において連続的に加えた。15 分後、トリフルオロ酢酸（0.2 mL）を加えた。得られた混合物を逆相分取 HPLC（アセトニトリル中 0.1% のトリフルオロ酢酸／水）によって精製することにより、(3*S*,3'*S*)-3,3'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))二酪酸を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.82 (s, 2H), 7.47 (dd, *J* = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.20 (d, *J* = 13.4 Hz, 2H), 4.14 (d, *J* = 13.3 Hz, 2H), 4.06 (s, 6H), 3.64 (h, *J* = 6.6 Hz, 2H), 2.75 (d, *J* = 6.3, 4H), 2.08 (s, 6H), 1.42 (d, *J* = 6.7 Hz, 6H); LRMS: 755.2。

【0786】

実施例 75: (1*R*,1'*R*,2*R*,2'*R*)-2,2'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(シクロペンタン-1-カルボン酸)（または (1*R*,1'*R*,2*R*,2'*R*)-2,2'-((6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(シクロペンタン-1-カルボン酸)

【化 301】



【0787】

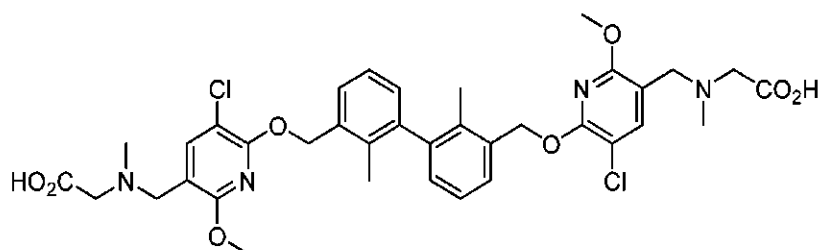
トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（９当量）を、ジメチルスルホキシド（基質 1 mmol あたり 100 mL）および酢酸（基質 1 mmol あたり 20 mL）中の、6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド)および(1*R*,2*R*)-2-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸（15 当量）の攪拌混合物に室温において加えた。60 分後、トリフルオロ酢酸（0.2 mL）を加えた。得られた混合物を逆相分取 HPLC（アセトニトリル中 0.1% のトリフルオロ酢酸／水）によって精製することにより、(1*R*,1'*R*,2*R*,2'*R*)-2,2'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(シクロペンタン-1-カルボン酸)を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.82 (s, 2H), 7.47 (dd, *J* = 7.5, 1.4 Hz, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.15 (d, *J* = 1.9 Hz, 4H), 4.06 (s, 6H),

3.91 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.94 (dt, J = 9.4, 7.0 Hz, 2H), 2.32 - 2.13 (m, 4H), 2.08 (s, 6H), 2.02 - 1.67 (m, 8H); L R M S : 8 0 7 . 2

【 0 7 8 8 】

実施例 76 : 2, 2' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (メチルアザンジイル)) ニ酢酸 (または 2, 2' - (((6, 6' - (((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (メチルアザンジイル))) ニ酢酸)

【 化 3 0 2 】



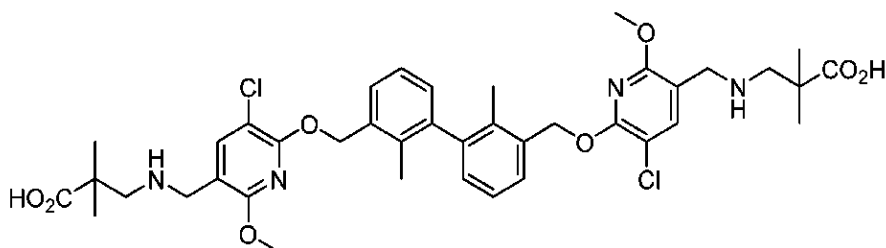
【 0 7 8 9 】

(1 R, 2 R) - 2 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボン酸の代わりにサルコシンを使用し、60℃の反応温度を用いて、手順 D と同様の様式で、2, 2' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (メチルアザンジイル)) ニ酢酸を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.86 (s, 2H), 7.49 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.35 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 4.04 (s, 4H), 2.89 (s, 6H), 2.10 (s, 6H); L R M S : 7 2 7 . 3。

【 0 7 9 0 】

実施例 77 : 3, 3' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (2, 2 - ジメチルプロパン酸) (または 3, 3' - (((6, 6' - (((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル))) ビス (2, 2 - ジメチルプロパン酸))

【 化 3 0 3 】



【 0 7 9 1 】

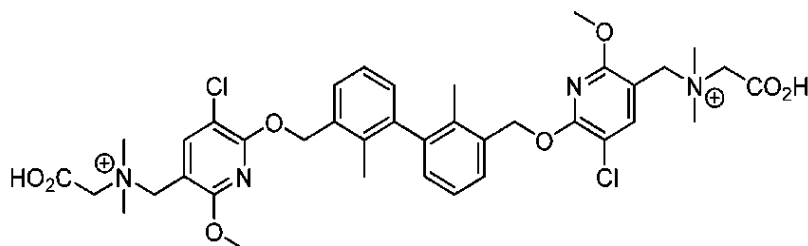
3, 3' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン

ー6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(2, 2-ジメチルプロパン酸) を、(1R, 2R) - 2-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸の代わりに3-アミノ-2, 2-ジメチルプロパン酸を用いて手順Dと同様の様式で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.80 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.16 (s, 4H), 4.07 (s, 6H), 3.09 (s, 4H), 2.09 (s, 6H), 1.29 (s, 12H); L R M S : 783.3。

【0792】

実施例78: 1, 1' - ((((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(N-(カルボキシメチル) - N, N-ジメチルメタンアミニウム) (または1, 1' - (6, 6' - (((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(N-(カルボキシメチル) - N, N-ジメチルメタンアミニウム))

【化304】



【0793】

室温のジメチルスルホキシドおよび水酸化ナトリウム水溶液(2.0M, 0.47mL)中の2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(メチルアザンジイル)) 二酢酸(17mg, 0.023mmol)の攪拌溶液に、ヨードメタン(0.029mL, 0.47mmol)を、シリンジを介して加えた。30分後、トリフルオロ酢酸(0.1mL)を加えた。得られた混合物を逆相分取HPLC(アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸/水)によって精製することにより、1, 1' - ((((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(N-(カルボキシメチル) - N, N-ジメチルメタンアミニウム)を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.87 (s, 2H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.62 (s, 4H), 4.67 (s, 4H), 4.11 (s, 4H), 4.04 (s, 6H), 3.24 (s, 12H), 2.10 (s, 6H). L R M S : 378.1 ([M]²⁺)。

【0794】

実施例79: (1S, 1'S, 2R, 2'R) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(シクロペンタン-1-カルボン酸) (または(1S, 1'S, 2R, 2'R) - 2, 2' - (((6, 6' - (((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(シクロペンタン-1-カルボン酸))

10

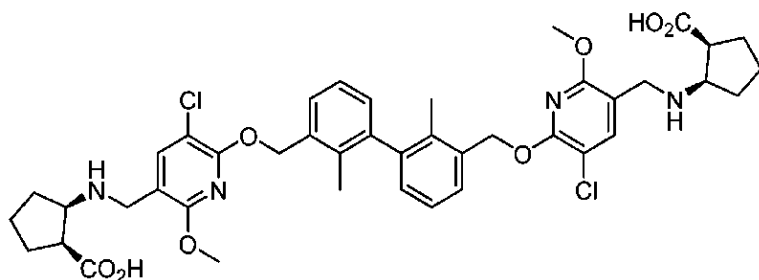
20

30

40

50

【化 3 0 5】



10

【0 7 9 5】

(1S, 1'S, 2R, 2'R) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(シクロペンタン-1-カルボン酸) を、(1R, 2R) - 2-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸の代わりに(1S, 2R) - 2-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸を用いる一般的な還元的アミノ化手順Dを用いて合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.81 (s, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.23 - 4.19 (m, 4H), 4.06 (s, 6H), 3.66 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.17 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.26 - 1.64 (m, 12H), 2.09 (s, 6H); LRMS : 807.2。

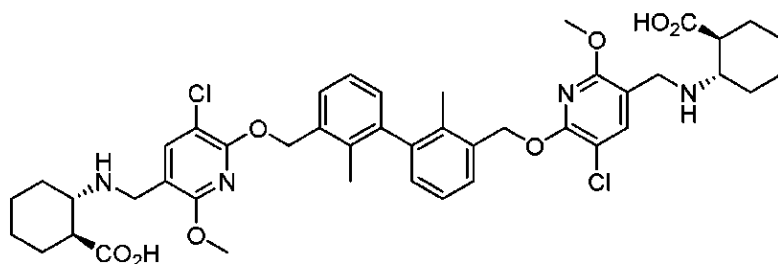
20

【0 7 9 6】

実施例80 : (1S, 1'S, 2S, 2'S) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(シクロヘキサン-1-カルボン酸) (または(1S, 1'S, 2S, 2'S) - 2, 2' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(シクロヘキサン-1-カルボン酸))

30

【化 3 0 6】



40

【0 7 9 7】

(1S, 1'S, 2S, 2'S) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(シクロヘキサン-1-カルボン酸) を、(1R, 2R) - 2-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸の代わりに(1S, 2S) - 2-アミノシクロヘキサン-1-カルボン酸を用いる一般的な還元的アミノ化手順Dを用いて合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.81 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.3, 1.3 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12 - 7.01 (m, 2H), 5.59 (s, 4H

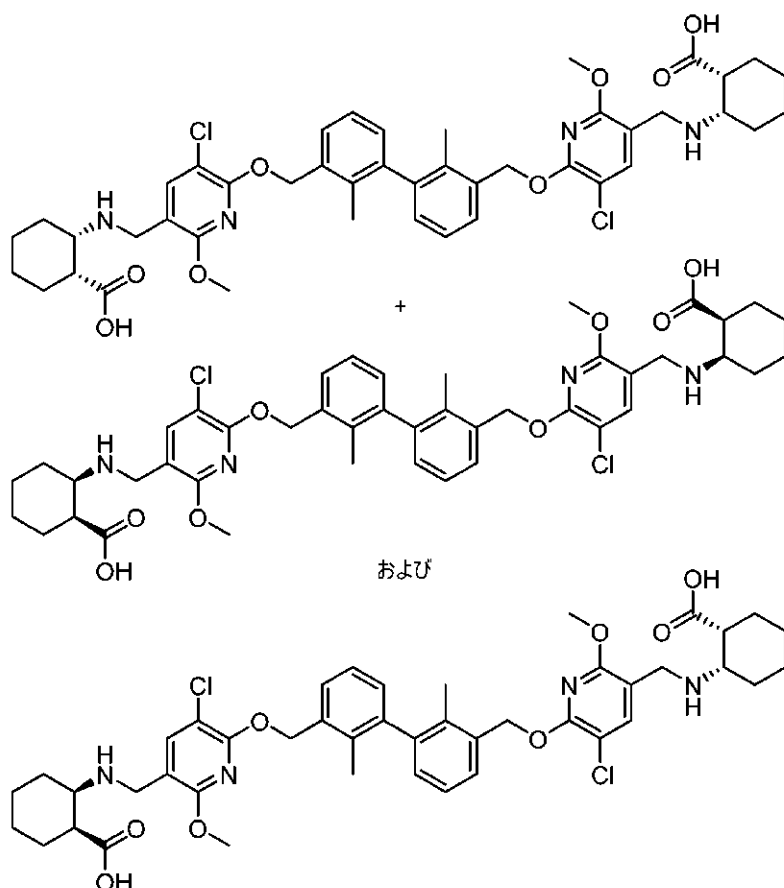
50

), 4.24 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 4.15 (d, $J = 13.3$ Hz, 2H), 4.07 (s, 6H), 3.38 - 3.28 (m, 2H), 2.54 (td, $J = 11.3, 4.0$ Hz, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 4H), 2.09 (s, 6H), 1.95 - 1.87 (m, 2H), 1.85 - 1.77 (m, 2H), 1.58 - 1.30 (m, 8H); LRMS: 835.3。

【0798】

実施例81: (±) - (1R, 1'R, 2S, 2'S) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (シクロヘキサン-1-カルボン酸) (または (1R, 1'R, 2S, 2'S) - 2, 2' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (シクロヘキサン-1-カルボン酸)) および (1S, 1'R, 2R, 2'S) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (シクロヘキサン-1-カルボン酸)

【化307】



【0799】

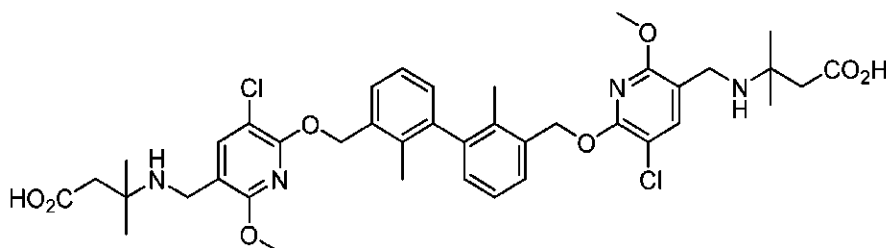
(±) - (1R, 1'R, 2S, 2'S) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (シクロヘキサン-1-カルボン酸) と (1S, 1'R, 2R, 2'S) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (シク

ロヘキサン-1-カルボン酸)との立体異性混合物を、(1R, 2R)-2-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸の代わりに(±)-(1R, 2S)-2-アミノシクロヘキサン-1-カルボン酸を用いる一般的な還元的アミノ化手順Dを用いて合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.79 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14 - 7.00 (m, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.21 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 4.13 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.05 (s, 6H), 3.38 - 3.28 (m, 2H), 3.18 (q, J = 4.4 Hz, 2H), 2.35 - 2.25 (m, 2H), 2.09 (s, 6H), 2.04 - 1.94 (m, 2H), 1.93 - 1.80 (m, 4H), 1.70 - 1.57 (m, 4H), 1.55 - 1.20 (m, 4H); LRMS: 835.3。

【0800】

実施例82: 3, 3'-(((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-メチルブタン酸)(または3, 3'-(((((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-メチルブタン酸))

【化308】



【0801】

3, 3'-(((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-メチルブタン酸)を、(1R, 2R)-2-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸の代わりに3-アミノ-3-メチルブタン酸を用いる一般的な還元的アミノ化手順Dを用いて合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.81 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.06 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.14 (s, 4H), 4.06 (s, 6H), 2.82 (s, 4H), 2.09 (s, 6H), 1.50 (s, 12H); LRMS: 783.3。

【0802】

実施例83: 2, 2'-(((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(N, N-ジメチルプロパンアミド)(または2, 2'-(((((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(N, N-ジメチルプロパンアミド))

10

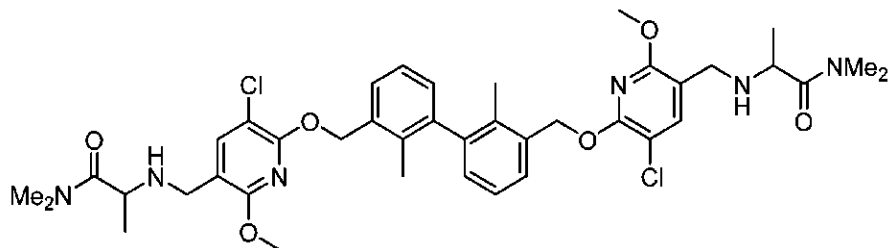
20

30

40

50

【化 3 0 9】



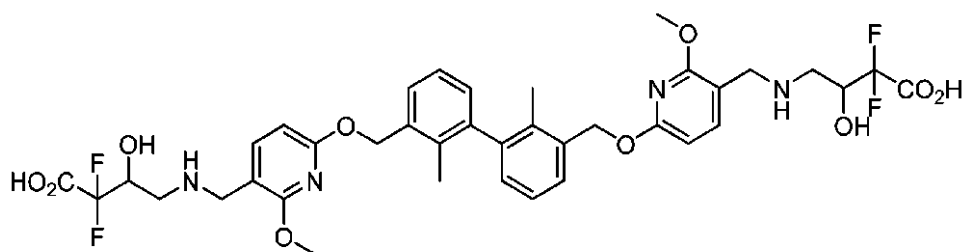
【0 8 0 3】

2, 2' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (N, N - ジメチルプロパンアミド) を、(1R, 2R) - 2 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボン酸の代わりに (±) - 2 - アミノ - N, N - ジメチルプロパンアミド塩酸塩 (15 当量) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (17 当量) を用いる一般的な還元的アミノ化手順 D を用いて合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.77 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.38 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 4.11 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.05 (s, 6H), 4.03 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 3.02 (d, J = 0.7 Hz, 6H), 2.92 (d, J = 1.7 Hz, 6H), 2.09 (s, 6H), 1.46 (d, J = 6.9 Hz, 6H); LRMS : 781.3。

【0 8 0 4】

実施例 84 : 4, 4' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (2, 2 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシブタン酸) (または 4, 4' - (((((6, 6' - (((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (2, 2 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシブタン酸))

【化 3 1 0】



【0 8 0 5】

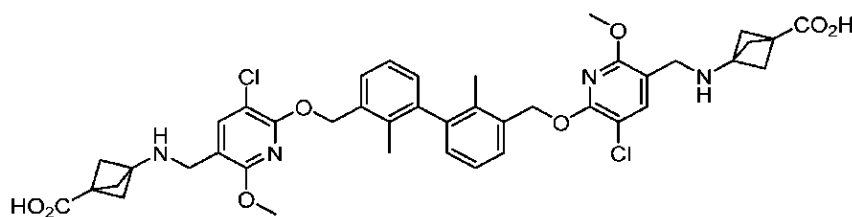
4, 4' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (2, 2 - ジフルオロ - 3 - ヒドロキシブタン酸) を、(S) - 3 - アミノブタン酸の代わりに 3 - カルボキシ - 3, 3 - ジフルオロ - 2 - ヒドロキシプロパン - 1 - アミニウム 2, 2, 2 - トリフルオロ酢酸塩 (5 当量) および トリエチルアミン (10 当量) を用い、6, 6' - (((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシニコチンアルデヒド) の代わりに 6, 6' - (((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2 - メトキシニコチンアルデヒド) を用いる一般的な還元

のアミノ化手順Cを用いて合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 6.47 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.49 (s, 4H), 4.42 - 4.28 (m, 2H), 4.18 (s, 4H), 4.03 (s, 6H), 3.33 - 3.19 (m, 4H), 2.05 (s, 6H); LRMS : 791.1.

【0806】

実施例85 : 3, 3' - (((((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 -クロロ - 2 -メトキシピリジン - 6, 3 -ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 -カルボン酸) (または 3, 3' - (((6, 6' - (((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 -クロロ - 2 -メトキシピリジン - 6, 3 -ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 -カルボン酸))

【化311】



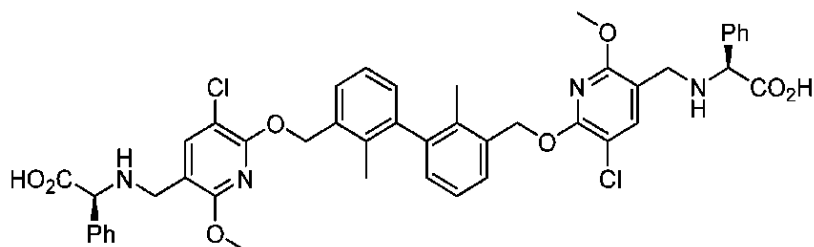
【0807】

トリフルオロ酢酸 (0.8 mL) を、室温のジクロロメタン (2.0 mL) 中の 3 - (tert -ブトキシカルボニル) アミノ) ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 -カルボン酸 (87.9 mg, 0.387 mmol) の攪拌溶液に加えた。25 分後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。6, 6' - (((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 -クロロ - 2 -メトキシニコチンアルデヒド) (15 mg, 0.026 mmol)、N, N -ジイソプロピルエチルアミン (0.135 mL, 0.774 mmol)、N, N -ジメチルホルムアミド (1.5 mL) および酢酸 (0.2 mL) を連続的に加え、得られた混合物を室温において攪拌した。5 分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (54.7, 0.258 mmol) を加えた。7 分後、トリフルオロ酢酸 (0.2 mL) を加えた。得られた混合物を逆相分取 HPLC (アセトニトリル中 0.1 % のトリフルオロ酢酸 / 水) によって精製することにより、3, 3' - (((((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 -クロロ - 2 -メトキシピリジン - 6, 3 -ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (ビシクロ [1.1.1] ペンタン - 1 -カルボン酸) を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.82 (s, 2H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.09 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 2.37 (s, 12H), 2.08 (s, 6H); LRMS : 803.1.

【0808】

実施例86 : (2S, 2' S) - 2, 2' - (((((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 -クロロ - 2 -メトキシピリジン - 6, 3 -ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (2 -フェニル酢酸) (または (2S, 2' S) - 2, 2' - (((6, 6' - (((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 -クロロ - 2 -メトキシピリジン - 6, 3 -ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (2 -フェニル酢酸))

【化 3 1 2】



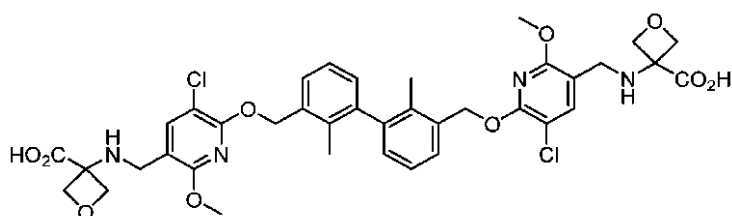
【0 8 0 9】

N, N-ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 中の 6, 6'-(((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド) (7.0 mg, 0.012 mmol) の溶液を、(S)-2-アミノ-2-フェニル酢酸 (18.2 mg, 0.120 mmol) および水酸化ナトリウム水溶液 (0.120 mL, 0.120 mmol) の攪拌混合物に室温においてシリンジを介して加えた。30分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (25.5 mg, 0.120 mmol) を加えた。40分後、得られた混合物を 85℃ に加熱した。180分後、その反応混合物を室温に冷却し、トリフルオロ酢酸 (0.2 mL) を加えた。得られた混合物を逆相分取 HPLC (アセトニトリル中 0.1% のトリフルオロ酢酸/水) によって精製することにより、(2S, 2'-S)-2, 2'-(((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (2-フェニル酢酸) を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.70 (s, 2H), 7.47 (s, 14H), 7.23 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.57 (s, 4H), 4.87 (s, 2H), 4.12 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 4.09 (d, J = 15.6 Hz, 2H), 3.98 (s, 6H), 2.08 (s, 6H); LRMS: 851.0。

【0 8 1 0】

実施例 87: 3, 3'-(((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (オキセタン-3-カルボン酸) (または 3, 3'-(((6, 6'-(((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (オキセタン-3-カルボン酸))

【化 3 1 3】



【0 8 1 1】

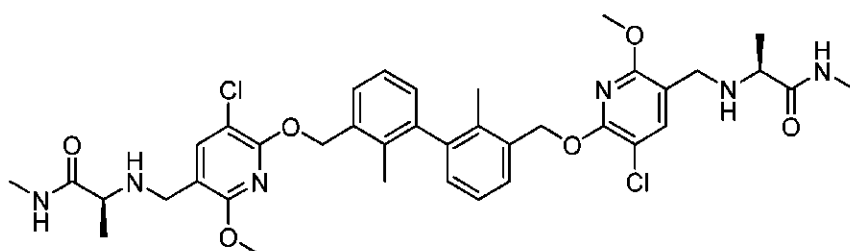
3, 3'-(((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (オキセタン-3-カルボン酸) を、(S)-3-アミノブタン酸の代わりに 3-アミノオキセタン-3-カルボン酸 (6 当量) およびトリエチルアミン (10 当量) を用いる一般的な還元的アミノ化手順 C を用いて合成した。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.83 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 5.03 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 4.78 (d, J = 7.9 Hz, 4H), 4.21 (s, 4H), 4.06 (s, 6H), 2.08 (s, 6H); LRMS : 805.2 ($[\text{M} + \text{Na}]^+$).

【0812】

実施例88 : (2S, 2'S) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(N-メチルプロパンアミド) (または (2R, 2'R) - 2, 2' - (((((6, 6' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(N-メチルプロパンアミド))

【化314】



【0813】

(2S, 2'S) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(N-メチルプロパンアミド) を、(1R, 2R) - 2-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸の代わりに (S) - 2-アミノ-N-メチルプロパンアミド塩酸塩 (15当量) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (17当量) を用いる一般的な還元的アミノ化手順Dを用いて合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.77 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.08 (d, J = 3.4 Hz, 4H), 4.05 (s, 6H), 3.82 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.76 (s, 6H), 2.09 (s, 6H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 6H); LRMS : 753.3。

【0814】

実施例89 : ジメチル 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) (2R, 2'R) - ジプロピオネート (または (2R, 2'R) - ジメチル 2, 2' - (((((6, 6' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ジプロピオネート)

10

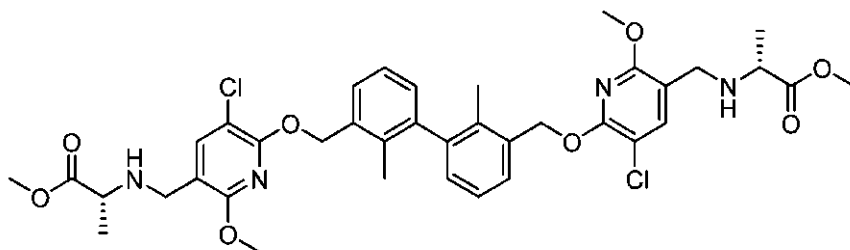
20

30

40

50

【化 3 1 5】



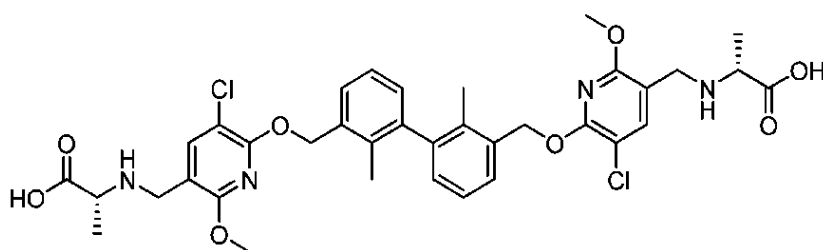
【0 8 1 5】

ジメチル 2, 2' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) (2 R, 2' R) - ジプロピオネートを、(S) - 3 - アミノブタン酸の代わりにメチル D - アラニネート塩酸塩 (12.5 当量) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (20 当量) を用いる一般的な還元的アミノ化手順 C を用いて合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.80 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.10 - 7.04 (m, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.18 (s, 4H), 4.14 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 4.05 (s, 6H), 3.84 (s, 6H), 2.09 (s, 6H), 1.58 (d, J = 7.2 Hz, 6H); L R M S : 7 5 5 . 3。

【0 8 1 6】

実施例 90 : (2 R, 2' R) - 2, 2' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ジプロピオン酸 (または (2 R, 2' R) - 2, 2' - (((6, 6' - ((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ジプロピオン酸)

【化 3 1 6】



【0 8 1 7】

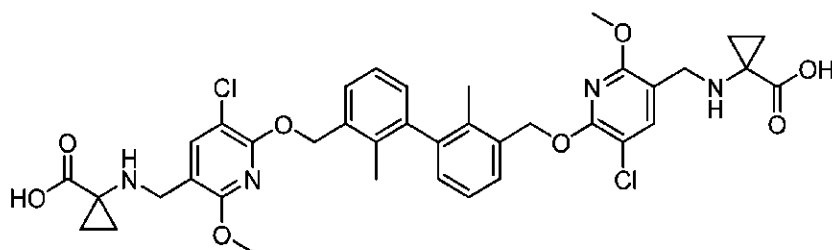
水酸化ナトリウム水溶液 (1 M, 0.55 mL) を、室温のジメチルスルホキシド中のジメチル 2, 2' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) (2 R, 2' R) - ジプロピオネート (17 mg, 0.023 mmol) の攪拌溶液にシリンジを介して加えた。120 分後、トリフルオロ酢酸 (0.2 mL) を加えた。得られた混合物を逆相分取 HPLC (アセトニトリル中 0.1% のトリフルオロ酢酸 / 水) によって精製することにより、(2 R, 2' R) - 2, 2' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ジプロピオン酸を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.80 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d

, J = 7.5 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.15 (s, 4H), 4.04 (s, 6H), 3.88 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.56 (d, J = 7.2 Hz, 6H); L RMS : 727.1。

【0818】

実施例91：1, 1' - (((((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 -クロロ - 2 -メトキシピリジン - 6, 3 -ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (シクロプロパン - 1 -カルボン酸) (または1, 1' - (((6, 6' - (((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 -クロロ - 2 -メトキシピリジン - 6, 3 -ジイル)) ビス (メチレン))) ビス (アザンジイル)) ビス (シクロプロパン - 1 -カルボン酸))

【化317】



【0819】

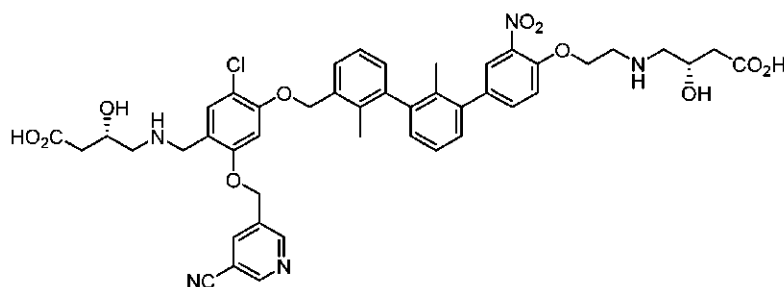
1, 1' - (((((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 -クロロ - 2 -メトキシピリジン - 6, 3 -ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (シクロプロパン - 1 -カルボン酸) を、メチルD -アラニネート塩酸塩 (12.5当量) およびN, N -ジイソプロピルエチルアミン (20当量) の代わりにメチル1 -アミノシクロプロパン - 1 -カルボキシレート (12.5当量) を用いて実施例89におけるように合成した。¹H

NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.80 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.32 (s, 4H), 4.04 (s, 6H), 2.07 (s, 6H), 1.62 - 1.45 (m, 4H), 1.38 - 1.27 (m, 4H); L RMS : 749.3 ([M - H]⁻)。

【0820】

実施例92：(S) - 4 - ((4 - ((4' - (2 - ((S) - 3 -カルボキシ - 2 -ヒドロキシプロピル) アミノ) エトキシ) - 2, 2' -ジメチル - 3' -ニトロ - [1, 1' : 3', 1' -テルフェニル] - 3 -イル) メトキシ) - 5 -クロロ - 2 - ((5 -シアノピリジン - 3 -イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3 -ヒドロキシブタン酸

【化318】



【0821】

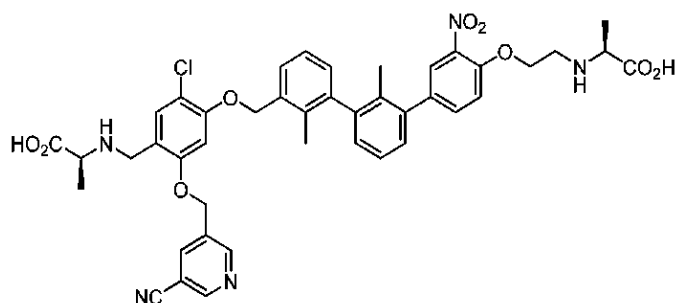
6, 6' - (((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 -クロロ - 2 -メトキシニコチンアルデ

ヒド)の代わりに5-(4-クロロ-5-(2,2'-ジメチル-3,3'-ニトロ-4,4'-((2-オキソエトキシ)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを用い、(1R,2R)-2-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸の代わりに(S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸を用いる一般的な還元的アミノ化手順Dを用いて、(S)-4-(4-(4-(4'-((2-(S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)エトキシ)-2,2'-ジメチル-3,3'-ニトロ-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.6, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 7.19 - 7.12 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.55 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.38 - 4.30 (m, 1H), 4.26 - 4.18 (m, 3H), 3.60 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.53 - 3.36 (m, 1H), 3.20 (ddd, J = 12.6, 6.5, 3.4 Hz, 2H), 3.06 - 2.92 (m, 1H), 2.59 (dd, J = 6.2, 2.4 Hz, 2H), 2.55 - 2.49 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.91 (s, 3H); LRMS: 868.3。

10

実施例93: (4-(4'-((2-(S)-1-カルボキシエチル)アミノ)エトキシ)-2,2'-ジメチル-3,3'-ニトロ-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)-L-アラニン
【化319】

20



30

【0822】

6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシニコチナルデヒド)の代わりに5-(4-クロロ-5-(2,2'-ジメチル-3,3'-ニトロ-4,4'-((2-オキソエトキシ)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを用い、(1R,2R)-2-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸の代わりにL-アラニンを用いる一般的な還元的アミノ化手順Dを用いて、(4-(4-(4'-((2-(S)-1-カルボキシエチル)アミノ)エトキシ)-2,2'-ジメチル-3,3'-ニトロ-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)-L-アラニンを合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.97 (s, 1H), 8.92 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.89 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.70 - 7.63 (m, 1H), 7.51 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 2H), 7.16 (s, 1H), 7.14 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.54 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 4.36 - 4.15 (m, 3H), 4.01 (d, J = 7.

40

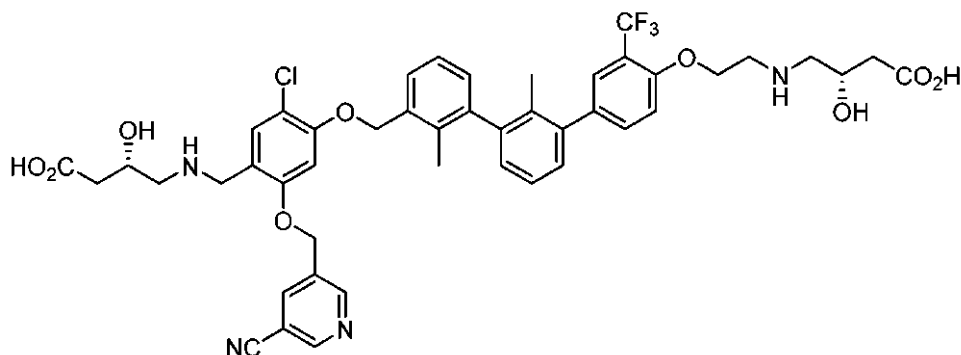
50

3 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.92 (d, J = 5.9 Hz, 3H), 1.65 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.54 (d, J = 7.2 Hz, 3H); LRMS : 808.3。

【0823】

実施例94：(S)-4-((4-((4'-((2-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)エトキシ)-2,2'-ジメチル-3''-(トリフルオロメチル)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化320】



【0824】

6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド)の代わりに5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-3''-(トリフルオロメチル)-4'-((2-オキソエトキシ)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを用い、(1R,2R)-2-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸の代わりに(S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸を用いる一般的な還元的アミノ化手順Dを用いて、(S)-4-((4-((4'-((2-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)エトキシ)-2,2'-ジメチル-3''-(トリフルオロメチル)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.95 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.61 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 - 7.44 (m, 3H), 7.41 - 7.06 (m, 6H), 5.37 (s, 2H), 5.33 (d, J = 14.4 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.37 - 4.27 (m, 1H), 4.26 - 4.17 (m, 3H), 3.60 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.44 - 3.37 (m, 1H), 3.29 - 3.14 (m, 2H), 3.05 - 2.89 (m, 1H), 2.56 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 3H); LRMS : 891.2。

【0825】

実施例95：(4-((4'-((2-((S)-1-カルボキシエチル)アミノ)エトキシ)-2,2'-ジメチル-3''-(トリフルオロメチル)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)-L-アラニン

10

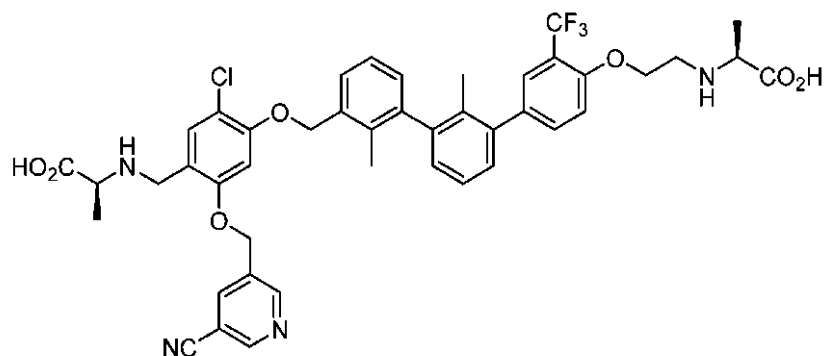
20

30

40

50

【化 3 2 1】



10

【 0 8 2 6】

6, 6' - (((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 -クロロ - 2 -メトキシニコチナルデヒド) の代わりに 5 - ((4 -クロロ - 5 - ((2, 2' -ジメチル - 3' - (トリフルオロメチル) - 4' - (2 -オキソエトキシ) - [1, 1' : 3', 1' -テルフェニル] - 3 -イル) メトキシ) - 2 -ホルミルフェノキシ) メチル) ニコチノニトリルを用い、(1R, 2R) - 2 -アミノシクロペンタン - 1 -カルボン酸の代わりに L -アラニンを用いる一般的な還元的アミノ化手順 D を用いて、(4 - ((4' - (2 - ((S) - 1 -カルボキシエチル) アミノ) エトキシ) - 2, 2' -ジメチル - 3' - (トリフルオロメチル) - [1, 1' : 3', 1' -テルフェニル] - 3 -イル) メトキシ) - 5 -クロロ - 2 - ((5 -シアノピリジン - 3 -イル) メトキシ) ベンジル) - L -アラニンを合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.97 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.51 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.42 - 7.06 (m, 6H), 5.37 (s, 2H), 5.33 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 4.49 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.38 - 4.16 (m, 3H), 4.01 (q, J = 7.4 Hz, 1H), 3.62 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.65 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 1.55 (d, J = 6.2 Hz, 3H); LRMS : 831.3。

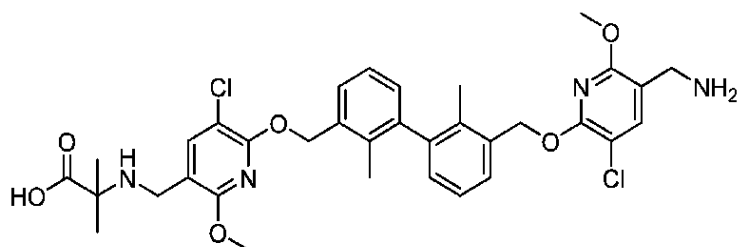
20

30

【 0 8 2 7】

実施例 96 : 2 - (((6 - ((3' - ((5 - (アミノメチル) - 3 -クロロ - 6 -メトキシピリジン - 2 -イル) オキシ) メチル) - 2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3 -イル) メトキシ) - 5 -クロロ - 2 -メトキシピリジン - 3 -イル) メチル) アミノ) - 2 -メチルプロパン酸

【化 3 2 2】



40

【 0 8 2 8】

トリフルオロメタンスルホン酸トリメチルシリル (0.037 mL, 0.21 mmol) を、室温の N, N -ジメチルホルムアミド (1.0 mL) 中の、2 -アミノ - 2 -メチルプロパン酸 (18.6 mg, 0.181 mmol) および N, N -ジイソプロピルエチルアミン (0.052 mL, 0.30 mmol) の攪拌混合物にシリンジを介して加えた

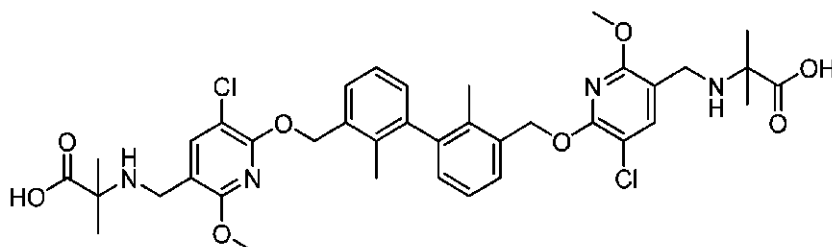
50

。50分後、6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド)(7.0mg, 0.012mmol)を加え、得られた混合物を30秒間にわたって加熱還流し、室温に冷却した。10分後、酢酸(0.15mL)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(6.81mg, 0.108mmol)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(23.0mg, 0.108mmol)を連続的に加えた。90分後、トリフルオロ酢酸(0.2mL)を加えた。得られた混合物を逆相分取HPLC(アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸/水)によって精製することにより、2-((6-((3'-((5-(アミノメチル)-3-クロロ-6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-2-メチルプロパン酸を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.84 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.28 - 7.22 (m, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.21 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.05 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 2.09 (s, 3H), 1.65 (s, 6H); LRMS : 755.3。

【0829】

実施例97: 2, 2'-((6-((3'-((5-(アミノメチル)-3-クロロ-6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-2-メチルプロパン酸(または2, 2'-((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(2-メチルプロパン酸))

【化323】



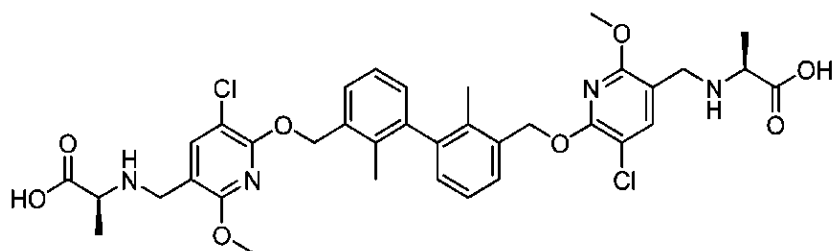
【0830】

2, 2'-((6-((3'-((5-(2-amino-2-methylpropanoate)-3-chloro-6-methoxypyridin-2-yl)oxy)methyl)-2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(2-メチルプロパン酸)を、メチルD-アラニネート塩酸塩の代わりにメチル2-アミノ-2-メチルプロパノエート塩酸塩を用いて実施例89に記載されたように合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.82 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.10 (s, 4H), 4.04 (s, 6H), 2.08 (s, 6H), 1.60 (s, 12H); LRMS : 755.2。

【0831】

実施例98: (2S, 2'S)-2, 2'-((6-((3'-((5-(2-amino-2-methylpropanoate)-3-chloro-6-methoxypyridin-2-yl)oxy)methyl)-2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ジプロピオン酸(または(2S, 2'S)-2, 2'-((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビ

ス（メチレン））ビス（アザンジイル））ジプロピオン酸）
【化 3 2 4】



10

【0 8 3 2】

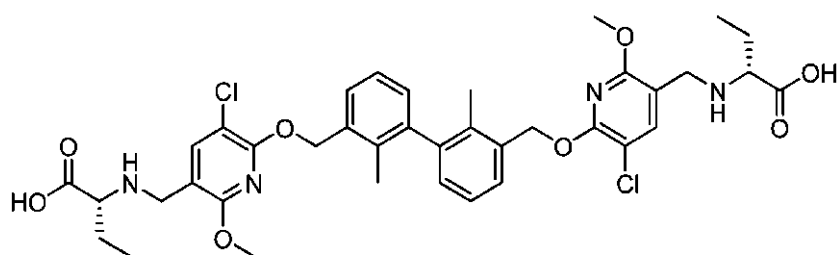
（2 S，2' S）- 2，2' - （（（（（2，2' - ジメチル - [1，1' - ビフェニル] - 3，3' - ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6，3 - ジイル））ビス（メチレン））ビス（アザンジイル））ジプロピオン酸を、メチル D - アラニネート塩酸塩の代わりにメチル L - アラニネート塩酸塩を用いて実施例 8 9 に示されたように合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.80 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.15 (s, 4H), 4.04 (s, 6H), 3.86 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.55 (d, J = 7.2 Hz, 6H); L R M S : 7 2 7 . 0。

20

【0 8 3 3】

実施例 9 9 : （2 R，2' R）- 2，2' - （（（（（2，2' - ジメチル - [1，1' - ビフェニル] - 3，3' - ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6，3 - ジイル））ビス（メチレン））ビス（アザンジイル））二酪酸（または（2 R，2' R）- 2，2' - （（（6，6' - （（2，2' - ジメチル - [1，1' - ビフェニル] - 3，3' - ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6，3 - ジイル））ビス（メチレン））ビス（アザンジイル））二酪酸）

【化 3 2 5】



30

【0 8 3 4】

（2 R，2' R）- 2，2' - （（（（（2，2' - ジメチル - [1，1' - ビフェニル] - 3，3' - ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6，3 - ジイル））ビス（メチレン））ビス（アザンジイル））二酪酸を、（1 R，2 R）- 2 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボン酸の代わりに（R）- 2 - アミノブタン酸を用いる一般的な還元的アミノ化手順 D を用いて合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.79 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.14 (d, J = 1.5 Hz, 4H), 4.04 (s, 6H), 3.72 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 2.06 - 1.83 (m, 4H), 1.03 (t, J = 7.5 Hz, 6H); L R M S : 7 5 5 . 2。

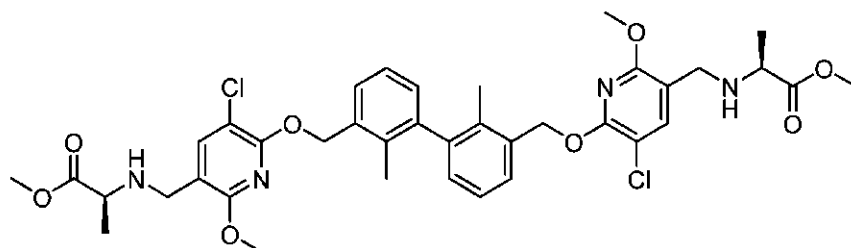
40

【0 8 3 5】

実施例 1 0 0 : ジメチル 2，2' - （（（（（2，2' - ジメチル - [1，1' - ビ

50

フェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) (2S, 2'S) -ジプロピオネート (または (2S, 2'S) -ジメチル 2, 2' - (((6, 6' - (((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ジプロピオネート) 【化326】

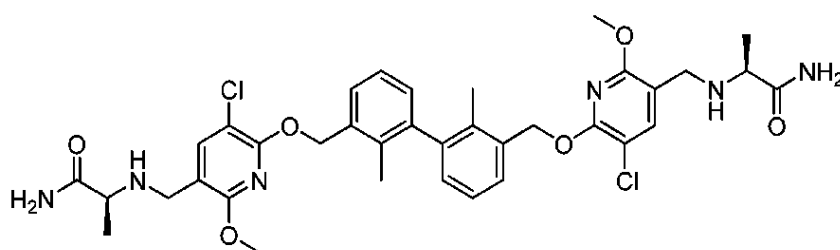


【0836】

ジメチル 2, 2' - (((((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) (2S, 2'S) -ジプロピオネートを、メチル D-アラニネート塩酸塩の代わりにメチル L-アラニネート塩酸塩を用いる一般的な還元的アミノ化手順 C を用いて合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.77 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.12 - 3.97 (m, 6H), 4.08 (s, 4H), 4.04 (s, 6H), 3.80 (s, 6H), 2.09 (s, 6H), 1.53 (d, J = 7.1 Hz, 6H); LRMS: 755.2。

【0837】

実施例 101: (2S, 2'S) -2, 2' - (((((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ジプロパンアミド 【化327】



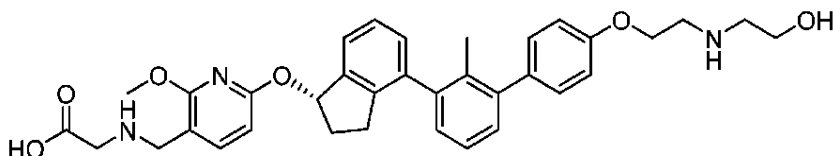
【0838】

(2S, 2'S) -2, 2' - (((((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ジプロパンアミドを、(1R, 2R) -2-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸の代わりに (S) -2-アミノプロパンアミド塩酸塩 (1.5 当量) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.7 当量) を用いる一般的な還元的アミノ化手順 D を用いて合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.76 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.04 (s, 10H), 3.83 - 3.73 (m, 2H), 2.08 (s, 6H), 1.50 (d, J = 7.0 Hz, 6H); LRMS: 725.3。

【0839】

実施例102：(S) - ((6 - ((4 - (4' - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エトキシ) - 2 - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) グリシン

【化328】



10

【0840】

テトラフルオロホウ酸リチウム (38.4 mg, 0.410 mmol) を、室温のアセトニトリル (1.5 mL) および水 (0.1 mL) 中の tert - ブチル (S) - ((6 - ((4 - (4' - (2, 2 - ジエトキシエトキシ) - 2 - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) グリシネート (28 mg, 0.041 mmol) の攪拌溶液に加え、得られた混合物を 60℃ に加熱した。65 分後、その反応混合物を 79℃ に加熱した。75 分後、その反応混合物を室温に冷却した。ジメチルスルホキシド (0.5 mL)、エタノールアミン (0.025 mL, 0.41 mmol)、N, N - ジイソプロピルエチルアミン (0.071 mL, 0.41 mmol) および酢酸 (0.15 mL) を連続的に加えた。15 分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (212 mg, 0.41 mmol) を加えた。30 分後、トリフルオロ酢酸 (0.1 mL) を加えた。得られた混合物を逆相分取 HPLC (アセトニトリル中 0.1% のトリフルオロ酢酸 / 水) によって精製することにより、tert - ブチル (S) - ((6 - ((4 - (4' - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エトキシ) - 2 - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) グリシネートを得て、それを直ちにジメチルスルホキシド (1.5 mL) に溶解した。得られた混合物を室温で攪拌し、水酸化ナトリウム水溶液 (1 M, 0.5 mL) を加えた。30 分後、トリフルオロ酢酸 (0.1 mL) を加えた。得られた混合物を逆相分取 HPLC (アセトニトリル中 0.1% のトリフルオロ酢酸 / 水) によって精製することにより、(S) - ((6 - ((4 - (4' - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エトキシ) - 2 - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) グリシンを得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.67 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.49 - 7.21 (m, 5H), 7.21 - 7.01 (m, 5H), 6.59 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.35 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.91 - 3.79 (m, 2H), 3.87 (s, 2H), 3.53 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.26 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.00 - 2.53 (m, 3H), 2.65 (s, 3H), 2.21 - 2.07 (m, 1H); LRMS : 620.2 ([M + Na]⁺)。

20

30

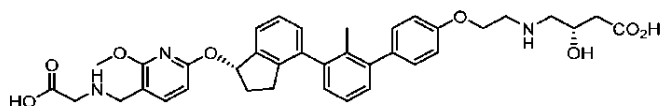
40

【0841】

実施例103：(S) - 4 - ((2 - ((3' - ((S) - 1 - ((5 - ((カルボキシメチル) アミノ) メチル) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) - 2' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) オキシ) エチル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸

50

【化 3 2 9】



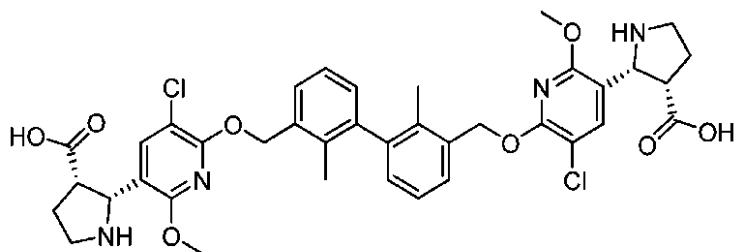
【0 8 4 2】

(S) - 4 - ((2 - ((3' - ((S) - 1 - ((5 - (((カルボキシメチル) アミノ) メチル) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 4 - イル) - 2' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) オキシ) エチル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸を、エタノールアミンの代わりに (S) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸を用いて実施例 102 と同様の様式で合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.68 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.41 (t, J = 9.7 Hz, 1H), 7.36 - 6.96 (m, 9H), 6.59 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.39 - 4.31 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.57 - 3.51 (m, 2H), 3.39 - 3.29 (m, 1H), 3.20 - 3.02 (m, 1H), 3.02 - 2.42 (m, 8H), 2.25 - 2.06 (m, 1H); LRMS: 656.2。

【0 8 4 3】

実施例 104: (2R, 2'R, 3S, 3'S) - 2, 2' - (((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (ピロリジン - 3 - カルボン酸) (または (2R, 2'R, 3S, 3'S) - 2, 2' - (6, 6' - ((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (ピロリジン - 3 - カルボン酸))

【化 3 3 0】



【0 8 4 4】

実施例 105: (2R, 3S) - 2 - (6 - ((3' - ((5 - ((2R, 3S) - 3 - ((アリルオキシ) カルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 3 - クロロ - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) ピロリジン - 3 - カルボン酸

10

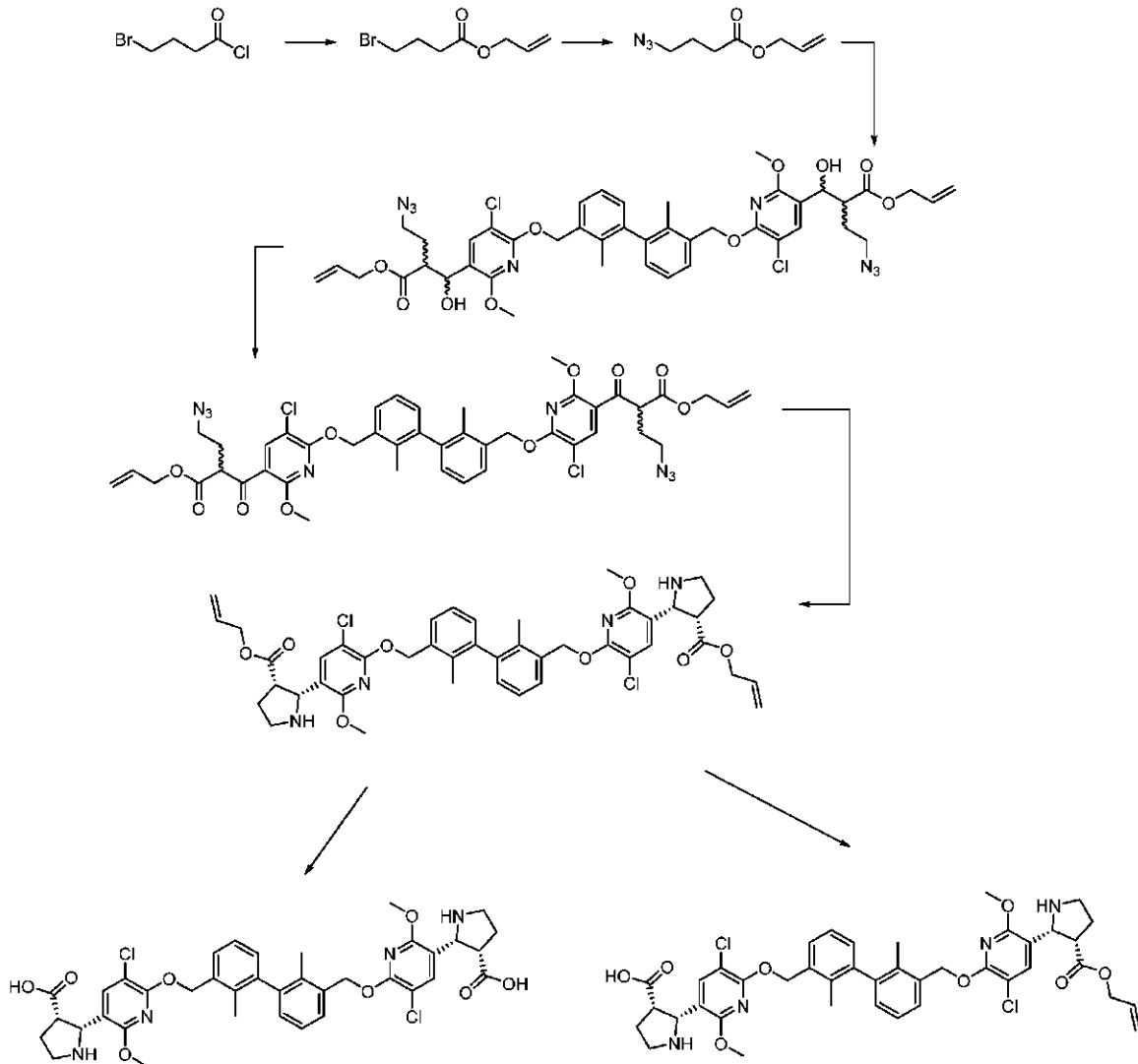
20

30

40

50

【化 3 3 1】



【0 8 4 5】

工程 1：4-ブロモブタノイルクロリド（2.00 mL, 17.3 mmol）を、0℃のテトラヒドロフラン（35 mL）中の、アリルアルコール（2.94 mL, 43.2 mmol）および 2,6-ルチジン（3.02 mL, 25.9 mmol）の攪拌混合物にシリンジを介して加え、得られた混合物を室温に加温した。90 分後、ジエチルエーテル（250 mL）を加え、有機層を塩化水素水溶液（2×150 mL）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（100 mL）および水（100 mL）で連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することにより、アリル 4-ブロモブタノエートを得て、それをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【0 8 4 6】

工程 2：ジメチルスルホキシド（30 mL）中の、アリル 4-ブロモブタノエート（3.58 g, 17.3 mmol）およびアジ化ナトリウム（1.69 g, 25.9 mmol）の攪拌混合物を 65℃に加熱した。20 時間後、その反応混合物を室温に冷却し、ジエチルエーテル（600 mL）を加えた。有機層を水で洗浄し（2×500 mL）、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中 0～5%の酢酸エチル）によって精製することにより、アリル 4-アジドブタノエートを得た。

【0 8 4 7】

工程 3：アリル 4-アジドブタノエート（0.086 mL, 0.516 mmol）を、

−78℃のテトラヒドロフラン（3.0 mL）中のリチウムジイソプロピルアミド（テトラヒドロフラン／ヘプタン／エチルベンゼン中2.0 M, 0.318 mL, 0.64 mmol）の溶液にシリンジを介して2分間にわたって滴下により添加した。40分後、テトラヒドロフラン（3.0 mL）中の6,6'-（（（2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド）（100 mg, 0.172 mmol）の溶液。40分後、酢酸（0.5 mL）とテトラヒドロフラン（1.0 mL）との混合物を加え、得られた混合物を室温に加温した。酢酸エチル（60 mL）を加え、有機層を、飽和塩化アンモニウム水溶液（40 mL）、および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液とブラインとの1:1混合物（1:1 v:v, 30 mL）で連続的に洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0~50%の酢酸エチル）によって精製することにより、ジアリル2,2'-（（（（2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5-クロロ-2-メトキシピリジン-6,3'-ジイル））ビス（ヒドロキシメチレン））ビス（4-アジドブタノエート）を得た。

【0848】

工程4：デス・マーチン・ペルヨージナン（219 mg, 0.516 mmol）を、室温のジクロロメタン（2.0 mL）中のジアリル2,2'-（（（（2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5-クロロ-2-メトキシピリジン-6,3'-ジイル））ビス（ヒドロキシメチレン））ビス（4-アジドブタノエート）（158 mg, 0.172 mmol）の攪拌溶液に加えた。150分後、チオ硫酸ナトリウム水溶液（1 M, 1 mL）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（10 mL）および酢酸エチル（60 mL）を連続的に加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し（2×30 mL）、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0~50%の酢酸エチル）によって精製することにより、ジアリル2,2'-（6,6'-（（（2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5-クロロ-2-メトキシニコチノイル））ビス（4-アジドブタノエート）を得た。

【0849】

工程5：トリフェニルホスフィン（99.2 mg, 0.378 mmol）を、室温のテトラヒドロフラン（2.0 mL）および水（0.015 mL）中のジアリル2,2'-（6,6'-（（（2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5-クロロ-2-メトキシニコチノイル））ビス（4-アジドブタノエート）（158 mg, 0.172 mmol）の攪拌溶液に加え、得られた混合物を65℃に加熱した。50分後、その反応混合物を5分間にわたって0℃に冷却した。アセトニトリル（6.0 mL）および酢酸（0.4 mL）を連続的に加えた。5分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（365 mg, 1.72 mmol）を加え、得られた混合物を、14時間にわたって室温にゆっくり加温した。酢酸エチル（80 mL）を加え、有機層を、水と飽和炭酸ナトリウム水溶液との混合物（5:1 v:v, 60 mL）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 mL）およびブライン（50 mL）で連続的に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0~100%の酢酸エチル、次いで、ジクロロメタン中0~10%のメタノール）によって精製することにより、ジアリル2,2'-（（（（2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5-クロロ-2-メトキシピリジン-6,3'-ジイル））（2R,2'R,3S,3'S）-ビス（ピロリジン-3-カルボキシレート）を立体異性体の混合物として得た（その混合物において、すべてのピロリジン環上のビシナル置換基の相対立体化学は*cis*であった）。

【0850】

工程 6：テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（20 mg, 0.017 mmol）を、0℃のアセトニトリル（5.0 mL）中の、ジ-アリル 2, 2'-（（（2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル）（2R, 2'R, 3S, 3'S）-ビス（ピロリジン-3-カルボキシレート）（すべてのピロリジン環上のビシナル置換基の相対立体化学が *cis* である立体異性体の混合物, 143 mg, 0.0172 mmol）、トリフェニルホスフィン（9.0 mg, 0.034 mmol）およびピロリジン（0.287 mL, 3.44 mmol）の攪拌混合物に加えた。24 分後、その反応混合物を室温に加温した。136 分後、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（60 mg, 0.051 mmol）を加えた。45 分後、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（60 mg, 0.051 mmol）を加えた。12 時間後、その反応混合物を減圧下で濃縮した。N, N-ジメチルホルムアミド（1.0 mL）、水（0.2 mL）およびトリフルオロ酢酸（0.2 mL）を連続的に加え、得られた混合物を逆相分取 HPLC（アセトニトリル中 0.1% のトリフルオロ酢酸／水）によって精製することにより、（2R, 2'R, 3S, 3'S）-2, 2'-（（（（2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル））ビス（ピロリジン-3-カルボン酸）を立体異性体の混合物として（その混合物において、すべてのピロリジン環上のビシナル置換基の相対立体化学は *cis* であった）（¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄）δ 7.77 (s, H), 7.46 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.57 (s, 4H), 4.93 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 4.03 (s, 6H), 3.68 (dt, J = 11.6, 7.8 Hz, 2H), 3.63 - 3.55 (m, 2H), 3.55 - 3.43 (m, 2H), 2.46 (q, J = 7.8 Hz, 4H), 2.08 (s, 6H); LRMS: 751.2)、および（2R, 3S）-2-（6-（（3'-（（（5-（（2R, 3S）-3-（（アリルオキシ）カルボニル）ピロリジン-2-イル）-3-クロロ-6-メトキシピリジン-2-イル）オキシ）メチル）-2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル]-3-イル）メトキシ）-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル）ピロリジン-3-カルボン酸を立体異性体の混合物として（その混合物において、すべてのピロリジン環上のビシナル置換基の相対立体化学は *cis* であった）得た。（¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄）δ 7.76 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 7.72 - 6.89 (m, 6H), 6.26 - 6.15 (m, 1H), 5.68 - 5.53 (m, 6H), 4.93 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 4.05 - 3.97 (m, 7H), 3.80 - 3.38 (m, 6H), 2.54 - 2.40 (m, 2H), 2.09 (s, 6H); LRMS: 791.2)。

【0851】

実施例 106：（3S, 3'S）-4, 4'-（（（（2', 2''-ジメチル- [1, 1':3', 1'':3'', 1''':3'''-クアテルフェニル]-4, 4'''-ジイル）ビス（オキシ））ビス（エタン-2, 1-ジイル））ビス（アザンジイル））ビス（3-ヒドロキシブタン酸）

10

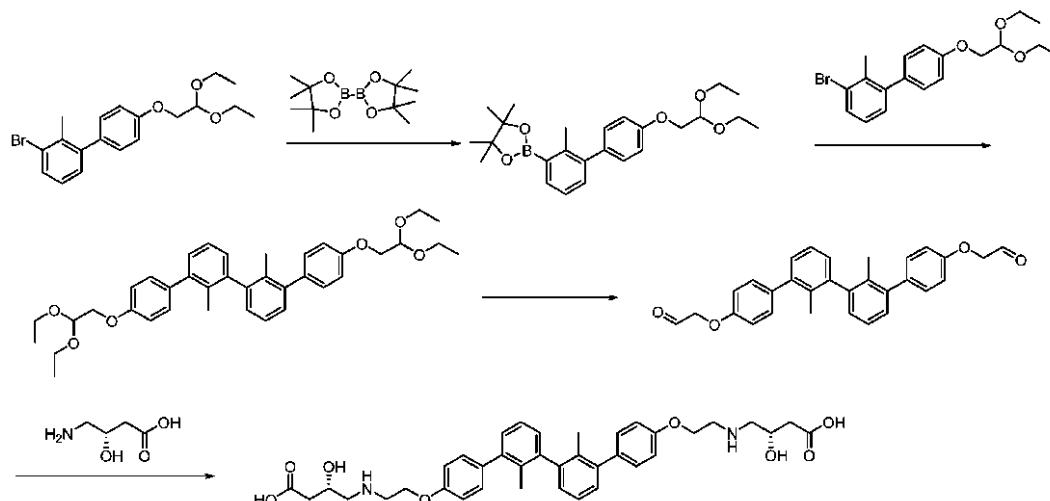
20

30

40

50

【化 3 3 2】



10

【0 8 5 2】

3-ブロモ-4'--(2,2-ジエトキシエトキシ)-2-メチル-1,1'-ビフェニル (50 mg, 0.132 mmol) を DMF (1 mL) に溶解し、ビス(ピナコラト)ジボロン (54 mg, 0.211 mmol)、Pd(dppf)Cl₂-DCM (9.6 mg, 0.013 mmol) および酢酸カリウム (38.8 mg, 0.395 mmol) で処理した。その混合物にアルゴン进行パージし、次いで、85℃で1.5時間加熱した。室温に冷却した後、その混合物をEtOAcおよび水で希釈した。有機層を濃縮し、残渣を、ヘキサン/EtOAcを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、2-(4'--(2,2-ジエトキシエトキシ)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを得た。

20

【0 8 5 3】

3-ブロモ-4'--(2,2-ジエトキシエトキシ)-2-メチル-1,1'-ビフェニル (30 mg, 0.079 mmol) および2-(4'--(2,2-ジエトキシエトキシ)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (33 mg, 0.079 mmol) を1,4-ジオキサンおよびH₂O (1.8 mL, 5:1) に懸濁し、炭酸カリウム (55 mg, 0.395 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (18 mg, 0.015 mmol) を加えた。その混合物にアルゴン进行パージし、次いで、85℃で加熱した。1時間後、その混合物を室温に冷却した。その混合物にEtOAcおよび水を加えた。有機層を減圧下で濃縮し、残渣を、ヘキサン/EtOAcを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、4,4',','-ビス(2,2-ジエトキシエトキシ)-2',2','-ジメチル-1,1':3',1',':3',',1',','-クアテルフェニルを得た。

30

【0 8 5 4】

4,4',','-ビス(2,2-ジエトキシエトキシ)-2',2','-ジメチル-1,1':3',1',':3',',1',','-クアテルフェニル (21 mg, 0.035 mmol) を、1,4-ジオキサン (1.8 mL) に溶解した。その混合物に37%塩酸 (0.2 mL) を滴下により添加した。室温で1時間攪拌した後、その反応を、飽和NaHCO₃水溶液を加えることによってクエンチした。その混合物をEtOAcで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させることにより、2,2'-((2',2','-ジメチル-[1,1':3',1',':3',',1',','-クアテルフェニル]-4,4',','-ジイル)ビス(オキシ))ジアセトアルデヒドを粗製物として得た。

40

【0 8 5 5】

50

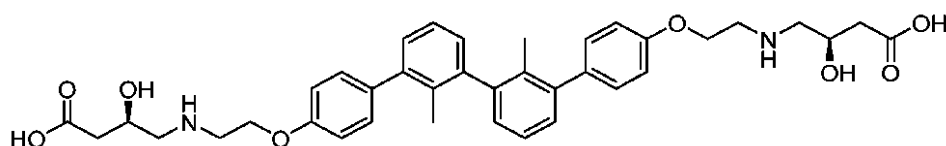
(3S, 3'S) - 4, 4' - ((((2', 2'' - ジメチル - [1, 1' : 3', 1'' : 3'', 1''' - クアテルフェニル] - 4, 4''' - ジイル) ビス (オキシ)) ビス (エタン - 2, 1 - ジイル)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸) を、還元的アミノ化手順 G を用いて、2, 2' - ((2', 2'' - ジメチル - [1, 1' : 3', 1'' : 3'', 1''' - クアテルフェニル] - 4, 4''' - ジイル) ビス (オキシ)) ジアセトアルデヒドおよび (S) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸からビス - TFA 塩として合成した。MS (m/z) 657.402 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.39 - 7.22 (m, 6H), 7.17 (dd, J = 7.3, 1.4 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 5.60 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.29 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 4.20 (s, 2H), 3.39 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.45 - 2.23 (m, 4H), 1.90 (s, 6H).

10

【0856】

実施例 107 : (3R, 3'R) - 4, 4' - ((((2', 2'' - ジメチル - [1, 1' : 3', 1'' : 3'', 1''' - クアテルフェニル] - 4, 4''' - ジイル) ビス (オキシ)) ビス (エタン - 2, 1 - ジイル)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸)

【化 333】



20

【0857】

(3R, 3'R) - 4, 4' - ((((2', 2'' - ジメチル - [1, 1' : 3', 1'' : 3'', 1''' - クアテルフェニル] - 4, 4''' - ジイル) ビス (オキシ)) ビス (エタン - 2, 1 - ジイル)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸) を、還元的アミノ化手順 G を用いて、2, 2' - ((2', 2'' - ジメチル - [1, 1' : 3', 1'' : 3'', 1''' - クアテルフェニル] - 4, 4''' - ジイル) ビス (オキシ)) ジアセトアルデヒドおよび (R) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸からビス - TFA 塩として合成した。MS (m/z) 657.329 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.38 - 7.23 (m, 6H), 7.17 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 5.60 (s, 2H), 4.29 (s, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.16 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.45 - 2.24 (m, 4H), 1.90 (s, 6H).

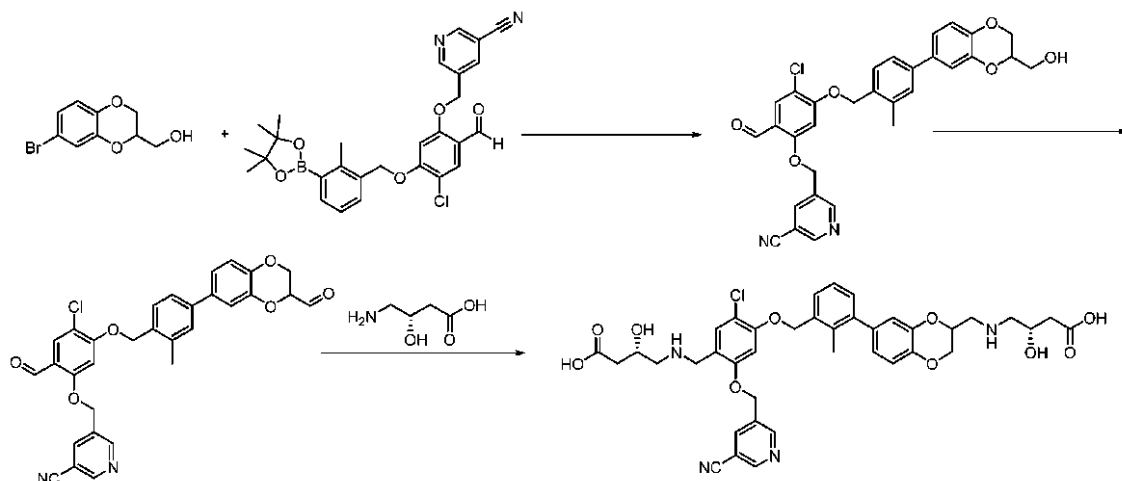
30

【0858】

実施例 108 : (3S) - 4 - ((4 - ((3 - (3 - (((S) - 3 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) メチル) - 2, 3 - ジヒドロベンゾ [b] [1, 4] ジオキシ - 6 - イル) - 2 - メチルベンジル) オキシ) - 5 - クロロ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸

40

【化 3 3 4】



10

【0859】

(7-ブromo-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-2-イル) メタノール (Ref. European Journal of Medicinal Chemistry 120 (2016) 227e243 を用いて合成した) (100 mg, 0.408 mmol) および 2-(4'-(2,2-ジエトキシエトキシ)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン (275 mg, 0.53 mmol) を 1,4-ジオキサン および H₂O (4.8 mL, 5:1) に懸濁し、炭酸カリウム (282 mg, 2.04 mmol) および テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (94 mg, 0.082 mmol) を加えた。その混合物に アルゴン をパージし、次いで、85℃で加熱した。1.5 時間後、その混合物を室温に冷却した。その混合物に EtOAc および 水を加えた。有機層を濃縮し、残渣を、ヘキサン/EtOAc を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、5-(4-クロロ-2-ホルミル-5-(4-(3-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

20

30

【0860】

5-(4-クロロ-2-ホルミル-5-(4-(3-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (140 mg, 251 mmol) をジクロロメタン (5 mL) に溶解し、デス・マーチン・ペルヨージナン (213 mg, 503 mmol) を加えた。その混合物を室温で 40 分間、攪拌したまま放置し、次いで、セライトの短ベッドで濾過した。濾過したものを EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した後、チオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を減圧下で蒸発させることにより、5-(4-クロロ-2-ホルミル-5-(4-(3-ホルミル-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを粗製物として得た。

40

【0861】

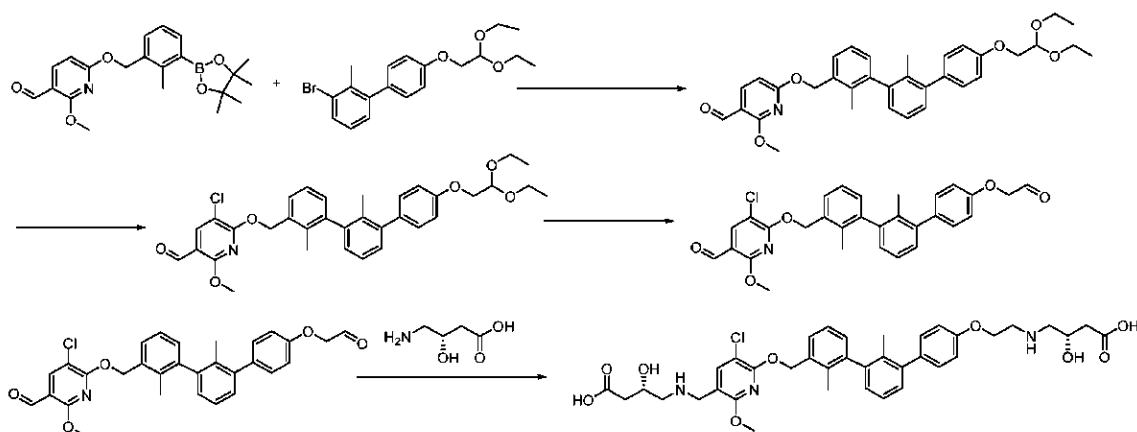
(3S)-4-(4-(3-(3-(3-(3-(S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-5-クロロ-2-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を、還元的アミノ化手順 G を用いて、5-(4-クロロ-2-ホルミル-5-(4-(3-ホルミル-2,3-ジヒドロベンゾ [b] [1,4] ジオキシン-6-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (粗製物を使用した) および (S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸からビス-TFA 塩として合成した。MS (m/z

50

) 7.61, 0.68 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (dd, J = 6.0, 2.1 Hz, 2H), 8.81 (s, 2H), 8.56 (s, 2H), 8.45 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 6.98 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.90 - 6.69 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.68 - 4.38 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 4.13 - 4.02 (m, 6H), 3.12 - 2.72 (m, 6H), 2.45 - 2.31 (m, 4H), 2.23 (s, 3H).

実施例109: (S)-4-((6-((4'-((2-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)エトキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化335】



【0862】

3-プロモ-4'-((2,2-ジエトキシエトキシ)-2-メチル-1,1'-ビフェニル (70 mg, 0.185 mmol) および 2-メトキシ-6-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)ニコチンアルデヒド (99 mg, 0.258 mmol) を 1,4-ジオキサン および H₂O (2.4 mL, 5:1) に懸濁し、炭酸カリウム (138 mg, 0.923 mmol) および テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (43 mg, 0.037 mmol) を加えた。その混合物にアルゴンをパージし、次いで、85℃で加熱した。1時間後、その混合物を室温に冷却した。その混合物に EtOAc および 水を加えた。有機層を濃縮し、残渣を、ヘキサン/EtOAc を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、6-((4'-((2,2-ジエトキシエトキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-メトキシニコチンアルデヒドを得た。

【0863】

6-((4'-((2,2-ジエトキシエトキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-メトキシニコチンアルデヒド (41 mg, 0.074 mmol) を DMF/クロロホルム (2 mL, 1:1) に溶解し、palau'chlor (29 mg, 0.139 mmol) を一度に加えた。1,4-ジオキサン中 4N の HCl (0.031 mL, 0.124 mmol) を滴下により添加した。室温で 30 分間攪拌した後に、完全な変換が観察された。次いで、その混合物を EtOAc で希釈し、飽和 NaHCO₃ 水溶液で洗浄した。有機層を減圧下で蒸発させた。残渣を、ヘキサン/EtOAc を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、5-クロロ-6-((4'-((2,2-ジエトキシエトキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-メトキシニコチンアルデヒドを得た。

【0864】

5-クロロ-6-((4'-((2,2-ジエトキシエトキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-メトキシニコチンアルデヒド(35mg, 0.059mmol)を1,4-ジオキサン(2mL)に溶解した。その混合物に37%塩酸(0.2mL)を滴下により添加した。室温で2時間攪拌した後、飽和NaHCO₃水溶液を加えることによって、その反応をクエンチした。その混合物をEtOAcで抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させることにより、5-クロロ-6-((2,2'-ジメチル-4'-((2-オキソエトキシ)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-メトキシニコチンアルデヒドを粗製物として得た。

10

【0865】

(S)-4-(((6-((4'-((2-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)エトキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を、還元的アミノ化手順Gを用いて、5-クロロ-6-((2,2'-ジメチル-4'-((2-オキソエトキシ)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-メトキシニコチンアルデヒド(粗)および(S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸からビス-TFA塩として合成した。MS(m/z) 722.115 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.81 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.38 - 6.97 (m, 9H), 5.59 (s, 2H), 4.43 - 4.21 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.58 - 3.47 (m, 2H), 3.35 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 2H), 3.00 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 1H), 2.56 (dd, J = 16.1, 6.3 Hz, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.87 (s, 3H)。

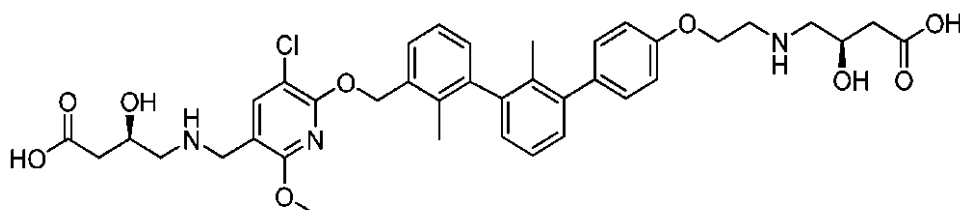
20

【0866】

実施例110: (R)-4-(((6-((4'-((2-((R)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)エトキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化336】

30



【0867】

(R)-4-(((6-((4'-((2-((R)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)エトキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を、還元的アミノ化手順Gを用いて、5-クロロ-6-((2,2'-ジメチル-4'-((2-オキソエトキシ)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-メトキシニコチンアルデヒド(粗)および(R)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸からビス-TFA塩として合成した。MS(m/z) 722.066 [M+H]⁺。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.81 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.36 - 6.96 (m, 9H), 5.59 (s, 2H), 4.44 - 4.22 (m, 4H), 4.16 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.35 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 3.26 - 3.05 (m, 2H), 3.00 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 1H), 2.56

40

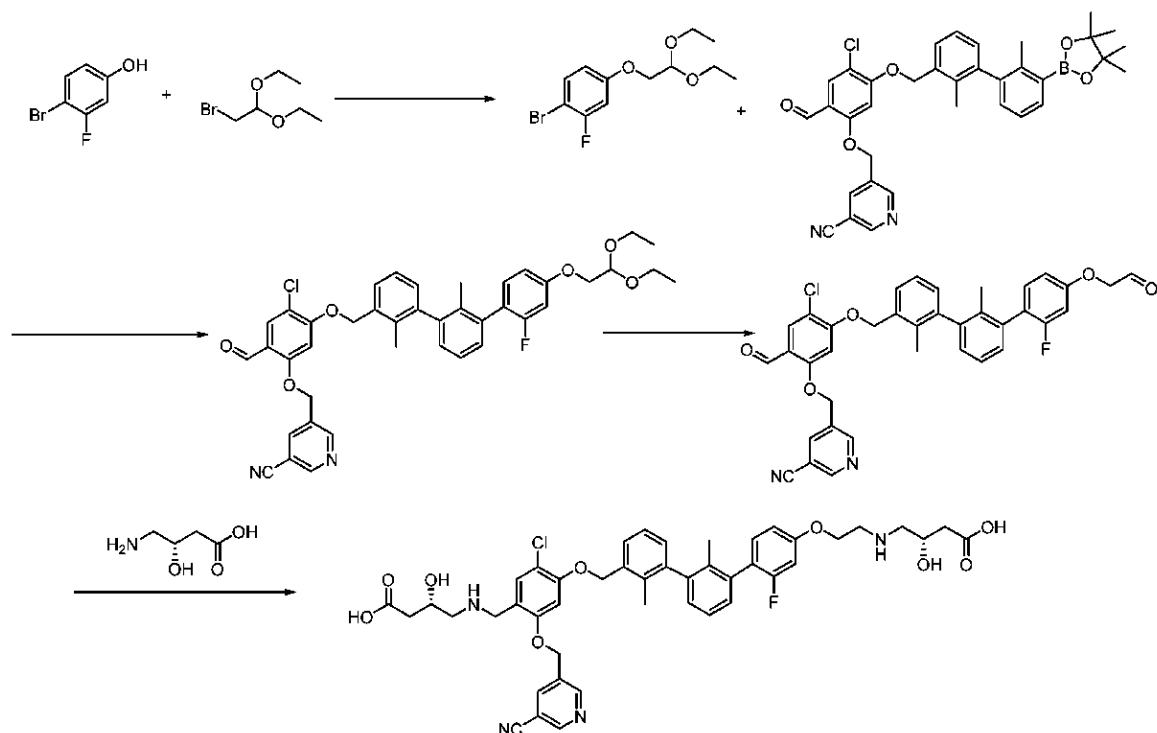
50

(dd, $J = 16.2, 6.3 \text{ Hz}$, 4H), 2.15 (s, 3H), 1.87 (s, 3H).

【0868】

実施例111: (S)-4-(4-(4'-(2-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)エトキシ)-2',2'-フルオロ-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸 (または (S)-4-(4-(4'-(2-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)エトキシ)-2',2'-フルオロ-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸)

【化337】



【0869】

4-ブromo-3-フルオロフェノール (200 mg, 1.05 mmol) を DMF (2 mL) に溶解し、2-ブromo-1,1'-ジエトキシエタン (495 mg, 2.5 mmol) を加えた後、炭酸セシウム (1.70 g, 5.25 mmol) を加えた。その混合物を 85℃ に加熱した。3 時間後に、完全かつきれいな変換が観察され、その混合物に EtOAc および水を加え、有機層を減圧下で蒸発させた。残渣を、ヘキサン/EtOAc を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、1-ブromo-4-(2,2'-ジエトキシエトキシ)-2-フルオロベンゼンを得た。

【0870】

1-ブromo-4-(2,2'-ジエトキシエトキシ)-2-フルオロベンゼン (38 mg, 0.128 mmol) および 5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-3'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (25 mg, 0.041 mmol) を 1,4-ジオキサン および H₂O (1.44 mL, 5:1) に懸濁し、炭酸カリウム (22.7 mg, 0.164 mmol) および テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (9 mg, 0.008 mmol) を加えた。その混合物にアルゴン进行パージし、次いで、85℃ で加熱した。1 時間後、その混合物を室温に冷却した。その混合物に EtOAc および水を加えた。有機層を濃縮し

、残渣を、ヘキサン／EtOAcを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、5-((4-クロロ-5-((4'-((2,2-ジエトキシエトキシ)-2'-フルオロ-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

【0871】

5-((4-クロロ-5-((4'-((2,2-ジエトキシエトキシ)-2'-フルオロ-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (18 mg, 0.025 mmol) を 1,4-ジオキサン (1 mL) に溶解した。その混合物に 37% 塩酸 (0.1 mL) を滴下により添加した。室温で 18 時間攪拌した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加えることによって、その反応をクエンチした。その混合物を EtOAc で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させることにより、5-((4-クロロ-5-((2'-フルオロ-2,2'-ジメチル-4'-((2-オキソエトキシ)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを粗製物として得た。

【0872】

(S)-4-((4-((4'-((2-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)エトキシ)-2'-フルオロ-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を、還元的アミノ化手順 G を用いて、5-((4-クロロ-5-((2'-フルオロ-2,2'-ジメチル-4'-((2-オキソエトキシ)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (粗) および (S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸からビス-TFA 塩として合成した。MS (m/z) 841.044 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.94 (dd, J = 12.0, 2.1 Hz, 2H), 8.37 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.02 (m, 7H), 6.99 - 6.80 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.36 (t, J = 5.0 Hz, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 3.26 - 3.07 (m, 2H), 2.97 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.56 - 2.46 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.81 (d, J = 1.2 Hz, 3H).

【0873】

実施例 112: (S)-4-((4-((3'-((5-((2-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)エトキシ)ピリジン-2-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

10

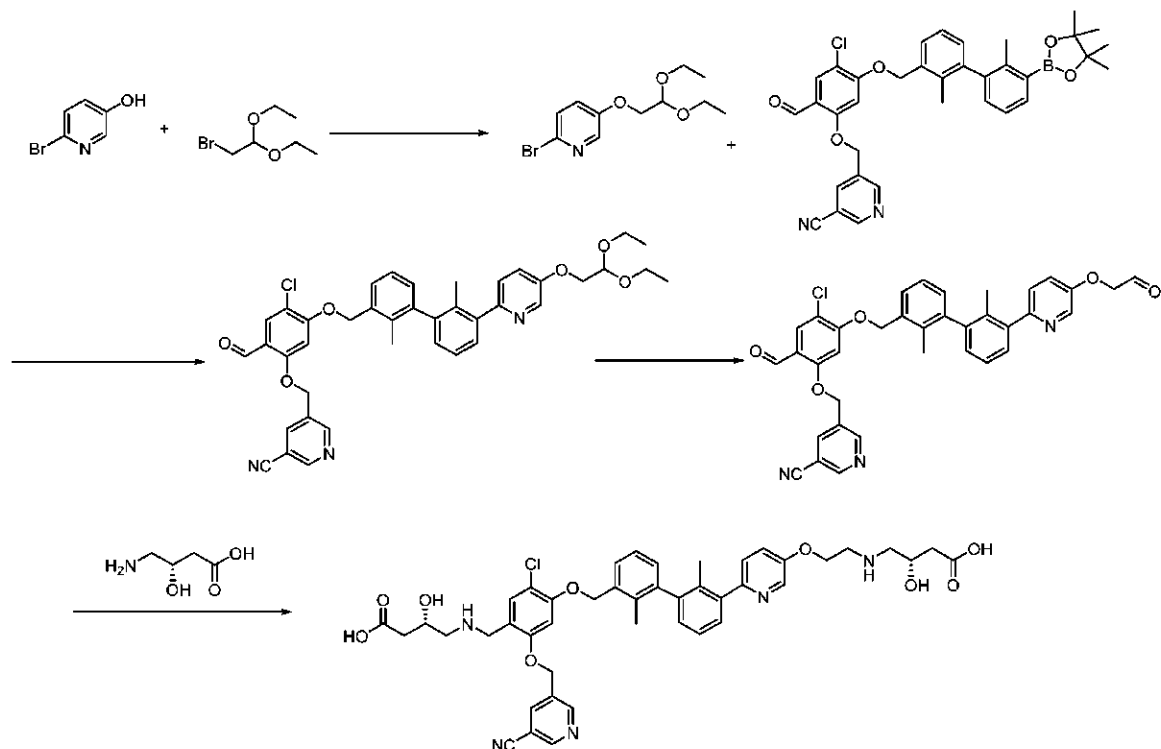
20

30

40

50

【化 3 3 8】



10

20

【0 8 7 4】

6-ブロモピリジン-3-オール (200 mg, 1.15 mmol) を DMF (2 mL) に溶解し、2-ブロモ-1,1-ジエトキシエタン (566 mg, 2.87 mmol) を加えた後、炭酸セシウム (1.87 g, 5.75 mmol) を加えた。その混合物を 85℃ に加熱した。1 時間後に、完全かつきれいな変換が観察された。その混合物に EtOAc および水を加え、有機層を減圧下で蒸発させた。残渣を、ヘキサン/EtOAc を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、2-ブロモ-5-(2,2-ジエトキシエトキシ)ピリジンを得た。

30

【0 8 7 5】

2-ブロモ-5-(2,2-ジエトキシエトキシ)ピリジン (43 mg, 0.148 mmol) および 5-(4-クロロ-5-(2,2'-ジメチル-3'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシメチルニコチノニトリル (30 mg, 0.049 mmol) を 1,4-ジオキサソランおよび H₂O (1.44 mL, 5:1) に懸濁し、炭酸カリウム (27 mg, 0.197 mmol) および テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (11 mg, 0.01 mmol) を加えた。その混合物にアルゴンをパージし、次いで、85℃ で加熱した。1 時間後、その混合物を室温に冷却した。その混合物に EtOAc および水を加えた。有機層を濃縮し、残渣を、ヘキサン/EtOAc を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、5-(4-クロロ-5-(3'-(5-(2,2-ジエトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシメチルニコチノニトリルを得た。

40

【0 8 7 6】

5-(4-クロロ-5-(3'-(5-(2,2-ジエトキシエトキシ)ピリジン-2-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシメチルニコチノニトリル (15.9 mg, 0.023 mmol) を 1,4-ジオキサソラン (1 mL) に溶解した。その混合物に 37% 塩酸 (0.1 mL) を滴下により添加した。室温で 18 時間攪拌した後、飽和 NaHCO₃ 水溶液を加え

50

ることによって、その反応をクエンチした。その混合物を E t O A c で抽出した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で蒸発させることにより、5 - ((4 - クロロ - 5 - ((2 , 2 ' - ジメチル - 3 ' - (5 - (2 - オキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 2 - ホルミルフェノキシ) メチル) ニコチノニトリルを粗製物として得た。

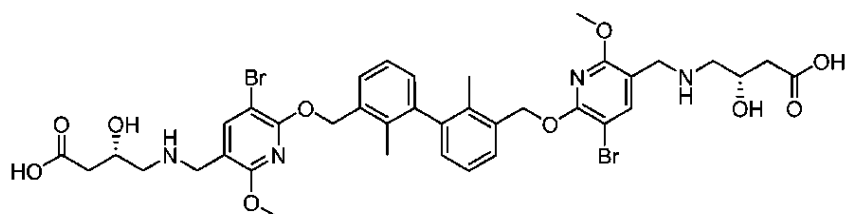
【 0 8 7 7 】

(S) - 4 - ((4 - ((3 ' - (5 - (2 - (((S) - 3 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) エトキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2 , 2 ' - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 5 - クロロ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸を、還元的アミノ化手順 G を用いて、5 - ((4 - クロロ - 5 - ((2 , 2 ' - ジメチル - 3 ' - (5 - (2 - オキシエトキシ) ピリジン - 2 - イル) - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 2 - ホルミルフェノキシ) メチル) ニコチノニトリル (粗) および (S) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸からビス - T F A 塩として合成した。MS (m / z) 8 2 4 . 1 2 9 [M + H] ⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.94 (dd , J = 13.2, 2.0 Hz, 2H), 8.48 - 8.26 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.42 - 7.31 (m, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 7.0, 2.0 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.48 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.35 (dp, J = 9.4, 3.2 Hz, 1H), 4.27 - 4.12 (m, 3H), 3.59 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.37 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 3.25 - 3.08 (m, 2H), 2.97 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.59 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (dd, J = 6.3, 1.1 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.91 (s, 3H).

【 0 8 7 8 】

実施例 1 1 3 : (3 S , 3 ' S) - 4 , 4 ' - (((((2 , 2 ' - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 , 3 ' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 6 , 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸) (または (3 S , 3 ' S) - 4 , 4 ' - (((6 , 6 ' - ((2 , 2 ' - ジメチル - [1 , 1 ' - ビフェニル] - 3 , 3 ' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 6 , 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸))

【 化 3 3 9 】



【 0 8 7 9 】

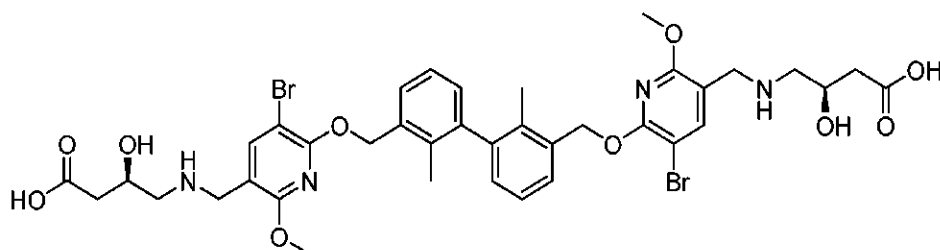
表題化合物を、還元的アミノ化手順 G に従って中間体 2 5 から調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*) δ 7.95 (s, 2H), 7.49 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.38 - 4.23 (m, 2H), 4.16 (s, 4H), 4.07 (s, 6H), 3.21 (dd, J = 12.8, 3.1 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.11 (s, 6H). MS (m / z) 8 7 6 . 8 9 0 (M + H) ⁺。

【 0 8 8 0 】

実施例 1 1 4 : (3 R , 3 ' R) - 4 , 4 ' - (((((2 , 2 ' - ジメチル - [1

， 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸) (または (3R, 3' R) - 4, 4' - ((6, 6' - ((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸))

【化 3 4 0】



10

【0 8 8 1】

表題化合物を、(3S) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸の代わりに (3R) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸を用いて還元的アミノ化手順Gに従って中間体25から調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.94 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.28 (dtd, J = 9.4, 6.3, 3.0 Hz, 2H), 4.15 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 3.20 (dd, J = 12.8, 3.1 Hz, 2H), 3.00 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 2H), 2.54 (d J = 6.3 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H). MS (m/z) 876.849 (M+H)⁺.

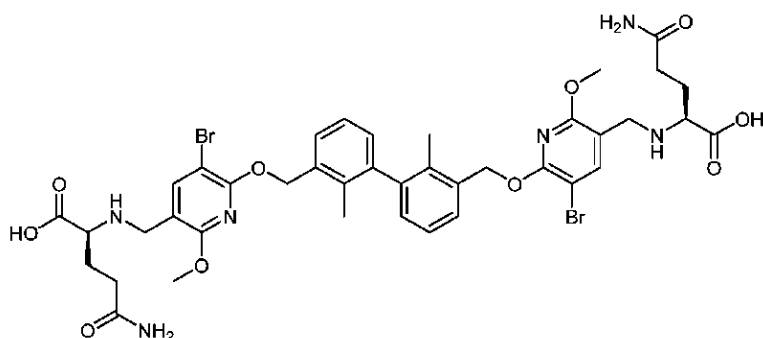
20

【0 8 8 2】

実施例115: (2S, 2' S) - 2, 2' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (5 - アミノ - 5 - オキソペンタン酸) (または (2S, 2' S) - 2, 2' - (((6, 6' - ((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (5 - アミノ - 5 - オキソペンタン酸))

30

【化 3 4 1】



40

【0 8 8 3】

表題化合物を、(3S) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸の代わりに L - グルタミンを用いて還元的アミノ化手順Gに従って中間体25から調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.92 (s, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.23 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.16 (d,

50

$J = 1.5 \text{ Hz}$, 4H), 4.05 (s, 6H), 3.93 - 3.87 (m, 2H), 2.63 - 2.50 (m, 4H), 2.31 - 2.04 (m, 10H). MS (m/z) 930.8887 ($M+H$) +

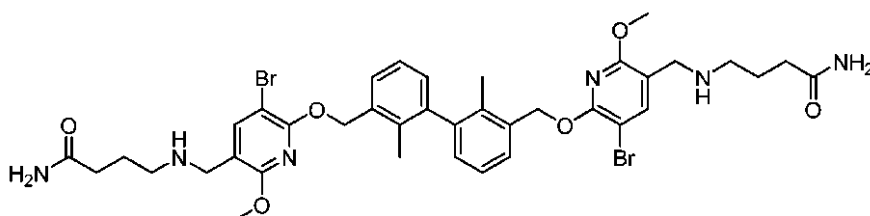
。

【0884】

実施例116：4, 4'-(((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ジブタンアミド (または4, 4'-(((((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ジブタンアミド)

10

【化342】



20

【0885】

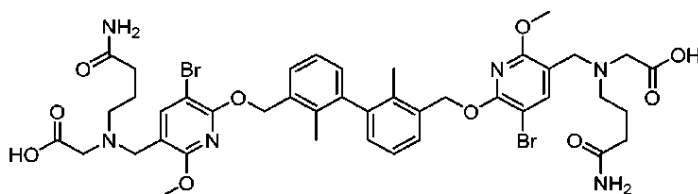
表題化合物を、(3S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりに4-アミノブタン酸塩酸塩を用いて還元的アミノ化手順Gに従って中間体25から調製した。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.93 (s, 2H), 7.47 (d, $J = 7.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.24 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.10 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 3.08 (t, $J = 7.1 \text{ Hz}$, 4H), 2.41 (t, $J = 6.7 \text{ Hz}$, 4H), 2.09 (s, 6H), 2.00 - 1.88 (m, 4H). MS (m/z) 842.933 ($M+H$) +.

【0886】

実施例117：2, 2'-(((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス((4-アミノ-4-オキソブチル)アザンジイル))二酢酸 (または2, 2'-(((((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス((4-アミノ-4-オキソブチル)アザンジイル))二酢酸)

30

【化343】



40

【0887】

塩化メチレン (1.5 mL) 中の中間体25 (50 mg, 0.075 mmol) に、4-アミノブタン酸塩酸塩 (62 mg, 0.45 mmol) および水酸化カリウム (25 mg, 0.45 mmol) を含むエタノールの3 mLの溶液を加えた。その反応物を室温で1時間攪拌した後、 $\text{Na(OAc)}_3\text{BH}$ (156 mg, 0.75 mmol) および AcOH (45 mg, 0.75 mmol) を加えた。濁った反応物を1分間超音波処理し、室

50

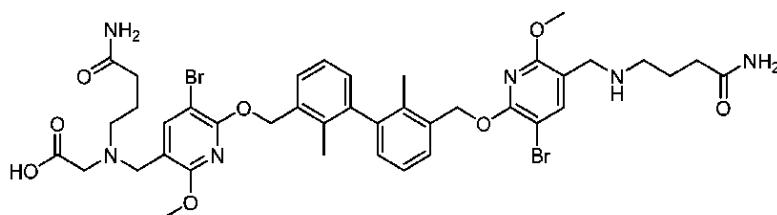
温で2時間攪拌した。グリオキサル酸一水和物（137mg，1.5mmol）を加え、その反応物をさらに0.5時間攪拌した後、さらなるNa(OAc)₃BH（156mg，0.75mmol）を加えた。1時間後、溶液が透明になるまで1M HClを加えることによって、その反応をクエンチした。その溶液を真空中で濃縮し、MeCN/H₂O/DMFの混合物（1：1：1）で希釈し、逆相HPLC（アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸／水）によって精製することにより、9mgの表題化合物を凍結乾燥においてビス-TFA塩として得た。¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）δ 8.03（s，2H），7.55 - 7.33（m，2H），7.25（t，J = 7.6 Hz，2H），7.16 - 7.00（m，2H），5.58（s，4H），4.39（s，4H），4.05（s，6H），3.98（s，4H），2.46（t，J = 6.4 Hz，4H），2.10（s，6H），2.05（q，J = 6.6 Hz，4H）。MS（m/z）958.931（M+H）⁺。

10

【0888】

実施例118：N-（4-アミノ-4-オキソブチル）-N-（（6-（（3'-（（5-（（4-アミノ-4-オキソブチル）アミノ）メチル）-3-ブromo-6-メトキシピリジン-2-イル）オキシ）メチル）-2，2'-ジメチル-[1，1'-ビフェニル]-3-イル）メトキシ）-5-ブromo-2-メトキシピリジン-3-イル）メチル）グリシン

【化344】



20

【0889】

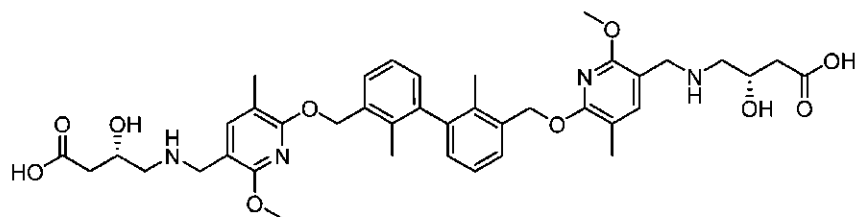
6mgの表題化合物を、実施例117からの副生成物として単離した。¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）δ 8.03（s，1H），7.93（s，1H），7.55 - 7.40（m，2H），7.32 - 7.15（m，2H），7.15 - 7.00（m，2H），5.58（s，4H），4.38（s，2H），4.10（s，2H），4.05（d，J = 2.4 Hz，6H），3.95（d，J = 3.8 Hz，2H），3.08（t，J = 7.2 Hz，2H），2.50 - 2.34（m，4H），2.16 - 2.06（m，6H），2.08 - 1.98（m，2H），2.01 - 1.86（m，2H）。MS（m/z）900.996（M+H）⁺。

30

【0890】

実施例119：（3S，3'S）-4，4'-（（（（（2，2'-ジメチル-[1，1'-ビフェニル]-3，3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（2-メトキシ-5-メチルピリジン-6，3-ジイル））ビス（メチレン））ビス（アザンジイル））ビス（3-ヒドロキシブタン酸）

【化345】



40

【0891】

中間体25（25mg，0.037mmol）、炭酸カリウム（20.6mg，0.15mmol）、トリメチルボロキシン（18.7mg，0.15mmol）および[1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（6mg

50

、0.007 mmol)を、2ドラムバイアルにおいて、ジオキサン(1 mL)および水(0.1 mL)に懸濁した。その懸濁液に、窒素ガスを5分間散布し、密封し、1時間、90℃に加熱した。その反応物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを直接、次の工程において還元的アミノ化手順Gに従って使用することにより、6 mgの表題化合物をビス-TFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.51 (s, 2H), 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.53 (s, 4H), 4.28 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 4.14 (s, 4H), 4.01 (s, 6H), 3.18 (dd, J = 12.8, 3.1 Hz, 2H), 2.97 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.16 (s, 6H), 2.08 (s, 6H). MS (m/z) 747.073 (M+H)⁺.

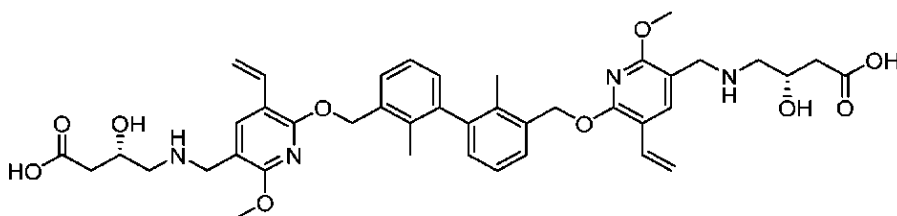
10

【0892】

実施例120: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(2-メトキシ-5-ビニルピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または(3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(2-メトキシ-5-ビニルピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

20

【化346】



【0893】

トリメチルボロキシンの代わりにビニルトリフルオロホウ酸カリウムを用いて実施例119と同様に、かつ還元的アミノ化手順Gに従って、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.89 (s, 2H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.83 (dd, J = 17.8, 11.3 Hz, 2H), 5.76 (dd, J = 17.8, 1.3 Hz, 2H), 5.57 (s, 4H), 5.31 - 5.14 (m, 2H), 4.35 - 4.23 (m, 2H), 4.18 (s, 4H), 4.05 (s, 4H), 3.20 (dd, J = 12.8, 3.1 Hz, 2H), 2.99 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.07 (s, 6H). MS (m/z) 771.103 (M+H)⁺.

30

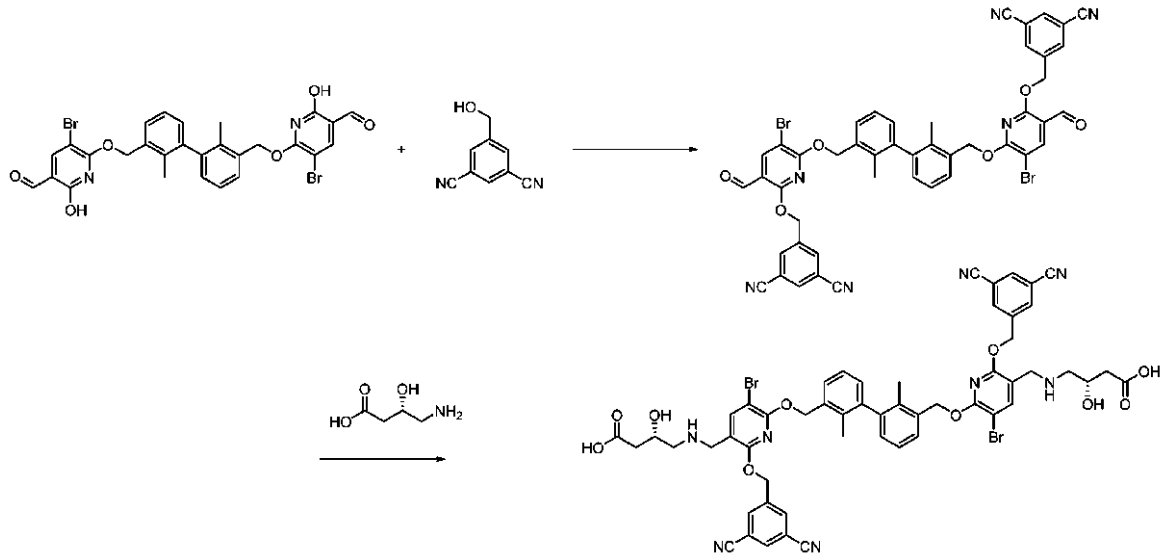
【0894】

実施例121: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブromo-2-((3, 5-ジシアノベンジル) オキシ)ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または(3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブromo-2-((3, 5-ジシアノベンジル) オキシ)ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

40

50

【化 3 4 7】



10

【0 8 9 5】

中間体 2 4 (2 4 mg, 0.037 mmol)、5-(ヒドロキシメチル) イソフタロニトリル (17.7 mg, 0.11 mmol) およびトリフェニルホスフィン (29.4 mg, 0.11 mmol) を 2 ドラムバイアルに投入した。その内容物をテトラヒドロフラン (1 mL) に溶解し、THF (0.3 mL) 中のアゾジカルボン酸ジイソプロピル (22.7 mg, 0.11 mmol) を滴下により添加している間、撹拌した。室温で 2 時間撹拌した後、その反応物を真空中で濃縮し、粗生成物を直接、次の工程において還元的アミノ化手順 G に従って使用することにより、11 mg の表題化合物をビス-TFA 塩として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.19 - 8.15 (m, 4H), 8.16 - 8.12 (m, 2H), 8.04 (s, 2H), 7.38 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 5.58 (t, J = 2.7 Hz, 4H), 5.51 - 5.37 (m, 4H), 4.36 - 4.21 (m, 6H), 3.26 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.04 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.55 (dd, J = 6.2, 0.8 Hz, 4H), 2.02 (s, 6H). MS (m/z) 1128.910 (M+H)⁺。

20

30

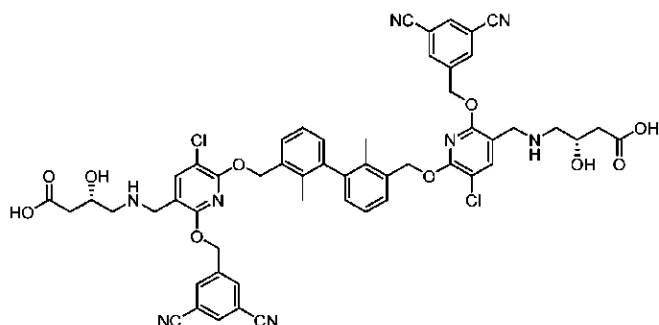
【0 8 9 6】

実施例 122: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-((3, 5-ジシアノベンジル) オキシ) ピリジン-6, 3-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-((3, 5-ジシアノベンジル) オキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

40

50

【化 3 4 8】



10

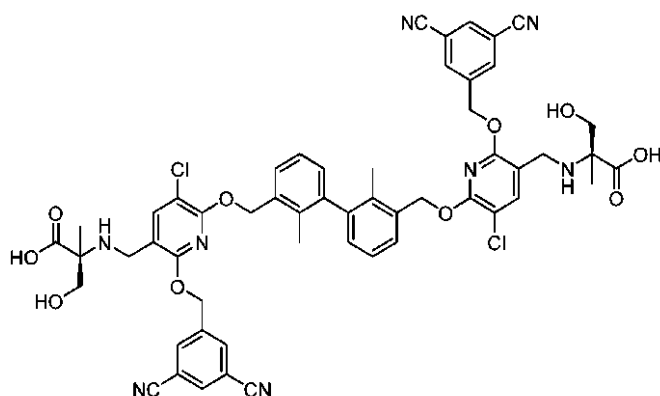
【0 8 9 7】

表題化合物を、中間体 2 4 の代わりに中間体 3 2 を使用して実施例 1 2 1 と同様に合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.17 (d, J = 1.5 Hz, 4H), 8.15 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.45 - 7.32 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 - 7.02 (m, 2H), 5.58 (s, 4H), 5.51 - 5.41 (m, 4H), 4.33 - 4.19 (m, 6H), 3.26 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.04 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.55 (dd, J = 6.3, 1.0 Hz, 4H), 2.02 (s, 6H). MS (m/z) 1038.8985 (M+H)⁺.

【0 8 9 8】

実施例 1 2 3: (2S, 2'S) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2 - (3, 5-ジシアノベンジル) オキシ) ピリジン-6, 3-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸) (または (2S, 2'S) - 2, 2' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2 - (3, 5-ジシアノベンジル) オキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸))

【化 3 4 9】



30

【0 8 9 9】

中間体 2 4 の代わりに中間体 3 2 を使用して、かつ (3S) - 4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりに (S) - 2-メチルセリンを用いる還元的アミノ化手順 G に従って、実施例 1 2 1 と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.20 (d, J = 1.5 Hz, 4H), 8.14 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 7.93 (s, 2H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.62 - 5.53 (m, 4H), 5.53 - 5.43 (m, 4H), 4.29 (s, 4H), 4.06 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.84 (d, J = 12.2 Hz

40

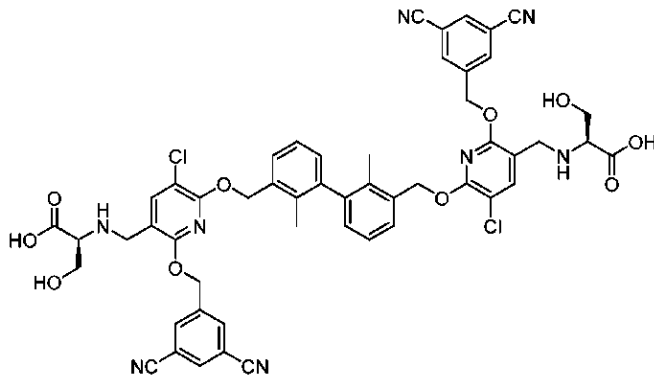
50

, 2H), 2.02 (s, 6H), 1.58 (s, 6H).MS (m/z) 1039.058 (M+H)
)+。

【0900】

実施例124: (2S, 2'S) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-((3, 5-ジシアノベンジル) オキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシプロパン酸)

【化350】



10

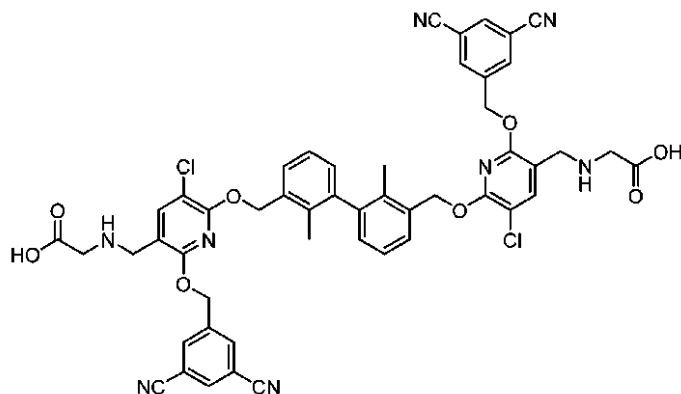
【0901】

中間体24の代わりに中間体32を使用して、かつ(3S) - 4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりに(L) - セリンを用いる還元的アミノ化手順Gに従って、実施例121と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.18 (s, 4H), 8.14 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.91 (s, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.65 - 5.51 (m, 4H), 5.47 (d, J = 3.1 Hz, 4H), 4.33 (q, J = 13.5 Hz, 4H), 4.09 - 3.93 (m, 6H), 2.02 (s, 6H).MS (m/z) 1010.992 (M+H) +。

【0902】

実施例125: 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-((3, 5-ジシアノベンジル) オキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) 二酢酸(または2, 2' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-((3, 5-ジシアノベンジル) オキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) 二酢酸)

【化351】



40

【0903】

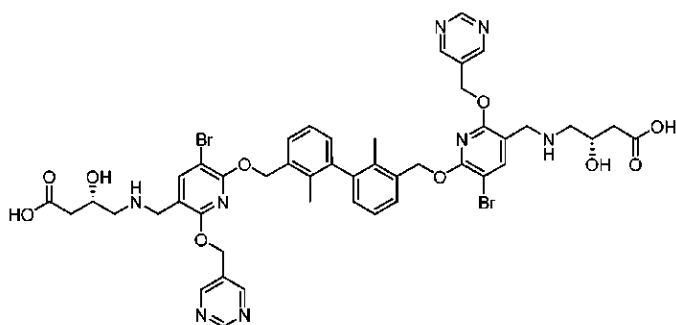
50

中間体 24 の代わりに中間体 32 を使用して、かつ (3S) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸の代わりにグリシンを用いる還元的アミノ化手順 G に従って、実施例 121 と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.18 (d, J = 1.5 Hz, 4H), 8.14 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 7.89 (s, 2H), 7.45 - 7.29 (m, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 5.65 - 5.53 (m, 4H), 5.53 - 5.42 (m, 4H), 4.28 (s, 4H), 3.92 (s, 4H), 2.02 (s, 6H). MS (m/z) 950.991 (M+H)⁺.

【0904】

実施例 126: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - (ピリミジン - 5 - イルメトキシ) ピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - (ピリミジン - 5 - イルメトキシ) ピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸))

【化 352】



【0905】

5 - (ヒドロキシメチル) イソフタロニトリルの代わりにピリミジン - 5 - イルメタノールを使用して、かつ還元的アミノ化手順 G に従って、実施例 121 と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.13 (s, 2H), 8.94 (s, 4H), 8.03 (s, 2H), 7.43 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.55 (m, 8H), 4.36 - 4.18 (m, 6H), 3.23 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.06 (s, 6H). MS (m/z) 517.059 (M+2H)²⁺.

【0906】

実施例 127: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - (2 - (ピリミジン - 5 - イル) エトキシ) ピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - (2 - (ピリミジン - 5 - イル) エトキシ) ピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸))

10

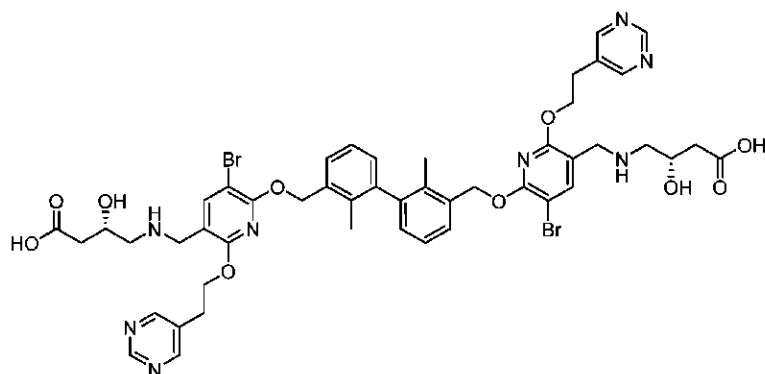
20

30

40

50

【化 3 5 3】



10

【0 9 0 7】

5-(ヒドロキシメチル)イソフタロニトリルの代わりに2-(ピリミジン-5-イル)エタン-1-オールを使用して、かつ還元的アミノ化手順Gに従って、実施例121と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.03 (s, 2H), 8.77 (s, 4H), 7.96 (s, 2H), 7.44 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.54 (s, 4H), 4.71 (t, J = 6.4 Hz, 4H), 4.24 (dtd, J = 9.4, 6.3, 3.0 Hz, 2H), 4.18 - 4.04 (m, 6H), 3.25 - 3.13 (m, 6H), 2.97 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.06 (s, 6H). MS (m/z) 1060.991 (M+H)⁺.

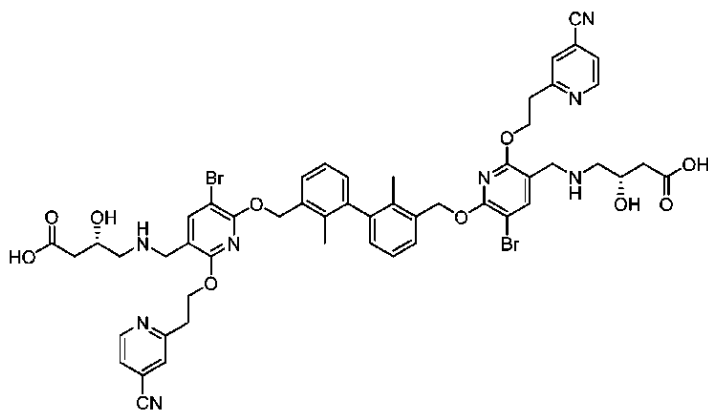
20

【0 9 0 8】

実施例128: (3S, 3'S)-4, 4'-(((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-(2-(4-シアノピリジン-2-イル)エトキシ)ピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S)-4, 4'-(((((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-(2-(4-シアノピリジン-2-イル)エトキシ)ピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

30

【化 3 5 4】



40

【0 9 0 9】

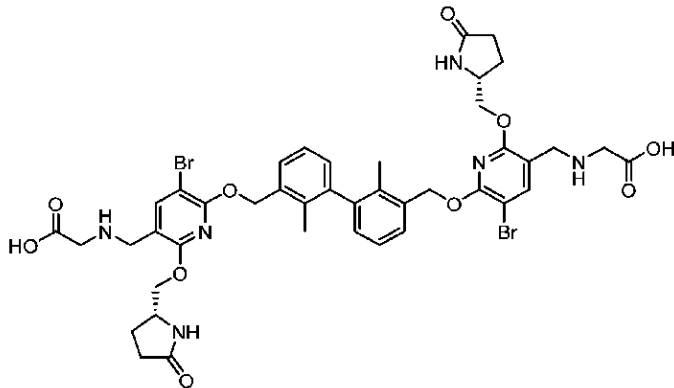
5-(ヒドロキシメチル)イソフタロニトリルの代わりに2-(2-ヒドロキシエチル)イソニコチノニトリルを使用して、かつ還元的アミノ化手順Gに従って、実施例121と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.76 - 8.68 (m, 2H), 7.94 (s, 2H), 7.76 (s, 2H), 7.59 (dd, J = 5.1, 1.5

50

Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.22 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.04 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.57 - 5.50 (m, 4H), 4.26 (dd, $J = 9.3, 6.6$ Hz, 2H), 4.09 (d, $J = 2.6$ Hz, 4H), 3.38 (t, $J = 6.3$ Hz, 5H), 3.20 (dd, $J = 12.7, 3.1$ Hz, 2H), 2.99 (dd, $J = 12.7, 9.9$ Hz, 2H), 2.54 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H), 2.06 (s, 6H). MS (m/z) 1108.987 ($M+H$)⁺.

実施例 129: 2, 2'-(((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-((R)-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))二酢酸
【化 355】

10



20

【0910】

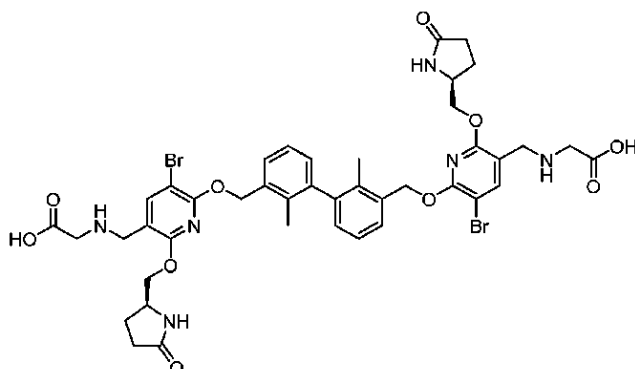
5-(ヒドロキシメチル)イソフタルニトリルの代わりに(S)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オンを使用して、かつ(3S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりにグリシンを用いる還元的アミノ化手順Gに従って、実施例 121と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.98 (d, $J = 0.7$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 5.57 (m, 4H), 4.60 - 4.43 (m, 2H), 4.35 - 4.26 (m, 2H), 4.26 - 4.10 (m, 6H), 3.93 (s, 4H), 2.55 - 2.29 (m, 6H), 2.09 (s, 6H), 2.00 - 1.89 (m, 2H). MS (m/z) 954.980 ($M+H$)⁺.

30

【0911】

実施例 130: 2, 2'-(((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-((S)-5-オキソピロリジン-2-イル)メトキシ)ピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))二酢酸
【化 356】

40



50

【0912】

5-(ヒドロキシメチル)イソフタロニトリルの代わりに(R)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オンを使用して、かつ(3S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりにグリシンを用いる還元的アミノ化手順Gに従って、実施例121と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.98 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 7.45 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.61 - 5.51 (m, 4H), 4.55 - 4.46 (m, 2H), 4.39 - 4.26 (m, 2H), 4.26 - 4.09 (m, 6H), 3.91 (s, 4H), 2.50 - 2.26 (m, 6H), 2.09 (s, 6H), 1.95 (m, 2H). MS (m/z) 955.025 (M+H)⁺.

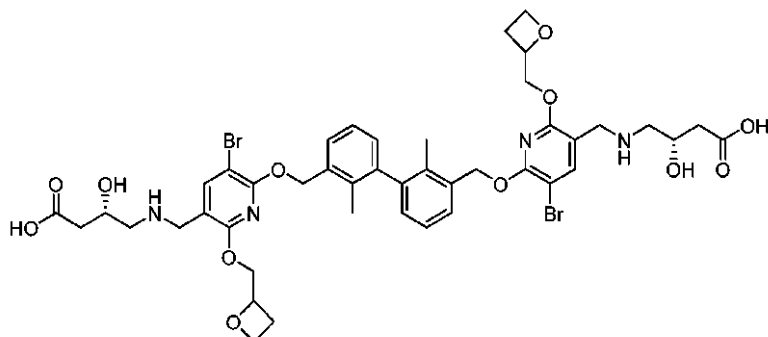
10

【0913】

実施例131: (3S, 3'S)-4, 4'-(((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-(オキセタン-2-イルメトキシ)ピリジン-6, 3'-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または(3S, 3'S)-4, 4'-(((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-(オキセタン-2-イルメトキシ)ピリジン-6, 3'-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

【化357】

20



30

【0914】

5-(ヒドロキシメチル)イソフタロニトリルの代わりにオキセタン-2-イルメタノールを使用して、かつ還元的アミノ化手順Gに従って、実施例121と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.99 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.68 - 5.49 (m, 4H), 5.33 - 5.14 (m, 2H), 4.80 - 4.72 (m, 2H), 4.69 - 4.60 (m, 4H), 4.56 (dt, J = 11.9, 3.0 Hz, 2H), 4.33 - 4.23 (m, 2H), 4.23 - 4.12 (m, 4H), 3.23 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 2H), 3.02 (dd, J = 12.7, 10.0 Hz, 2H), 2.78 (q, J = 8.5, 6.6 Hz, 2H), 2.65 (p, J = 8.3 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 2.10 (s, 6H). MS (m/z) 988.919 (M+H)⁺.

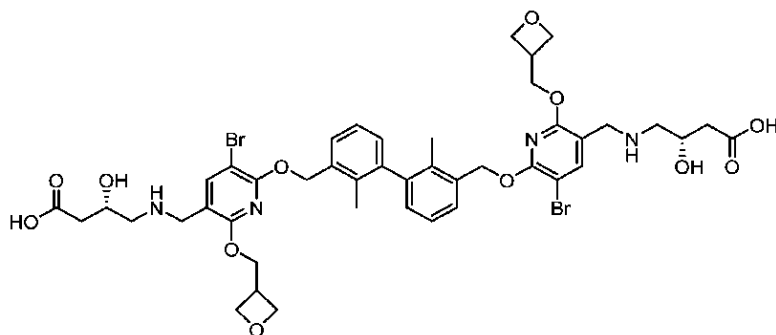
40

【0915】

実施例132: (3S, 3'S)-4, 4'-(((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-(オキセタン-3-イルメトキシ)ピリジン-6, 3'-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または(3S, 3'S)-4, 4'-(((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-(オキセタン-3-イルメトキシ)ピリジン-6, 3'-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

50

【化 3 5 8】



10

【0 9 1 6】

5-(ヒドロキシメチル)イソフタロニトリルの代わりにオキセタン-3-イルメタノールを使用して、かつ還元的アミノ化手順Gに従って、実施例121と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.98 (s, 2H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.57 (s, 4H), 4.94 - 4.87 (m, 4H), 4.72 - 4.63 (m, 4H), 4.58 (q, J = 6.4 Hz, 4H), 4.35 - 4.21 (m, 2H), 4.19 (s, 4H), 3.54 - 3.40 (m, 2H), 3.24 (dd, J = 12.6, 3.0 Hz, 2H), 3.02 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H). MS (m/z) 988.93 (M+H)⁺.

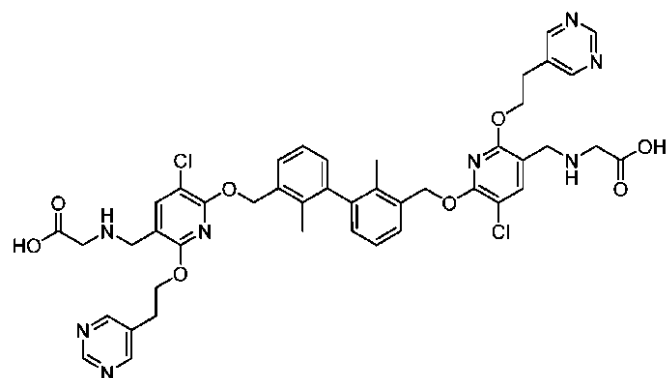
20

【0 9 1 7】

実施例133: 2, 2'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-(2-(ピリミジン-5-イル)エトキシ)ピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))二酢酸(または2, 2'-((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-(2-(ピリミジン-5-イル)エトキシ)ピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))二酢酸)

【化 3 5 9】

30



40

【0 9 1 8】

中間体24の代わりに中間体32を使用し、5-(ヒドロキシメチル)イソフタロニトリルの代わりに2-(ピリミジン-5-イル)エタン-1-オールを使用して、かつ(3S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりにグリシンを用いる還元的アミノ化手順Gに従って、実施例121と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.02 (s, 2H), 8.77 (s, 4H), 7.82 (s, 2H), 7.44 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.55 (s, 4H), 4.70 (t, J = 6.0 Hz, 4H), 4.14 (s, 4H), 3.84 (s, 4H), 3.20 (t, J = 6.3 Hz, 4H), 2.05 (s, 6H). MS (m/z)

50

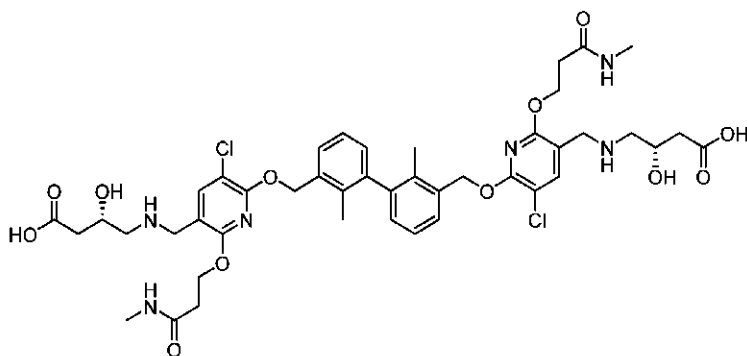
883.010 (M+H) +.

【0919】

実施例134: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-(3-(メチルアミノ)-3-オキソプロポキシ)ピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-(3-(メチルアミノ)-3-オキソプロポキシ)ピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸)))

10

【化360】



20

【0920】

中間体24の代わりに中間体32を使用し、5-(ヒドロキシメチル)イソフタロニトリルの代わりに3-ヒドロキシ-N-メチルプロパンアミドを使用して、かつ還元的アミノ化手順Gに従って、実施例121と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.81 (s, 2H), 7.46 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.57 (d, J = 1.7 Hz, 4H), 4.67 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 4.36 (dtd, J = 9.4, 6.3, 2.9 Hz, 2H), 4.14 (s, 4H), 3.20 (dd, J = 12.8, 3.0 Hz, 2H), 3.00 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.69 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 2.55 (dd, J = 6.3, 2.2 Hz, 4H), 2.08 (s, 6H). MS (m/z) 929.116 (M+H) +.

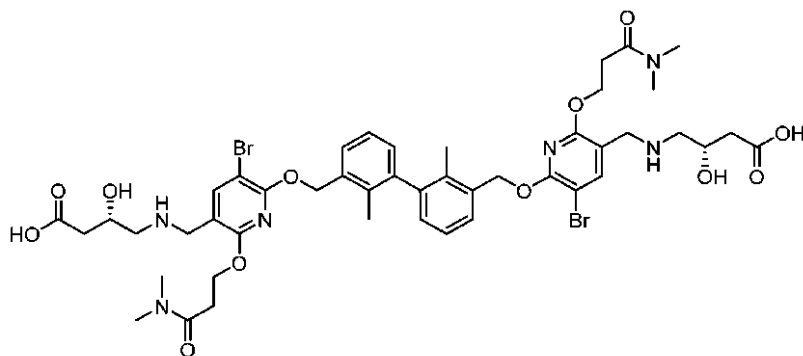
30

【0921】

実施例135: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロポキシ)ピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-(3-(ジメチルアミノ)-3-オキソプロポキシ)ピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸)))

40

【化 3 6 1】



10

【 0 9 2 2】

5-(ヒドロキシメチル)イソフタロニトリルの代わりに3-ヒドロキシ-N,N-ジメチルプロパンアミドを使用して、かつ還元的アミノ化手順Gに従って、実施例121と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.94 (s, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.62 - 5.50 (m, 4H), 4.72 - 4.62 (m, 4H), 4.40 - 4.26 (m, 2H), 4.13 (s, 4H), 3.19 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 2H), 3.08 (s, 6H), 3.03 - 2.98 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 2.92 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 2.54 (dd, J = 6.3, 1.8 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H). MS (m/z) 524.252 (M+2H)²⁺.

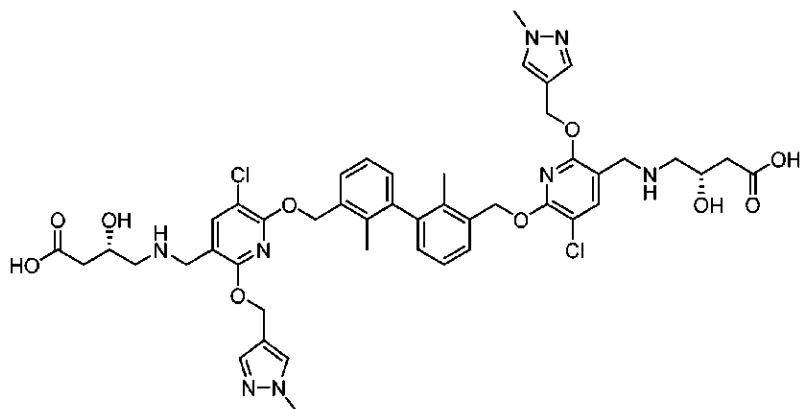
20

【 0 9 2 3】

実施例136: (3S, 3'S)-4, 4'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)ピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S)-4, 4'-((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メトキシ)ピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

30

【化 3 6 2】



40

【 0 9 2 4】

中間体24の代わりに中間体32を使用し、5-(ヒドロキシメチル)イソフタロニトリルの代わりに(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メタノールを使用して、かつ還元的アミノ化手順Gに従って、実施例121と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.83 (s, 2H), 7.59 (s, 2H), 7.51 (s,

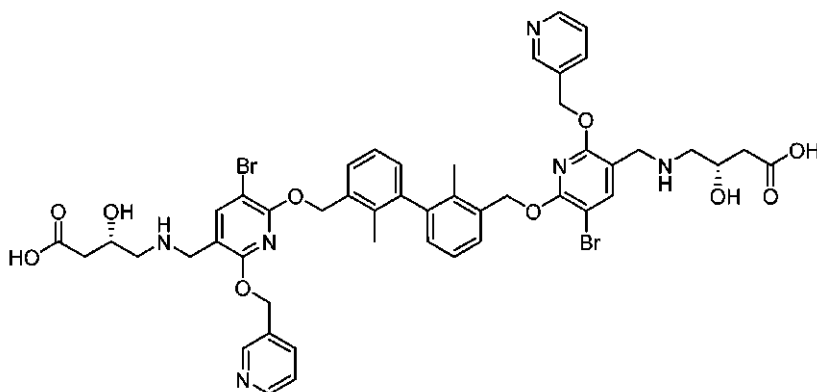
50

2H), 7.45 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.25 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.05 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 5.72 - 5.53 (m, 4H), 5.50 - 5.31 (m, 4H), 4.20 (dp, $J = 9.6, 3.2$ Hz, 2H), 4.12 (s, 4H), 3.83 (s, 6H), 3.13 (dd, $J = 12.7, 3.1$ Hz, 2H), 2.92 (dd, $J = 12.7, 9.8$ Hz, 2H), 2.47 (dd, $J = 6.3, 2.6$ Hz, 4H), 2.07 (s, 6H). MS (m/z) 947.046 ($M+H$)⁺.

【0925】

実施例137: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-(ピリジン-3-イルメトキシ)ピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または(3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-(ピリジン-3-イルメトキシ)ピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

【化363】



【0926】

5-(ヒドロキシメチル)イソフタロニトリルの代わりにピリジン-3-イルメタノールを使用して、かつ還元的アミノ化手順Gに従って、実施例121と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.74 (s, 2H), 8.60 - 8.50 (m, 2H), 8.07 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.02 (s, 2H), 7.54 (dd, $J = 8.0, 5.0$ Hz, 2H), 7.41 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.07 (d, $J = 7.7$ Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 5.50 (s, 4H), 4.33 - 4.13 (m, 6H), 3.22 (dd, $J = 12.7, 3.0$ Hz, 2H), 3.01 (dd, $J = 12.7, 9.8$ Hz, 2H), 2.52 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H), 2.05 (s, 6H). MS (m/z) 1030.966 ($M+H$)⁺.

【0927】

実施例138: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-(チアゾール-5-イルメトキシ)ピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または(3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-(チアゾール-5-イルメトキシ)ピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

10

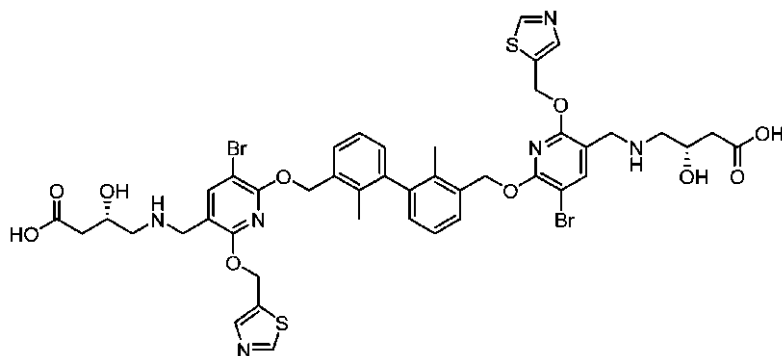
20

30

40

50

【化 3 6 4】



10

【0 9 2 8】

5-(ヒドロキシメチル)イソフタロニトリルの代わりにチアゾール-5-イルメタノールを使用して、かつ還元的アミノ化手順Gに従って、実施例121と同様に、表題化合物を合成した。

^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 9.00 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 8.07 - 7.91 (m, 4H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 5.96 - 5.72 (m, 4H), 5.62 (s, 4H), 4.35 - 3.88 (m, 6H), 3.17 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 2.96 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.49 (dd, J = 6.3, 1.7 Hz, 4H), 2.08 (s, 6H). MS (m/z) 1042.936 ($M+H$) $^+$.

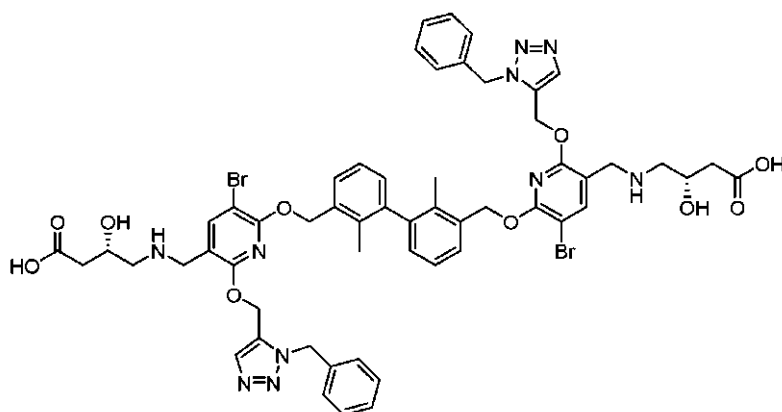
20

【0 9 2 9】

実施例139: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(2 - ((1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) メトキシ) - 5-ブロモピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸)) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン))) ビス(オキシ)) ビス(2 - ((1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル) メトキシ) - 5-ブロモピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

30

【化 3 6 5】



40

【0 9 3 0】

5-(ヒドロキシメチル)イソフタロニトリルの代わりに(1-ベンジル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-5-イル)メタノールを使用して、かつ還元的アミノ化手順Gに従って、実施例121と同様に、表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.98 (d, J = 0.9 Hz, 4H), 7.40 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.35 - 7.25 (m, 10H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 - 6.98 (m,

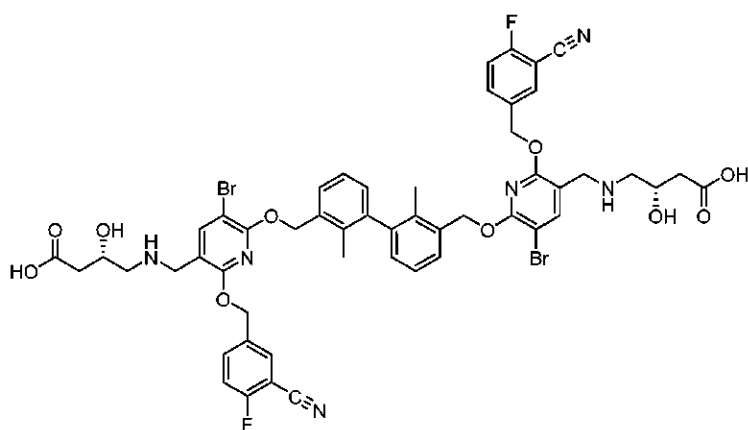
50

2H), 5.57 (d, $J = 2.7$ Hz, 8H), 5.47 (s, 4H), 4.27 (dtd, $J = 9.5$, 6.3, 3.0 Hz, 2H), 4.16 (s, 4H), 3.17 (dd, $J = 12.8$, 3.0 Hz, 2H), 2.97 (dd, $J = 12.7$, 9.9 Hz, 2H), 2.50 (d, $J = 6.2$ Hz, 4H), 2.00 (s, 6H). MS (m/z) 1191.132 ($M+H$)⁺.

【0931】

実施例140: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-((3-シアノ-4-フルオロベンジル) オキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-((3-シアノ-4-フルオロベンジル) オキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸)))

【化366】



【0932】

5-(ヒドロキシメチル) イソフタロニトリルの代わりに2-フルオロ-5-(ヒドロキシメチル) ベンゾニトリルを使用して、かつ還元的アミノ化手順Gに従って、実施例121と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.01 (s, 2H), 7.89 (dd, $J = 6.0$, 2.2 Hz, 2H), 7.83 (ddd, $J = 7.9$, 5.1, 2.3 Hz, 2H), 7.44 - 7.29 (m, 4H), 7.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.13 - 7.01 (m, 2H), 5.62 - 5.37 (m, 8H), 4.34 - 4.11 (m, 6H), 3.22 (dd, $J = 12.7$, 3.1 Hz, 2H), 3.01 (dd, $J = 12.7$, 9.8 Hz, 2H), 2.53 (dd, $J = 6.3$, 1.4 Hz, 4H), 2.04 (s, 6H). MS (m/z) 1114.939 ($M+H$)⁺.

【0933】

実施例141: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-(シクロプロピルメトキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-(シクロプロピルメトキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸)))

10

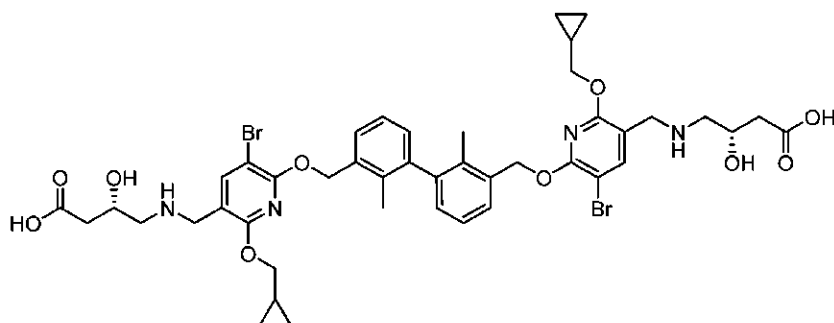
20

30

40

50

【化 3 6 7】



10

【0 9 3 4】

5-(ヒドロキシメチル)イソフタロニトリルの代わりにシクロプロピルメタノールを使用して、かつ還元的アミノ化手順Gに従って、実施例121と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.95 (s, 2H), 7.42 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.54 (s, 4H), 4.34 - 4.21 (m, 6H), 4.18 (s, 4H), 3.24 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.02 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.08 (s, 6H), 1.32 (td, J = 7.8, 4.3 Hz, 2H), 0.67 - 0.49 (m, 4H), 0.45 - 0.30 (m, 4H). MS (m/z) 956.889 (M + H)⁺.

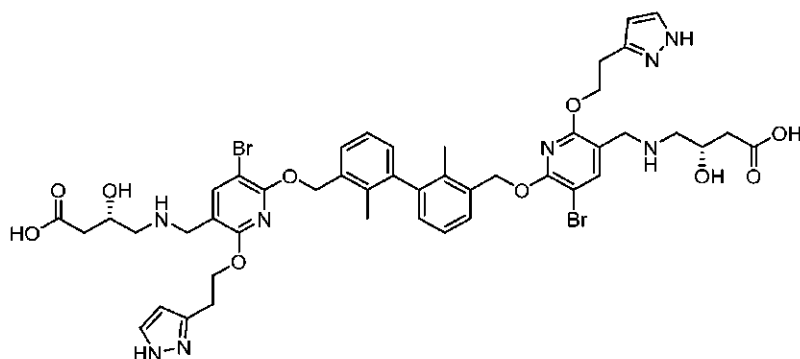
20

【0 9 3 5】

実施例142: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-(2-(1H-ピラゾール-3-イル)エトキシ)-5-ブロモピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-(2-(1H-ピラゾール-3-イル)エトキシ)-5-ブロモピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

30

【化 3 6 8】



40

【0 9 3 6】

5-(ヒドロキシメチル)イソフタロニトリルの代わりに2-(1H-ピラゾール-3-イル)エタン-1-オールを使用して、かつ還元的アミノ化手順Gに従って、実施例121と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.94 (s, 2H), 7.57 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.09 - 6.97 (m, 2H), 6.23 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 5.54 (s, 4H), 4.74 - 4.59 (m, 4H), 4.41 - 4.20 (m, 2H),

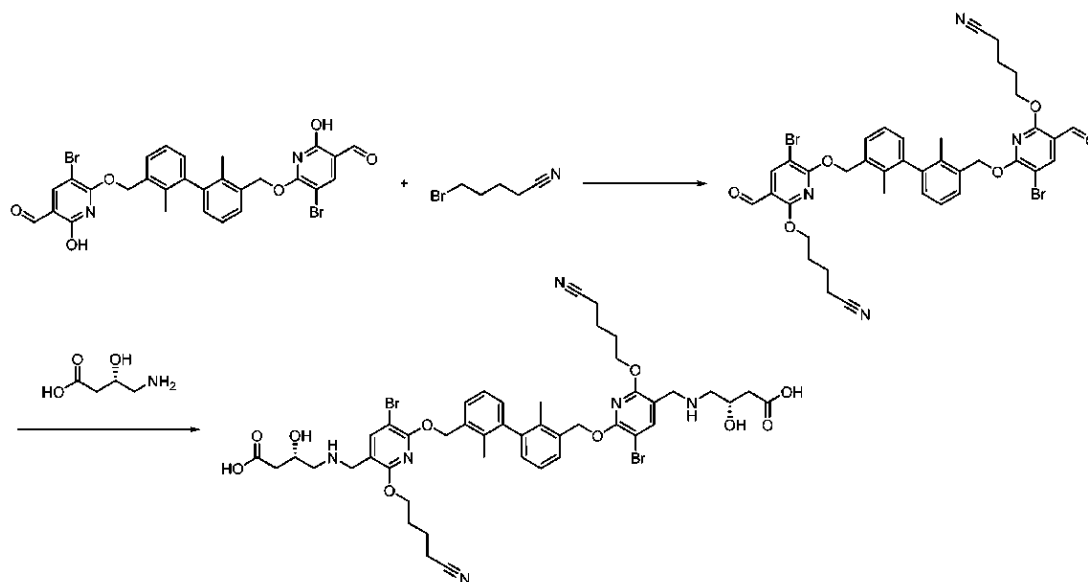
50

4.12 (s, 4H), 3.20 - 3.12 (m, 6H), 2.99 (dd, J = 12.8, 9.9 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.07 (s, 6H). MS (m/z) 1037.019 (M+H)⁺.

【0937】

実施例143: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-(4-シアノブトキシ)ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-(4-シアノブトキシ)ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

【化369】



【0938】

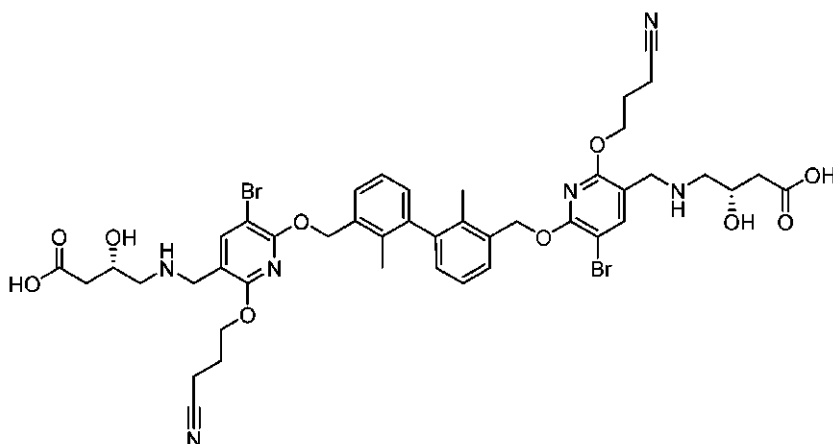
中間体24 (24 mg, 0.037 mmol)、5-ブロモペンタンニトリル (24.2 mg, 0.15 mmol) および炭酸カリウム (20.7 mg, 0.15 mmol) を2ドラムバイアルに投入した。その内容物をN, N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) に懸濁し、70℃で攪拌した。4時間後、その反応物を真空中で濃縮し、塩化メチレンで希釈し、濾過することにより、不溶性塩を除去し、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを直接、次の工程において還元的アミノ化手順Gに従って使用することにより、15 mgの表題化合物をビス-TFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.96 (s, 2H), 7.45 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.56 (s, 4H), 4.60 - 4.38 (m, 4H), 4.27 (dtd, J = 9.4, 6.3, 3.0 Hz, 2H), 4.17 (s, 4H), 3.24 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.03 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.59 - 2.50 (m, 8H), 2.09 (s, 6H), 2.06 - 1.91 (m, 4H), 1.91 - 1.71 (m, 4H). MS (m/z) 1011.002 (M+H)⁺.

【0939】

実施例144: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-(3-シアノプロポキシ)ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-(3

ーシアノプロポキシ)ピリジンー6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

【化370】



10

【0940】

5-ブロモペンタンニトリルの代わりに4-ブロモブタンニトリルを使用して、かつ還元的アミノ化手順Gに従って、実施例143と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.98 (s, 2H), 7.46 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.57 (s, 4H), 4.56 (td, J = 5.6, 5.0, 2.8 Hz, 4H), 4.28 (dtd, J = 9.5, 6.3, 3.1 Hz, 2H), 4.21 (s, 4H), 3.25 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.04 (dd, J = 12.7, 9.7 Hz, 2H), 2.66 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.17 (p, J = 6.4 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H). MS (m/z) 982.991 (M+H)+。

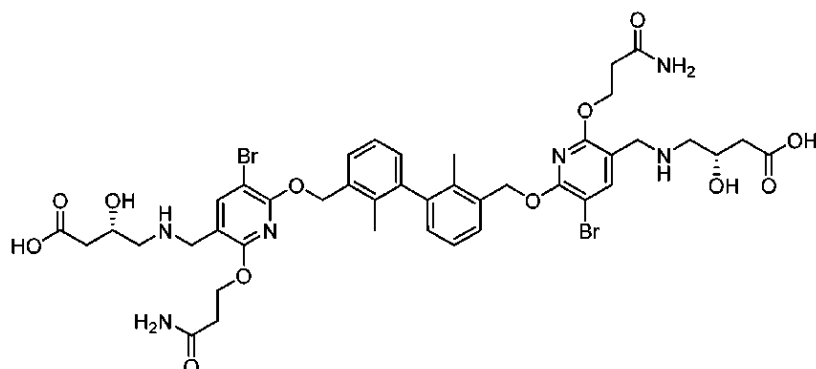
20

【0941】

実施例145: (3S,3'S)-4,4'-(((((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-(3-アミノ-3-オキソプロポキシ)-5-ブロモピリジン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸)) (または (3S,3'S)-4,4'-(((((6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-(3-アミノ-3-オキソプロポキシ)-5-ブロモピリジン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸)))

30

【化371】



40

【0942】

5-ブロモペンタンニトリルの代わりに3-ブロモプロパンアミドを使用して、かつ還元的アミノ化手順Gに従って、実施例143と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR

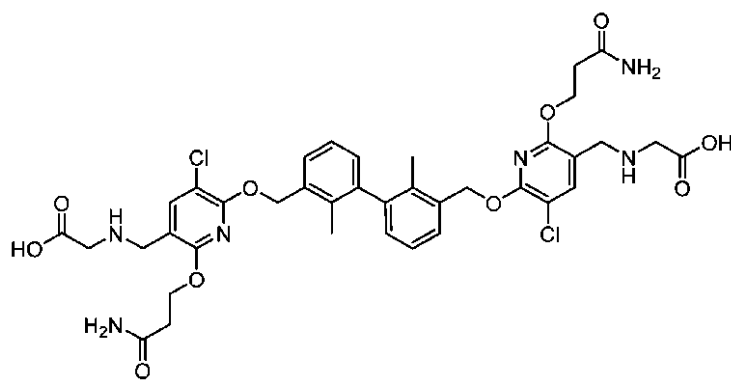
50

(400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.95 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.56 (s, 4H), 4.68 (t, J = 5.7 Hz, 4H), 4.32 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.14 (s, 4H), 3.19 (dd, J = 12.8, 2.9 Hz, 2H), 3.00 (dd, J = 12.8, 9.9 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 2.55 (dd, J = 6.4, 2.5 Hz, 4H), 2.10 (s, 6H). MS (m/z) 990.943 ($M+H$) $^+$.

【0943】

実施例146: 2, 2'-(((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-(3-アミノ-3-オキソプロポキシ)-5-クロロピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))二酢酸 (または 2, 2'-(((((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-(3-アミノ-3-オキソプロポキシ)-5-クロロピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))二酢酸)

【化372】



【0944】

中間体24の代わりに中間体32を使用し、5-ブロモペンタンニトリルの代わりに3-ブロモプロパンアミドを使用して、かつ(3S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりにグリシンを用いる還元的アミノ化手順Gに従って、実施例143と同様に、表題化合物を合成した。 1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.80 (s, 2H), 7.54 - 7.37 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 - 7.03 (m, 2H), 5.58 (m, 4H), 4.68 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 4.17 (s, 4H), 3.87 (s, 4H), 2.74 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H). MS (m/z) 813.011 ($M+H$) $^+$.

【0945】

実施例147: (3S, 3'S)-4, 4'-(((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブromo-2-(2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ)ピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S)-4, 4'-(((((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブromo-2-(2-(メチルアミノ)-2-オキソエトキシ)ピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

10

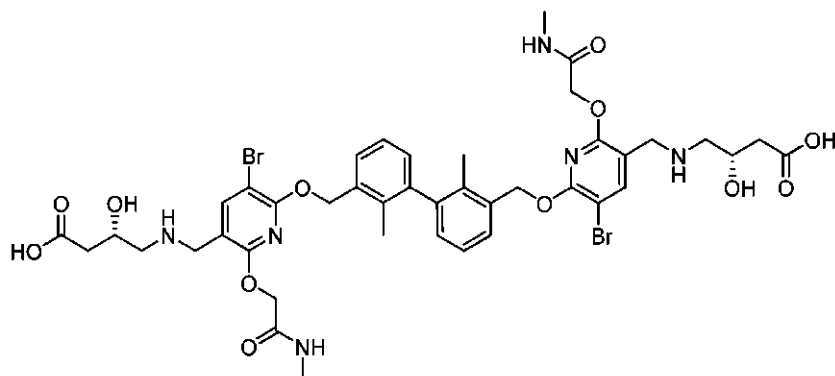
20

30

40

50

【化 3 7 3】



10

【0 9 4 6】

5-ブロモペンタンニトリルの代わりに2-ブロモ-N-メチルアセトアミドを使用して、かつ還元的アミノ化手順Gに従って、実施例143と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.02 (s, 2H), 7.45 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.55 - 5.40 (m, 4H), 4.96 (s, 4H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 4.23 (d, J = 1.7 Hz, 4H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 3.07 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 2H), 2.77 (s, 6H), 2.56 (dd, J = 6.3, 2.3 Hz, 4H), 2.07 (s, 6H).

20

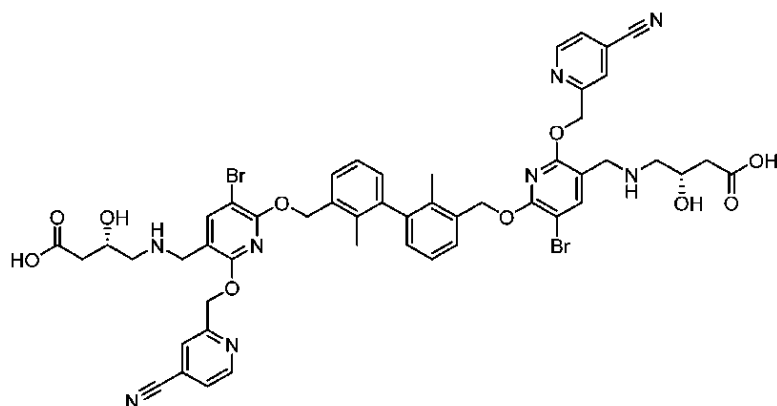
MS (m/z) 510. 251 (M+2H) 2+

【0 9 4 7】

実施例148: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-((4-シアノピリジン-2-イル) メトキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-((4-シアノピリジン-2-イル) メトキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

30

【化 3 7 4】



40

【0 9 4 8】

5-ブロモペンタンニトリルの代わりに2-(ブロモメチル)イソニコチノニトリルを使用して、かつ還元的アミノ化手順Gに従って、実施例143と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.76 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 2H), 7.97 (s, 2H), 7.93 - 7.89 (m, 2H), 7.67 (dd, J = 5.2, 1.5 Hz, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 2H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.78 - 5.57 (m, 4H), 5.44 - 5.23 (m, 4H)

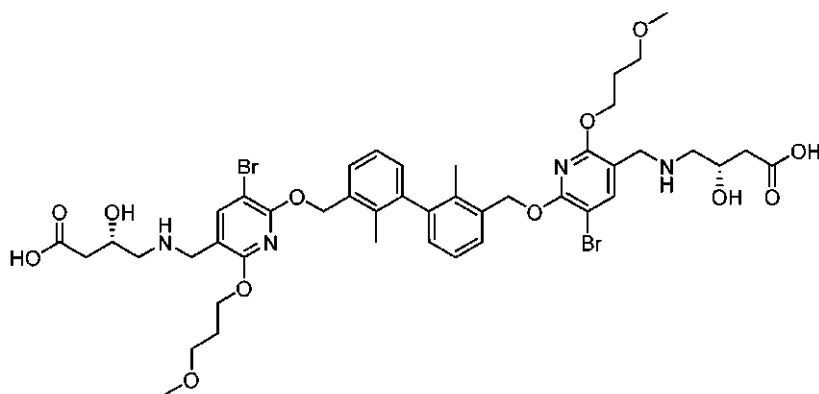
50

), 4.40 - 4.19 (m, 6H), 3.32 - 3.28 (m, 2H), 3.10 (dd, $J = 12.7$, 9.9 Hz, 2H), 2.56 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H), 1.99 (s, 6H). MS (m/z) 541.107 ($M+2H$)²⁺.

【0949】

実施例149: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-(3-メトキシプロポキシ)ピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-(3-メトキシプロポキシ)ピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

【化375】



【0950】

5-ブロモペンタンニトリルの代わりに1-ブロモ-3-メトキシプロパンを使用して、かつ還元的アミノ化手順Gに従って、実施例143と同様に、表題化合物を合成した。
¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.94 (s, 2H), 7.56 - 7.34 (m, 2H), 7.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.07 (dd, $J = 7.7$, 1.4 Hz, 2H), 5.56 (d, $J = 1.8$ Hz, 4H), 4.57 - 4.44 (m, 4H), 4.27 (dtd, $J = 9.4$, 6.3, 2.9 Hz, 2H), 4.16 (s, 4H), 3.57 (t, $J = 5.9$ Hz, 4H), 3.33 (s, 6H), 3.23 (dd, $J = 12.7$, 3.0 Hz, 2H), 3.01 (dd, $J = 12.7$, 9.8 Hz, 2H), 2.55 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H), 2.09 (m, 10H). MS (m/z) 993.001 ($M+H$)⁺.

【0951】

実施例150: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)ピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-(2-メトキシ-2-オキソエトキシ)ピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

10

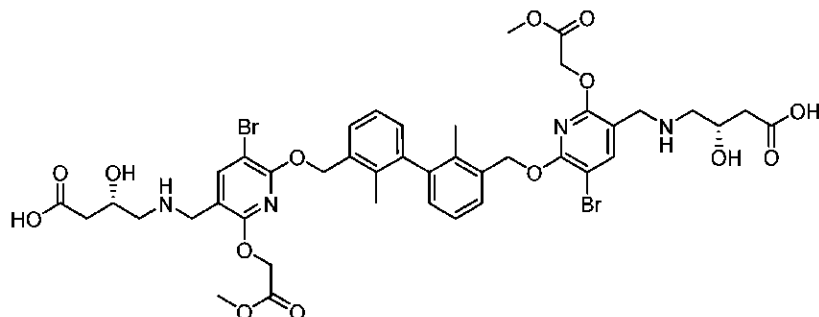
20

30

40

50

【化 3 7 6】



10

【0 9 5 2】

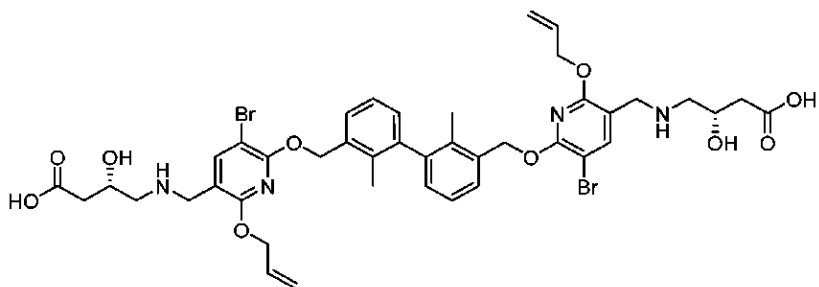
5-ブロモペンタンニトリルの代わりに2-ブロモ酢酸メチルを使用して、かつ還元的アミノ化手順Gに従って、実施例143と同様に、表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.04 (s, 2H), 7.41 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 5.67 - 5.34 (m, 4H), 5.19 - 4.97 (m, 4H), 4.42 - 4.16 (m, 6H), 3.75 (s, 6H), 3.26 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.05 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 2H), 2.68 - 2.46 (m, 4H), 2.07 (s, 6H). MS (m/z) 992.861 ($M+H$) $^+$.

20

【0 9 5 3】

実施例151: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(2-(アリルオキシ) - 5-ブロモピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または(3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(2-(アリルオキシ) - 5-ブロモピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

【化 3 7 7】



30

【0 9 5 4】

5-ブロモペンタンニトリルの代わりに3-ブロモプロパー1-エンを使用して、かつ還元的アミノ化手順Gに従って、実施例143と同様に、表題化合物を合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.97 (s, 2H), 7.51 - 7.38 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 - 6.99 (m, 2H), 6.22 - 5.96 (m, 2H), 5.55 (s, 4H), 5.50 - 5.34 (m, 2H), 5.28 (dd, J = 10.6, 1.4 Hz, 2H), 4.95 (dd, J = 5.9, 1.5 Hz, 4H), 4.33 - 4.21 (m, 2H), 4.18 (s, 4H), 3.22 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H). MS (m/z) 928.882 ($M+H$) $^+$.

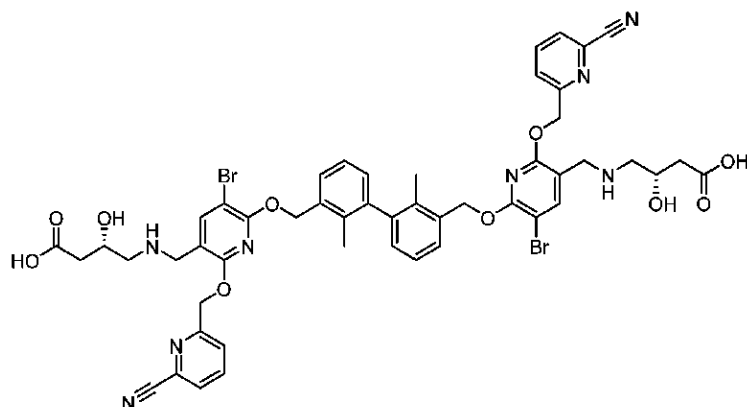
40

【0 9 5 5】

50

実施例 152: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-((6-シアノピリジン-2-イル) メトキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-((6-シアノピリジン-2-イル) メトキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

【化 378】



【0956】

5-ブロモペンタンニトリルの代わりに6-(ブロモメチル)ピコリノニトリルを使用して、かつ還元的アミノ化手順Gに従って、実施例143と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.07 - 7.93 (m, 6H), 7.81 (d, J = 7.8 Hz, 4H), 7.31 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 7.19 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.10 - 6.95 (m, 2H), 5.63 (d, J = 2.6 Hz, 4H), 5.35 (d, J = 1.7 Hz, 4H), 4.47 - 4.18 (m, 6H), 3.09 (dd, J = 12.8, 9.9 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 1.99 (s, 6H). MS (m/z) 541.155 (M+2H)²⁺

【0957】

実施例 153: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-((3-シアノベンジル) オキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-((3-シアノベンジル) オキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

10

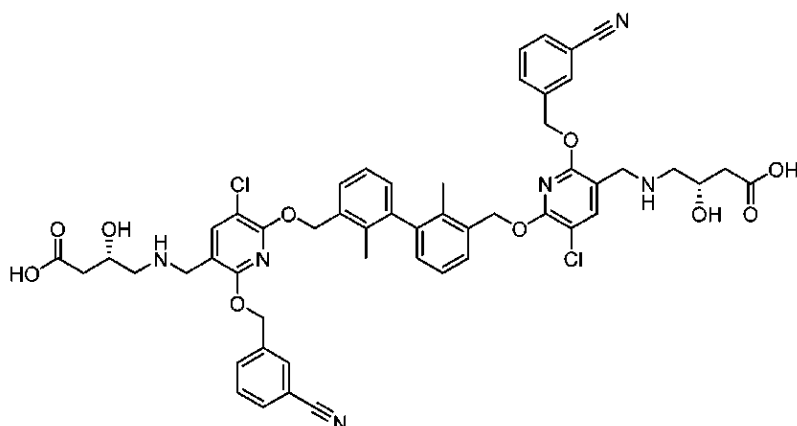
20

30

40

50

【化 3 7 9】



10

【0 9 5 8】

中間体 2 4 の代わりに中間体 3 2 を使用して、5-ブロモペンタンニトリルの代わりに 3-(ブロモメチル)ベンゾニトリルを使用して、かつ還元的アミノ化手順 G に従って、実施例 1 4 3 と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄)

δ 7.87 (d, J = 9.3 Hz, 4H), 7.78 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.68 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.40 - 7.30 (m, 2H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.63 - 5.41 (m, 8H), 4.34 - 4.19 (m, 6H), 3.23 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.53 (dd, J = 6.3, 1.2 Hz, 4H), 2.01 (s, 6H). MS (m/z) 989.001 (M+H)⁺.

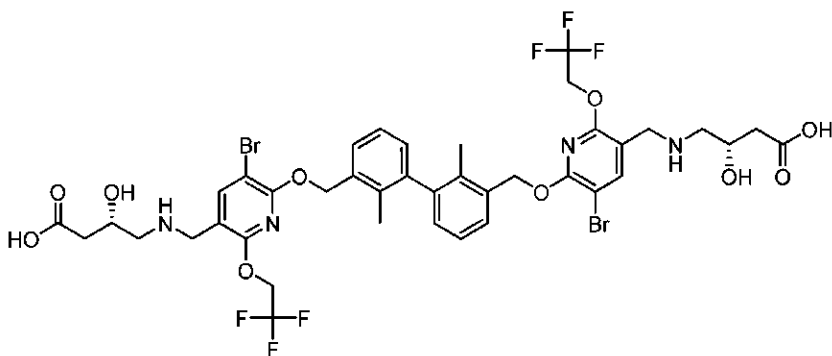
20

【0 9 5 9】

実施例 1 5 4: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチルー [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-ブロモ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシブタン酸)) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - (((2, 2'-ジメチルー [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-ブロモ-2-(2, 2, 2-トリフルオロエトキシ)ピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシブタン酸))

30

【化 3 8 0】



40

【0 9 6 0】

5-ブロモペンタンニトリルの代わりに 2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネートを使用して、かつ還元的アミノ化手順 G に従って、実施例 1 4 3 と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.08 (s, 2H), 7.45 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.57 (s, 4H), 5.02 - 4.94 (m, 4H),

50

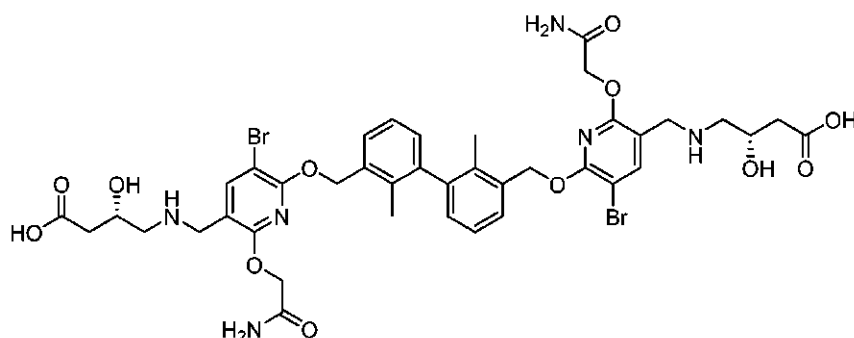
4.41 - 4.08 (m, 6H), 3.23 (dd, $J = 12.7, 3.0$ Hz, 2H), 3.02 (dd, $J = 12.7, 9.9$ Hz, 2H), 2.53 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H), 2.09 (s, 6H).

MS (m/z) 507.070 ($M+2H$)²⁺.

【0961】

実施例155: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(2-(2-アミノ-2-オキソエトキシ) - 5-ブロモピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(2-(2-アミノ-2-オキソエトキシ) - 5-ブロモピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

【化381】



【0962】

5-ブロモペンタンニトリルの代わりに2-ブロモアセトアミドを使用して、かつ還元のアミノ化手順Gに従って、実施例143と同様に、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.01 (s, 2H), 7.48 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.09 (d, $J = 7.3$ Hz, 2H), 5.51 (s, 4H), 5.00 (d, $J = 3.5$ Hz, 4H), 4.32 (s, 2H), 4.28 - 4.17 (m, 4H), 3.27 - 3.22 (m, 2H), 3.06 (dd, $J = 12.7, 9.9$ Hz, 2H), 2.55 (dd, $J = 6.3, 3.0$ Hz, 4H), 2.08 (s, 6H). MS (m/z) 962.931 ($M+H$)⁺.

【0963】

実施例156: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(2-メチルピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(2-メチルピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

10

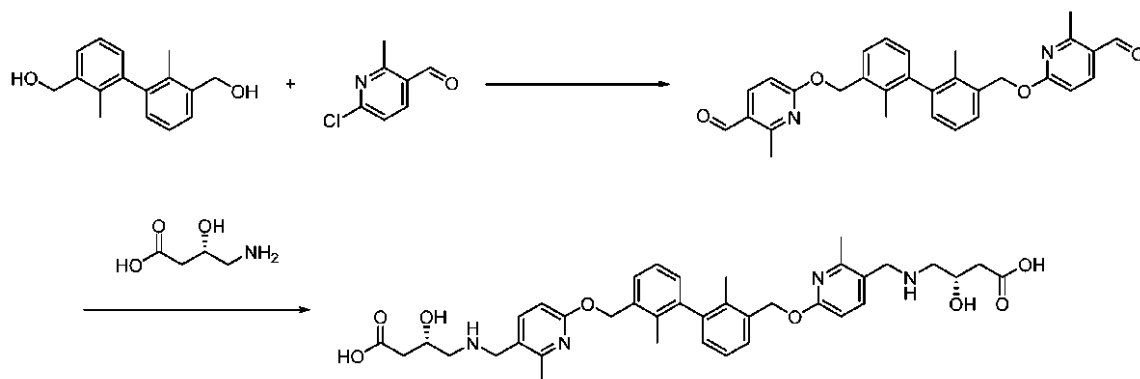
20

30

40

50

【化 3 8 2】



10

【0 9 6 4】

(2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル) ジメタノール (60.6 mg, 0.25 mmol) および 6-クロロ-2-メチルニコチンアルデヒド (86 mg, 0.55 mmol) を、*t*-ブチル X Phos の代わりに *t*-ブチル X antphos を用いる一般的なパラジウムアリール化反応に従って反応させることにより、6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メチルニコチンアルデヒド)を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 10.24 - 10.01 (m, 2H), 8.14 - 7.99 (m, 2H), 7.52 - 7.34 (m, 2H), 7.34 - 7.19 (m, 2H), 7.14 - 7.00 (m, 2H), 6.90 - 6.71 (m, 2H), 5.64 - 5.43 (m, 4H), 2.85 - 2.69 (m, 6H), 2.15 - 1.94 (m, 6H).

20

【0 9 6 5】

6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メチルニコチンアルデヒド) (12 mg, 0.025 mmol) を、還元的アミノ化手順 E に従って反応させることにより、表題化合物をビス-TFA 塩として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.72 (d, *J* = 8.5 Hz, 2H), 7.47 - 7.39 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.05 (dd, *J* = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 6.77 (d, *J* = 8.4 Hz, 2H), 5.45 (d, *J* = 1.3 Hz, 4H), 4.33 (dtd, *J* = 9.3, 6.3, 3.1 Hz, 2H), 4.27 (s, 4H), 3.28 - 3.24 (m, 2H), 3.08 (dd, *J* = 12.8, 10.0 Hz, 2H), 2.60 - 2.52 (m, 10H), 2.06 (s, 6H). MS (*m/z*) 687.157 (*M* + *H*) +

30

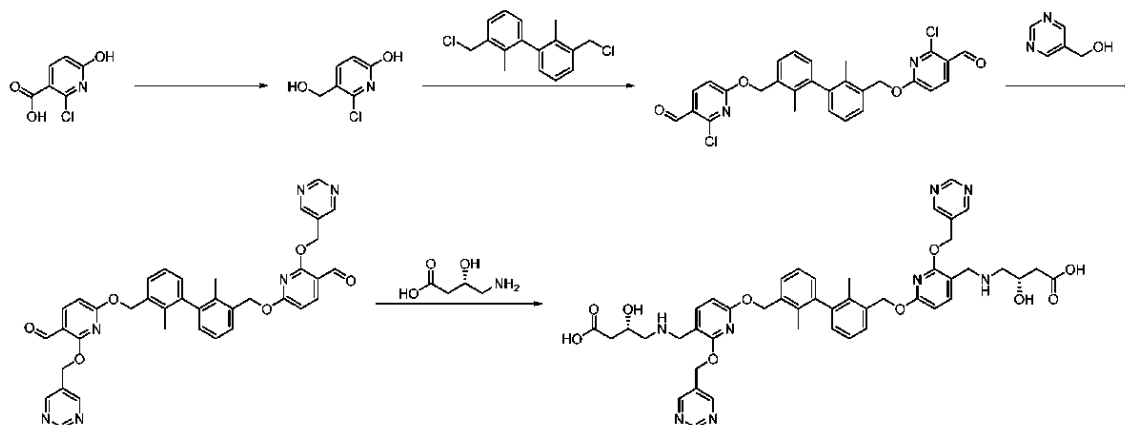
【0 9 6 6】

実施例 157: (3*S*, 3'*S*)-4, 4'-(((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-(ピリミジン-5-イルメトキシ)ピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3*S*, 3'*S*)-4, 4'-(((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-(ピリミジン-5-イルメトキシ)ピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

40

50

【化 3 8 3】



10

【0 9 6 7】

2-クロロ-6-ヒドロキシニコチン酸 (2.3 g, 12 mmol) を微粉碎して微粉にし、200 mL のフラスコに投入した。THF 中のボラン-ジメチルスルフィド (2 M, 50 mL) を滴下により添加し、得られた懸濁液を 16 時間攪拌した。メタノール (50 mL) をゆっくり加えることによって、その反応をクエンチし、1 時間還流した。その溶液を室温に冷却し、濃縮し、ジエチルエーテルを用いて磨砕した。固体を濾過することにより、6-クロロ-5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-オールを得た。第2のバッチを母液から得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 11.23 (s, 1H), 7.72 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 5.27 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.41 (d, J = 5.5 Hz, 2H).

20

【0 9 6 8】

6-クロロ-5-(ヒドロキシメチル)ピリジン-2-オール (1.22 g, 7.63 mmol)、3,3'-ビス(クロロメチル)-2,2'-ジメチル-1,1'-ビフェニル (888 mg, 3.18 mmol)、炭酸カリウム (879 mg, 6.36 mmol) およびヨウ化ナトリウム (45 mg, 0.3 mmol) をアセトン (20 mL) に懸濁した。その懸濁液を 4 時間、65 °C に加熱した。得られた紫色の懸濁液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、塩化メチレンで抽出した (3 ×)。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮することにより、((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-クロロピリジン-6,3-ジイル))ジメタノールを得た。粗材料を塩化メチレン (25 mL) に懸濁し、室温において激しく攪拌した。デス・マーチン・ペルヨージナン (2.7 g, 6.36 mmol) を一度に加え、10 分間攪拌した後、水 (114 mg, 6.36 mmol) を滴下により添加した。14 時間後、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え、その反応物を 30 分間激しく攪拌した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-クロロニコチンアルデヒド)を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 8.15 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (ddd, J = 8.5, 7.1, 1.1 Hz, 4H), 5.50 (s, 4H), 2.02 (s, 6H).

30

40

【0 9 6 9】

N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 中のピリミジン-5-イルメタノール (19.4 mg, 0.176 mmol) を、室温において水素化ナトリウム (7 mg, 0.176 mmol) で処理した。15 分間攪拌した後、その濁ったアルコキシド溶液を、N,N-ジメチルホルムアミド (0.5 mL) 中の (6,6'-((2,2'-ジメチル

50

－ [1, 1'－ビフェニル]－3, 3'－ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ))
 ビス (2－クロロニコチンアルデヒド) (40 mg, 0.077 mmol) の懸濁液に滴
 下により添加した。室温で15分間攪拌した後、反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液お
 よび酢酸エチルで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ
 、濃縮することにより、粗生成物を得て、それを直接、次の工程において還元的アミノ化
 手順Aに従って使用することにより、表題化合物をビス－TFA塩として得た。¹H NMR
 (400 MHz, メタノール- d_4) δ 9.11 (s, 2H), 8.93 (s, 4H), 7.76 (d, J
 = 8.2 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz,
 2H), 7.06 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 6.56 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.58
 (d, J = 2.5 Hz, 4H), 5.50 - 5.36 (m, 4H), 4.23 (s, 6H), 3.22 (dd,
 J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.00 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.53 (d
 , J = 6.3 Hz, 4H), 2.01 (s, 6H). MS (m/z) 875.153 (M+H) +

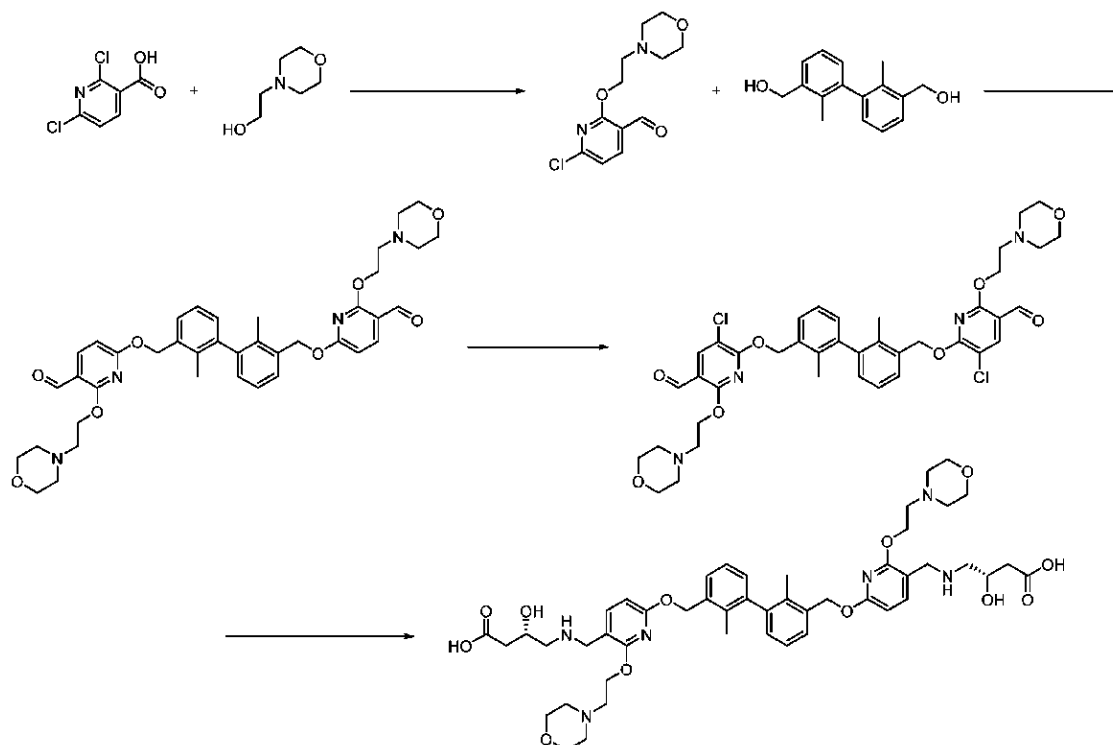
10

【0970】

実施例158: (3S, 3'S)－4, 4'－(((((2, 2'－ジメチルー [1
 , 1'－ビフェニル]－3, 3'－ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2－
 (2－モルホリノエトキシ) ピリジン－6, 3'－ジイル)) ビス (メチレン)) ビス
 (アザンジイル)) ビス (3－ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S)－4, 4'
 '－(((6, 6'－((2, 2'－ジメチルー [1, 1'－ビフェニル]－3, 3'
 '－ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2－(2－モルホリノエトキシ)
 ピリジン－6, 3'－ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3－ヒ
 ドロキシブタン酸))

20

【化384】



30

40

【0971】

水素化ナトリウム (300 mg, 7.5 mmol) を200 mLのRBに投入し、THF
 を加えた (40 mL)。2－モルホリノエタン－1－オール (0.911 mL, 7.5
 mmol) を滴下により添加し、15分間攪拌した。2, 6－ジクロロニコチン酸 (57
 6 mg, 3 mmol) を、THF (10 mL) 中の溶液として滴下により添加し、2時間
 攪拌した。THF中のボランジメチルスルフィド錯体 (10.5 mL, 21 mmol, 2

50

M) を室温において滴下により添加した。16時間攪拌した後、メタノール(20 mL)をゆっくり加えることによって、その反応をクエンチし、1時間還流した。その溶液を室温に冷却し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、(6-クロロ-2-(2-モルホリノエトキシ)ピリジン-3-イル)メタノールを得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.70 (dt, J = 7.7, 0.9 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.55 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 4.50 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.75 - 3.64 (m, 4H), 2.79 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.65 - 2.49 (m, 4H).

【0972】

(6-クロロ-2-(2-モルホリノエトキシ)ピリジン-3-イル)メタノール(200 mg, 0.73 mmol)を塩化メチレンに溶解し、デス・マーチン・ペルヨージナン(373 mg, 0.88 mmol)を一度に加えた。5分間攪拌した後、水(12 mg, 0.88 mmol)を加えた。1.5時間後、その反応物を15 mLの1 N水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ込み、塩化メチレンで抽出した(3×)。合わせた有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、6-クロロ-2-(2-モルホリノエトキシ)ニコチンアルデヒド(184 mg, 93%)を橙色油状物として得た。¹H NMRは、メタノール-d₄中でアルデヒドとアセタールとの混合物として示した。アルデヒドについての¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) δ 10.27 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 7.9, 0.8 Hz, 1H), 4.70 - 4.55 (m, 2H), 3.69 (m, 4H), 2.86 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.61 (m, 4H).

【0973】

(2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ジメタノール(72.5 mg, 0.30 mmol)および6-クロロ-2-(2-モルホリノエトキシ)ニコチンアルデヒド(180 mg, 0.66 mmol)を、一般的なパラジウムアリアル化反応に従って反応させることにより、6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-(2-モルホリノエトキシ)ニコチンアルデヒド)(120 mg, 25%)を油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 10.16 (d, J = 0.8 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.49 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 6.53 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 2H), 5.56 (s, 4H), 4.71 - 4.55 (m, 4H), 3.73 - 3.62 (m, 8H), 2.84 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.57 (t, J = 4.8 Hz, 8H).

【0974】

6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-(2-モルホリノエトキシ)ニコチンアルデヒド)(30 mg, 0.042 mmol)を、還元的アミノ化手順Gに従って反応させることにより、17 mgの表題化合物をビス-TFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.76 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 6.57 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 5.55 - 5.31 (m, 4H), 4.33 (dt, J = 9.3, 6.2, 3.1 Hz, 2H), 4.23 (q, J = 13.3 Hz, 4H), 3.94 (s, 8H), 3.69 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.45 (s, 8H), 3.26 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 3.08 (dd, J = 12.8, 9.7 Hz, 2H), 2.58 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 2.05 (s, 6H).

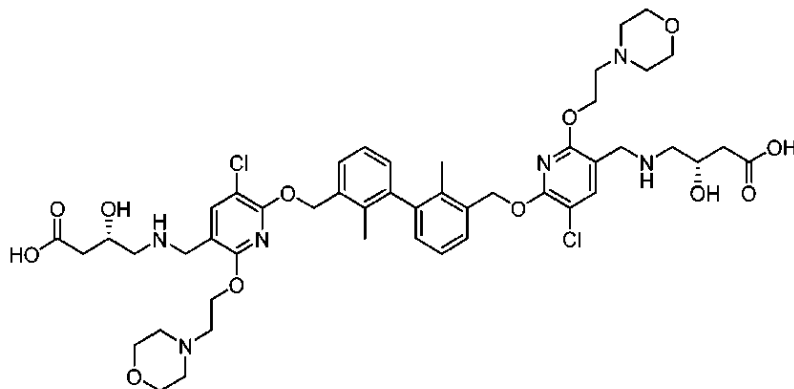
MS (m/z) 917.263 (M+H) +.

【0975】

実施例159: (3S,3'-S)-4,4'-(((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-(2-モルホリノエトキシ)ピリジン-6,3'-ジイル))ビス(メチ

レン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - (((2, 2' -ジメチル- [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2- (2-モルホリノエトキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシブタン酸))

【化385】



10

【0976】

6, 6' - (((2, 2' -ジメチル- [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2- (2-モルホリノエトキシ) ニコチンアルデヒド) (46 mg, 0.065 mmol) および N-クロロスクシンイミド (60 mg, 0.45 mmol) を 1 mL の $CDCl_3$ に溶解した。得られた透明な溶液を 50 °C で 1.5 時間加熱した。その反応物を室温に冷却し、真空中で濃縮することにより、粗生成物を得て、それを直接、次の工程において還元的アミノ化手順 G に従って使用することにより、表題化合物を得た。 1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.88 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.0, 1.4 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.67 - 5.42 (m, 4H), 4.43 - 4.31 (m, 2H), 4.31 - 4.18 (m, 4H), 4.09 - 3.82 (m, 8H), 3.80 - 3.63 (m, 6H), 3.43 (s, 8H), 3.29 - 3.26 (m, 2H), 3.22 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.09 (dd, J = 12.8, 9.5 Hz, 2H), 2.61 - 2.56 (m, 4H), 2.08 (s, 6H). MS (m/z) 985.234 ($M+H$) $^+$.

20

30

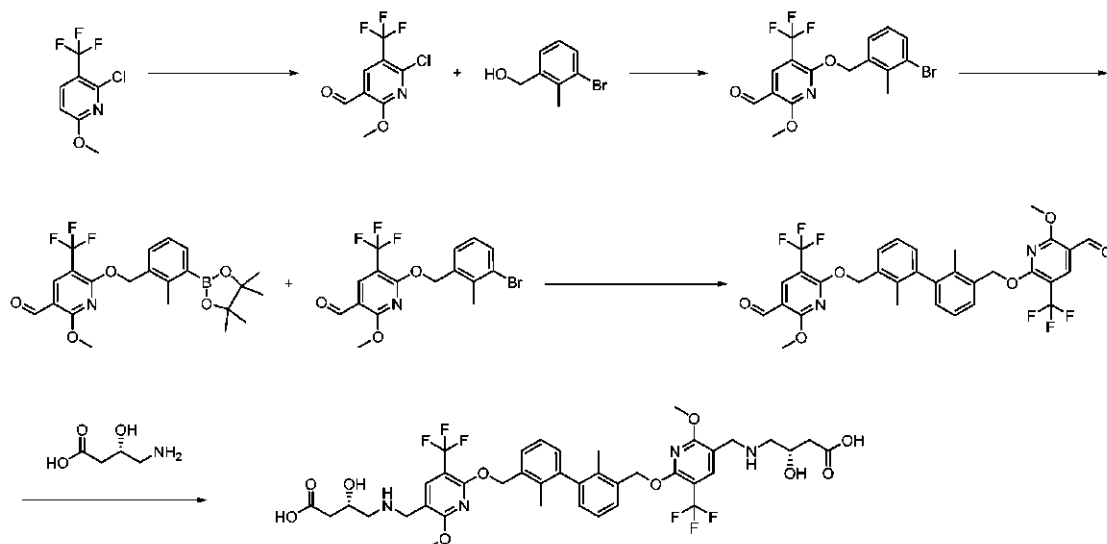
【0977】

実施例 160: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2' -ジメチル- [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2-メトキシ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - (((2, 2' -ジメチル- [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2-メトキシ-5- (トリフルオロメチル) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシブタン酸))

40

50

【化 3 8 6】



10

【0 9 7 8】

テトラヒドロフラン（3 mL）中の2-クロロ-6-メトキシ-3-（トリフルオロメチル）ピリジン（255 mg, 1.2 mmol）の攪拌溶液に、*t*-BuLi（*n*-ヘプタン中の1.7 M 溶液, 0.9 mL, 1.57 mmol）を -78°C において加えた。この温度において1時間後、N,N-ジメチルホルムアミド（264 mg, 3.6 mmol）を滴下により添加した。15分間攪拌した後、その反応物を室温にゆっくり加温した。得られた混合物を1 M HCl 水溶液、ブラインでクエンチし、ジエチルエーテルで抽出した（3×）。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、6-クロロ-2-メトキシ-5-（トリフルオロメチル）ニコチンアルデヒドを透明の油状物として得た（183 mg, 63%）。 ^1H NMR（400 MHz, クロロホルム-*d*） δ 10.30 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 4.16 (s, 3H).

20

【0 9 7 9】

N,N-ジメチルホルムアミド（0.5 mL）中の（3-ブromo-2-メチルフェニル）メタノール（184 mg, 0.92 mmol）を室温において水素化ナトリウム（37 mg, 0.92 mmol）で処理した。15分間攪拌した後、その濁ったアルコキシド溶液を、N,N-ジメチルホルムアミド（0.5 mL）中の6-クロロ-2-メトキシ-5-（トリフルオロメチル）ニコチンアルデヒド（183 mg, 0.764 mmol）の溶液に滴下により添加した。室温で30分間攪拌した後、その反応物を飽和塩化アンモニウム水溶液および酢酸エチルで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、6-（（3-ブromo-2-メチルベンジル）オキシ）-2-メトキシ-5-（トリフルオロメチル）ニコチンアルデヒド（43 mg, 14%）を固体として得た。 ^1H NMR（400 MHz, クロロホルム-*d*） δ 10.20 (s, 1H), 8.40 - 8.24 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.11 (s, 3H), 2.47 (s, 3H).

30

40

【0 9 8 0】

6-（（3-ブromo-2-メチルベンジル）オキシ）-2-メトキシ-5-（トリフルオロメチル）ニコチンアルデヒド（15 mg, 0.037 mmol）[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（3 mg, 0.004 mmol）、酢酸カリウム（11 mg, 0.11 mmol）およびビス（ピナコラト）ジボロン（9.5 mg, 0.037 mmol）をジオキサン（0.3 mL）に懸濁した。その懸濁液に、窒素ガスを1分間散布し、次いで、 90°C で2時間加熱した。室温に冷却し

50

た後、その反応物を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、直接、次の工程において使用した。粗 2-メトキシ-6-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒド (16 mg, 0.36 mmol)、6-((3-ブromo-2-メチルベンジル)オキシ)-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒド (15 mg, 0.38 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (3 mg, 0.004 mmol) および炭酸カリウム (15.6 mg, 0.11 mmol) をジオキサン (0.7 mL) および水 (0.07 mL) に懸濁した。その懸濁液に、窒素ガスを5分間散布し、次いで、95℃で3時間加熱した。室温に冷却した後、その反応物を酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒド) (20 mg, 82%) を得た。

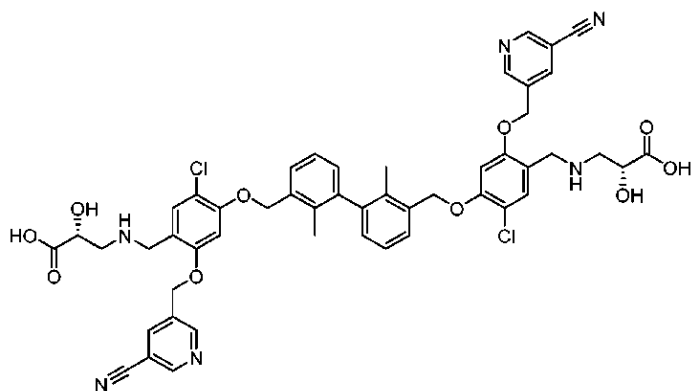
【0981】

6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ニコチンアルデヒド) (20 mg, 0.031 mmol) を、還元的アミノ化手順 G に従って反応させることにより、9 mg の表題化合物をビス-TFA 塩として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.04 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.65 (s, 4H), 4.29 (dtd, J = 9.4, 6.3, 3.0 Hz, 2H), 4.21 (s, 4H), 4.13 (s, 6H), 3.23 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.02 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.06 (s, 6H). MS (m/z) 854.996 (M+H)⁺.

【0982】

実施例 161: (2R,2'R)-3,3'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4,1-フェニレン))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(2-ヒドロキシプロパン酸)

【化387】



【0983】

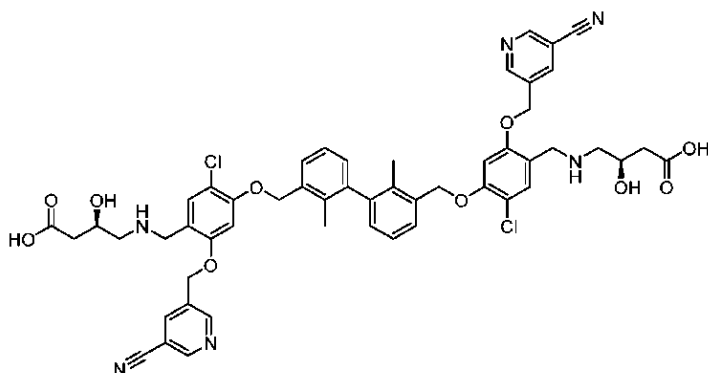
(2R,2'R)-3,3'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4,1-フェニレン))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(2-ヒドロキシプロパン酸)を、(S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりに(R)-3-アミノ-2-ヒドロキシプロパン酸を用いる一般的な還元的アミノ化手順 B を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, メ

タノール- d_4) δ 8.96 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 8.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 8.37 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.47 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.12 (d, $J = 7.5$ Hz, 2H), 7.08 (s, 2H), 5.38 (s, 4H), 5.31 (s, 4H), 4.40 (dd, $J = 8.7, 4.0$ Hz, 2H), 4.26 (d, $J = 1.7$ Hz, 4H), 3.36 (dd, $J = 12.9, 4.0$ Hz, 2H), 3.17 (dd, $J = 12.9, 8.7$ Hz, 2H), 2.08 (s, 6H). ES/MS ($M+1$): 961.4

【0984】

実施例162: (3R, 3'R) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) - 4, 1-フェニレン)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸)

【化388】



【0985】

(3R, 3'R) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) - 4, 1-フェニレン)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸)を、(S) - 4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりに (R) - 4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸を用いる一般的な還元的アミノ化手順Aを用いて調製した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.95 (d, $J = 2.1$ Hz, 2H), 8.92 (d, $J = 2.0$ Hz, 2H), 8.37 (t, $J = 2.0$ Hz, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.27 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 7.07 (s, 2H), 5.37 (s, 4H), 5.31 (s, 4H), 4.23 (m, 5H), 3.20 (dd, $J = 12.7, 3.1$ Hz, 2H), 2.97 (dd, $J = 12.7, 9.8$ Hz, 2H), 2.52 (dd, $J = 6.3, 1.2$ Hz, 4H), 2.08 (s, 6H).

ES/MS ($M+1$): 989.1。

【0986】

実施例163: 5, 5' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(6-((1H-テトラゾール-5-イル) メチル) アミノ) メチル) - 4-クロロ-3, 1-フェニレン)) ビス(オキシ)) ビス(メチレン)) ジニコチノニトリル (または5, 5' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(2-((1H-テトラゾール-5-イル) メチル) アミノ) メチル) - 4-クロロ-5, 1-フェニレン)) ビス(オキシ)) ビス(メチレン)) ジニコチノニトリル)

10

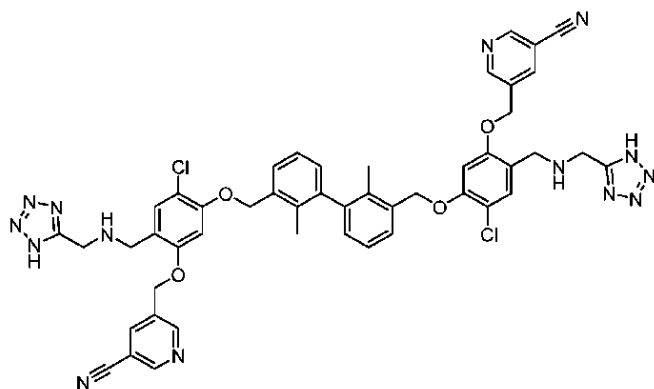
20

30

40

50

【化 3 8 9】



10

【0 9 8 7】

5, 5' - (((((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (6 - (((1H - テトラゾール - 5 - イル) メチル) アミノ) メチル) - 4 - クロロ - 3, 1 - フェニレン)) ビス (オキシ)) ビス (メチレン)) ジニコチノニトリルを、(3S) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸の代わりに (1H - テトラゾール - 5 - イル) メタンアミンを用いて、かつトリエチルアミンを省略して、一般的な還元的アミノ化手順Aを用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.92 (dd, J = 5.8, 2.0 Hz, 4H), 8.34 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.46 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.06 (s, 2H), 5.34 (s, 4H), 5.31 (s, 4H), 4.58 (s, 4H), 4.37 (s, 4H), 2.07 (s, 6H).

20

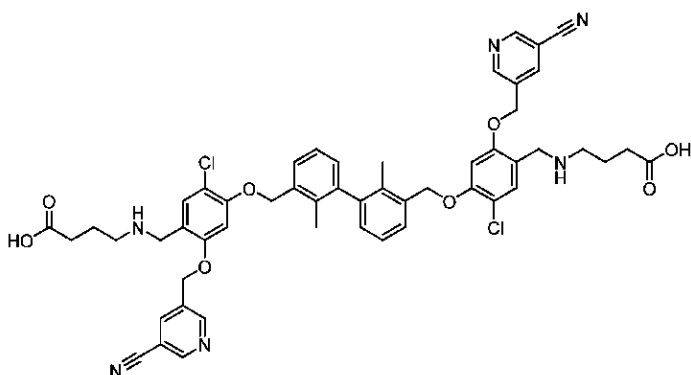
ES/MS (M+1) : 948.9.

【0 9 8 8】

実施例 164 : 4, 4' - (((((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - (5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 4, 1 - フェニレン)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ニ酪酸

30

【化 3 9 0】



40

【0 9 8 9】

4, 4' - (((((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - (5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 4, 1 - フェニレン)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ニ酪酸を、(3S) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸の代わりに 4 - アミノブタン酸を用いる一般的な還元的アミノ化手順Gを用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.36 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.46 (dd, J

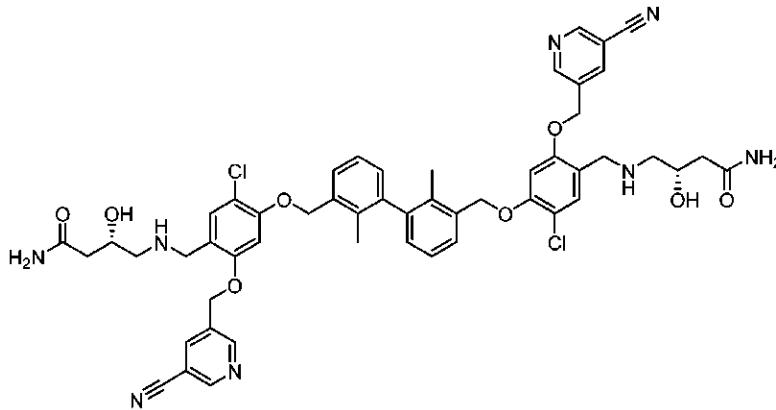
50

= 7.6, 1.3 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 7.06 (s, 2H), 5.38 (s, 4H), 5.31 (s, 4H), 4.20 (s, 4H), 3.12 - 3.03 (m, 4H), 2.41 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 2.07 (s, 6H), 1.97 - 1.86 (m, 4H). ES/MS (M+1) : 957.2.

【0990】

実施例165：(3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4, 1-フェニレン))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタンアミド)

【化391】



【0991】

(3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4, 1-フェニレン))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタンアミド)を、(3S) - 4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりに(S) - 4-アミノ-3-ヒドロキシブタンアミドを用いる一般的な還元的アミノ化手順Gを用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.39 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.50 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 - 7.23 (m, 2H), 7.12 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.07 (s, 2H), 5.37 (s, 4H), 5.31 (s, 4H), 4.28 - 4.14 (m, 6H), 3.22 - 3.17 (m, 1H), 3.04 - 2.93 (m, 2H), 2.45 (dd, J = 6.0, 2.2 Hz, 4H), 2.08 (s, 6H). ES/MS (M+1) : 987.1.

【0992】

実施例166：(2S, 2'S) - 3, 3' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(2-ヒドロキシプロパン酸) (または(2S, 2'S) - 3, 3' - (((6, 6' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(2-ヒドロキシプロパン酸))

10

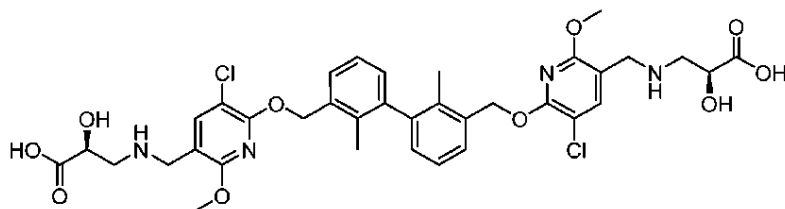
20

30

40

50

【化 3 9 2】



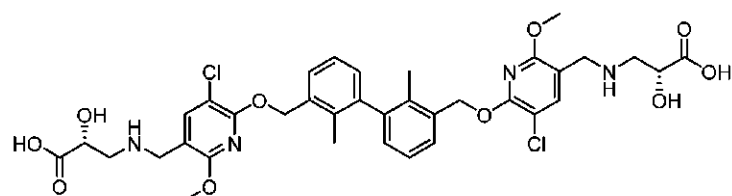
【0 9 9 3】

(2S, 2'S) - 3, 3' - (((((2, 2'-ジメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(2-ヒドロキシプロパン酸) を、(3S) - 4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりに L-イソセリンを用いる一般的な還元的アミノ化手順 G を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.81 (s, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.42 (dd, J = 8.7, 4.0 Hz, 2H), 4.18 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 3.38 (dd, J = 12.9, 4.0 Hz, 2H), 3.19 (dd, J = 12.9, 8.7 Hz, 2H), 2.09 (s, 6H). ES/MS (M+1) : 759.0。

【0 9 9 4】

実施例 167 : (2R, 2'R) - 3, 3' - (((((2, 2'-ジメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(2-ヒドロキシプロパン酸) (または (2R, 2'R) - 3, 3' - (((6, 6' - (((2, 2'-ジメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(2-ヒドロキシプロパン酸))

【化 3 9 3】



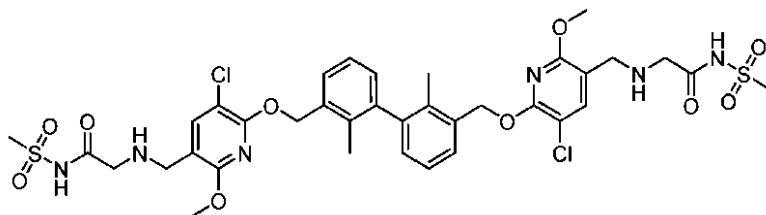
【0 9 9 5】

(2R, 2'R) - 3, 3' - (((((2, 2'-ジメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(2-ヒドロキシプロパン酸) を、(3S) - 4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりに D-イソセリンを用いる一般的な還元的アミノ化手順 G を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.81 (s, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.44 (dd, J = 8.8, 3.9 Hz, 2H), 4.18 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 3.39 (dd, J = 12.9, 3.9 Hz, 2H), 3.19 (dd, J = 12.9, 8.8 Hz, 2H), 2.09 (s, 6H). ES/MS (M+1) : 758.9。

【0 9 9 6】

実施例 168 : 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メ

トキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (N- (メチルスルホニル) アセトアミド) (または2, 2'- (((6, 6'- (((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (N- (メチルスルホニル) アセトアミド))
【化394】



10

【0997】

ベンジル (2- (メチルスルホンアミド) -2-オキソエチル) カルバメート：カルボニルジイミダゾール (1.55 g, 9.56 mmol) を、テトラヒドロフラン (40 mL) 中の ((ベンジロキシ) カルボニル) グリシン (2.00 g, 9.56 mmol) の溶液に加えた。軽度のガスの発生が観察された。30分後、その溶液を1.5時間加熱還流した。その溶液をRTに冷却し、メチルスルホンアミド (0.909 g, 9.56 mmol) を加えた。その溶液を室温で15分間攪拌した。テトラヒドロフラン (5 mL) 中の1, 8-ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ-7-エンの溶液を加えた。22時間後、その反応物を氷冷0.75 N塩酸 (100 mL) に注ぎ込んだ。固体が徐々に形成した。その固体を、水で洗浄しながら濾過することによって単離した。その固体を真空中で乾燥させることにより、ベンジル (2- (メチルスルホンアミド) -2-オキソエチル) カルバメートを得た。

20

【0998】

2-アミノ-N- (メチルスルホニル) アセトアミド：10%炭素担持パラジウム (746 mg, 0.701 mmol) を、エタノール (30 mL) 中のベンジル (2- (メチルスルホンアミド) -2-オキソエチル) カルバメート (2.008 g, 7.01 mmol) の溶液に加えた。雰囲気水を水素 (バルーン) と交換した。1時間攪拌した後、固体が沈殿した。水素を除去した。固体をセライトでの濾過により取り出した (触媒とともに)。その固体を水 (30 mL) で洗浄した。水相をシリンジフィルターで濾過し、凍結乾燥に供することにより、2-アミノ-N- (メチルスルホニル) アセトアミドを得た。

30

【0999】

2, 2'- (((((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (N- (メチルスルホニル) アセトアミド) を、(3S) -4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりに2-アミノ-N- (メチルスルホニル) アセトアミドを用いる一般的な還元的アミノ化手順Gを用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.80 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.19 (s, 4H), 4.06 (s, 6H), 3.90 (s, 4H), 3.24 (s, 6H), 2.09 (s, 6H). ES/MS (M+1) : 853.1。

40

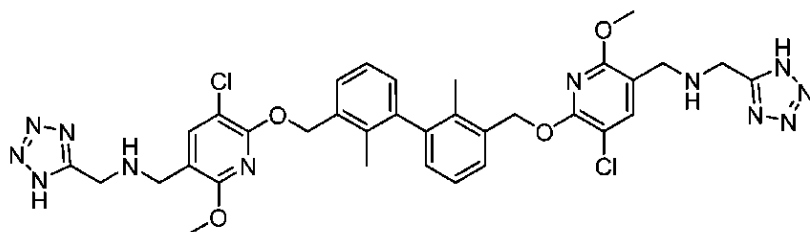
【1000】

実施例169：1, 1'- (((((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (N- (1H-テトラゾール-5-イル) メチル) メタンアミン) (または1, 1'- (6, 6'- (((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-

50

クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(N-(1H-テトラゾール-5-イル)メチル)メタンアミン))

【化395】



10

【1001】

(3S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりに(1H-テトラゾール-5-イル)メタンアミンを用い、トリエチルアミンを省略し、かつジメチルホルムアミド(0.0125M)に対して均等な割合でジクロロメタンを加えて、一般的な還元的アミノ化手順Aを用いて、1, 1'-(((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(N-(1H-テトラゾール-5-イル)メチル)メタンアミン)を調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.81 (s, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 2H), 7.24 (td, J = 7.6, 0.7 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.57 (s, 4H), 4.27 (s, 4H), 4.03 (s, 6H), 2.08 (s, 6H). E S / M S (M+1) : 747.3.

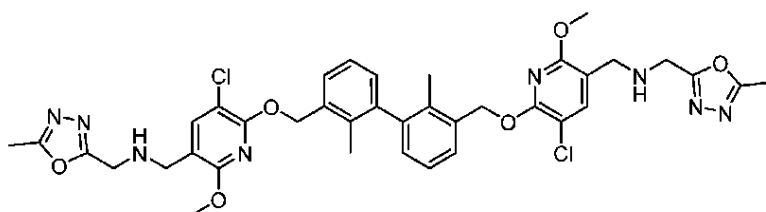
20

【1002】

実施例170: 1, 1'-(((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(N-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)メタンアミン) (または1, 1'-((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(N-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)メタンアミン))

30

【化396】



【1003】

1, 1'-(((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(N-(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メチル)メタンアミン)を、(3S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりに(5-メチル-1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル)メタンアミンを用いる一般的な還元的アミノ化手順Aを用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.81 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.56 (s, 4H), 4.30 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 2.56 (s, 6H), 2.09 (s, 6H). E S / M S (M+1) : 775.2.

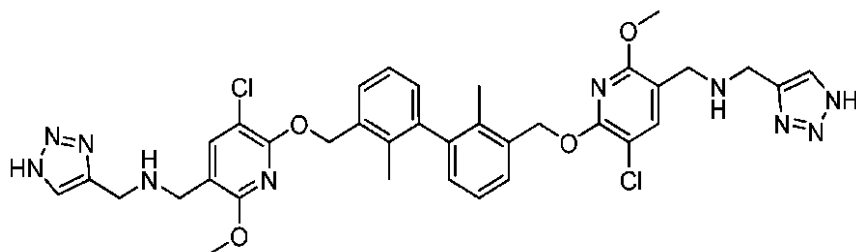
40

【1004】

50

実施例 171 : 1, 1' - ((((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 -クロロ -2 -メトキシピリジン -6, 3 -ジイル)) ビス (N - ((1H -1, 2, 3 -トリアゾール -4 -イル) メチル) メタンアミン) (または 1, 1' - (6, 6' - ((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 -クロロ -2 -メトキシピリジン -6, 3 -ジイル)) ビス (N - ((1H -1, 2, 3 -トリアゾール -4 -イル) メチル) メタンアミン))

【化 397】



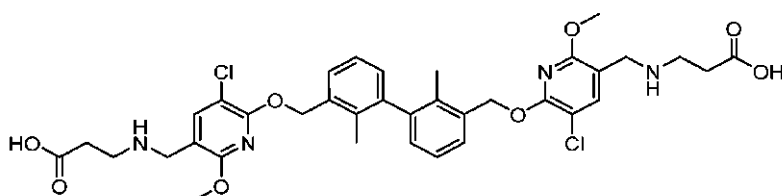
【1005】

(3S) -4 -アミノ -3 -ヒドロキシブタン酸の代わりに (1H -1, 2, 3 -トリアゾール -4 -イル) メタンアミン塩酸塩を用いて、かつジメチルホルムアミド (0.0125 M) に対して等しい割合でジクロロメタンを加えて、一般的な還元的アミノ化手順 A を用いて、1, 1' - ((((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 -クロロ -2 -メトキシピリジン -6, 3 -ジイル)) ビス (N - ((1H -1, 2, 3 -トリアゾール -4 -イル) メチル) メタンアミン) を調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.79 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.39 (s, 4H), 4.18 (s, 4H), 4.03 (s, 6H), 2.08 (s, 6H). ES/MS (M+1) : 745.0。

【1006】

実施例 172 : 3, 3' - (((((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 -クロロ -2 -メトキシピリジン -6, 3 -ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ジプロピオン酸

【化 398】



【1007】

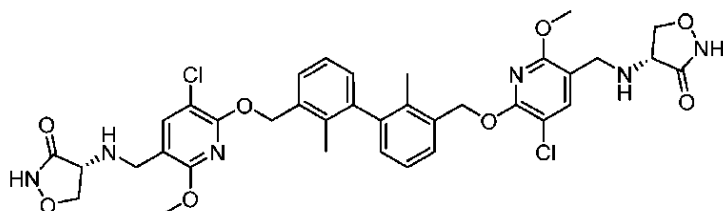
3, 3' - (((((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 -クロロ -2 -メトキシピリジン -6, 3 -ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ジプロピオン酸を、(3S) -4 -アミノ -3 -ヒドロキシブタン酸の代わりに 3 -アミノプロパン酸を用いる一般的な還元的アミノ化手順 G を用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.81 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.15 (s, 4H), 4.06 (s, 6H), 3.27 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 2.75 (t, J = 6.5 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H). ES/MS (M+1) : 726.9。

【1008】

実施例173：(4R, 4'R) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(イソオキサゾリジン-3-オン) (または(4R, 4'R) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(イソオキサゾリジン-3-オン))

【化399】

10



【1009】

(3S) - 4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりに(R) - 4-アミノイソオキサゾリジン-3-オンを用い、かつジクロロメタンをジメチルホルムアミド(0.0125M)に対して等しい割合で加えて、一般的な還元的アミノ化手順Aを用いて、(4R, 4'R) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(イソオキサゾリジン-3-オン)を調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.82 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.70 (dd, J = 9.7, 8.0 Hz, 2H), 4.51 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 4.45 - 4.32 (m, 4H), 4.21 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 4.05 (s, 6H), 2.08 (s, 6H). ES/MS (M+1) : 752.8。

20

30

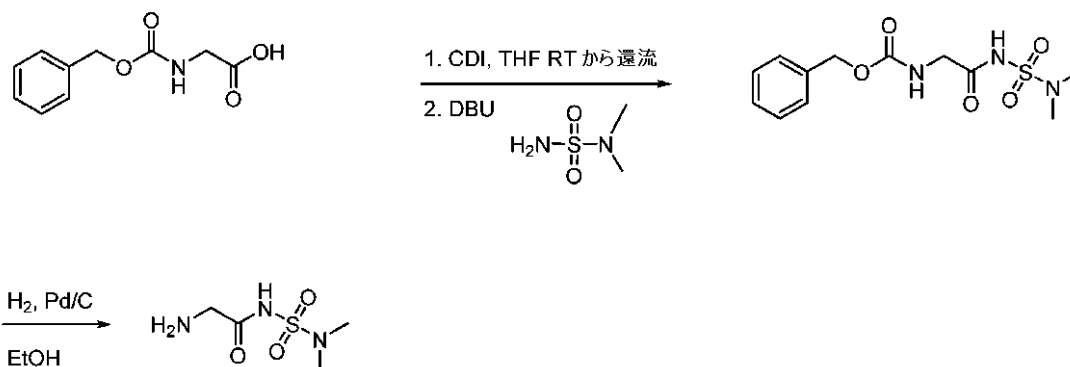
【1010】

実施例174：2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(N-(N, N-ジメチルスルファモイル)アセトアミド) - 2-アミノ-N-(N, N-ジメチルスルファモイル)アセトアミド (または2, 2' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(N-(N, N-ジメチルスルファモイル)アセトアミド))

40

50

【化 4 0 0】



10

【1 0 1 1】

ベンジル（2-（（N，N-ジメチルスルファモイル）アミノ）-2-オキソエチル）カルバメート：カルボニルジイミダゾール（1.55 g，9.56 mmol）を、テトラヒドロフラン（40 mL）中の（（ベンジルオキシ）カルボニル）グリシン（2.00 g，9.56 mmol）の溶液に加えた。軽度のガスの発生が観察された。30分後、その溶液を1.5時間加熱還流した。その溶液をRTに冷却し、N，N-ジメチルスルファミド（1.18 g，9.56 mmol）を加えた。その溶液を室温で15分間攪拌した。テトラヒドロフラン（5 mL）中の1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エンの溶液を加えた。22時間後、その反応物を氷冷0.75 N塩酸（100 mL）に注ぎ込んだ。水相を酢酸エチルで抽出した（3×50 mL）。合わせた有機相をブライン（50 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（0～100%酢酸エチル／ヘキサン）に供した。生成物を含む画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去することにより、ベンジル（2-（（N，N-ジメチルスルファモイル）アミノ）-2-オキソエチル）カルバメートを得た。

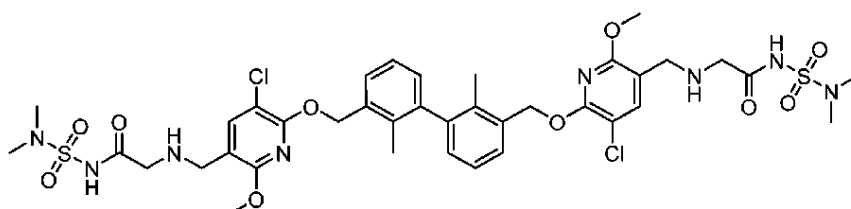
20

【1 0 1 2】

2-アミノ-N-（（N，N-ジメチルスルファモイル）アセトアミド）：10%炭素担持パラジウム（628 mg，0.590 mmol）を、エタノール（30 mL）中のベンジル（2-（メチルスルホンアミド）-2-オキソエチル）カルバメート（1.86 g，5.90 mmol）の溶液に加えた。雰囲気水を水素（バルーン）と交換した。1時間攪拌した後、固体が沈殿した。水素を除去した。固体をセライトでの濾過によって取り出した（触媒とともに）。その固体を水（30 mL）で洗浄した。水相をシリンジフィルターで濾過し、凍結乾燥に供することにより、2-アミノ-N-（（N，N-ジメチルスルファモイル）アセトアミド）を得た。

30

【化 4 0 1】



40

【1 0 1 3】

2，2'-（（（（（（2，2'-ジメチル-[1，1'-ビフェニル]-3，3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5-クロロ-2-メトキシピリジン-6，3-ジイル））ビス（メチレン））ビス（アザンジイル））ビス（N-（N，N-ジメチルスルファモイル）アセトアミド）を、（3S）-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりに2-アミノ-N-（（N，N-ジメチルスルファモイル）アセトアミド）を用いる一般的な還元的アミノ化手順Gを用いて調製した。¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）

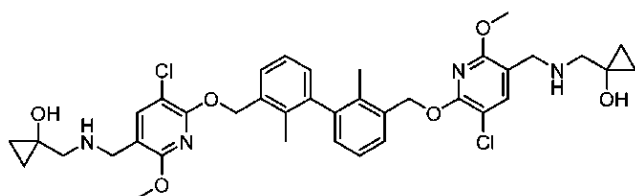
50

ール-d₄) δ 7.80 (s, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.19 (s, 4H), 4.06 (s, 6H), 3.90 (s, 4H), 2.90 (s, 12H), 2.09 (s, 6H). ES/MS (M+1) : 910.9.

【1014】

実施例175 : 1, 1' - ((((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(メチレン)) ビス(シクロプロパン-1-オール) (または1, 1' - ((((6, 6'- ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(メチレン)) ビス(シクロプロパン-1-オール))

【化402】



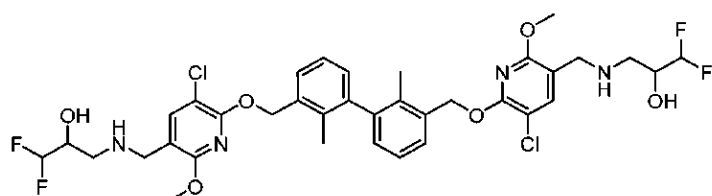
【1015】

(3S) - 4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりに1-(アミノメチル)シクロプロパン-1-オールを用い、エタノールの代わりにメタノールを用い、水酸化カリウムを省略して、一般的な還元的アミノ化手順Gを用いて、1, 1' - ((((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(メチレン)) ビス(シクロプロパン-1-オール) を調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.81 (s, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.21 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 3.12 (s, 5H), 2.09 (s, 6H), 0.93 - 0.85 (m, 4H), 0.74 - 0.66 (m, 4H). ES/MS (M+1) : 722.9.

【1016】

実施例176 : 3, 3' - ((((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール) (または3, 3' - ((((6, 6'- ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール))

【化403】



10

20

30

40

50

【1017】

(3S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりに3-アミノ-1,1-ジフルオロプロパン-2-オール塩酸塩を用い、トリエチルアミンの代わりにジイソプロピルエチルアミンを用い、エタノールをジメチルホルムアミド(0.0125M)に対して等しい割合で加えて、一般的な還元的アミノ化手順Aを用いて、3,3'-(((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(1,1-ジフルオロプロパン-2-オール)を調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.81 (s, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 5.98 - 5.66 (m, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.18 (d, J = 1.3 Hz, 4H), 4.17 - 4.05 (m, 2H), 4.05 (s, 6H), 3.24 (dd, J = 12.8, 3.3 Hz, 2H), 3.12 (dd, J = 13.0, 9.9 Hz, 2H), 2.09 (s, 6H). ES/MS (M+1): 770.8.

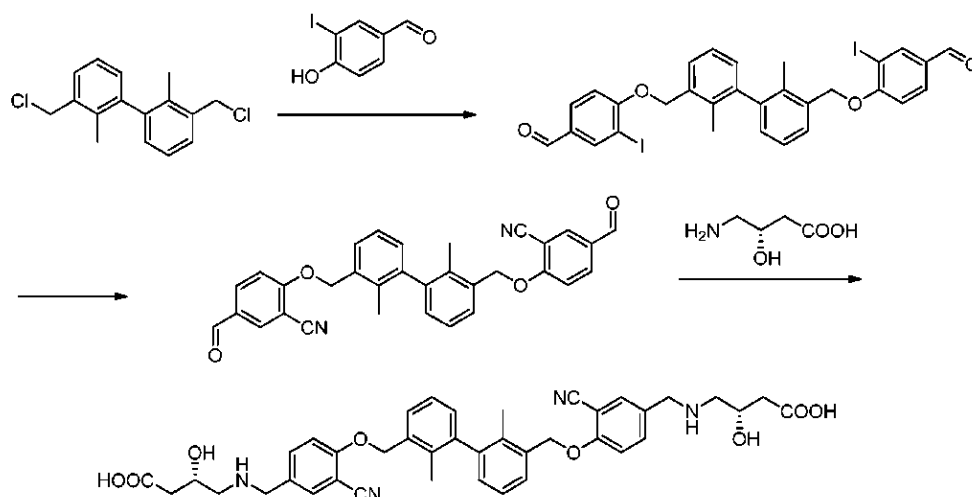
10

【1018】

実施例177: (3S, 3'S)-4,4'-(((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(3-シアノ-4,1-フェニレン))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸)

【化404】

20



30

【1019】

ジメチルホルムアミド(3mL)中の、3,3'-ビス(クロロメチル)-2,2'-ジメチル-1,1'-ビフェニル(100mg, 0.358mmol)、4-ヒドロキシ-3-ヨードベンズアルデヒド(266mg, 1.07mmol)、炭酸セシウム(350mg, 1.07mmol)およびヨウ化ナトリウム(161mg, 1.07mmol)の懸濁液を20℃で20時間攪拌した。その混合物を酢酸エチル(30mL)で希釈し、水(2×10mL)およびブライン(10mL)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0~50%酢酸エチル/ヘキサン)に供した。生成物を含む画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去することにより、4,4'-(((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(3-ヨードベンズアルデヒド)を得た。

40

【1020】

4,4'-(((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(3-ヨードベンズアルデヒド)(75mg

50

、0.107 mmol) およびシアン化銅 (I) (24 mg, 0.267 mmol) をジメチルホルムアミド (2 mL) と合わせ、マイクロ波反応器において140℃で20分間加熱した。その反応物は、モノCNおよび所望の材料を有した。その反応物を酢酸エチル (10 mL) および水 (10 mL) で希釈した。固体が形成し、それを濾過によって除去した。有機相を水 (2×10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサン) に供した。生成物を含む画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去することにより、6,6'-(((2,2'-ジメチルー[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(3-ホルミルベンゾニトリル)を得た。

10

【1021】

(3S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸 (6当量) の代わりにグリシン (10当量) を用い、6当量ではなく10当量のトリメチルアミンを16時間という反応時間にわたって用いる還元的アミノ化手順Aに従って、(3S,3'S)-4,4'-(((2,2'-ジメチルー[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(3-シアノ-4,1-フェニレン)ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸)を調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.80 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 8.8, 2.3 Hz, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.44 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 5.36 (s, 4H), 4.33 - 4.24 (m, 1H), 4.23 (s, 4H), 3.20 (dd, J = 12.6, 3.1 Hz, 2H), 3.01 (dd, J = 12.4, 9.5 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H). ES/MS (M+1): 707.1。

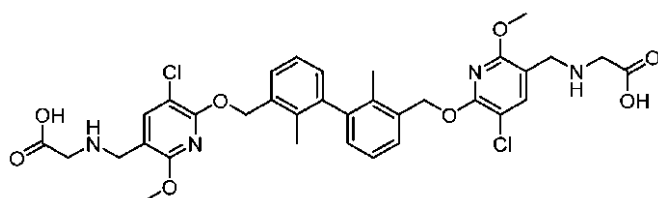
20

【1022】

実施例178: 2,2'-(((2,2'-ジメチルー[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))二酢酸 (または2,2'-(((6,6'-(((2,2'-ジメチルー[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))二酢酸)

30

【化405】



【1023】

2,2'-(((2,2'-ジメチルー[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))二酢酸を、(3S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の代わりにグリシンを用いる還元的アミノ化手順Gに従って調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.80 (s, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.18 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 3.87 (s, 4H), 2.09 (s, 6H). ES/MS (M+1): 698.8。

40

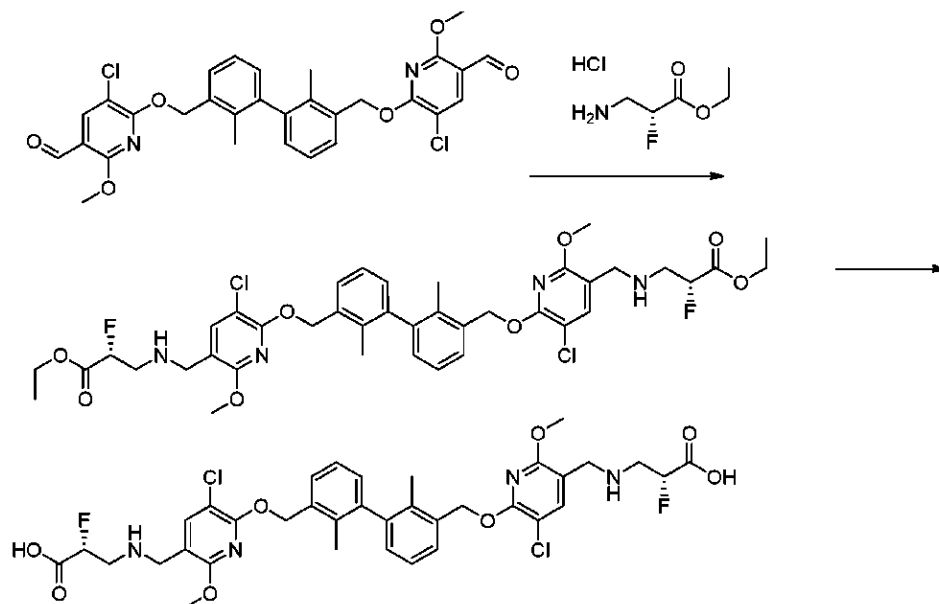
【1024】

実施例179: (2R,2'R)-3,3'-(((2,2'-ジメチルー[1

50

， 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (2 - フルオロプロパン酸) (または (2R, 2' R) - 3, 3' - ((6, 6' - ((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (2 - フルオロプロパン酸))

【化 406】



【1025】

ジエチル 3, 3' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) (2R, 2' R) - ビス (2 - フルオロプロパノエート) ビストリフルオロ酢酸塩を、(3S) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸の代わりにエチル (R) - 3 - アミノ - 2 - フルオロプロパノエート塩酸塩を用いる還元的アミノ化手順 G に従って調製した。

【1026】

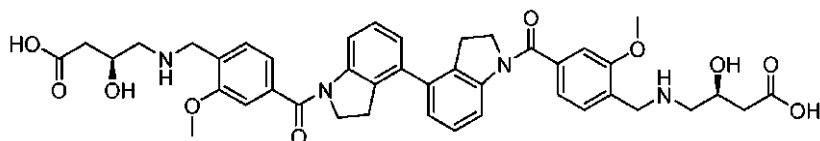
水 (0.5 mL) 中の水酸化リチウム (4.57 mg, 0.191 mmol) の溶液をメタノール中のジエチル 3, 3' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) (2R, 2' R) - ビス (2 - フルオロプロパノエート) ビストリフルオロ酢酸塩 (20 mg, 0.0191 mmol) の溶液に加えた。1 時間後、トリフルオロ酢酸 (0.2 mL) を加え、約半分の溶媒を減圧下で除去した。その溶液を分取 HPLC (溶離剤: 0.1% トリフルオロ酢酸 / 0.1 アセトニトリル) に供した。生成物を含むきれいな画分を合わせ、凍結乾燥に供することにより、(2R, 2' R) - 3, 3' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (2 - フルオロプロパン酸) を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.82 (s, 2H), 7.50 - 7.43 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 5.36 (dd, J = 8.4, 3.2 Hz, 1H), 5.24 (dd, J = 8.3, 3.4 Hz, 1H), 4.21 (s, 4H), 4.06 (s, 6H), 3.69 - 3.45 (m, 4H), 2.08 (s, 6H). ¹⁹F NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ -195.66. ES/MS (M+1): 76

2. 9.

【1027】

実施例180：(3S, 3'S) - 4, 4' - ((([4, 4'-ビインドリン] - 1, 1'-ジカルボニル) ビス (2-メトキシ-4, 1-フェニレン)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシブタン酸)

【化407】



10

【1028】

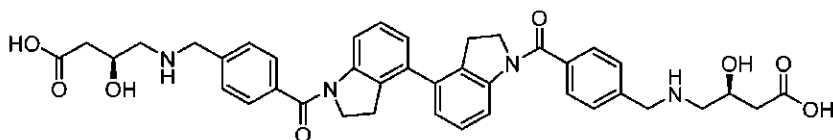
丸底フラスコにおいて、4, 4' - ([4, 4'-ビインドリン] - 1, 1'-ジカルボニル) ビス (2-メトキシベンズアルデヒド) (27.00mg, 0.048mmol) を、12.00mLのメタノールと1.20mLの酢酸との混合物に溶解した。この溶液に、(3S) - 4-アミノ-3-ヒドロキシ酪酸 (18.00mg, 0.151mmol) を室温において加えた。フラスコをキャップし、その溶液を室温で30分間攪拌した。この溶液に、2-メチルピリジンボラン (16.00mg, 0.150mmol) を室温において加えた。フラスコをキャップし、その混合物を室温でさらに2時間攪拌した。反応物を濾過し、逆相HPLC (アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸/水) によって精製することにより、(3S, 3'S) - 4, 4' - ((([4, 4'-ビインドリン] - 1, 1'-ジカルボニル) ビス (2-メトキシ-4, 1-フェニレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシブタン酸) を凍結乾燥においてビス-TFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.16 (s, 1H), 7.60 - 7.46 (m, 1H), 7.36 - 7.18 (m, 3H), 7.02 (s, 1H), 4.41 - 4.23 (m, 3H), 4.07 (s, 2H), 4.03 - 3.87 (m, 3H), 3.26 - 3.16 (m, 1H), 3.01 (dq, J = 22.1, 9.0, 7.1 Hz, 3H), 2.55 (q, J = 5.4 Hz, 2H). E S/MS M⁺: 767.33.

20

実施例181：(3S, 3'S) - 4, 4' - ((([4, 4'-ビインドリン] - 1, 1'-ジカルボニル) ビス (4, 1-フェニレン)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシブタン酸)

30

【化408】



【1029】

丸底フラスコにおいて、4, 4' - ([4, 4'-ビインドリン] - 1, 1'-ジカルボニル) ビス (2-メトキシベンズアルデヒド) (22.00mg, 0.044mmol) を、5.00mLのメタノールと5.50mLの酢酸との混合物に溶解した。この溶液に、(3S) - 4-アミノ-3-ヒドロキシ酪酸 (16.00mg, 0.13mmol) を室温において加えた。フラスコをキャップし、その溶液を室温で30分間攪拌した。この溶液に、2-メチルピリジンボラン (14.00mg, 0.013mmol) を室温において加えた。フラスコをキャップし、その混合物を室温でさらに2時間攪拌した。反応物を濾過し、逆相HPLC (アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸/水) によって精製することにより、(3S, 3'S) - 4, 4' - ((([4, 4'-ビインドリン] - 1, 1'-ジカルボニル) ビス (4, 1-フェニレン)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシブタン酸) を凍結乾燥においてビス-TFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.65 - 8.51 (m, 1H), 8

40

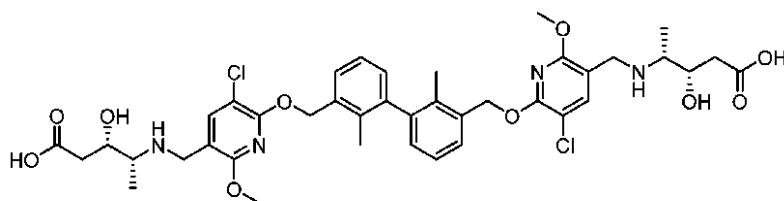
50

.27 (td, $J = 7.9, 1.7$ Hz, 1H), 7.77 - 7.57 (m, 5H), 4.25 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 3.17 (dd, $J = 12.6, 3.0$ Hz, 1H), 3.03 - 2.90 (m, 3H), 2.52 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H). ES/MS $M^{+1} : 707.31$.

【1030】

実施例182: (3S, 3'S, 4R, 4'R) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシペンタン酸) (または (3S, 3'S, 4R, 4'R) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシペンタン酸))

【化409】



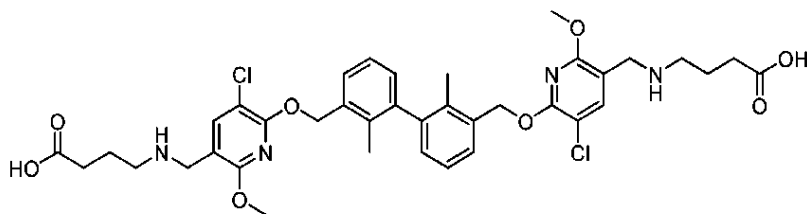
【1031】

丸底フラスコにおいて、(3S) - 4-アミノ-3-ヒドロキシ-4-メチル酪酸HCl塩 (183.77 mg, 1.08 mmol) を、室温の6.0 mLのDMFに溶解し、その溶液を室温で5分間攪拌した。この溶液に、6, 6' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド) (63.00 mg, 0.108 mmol) を室温において加えた後、トリエチルアミン (0.100 mL) を加えた。フラスコをキャップし、溶液を室温において攪拌した。30分後、その混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム (68.00 mg, 1.08 mmol) およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (230.00 mg, 1.08 mmol) を室温において加え、その溶液をさらに4時間攪拌した。反応物を濾過し、逆相HPLC (アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸/水) によって精製することにより、(3S, 3'S, 4R, 4'R) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシペンタン酸) を凍結乾燥においてビス-TFA塩として得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.82 (s, 1H), 7.47 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.24 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.07 (dd, $J = 7.6, 1.4$ Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.43 (td, $J = 6.6, 2.8$ Hz, 1H), 4.17 (d, $J = 2.6$ Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.39 (qd, $J = 6.7, 2.7$ Hz, 1H), 2.53 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.31 (d, $J = 6.8$ Hz, 3H). ES/MS $M^{+1} : 815.28$.

【1032】

実施例183: 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))二酪酸 (または 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))二酪酸)

【化 4 1 0】



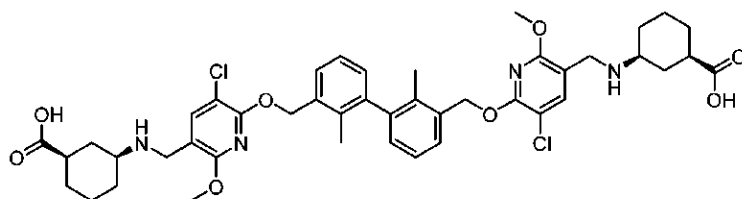
【1 0 3 3】

丸底フラスコにおいて、(3*S*)-4-アミノ-3-ヒドロキシ-4-メチル酪酸 (124.15 mg, 1.20 mmol) を、室温の 6.0 mL の DMF に溶解し、その溶液を室温で 5 分間攪拌した。この溶液に、6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド) (70.00 mg, 0.120 mmol) を室温において加えた。一般的な還元的アミノ化手順 C に従って、4,4'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))二酪酸 (8.00, 0.01 mmol) を、凍結乾燥においてビス-TFA 塩として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.80 (s, 1H), 7.47 (dd, *J* = 7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, *J* = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.19 - 3.03 (m, 2H), 2.98 (s, 1H), 2.85 (t, *J* = 1.1 Hz, 1H), 2.46 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.96 (dt, *J* = 14.8, 7.2 Hz, 2H).). E S / M S M⁺1 : 755.26.

【1 0 3 4】

実施例 184 : (1*R*, 1'*R*, 3*S*, 3'*S*)-3,3'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(シクロヘキサン-1-カルボン酸) (または (1*R*, 1'*R*, 3*S*, 3'*S*)-3,3'-((6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(シクロヘキサン-1-カルボン酸))

【化 4 1 1】



【1 0 3 5】

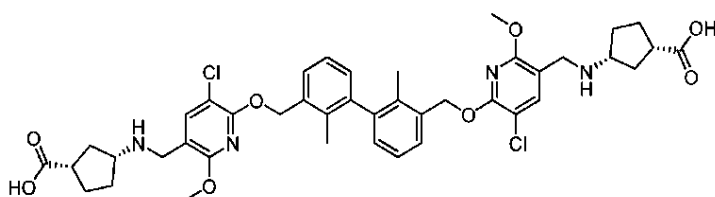
丸底フラスコにおいて、(3*S*)-4-アミノ-3-ヒドロキシ-4-メチル酪酸 (123.15 mg, 0.86 mmol) を室温の 3.0 mL の DMF に溶解し、その溶液を室温で 5 分間攪拌した。この溶液に、6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド) (50.00 mg, 0.086 mmol) を室温において加えた。一般的な還元的アミノ化手順 C に従って、(1*R*, 1'*R*, 3*S*, 3'*S*)-3,3'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピ

リジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (シクロヘキサン-1-カルボン酸) (20.00 mg, 0.02 mmol) を凍結乾燥においてビス-TFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.81 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.06 (dd, J = 7.5, 1.4 Hz, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.30 - 3.11 (m, 1H), 2.53 - 2.35 (m, 2H), 2.18 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 2.11 - 1.87 (m, 5H), 1.67 - 1.16 (m, 4H).). ES/MS M⁺1 : 835.32。

【1036】

実施例185: (1S, 1'S, 3R, 3'R) - 3, 3' - (((((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (シクロペンタン-1-カルボン酸) (または (1S, 1'S, 3R, 3'R) - 3, 3' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (シクロペンタン-1-カルボン酸))

【化412】



【1037】

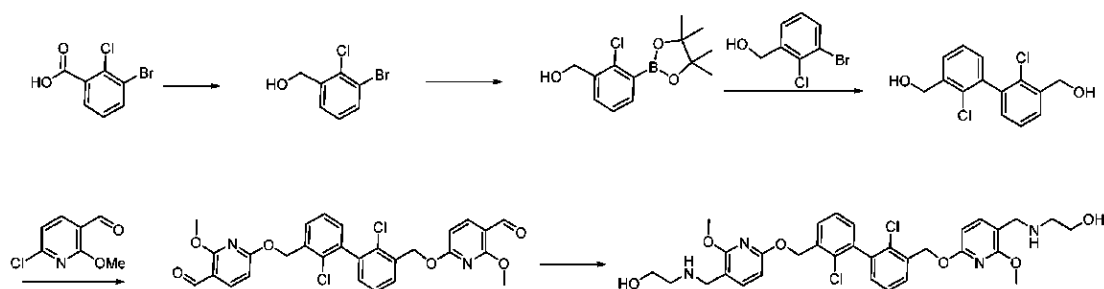
丸底フラスコにおいて、(3S) - 4-アミノ-3-ヒドロキシ-4-メチル酪酸 (37.00 mg, 0.28 mmol) を室温の3.0 mLのDMFに溶解し、その溶液を室温で5分間攪拌した。この溶液に、6, 6' - (((((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド) (50.00 mg, 0.086 mmol) を室温において加えた。一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、(1S, 1'S, 3R, 3'R) - 3, 3' - (((((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (シクロペンタン-1-カルボン酸) (35.00 mg, 0.04 mmol) を凍結乾燥においてビス-TFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.81 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.74 - 3.60 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.85 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 2.38 (dt, J = 13.6, 7.7 Hz, 1H), 2.22 (dd, J = 13.6, 6.9 Hz, 1H), 2.12 - 1.95 (m, 7H), 1.83 (dd, J = 13.8, 7.0 Hz, 1H). ES/MS M⁺1 : 807.29。

【1038】

実施例186: 2, 2' - (((((2, 2'-ジクロロ- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (エタン-1-オール) (または 2, 2' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジクロロ- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (エ

タン-1-オール)

【化413】



10

【1039】

工程1：(3-ブロモ-2-クロロフェニル)メタノール：窒素下の無水THF(30 mL)中の3-ブロモ-2-クロロ安息香酸(4.128 g, 17.5 mmol)の溶液に、ボラン-ジメチルスルフィド錯体(1.6 mL)を0℃において滴下により添加した。添加が完了した後、その混合物を3時間加熱還流した。その混合物を室温に冷却し、水にゆっくり注ぎ込んだ。水層をDCMで抽出し、合わせた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、溶媒を真空中で除去することにより、生成物を得た。

【1040】

20

工程2：(2-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノール：ジオキサン(30 mL)を丸底フラスコに投入し、窒素を10分間バブリングした。(3-ブロモ-2-クロロフェニル)メタノール(2 g, 9.03 mmol)を加え、しばらく窒素をバブリングした。酢酸カリウム(2.66 g, 27.1 mmol)を加えた。ビス(ピナコラト)ジボロン(3.67 g, 23.87 mmol)を加え、次いで、 $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\cdot\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (0.66 g, 1.94 mmol)を加えた。その反応物を80℃で一晩加熱した。その反応物を酢酸エチルで希釈し、セライトベッドで濾過し、そのベッドを酢酸エチルで洗浄した。合わせた有機部分を真空下で濃縮することにより、黒色のペースト状残渣を得た。この粗残渣を、ヘキサン中5~30%のEtOAcを用いてシリカゲルカラムによって精製することにより、生成物を固体として得た。

30

【1041】

工程3：(2,2'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ジメタノール：1,4-ジオキサン(9 mL)および水(2.3 mL)中の、(3-ブロモ-2-クロロフェニル)メタノール(600 mg, 2.71 mmol)、(2-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノール(728 mg, 2.71 mmol)、 K_2CO_3 (936 mg, 6.77 mmol)の溶液に窒素を5分間パージした。 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2\cdot\text{DCM}$ (198 mg, 0.27 mmol)を加え、その反応混合物を100℃で12時間加熱した。その反応混合物をセライトのパッドで濾過し、そのパッドをMeOHで洗浄した。濾液を濃縮乾固し、残渣を、ヘキサン中0~30%のEtOAcを用いてシリカゲルカラムによって精製することにより、生成物を得た。

40

【1042】

工程4：6,6'-((2,2'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ)ビス(2-メトキシニコチンアルデヒド)：トルエン(6 mL)中の、炭酸セシウム(1.3 g, 4.04 mmol)、酢酸パラジウム(II)(46 mg, 0.20 mmol)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(tert-ブチルXphos)(171 mg, 0.40 mmol)、6-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド(434 mg, 2.53 mmol)および(2,2'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-

50

ージイル)ジメタノール(286mg, 1.01mmol)の混合物を85℃で4時間加熱した。その反応混合物を冷却し、カラムクロマトグラフィー(1%酢酸エチル/ヘキサン~50%酢酸エチル/ヘキサン)によって精製することにより、生成物を固体として得た。

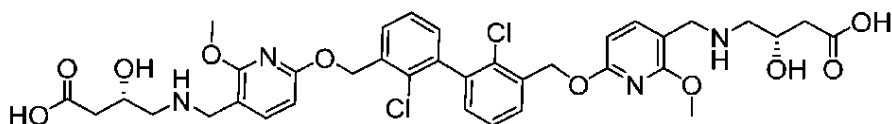
【1043】

工程5: 2, 2'-(((((2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(エタン-1-オール): この化合物を、還元的アミノ化手順Eを用いて調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.83 - 8.59 (m, 4H), 7.77 (d, 2H), 7.61 (dd, 2H), 7.44 (t, 2H), 7.30 (dd, 2H), 6.56 (d, 2H), 5.58 - 5.44 (m, 4H), 4.04 (d, 4H), 3.87 (s, 6H), 3.64 (t, 4H), 2.95 (t, 4H). C₃₂H₃₆Cl₂N₄O₆のLCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺計算値: 643.2; 実測値: 643.1。

【1044】

実施例187: (3S, 3'S)-4, 4'-(((2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸)(または(3S, 3'S)-4, 4'-(((6, 6'-((2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

【化414】



【1045】

還元的アミノ化手順Eを用いて、6, 6'-(((2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシニコチンアルデヒドを(S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸で還元的アミノ化することにより、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.77 - 8.49 (m, 4H), 7.77 (d, 2H), 7.71 - 7.53 (m, 4H), 7.45 (t, 2H), 7.30 (dd, 2H), 6.56 (d, 2H), 5.65 - 5.40 (m, 4H), 4.15 (d, 2H), 4.04 (d, 4H), 3.87 (s, 6H), 2.98 (s, 2H), 2.86 (d, 2H), 2.60 (s, 2H), 2.46 - 2.27 (m, 4H). C₃₆H₄₀Cl₂N₄O₁₀のLCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺計算値: 759.2; 実測値: 759.1。

【1046】

実施例188: (3R, 3'R)-4, 4'-(((2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸)(または(3R, 3'R)-4, 4'-(((6, 6'-((2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

10

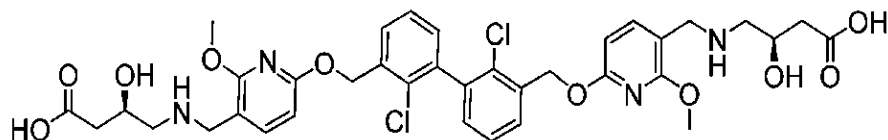
20

30

40

50

【化 4 1 5】



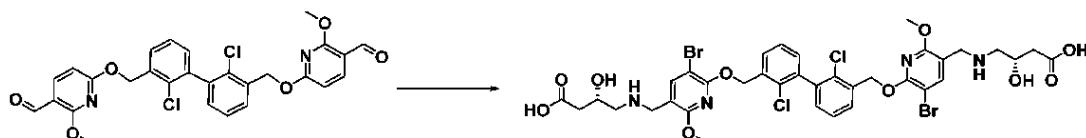
【1 0 4 7】

還元的アミノ化手順 E を用いて、6, 6' - (((2, 2' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2 - メトキシニコチンアルデヒドを (R) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸で還元的アミノ化することにより、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.71 (d, 2H), 7.58 (dd, 2H), 7.38 (t, 2H), 7.23 (dd, 2H), 6.55 (d, 2H), 5.59 (d, 4H), 4.28 (m, 2H), 4.17 (s, 4H), 3.97 (d, 6H), 3.19 (d, 2H), 2.98 (dd, 2H), 2.54 (d, 4H). C₃₆H₄₀Cl₂N₄O₁₀ の LCM S - E S I⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 : 759.2 ; 実測値 : 759.0。

【1 0 4 8】

実施例 189 : (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - (((2, 2' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸))

【化 4 1 6】



【1 0 4 9】

工程 1. 6, 6' - (((2, 2' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2 - メトキシニコチンアルデヒド) (60 mg, 0.11 mmol) を小さいフラスコに量り入れ、すべての固体が溶解するまで、DCM (1.5 mL) を加えた。その反応混合物を 1.5 mL の DMF で希釈し、NBS (43 mg, 0.24 mmol) および 10 mol % TFA (0.085 mL, 1% DMF 溶液) で処理した。5 時間後、その反応混合物を DCM で希釈し、5% チオ硫酸ナトリウムで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣をさらに精製せずに粗製物として次の工程において使用した。

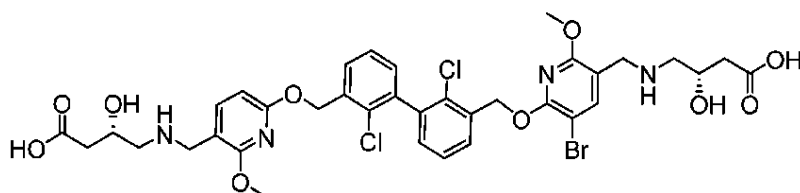
【1 0 5 0】

工程 2 : 還元的アミノ化手順 G を用いて、6, 6' - (((2, 2' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2 - メトキシニコチンアルデヒドを (S) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸で還元的アミノ化することにより、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.99 (s, 2H), 7.63 (dd, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.26 (dd, 2H), 5.67 (d, 4H), 4.28 (m, 2H), 4.16 (s, 4H), 3.99 (s, 6H), 3.21 (dd, 2H), 3.00 (dd, 2H), 2.54 (d, 4H). C₃₆H₃₈Br₂Cl₂N₄O₁₀ の LCM S - E S I⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 : 915.0 ; 実測値 : 916.7。

【1 0 5 1】

実施例 190 : (S) - 4 - (((6 - ((3' - (((3 - ブロモ - 5 - (((S

) - 3 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) メチル) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 2, 2' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸
【化 4 1 7】



10

【1052】

表題化合物を実施例 189 からの副生成物として単離した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.98 (s, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.66 - 7.55 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.30 - 7.20 (m, 2H), 6.55 (d, 1H), 5.67 (d, 2H), 5.63 - 5.54 (m, 2H), 4.37 - 4.22 (m, 2H), 4.16 (d, 4H), 3.98 (d, 6H), 3.20 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.54 (m, 4H). C₃₆H₃₉BrCl₂N₄O₁₀ の LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値: 837.1; 実測値: 838.8。

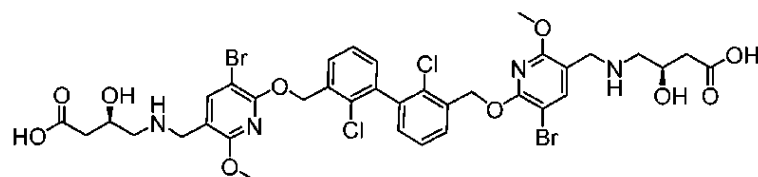
20

【1053】

実施例 191: (3R, 3'R) - 4, 4' - (((((2, 2' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3 - ヒドロキシブタン酸) (または (3R, 3'R) - 4, 4' - (((((6, 6' - (((2, 2' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3 - ヒドロキシブタン酸))

【化 4 1 8】

30



【1054】

還元的アミノ化手順 G を用いて、6, 6' - (((((2, 2' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(2 - メトキシニコチンアルデヒド) を (R) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸で還元的アミノ化することにより、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.98 (s, 2H), 7.63 (dd, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.26 (dd, 2H), 5.77 - 5.53 (m, 4H), 4.40 - 4.23 (m, 2H), 4.16 (s, 4H), 3.21 (dd, 2H), 3.00 (dd, 2H), 2.54 (d, 4H). C₃₆H₃₈Br₂Cl₂N₄O₁₀ の LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値: 915.0; 実測値: 917.0。

40

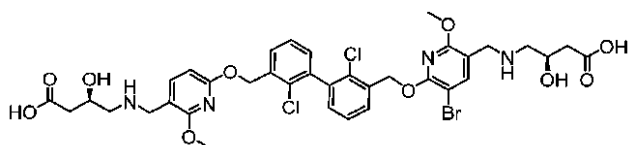
【1055】

実施例 192: (R) - 4 - (((((6 - (((3' - (((3 - ブロモ - 5 - (((((R) - 3 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) メチル) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 2, 2' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) アミノ) - 3 - ヒドロ

50

キシブタン酸

【化 4 1 9】



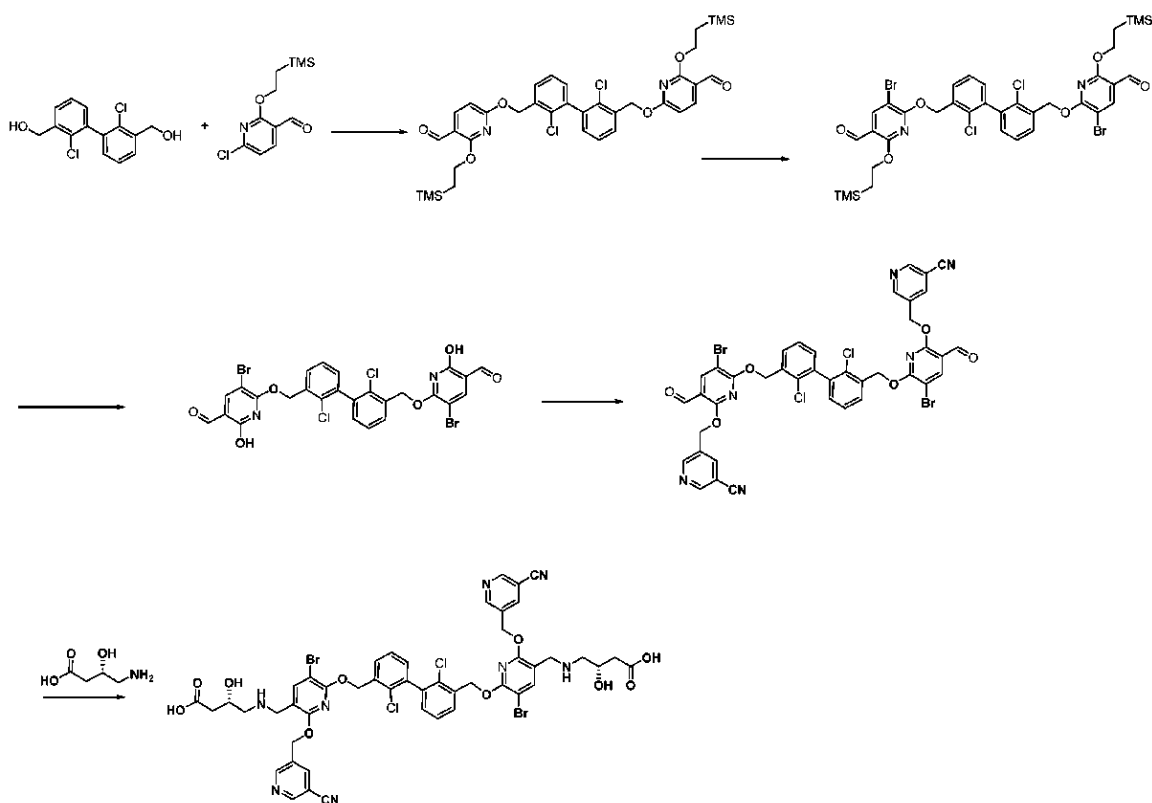
【1 0 5 6】

表題化合物を実施例 1 9 1 からの副生成物として単離した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.98 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 (m, 2 H), 7.40 (dt, 2H), 7.24 (dt, 2H), 6.55 (d, 1H), 5.67 (d, 2H), 5.63 - 5.53 (m, 2H), 4.28 (m, 2H), 4.16 (d, 4H), 3.98 (d, 6H), 3.20 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.54 (dd, 4H). C₃₆H₃₉BrCl₂N₄O₁₀ の L C M S - E S I ⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 : 837.1 ; 実測値 : 839.0.

【1 0 5 7】

実施例 1 9 3 : (3 S, 3' S) - 4, 4' - (((((2, 2' - ジクロロ [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸)) (または (3 S, 3' S) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2' - ジクロロ [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸))

【化 4 2 0】



【1 0 5 8】

工程 1 : 6, 6' - (((2, 2' - ジクロロ [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアルデヒド) : トルエン (6 mL) 中の、炭酸セシウム (2.75 g

、8.47 mmol)、酢酸パラジウム(II)(95 mg, 0.42 mmol)、2-*tert*-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル(*tert*-ブチルXphos)(225 mg, 0.53 mmol)、6-クロロ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド(1.256 g, 4.87 mmol)および(2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ジメタノール(600 mg, 2.12 mmol)の混合物を密封チューブにおいて95℃で加熱した。3時間後、反応混合物を冷却し、セライトパッドで濾過し、DCMでリンスした。濾液を濃縮し、残渣を、ヘキサン中10%~20%の酢酸エチルを用いてカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物を得た。

【1059】

工程2: 6, 6'-((2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド): 6, 6'-((2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド)(726 mg)を4.5 mLのAcOHに懸濁し、10分間超音波処理した。0.6 mLのAcOH中の酢酸ナトリウム(205 mg)および臭素(400 mg, 0.13 mL)を加えた。40分後、その反応物を30 mLのDCMおよび45 mLの2M NaOHで希釈した。10分間攪拌した後、有機層を分離し、水層をDCM(20 mL)で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮することにより、粗生成物を得た。

【1060】

工程3: 6, 6'-((2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-ヒドロキシニコチンアルデヒド): DMF(4 mL)中の、6, 6'-((2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド)(550 mg)およびCsF(390 mg)の混合物を60℃で90分間攪拌した。次いで、その反応混合物を、NH₄Cl水溶液でクエンチし、CH₂Cl₂で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を次の工程に使用した。

【1061】

工程4: 5, 5'-(((2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-3-ホルミルピリジン-6, 2-ジイル))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル: 6, 6'-((2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-ヒドロキシニコチンアルデヒド)(385 mg)、5-(クロロメチル)ニコチノニトリル(258 mg)およびK₂CO₃(390 mg)を5 mLのDMFに溶解する。NaI(190 mg)を加えた。次いで、その溶液を60℃に加熱する。その反応混合物をDCMおよび水で希釈した。有機層をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を次の工程に使用した。

【1062】

工程5: 還元的アミノ化手順Gを用いて、5, 5'-(((2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-3-ホルミルピリジン-6, 2-ジイル))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリルを(S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸で還元的アミノ化することにより、表題化合物を得た。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.86 (dd, 4H), 8.27 (t, 2H), 8.07 (s, 2H), 7.57 (dd, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.32 - 7.24 (m, 2H), 5.71 - 5.41 (m, 8H), 4.34 - 4.20 (m, 6H), 3.25 (dd, 2H), 3.03 (dd, 2H), 2.54 (dd, 4H). C₄₈H₄₂Br₂Cl₂N₈O₁₀のLCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺計算値: 1119.1; 実測値: 1121.1。

10

20

30

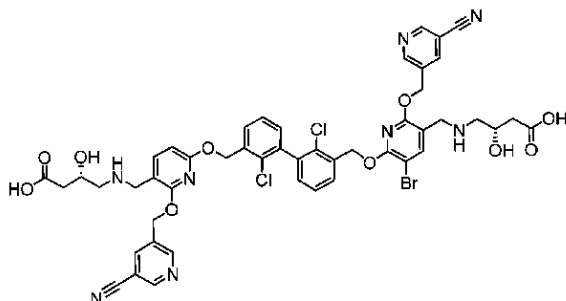
40

50

【1063】

実施例194：(S)-4-(((6-((3'-((3-ブromo-5-(((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-6-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-2,2'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化421】



10

【1064】

表題化合物を実施例193からの副生成物として単離した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.93 - 8.72 (m, 4H), 8.32 - 8.18 (m, 2H), 7.84 - 7.70 (m, 2H), 7.66 - 7.43 (m, 2H), 7.36 (m, 2H), 7.30 - 7.13 (m, 2H), 6.68 - 6.53 (m, 1H), 5.73 - 5.36 (m, 8H), 4.37 - 4.09 (m, 6H), 3.27 - 2.93 (m, 4H), 2.53 (m, 4H). C₄₈H₄₃BrCl₂N₈O₁₀のLCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値: 1041.2; 実測値: 1042.9。

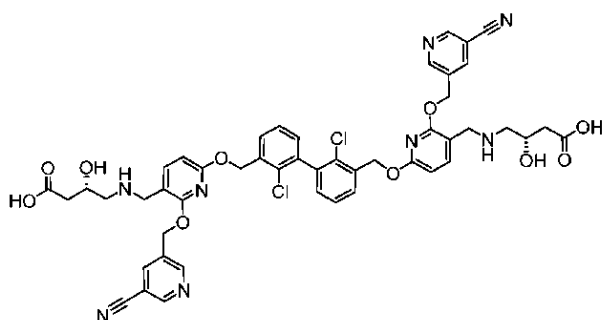
20

【1065】

実施例195：(3S, 3'S)-4, 4'-(((2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-6, 3'-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または(3S, 3'S)-4, 4'-(((6, 6'-((2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-6, 3'-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

30

【化422】



40

【1066】

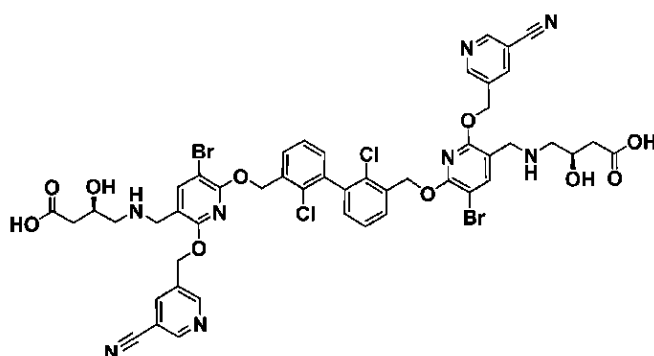
還元的アミノ化手順Gを用いて、5, 5'-(((2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(3-ホルミルピリジン-6, 2'-ジイル))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチン酸

50

ノニトリルを (S) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸で還元的アミノ化することにより、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.88 (d, 2H), 8.86 - 8.75 (m, 2H), 8.25 (t, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.60 - 7.45 (m, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 6.63 (dd, 2H), 5.53 (m, 8H), 4.26 (d, 6H), 3.23 (dd, 2H), 3.13 - 2.95 (m, 2H), 2.54 (dd, 4H). C₄₈H₄₄Cl₂N₈O₁₀のLCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺計算値 : 963.3 ; 実測値 : 963.2。

【1067】

実施例196 : (3R, 3'R) - 4, 4' - (((((2, 2' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸) (または (3R, 3'R) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸))
【化423】



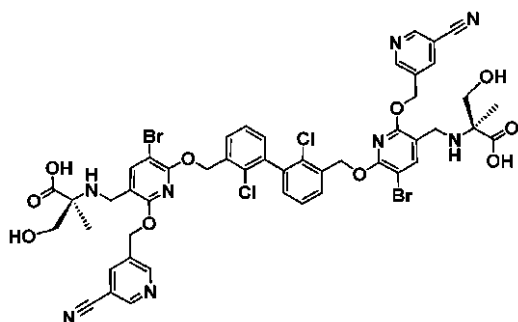
【1068】

還元的アミノ化手順Gを用いて、5, 5' - (((((2, 2' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 3 - ホルミルピリジン - 6, 2 - ジイル)) ビス (オキシ)) ビス (メチレン)) ジニコチノニトリルを (R) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸で還元的アミノ化することにより、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.89 (d, 2H), 8.84 (dd, 2H), 8.26 (t, 2H), 8.07 (s, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.41 (t, 2H), 7.27 (dd, 2H), 5.71 - 5.30 (m, 8H), 4.26 (m, 6H), 3.25 (dd, 1H), 3.13 - 2.93 (m, 2H), 2.54 (dd, 4H). C₄₈H₄₂Br₂Cl₂N₈O₁₀のLCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺計算値 : 1119.1 ; 実測値 : 1120.9。

【1069】

実施例197 : (2S, 2'S) - 2, 2' - (((((2, 2' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン酸) (または (2S, 2'S) - 2, 2' - (((6, 6' - ((2, 2' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシ - 2 - メチルプロパン酸))

【化 4 2 4】



10

【1070】

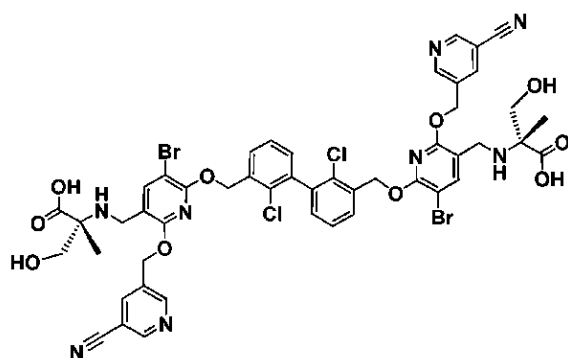
還元的アミノ化手順Gを用いて、5, 5'-(((((2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-3-ホルミルピリジン-6, 2'-ジイル))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリルを(S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸で還元的アミノ化することにより、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.90 (d, 2H), 8.87 - 8.76 (m, 2H), 8.29 (t, 2H), 8.15 - 8.07 (m, 2H), 7.63 - 7.50 (m, 2H), 7.40 (t, 2H), 7.27 (dd, 2H), 5.66 - 5.43 (m, 8H), 4.25 (s, 4H), 4.00 (d, 2H), 3.80 (d, 2H), 1.54 (d, J = 9.9 Hz, 6H). C₄₈H₄₂Br₂Cl₂N₈O₁₀のLCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺計算値: 1119.1; 実測値: 1120.8。

20

【1071】

実施例198: (2R, 2'R)-2, 2'-(((((2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-6, 3'-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸)

【化 4 2 5】



30

【1072】

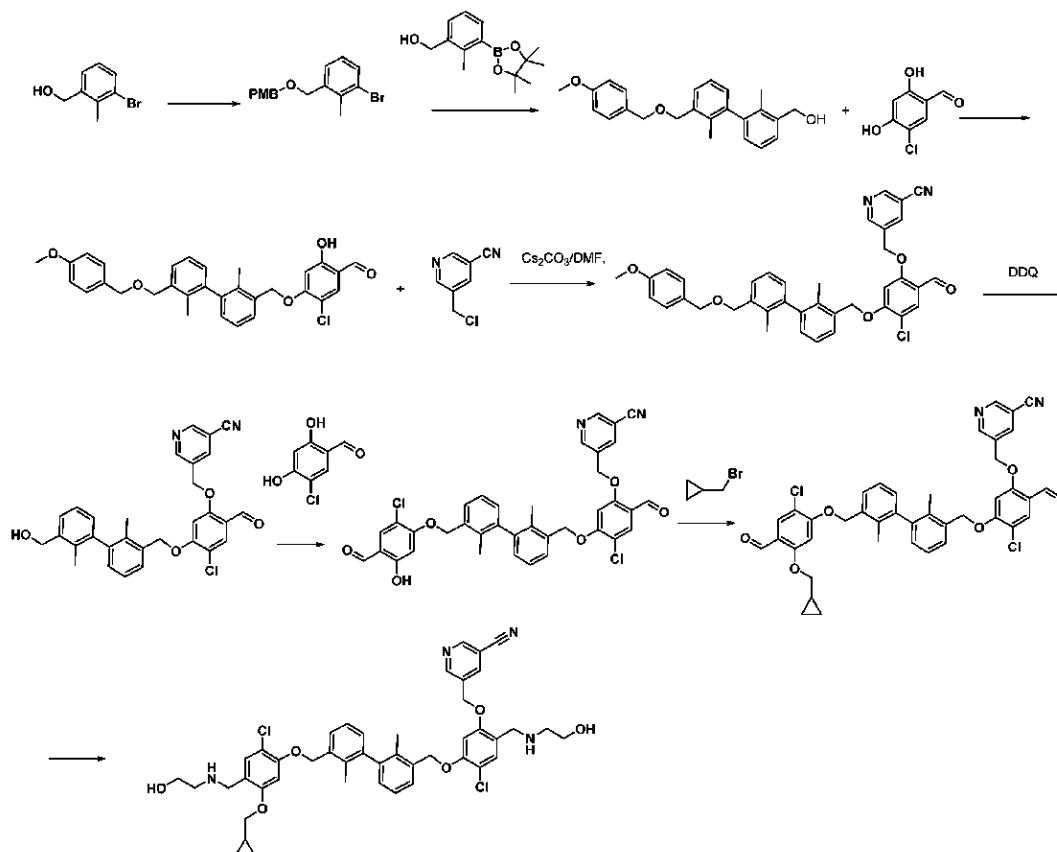
還元的アミノ化手順Gを用いて、5, 5'-(((((2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-3-ホルミルピリジン-6, 2'-ジイル))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリルを(R)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸で還元的アミノ化することにより、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.90 (s, 2H), 8.81 (d, 2H), 8.29 (t, 2H), 8.10 (s, 2H), 7.62 - 7.51 (m, 2H), 7.40 (t, 2H), 7.27 (dd, 2H), 5.69 - 5.41 (m, 8H), 4.25 (s, 4H), 4.01 (d, 2H), 3.80 (d, 2H), 1.54 (d, 6H). C₄₈H₄₂Br₂Cl₂N₈O₁₀のLCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺計算値: 1119.1; 実測値: 1120.9。

40

50

【1073】

実施例199：5-((4-クロロ-5-((3'-((2-クロロ-5-(シクロプロピルメトキシ)-4-(((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル【化426】



【1074】

工程1：1-ブromo-3-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-2-メチルベンゼン：乾燥DMF(16mL)中の(3-ブromo-2-メチルフェニル)メタノール(2g, 9.95mmol)の攪拌溶液に、60%NaH(418mg, 10.44mmol)を加えた。その反応混合物を30分間攪拌した後、1-(クロロメチル)-4-メトキシベンゼン(1.636g, 10.44mmol)を0℃において加え、その反応混合物を室温においてさらに2時間攪拌した。次いで、その反応物をEt₂Oおよび水で希釈した。有機相をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、ヘキサン中0~15%のEtOAcを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物を得た。

【1075】

工程2：(3'-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メタノール：1,4-ジオキサラン(6mL)および水(1.5mL)中の、1-ブromo-3-(((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-2-メチルベンゼン(400mg, 1.245mmol)、(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)メタノール(340mg, 1.37mmol)、K₂CO₃(516mg, 3.74mmol)の溶液に窒素を30分間パージした。Pd(dppf)Cl₂·DCM(102mg, 0.125mmol)を加え、その反応混合物を100℃で12時間加熱した。その反応混合物をセライトのパッドで濾過し、そのパッドをMeOHで洗浄した。濾液を濃縮乾固し、残渣を、ヘキサン中0~30%のEtOAcを用いるシリカゲルカラムクロ

マトグラフィーによって精製することにより、生成物を得た。

【1076】

工程3：5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-((3'-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンズアルデヒド：テトラヒドロフラン(1.4 mL)中のアゾジカルボン酸ジイソプロピル(176 mg, 0.87 mmol)を、乾燥テトラヒドロフラン(2.6 mL)中の、5-クロロ-2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド(136 mg, 0.79 mmol)、トリフェニルホスフィン(217 mg, 0.88 mmol)および(3'-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メタノール(315 mg, 0.87 mmol)の冷却した(0℃)溶液に滴下により添加した。得られた反応混合物を攪拌しながら一晩、室温にゆっくり加温した。その反応混合物を濃縮し、残渣を、ヘキサン中0~20%のEtOAcを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物を得た。

10

【1077】

工程4：5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル：炭酸セシウム(291 mg, 0.89 mmol)、5-クロロ-2-ヒドロキシ-4-((3'-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンズアルデヒド(234 mg, 0.45 mmol)をジメチルホルムアミド(2.2 mL)中で合わせた。5-(クロロメチル)ニコチノニトリル(138 mg, 0.91 mmol)を加え、75℃で一晩攪拌した。その混合物をCH₂Cl₂および水で処理した。有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘキサン中0~20%のEtOAcを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物を固体として得た。

20

【1078】

工程5：5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-((ヒドロキシメチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル：2,3-ジクロロ-5,6-ジアノベンゾキノン(263 mg, 1.16 mM)を、室温のCH₂Cl₂(20 mL)および水(4 mL)中の5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-((4-メトキシベンジル)オキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(612 mg, 0.967 mM)の激しく攪拌中の二相溶液に加えた。その反応フラスコをアルミニウム箔で覆うことにより、光を遮断した。その反応混合物を室温で3時間攪拌した。粗材料をCH₂Cl₂および水で希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂中0~5%のMeOHを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物を固体として得た。

30

【1079】

工程6：5-((4-クロロ-5-((3'-((2-クロロ-4-ホルミル-5-ヒドロキシフェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル：テトラヒドロフラン(1.1 mL)中のアゾジカルボン酸ジイソプロピル(116 mg, 0.57 mmol)を、乾燥テトラヒドロフラン(14 mL)中の、5-クロロ-2,4-ジヒドロキシベンズアルデヒド(90 mg, 0.522 mmol)、トリフェニルホスフィン(143 mg, 0.58 mmol)および5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-((ヒドロキシメチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(200 mg, 0.39 mmol)の冷却した(0℃)溶液に滴下により添加した。得られた反応混合物を、攪拌しながら一晩、室温にゆっくり加温した。その反応混合物を濃縮し、残渣を、ヘキサン中0~20%のE

40

50

t O A c を用いてシリカゲルカラムによって精製することにより、生成物を得た。

【1080】

工程7：5-((4-クロロ-5-((3'-((2-クロロ-5-(シクロプロピルメトキシ)-4-ホルミルフェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル：5-((4-クロロ-5-((3'-((2-クロロ-4-ホルミル-5-ヒドロキシフェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (22 mg, 0.033 mmol) をジメチルホルムアミド (0.3 mL) に懸濁し、炭酸セシウム (16 mg, 0.042 mmol) を加え、その反応物をおよそ5分間攪拌した (それは、溶解度の改善を示すとみられた)。その反応物に (ブロモメチル) シクロプロパン (9 mg, 0.066 mmol) を加えた。その反応物をキャップし、65℃で1.5時間攪拌した。その混合物をCH₂Cl₂ および水で処理した。有機相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘキサン中0~20%のEtOAcを用いるシリカゲルカラムによって精製することにより、生成物を得た。

10

【1081】

工程8：5-((4-クロロ-5-((3'-((2-クロロ-5-(シクロプロピルメトキシ)-4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル：還元的アミノ化手順Cを用いて、5-((4-クロロ-5-((3'-((2-クロロ-5-(シクロプロピルメトキシ)-4-ホルミルフェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを2-アミノエタン-1-オールで還元的アミノ化することにより、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.03 (m, 2H), 8.57 (s, 3H), 8.51 - 8.43 (m, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.35 - 7.25 (m, 2H), 7.21 (d, 1H), 7.10 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 5.36 (d, 2H), 5.35 - 5.22 (m, 4H), 4.10 (d, 4H), 3.96 (d, 2H), 3.62 (m, 4H), 2.94 (d, 4H), 2.01 (d, 6H), 1.24 (m, 1H), 0.66 - 0.50 (m, 2H), 0.42 - 0.27 (m, 2H). C₄₅H₄₈Cl₂N₄O₆ の LCM S-E S I⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 : 811.3 ; 実測値 : 811.2。

20

30

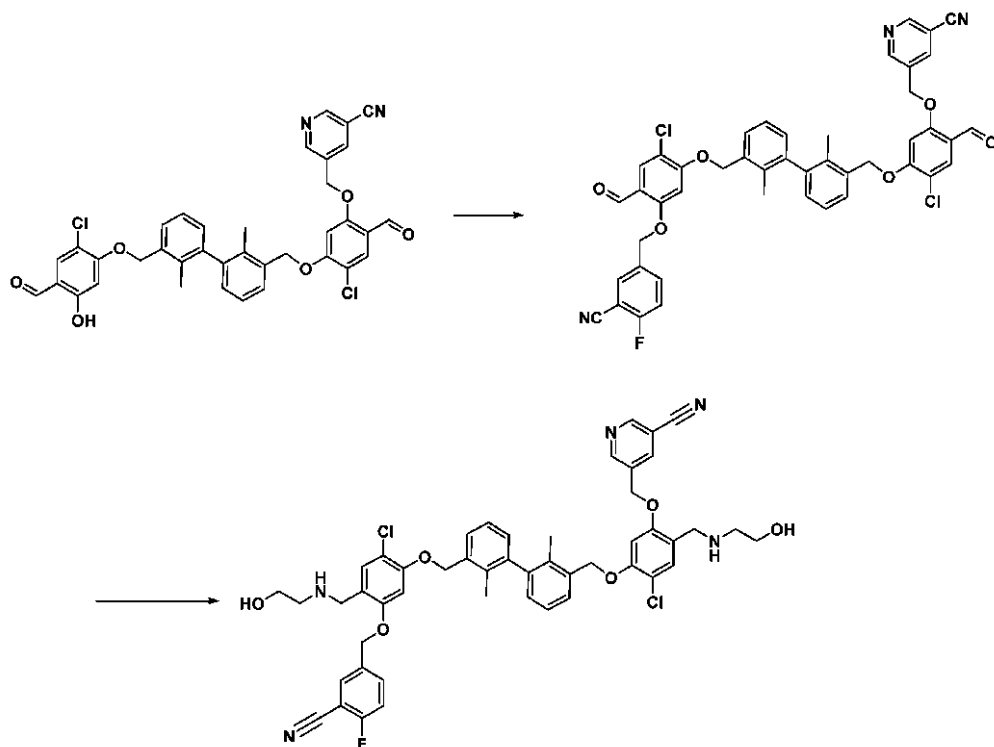
【1082】

実施例200：5-((4-クロロ-5-((3'-((2-クロロ-5-(3-シアノ-4-フルオロベンジル)オキシ)-4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

40

50

【化 4 2 7】



10

20

【1083】

工程1：5-((4-クロロ-5-((3'-((2-クロロ-5-((3-シアノ-4-フルオロベンジル)オキシ)-4-ホルミルフェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(22mg, 0.033mmol)をジメチルホルムアミド(0.4mL)に懸濁し、炭酸セシウム(13.5mg, 0.042mmol)を加え、その反応物をおよそ5分間撹拌した(それは、溶解度の改善を示すとみられた)。その反応物に5-(プロモメチル)-2-フルオロベンゾニトリル(8mg, 0.036mmol)を加えた。その反応物をキャップし、室温で一晩撹拌した。その混合物をCH₂Cl₂および水で処理した。有機相を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂中0~5%のMeOHを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物を得た。

30

【1084】

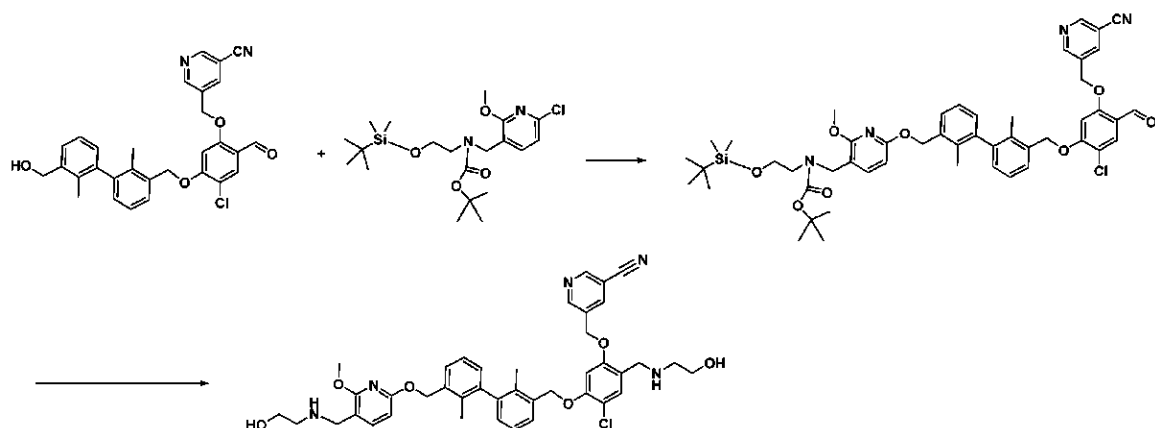
工程2：還元的アミノ化手順Cを用いて、5-((4-クロロ-5-((3'-((2-クロロ-5-((3-シアノ-4-フルオロベンジル)オキシ)-4-ホルミルフェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを2-アミノエタン-1-オールで還元的アミノ化することにより、表題化合物を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (dd, 2H), 8.57 (d, 4H), 8.48 (t, 1H), 8.10 (dd, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.62 - 7.52 (m, 3H), 7.49 (m, 2H), 7.29 (t, m 2H), 7.19 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 7.10 (m, 2H), 5.42 - 5.22 (m, 8H), 4.12 (m, 4H), 3.62 (m, 4H), 2.94 (s, 4H), 2.02 (s, 6H). C₄₉H₄₆Cl₂F N₅O₆のLCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺計算値: 890.3; 実測値: 890.1。

40

【1085】

50

実施例 201: 5-((4-クロロ-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-5-((3'-((5-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル:
【化 428】



10

【1086】

工程 1: tert-ブチル(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)((6-((3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-ホルミルフェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)カルバメート:炭酸セシウム(121mg, 0.37mmol)、酢酸パラジウム(II)(8.4mg, 0.037mmol)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル(tert-BuPhos)(16mg, 0.037mmol)、tert-ブチル(2-((tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エチル)((6-クロロ-2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)カルバメート(80mg, 0.186mmol)および5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-((ヒドロキシメチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(95mg, 185.6μmol)を合わせた。トルエン(1.2mL)を加えた。トルエン(2mL)を加え、その混合物に5分間、アルゴン流をパージした。その反応物を密封し、80℃で一晩加熱した。その反応混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固した。残渣を、ヘキサン中0~60%の酢酸エチルを用いるクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物を得た。

20

30

【1087】

工程 2: 5-((4-クロロ-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-5-((3'-((5-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル:還元的アミノ化手順Cを用いて2-アミノエタン-1-オールで還元的アミノ化した後、トリフルオロ酢酸で脱保護することにより、表題化合物を得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01(m, 2H), 8.57(s, 4H), 8.51-8.43(m, 1H), 7.74(d, 1H), 7.56(s, 1H), 7.46(dd, 2H), 7.27(m, 2H), 7.18(s, 1H), 7.07(t, 2H), 6.52(d, 1H), 5.44(s, 2H), 5.40-5.12(m, 6H), 4.12(t, 2H), 4.03(t, 2H), 3.91(s, 3H), 3.62(q, 4H), 2.94(s, 4H), 2.11-1.90(m, 6H). C₄₁H₄₄ClN₅O₆のLCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺計算値: 738.3;実測値: 738.1。

40

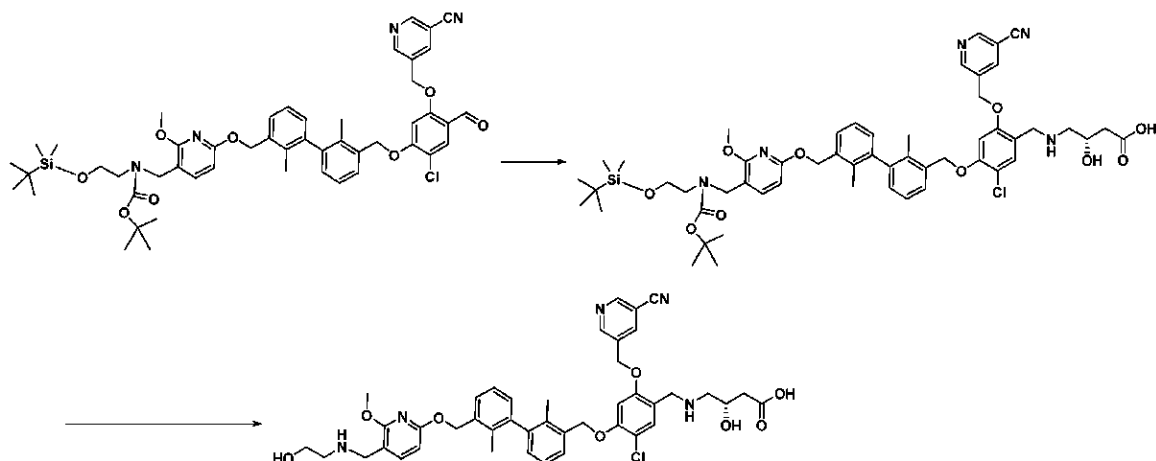
【1088】

実施例 202: (S)-4-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((3'-((5-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル

50

) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸

【化 4 2 9】



10

【1 0 8 9】

工程 1: (S) - 4 - ((4 - ((3' - ((5 - ((tert - ブトキシカルボニル) (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) アミノ) メチル) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 5 - クロロ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸: 還元的アミノ化手順 C を用いて、tert - ブチル (2 - ((tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) エチル) ((6 - ((3' - ((2 - クロロ - 5 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 4 - ホルミルフェノキシ) メチル) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) カルバメートを (S) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸で還元的アミノ化することにより、中間体を得た。

20

【1 0 9 0】

工程 2: (S) - 4 - ((5 - クロロ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 4 - ((3' - ((5 - (((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) メチル) - 6 - メトキシピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸: テトラヒドロフラン中のフッ化テトラブチルアンモニウムの溶液 (1 M, 0.03 mL, 0.03 mmol) を、0℃のテトラヒドロフラン (1.5 mL) 中の上記の中間体に加えた。その溶液を室温に加熱し、1 時間攪拌した。次いで、その混合物を 0℃に冷却し、水でクエンチした。その混合物を CH₂Cl₂ で抽出し、ブラインで洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、減圧下で濃縮することにより、残渣を得た。上記残渣を、CH₂Cl₂/TFA の混合物 (1.25 mL, 4:1) 中で 2 時間攪拌した。Prep-HPLC 分離によって、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.93 (s, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.49 (d, 3H), 7.30 (d, 3H), 7.14 (d, 2H), 6.93 (d, 1H), 6.57 - 6.28 (m, 1H), 5.50 (s, 2H), 5.28 (d, 4H), 4.17 (m, 4H), 3.99 (m, 3H), 3.77 (s, 2H), 3.08 (d, 4H), 2.50 (m, 2H), 2.05 (d, 6H). C₄₃H₄₆ClN₅O₈ の LCMS - ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値: 796.3; 実測値: 796.2。

30

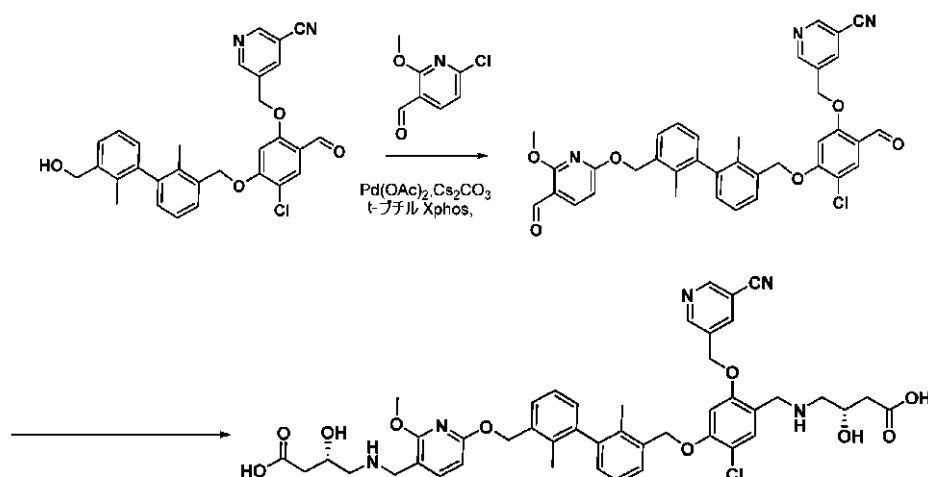
40

【1 0 9 1】

実施例 203: (S) - 4 - (((6 - ((3' - ((4 - ((((S) - 3 - カルボ

50

キシ-2-ヒドロキシプロピル) アミノ) メチル) -2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) フェノキシ) メチル) -2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) メトキシ) -2-メトキシピリジン-3-イル) メチル) アミノ) -3-ヒドロキシブタン酸
【化430】



【1092】

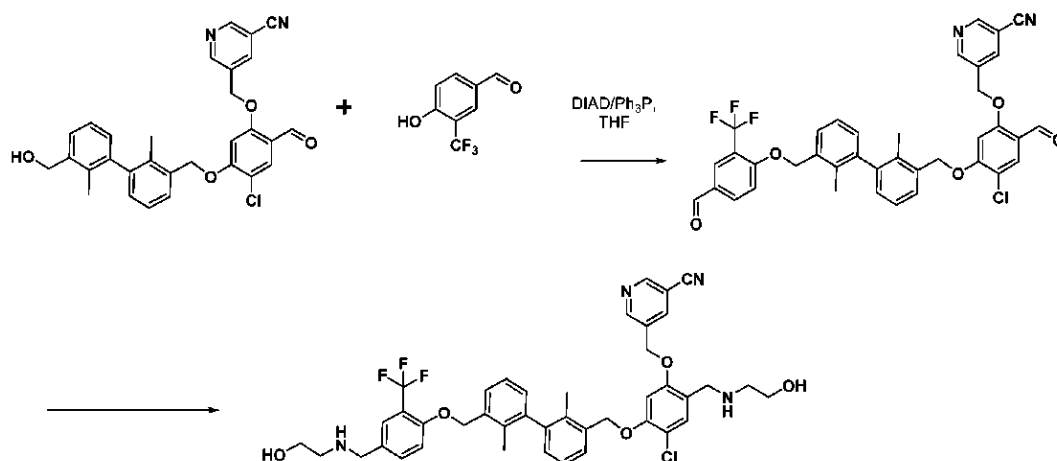
工程1: 5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-((5-ホルミル-6-メトキシピリジン-2-イル) オキシ) メチル) -2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) メトキシ) フェノキシ) メチル) ニコチノニトリル: 炭酸セシウム (46 mg, 0.14 mmol)、酢酸パラジウム (II) (2 mg, 0.007 mmol)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (tert-butyl Xphos) (6 mg, 0.014 mmol)、6-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド (12 mg, 0.07 mmol) および 5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-((5-ホルミル-6-メトキシピリジン-2-イル) オキシ) メチル) -2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) メトキシ) フェノキシ) メチル) ニコチノニトリル (34 mg, 66 μ mol) を合わせた。トルエン (0.4 mL) を加えた。その反応物を密封し、80℃で一晩加熱した。その反応混合物を濾過し、濾液を濃縮乾固した。残渣を、ヘキサン中0~50パーセントの酢酸エチルを用いるシリカゲルカラムによって精製することにより、生成物を得た。

【1093】

工程2: (S)-4-((6-((3'-((4-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル) アミノ) メチル) -2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) フェノキシ) メチル) -2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) メトキシ) -2-メトキシピリジン-3-イル) メチル) アミノ) -3-ヒドロキシブタン酸: 還元的アミノ化手順Cを用いて、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-((5-ホルミル-6-メトキシピリジン-2-イル) オキシ) メチル) -2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] -3-イル) メトキシ) フェノキシ) メチル) ニコチノニトリルを (S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸で還元的アミノ化することにより、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.94 (d, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.97 (s, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (t, 2H), 7.24 (m, 2H), 7.14 - 7.01 (m, 3H), 6.48 (d, 1H), 5.49 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.30 (s, 2H), 4.36 - 4.19 (m, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.25 - 2.98 (m, 4H), 2.85 (m, 4H), 2.63 - 2.41 (m, 4H), 2.07 (d, 6H). C₄₅H₄₈ClN₅O₁₀のLCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値: 854.3; 実測値: 854.2。

【1094】

実施例 204: 5-((4-クロロ-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-5-((3'-((4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル
【化 431】



10

【1095】

20

工程 1: 5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-((4-ホルミル-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル: テトラヒドロフラン (0.4 mL) 中のアゾジカルボン酸ジイソプロピル (50 mg) を、乾燥テトラヒドロフラン (0.75 mL) 中の、4-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)ベンズアルデヒド (43 mg)、トリフェニルホスフィン (61.5 mg) および (5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-((4-ホルミル-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (115 mg) の冷却した (0°C) 溶液に滴下により添加した。得られた反応混合物を、攪拌しながら一晩、室温にゆっくり加温した。その反応混合物を濃縮し、残渣を、ヘキサン中 20~90% の EtOAc を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物を得た。

30

【1096】

工程 2: 5-((4-クロロ-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-5-((3'-((4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル: 還元的アミノ化手順 C を用いて、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-((4-ホルミル-2-(トリフルオロメチル)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを 2-アミノエタン-1-オールで還元的アミノ化することにより、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.95 (s, 2H), 8.45 (s, 2H), 8.29 (s, 1H), 7.93 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.75 (d, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 2H), 7.47 (s, 1H), 7.41 - 7.28 (m, 3H), 7.17 (d, 2H), 6.96 (s, 1H), 5.30 (d, 6H), 4.21 (d, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.10 (m, 4H), 2.07 (s, 3H), 2.03 (s, 3H). C₄₂H₄₂ClF₃N₄O₅ の LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値: 775.3; 実測値: 775.2。

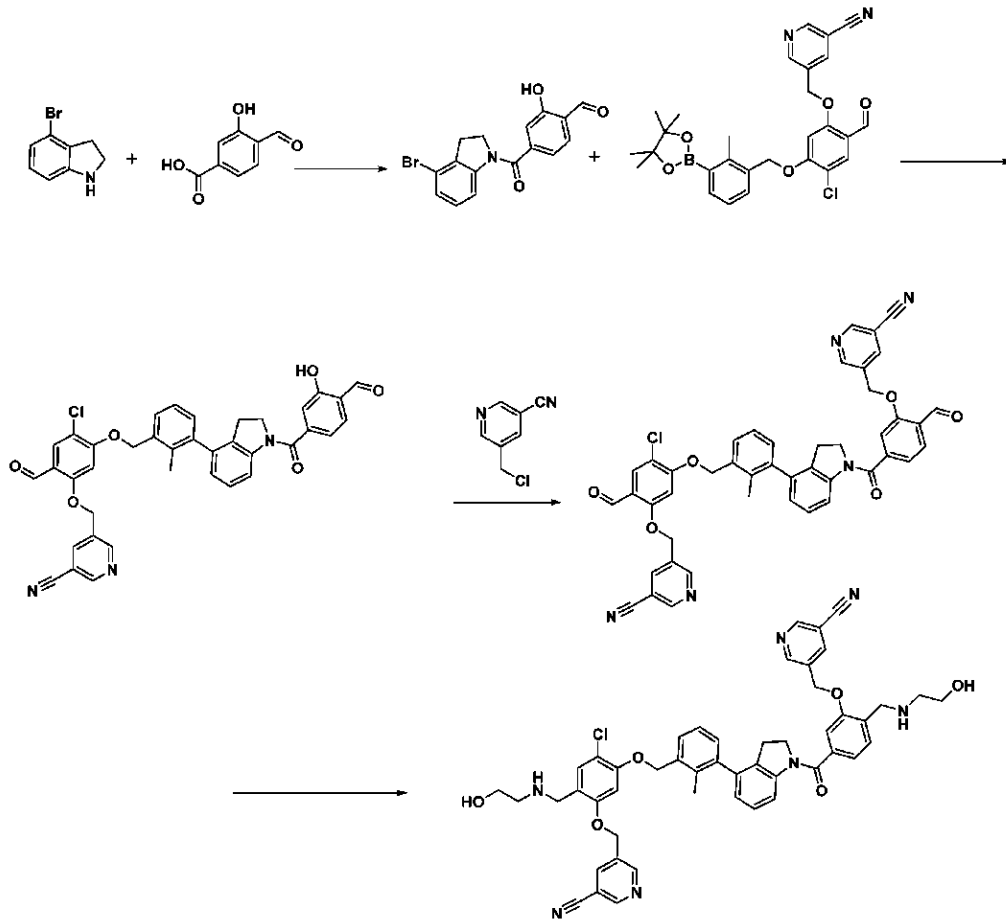
40

【1097】

実施例 205: 5-((4-クロロ-5-((3-(1-(3-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)ベンゾ

50

イル) インドリン-4-イル)-2-メチルベンジル) オキシ)-2-((2-ヒドロキシエチル) アミノ) メチル) フェノキシ) メチル) ニコチノニトリル
【化432】



【1098】

工程1：4-(4-ブロモインドリン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド：4-ホルミル-3-ヒドロキシ安息香酸(830mg, 5mmol)を、CH₂Cl₂(10mL)中で4-ブロモインドリン(1089mg, 5.5mmol)、トリエチルアミン(0.77mL, 5.5mmol)および(ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ)トリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート(PyBOP, 2.86g, 5.5mmol)と合わせた。その混合物を室温で一晩攪拌し、次いで、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂中0~5%のMeOH)によって精製することにより、生成物を得た。

【1099】

工程2：5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3-(1-(4-ホルミル-3-ヒドロキシベンゾイル)インドリン-4-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル：DMF(12mL)および水(3mL)中の、4-(4-ブロモインドリン-1-カルボニル)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(150mg, 0.433mmol)、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(220mg, 0.424mmol)、NaHCO₃(117mg, 0.85mmol)の溶液に、Pd(PPh₃)₄(61mg, 0.12当量)を加えた。その反応混合物を80℃で1時間加熱した。その反応混合物に、水およびEtOAcを加えた。有機層を乾燥させ、濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂中0~10%のMeOHを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物を得た。

【1100】

工程3：5-((4-クロロ-5-((3-(1-(3-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-ホルミルベンゾイル)インドリン-4-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル：炭酸セシウム(248mg, 0.76mmol)、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3-(1-(4-ホルミル-3-ヒドロキシベンゾイル)インドリン-4-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(250mg, 0.38mmol)および5-(クロロメチル)ニコチノニトリル(116mg, 0.76mmol)およびNaI(12mg)を、ジメチルホルムアミド(2.5mL)中において75℃で45分間攪拌した。その反応物をCH₂Cl₂および水で抽出した。有機相を乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂中0~10%のMeOHを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、生成物を得た。

10

【1101】

工程4：5-((4-クロロ-5-((3-(1-(3-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)ベンゾイル)インドリン-4-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル：還元的アミノ化手順Eを用いて、5-((4-クロロ-5-((3-(1-(3-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-ホルミルベンゾイル)インドリン-4-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを2-アミノエタン-1-オールで還元的アミノ化することにより、表題化合物を得た。¹H NMR (400

20

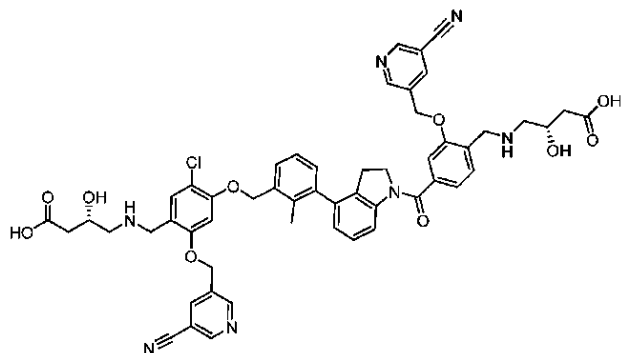
MHz, DMSO-d₆) δ 9.06 - 8.96 (m, 4H), 8.78 (s, 2H), 8.74 - 8.58 (m, 4H), 8.47 (m, 2H), 8.27 (m, 2H), 7.75 (d, 2H), 7.70 (m, 2H), 7.60 - 7.53 (m, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.27 (m, 2H), 7.21 - 7.10 (m, 2H), 6.96 - 6.81 (m, 1H), 5.42 - 5.24 (m, 6H), 4.27 (s, 2H), 4.13 (s, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.63 (m, 4H), 2.97 (d, 4H), 2.64 (s, 4H), 2.12 (s, 3H). C₄₉H₄₆ClN₇O₆のLCMS-ESI⁺(m/z)：[M+H]⁺計算値：864.3；実測値：864.2。

【1102】

実施例206：(S)-4-((4-(4-(3-((4-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2-メチルフェニル)インドリン-1-カルボニル)-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

30

【化433】



40

【1103】

還元的アミノ化手順Eを用いて、5-((4-クロロ-5-((3-(1-(3-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-ホルミルベンゾイル)インドリン-4-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを(S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸で還元的アミノ化することによ

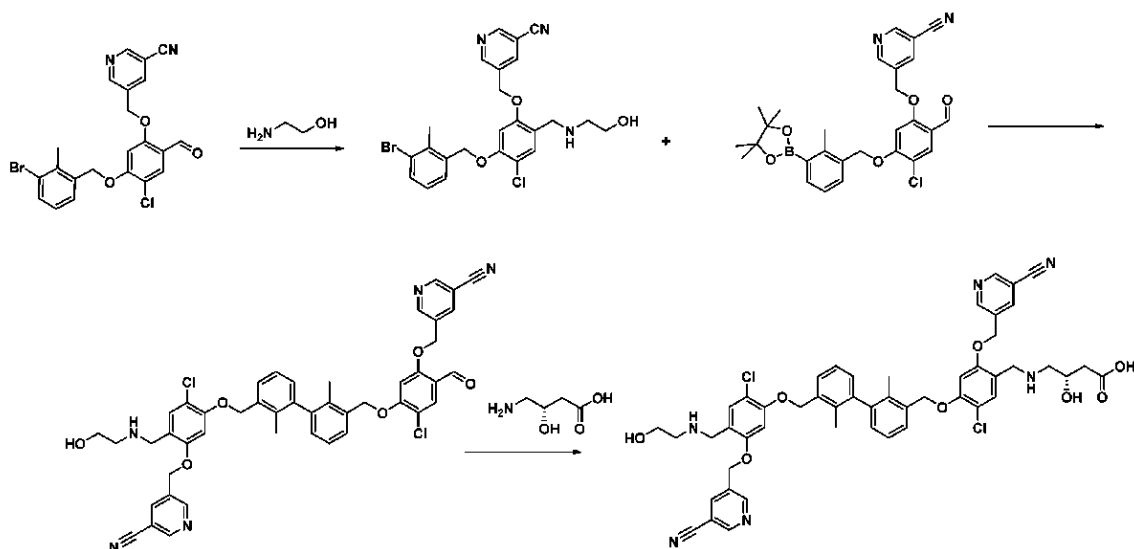
50

り、表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 9.00 - 8.85 (m, 4H), 8.44 - 8.34 (m, 2H), 7.60 (d, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50 - 7.44 (m, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.35 - 7.23 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.94 (s, 1H), 5.45 - 5.37 (m, 4H), 5.30 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.32 - 4.12 (m, 4H), 3.99 (s, 2H), 3.26 - 2.70 (m, 6H), 2.61 - 2.44 (m, 4H), 2.18 (s, 3H). $\text{C}_{53}\text{H}_{50}\text{ClN}_7\text{O}_{10}$ の LCMS-E SI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値: 980.3; 実測値: 980.3。

【1104】

実施例 207: (S)-4-((5-クロロ-4-((3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化 434】



【1105】

工程 1: 5-((5-((3-ブロモ-2-メチルベンジル)オキシ)-4-クロロ-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル: 還元的アミノ化手順 E を用いて、5-((5-((3-ブロモ-2-メチルベンジル)オキシ)-4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを 2-アミノエタン-1-オールで還元的アミノ化することにより、生成物を得た。

【1106】

工程 2: 5-((4-クロロ-5-((3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル: DMF (4 mL) および水 (1 mL) 中の、5-((5-((3-ブロモ-2-メチルベンジル)オキシ)-4-クロロ-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (86 mg, 0.166 mmol)、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (98 mg, 0.189 mmol)、 NaHCO_3 (65 mg, 0.47 mmol) の溶液に、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (40 mg) を加えた。その反応混合物を 80°C で 1 時間加熱した。その反応混合物を濾過し、濾液を prep-HPLC によって精製することにより、生成物を得た。

【1107】

工程3：(S)-4-((5-クロロ-4-((3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸：還元的アミノ化手順Eを用いて、5-((4-クロロ-5-((3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを(S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸で還元的アミノ化することにより、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.01 - 8.87 (m, 4H), 8.38 (q, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.27 (t, 2H), 7.12 (dd, 2H), 7.08 (s, 2H), 5.37 (s, 4H), 5.31 (s, 4H), 4.23 (m, 5H), 3.86 - 3.68 (m, 2H), 3.25 - 2.87 (m, 4H), 2.51 (d, 2H), 2.08 (s, 6H). C₅₀H₄₈Cl₂N₆O₈のLCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺計算値：931.3 ; 実測値：931.2。

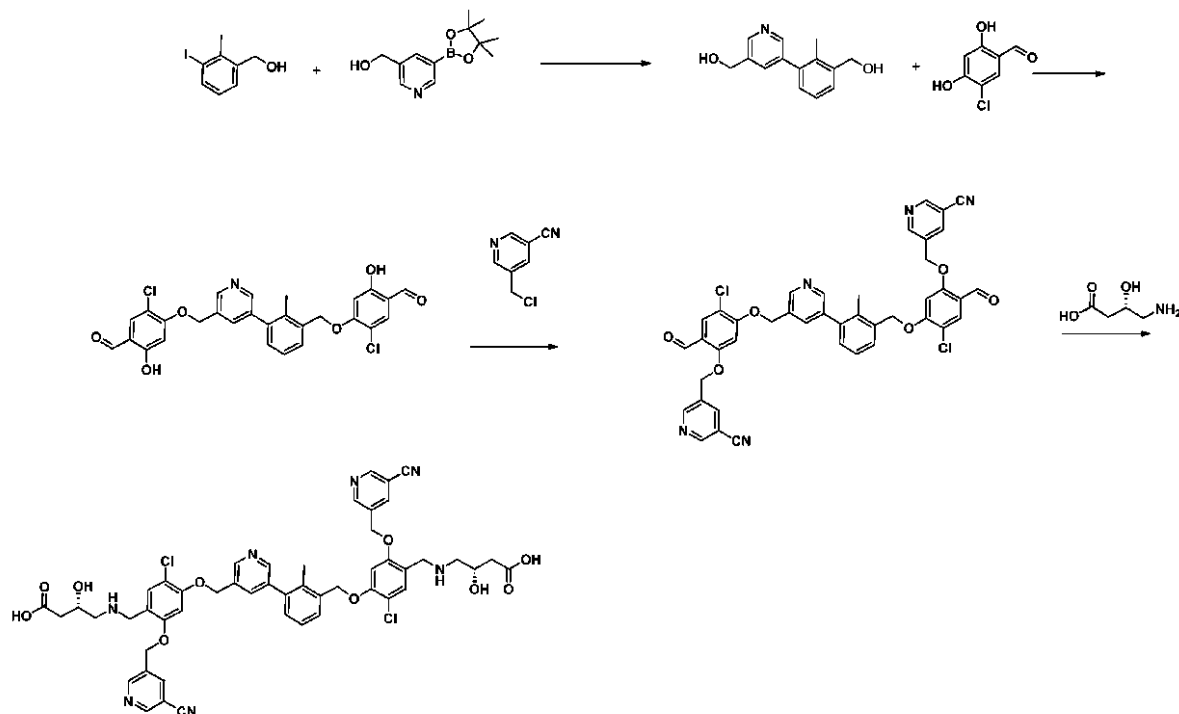
10

【1108】

実施例208：(S)-4-((4-((5-((3-((4-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

20

【化435】



30

40

【1109】

工程1：(5-((3-((ヒドロキシメチル)-2-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)メタノール：1,4-ジオキサン(4mL)および水(1mL)中の、(3-ヨード-2-メチルフェニル)メタノール(200mg, 0.806mmol)、(5-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン-3-イル)メタノール(199mg, 0.847mmol)、K₂CO₃(334mg, 2.42mmol)の溶液に窒素を30分間パージした。Pd(dppf)Cl₂ : DCM (

50

66 mg, 0.081 mmol) を加え、その反応混合物をマイクロ波において 100 °C で 1 時間加熱した。その反応混合物をセライトのパッドで濾過し、そのパッドを MeOH で洗浄した。濾液を濃縮乾固し、残渣を、CH₂Cl₂ 中 1 ~ 5 % の MeOH を用いるシリカゲルカラムによって精製することにより、生成物を得た。

【1110】

工程 2 : 5-クロロ-4-((5-(3-((2-クロロ-4-ホルミル-5-ヒドロキシフェノキシ)メチル)-2-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド : テトラヒドロフラン (3.7 mL) 中のアゾジカルボン酸ジイソプロピル (387 mg, 1.9 mmol) を、乾燥テトラヒドロフラン (7.5 mL) 中の、5-クロロ-2, 4-ジヒドロキシベンズアルデヒド (300 mg, 1.738 mmol)、トリフェニルホスフィン (477 mg, 1.93 mmol) および (5-(3-(ヒドロキシメチル)-2-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)メタノール (200 mg, 0.86 mmol) の冷却した (0 °C) 溶液に滴下により添加した。得られた反応混合物を、攪拌しながら一晩、室温にゆっくり加温した。その反応混合物を濃縮し、残渣を、ヘキサン中 20 ~ 60 % の EtOAc を用いるシリカゲルカラムによって精製することにより、生成物を得た。

【1111】

工程 3 : 5-((4-クロロ-5-((3-(5-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-ホルミルフェノキシ)メチル)ピリジン-3-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル : 炭酸セシウム (138 mg, 0.42 mmol)、5-クロロ-4-((5-(3-((2-クロロ-4-ホルミル-5-ヒドロキシフェノキシ)メチル)-2-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (58 mg, 0.411 mmol) をジメチルホルムアミド (1 mL) 中において合わせた。5-(クロロメチル)ニコチノニトリル (138 mg, 0.91 mmol) および NaI (0.1 当量) を加え、その混合物を 75 °C で一晩攪拌した。その混合物を CH₂Cl₂ および水で処理した。有機相を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。残渣を prep-HPLC によって精製することにより、生成物を得た。

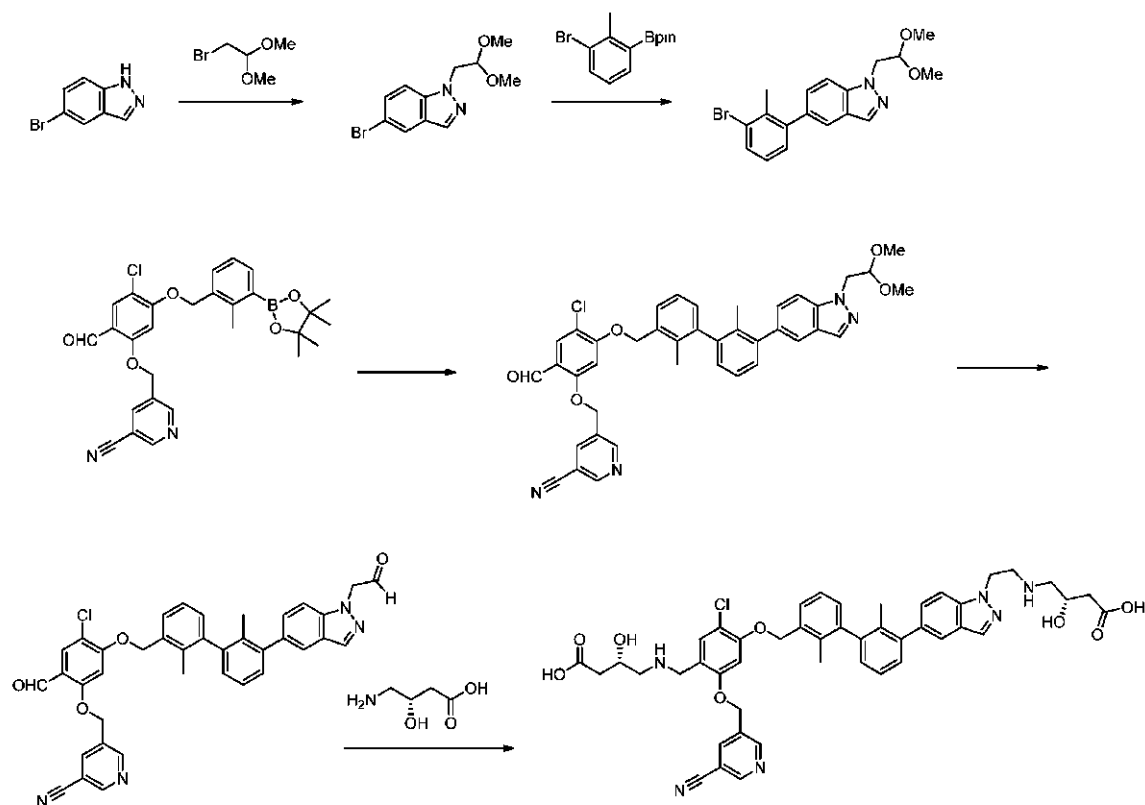
【1112】

工程 4 : (S)-4-((4-((5-(3-((4-(((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2-メチルフェニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸 : 還元的アミノ化手順 C を用いて、5-((4-クロロ-5-((3-(5-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-ホルミルフェノキシ)メチル)ピリジン-3-イル)-2-メチルベンジル)オキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを (S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸で還元的アミノ化することにより、表題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.99 - 8.86 (m, 4H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.36 (d, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.53 (dd, 3H), 7.36 - 7.24 (m, 2H), 7.08 (d, 2H), 5.38 (m, 8H), 4.24 (m, 6H), 3.27 - 3.09 (m, 2H), 3.06 - 2.92 (m, 2H), 2.52 (m, 4H), 2.29 (s, 3H). C₅₀H₄₇Cl₂N₇O₁₀ の LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 : 976.3 ; 実測値 : 976.2。

【1113】

実施例 209 : (S)-4-((4-((3'-(1-(2-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)エチル)-1H-インダゾール-5-イル)-2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化 4 3 6】



10

20

【1114】

工程1：DMSO（8.00mL）中の、5-ブロモ-1H-インダゾール（820mg，4.16mmol）、プロモアセトアルデヒドジメチルアセタール（0.980mL，8.32mmol）の溶液に、炭酸セシウム（5.42g，16.7mmol）を加えた。その反応混合物を40℃で24時間攪拌した。t l c / L C M Sによる解析は、所望の生成物が形成したこと、およびかなりの量の出発物質が残っていることを示した。その反応混合物をr tに冷却し、飽和NH₄ClおよびE t O A cを加えることによってクエンチした。層を分離し、水層をE t O A cでさらに抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄で）、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗混合物をS i O₂カラムクロマトグラフィー（I S C Oゴールド，40gカラム；0～100% E t O A c / H e x）によって精製することにより、5-ブロモ-1-（2，2-ジメトキシエチル）インダゾールを得た。

30

【1115】

工程2：5-ブロモ-1-（2，2-ジメトキシエチル）インダゾール（300mg，1.05mmol）、（3-ブロモ-2-メチルフェニル）ボロン酸（283mg，1.32mmol）、炭酸カリウム（436mg，3.16mmol）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（122mg，0.105mmol）を反応容器において合わせた。ジオキサン（10.0mL）および水（2.0mL）を注入し、得られた懸濁液にアルゴンを（アルゴンで満たされたバルーンによって）10分間散布した。その反応混合物を90℃で5時間攪拌した。t l c / L C M Sによる解析は、プロミド出発物質が消費されたこと、および所望の生成物が形成したことを示した。その反応混合物をr tに冷却し、飽和NH₄ClおよびE t O A cを加えることによってクエンチした。層を分離し、水層をE t O A cでさらに抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄で）、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗混合物をS i O₂カラムクロマトグラフィー（I S C Oゴールド，24gカラム；0～50% E t O A c / H e x）によって精製することにより、5-（3-ブロモ-2-メチルフェニル）-1-（2，2-ジメトキシエチル）-1H-インダゾールを得た。（M+1=375.08，37

40

50

7.05)。

【1116】

工程3: 5-[[4-クロロ-2-ホルミル-5-[[2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メトキシ]フェノキシ]メチル]ピリジン-3-カルボニトリル(120mg, 0.23mmol)、5-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-1-(2,2-ジメトキシエチル)-1H-インダゾール(80%純度, 160mg, 0.35mmol)、炭酸カリウム(110mg, 0.81mmol)およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(67mg, 0.058mmol)を密封バイアルにおいて合わせた。ジオキサン(3.0mL)および水(0.75mL)を注入し、得られた懸濁液にアルゴンを(アルゴンで満たされたバルーンによって)10分間散布した。その反応混合物を95℃で5時間攪拌した。t_{lc}/LCMSによる解析は、ボロネート出発物質が消費されたこと、および所望の生成物が形成したことを示した。その反応混合物をr_tに冷却し、飽和NH₄ClおよびEtOAcを加えることによってクエンチした。層を分離し、水層をEtOAcでさらに抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄で)、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗混合物をSiO₂カラムクロマトグラフィー(ISCOゴールド, 12gカラム; 0~50%EtOAc/Hex)によって精製することにより、5-((4-クロロ-5-((3'-((1-(2,2-ジメトキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。(M+1=688.09)。

【1117】

工程4: THF(1.0mL)中の5-((4-クロロ-5-((3'-((1-(2,2-ジメトキシエチル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルの溶液に、(0.50mL)の4N HCl、次いで、10滴の濃HClを加えた。その混合物をr_tで一晩攪拌した。LCMSによる解析は、所望の生成物が形成したことを示した(所望の生成物と水和物とヘミアセタール誘導体との混合物が、LCMSクロマトグラムにおいて観察された)。その反応混合物を、ブラインとEtOAcとの混合物に注ぎ込んだ。層を分離し、水層をEtOAcでさらに抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄で)、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗混合物を、次の工程において直ちに処理した(M+1=641.35; 粗材料の¹H NMRは、所望のアルデヒド生成物の形成を示した)。

【1118】

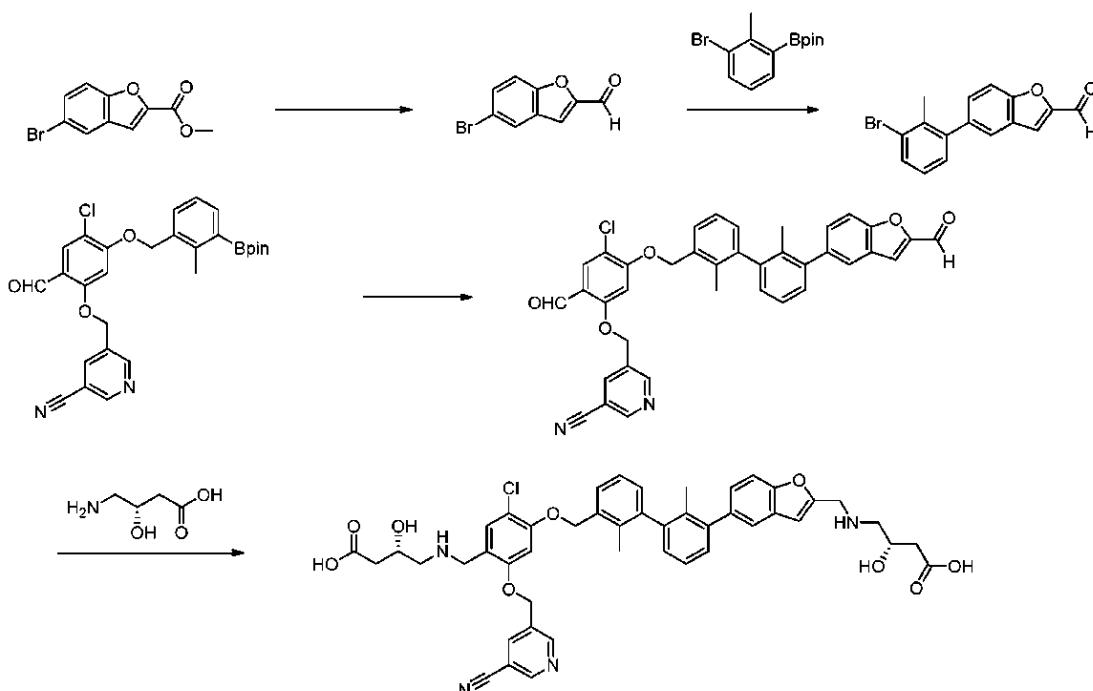
工程5: 5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-3'-((1-(2-オキソエチル)-1H-インダゾール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(85mg, 0.13mmol)を、手順Gの改変バージョン(記載されているようなワークアップの改変)を用いる還元的アミノ化によって、(3S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸(160mg, 1.3mmol)を用いて所望の生成物に変換した。その粗混合物を真空中で濃縮し、次いで、DMF(3mL)およびTFA(0.1mL)に再溶解した。得られた溶液を逆相HPLC(10~90%MeCN/H₂O+0.1%TFA)によって精製することにより、(S)-4-((4-((3'-((1-(2-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)エチル)-1H-インダゾール-5-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸をビス-TFA塩として得た:¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.95(d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.92(d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37(t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.16(d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.74(t, J = 1.1 Hz, 1H), 7.70 - 7.63(m, 1H), 7.51(s, 1H), 7.49 - 7.43(m, 2H), 7.34 -

7.22 (m, 3H), 7.17 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 7.4, 1.6$ Hz, 1H), 7.07 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.83 - 4.74 (m, 2H), 4.31 (dtd, $J = 9.5, 6.3, 3.1$ Hz, 1H), 4.26 - 4.15 (m, 3H), 3.82 - 3.59 (m, 2H), 3.37 - 3.31 (m, 1H), 3.24 - 3.07 (m, 2H), 3.06 - 2.92 (m, 1H), 2.56 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.51 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.88 (s, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ -77.6; E S / M S : $M + 1 = 847.12$ 。

【1119】

実施例210：(S)-4-(((5-(3'-((4-(((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸 (または (S)-4-(((5-(3'-((4-(((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸)

【化437】



【1120】

工程1：氷水浴内で冷却されたTHF (20 mL) 中のメチル5-ブロモベンゾフラン-2-カルボキシレート (250 mg, 0.98 mmol) の溶液に、2 M水素化ホウ素リチウム (0.98 mL)、次いで、メタノール (79 μ L, 2.0 mmol) を加えた。その反応混合物をrtにゆっくり加温した。tlcによる解析は、出発物質が消費されたことを示した。その反応混合物を飽和NaHCO₃およびEtOAcを加えることによってクエンチした。5分間攪拌した後 (かなりのガスの発生が観察された)、層を分離し、水層をEtOAcでさらに抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄で)、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗混合物を、次の工程において直ちに処理した。

【1121】

工程2：氷水浴内で冷却されたジクロロメタン (20 mL) 中の、前述の工程からの中体の溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン (620 mg, 1.5 mmol) を加え

た。その反応混合物を *rt* にゆっくり加温し、一晩放置した。TLC による解析は、出発物質が消費されたことを示した。その反応混合物を、飽和 NH_4Cl および EtOAc を加えることによってクエンチした。層を分離し、水層を EtOAc でさらに抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4 で)、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗混合物を SiO_2 カラムクロマトグラフィー (ISCO ゴールド, 12 g カラム; 0~50% EtOAc/Hex) によって精製することにより、5-ブロモベンゾフラン-2-カルバルデヒドを得た。

【1122】

工程3: 5-ブロモベンゾフラン-2-カルバルデヒド (180 mg, 0.78 mmol)、(3-ブロモ-2-メチルフェニル) ボロン酸 (210 mg, 0.97 mmol)、炭酸カリウム (320 mg, 2.3 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (90 mg, 0.078 mmol) を密封バイアルにおいて合わせた。ジオキサン (2.0 mL) および水 (0.50 mL) を注入し、得られた懸濁液にアルゴンを (アルゴンで満たされたバルーンによって) 10 分間散布した。その反応混合物を 90 °C で一晩攪拌した。tlc による解析は、プロミド出発物質が消費されたことを示した。その反応混合物を *rt* に冷却し、飽和 NH_4Cl および EtOAc を加えることによってクエンチした。層を分離し、水層を EtOAc でさらに抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4 で)、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗混合物を SiO_2 カラムクロマトグラフィー (ISCO ゴールド, 12 g カラム; 0~50% EtOAc/Hex) によって精製することにより、5-(3-ブロモ-2-メチルフェニル) ベンゾフラン-2-カルバルデヒドを得た (プロト脱臭素化 (protodebromination) 副生成物との 2:1 混合物として。CH₃ 基の ¹H NMR シグナル: それぞれ 2.30 および 2.19 ppm)。

【1123】

工程4: 5-(3-ブロモ-2-メチルフェニル) ベンゾフラン-2-カルバルデヒド (66%, 210 mg, 0.43 mmol)、5-[[4-クロロ-2-ホルミル-5-[[2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メトキシ]フェノキシ]メチル]ピリジン-3-カルボニトリル (150 mg, 0.29 mmol)、炭酸カリウム (140 mg, 1.0 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (84 mg, 0.072 mmol) を密封バイアルにおいて合わせた。ジオキサン (2.0 mL) および水 (0.50 mL) を注入し、得られた懸濁液にアルゴンを (アルゴンで満たされたバルーンによって) 10 分間散布した。その反応混合物を 100 °C で 2 時間攪拌した。tlc/LCMS による解析は、ボロネート出発物質が消費されたこと、および所望の生成物が形成したことを示した。その反応混合物を *rt* に冷却し、飽和 NH_4Cl および EtOAc を加えることによってクエンチした。層を分離し、水層を EtOAc でさらに抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4 で)、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗混合物を SiO_2 カラムクロマトグラフィー (ISCO ゴールド, 12 g カラム; 0~50% EtOAc/Hex) によって精製することにより、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-(2-ホルミルベンゾフラン-5-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (M+1=627) を得た。

【1124】

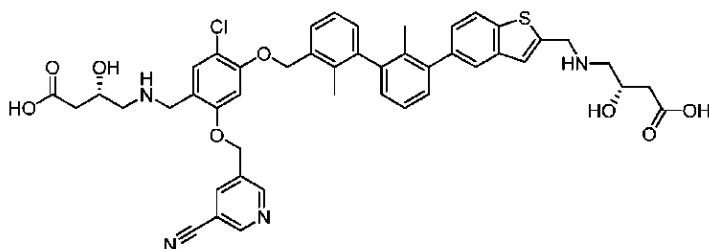
工程5: 前述の工程からの 5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-(2-ホルミルベンゾフラン-5-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (35 mg, 0.056 mmol) を、手順 G の改変バージョン (記載されているようなワークアップの改変) を用いる還元的アミノ化によって、(3S)-4-アミノ-3-ヒドロキシ-ブタン酸 (31 mg, 0.56 mmol) を用いて所望の生成物に変換した。その粗混合物を真空中で濃縮し、次いで、DMF (2 mL) および TFA (0.1 mL) に再溶解した。得られた溶

液を逆相HPLC (10~90%MeCN/H₂O+0.1%TFA) によって精製することにより、(S)-4-(((5-(3'-(4-(((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾフラン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸をビス-TFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.65 - 7.55 (m, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (dd, J = 8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.35 - 7.20 (m, 3H), 7.16 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.05 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.53 (d, J = 15.0 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 14.1 Hz, 1H), 4.32 (ddt, J = 12.8, 6.4, 3.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 3H), 3.20 (dd, J = 12.8, 3.1 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 12.6, 9.9 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (dd, J = 6.3, 1.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.88 (s, 3H) (注意: 1個のプロトンはメタノール (溶媒) のピークと一致したかまたは検出されなかったため、列挙されていない); ¹⁹F NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ -77.7; ES/MS: M+1 = 833.02。

【1125】

実施例211: (S)-4-(((5-(3'-(4-(((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-3-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸3.2

【化438】



【1126】

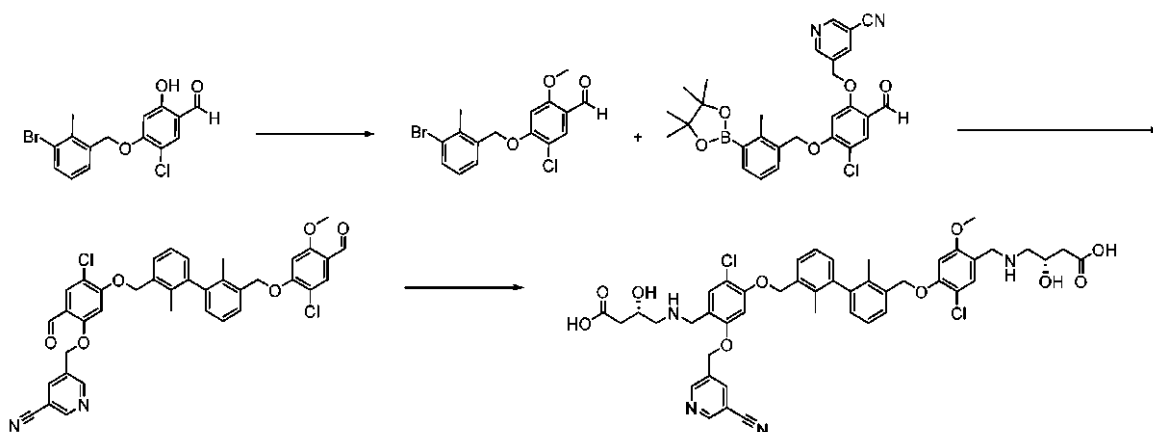
5-ブロモベンゾフラン-2-カルボキシレートの代わりにメチル5-ブロモベンゾ [b] チオフェン-2-カルボキシレートから出発して、実施例210を調製するための経路と同一の順序によって、(S)-4-(((5-(3'-(4-(((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-3-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ [b] チオフェン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸をビス-TFA塩として調製した:¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 3H), 7.17 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.60 (s, 2H), 4.32 (dtd, J = 9.5, 6.3, 3.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.17 (m, 3H), 3.29 - 3.26 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 3.08 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 1H), 3.00 - 2.93 (m, 1H), 2.55 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (dd, J = 6.3, 1

.1 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.90 (s, 3H); ^{19}F NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ -77.7; ES/MS: $M+1=849.29$ 。

【1127】

実施例212: (S)-4-(4-(3'-(4-(4-(S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-(6-シアノピリジン-2-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-メトキシベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化439】



10

20

【1128】

N_2 下の5mLのDMF中の4-(3-ブロモ-2-メチルベンジル)オキシ)-5-クロロ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド(750mg, 2.1mmol)の溶液を K_2CO_3 (585mg, 2.5mmol, 2当量)で処理し、その混合物を N_2 下、rtで15分間攪拌した。ヨードメタン(0.39mL, 6.3mmol, 3当量)を加え、その反応物を N_2 下、40℃で4時間攪拌した。その混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し(2×)、次いで、飽和 NH_4Cl 溶液で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することにより、4-(3-ブロモ-2-メチルベンジル)オキシ)-5-クロロ-2-メトキシベンズアルデヒドを固体として得た。 $[M+H]=370.88$ 。

30

【1129】

3-(4-クロロ-2-ホルミル-5-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ベンズニトリル(280mg, 0.54mmol)、4-(3-ブロモ-2-メチルベンジル)オキシ)-5-クロロ-2-メトキシベンズアルデヒド(200mg, 0.54mmol)、 $\text{Pd(dppf)Cl}_2\text{CH}_2\text{Cl}_2$ (55mg, 0.068mmol, 0.125当量)および炭酸カリウム(80mg, 0.81mmol, 1.5当量)の混合物を、DMF(9mL)および水(1mL)とともにマイクロ波バイアルに入れ、マイクロ波において30分間、100℃に加熱した。室温に冷却した後、その反応物をEtOAcおよび水で希釈した。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー(DCM-MeOHで溶出)によって精製することにより、5-(4-クロロ-5-(3'-(2-クロロ-4-ホルミル-5-メトキシフェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。 $[M+H]=681.04$ 。

40

【1130】

表題化合物を、一般的な還元的アミノ化手順Aと同様の様式で、5-(4-クロロ-5-(3'-(2-クロロ-4-ホルミル-5-メトキシフェノキシ)メチル)-2

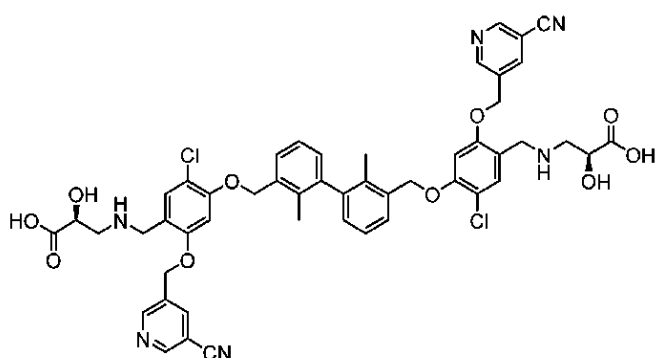
50

、2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルから合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.94 (dd, J = 14.7, 2.0 Hz, 2H), 8.38 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 - 7.37 (m, 4H), 7.27 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 7.18 - 7.02 (m, 3H), 6.95 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 3H), 4.39 - 4.13 (m, 7H), 3.96 (s, 3H), 3.19 (ddd, J = 12.2, 8.8, 3.1 Hz, 2H), 2.97 (ddd, J = 12.7, 9.8, 2.7 Hz, 2H), 2.52 (dd, J = 7.8, 6.2 Hz, 4H), 2.08 (d, J = 1.9 Hz, 6H).

【1131】

実施例213: (2S, 2'S) - 3, 3' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4, 1-フェニレン))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(2-ヒドロキシプロパン酸)

【化440】

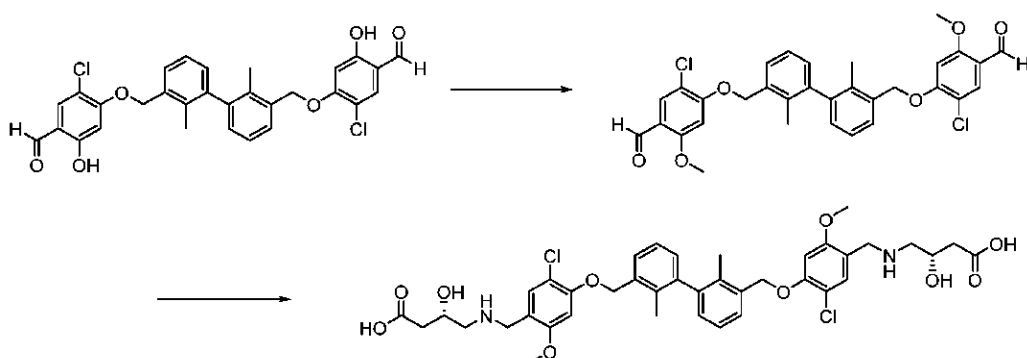


【1132】

表題化合物を、一般的な還元的アミノ化手順Aと同様の様式で中間体12から合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.94 (dd, J = 15.1, 2.0 Hz, 4H), 8.37 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.48 (d, J = 21.4 Hz, 4H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 - 7.05 (m, 4H), 5.38 (s, 4H), 5.31 (s, 4H), 4.40 (dd, J = 8.7, 3.9 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 1.8 Hz, 4H), 3.36 (dd, J = 12.9, 4.0 Hz, 4H), 3.17 (dd, J = 12.9, 8.8 Hz, 4H), 2.08 (s, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄) δ -77.68 (d, J = 7.6 Hz). [M+H] = 961.15.

実施例214: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシ-4, 1-フェニレン))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸)

【化441】



10

20

30

40

50

【1133】

N₂下、5 mLのDMF中の4, 4' - (((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 -クロロ - 2 -ヒドロキシベンズアルデヒド) (550 mg, 0.99 mmol) の溶液をCS₂CO₃ (975 mg, 2.99 mmol, 3当量) で処理し、その混合物をN₂下、rtで15分間攪拌した。ヨードメタン (0.25 mL, 3.99 mmol, 4当量) を加え、その反応物をN₂下、40℃で6時間攪拌した。その混合物を水で希釈し、EtOAcで抽出し (2×)、次いで、飽和NH₄Cl溶液で洗浄し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。精製をISCO (Hex/EtOAc) によって行うことにより、4, 4' - (((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 -クロロ - 2 -メトキシベンズアルデヒド) を固体として得た。[M+H] = 580.62。

10

【1134】

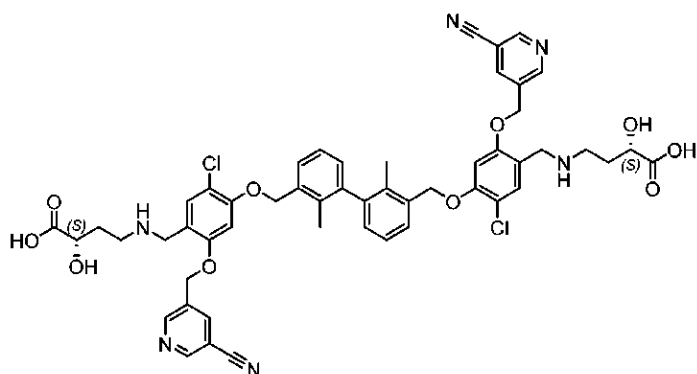
表題化合物を、一般的な還元的アミノ化手順Aと同様の様式で4, 4' - (((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 -クロロ - 2 -メトキシベンズアルデヒド) から合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.56 - 7.47 (m, 2H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 - 7.07 (m, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.33 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.14 (s, 1H), 4.02 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.37 (s, 2H), 2.95 (d, J = 12.7 Hz, 1H), 2.85 - 2.75 (m, 1H), 2.35 (dd, J = 15.8, 7.2 Hz, 1H), 2.02 (s, 3H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -73.95. [M+H] = 785.18

20

【1135】

実施例215: (2S, 2'S) - 4, 4' - (((((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 -クロロ - 2 - ((5 -シアノピリジン - 3 -イル) メトキシ) - 4, 1 -フェニレン)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (2 -ヒドロキシブタン酸)

【化442】



30

【1136】

表題化合物を、一般的な還元的アミノ化手順Aと同様の様式で中間体12から合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (t, J = 2.4 Hz, 2H), 8.63 - 8.34 (m, 4H), 7.56 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.19 (s, 2H), 7.10 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 5.44 - 5.18 (m, 8H), 4.13 (s, 6H), 4.04 (dd, J = 8.5, 4.0 Hz, 4H), 2.99 (s, 6H), 2.02 (s, 8H). ¹⁹F NMR (376 MHz, DMSO-d₆) δ -74.33. [M+H] = 989.50。

40

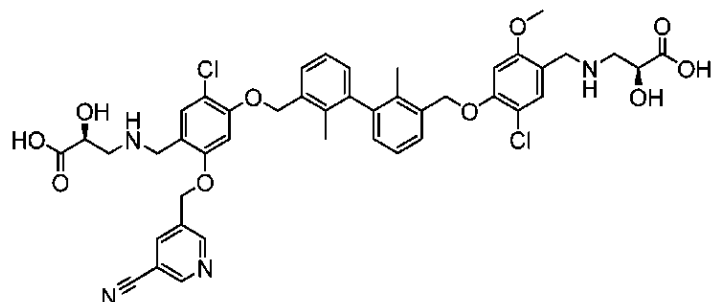
【1137】

実施例216: (S) - 3 - ((4 - ((3' - ((4 - (((S) - 2 -カルボキシ - 2 -ヒドロキシエチル) アミノ) メチル) - 2 -クロロ - 5 - ((5 -シアノピリジ

50

ン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-メトキシベンジル)アミノ)-2-ヒドロキシプロパン酸

【化443】



10

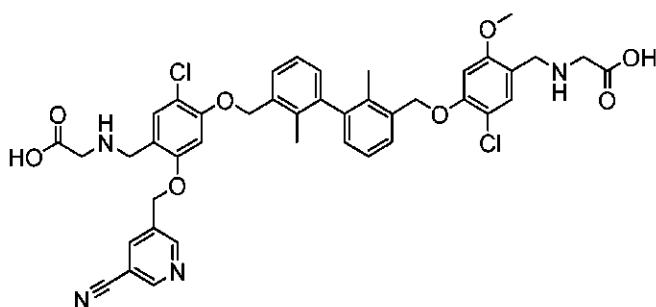
【1138】

表題化合物を、一般的な還元的アミノ化手順Aと同様の様式で5-(4-クロロ-5-(3'-(2-クロロ-4-ホルミル-5-メトキシフェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルから合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.95 (d, J = 15.3 Hz, 4H), 7.56 - 7.35 (m, 4H), 7.27 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 7.19 - 7.05 (m, 2H), 6.96 (s, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.32 (s, 3H), 4.43 (ddd, J = 19.4, 8.8, 3.9 Hz, 2H), 4.30 - 4.15 (m, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.44 - 3.35 (m, 3H), 3.17 (ddd, J = 12.9, 8.9, 3.9 Hz, 3H), 2.09 (d, J = 2.2 Hz, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄) δ -77.74. [M+H] = 859.26。

20

実施例217: (4-(3'-(4-(4-(カルボキシメチル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-メトキシベンジル)グリシン

【化444】



30

【1139】

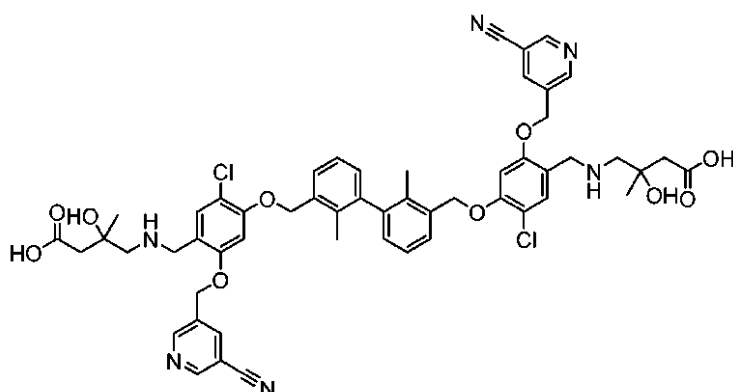
表題化合物を、一般的な還元的アミノ化手順Aと同様の様式で5-(4-クロロ-5-(3'-(2-クロロ-4-ホルミル-5-メトキシフェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルから合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.94 (d, J = 16.3 Hz, 4H), 8.39 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.59 - 7.45 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.27 (q, J = 7.3 Hz, 4H), 7.17 - 7.04 (m, 2H), 5.38 (s, 2H), 5.32 (s, 3H), 4.27 (s, 1H), 4.20 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.84 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 2.09 (d, J = 1.6 Hz, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄) δ -77.71. [M+H] = 799.11。

40

【1140】

50

実施例 218: 4, 4' - (((((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 -クロロ - 2 - (5 -シアノピリジン - 3 -イル) メトキシ) - 4, 1 -フェニレン)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 -ヒドロキシ - 3 -メチルブタン酸)
【化 4 4 5】



10

【1141】

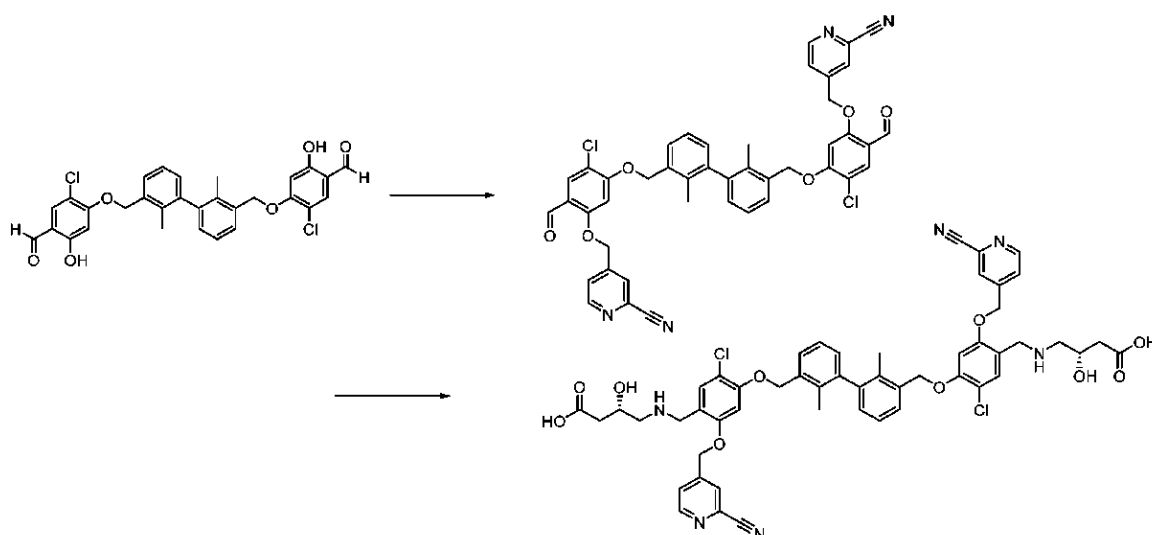
表題化合物を、一般的な還元的アミノ化手順 A と同様の様式で中間体 12 から合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.95 (dd, J = 16.2, 2.0 Hz, 6H), 8.38 (t, J = 2.1 Hz, 4H), 7.48 (d, J = 15.8 Hz, 4H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.17 - 6.95 (m, 4H), 5.38 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.40 - 4.05 (m, 4H),), 3.25 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 3.08 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.67 - 2.49 (m, 4H), 2.09 (s, 6H), 1.31 (s, 6H).
¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄) δ -77.67. [M+H] = 1017.32.

20

【1142】

実施例 219: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 -クロロ - 2 - (2 -シアノピリジン - 4 -イル) メトキシ) - 4, 1 -フェニレン)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 -ヒドロキシブタン酸)
【化 4 4 6】

30



40

【1143】

表題化合物を、ヨウ化メチルの代わりに 4 - (クロロメチル) ピコリノニトリルを用いて、実施例 214 と同様に合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.71

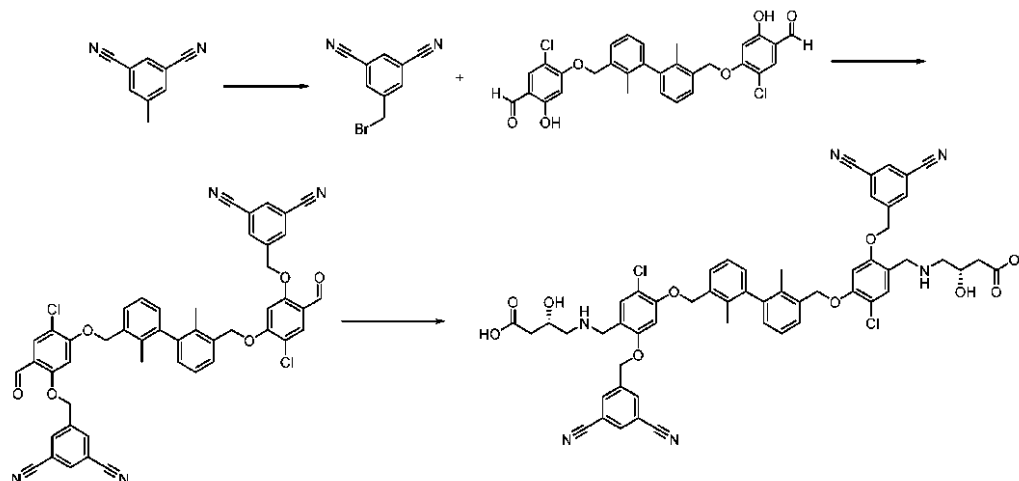
50

(ddd, $J = 12.2, 5.1, 0.8$ Hz, 2H), 8.01 (dd, $J = 1.7, 0.8$ Hz, 2H), 7.79 (dd, $J = 5.1, 1.6$ Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.40 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 2H), 7.23 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.09 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 2H), 6.97 (s, 2H), 5.40 (s, 4H), 5.33 (s, 2H), 5.28 (s, 4H), 4.41 - 4.24 (m, 6H), 3.25 (dd, $J = 12.7, 3.0$ Hz, 2H), 3.03 (dd, $J = 12.7, 9.8$ Hz, 2H), 2.54 (d, $J = 6.3$ Hz, 4H), 2.09 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4) δ -77.74. $[\text{M} + \text{H}] = 989.35$.

【1144】

実施例220: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2- ((3, 5-ジシアノベンジル) オキシ) - 4, 1-フェニレン)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸)

【化447】



【1145】

3, 5-ジシアノトルエン (0.5 g, 3.52 mmol, Alfa-Aeser, Ward Hill, MA, USAから入手) を含むフラスコに、NBS (0.75 g, 4.22 mmol, 1.1当量)、2, 2'-アゾビスイソブチロニトリル, 98% (0.12 g, 0.7 mmol, 0.2当量) および CCl_4 (10 mL) を加えた。その溶液を16時間、85°Cに加熱した。冷却後、その混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。ISCO (Hex/EtOAc) による精製を行うことにより、5-(ブロモメチル)イソフタロニトリルを得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.87 (s, 2H), 7.69 (s, 1H), 4.48 (s, 2H).

【1146】

表題化合物を、実施例214と同様に合成した。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.20 (s, 2H), 7.51 (s, 2H), 7.45 (d, $J = 7.4$ Hz, 2H), 7.26 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.11 (dd, $J = 7.7, 1.4$ Hz, 2H), 7.01 (s, 2H), 5.36 (s, 4H), 5.29 (s, 4H), 4.26 (s, 4H), 3.21 (dd, $J = 12.8, 3.0$ Hz, 4H), 2.99 (dd, $J = 12.7, 9.8$ Hz, 4H), 2.53 (dd, $J = 6.3, 1.5$ Hz, 6H), 2.07 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4) δ -77.65. $[\text{M} + \text{H}] = 1037.18$.

【1147】

実施例221: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2- ((6-シアノピリジン-2-イル) メトキシ) - 4, 1-フェニレン)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸)

10

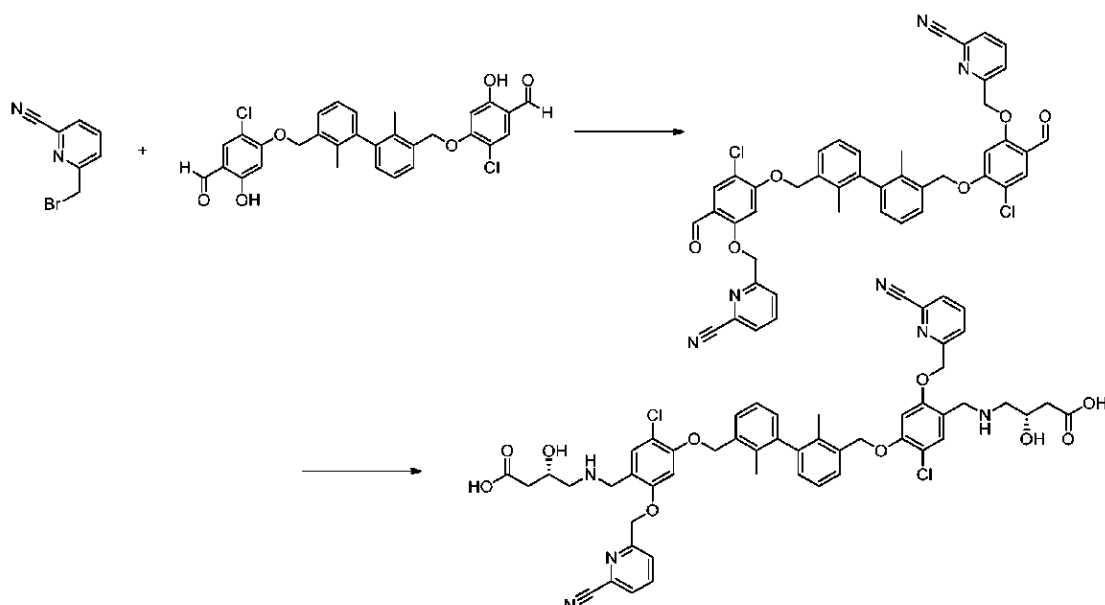
20

30

40

50

【化 4 4 8】



10

【1 1 4 8】

表題化合物を、ヨウ化メチルの代わりに 6-(ブロモメチル)ピコリノニトリルを用いて、実施例 2 1 4 と同様に合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.07 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.87 (dd, J = 7.9, 3.7 Hz, 4H), 7.51 - 7.40 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 4H), 7.13 - 7.02 (m, 4H), 5.44 (s, 4H), 5.27 (s, 4H), 4.30 (dd, J = 10.4, 5.0 Hz, 4H), 3.26 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.06 (dd, J = 12.8, 9.9 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H). ¹⁹F NMR (376 MHz, メタノール-d₄) δ -77.54. [M+H] = 989.18.

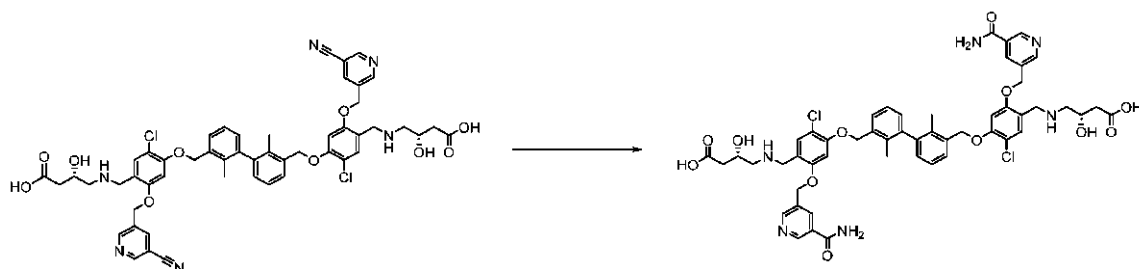
20

【1 1 4 9】

実施例 2 2 2: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチルー [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2 - ((5-カルバモイルピリジン-3-イル) メトキシ) - 5-クロロ-4, 1-フェニレン)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシブタン酸)

30

【化 4 4 9】



40

【1 1 5 0】

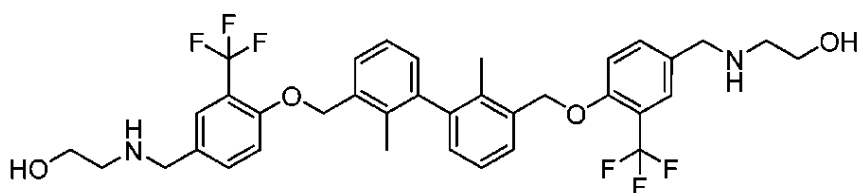
実施例 6 6 の化合物 ((S) - 4 - ((4 - ((3' - ((4 - (((R) - 2 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシエチル) アミノ) メチル) - 2 - クロロ - 5 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) フェノキシ) メチル) - 2, 2' - ジメチルー [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 5 - クロロ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸 (20 mg, 0.020 mmol) を含むフラスコに、DMSO (3 mL)、過酸化水素 (0.01 mL, 0.05 mmol) および炭酸カリウム (5.66 mg, 0.04 mmol) を加えた。そ

50

の反応物を数時間攪拌し、その後、反応が完了した。それを直接、RP-HPLCによって精製することにより、表題化合物を得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 9.05 (s, 2H), 8.87 (s, 2H), 8.50 (q, J = 3.3, 2.1 Hz, 2H), 7.52 - 7.43 (m, 3H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 5.40 (s, 4H), 5.31 (s, 4H), 4.30 - 4.18 (m, 6H), 3.21 (dd, J = 12.8, 3.1 Hz, 2H), 2.99 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.52 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.08 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, メタノール- d_4) δ -78.03 .ビスTFA塩。[M+H] = 1025 . 2。

実施例223: 2, 2' - (((((2, 2' -ジメチルー [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (3 - (トリフルオロメチル) - 4, 1 -フェニレン)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (エタン-1-オール)

【化450】

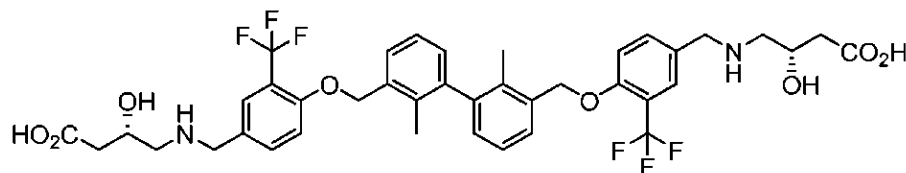


【1151】

表題化合物を、一般的な還元的アミノ化手順Aと同様の様式で中間体37から合成した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.34 (s, 2H), 8.80 (s, 2H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 7.61 - 7.44 (m, 4H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 5.58 (s, 2H), 5.32 (d, J = 2.4 Hz, 4H), 4.17 (s, 2H), 3.02 (s, 2H), 2.86 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.44 - 2.27 (m, 2H), 1.97 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -61.48, -74.03 (d, J = 4.2 Hz). [M+H] = 677 . 2。

実施例224: (3S, 3' S) - 4, 4' - (((((2, 2' -ジメチルー [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (3 - (トリフルオロメチル) - 4, 1 -フェニレン)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 -ヒドロキシブタン酸)

【化451】



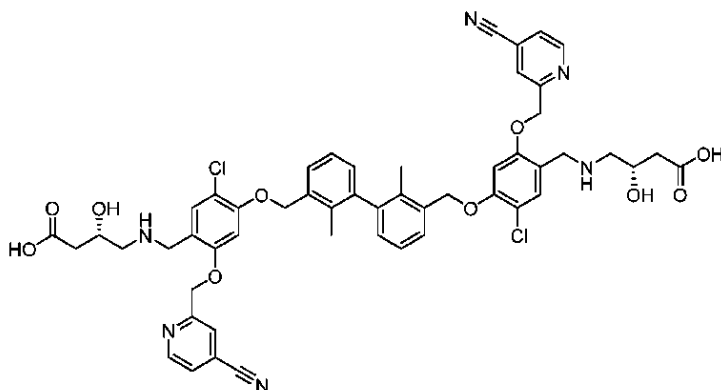
【1152】

表題化合物を、一般的な還元的アミノ化手順Aと同様の様式で中間体37から合成した。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 12.34 (s, 2H), 8.80 (s, 2H), 7.85 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 7.61 - 7.44 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 5.32 (d, J = 2.4 Hz, 4H), 4.17 (s, 4H), 3.02 (s, 2H), 2.86 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 2.44 - 2.27 (m, 4H), 1.97 (s, 6H). ^{19}F NMR (376 MHz, DMSO- d_6) δ -61.48, -74.03 (d, J = 4.2 Hz). [M+H] = 793 . 32。

【1153】

実施例225：(3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-((4-シアノピリジン-2-イル) メトキシ) - 4, 1-フェニレン)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸)

【化452】



10

【1154】

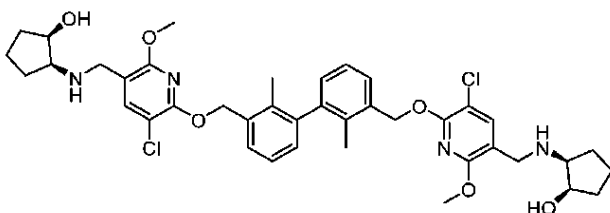
表題化合物を、ヨウ化メチルの代わりに2-(クロロメチル) イソニコチノニトリルを用いて、実施例214と同様に合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.82 (dd, J = 5.1, 0.9 Hz, 2H), 7.92 (t, J = 1.2 Hz, 2H), 7.71 (d, J = 5.1, 1.5 Hz, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.42 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.13 - 7.04 (m, 3H), 5.49 (s, 4H), 5.26 (s, 4H), 4.33 (td, J = 6.5, 3.1 Hz, 2H), 4.28 (s, 4H), 3.34 (s, 3H), 3.26 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 2H), 3.07 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.05 (s, 6H).

[M+H] = 989.30.

【1155】

実施例226：(1R, 1'R, 2S, 2'S) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(シクロペンタン-1-オール) (または (1R, 1'R, 2S, 2'S) - 2, 2' - (((6, 6' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(シクロペンタン-1-オール))

【化453】



40

【1156】

DMF (1mL) 中の6, 6' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド) (60mg, 0.10mmol) の溶液に、(1R, 2S) - 2-アミノシクロペンタン-1-オール (142mg, 1.03mmol) を加えた。

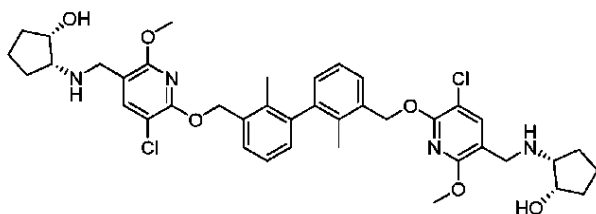
50

その混合物を rt で 1 時間攪拌し、次いで、 $NaBH(OAc)_3$ (219 mg, 1.03 mmol) を加えた。その混合物をさらに 2 時間攪拌し、次いで、その反応混合物が pH 5 に達するまで (約 0.1 mL)、TFA を加えた。その混合物を濾過し、分取逆相 HPLC (H_2O 中 5 ~ 95 % の MeCN) によって精製することにより、生成物を固体として得た。 1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.81 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 4.13 (q, J = 13.3 Hz, 4H), 4.03 (s, 6H), 3.42 (td, J = 8.8, 4.8 Hz, 2H), 3.30 (dt, J = 3.3, 1.6 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 2.00 - 1.73 (m, 8H), 1.65 (td, J = 15.9, 15.4, 6.2 Hz, 2H). $C_{40}H_{49}Cl_2N_4O_6$ の LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ 計算値: 751.30; 実測値: 751.22。

【1157】

実施例 227: (1S, 1'S, 2R, 2'R) - 2, 2' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (シクロペンタン - 1 - オール) (または (1S, 1'S, 2R, 2'R) - 2, 2' - (((6, 6' - ((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (シクロペンタン - 1 - オール))

【化 454】

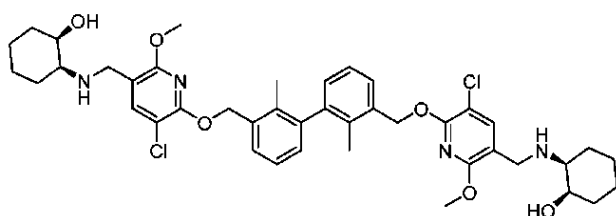


【1158】

(1R, 2S) - 2 - アミノシクロペンタン - 1 - オールの代わりに (1S, 2R) - 2 - アミノシクロペンタン - 1 - オールを用いて、実施例 226 と同様の様式で調製した: 1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.81 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.40 - 4.29 (m, 2H), 4.13 (q, J = 13.3 Hz, 4H), 4.03 (s, 6H), 3.42 (td, J = 8.8, 4.8 Hz, 2H), 3.30 (dt, J = 3.3, 1.6 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 2.00 - 1.73 (m, 8H), 1.65 (td, J = 15.9, 15.4, 6.2 Hz, 2H). $C_{40}H_{49}Cl_2N_4O_6$ の LCMS-ESI+ (m/z): $[M+H]^+$ 計算値: 751.30; 実測値: 751.16。

実施例 228: (1R, 1'R, 2S, 2'S) - 2, 2' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (シクロヘキサン - 1 - オール)

【化 455】



10

20

30

40

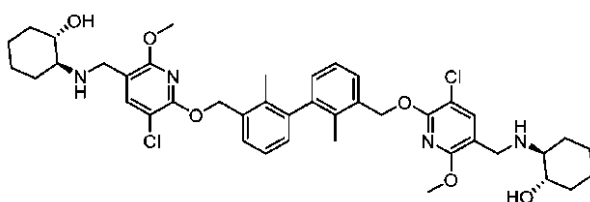
50

【1159】

(1R, 2S) - 2-アミノシクロペンタン-1-オールの代わりに (1R, 2S) - 2-アミノシクロヘキサン-1-オールを用いて、実施例226と同様の様式で調製した：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.80 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.22 - 4.04 (m, 6H), 4.03 (s, 6H), 3.15 (dt, J = 10.6, 4.1 Hz, 2H), 2.07 (s, 6H), 1.98 - 1.68 (m, 8H), 1.71 - 1.18 (m, 8H). C₄₂H₅₃Cl₂N₄O₆のLCMS-ESI+ (m/z) : [M+H]⁺計算値：779.33；実測値：779.22。

実施例229：(1S, 1'S, 2S, 2'S) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(シクロヘキサン-1-オール)

【化456】



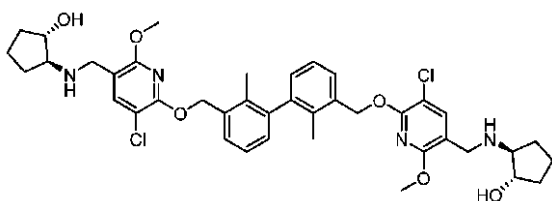
【1160】

(1R, 2S) - 2-アミノシクロペンタン-1-オールの代わりに (1S, 2S) - 2-アミノシクロヘキサン-1-オールを用いて、実施例226と同様の様式で調製した：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.82 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.18 (d, J = 1.8 Hz, 4H), 4.04 (s, 6H), 3.54 (td, J = 9.8, 4.9 Hz, 2H), 2.91 - 2.80 (m, 2H), 2.22 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 2.14 - 2.02 (m, 8H), 1.90 - 1.72 (m, 4H), 1.54 - 1.22 (m, 8H). C₄₂H₅₃Cl₂N₄O₆のLCMS-ESI+ (m/z) : [M+H]⁺計算値：779.33；実測値：779.24。

【1161】

実施例230：(1S, 1'S, 2S, 2'S) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(シクロペンタン-1-オール) (または (1S, 1'S, 2S, 2'S) - 2, 2' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(シクロペンタン-1-オール))

【化457】



【1162】

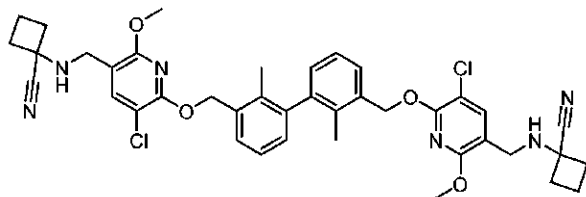
(1R, 2S) - 2-アミノシクロペンタン-1-オールの代わりに (1S, 2S) -

2-アミノシクロペンタン-1-オールを用いて、実施例226と同様の様式で調製した：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.82 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.27 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 4.14 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 4.05 (s, 6H), 3.38 - 3.31 (m, 2H), 2.23 (dt, J = 13.5, 6.7 Hz, 2H), 2.08 (s, 6H), 2.04 - 1.99 (m, 2H), 1.79 (dq, J = 15.2, 7.5 Hz, 4H), 1.65 (ddd, J = 13.1, 9.8, 5.9 Hz, 4H). C₄₀H₄₉Cl₂N₄O₆のLCMS-ESI+ (m/z) : [M+H]⁺計算値：751.30；実測値：751.10。

【1163】

実施例231：1, 1'-(((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(シクロブタン-1-カルボニトリル) (または1, 1'-(((((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(シクロブタン-1-カルボニトリル))

【化458】



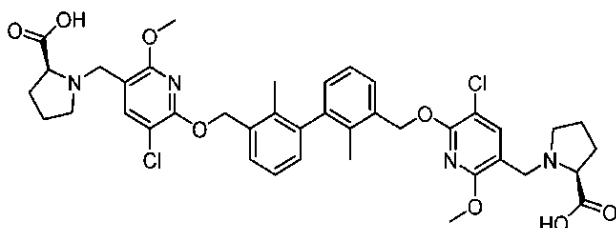
【1164】

(1R, 2S)-2-アミノシクロペンタン-1-オールの代わりに1-アミノシクロブタン-1-カルボニトリルを用いて、実施例226と同様の様式で調製した：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.81 (s, 2H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.22 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.11 (s, 3H), 4.04 (s, 6H), 2.96 - 2.43 (m, 8H), 2.33 - 2.20 (m, 2H), 2.20 - 2.10 (m, 2H), 2.07 (s, 6H). C₄₀H₄₂Cl₂N₆NaO₄のLCMS-ESI+ (m/z) : [M+Na]⁺計算値：763.2；実測値：762.9。

【1165】

実施例232：(2'S)-(((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル))ビス(メチレン))ジ-ル-プロリン (または(2'S)-(((((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル))ビス(メチレン))ジ-ル-プロリン)

【化459】



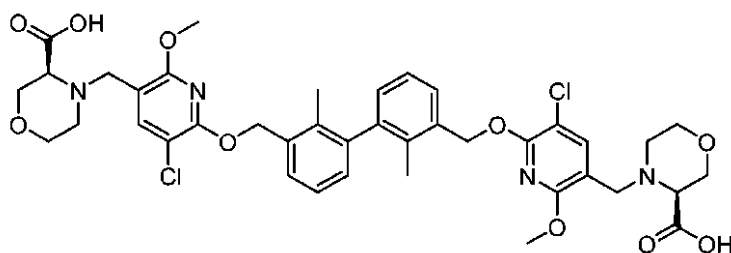
【1166】

(1R, 2S) - 2-アミノシクロペンタン-1-オールの代わりにL-プロリンを用いて、実施例226と同様の様式で調製した：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.84 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.38 (q, J = 13.9 Hz, 4H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 4.05 (s, 6H), 3.61 (ddd, J = 11.0, 7.5, 3.9 Hz, 2H), 3.41 - 3.31 (m, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.25 - 2.11 (m, 4H), 2.09 (s, 6H), 2.06 - 1.96 (m, 2H). C₄₀H₄₅Cl₂N₄O₈のLCMS-ESI+ (m/z) : [M+H]⁺計算値：779.26 ; 実測値：779.10。

【1167】

実施例233：(3S, 3'S) - 4, 4' - ((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(モルホリン-3-カルボン酸) (または(3S, 3'S) - 4, 4' - ((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(モルホリン-3-カルボン酸))

【化460】



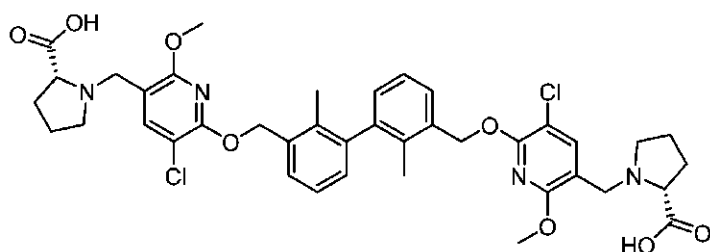
【1168】

(1R, 2S) - 2-アミノシクロペンタン-1-オールの代わりに(S)-モルホリン-3-カルボン酸を用いて、実施例226と同様の様式で調製した：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.86 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.52 - 4.33 (m, 4H), 4.30 - 4.14 (m, 4H), 4.13 - 3.90 (m, 8H), 3.87 - 3.70 (m, 4H), 3.55 - 3.43 (m, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.09 (s, 6H). C₄₀H₄₅Cl₂N₄O₁₀のLCMS-ESI+ (m/z) : [M+H]⁺計算値：811.25 ; 実測値：810.97。

【1169】

実施例234：(2'R) - ((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ジ- D - プロリン (または(2'R) - ((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ジ- D - プロリン)

【化461】



【1170】

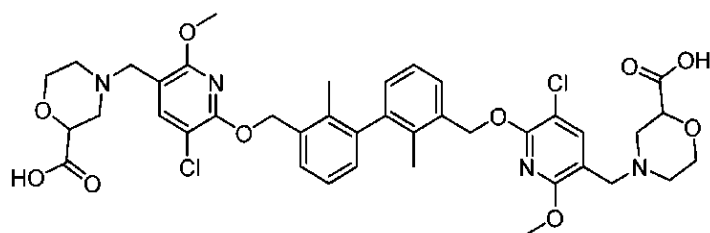
(1R, 2S) - 2 - アミノシクロペンタン - 1 - オールの代わりに D - プロリンを用いて、実施例 226 と同様の様式で調製した：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.84 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.38 (q, J = 13.9 Hz, 4H), 4.32 - 4.26 (m, 2H), 4.05 (s, 6H), 3.61 (ddd, J = 11.0, 7.5, 3.9 Hz, 2H), 3.41 - 3.31 (m, 2H), 2.62 - 2.51 (m, 2H), 2.25 - 2.11 (m, 4H), 2.09 (s, 6H), 2.06 - 1.96 (m, 2H). C₄₀H₄₅Cl₂N₄O₈ の LCMS - ESI + (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 : 779.26 ; 実測値 : 779.09。

10

【1171】

実施例 235 : 4, 4' - ((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (モルホリン - 2 - カルボン酸) (または 4, 4' - ((6, 6' - ((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (モルホリン - 2 - カルボン酸))

【化 462】



20

【1172】

(1R, 2S) - 2 - アミノシクロペンタン - 1 - オールの代わりにモルホリン - 2 - カルボン酸を用いて、実施例 226 と同様の様式で調製した：¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.86 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.43 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.29 (s, 4H), 4.12 (dt, J = 12.4, 2.8 Hz, 2H), 4.05 (s, 6H), 3.90 - 3.81 (m, 2H), 3.65 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.43 - 3.31 (m, 4H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 2.08 (s, 6H). C₄₀H₄₅Cl₂N₄O₁₀ の LCMS - ESI + (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 : 811.25 ; 実測値 : 811.00。

30

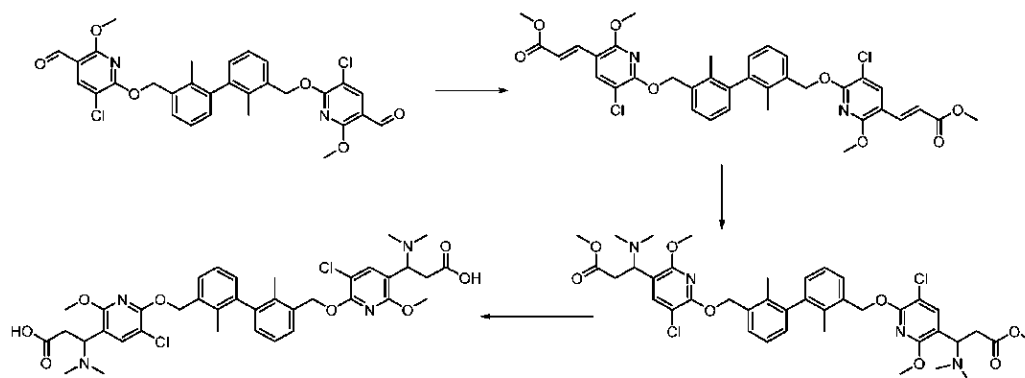
【1173】

実施例 236 : 3, 3' - ((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (3 - (ジメチルアミノ) プロパン酸) (または 3, 3' - (6, 6' - ((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (3 - (ジメチルアミノ) プロパン酸))

40

50

【化 4 6 3】



10

【1174】

0℃のTHF（3 mL）中のメチル 2-（ジメトキシホスホリル）アセテート（0.083 mL, 0.52 mmol）の溶液に、*n*-BuLi（ヘキサン中1.94 M, 0.27 mL, 0.52 mmol）を滴下により添加した。その混合物をrtに加温し、20分間攪拌した。次いで、6,6'-（（（2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド）（100 mg, 0.172 mmol）を固体として一度に加え、その混合物をrtでさらに30分間攪拌した。その混合物をH₂Oに注ぎ込み、水層をCH₂Cl₂で抽出した（3×5 mL）。合わせた有機相を乾燥させ（MgSO₄）、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（SiO₂, ヘキサン中0～30%のEtOAc）によって精製することにより、ジメチル3,3'-（（（2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5-クロロ-2-メトキシピリジン-6,3'-ジイル））（2E,2'E）-ジアクリレートを固体として得た。

20

【1175】

-78℃のジメチルアミンの溶液（THF中2.0 M, 0.43 mL, 0.87 mmol）に、*n*-BuLi（ヘキサン中1.94 M, 0.45 mL, 0.87 mmol）を滴下により添加した。その混合物を-78℃で1時間攪拌し、次いで、THF（1 mL）中のジメチル3,3'-（（（2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5-クロロ-2-メトキシピリジン-6,3'-ジイル））（2E,2'E）-ジアクリレート（60 mg, 0.087 mmol）の溶液を滴下により添加した。その混合物を-78℃でさらに1時間攪拌し、次いで、MeOH（1 mL）を滴下により添加した。その混合物を室温に加温し、濃縮し、分取逆相HPLC（H₂O中25～95%のMeCN）によって精製することにより、ジメチル3,3'-（（（2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5-クロロ-2-メトキシピリジン-6,3'-ジイル））ビス（3-（ジメチルアミノ）プロパノエート）を固体として得た。

30

40

【1176】

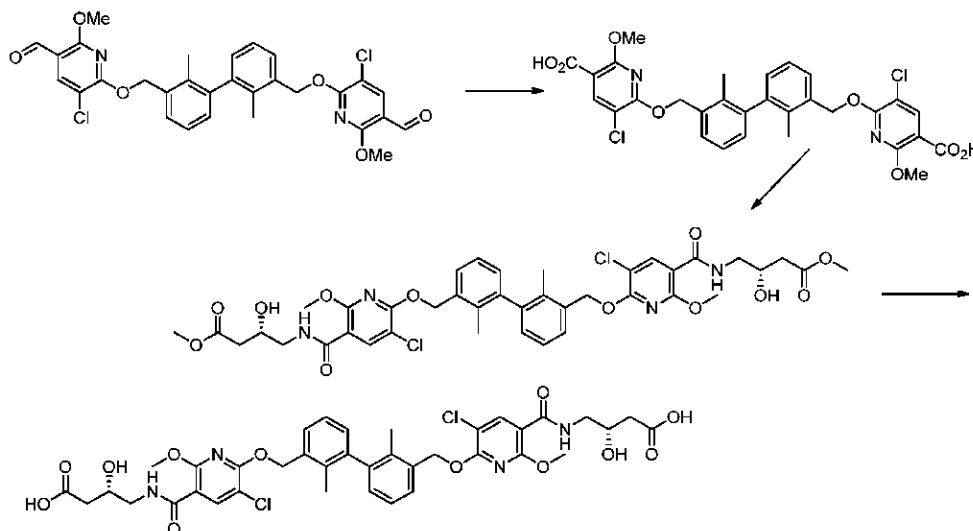
THF/H₂O/DMSO（体積基準で1：1：1, 3 mL）中のジメチル3,3'-（（（2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5-クロロ-2-メトキシピリジン-6,3'-ジイル））ビス（3-（ジメチルアミノ）プロパノエート）（65 mg, 0.083 mmol）の溶液に、LiOH（14 mg, 0.33 mmol）を加えた。その混合物を30分間激しく攪拌し、次いで、分取逆相HPLC（H₂O中25～98%のMeCN）によって精製することにより、3,3'-（（（2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5-クロロ-2-メトキシピリジン-6,3'-ジイル））ビス（3-（ジメチルアミノ）プロパン酸）をジマス

50

テレオマーの分離できない混合物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.91 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 7.47 (t, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.25 (d, $J = 8.5$ Hz, 2H), 7.12 - 7.06 (m, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.95 - 4.91 (m, 2H), 4.07 (d, $J = 2.7$ Hz, 6H), 3.26 - 3.10 (m, 4H), 2.82 (s, 12H), 2.09 (d, $J = 4.0$ Hz, 6H). $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{Cl}_2\text{N}_4\text{O}_8$ の LCMS-ESI+ (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 計算値: 755.26; 実測値: 755.33。

実施例 237: (3S, 3'S) - 4, 4' - ((6, 6' - ((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシニコチノイル)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸)

【化 464】



【1177】

tBuOH/THF (2:3 v/v, 50 mL) 中の、6, 6' - ((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシニコチンアルデヒド) (390 mg, 0.67 mmol) および 2 - メチル - 2 - ブテン (1.28 mL, 12.1 mmol) のスラリーに、 H_2O (20 mL) 中の、 NaClO_2 (728 mg, 8.05 mmol) および NaH_2PO_4 (1.21 g, 10.1 mmol) の溶液を加えた。その混合物を rt で 16 時間攪拌し、次いで、EtOAc (50 mL) で希釈し、 NH_4Cl で洗浄し (3 × 50 mL)、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , CH_2Cl_2 中 0 ~ 13% の MeOH) によって精製することにより、6, 6' - ((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシニコチン酸) を固体として得た。

【1178】

6, 6' - ((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシニコチン酸) (389 mg, 0.63 mmol)、メチル (S) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタノエート (253 mg, 2 mmol)、HATU (579 mg, 2 mmol) および DIPEA (0.74 mL, 3 mmol) を DMF (20 mL) 中で 15 分間攪拌した。その混合物を濃縮し、残渣を分取逆相 HPLC (H_2O 中 35 ~ 98% の MeCN) によって精製することにより、ジメチル 4, 4' - ((6, 6' - ((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシニコチノイル)) ビス (アザンジイル)) (3S, 3'S) - ビス (3 - ヒドロキシブタノエート) を固体として得た。

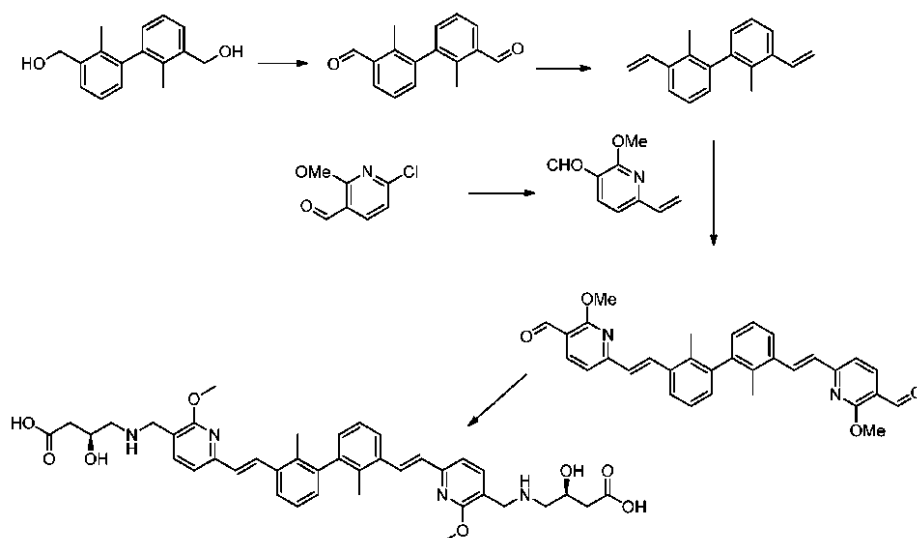
【1179】

(3S, 3'S) - 4, 4' - ((6, 6' - ((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシニコチノイル)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸) を、ジメチル 3, 3' - (((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (3 - (ジメチルアミノ) プロパノエート) の代わりにジメチル 4, 4' - ((6, 6' - ((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシニコチノイル)) ビス (アザンジイル)) (3S, 3'S) - ビス (3 - ヒドロキシブタン酸) を用いて、実施例 36 と同様の様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, アセトン-d₆) δ 8.35 (s, 2H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.13 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 5.68 (s, 4H), 4.21 (s, 2H), 4.14 (s, 6H), 3.66 - 3.55 (m, 2H), 3.50 - 3.39 (m, 2H), 2.56 (dd, J = 15.6, 4.7 Hz, 2H), 2.46 (dd, J = 15.7, 7.9 Hz, 2H), 2.12 (s, 6H). C₃₈H₄₁Cl₂N₄O₁₂ の LCMS-ESI+ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 : 815.21 ; 実測値 : 815.31。

【1180】

実施例 238 : (3S, 3'S) - 4, 4' - ((((1E, 1'E) - (2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (エテン - 2, 1 - ジイル)) ビス (2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - ((1E, 1'E) - (2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (エテン - 2, 1 - ジイル)) ビス (2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸))

【化 465】



【1181】

2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジカルバルデヒド : CH₂Cl₂ (5 mL) 中の (2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ジメタノール (150 mg, 0.62 mmol) の溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン (630 mg, 1.55 mmol) を加えた。その混合物を rt で 15 分間攪拌し、次いで、CH₂Cl₂ (10 mL) で希釈し、Na₂S₂O₃ (1 M 水溶液, 10 mL) に注ぎ込み、NaHCO₃ (飽和水溶液, 2 × 10 mL) で洗浄した。有機物を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサ

ン中0～25%のEtOAc)によって精製することにより、生成物を固体として得た。

【1182】

2,2'-ジメチル-3,3'-ジビニル-1,1'-ビフェニル: 0℃のTHF (50 mL) 中のメチルトリフェニルホスホニウムブロミド (19.9 g, 53 mmol) のスラリーに、n-BuLi (ヘキサン中1.8 M, 29 mL, 53 mmol) を滴下により添加した。その混合物を30分間攪拌し、次いで、THF (25 mL) 中の2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジカルバルデヒド (4.85 g, 20 mmol) を滴下により添加した。その混合物をrtに加温し、12時間攪拌し、次いで、Et₂O (400 mL) で希釈し、NH₄Cl (飽和水溶液、300 mL) で洗浄した。有機物を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン) によって精製することにより、生成物を固体として得た。

10

【1183】

2-メトキシ-6-ビニルニコチンアルデヒド: ジオキサン (20 mL) およびH₂O (4 mL) 中の、6-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド (2.69 g, 16 mmol)、4,4,5,5-テトラメチル-2-ビニル-1,3,2-ジオキサボロラン (4.22 mL, 39 mmol)、パラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン) (287 mg, 0.78 mmol) およびNa₂CO₃ (4.99 g, 47 mmol) の混合物を3サイクルの真空/アルゴンサイクルに供し、次いで、12時間、80℃に加熱した。その混合物をrtに冷却し、セライトで濾過し、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン中0～15%のEtOAc) によって精製することにより、生成物を油状物として得た。

20

【1184】

6,6'-((1E,1'E)-(2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(エテン-2,1-ジイル))ビス(2-メトキシニコチンアルデヒド): 1,2-ジクロロエタン (20 mL) 中の、2,2'-ジメチル-3,3'-ジビニル-1,1'-ビフェニル (500 mg, 2 mmol) および2-メトキシ-6-ビニルニコチンアルデヒド (870 mg, 5 mmol) の混合物にアルゴンを15分間散布した。次いで、Hoveyda-Grubbs第二世代メタセシス触媒 (267 mg, 0.427 mmol) を加え、その混合物を20時間加熱還流した。その混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン中0～30%のEtOAc) によって精製することにより、生成物を固体として得た。

30

【1185】

(3S,3'S)-4,4'-(((1E,1'E)-(2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(エテン-2,1-ジイル))ビス(2-メトキシピリジン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸)を、(1R,2S)-2-アミノシクロペンタン-1-オールの代わりに(S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸を用い、6,6'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド)の代わりに6,6'-((1E,1'E)-(2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(エテン-2,1-ジイル))ビス(2-メトキシニコチンアルデヒド)を用いて、実施例226と同様の様式で調製した:¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.14 (d, J = 15.7 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.37 - 4.29 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.24 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 3.03 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H). C₄₀H₄₇N₄O₈のLCMS-ESI+ (m/z): [M+H]⁺計算値: 711.34; 実測値: 711.03。

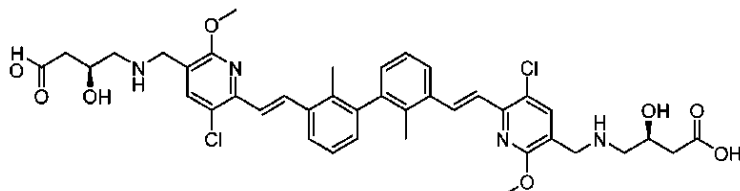
40

【1186】

50

実施例 239: (3S, 3'S) - 4, 4' - ((((1E, 1'E) - (2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (エテン - 2, 1 - ジイル)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - ((1E, 1'E) - (2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (エテン - 2, 1 - ジイル)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸))

【化 466】



【1187】

5 - クロロ - 2 - メトキシ - 6 - ビニルニコチンアルデヒド: ジオキサン (30 mL) 中の、5, 6 - ジクロロ - 2 - メトキシニコチンアルデヒド (1.4 g, 6.7 mmol)、トリブチル (ビニル) スズ (2.2 mL, 7.4 mmol)、LiCl (346 mg, 8.04 mmol) およびパラジウムテトラキス (トリフェニルホスフィン) (550 mg, 0.48 mmol) の混合物にアルゴンを 15 分間散布した。その混合物を 24 時間、95 °C に加熱し、次いで r t に冷却し、セライトで濾過し、濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ (30 mL) に溶かし、KF (飽和水溶液、3 × 20 mL) で洗浄した。有機物を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, ヘキサン中 0 ~ 30 % の EtOAc) によって精製することにより、生成物を固体として得た。

【1188】

(3S, 3'S) - 4, 4' - ((((1E, 1'E) - (2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (エテン - 2, 1 - ジイル)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸) を、2 - メトキシ - 6 - ビニルニコチンアルデヒドの代わりに 5 - クロロ - 2 - メトキシ - 6 - ビニルニコチンアルデヒドを用いて、実施例 238 と同様の様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.32 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 7.86 (s, 2H), 7.73 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 15.4 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.12 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 4.32 (dtd, J = 8.0, 5.7, 5.0, 2.4 Hz, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.11 (s, 6H), 3.26 (dd, J = 12.8, 2.9 Hz, 2H), 3.05 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.17 (s, 6H). C₄₀H₄₅Cl₂N₄O₈ の LCMS - ESI + (m/z): [M + H]⁺ 計算値: 779.26; 実測値: 779.01。

【1189】

実施例 240: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - (((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸))

10

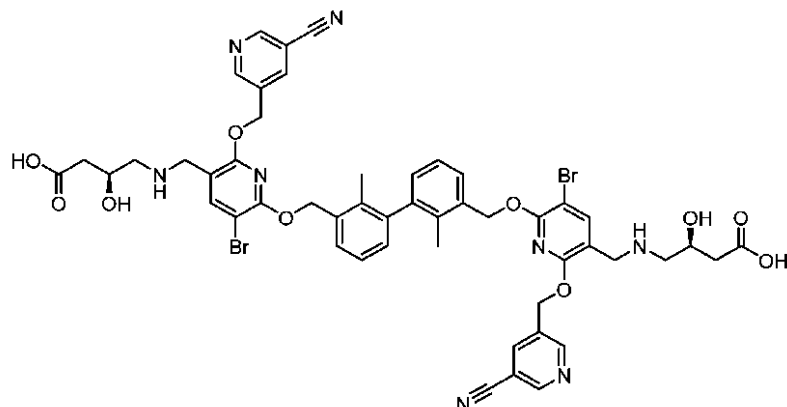
20

30

40

50

【化 4 6 7】



10

【1190】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 1081.8。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.91 (dd, J = 28.7, 2.1 Hz, 5H), 8.33 (s, 2H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 5.48 (s, 6H), 4.24 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.04 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.04 (s, 4H).

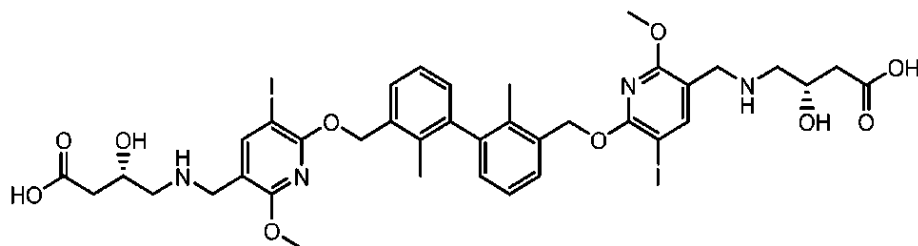
20

【1191】

実施例241: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ヨード-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ヨード-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

【化 4 6 8】

30



【1192】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 971.6。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.09 (s, 2H), 7.49 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 5.55 (s, 4H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 4.14 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 3.20 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 2.99 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.12 (s, 6H).

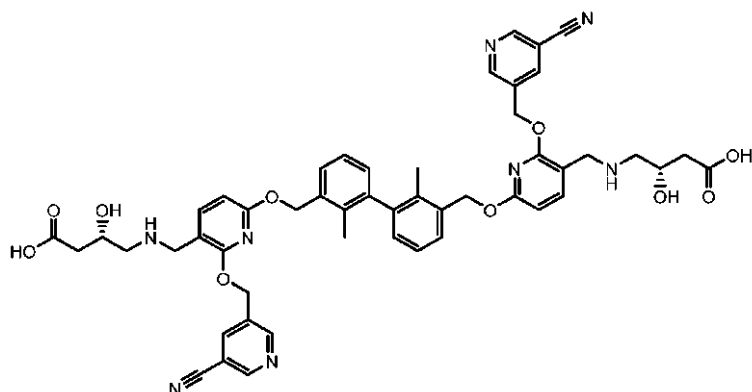
40

【1193】

実施例242: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(2 - ((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S

50

， 3' S) - 4, 4' - (((6, 6' - (((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) ピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸))
 【化 4 6 9】



10

【 1 1 9 4 】

一般的な還元的アミノ化手順 C に従って、表題化合物を合成した。[M + 1] = 924 . 0。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.94 - 8.81 (m, 3H), 8.25 (dd, J = 48.8 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 8.1, 5.8 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 17.4, 7.6 Hz, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.09 - 7.03 (m, 2H), 6.58 (dd, J = 15.5, 8.1 Hz, 2H), 5.63 - 5.55 (m, 1H), 5.54 - 5.35 (m, 3H), 4.30 - 4.20 (m, 4H), 3.49 - 3.46 (m, 2H), 3.25 - 2.80 (m, 9H), 2.54 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 2.01 (d, J = 16.2 Hz, 6H).

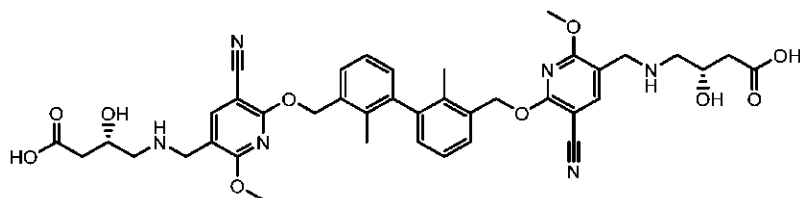
20

【 1 1 9 5 】

実施例 243 : (3 S, 3' S) - 4, 4' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - シアノ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸) (または (3 S, 3' S) - 4, 4' - (((6, 6' - (((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - シアノ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸)))

30

【化 4 7 0】



40

【 1 1 9 6 】

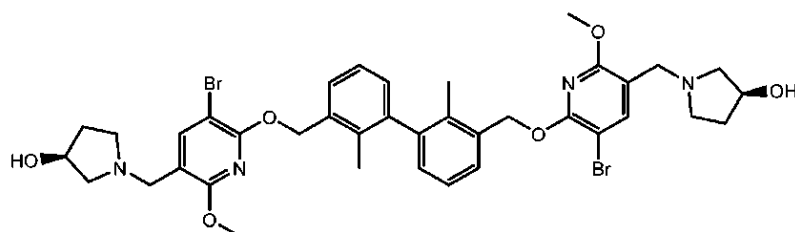
一般的な還元的アミノ化手順 C に従って、表題化合物を合成した。[M + 1] = 769 . 8。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.06 (s, 2H), 7.50 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.10 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 2H), 5.67 (s, 4H), 4.33 - 4.25 (m, 2H), 4.18 (s, 4H), 4.14 (s, 6H), 3.23 (dd, J = 12.8, 3.0 Hz, 2H), 3.02 (dd, J = 12.8, 9.9 Hz, 2H), 2.55 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.11 (s, 6H).

【 1 1 9 7 】

50

実施例 244: (3S, 3'S) - 1, 1' - ((((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-ブロモ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (ピロリジン-3-オール)) (または (3S, 3'S) - 1, 1' - ((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-ブロモ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (ピロリジン-3-オール))

【化 471】



10

【1198】

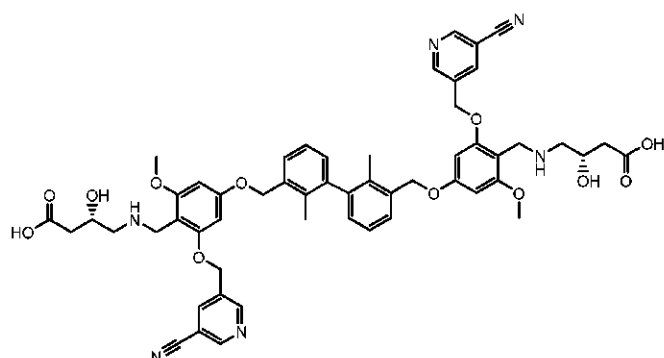
一般的な還元的アミノ化手順 C に従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 813.6. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.00 (s, 2H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.55 - 4.50 (m, 2H), 4.33 (d, J = 37.0 Hz, 4H), 4.06 (d, J = 3.3 Hz, 6H), 3.74 - 3.40 (m, 7H) 3.25 - 3.10 (m, 4H), 2.10 (s, 7H).

20

【1199】

実施例 245: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2 - ((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) - 6-メトキシ-4, 1-フェニレン)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシブタン酸)

【化 472】



30

【1200】

一般的な還元的アミノ化手順 C に従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 982.1. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.91 (dd, J = 13.5, 2.0 Hz, 4H), 8.35 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.17 - 7.01 (m, 2H), 6.65 - 6.34 (m, 4H), 5.25 (d, J = 35.1 Hz, 6H), 4.28 (s, 4H), 3.91 (s, 6H), 3.14 (dd, J = 12.9, 3.1 Hz, 2H), 2.93 (dd, J = 12.8, 10.0 Hz, 2H), 2.50 (dd, J = 6.3, 1.7 Hz, 4H), 2.05 (s, 6H).

40

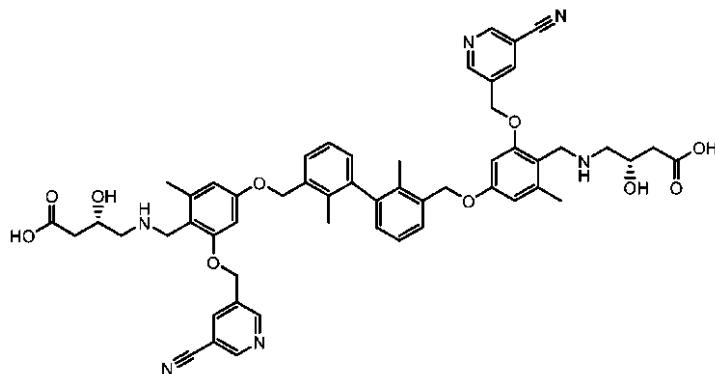
【1201】

実施例 246: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル- [1

50

， 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 6 - メチル - 4, 1 - フェニレン)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸)

【化 4 7 3】



10

【1 2 0 2】

一般的な還元的アミノ化手順 C に従って、表題化合物を合成した。[M + 1] = 950 . 1. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.91 (dd, J = 13.5, 2.0 Hz, 4H), 8.35 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.26 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.14 - 7.03 (m, 2H), 6.58 - 6.40 (m, 4H), 5.24 (d, J = 35.1 Hz, 6H), 4.28 (s, 4H), 3.95 (s, 6H), 3.14 (dd, J = 12.9, 3.1 Hz, 2H), 2.90 (dd, J = 12.8, 10.0 Hz, 2H), 2.50 (dd, J = 6.3, 1.7 Hz, 4H), 2.02 (s, 6H).

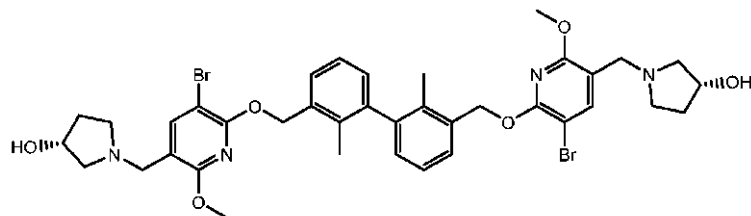
20

【1 2 0 3】

実施例 247: (3R, 3'R) - 1, 1' - ((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (ピロリジン - 3 - オール) (または (3R, 3'R) - 1, 1' - ((6, 6' - ((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (ピロリジン - 3 - オール))

30

【化 4 7 4】



【1 2 0 4】

一般的な還元的アミノ化手順 C に従って、表題化合物を合成した。[M + 1] = 813 . 6. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.00 (s, 2H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.09 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.59 (s, 4H), 4.55 - 4.50 (m, 2H), 4.33 (d, J = 37.0 Hz, 4H), 4.06 (d, J = 3.3 Hz, 6H), 3.74 - 3.40 (m, 7H) 3.25 - 3.10 (m, 4H), 2.10 (s, 7H).

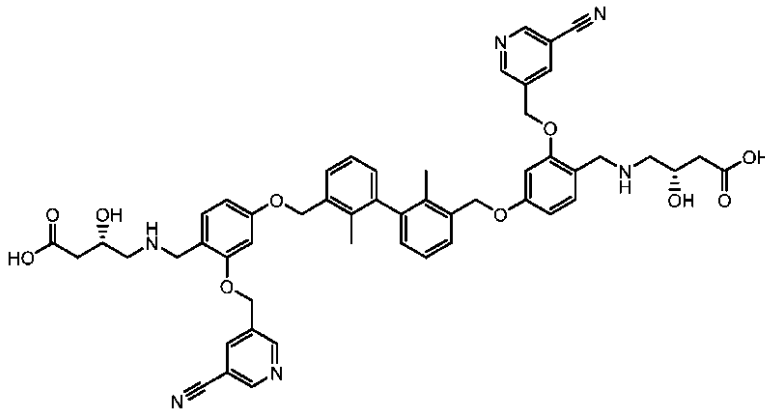
40

【1 2 0 5】

実施例 248: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 4, 1 - フェニレン)) ビス (メ

50

チレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸)
【化475】



10

【1206】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 922.0。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.55 - 8.40 (m, 6H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.77 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 5.28 (s, 4H), 5.17 (s, 4H), 4.20 - 4.05 (m, 6H), 3.05 - 2.75 (m, 4H), 2.55 - 2.45 (m, 4H), 1.99 (s, 6H).

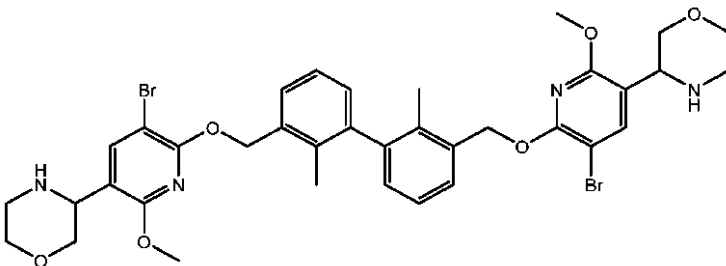
20

【1207】

実施例249: 3, 3'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル))ジモルホリン(または3, 3'-((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル))ジモルホリン)

【化476】

30



【1208】

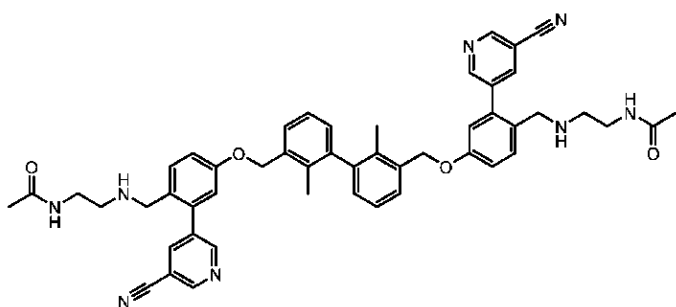
40

2ドラムバイアルに、6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブロモ-2-メトキシニコチンアルデヒド)(100mg, 0.15mmol)、2-((トリブチルスタンニル)メトキシ)エタン-1-アミン(55mg, 0.15mmol, 1.0当量)、4オングストロームのモレキュラーシーブ(15mg)および塩化メチレン(1.0mL, 0.15M)を室温において加えた。その混合物を2時間攪拌した。別個のバイアルにおいて、トリフルオロメタンスルホン酸銅(II)(54mg, 0.15mmol, 1.0当量)、2, 6-ルチジン(18μL, 0.15mmol, 1.0当量)、塩化メチレン(1.0mL)およびヘキサフルオロ-2-プロパノール(0.6mL)を室温において加えた。その混合物を2時間攪拌した。その銅の溶液に、スズ試薬の懸濁液を滴下に

50

より添加し（モレキュラーシーブを濾別した後）、得られた混合物を一晩、室温において攪拌した。その懸濁液をN，N－ジメチルホルムアミドで希釈し、直接、逆相分取HPLCに充填することにより、3，3'－（（（（2，2'－ジメチルー[1，1'－ビフェニル]－3，3'－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5－プロモ－2－メトキシピリジン－6，3－ジイル））ジモルホリンを得た。[M+1] = 785.5。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.96 (s, 2H), 7.47 (dd, J = 7.4, 1.3 Hz, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.57 (dd, J = 9.7, 3.9 Hz, 2H), 4.18 - 3.93 (m, 12H), 3.83 (ddd, J = 13.3, 9.3, 4.3 Hz, 2H), 3.36 (d, J = 3.5 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H).

実施例250：N，N'－（（（（（（（2，2'－ジメチルー[1，1'－ビフェニル]－3，3'－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（2－（5－シアノピリジン－3－イル）－4，1－フェニレン））ビス（メチレン））ビス（アザンジイル））ビス（エタン－2，1－ジイル））ジアセトアミド
【化477】



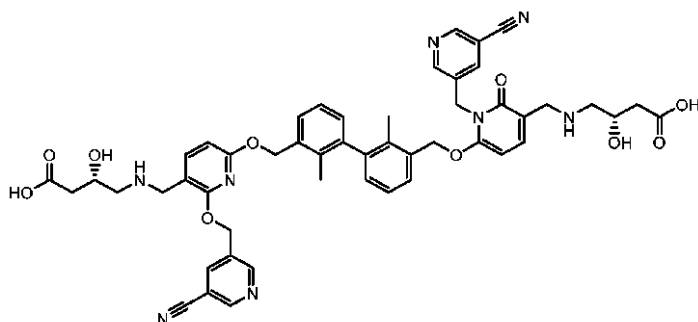
【1209】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 828.0。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.98 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 8.82 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.25 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.48 - 7.36 (m, 2H), 7.34 - 7.19 (m, 4H), 7.14 - 6.98 (m, 4H), 5.23 (s, 4H), 4.16 (s, 4H), 3.35 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 3.04 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.03 (s, 6H), 1.94 (s, 6H).

【1210】

実施例251：（S）－4－（（（6－（（3'－（（（5－（（（S）－3－カルボキシ－2－ヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）－1－（（5－シアノピリジン－3－イル）メチル）－6－オキソ－1，6－ジヒドロピリジン－2－イル）オキシ）メチル）－2，2'－ジメチルー[1，1'－ビフェニル]－3－イル）メトキシ）－2－（（5－シアノピリジン－3－イル）メトキシ）ピリジン－3－イル）メチル）アミノ）－3－ヒドロキシブタン酸

【化478】



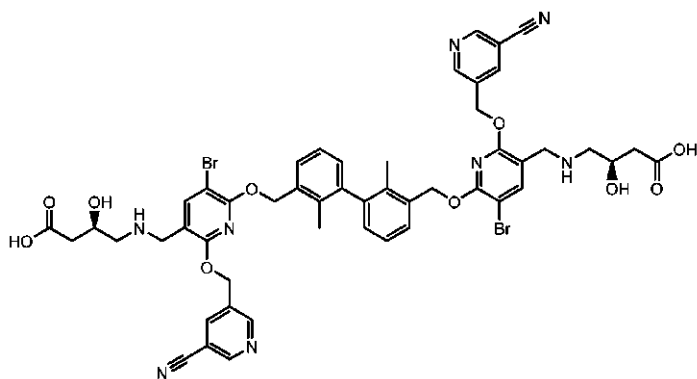
【1211】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 924.0. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.92 - 8.80 (m, 3H), 8.20 (dd, J = 48.0 Hz, 2H), 7.75 (dd, J = 8.0, 5.8 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 17.4, 7.6 Hz, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.09 - 7.00 (m, 2H), 6.58 (dd, J = 15.5, 8.1 Hz, 2H), 5.63 - 5.55 (m, 1H), 5.54 - 5.35 (m, 3H), 4.30 - 4.20 (m, 4H), 3.49 - 3.46 (m, 2H), 3.25 - 2.80 (m, 9H), 2.54 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 2.01 (d, J = 16.2 Hz, 6H).

【1212】

実施例252: (3R, 3'R) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3R, 3'R) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

【化479】



【1213】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 1081.8. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.91 (dd, J = 28.7, 2.1 Hz, 5H), 8.33 (s, 2H), 7.40 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.23 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.61 (s, 2H), 5.48 (s, 6H), 4.24 (s, 4H), 3.47 (s, 2H), 3.26 - 3.21 (m, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.04 (d, J = 10.0 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.04 (s, 4H).

【1214】

実施例253: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-((6-メトキシピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-((6-メトキシピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

10

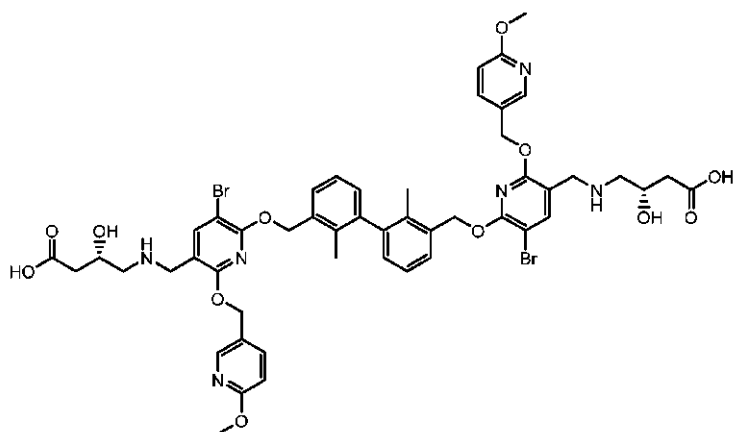
20

30

40

50

【化 4 8 0】



10

【1 2 1 5】

一般的な還元的アミノ化手順 C に従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 1091.8. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.94 - 8.79 (m, 3H), 8.24 (dd, J = 48.8 Hz, 2H), 7.77 (dd, J = 8.1, 5.8 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 17.0, 7.5 Hz, 2H), 7.28 - 7.20 (m, 2H), 7.00 - 7.03 (m, 2H), 6.49 (dd, J = 15.4, 8.1 Hz, 2H), 5.63 - 5.55 (m, 1H), 5.54 - 5.35 (m, 3H), 4.30 - 4.19 (m, 4H), 3.49 - 3.46 (m, 2H), 3.25 - 2.80 (m, 9H), 2.54 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.49 - 2.45 (m, 2H), 1.98 (d, J = 16.2 Hz, 6H).

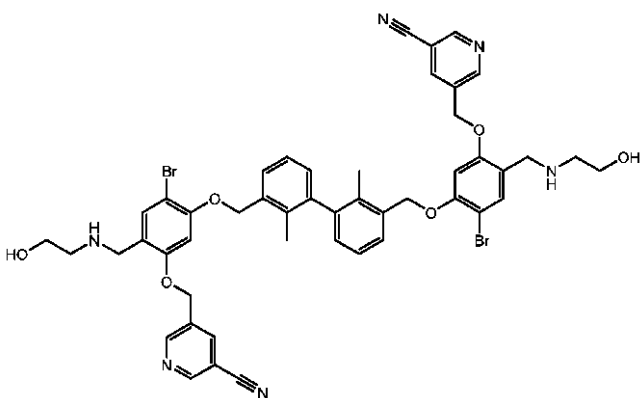
20

【1 2 1 6】

実施例 254: 5, 5' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (4 - ブロモ - 6 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) メチル) - 3, 1 - フェニレン)) ビス (オキシ)) ビス (メチレン)) ジニコチノニトリル (または 5, 5' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (4 - ブロモ - 2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) メチル) - 5, 1 - フェニレン)) ビス (オキシ)) ビス (メチレン)) ジニコチノニトリル)

30

【化 4 8 1】



40

【1 2 1 7】

一般的な還元的アミノ化手順 C に従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 1033.3. ¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.94 (dd, J = 7.2, 2.0 Hz, 4H), 8.29 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.62 (s, 2H), 7.57 - 7.48 (m, 2H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.18 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 6.94 (s, 2H), 5.30 (d, J = 7.8 Hz, 8H), 4.21 (s, 4H), 3.75 - 3.

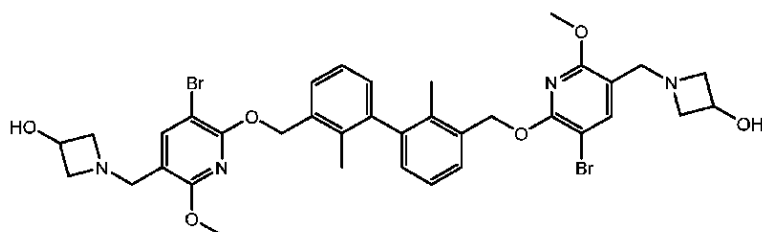
50

67 (m, 4H), 3.08 (d, J = 6.6 Hz, 4H), 2.11 (s, 6H).

【1218】

実施例255: 1, 1' - (((((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アゼチジン - 3 - オール) (または1, 1' - ((6, 6' - (((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アゼチジン - 3 - オール)))

【化482】



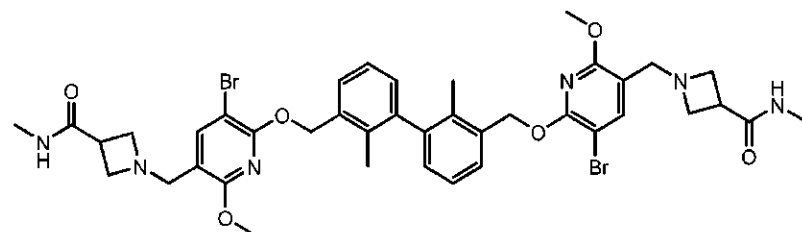
【1219】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 785.5. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.96 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.63 - 4.53 (m, 2H), 4.35 - 4.45 (m, 8H), 4.10 - 4.00 (m, 10H), 2.09 (s, 6H).

【1220】

実施例256: 1, 1' - (((((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (N - メチルアゼチジン - 3 - カルボキサミド) (または1, 1' - ((6, 6' - (((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (N - メチルアゼチジン - 3 - カルボキサミド)))

【化483】



【1221】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 867.6. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.96 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.63 - 4.53 (m, 2H), 4.35 - 4.45 (m, 8H), 4.15 - 4.05 (m, 10H), 3.52 (s, 6H), 2.05 (s, 6H).

【1222】

実施例257: 5, 5' - (((((2, 2' -ジメチル - [1, 1' -ビフェニル] - 3, 3' -ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (4 - ブロモ - 6 - (((R) - 2, 3 - ジヒドロキシプロピル) アミノ) メチル) - 3, 1 - フェニレン)

10

20

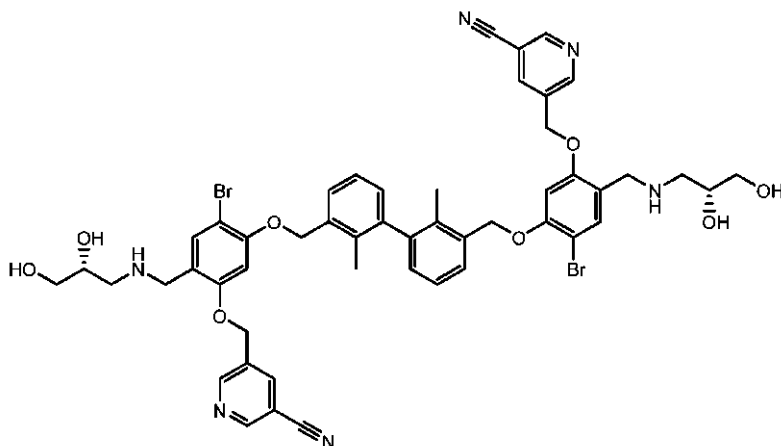
30

40

50

）ビス（オキシ））ビス（メチレン））ジニコチノニトリル（または5，5'-（（（（R）-（（（2，2'-ジメチル-[1，1'-ビフェニル]-3，3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（4-ブromo-2-（（（（R）-2，3-ジヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）-5，1-フェニレン））ビス（オキシ））ビス（メチレン））ジニコチノニトリル）

【化484】



10

【1223】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 1023.8. ¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.98 - 8.84 (m, 4H), 8.28 (s, 2H), 7.62 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.93 (s, 2H), 5.30 (d, J = 6.9 Hz, 8H), 4.21 (d, J = 10.3 Hz, 4H), 3.53 (s, 4H), 3.09 (d, J = 38.5 Hz, 6H), 2.08 (s, 6H).

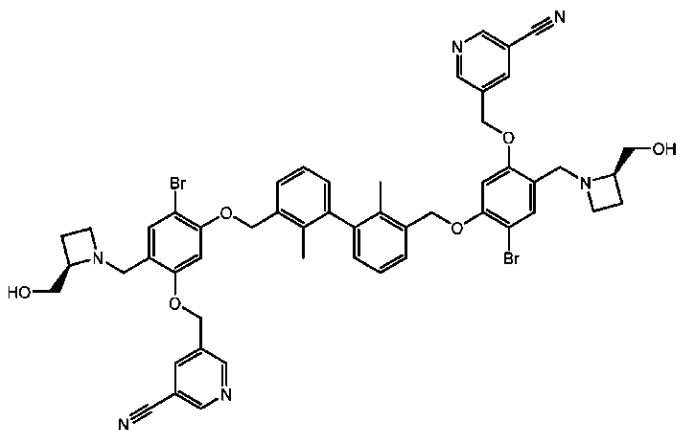
20

【1224】

実施例258：5，5'-（（（（（（2，2'-ジメチル-[1，1'-ビフェニル]-3，3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（4-ブromo-6-（（（（R）-2-（ヒドロキシメチル）アゼチジン-1-イル）メチル）-3，1-フェニレン））ビス（オキシ））ビス（メチレン））ジニコチノニトリル（または5，5'-（（（（（（R）-（（（2，2'-ジメチル-[1，1'-ビフェニル]-3，3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（4-ブromo-2-（（（（R）-2-（ヒドロキシメチル）アゼチジン-1-イル）メチル）-5，1-フェニレン））ビス（オキシ））ビス（メチレン））ジニコチノニトリル）

30

【化485】



40

【1225】

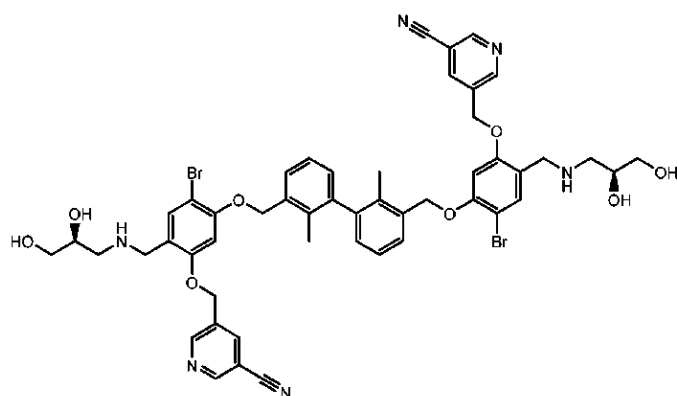
50

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 1015.8. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (dd, J = 6.5, 2.0 Hz, 4H), 8.50 (s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.16 - 6.99 (m, 2H), 5.37 (s, 4H), 5.31 (s, 4H), 4.53 - 4.12 (m, 6H), 3.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 2.21 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 2.03 (s, 6H).

【1226】

実施例259: 5, 5' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-ブromo-6-(((S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-3, 1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル (または5, 5' - (((S) - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-ブromo-2-(((S)-2, 3-ジヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-5, 1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル

【化486】



【1227】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 1023.8. ^1H NMR (400 MHz, アセトニトリル- d_3) δ 8.98 - 8.84 (m, 4H), 8.28 (s, 2H), 7.62 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.93 (s, 2H), 5.30 (d, J = 6.9 Hz, 8H), 4.21 (d, J = 10.3 Hz, 4H), 3.53 (s, 4H), 3.09 (d, J = 38.5 Hz, 6H), 2.08 (s, 6H).

【1228】

実施例260: 5, 5' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-ブromo-6-(((S)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)-3, 1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル (または5, 5' - (((S) - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-ブromo-2-(((S)-2-(ヒドロキシメチル)アゼチジン-1-イル)メチル)-5, 1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル

10

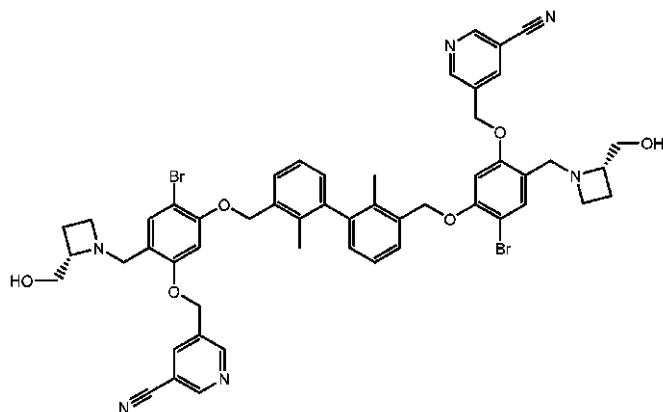
20

30

40

50

【化 4 8 7】



10

【1 2 2 9】

一般的な還元的アミノ化手順 C に従って、表題化合物を合成した。[M + 1] = 1015.8. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.03 (dd, J = 6.5, 2.0 Hz, 4H), 8.50 (s, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 7.16 - 6.99 (m, 2H), 5.37 (s, 4H), 5.31 (s, 4H), 4.53 - 4.12 (m, 6H), 3.92 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.77 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.55 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 2.21 (q, J = 8.4 Hz, 4H), 2.03 (s, 6H).

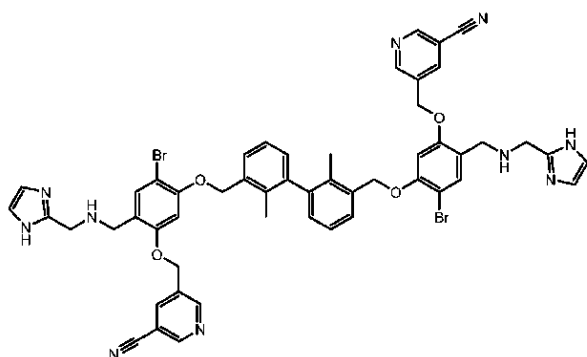
20

【1 2 3 0】

実施例 261: 5, 5' - ((((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (6 - (((1H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) アミノ) メチル) - 4 - ブロモ - 3, 1 - フェニレン)) ビス (オキシ)) ビス (メチレン)) ジニコチノニトリル (または 5, 5' - ((((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2 - (((1H - イミダゾール - 2 - イル) メチル) アミノ) メチル) - 4 - ブロモ - 5, 1 - フェニレン)) ビス (オキシ)) ビス (メチレン)) ジニコチノニトリル)

30

【化 4 8 8】



40

【1 2 3 1】

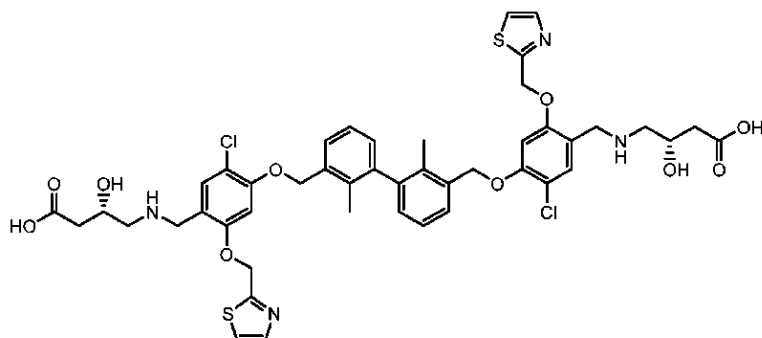
一般的な還元的アミノ化手順 C に従って、表題化合物を合成した。[M + 1] = 1035.8. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.09 - 8.89 (m, 4H), 8.43 (s, 2H), 7.68 (s, 2H), 7.51 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.36 - 7.19 (m, 6H), 7.15 (s, 2H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.32 (d, J = 15.7 Hz, 8H), 4.15 (d, J = 11.4 Hz, 8H), 2.03 (s, 6H).

【1 2 3 2】

実施例 262: (3S, 3'S) - 4, 4' - ((((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (

50

5-クロロ-2-(チアゾール-2-イルメトキシ)-4,1-フェニレン))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸)
【化489】



10

【1233】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 952.9。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 7.83 (d, J = 3.3 Hz, 2H), 7.59 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (s, 2H), 5.67 (s, 4H), 5.25 (s, 4H), 4.29 (d, J = 43.0 Hz, 6H), 3.14 (d, J = 52.2 Hz, 4H), 2.53 (t, J = 7.8 Hz, 4H), 2.05 (s, 6H)

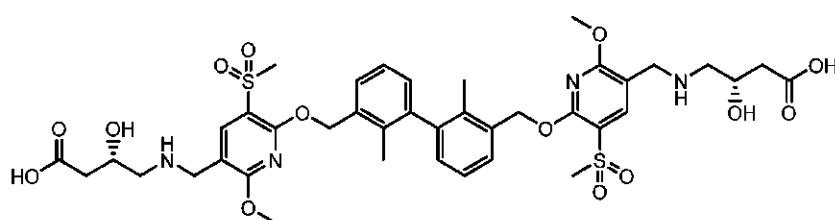
20

【1234】

実施例263: (3S, 3'S)-4,4'-(((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシ-5-(メチルスルホニル)ピリジン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸) (または (3S, 3'S)-4,4'-(((6,6'-(((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-メトキシ-5-(メチルスルホニル)ピリジン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

30

【化490】



【1235】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 875.0。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.21 (s, 2H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 - 7.00 (m, 2H), 5.55 (s, 4H), 4.31 - 4.22 (m, 2H), 4.14 (s, 4H), 4.05 (s, 6H), 3.20 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.01 (s, 6H), 2.99 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.12 (s, 6H).

40

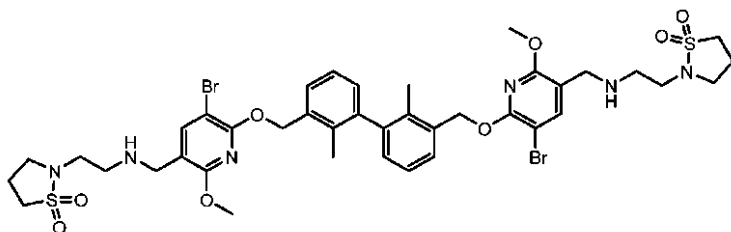
【1236】

実施例264: 2,2'-(((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-プロモ-2-メトキシピリジン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(エタン-2,1-ジイル))ビス(イソチアゾリジン1,1-ジオキシド) (または 2

50

， 2' - ((((6, 6' - (((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (エタン - 2, 1 - ジイル)) ビス (イソチアゾリジン 1, 1 - ジオキシド))

【化 4 9 1】



10

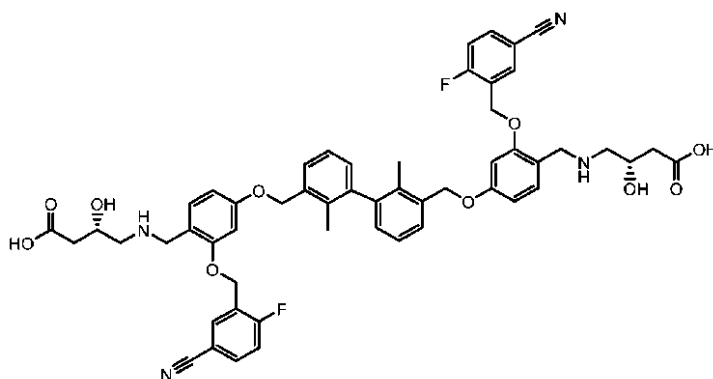
【 1 2 3 7 】

一般的な還元的アミノ化手順 C に従って、表題化合物を合成した。[M + 1] = 967.8. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.95 (s, 2H), 7.52 - 7.42 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.18 (s, 4H), 4.06 (s, 6H), 3.54 - 3.03 (m, 8H), 2.37 (p, J = 6.9 Hz, 4H), 2.09 (s, 6H).

【 1 2 3 8 】

実施例 265: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2 - ((5 - シアノ - 2 - フルオロベンジル) オキシ) - 4, 1 - フェニレン)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸)

【化 4 9 2】



30

【 1 2 3 9 】

一般的な還元的アミノ化手順 C に従って、表題化合物を合成した。[M + 1] = 956.0. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.92 (dd, J = 6.1, 2.3 Hz, 2H), 7.89 - 7.82 (m, 2H), 7.46 - 7.32 (m, 6H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 - 7.05 (m, 2H), 6.82 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.76 (d, J = 8.4, 2.3 Hz, 2H), 5.22 (s, 4H), 5.17 (s, 4H), 4.23 (s, 6H), 3.18 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 2H), 2.96 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.51 (dd, J = 6.4, 2.5 Hz, 4H), 2.03 (s, 6H).

40

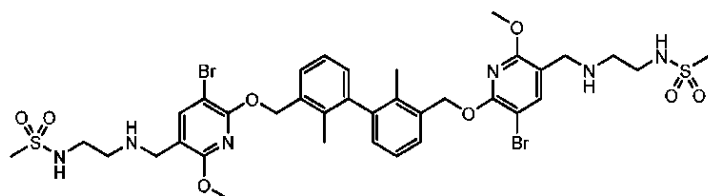
【 1 2 4 0 】

実施例 266: N, N' - ((((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (エタン - 2, 1 - ジイル)) ジメタンスルホンアミド (または N, N' - ((((6, 6' - (((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス

50

(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブromo-2-メトキシピリジン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(エタン-2,1-ジイル))ジメタンスルホンアミド)

【化493】



10

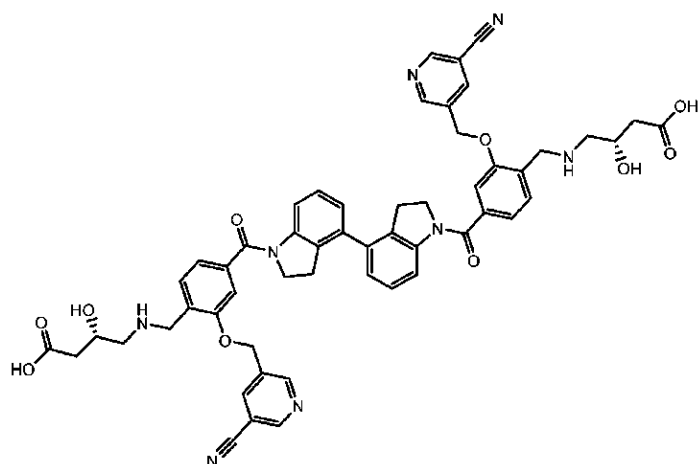
【1241】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 915.7. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.94 (s, 2H), 7.53 - 7.39 (m, 2H), 7.24 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.07 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 4.17 (s, 4H), 4.06 (s, 6H), 3.41 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.18 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 3.00 (s, 6H), 2.09 (s, 6H).

実施例267: (3S, 3'S) - 4, 4' - (([4, 4'-ビンドリン] - 1, 1'-ジカルボニル)ビス(2 - ((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ) - 4, 1-フェニレン))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸)

20

【化494】



30

【1242】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 972.0. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.50 - 8.39 (m, 6H), 7.44 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.20 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.89 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.65 (dd, J = 8.4, 2.2 Hz, 2H), 5.26 (s, 4H), 4.25 - 4.01 (m, 10H), 3.64 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.05 - 2.75 (m, 4H), 2.55 - 2.45 (m, 4H).

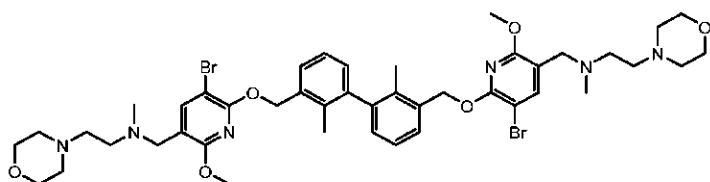
40

【1243】

実施例268: N, N' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブromo-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(N-メチル-2-モルホリノエタン-1-アミン) (またはN, N' - ((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブromo-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(

50

N-メチル-2-モルホリノエタン-1-アミン))
【化495】



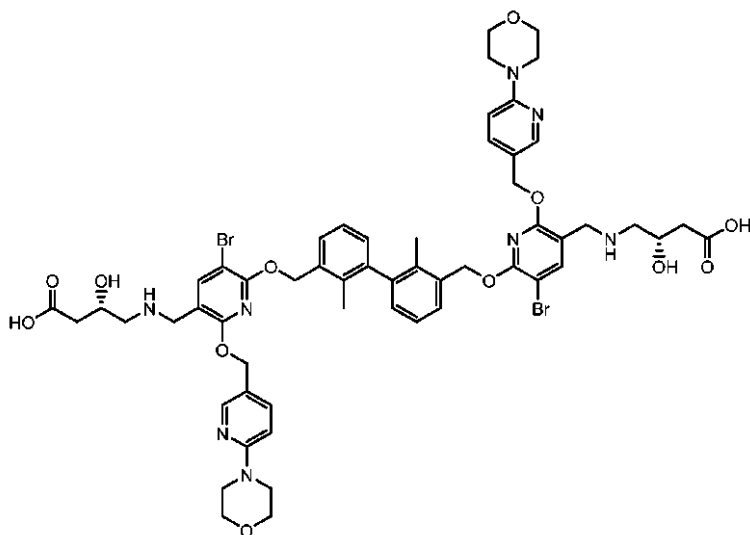
【1244】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 927.8. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.98 (s, 2H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.25 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 - 6.99 (m, 2H), 5.60 (s, 4H), 4.23 (s, 4H), 4.06 (s, 6H), 3.70 (t, J = 4.8 Hz, 6H), 3.47 (dd, J = 3.3, 1.6 Hz, 2H), 3.26 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 3.12 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 2.88 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.82 (s, 4H), 2.63 (s, 6H), 2.10 (s, 6H).

【1245】

実施例269: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-((6-モルホリノピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸)) (または (3S, 3'S) - 4, 4' - (((6, 6' - ((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-ブロモ-2-((6-モルホリノピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸))

【化496】



【1246】

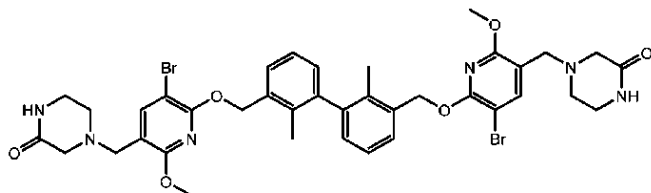
一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 1202.0. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.19 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.11 (dd, J = 9.4, 2.2 Hz, 2H), 8.01 (s, 2H), 7.54 - 7.43 (m, 2H), 7.35 - 7.20 (m, 4H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 5.56 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 5.48 (s, 4H), 4.19 (s, 2H), 3.92 - 3.79 (m, 6H), 3.70 - 3.52 (m, 10H), 3.22 - 3.10 (m, 4H), 3.03 - 2.90 (m, 2H), 2.50 (d,

$J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 2.09 (s, 4H), 1.28 (s, 8H).

【1247】

実施例270：4, 4' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (ピペラジン - 2 - オン)) (または4, 4' - ((6, 6' - (((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (ピペラジン - 2 - オン))

【化497】



10

【1248】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 839.6. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.95 (s, 2H), 7.48 (d, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.25 (t, $J = 7.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.08 (d, $J = 7.5 \text{ Hz}$, 2H), 5.58 (s, 4H), 5.48 (s, 2H), 4.11 (s, 4H), 4.04 (s, 4H), 3.63 (s, 4H), 3.57 (s, 2H), 3.47 (t, $J = 1.6 \text{ Hz}$, 4H), 3.12 (t, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 2H), 2.09 (s, 6H).

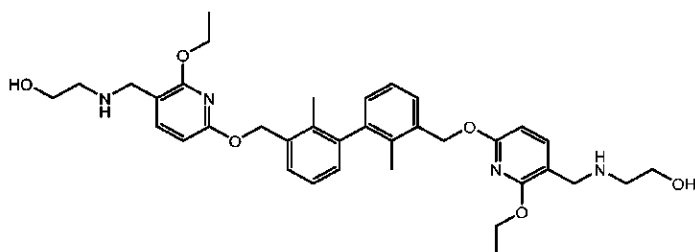
20

【1249】

実施例271：2, 2' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2 - エトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (エタン - 1 - オール) (または2, 2' - ((6, 6' - (((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2 - エトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (エタン - 1 - オール))

30

【化498】



40

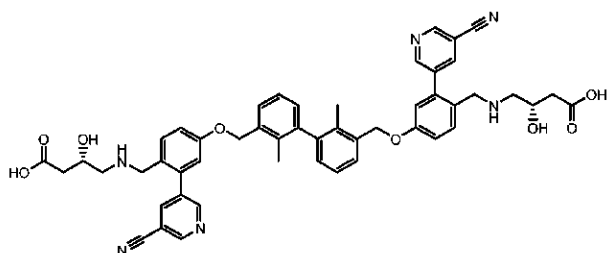
【1250】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 631.8. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.74 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 7.40 (dd, $J = 7.8, 1.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.24 (t, $J = 7.6 \text{ Hz}$, 2H), 7.03 (dd, $J = 7.7, 1.4 \text{ Hz}$, 2H), 6.51 (d, $J = 8.1 \text{ Hz}$, 2H), 5.41 (s, 4H), 4.35 (qd, $J = 7.0, 1.7 \text{ Hz}$, 4H), 4.02 (t, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 4H), 3.63 (t, $J = 5.3 \text{ Hz}$, 4H), 3.09 - 2.83 (m, 4H), 1.98 (s, 6H), 1.30 (t, $J = 7.0 \text{ Hz}$, 6H).

実施例272：(3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (

50

2-((5-シアノピリジン-3-イル)-4,1-フェニレン)ビス(メチレン)ビス(アザンジイル)ビス(3-ヒドロキシブタン酸)
【化499】



10

【1251】

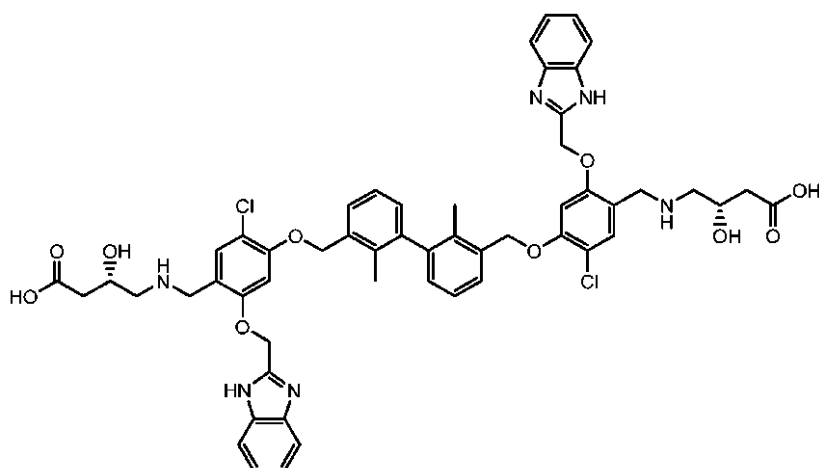
一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 862.0. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.98 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.83 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 8.26 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.34 - 7.19 (m, 4H), 7.15 - 7.03 (m, 4H), 5.23 (s, 4H), 4.18 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.15 - 4.02 (m, 2H), 3.61 - 3.43 (m, 2H), 3.17 - 3.02 (m, 2H), 2.86 (d, J = 13.0, 9.6 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.03 (s, 6H).

20

【1252】

実施例273: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン)ビス(オキシ)ビス(2-((1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)メトキシ)-5-クロロ-4, 1-フェニレン)ビス(メチレン)ビス(アザンジイル)ビス(3-ヒドロキシブタン酸)

【化500】



30

【1253】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 1018.9. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.56 (dd, J = 5.9, 3.3 Hz, 4H), 7.51 (s, 2H), 7.42 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.32 (s, 2H), 7.23 - 7.10 (m, 6H), 7.01 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.58 (s, 4H), 5.25 (s, 4H), 4.15 (s, 6H), 3.03 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.92 - 2.76 (m, 2H), 2.33 (dd, J = 15.9, 7.4 Hz, 4H), 1.95 (s, 6H).

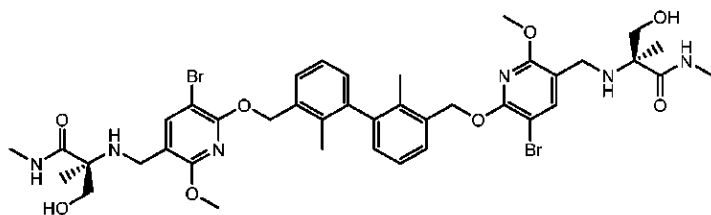
【1254】

実施例274: (2S, 2'S) - 2, 2' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン)ビス(オキシ)ビス(

50

5-ブromo-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシ-N, 2-ジメチルプロパンアミド)(または(2S, 2'S)-2, 2'-((6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブromo-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシ-N, 2-ジメチルプロパンアミド))

【化501】



10

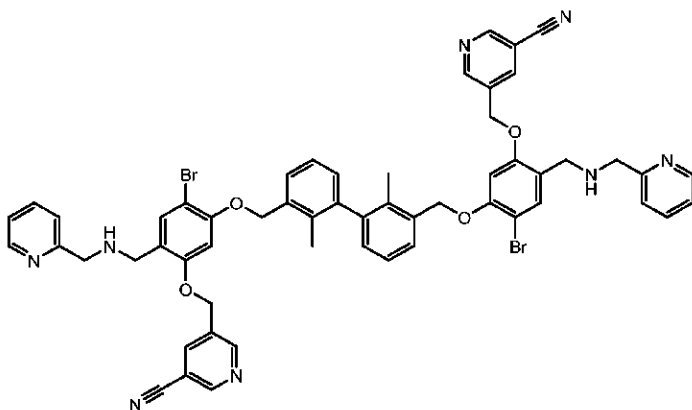
【1255】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 903.7。

実施例275: 5, 5'-(((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-ブromo-6-((ピリジン-2-イルメチル)アミノ)メチル)-3, 1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル

20

【化502】



30

【1256】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 1057.8. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (dd, J = 12.5, 2.1 Hz, 4H), 8.53 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.43 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 7.82 (td, J = 7.8, 1.8 Hz, 2H), 7.69 (s, 2H), 7.52 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.37 (dd, J = 7.5, 5.0 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.15 (s, 2H), 7.11 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 5.33 (d, J = 11.6 Hz, 8H), 4.24 (d, J = 34.5 Hz, 8H), 2.04 (s, 6H).

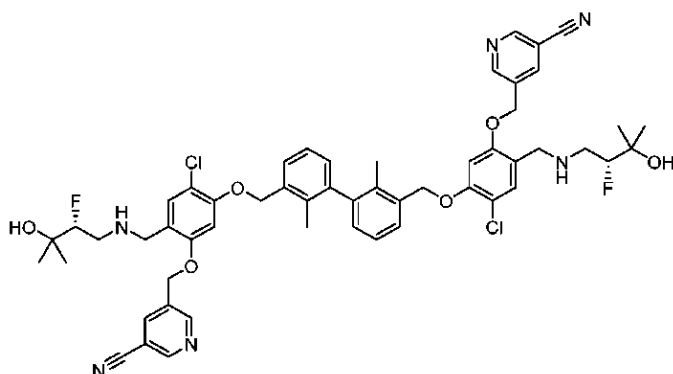
40

【1257】

実施例276: 5, 5'-(((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-6-((R)-2-フルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミノ)メチル)-3, 1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル(または5, 5'-(((((R)-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-2-((R)-2-フルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチルブチル)アミノ)メチル)-5, 1-フ

50

エニレン)) ビス (オキシ)) ビス (メチレン)) ジニコチノニトリル)
【化 5 0 3】



10

【1258】

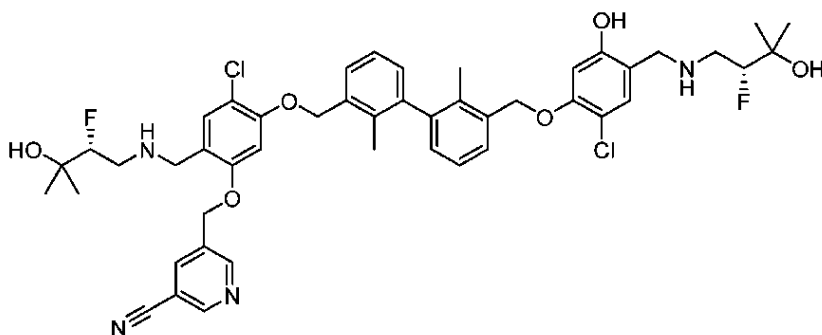
一般的な還元的アミノ化手順 E に従って、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (m, 4H), 8.89 (m, 4H), 8.48 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 7.56 (s, 2H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.20 (s, 2H), 7.11 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.35 (m, 8H), 4.62 - 4.37 (m, 2H), 4.19 (s, 4H), 3.27 (m, 4H), 2.02 (s, 6H), 1.09 (s, 12H). ES/MS m/z : 993.5 (M+H⁺).

20

【1259】

実施例 277 : 5 - ((4 - クロロ - 5 - ((3' - ((2 - クロロ - 4 - (((R) - 2 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) アミノ) メチル) - 5 - ヒドロキシフェノキシ) メチル) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 2 - (((R) - 2 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチルブチル) アミノ) メチル) フェノキシ) メチル) ニコチノニトリル

【化 5 0 4】



30

【1260】

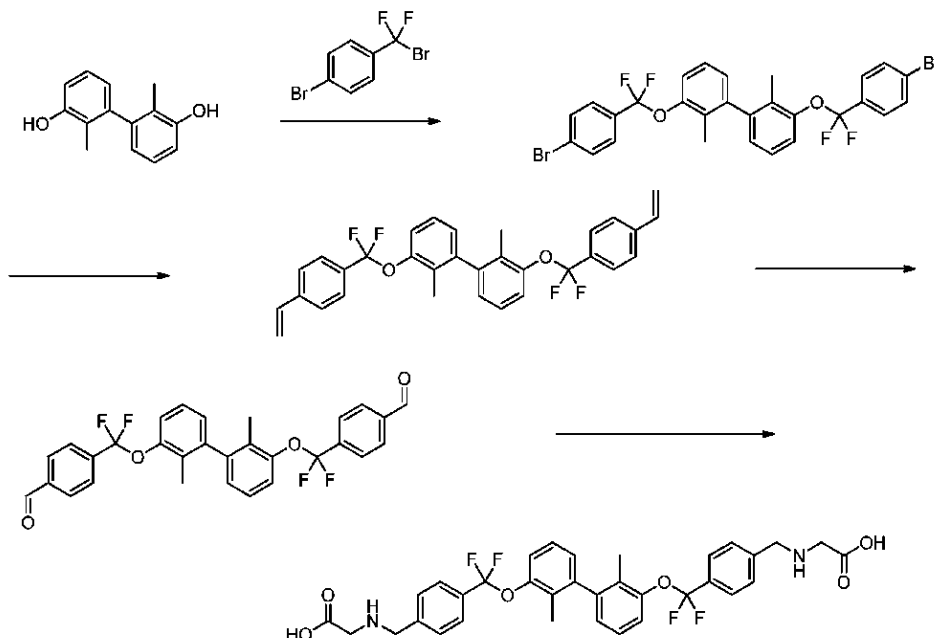
表題化合物を、実施例 276 の副生成物として単離した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (dd, J = 6.6, 2.0 Hz, 2H), 8.85 (s, 4H), 8.48 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.49 (dd, J = 7.6, 2.6 Hz, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.29 (td, J = 7.5, 4.8 Hz, 2H), 7.21 (s, 1H), 7.10 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.83 (s, 1H), 5.35 (d, J = 14.4 Hz, 3H), 5.19 (s, 2H), 4.52 (ddd, J = 48.7, 15.4, 8.9 Hz, 2H), 4.19 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 3.27 (d, J = 45.4 Hz, 4H), 2.09 - 1.91 (m, 6H), 1.10 (2xs, 12H). ES/MS m/z : 877.6 (M+H⁺).

40

実施例 278 : 2, 2' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (オキシ)) ビス (ジフルオロメチレン)) ビス (4, 1 - フェニレン)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ニ酢酸

50

【化505】



10

【1261】

2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジオールおよび水素化ナトリウム (60%) を DMF に溶解した。5 分後、1-ブロモ-4-(ジフルオロメチル) ベンゼンをニートで加えた。室温で撹拌を続けた。2 時間後、その反応物を 60 °C で加熱した。19 時間後、その反応混合物を室温に冷却した。EtOAc を加え、その反応物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、溶媒を蒸発させることにより、3, 3'-ビス ((4-ブロモフェニル) ジフルオロメトキシ) - 2, 2'-ジメチル-1, 1'-ビフェニルを得て、それを、シリカゲルにおけるクロマトグラフィー (溶離剤: EtOAc / hex) によって精製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.77 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 7.71 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 7.48 - 7.23 (m, 4H), 7.05 (dd, J = 6.8, 2.0 Hz, 2H), 1.87 (s, 6H).

20

30

【1262】

反応容器に、3, 3'-ビス ((4-ブロモフェニル) ジフルオロメトキシ) - 2, 2'-ジメチル-1, 1'-ビフェニル (500 mg, 0.8 mmol)、カリウムビニルトリフルオロボレート (227 mg, 2.4 mmol)、Pd-dppf (140 mg, 0.2 mmol)、炭酸セシウム (298 mg, 4.8 mmol)、DME および水を投入し、90 °C で 2 時間加熱した。その反応物を室温に冷却した。揮発性物質を除去し、粗製物を、シリカゲルにおけるフラッシュクロマトグラフィー (溶離剤 EtOAc / hex) によって精製することにより、3, 3'-ビス (ジフルオロ (4-ビニルフェニル) メトキシ) - 2, 2'-ジメチル-1, 1'-ビフェニルを得た。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.72 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.50 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.37 (dd, J = 8.3, 1.6 Hz, 2H), 7.26 - 7.18 (m, 2H), 7.02 (dd, J = 7.7, 1.3 Hz, 2H), 6.76 (dd, J = 17.6, 10.9 Hz, 2H), 5.83 (dd, J = 17.6, 0.8 Hz, 2H), 5.35 (dd, J = 10.9, 0.8 Hz, 2H), 1.98 (s, 6H).

40

【1263】

3, 3'-ビス (ジフルオロ (4-ビニルフェニル) メトキシ) - 2, 2'-ジメチル-1, 1'-ビフェニル (150 mg, 0.29 mmol) を THF / 水に溶解した。四酸化オスミウム (50 μL; tert ブタノール中 2.5%) を加えた後、ルチジン (50 μL) および NaIO₄ (160 mg, 0.75 mmol) を加えた。その反応物を rt で 14 時間撹拌し、EtOAc で希釈した。その反応物をチオ硫酸ナトリウム水溶液お

50

よびブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。濾過し、溶媒を蒸発させることにより、粗 4, 4' - ((((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (オキシ)) ビス (ジフルオロメチレン)) ジベンズアルデヒドを得て、それを次の工程において使用した。¹H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.11 (s, 2H), 8.08 - 7.87 (m, 8H), 7.47 - 7.32 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 6H), 7.05 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 1.99 (s, 6H).

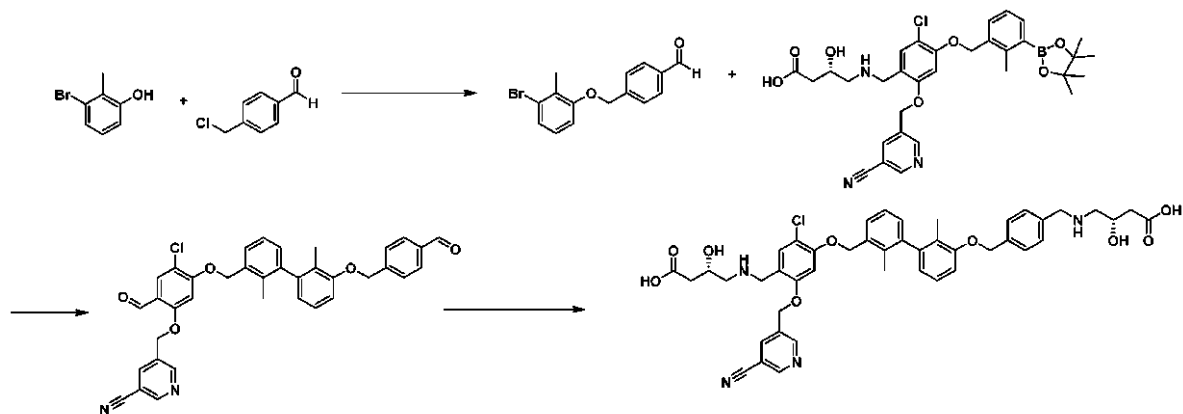
【1264】

2, 2' - ((((((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (オキシ)) ビス (ジフルオロメチレン)) ビス (4, 1 - フェニレン)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) 二酢酸を、適切な置換を伴う一般的な還元的アミノ化手順 E に従って合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.88 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.67 (d, J = 8.1 Hz, 4H), 7.37 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.29 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.03 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 2H), 4.33 (s, 4H), 3.85 (s, 4H), 1.97 (s, 6H). E S / M S m / z : 640.9.

【1265】

実施例 279 : (S) - 4 - ((4 - (((3' - ((4 - ((((S) - 3 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) メチル) - 2 - クロロ - 5 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) フェノキシ) メチル) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) オキシ) メチル) ベンジル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸

【化 506】



【1266】

3 - ブロモ - 2 - メチルフェノール (850 mg, 4.54 mmol) を、窒素雰囲気下、室温の DMF (15 mL) に溶かした。これに水素化ナトリウム 60% 鉱油分散物 (218.12 mg, 5.45 mmol) を加え、15 分間攪拌した。

【1267】

この時点において、4 - (ブロモメチル) ベンズアルデヒド (904.58 mg, 4.54 mmol) を加え、反応物をさらに 15 分間攪拌した。反応物を EtOAc で希釈し、希塩化アンモニウム水溶液でゆっくりクエンチした。反応物を EtOAc で 3 回抽出し、有機物を LiCl 水溶液 (2×)、水で 1 回、ブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過し、減圧下で溶媒を除去することにより、粗製物を固体として得た。

【1268】

粗製物を、Hex : EtAc を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、4 - ((3 - ブロモ - 2 - メチルフェノキシ) メチル) ベンズアルデヒドを固体として得た。

【1269】

10

20

30

40

50

5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(250mg, 0.48mmol)、4-((3-ブromo-2-メチルフェノキシ)メチル)ベンズアルデヒド(161.76mg, 0.53mmol)、Pd(dppf)Cl₂-DCM(49.33mg, 0.06mmol)、炭酸カリウム(99.31mg, 1.01mmol)およびジオキサン/水の12mLの2:1混合物を、スターバーが備え付けられたマイクロ波バイアルに入れ、密封し、マイクロ波において95℃で30分間加熱した。反応物をEtAc/H₂Oで希釈し、EtAcで3回抽出した。次いで、有機物を、塩化アンモニウムで1回、水で1回、ブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過し、有機物を減圧下で蒸発させることにより、粗残渣を得た。粗材料を、ヘキサン/EtAcを溶離剤(0~100%EtAc)として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-((4-ホルミルベンジル)オキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

【1270】

(S)-4-((4-((3'-((4-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)メチル)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を、還元的アミノ化手順Aを用いて5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-((4-ホルミルベンジル)オキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルから合成することにより、所望の生成物をピス-TFA塩として得た。MS(m/z) 823.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (dd, J = 5.2, 2.0 Hz, 2H), 8.89 (s, 2H), 8.61 (s, 2H), 8.46 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.53 (s, 3H), 7.47 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.15 (m, 3H), 7.10 - 7.02 (m, 2H), 6.70 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.30 (d, J = 2.9 Hz, 2H), 5.17 (d, J = 3.1 Hz, 2H), 4.15 (m, 6H), 3.00 (s, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.46 - 2.28 (m, 4H), 2.04 (d, J = 9.8 Hz, 3H), 1.86 (s, 3H).

【1271】

実施例280: (3S, 3'S)-4,4'-(((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)-4,1-フェニレン))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸)

10

20

30

40

50

The reaction scheme shows the synthesis of compound 10. The first step involves the coupling of a bis-phenol derivative (a central biphenyl core with two 4-chloro-2-hydroxyphenyl groups) with a bromomethyl tetrahydrofuran derivative (4-(bromomethyl)tetrahydrofuran). The second step involves the reaction of the intermediate with a chiral amine derivative (a chiral amine with a carboxylic acid group and a hydroxyl group).

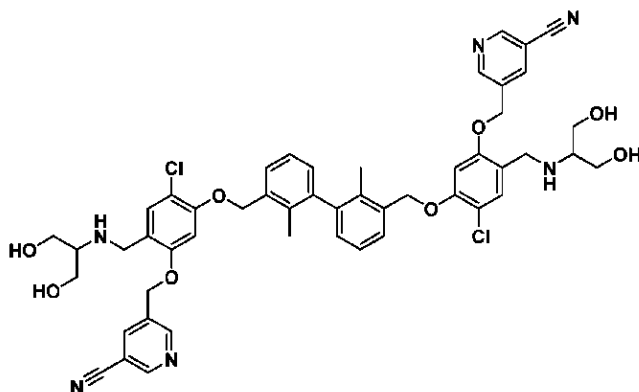
4, 4'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-クロロ-5-ヒドロキシベンズアルデヒド) (100 mg, 0.18 mmol)、ヨウ化ナトリウム (81.55 mg, 0.54 mmol)、炭酸カリウム (150.38 mg, 1.09 mmol) および N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) を密封容器に入れ、攪拌し、12 時間、70 °C に加熱した。反応物を冷却し、次いで、EtAc および塩化リチウム水溶液で希釈し、EtAc で抽出した (3 ×)。次いで、有機物を、塩化リチウム (3 ×)、水、ブラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過し、有機物を減圧下で蒸発させることにより、粗残渣を得た。粗材料を、ヘキサン/EtAc を溶離剤 (0 ~ 100 % EtAc) として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、4, 4'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(2-クロロ-5-((テトラヒドロフラン-3-イル)メトキシ)ベンズアルデヒド) を得た。

(3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2- ((テトラヒドロフラン-3-イル) メトキシ) - 4, 1-フェニレン)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシブタン酸) を、還元的アミノ化手順Aに従って、4, 4' - (((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2- ((テトラヒドロフラン-3-イル) メトキシ) ベンズアルデヒド) から合成することにより、生成物をビス-TFA塩として得た。MS (m/z) 925.3 [M+H]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.50 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.11 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 5.31 (s, 4H), 4.31 - 4.05 (m, 10H), 4.01 - 3.86 (m, 4H), 3.82 - 3.69 (m, 4H), 3.21 (ddd, J = 12.7, 5.2, 3.0 Hz, 2H), 2.99 (ddd, J = 12.3, 9.8, 2.0 Hz, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 2H), 2.54 (dd, J = 6.4, 1.1 Hz, 4H), 2.20 (tdd, J = 13.1, 9.0, 4.9 Hz, 2H), 2.09 (s, 6H), 1.90 - 1.76 (m, 2H).

実施例 281: 5, 5' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (4 - クロロ - 6 - ((1, 3 - ジヒドロキシプロパン - 2 - イル) アミノ) メチル) - 3, 1 - フェニレン

))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル(または5,5'-((
((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))
ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-2-((1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)メチル)-5,1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル)

【化508】



10

【1275】

5,5'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-6-((1,3-ジヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)メチル)-3,1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリルを、(3S)-4-アミノ-3-ヒドロキシ酪酸の代わりにセリノール(*serinol*)を用いる還元的アミノ化手順Fに従って、5,5'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-6-ホルミル-3,1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリルから合成することにより、生成物をビス-TFA塩として得た。MS (m/z) 933.3 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 8.97 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.44 - 8.40 (m, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.50 - 7.45 (m, 2H), 7.31 - 7.24 (m, 2H), 7.16 - 7.09 (m, 2H), 7.08 (s, 2H), 5.37 (s, 4H), 5.32 (s, 4H), 4.33 (s, 4H), 3.81 (dd, J = 12.0, 4.5 Hz, 4H), 3.71 (dd, J = 12.0, 6.4 Hz, 4H), 3.29 - 3.22 (m, 2H), 2.08 (s, 6H).

20

30

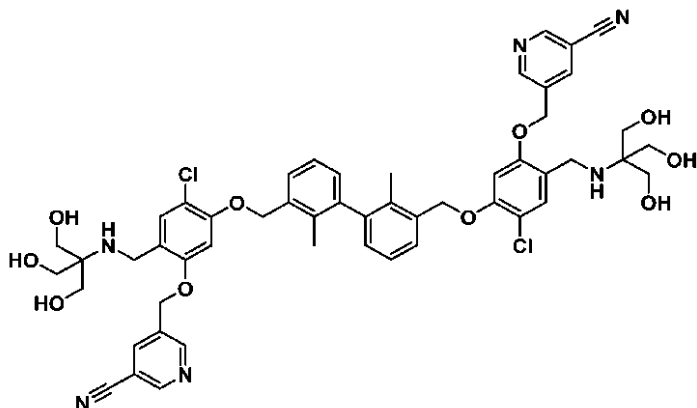
【1276】

実施例282: 5,5'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-6-((1,3-ジヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-2-イル)アミノ)メチル)-3,1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル(または5,5'-((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-2-((1,3-ジヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-2-イル)アミノ)メチル)-5,1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル)

40

50

【化509】



10

【1277】

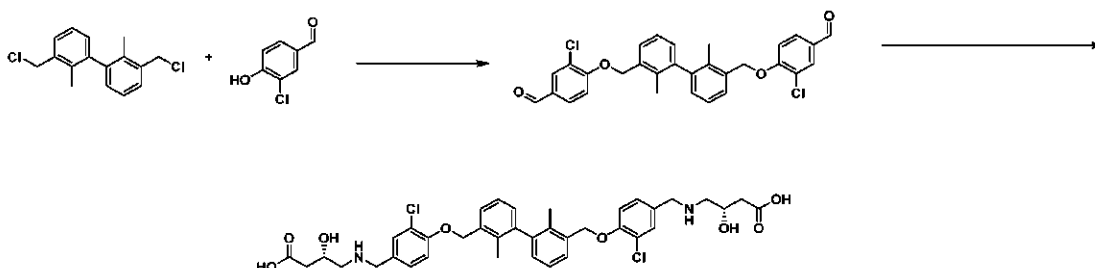
5, 5'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-6-((1, 3-ジヒドロキシ-2-(ヒドロキシメチル)プロパン-2-イル)アミノ)メチル)-3, 1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリルを、(3S)-4-アミノ-3-ヒドロキシ酪酸の代わりに *Trizma HCl* を用い、かつ10当量のTEAを用いる還元的アミノ化手順Aに従って、5, 5'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-6-ホルミル-3, 1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリルから合成することにより、生成物をビス-TFA塩として得た。MS (m/z) 993.3 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (t, J = 2.1 Hz, 4H), 8.50 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 8.22 (d, J = 8.3 Hz, 4H), 7.53 (s, 2H), 7.51 - 7.46 (m, 2H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.16 (s, 2H), 7.10 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.33 (d, J = 8.0 Hz, 8H), 5.23 (s, 4H), 4.23 (s, 4H), 3.58 (s, 12H), 2.02 (s, 6H).

20

実施例283: (3S, 3'S)-4, 4'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(3-クロロ-4, 1-フェニレン))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸)

30

【化510】



40

【1278】

3, 3'-ビス(クロロメチル)-2, 2'-ジメチル-1, 1'-ビフェニル (150 mg, 0.54 mmol)、3-クロロ-4-ヒドロキシベンズアルデヒド (176.64 mg, 1.13 mmol)、ヨウ化ナトリウム (241.59 mg, 1.61 mmol)、炭酸ナトリウム (227.76 mg, 2.15 mmol) およびDMF (10 mL) を、スターバーが備え付けられた窒素下の丸底フラスコに入れ、攪拌しながら12時間、45℃に加熱した。反応物を冷却し、次いで、EtAcおよび塩化リチウム水溶液で希釈し、EtAcで抽出した(3×)。次いで、有機物を、塩化リチウム(3×)、水、ブ

50

ラインで洗浄し、次いで、硫酸ナトリウムで乾燥させた後、濾過し、有機物を減圧下で蒸発させることにより、4, 4'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(3-クロロベンズアルデヒド)を粗残渣として得た。

【1279】

(3S, 3'S)-4, 4'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(3-クロロ-4, 1-フェニレン))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸)を、還元的アミノ化手順Aを用いて、4, 4'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(3-クロロベンズアルデヒド)から合成することにより、所望の生成物をビス-TFA塩として得た。MS (m/z) 725.3 [M+H]⁺。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.58 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.42 (dd, J = 8.5, 2.2 Hz, 2H), 7.26 (dd, J = 16.1, 8.1 Hz, 4H), 7.10 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 5.25 (s, 4H), 4.29 (m, 2H), 4.18 (s, 4H), 3.19 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 2.99 (dd, J = 12.7, 9.9 Hz, 2H), 2.53 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.06 (s, 6H).

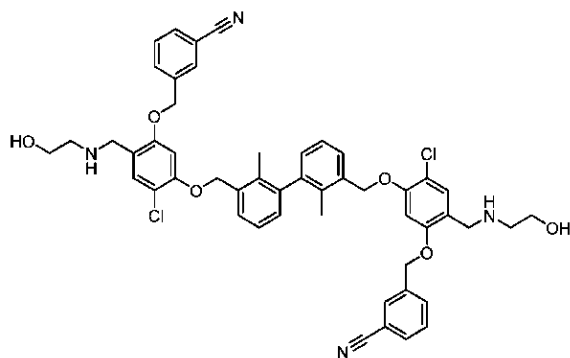
10

【1280】

実施例284: 3, 3'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-6-((2-ヒドロキエチル)アミノ)メチル)-3, 1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジベンゾニトリル(または3, 3'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(4-クロロ-2-((2-ヒドロキエチル)アミノ)メチル)-5, 1-フェニレン))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジベンゾニトリル)

20

【化511】



30

【1281】

2-アミノエタン-1-オールおよび酢酸を用いる還元的アミノ化手順Cを用いて、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.61 (s, 4H), 8.00 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.88 - 7.78 (m, 3H), 7.62 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.28 (dq, J = 8.1, 5.3, 4.4 Hz, 2H), 7.17 (s, 2H), 7.12 - 7.08 (m, 2H), 5.30 (d, J = 6.7 Hz, 7H), 4.15 - 4.05 (m, 4H), 3.62 (t, J = 5.4 Hz, 5H), 2.94 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 2.08 - 1.98 (m, 6H). C₄₉H₄₉Cl₂N₃O₆ のLCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺計算値: 871.3; 実測値: 871.2。

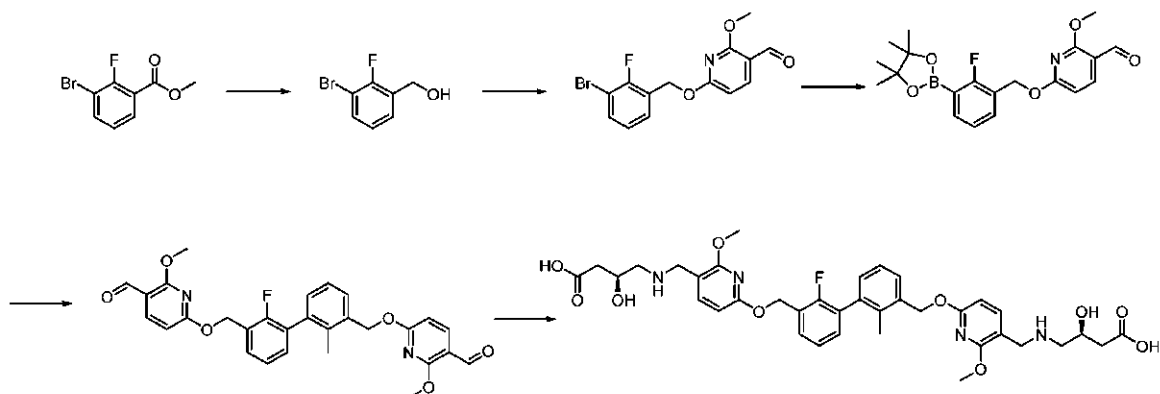
40

【1282】

実施例285: (3S, 3'S)-4, 4'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))

50

）ビス（２－メトキシピリジン－６，３－ジイル））ビス（メチレン））ビス（アザンジイル））ビス（３－ヒドロキシブタン酸）（または（３Ｓ，３’Ｓ）－４，４’－（（６，６’－（（２－フルオロ－２’－メチル－〔１，１’－ビフェニル〕－３，３’－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（２－メトキシピリジン－６，３－ジイル））ビス（メチレン））ビス（アザンジイル））ビス（３－ヒドロキシブタン酸））
【化５１２】



10

【１２８３】

工程１：ジエチルエーテル（１５ｍＬ）に溶解したメチル３－ブロモ－２－フルオロベンゾエート（５００ｍｇ，２．１５ｍｍｏｌ）を０℃に冷却し、水素化アルミニウムリチウム（８１ｍｇ，２．１３ｍｍｏｌ）で処理した。その反応混合物をゆっくり室温に加熱し、６時間撹拌した。その反応混合物を再度０℃に冷却し、メタノールをゆっくり滴下により添加した後、水を滴下により添加した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を濃縮することにより、（３－ブロモ－２－フルオロフェニル）メタノールを得た。

20

【１２８４】

工程２：６－（（３－ブロモ－２－フルオロベンジル）オキシ）－２－メトキシニコチンアルデヒドの調製。ジメチルホルムアミド（１０ｍＬ）に溶解した（３－ブロモ－２－フルオロフェニル）メタノール（３４２ｍｇ，１．６７ｍｍｏｌ）を水素化ナトリウム（７２ｍｇ，１．８０ｍｍｏｌ，６０％鉱油分散物）で処理した。その懸濁液を室温で１０分間撹拌した後、６－クロロ－２－メトキシニコチンアルデヒド（２８７ｍｇ，１．６７ｍｍｏｌ）を加えた。その反応混合物を９０℃で２時間加熱した。室温に冷却した後、その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、６－（（３－ブロモ－２－フルオロベンジル）オキシ）－２－メトキシニコチンアルデヒドを得た。

30

【１２８５】

工程３：６－（（２－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）－２－メトキシニコチンアルデヒドの調製。１，４－ジオキササン（３ｍＬ）に溶解した６－（（３－ブロモ－２－フルオロベンジル）オキシ）－２－メトキシニコチンアルデヒド（１００ｍｇ，０．２９ｍｍｏｌ）をビス（ピナコラト）ジボロン（１１２ｍｇ，０．４４ｍｍｏｌ）、〔１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（２５ｍｇ，０．０３１ｍｍｏｌ）および酢酸カリウム（８７ｍｇ，０．８９ｍｍｏｌ）で処理した。その反応混合物を８５℃で４時間加熱した。室温に冷却した後、その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、６－（（２－フルオロ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンジル）オキシ）－２－メトキシニコチンアルデヒドを得た。

40

【１２８６】

50

工程 4 : 6, 6' - (((2-フルオロ-2'-メチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2-メトキシニコチンアルデヒド) の調製。2-メチルテトラヒドロフラン (2 mL) に溶解した、6 - ((2-フルオロ-3 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) ベンジル) オキシ) - 2-メトキシニコチンアルデヒド (88 mg, 0.23 mmol) および 6 - ((3-ブromo-2-メチルベンジル) オキシ) - 2-メトキシニコチンアルデヒド (83 mg, 0.24 mmol) をテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (28 mg, 0.02 mmol) および炭酸ナトリウム (190 μ l, 0.38 mmol, 2 M の水溶液) で処理した。その反応混合物をマイクロ波において 105°C で 90 分間加熱した。室温に冷却した後、その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、6, 6' - (((2-フルオロ-2'-メチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2-メトキシニコチンアルデヒド) を得た。

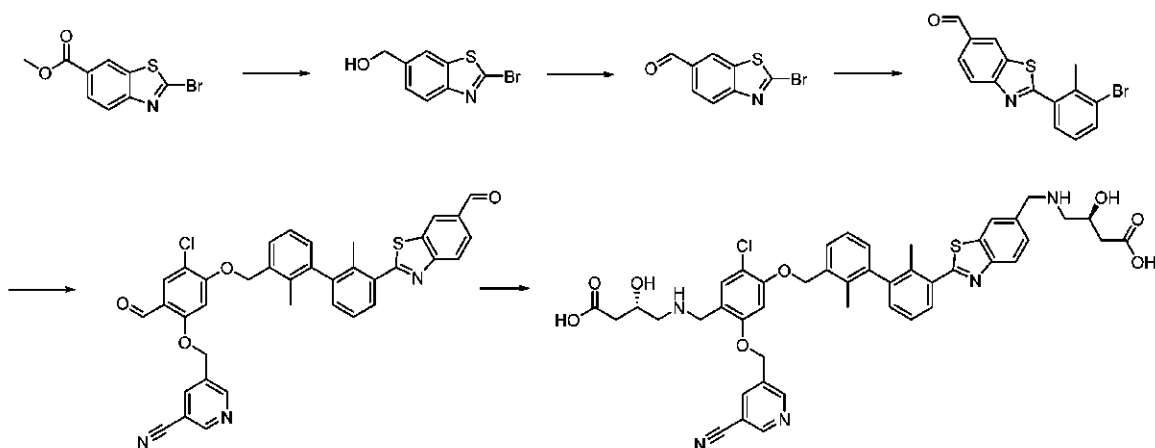
【1287】

工程 5 : (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2-フルオロ-2'-メチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (2-メトキシピリジン-6, 3'-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシブタン酸) の調製。一般的な還元的アミノ化手順 B を用いて、表題化合物を合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (s, 2H), 7.74 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.60 - 7.48 (m, 1H), 7.28 (qd, J = 7.4, 3.1 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 4.21 - 4.11 (m, 1H), 4.11 - 3.98 (m, 2H), 3.90 (d, J = 12.8 Hz, 3H), 3.00 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.84 (s, 1H), 2.44 - 2.35 (m, 1H). C₃₇H₄₃FN₄O₁₀ の LCMS-ESI+ (m/z) : [M+H]⁺ + 計算値 : 723.3 ; 実測値 : 723.2。

【1288】

実施例 286 : (S) - 4 - (((2 - (3' - ((4 - (((S) - 3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル) アミノ) メチル) - 2-クロロ-5 - ((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) フェノキシ) メチル) - 2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) ベンゾ [d] チアゾール-6-イル) メチル) アミノ) - 3-ヒドロキシブタン酸

【化 513】



【1289】

工程 1 : ジエチルエーテル (13 mL) に溶解したメチル 2-ブromoベンゾ [d] チアゾール-6-カルボキシレート (500 mg, 1.84 mmol) を 0°C に冷却し、水素化アルミニウムリチウム (70 mg, 1.84 mmol) で処理した。その反応混合物を

ゆっくり室温に加温し、4時間撹拌した。その反応混合物を再度0℃に冷却し、メタノールをゆっくり滴下により添加した後、水を滴下により添加した。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を濃縮することにより、(2-ブロモベンゾ[d]チアゾール-6-イル)メタノールを得た。

【1290】

工程2：ジクロロメタン(12mL)に溶解した(2-ブロモベンゾ[d]チアゾール-6-イル)メタノール(374mg, 1.53mmol)をデス・マーチン・ペルヨージナン(682mg, 1.61mmol)で処理した。その反応混合物を室温で一晩撹拌し、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液をゆっくり滴下により添加することによってクエンチした。その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を濃縮することにより、2-ブロモベンゾ[d]チアゾール-6-カルバルデヒドを得た。

10

【1291】

工程3：2-メチルテトラヒドロフラン(3mL)に溶解した、2-ブロモベンゾ[d]チアゾール-6-カルバルデヒド(50mg, 0.21mmol)および(3-ブロモ-2-メチルフェニル)ボロン酸(25mg, 0.12mmol)をテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(14mg, 0.01mmol)および炭酸ナトリウム(130μL, 0.26mmol, 2Mの水溶液)で処理した。その反応混合物をマイクロ波において105℃で25分間加熱した。室温に冷却した後、その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルバルデヒドを得た。

20

【1292】

工程4：2-メチルテトラヒドロフラン(3mL)に溶解した、2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)ベンゾ[d]チアゾール-6-カルバルデヒド(28mg, 0.08mmol)および5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(28mg, 0.05mmol)をテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(7mg, 0.01mmol)および炭酸ナトリウム(60μL, 0.12mmol, 2Mの水溶液)で処理した。その反応混合物をマイクロ波において105℃で90分間加熱した。室温に冷却した後、その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-(6-ホルミルベンゾ[d]チアゾール-2-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

30

【1293】

工程5：(S)-4-(((2-(3'-(4-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-6-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を、一般的な還元的アミノ化手順Bを用いて合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (dd, J = 5.8, 2.1 Hz, 2H), 8.93 (s, 2H), 8.56 (s, 2H), 8.46 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.5, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 2H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.21 - 7.12 (m, 2H), 5.55 (s, 2H), 5.40 - 5.29 (m, 4H), 4.33 (s, 2H), 4.13 (d, J = 11.1 Hz, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.86 (d, J = 3.9 Hz, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). C₄₅H₄₄ClN₅O₈SのLCMS-ESI+(m/z): [M+H]⁺計算値: 850.3; 実測値: 850.2。

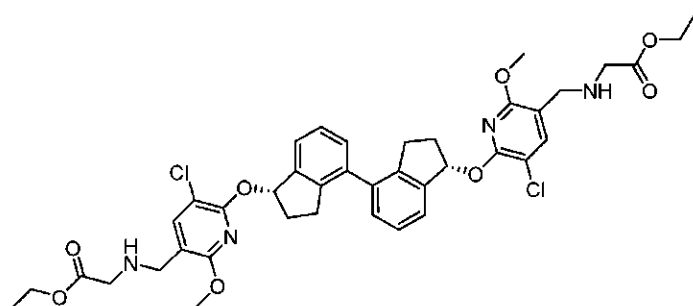
40

【1294】

50

実施例 287: ジエチル 2, 2' - (((((1S, 1'S) - 2, 2', 3, 3' - テトラヒドロ - 1H, 1'H - [4, 4' - ビンデン] - 1, 1' - ジイル) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ジアセテート (またはジエチル 2, 2' - (((((6, 6' - (((1S, 1'S) - 2, 2', 3, 3' - テトラヒドロ - 1H, 1'H - [4, 4' - ビンデン] - 1, 1' - ジイル) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ジアセテート)

【化 514】



【1295】

6, 6' - (((1S, 1'S) - 2, 2', 3, 3' - テトラヒドロ - 1H, 1'H - [4, 4' - ビンデン] - 1, 1' - ジイル) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシニコチンアルデヒド) (130 mg, 0.215 mmol) の溶液を、(S) - 4 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸の代わりにグリシンエチルを用いる一般的な還元的アミノ化手順 E を用いて処理した。分取 RP - HPLC (水中 10 ~ 75 % のアセトニトリル、0.1 % トリフルオロ酢酸) によって精製することにより、ジエチル 2, 2' - (((((1S, 1'S) - 2, 2', 3, 3' - テトラヒドロ - 1H, 1'H - [4, 4' - ビンデン] - 1, 1' - ジイル) ビス (オキシ)) ビス (5 - クロロ - 2 - メトキシピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ジアセテートを固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.26 (s, 4H), 7.93 (s, 2H), 7.43 (dd, J = 6.9, 1.9 Hz, 2H), 7.39 - 7.28 (m, 4H), 6.60 (dd, J = 6.9, 5.1 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 7.1 Hz, 4H), 4.10 (s, 4H), 3.97 (d, J = 6.5 Hz, 10H), 2.91 (ddd, J = 13.4, 8.4, 4.8 Hz, 2H), 2.85 - 2.60 (m, 4H), 2.16 - 2.02 (m, 2H), 1.23 (t, J = 7.1 Hz, 6H). C₄₀H₄₄Cl₂N₄O₈ の LCMS - ESI⁺ (m/z): [M + H]⁺ 計算値: 778.3; 実測値: 777.8。

【1296】

実施例 288: (S) - 4 - ((4 - ((4' - (2 - ((S) - 3 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) エトキシ) - 3' - クロロ - 2, 2' - ジメチル - [1, 1': 3', 1' - テルフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 5 - クロロ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸

10

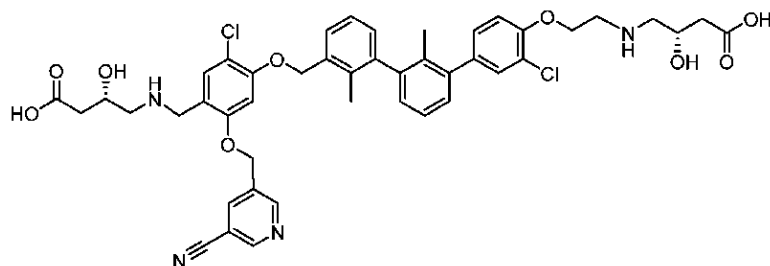
20

30

40

50

【化 5 1 5】

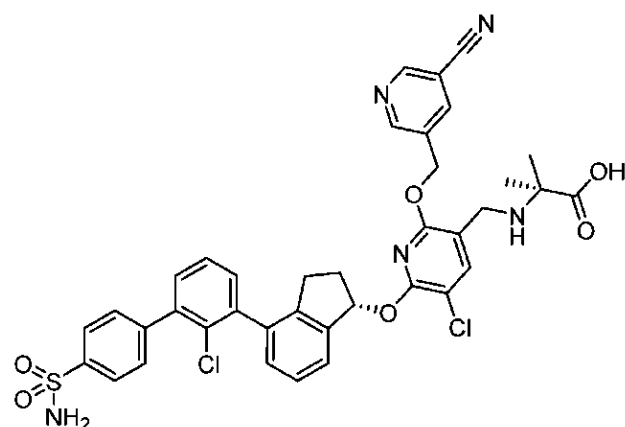


【1 2 9 7】

(S)-4-((4-((4'-(2-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)エトキシ)-3'-クロロ-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を、実施例 16 と同様に合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.94 (dd, J = 12.2, 2.1 Hz, 2H), 8.37 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.35 - 6.99 (m, 8H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.44 (dd, J = 5.6, 4.4 Hz, 2H), 4.35 (dt, J = 9.8, 3.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.60 (dd, J = 5.6, 4.4 Hz, 2H), 3.47 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 3.26 - 3.13 (m, 2H), 2.97 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (dd, J = 6.3, 1.2 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.88 (s, 3H). C₄₅H₄₇Cl₂N₄O₉の LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値: 857.27; 実測値: 857.07。

実施例 289: (S)-2-((5-クロロ-6-((4-(2-クロロ-4'-スルファモイル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-2-メチルプロパン酸

【化 5 1 6】



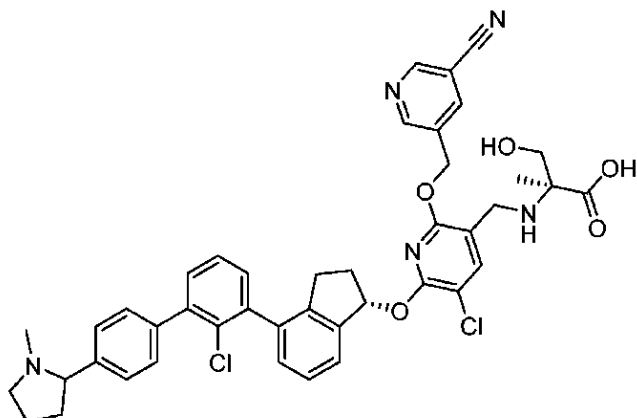
【1 2 9 8】

一般的な還元的アミノ化手順 D に従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 757.99、759.82。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 - 9.02 (m, 3H), 8.97 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.66 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.57 - 7.42 (m, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.34 - 7.22 (m, 3H), 6.55 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 4.16 (s, 2H), 2.84 (s, 2H), 2.73 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.52 (s, 1H), 1.95 (dq, J = 13.8, 7.3 Hz, 1H), 1.53 (s, 6H).

【1 2 9 9】

実施例 290: (2S)-2-(((5-クロロ-6-(((1S)-4-(2-クロロ-4'-(1-メチルピロリジン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸

【化 5 17】



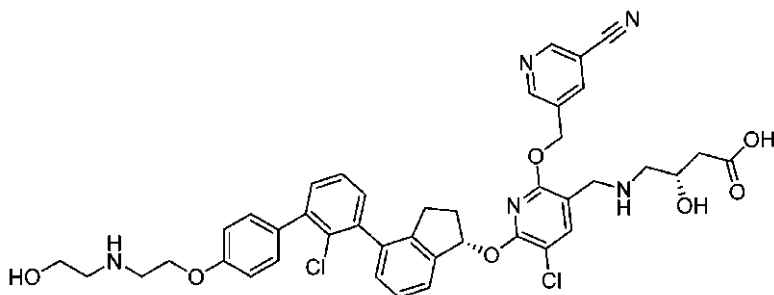
【1300】

一般的な還元的アミノ化手順Dに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 778.05. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.84 (s, 1H), 9.06 - 9.00 (m, 2H), 8.96 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.01 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.67 - 7.56 (m, 4H), 7.51 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 4.46 - 4.37 (m, 1H), 4.17 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.75 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.28 - 3.18 (m, 2H), 2.82 (s, 2H), 2.71 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 2.26 - 2.09 (m, 1H), 2.15 (s, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.43 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 1H).

【1301】

実施例 291: (S)-4-(((5-クロロ-6-(((S)-4-(2-クロロ-4'-(2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)エトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化 5 18】



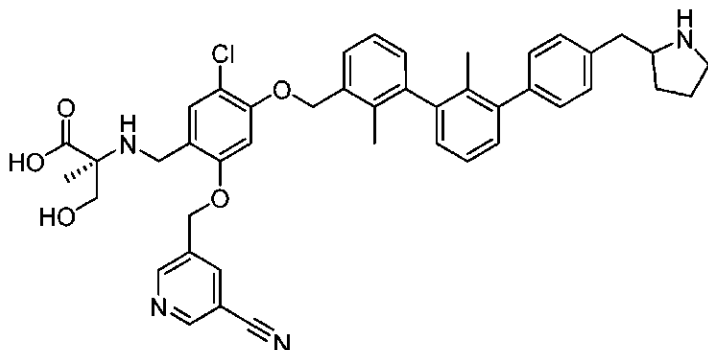
【1302】

一般的な還元的アミノ化手順Dに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 798.03. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.73 (s, 4H), 8.46 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.46 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 3H), 7.37 - 7.18 (m, 4H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 5.57

(s, 2H), 5.27 (s, 1H), 4.30 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 4.17 (s, 4H), 3.68 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.11 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 3.00 - 2.59 (m, 3H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 1.93 (d, J = 6.1 Hz, 1H).

実施例 292: (2S)-2-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((2,2'-ジメチル-4''-(ピロリジン-2-イルメチル)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸

【化 5 19】



10

【1303】

一般的な還元的アミノ化手順Dに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 745.07. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.37 (s, 1H), 9.86 (d, J = 47.2 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.67 (s, 3H), 8.46 (s, 1H), 7.80 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.36 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (s, 3H), 7.16 (dd, J = 15.4, 3.0 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 6.92 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 6.43 (s, 1H), 5.62 (s, 1H), 5.55 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 4.44 (s, 1H), 4.38 (s, 1H), 4.16 (d, J = 5.8 Hz, mH), 3.67 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.30 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.17 - 3.02 (m, 1H), 2.94 (d, J = 32.1 Hz, 1H), 2.73 (q, J = 7.9, 7.4 Hz, 1H), 2.60 (dt, J = 15.8, 7.3 Hz, 1H), 2.52 (s, 2H), 2.48 - 2.32 (m, 2H), 2.29 - 2.22 (m, 1H), 2.16 (s, 2H), 1.97 - 1.78 (m, 2H).

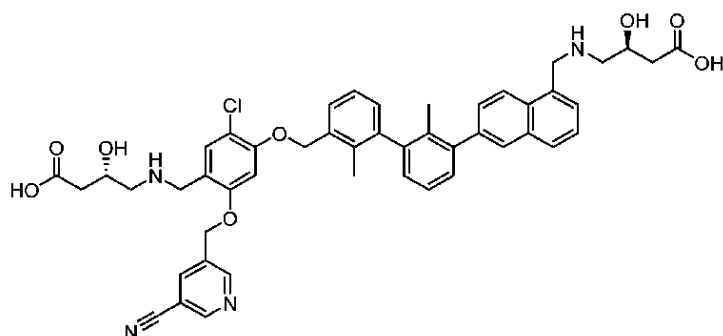
20

30

【1304】

実施例 293: (S)-4-(((6-(3'-(4-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ナフタレン-1-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化 5 20】



40

【1305】

50

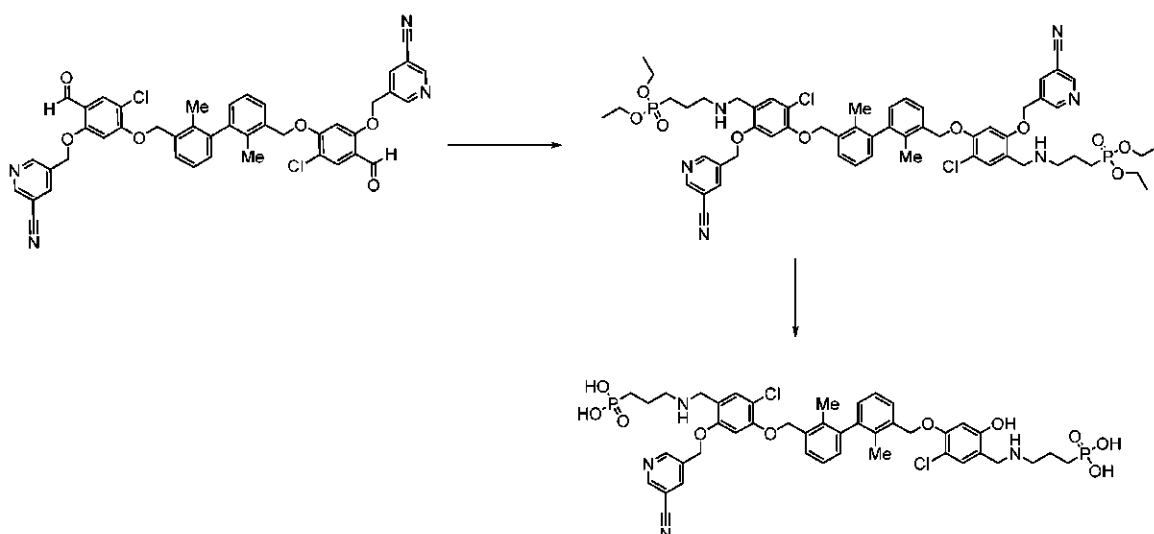
一般的な還元的アミノ化手順Aに従って、表題化合物を合成した。843.427 (M + 1)。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.75 - 7.71 (m, 1H), 7.69 (dd, J = 8.7, 1.8 Hz, 1H), 7.61 (dd, J = 8.3, 7.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.40 - 7.32 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (ddd, J = 11.9, 7.4, 1.7 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.82 (s, 2H), 4.42 (dtd, J = 9.4, 6.2, 3.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.38 (dd, J = 12.8, 3.1 Hz, 1H), 3.24 - 3.14 (m, 2H), 3.02 - 2.94 (m, 1H), 2.59 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.55 - 2.50 (m, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.95 (s, 3H).

10

【1306】

実施例294: (3-(5-クロロ-4-((3'-(2-クロロ-5-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((3-ホスホプロピル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ヒドロキシベンジル)アミノ)プロピル)ホスホン酸

【化521】



20

30

【1307】

テトラエチル(((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4,1-フェニレン))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(プロパン-3,1-ジイル))ビス(ホスホネート)を、一般的な還元的アミノ化手順Dに従って合成した。MS (化学イオン化、TFA): m/z 1041.3 [M(³⁵Cl)₂+H⁺], 1043.3 [M(³⁵Cl)(³⁷Cl)+H⁺], 1045.3 [M(³⁷Cl)₂+H⁺]. ホスホジエステル(10.2 mg, 0.010 mmol)をACNに溶解し、2,6-ルチジン(20 μL, 0.17 mmol)を加え、次いで、TMSBr(63.5 μL, 0.48 mmol)を連続的に少しずつ室温において加えた。(3-(5-クロロ-4-((3'-(2-クロロ-5-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((3-ホスホプロピル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ヒドロキシベンジル)アミノ)プロピル)ホスホン酸を分取HPLCによって単離した。MS (化学イオン化、TFA): m/z 913.2 [M(³⁵Cl)₂+H⁺], 915.2 [M(³⁵Cl)(³⁷Cl)+H⁺], 917.2 [M(³⁷Cl)₂+H⁺]. ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆): δ 9.01 (broad s, 2H); 8.48 (broad s, 1H); 7.51 (s, 1H); 7.46 (m, 2H); 7.38 (s, 1H)

40

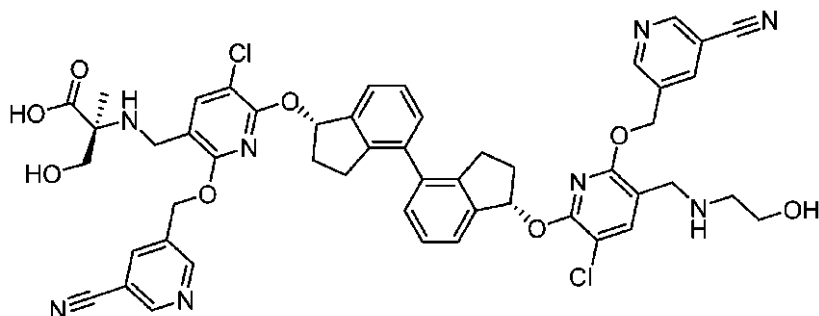
50

; 7.25 (m, 2H); 7.10 (m, 4H); 6.77 (s, 1H); 5.35 (m, 4H); 5.19 (m, 2H); 4.00 (s, 2H); 3.92 (s, 2H); 2.91 (m, 4H); 1.93 (s, 3H), 1.83 (s, 3H); 1.78 (m, 4H); 1.53 (m, 4H).

【1308】

実施例295: (S)-2-((5-クロロ-6-((1S, 1'S)-1'-((3-クロロ-6-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-5-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1-イル)オキシ)-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸

【化522】



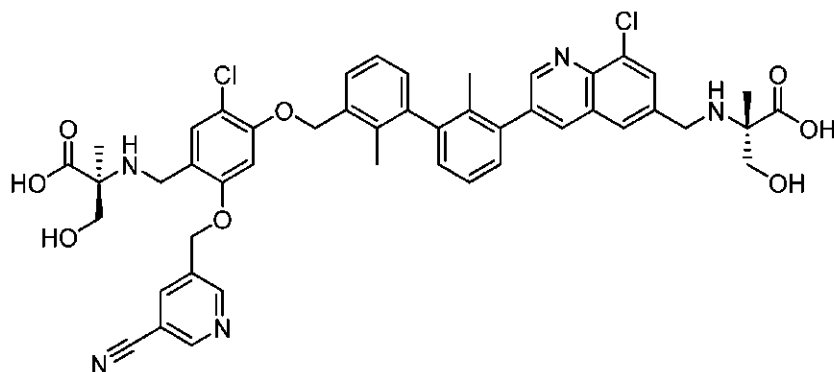
【1309】

40 mLのバイアル内の(S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸(88.27 mg, 0.74 mmol)、KOH(41.58 mg, 0.74 mmol)の混合物に、EtOH(3 mL)を加え、5分間超音波処理した。この混合物に、CH₂Cl₂(0.5 mL)中の5, 5'-(((((1S, 1'S)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-3-ホルミルピリジン-6, 2-ジイル))ビス(オキシ))ビス(メチレン))ジニコチノニトリル(60 mg, 0.074 mmol)の溶液を一度に加え、50分間撹拌した。この混合物に、2-アミノエタン-1-オール(45.27 mg, 0.741 mmol)を加え、さらに50分間撹拌した。十分に撹拌した混合物に、NaBH(OAc)₃(157 mg, 0.741 mmol)を加えた後、AcOH(60 μL)を加えた。その混合物をRTにおいてさらに2時間、撹拌したまま放置した。この時点において、その反応を2N HCl(2 mL, pH約2)でクエンチし、5分間撹拌した。溶媒を真空下で濃縮乾固した。分取RP-HPLC(水中10~90%のアセトニトリル、0.1%トリフルオロ酢酸)によって精製することにより、生成物である(S)-2-((5-クロロ-6-((1S, 1'S)-1'-((3-クロロ-6-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-5-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)オキシ)-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1-イル)オキシ)-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸を得た。[M+1]=958.3。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 8.37 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.90 (d, J = 3.2 Hz, 2H), 7.33 - 7.13 (m, 6H), 6.50 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 5.64 (s, 4H), 4.28 (m, 4H), 3.89-3.78 (m, 4H), 3.20 (t, J = 5.2 Hz, 3H), 3.02 - 2.70 (m, 4H), 2.69 - 2.45 (m, 4H), 2.20 - 1.73 (m, 3H).

【1310】

実施例296: (S)-2-((3-(3'-((4-((S)-2-カルボキシ-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-

シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-8-クロロキノリン-6-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸
【化523】



10

【1311】

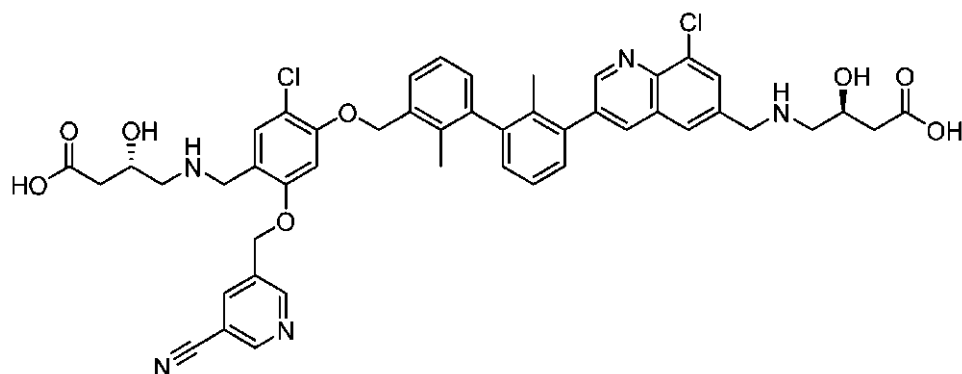
実施例31に記載された標準的なSuzukiカップリング手順に続いて、実施例40に示された還元的アミノ化に従って、表題化合物を合成した。[M+1]=879.0。
¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.46 - 7.36 (m, 2H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.22 - 7.16 (m, 1H), 7.10 (s, 1H), 5.36 (d, J = 14.5 Hz, 4H), 4.49 (d, J = 3.5 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.14 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.92 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.67 (s, 4H), 1.53 (s, 3H).

20

【1312】

実施例297: (S)-4-((3-((3'-((4-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-8-クロロキノリン-6-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸
【化524】

30



40

【1313】

実施例31に記載された標準的なSuzukiカップリング手順に続いて、実施例42に示された還元的アミノ化に従って、表題化合物を合成した。[M+1]=879.0。
¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.03 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.44 (d, J = 2.1

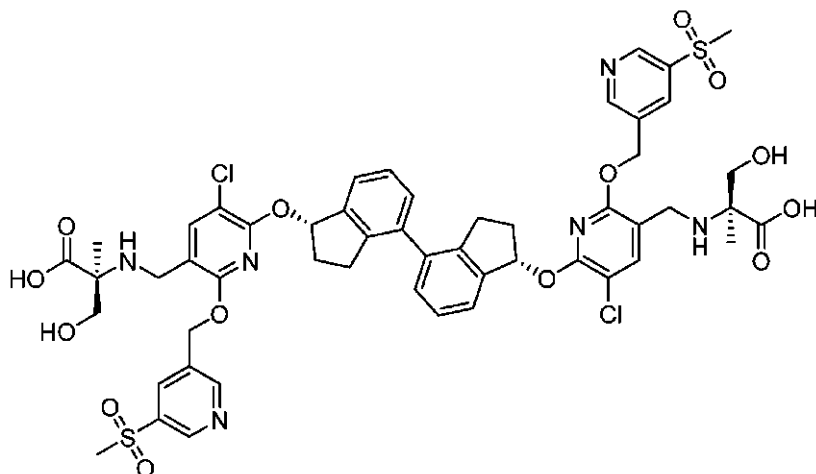
50

Hz, 1H), 8.38 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 7.47 - 7.37 (m, 2H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.3, 1.7 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.33 (ddd, J = 9.5, 6.3, 3.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 3.28 (s, 1H), 3.20 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 12.6, 9.8 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.56 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.52 (dd, J = 6.3, 1.2 Hz, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.97 (s, 3H).

【1314】

実施例298：(2S, 2'S) - 2, 2' - ((((((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス(メチレン)) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2 - ((5 - (メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-6, 3-ジイル)) ビス(メチレン)) ビス(アザンジイル)) ビス(3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸)

【化525】



【1315】

中間体である6, 6' - (((1S, 1'S) - 2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H - [4, 4'-ビインデン] - 1, 1'-ジイル) ビス(オキシ)) ビス(5-クロロ-2 - ((5 - (メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) メトキシ) ニコチンアルデヒド) および (S) - 2-アミノ-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸を用いて、実施例4に記載された標準的な合成手順に従って、表題化合物を合成した。[M + 1] = 1122.0。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.05 (dd, J = 1.3, 2.1 Hz, 4H), 8.53 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.93 (s, 2H), 7.31 - 7.14 (m, 6H), 6.53 (dd, J = 6.8, 4.9 Hz, 2H), 5.70 (s, 4H), 4.33 (s, 4H), 4.08 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.87 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.31 (s, 4H), 3.17 (s, 6H), 3.02 - 2.69 (m, 4H), 2.57 (dq, J = 13.4, 7.1 Hz, 2H), 2.20 - 1.99 (m, 2H), 1.61 (s, 6H).

【1316】

実施例299：(S) - 2 - ((5-クロロ-2 - ((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) - 4 - ((2, 2'-ジメチル-3' - (2 - ((S) - ピロリジン-2-イル) - 1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル) - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸。

10

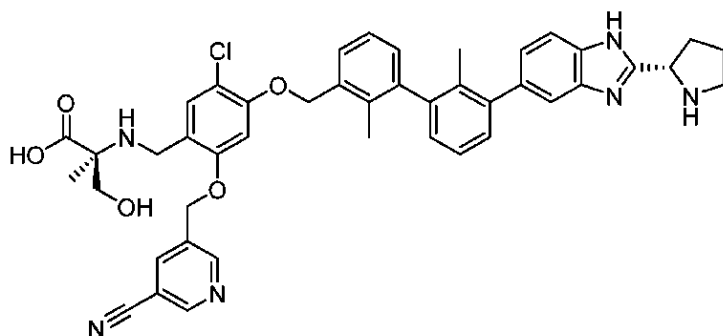
20

30

40

50

【化 5 2 6】



10

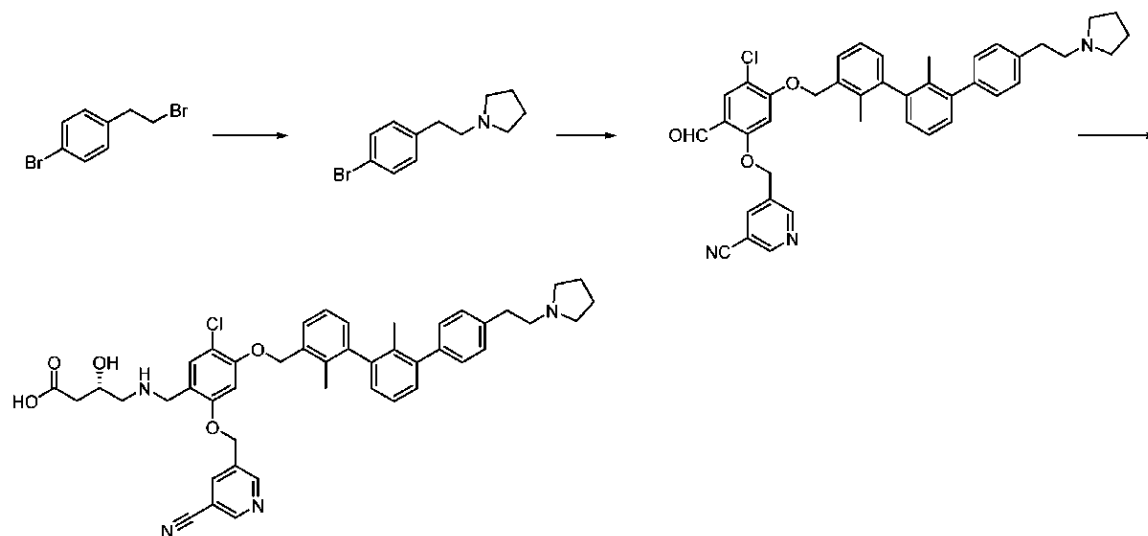
【1 3 1 7】

先に記載されたSuzukiクロスカップリング、還元的アミノ化およびTFA脱保護手順に従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 771.3。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.37 - 7.21 (m, 4H), 7.16 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 5.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 4.28 (s, 2H), 4.01 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.70 - 3.45 (m, 2H), 2.70 - 2.59 (m, 1H), 2.44 (dd, J = 13.2, 7.9 Hz, 1H), 2.40 - 2.20 (m, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

20

実施例300: (S)-4-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((2,2'-ジメチル-4''-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化 5 2 7】



30

40

【1 3 1 8】

工程1: アセトニトリル (6 mL) 中の、1-ブロモ-4-(2-ブロモエチル)ベンゼン (300 mg, 1.13 mmol)、炭酸カリウム (471.24 mg, 3.41 mmol) およびピロリジン (0.09 mL, 1.14 mmol) の反応混合物をrtで一晩攪拌した。次いで、その反応混合物を濾過した。濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、1-(4-ブロモフェニル)ピロリジンを得た。

50

【1319】

工程2：1，4-ジオキサン（3 mL）および水（0.4 mL）中の、5-（（4-クロロ-5-（（2，2'-ジメチル-3'-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-〔1，1'-ビフェニル〕-3-イル）メトキシ）-2-ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（100 mg，0.16 mmol）、1-（4-ブロモフェネチル）ピロリジン（101.28 mg，0.4 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（18.98 mg，0.02 mmol）および炭酸カリウム（68.09 mg，0.49 mmol）の反応混合物を90℃で2時間撹拌した。冷却した後、その反応混合物を酢酸エチルと水との間で分配した。酢酸エチル層を採取し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムによって精製することにより、5-（（4-クロロ-5-（（2，2'-ジメチル-4''-（2-（ピロリジン-1-イル）エチル）-〔1，1':3'，1''-テルフェニル〕-3-イル）メトキシ）-2-ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルを得た。[M+H]⁺ 656.9

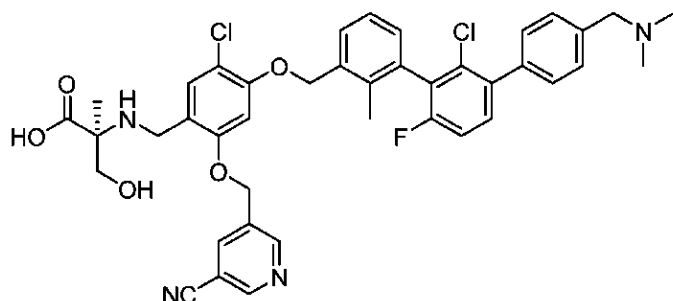
【1320】

工程-3：一般的な還元的アミノ化手順Gに従って、5-（（4-クロロ-5-（（2，2'-ジメチル-4''-（2-（ピロリジン-1-イル）エチル）-〔1，1':3'，1''-テルフェニル〕-3-イル）メトキシ）-2-ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルを（S）-4-（（5-クロロ-2-（（5-シアノピリジン-3-イル）メトキシ）-4-（（2，2'-ジメチル-4''-（2-（ピロリジン-1-イル）エチル）-〔1，1':3'，1''-テルフェニル〕-3-イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）-3-ヒドロキシブタン酸にビス-TFA塩として変換した。[M+1] = 759.9。¹H NMR（400 MHz，メタノール-d₄）δ 8.94（dd，J = 14.7，2.0 Hz，2H），8.37（t，J = 2.1 Hz，1H），7.50（s，1H），7.46（dd，J = 7.6，1.4 Hz，1H），7.42 - 7.23（m，6H），7.16（ddd，J = 16.5，7.7，1.5 Hz，2H），7.13 - 7.01（m，2H），5.37（s，2H），5.31（s，2H），4.23（s，3H），3.54 - 3.45（m，2H），3.24 - 3.06（m，5H），2.97（dd，J = 12.8，9.8 Hz，1H），2.51（d，J = 6.3 Hz，2H），2.18（s，2H），2.14（s，3H），2.04（s，2H），1.87（s，3H）。

【1321】

実施例301：（2S）-2-（（5-クロロ-4-（（2'-クロロ-4''-（（ジメチルアミノ）メチル）-6'-フルオロ-2-メチル-〔1，1':3'，1''-テルフェニル〕-3-イル）メトキシ）-2-（（5-シアノピリジン-3-イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸。

【化528】



【1322】

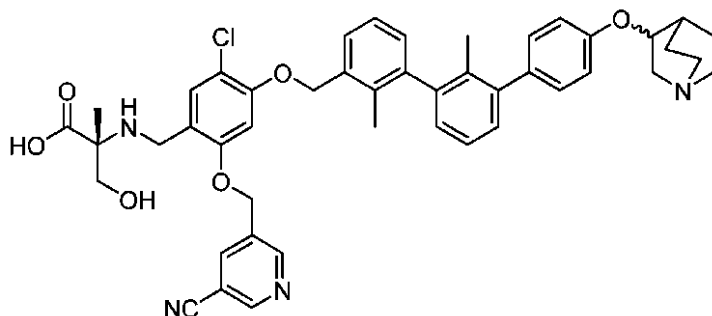
6，6'-（（（2，2'-ジメチル-〔1，1'-ビフェニル〕-3，3'-ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド）の代わりに5-（（4-クロロ-5-（（2'-クロロ-4''-（（ジメチルアミノ）メチル）-6'-フルオロ-2-メチル-〔1，1':3'，1''-テルフェニル〕-3-イル）メトキシ）-2-ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルを用い、（1R，2R）-2-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸の代わりに（S）-2

ーアミノー３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸を用いて、一般的な還元的アミノ化手順Dに従って、（２Ｓ）－２－（（５－クロロ－４－（（２’－クロロ－４’－（（ジメチルアミノ）メチル）－６’－フルオロ－２－メチル－〔１，１’：３’，１’－テルフェニル〕－３－イル）メトキシ）－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸を合成した。¹H NMR（４００ MHz，メタノール-d₄）δ 8.97（d，J = 2.1 Hz，1H），8.91（d，J = 2.0 Hz，1H），8.40（s，1H），7.59（s，4H），7.59 - 7.48（m，2H），7.46（dd，J = 8.6，6.0 Hz，1H），7.36 - 7.26（m，2H），7.19（d，J = 7.6 Hz，1H），7.04（s，1H），5.35（s，2H），5.33（s，2H），4.37（s，2H），4.27（s，2H），4.00（d，J = 12.1 Hz，1H），3.79（d，J = 12.1 Hz，1H），2.90（s，6H），2.19（s，3H），1.51（s，3H）；LRMS：757.2。

【1323】

実施例302：（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－４’－（キヌクリジン－３－イルオキシ）－〔１，１’：３’，１’－テルフェニル〕－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸。

【化529】



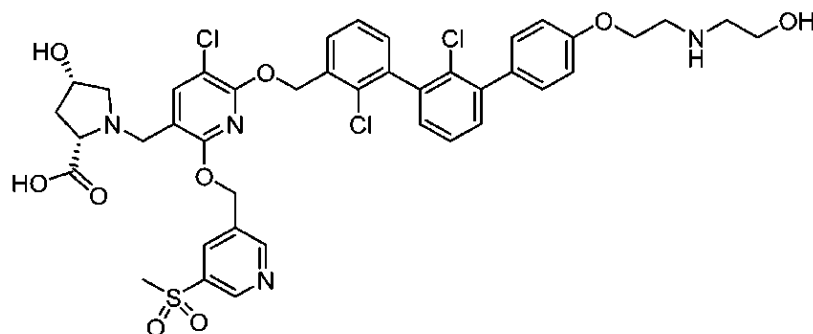
【1324】

6，6’－（（（２，２’－ジメチル－〔１，１’－ビフェニル〕－３，３’－ジイル）ビス（メチレン））ビス（オキシ））ビス（５－クロロ－２－メトキシニコチンアルデヒド）の代わりに５－（（４－クロロ－５－（（２，２’－ジメチル－４’－（キヌクリジン－３－イルオキシ）－〔１，１’：３’，１’－テルフェニル〕－３－イル）メトキシ）－２－ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルを用い、（１Ｒ，２Ｒ）－２－アミノシクロペンタン－１－カルボン酸の代わりに（Ｒ）－２－アミノ－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸を用いて、一般的な還元的アミノ化手順Dに従って、（２Ｒ）－２－（（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（２，２’－ジメチル－４’－（キヌクリジン－３－イルオキシ）－〔１，１’：３’，１’－テルフェニル〕－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸を合成した。¹H NMR（４００ MHz，メタノール-d₄）δ 8.98（d，J = 2.1 Hz，1H），8.91（d，J = 1.9 Hz，1H），8.42（s，1H），7.64（dd，J = 12.7，7.5 Hz，1H），7.55（s，1H），7.46（d，J = 7.6 Hz，1H），7.28（dd，J = 13.2，7.9 Hz，4H），7.18（d，J = 6.8 Hz，1H），7.14（d，J = 7.6 Hz，1H），7.09 - 6.98（m，3H），5.36（s，2H），5.32（s，2H），4.93（s，1H），4.28（s，2H），4.01（d，J = 12.1 Hz，1H），3.89 - 3.72（m，2H），3.58 - 3.30（m，5H），2.55（s，1H），2.43 - 2.30（m，1H），2.22 - 2.06（m，1H），2.14（s，3H），2.01（d，J = 8.7 Hz，1H），1.96 - 1.81（m，1H），1.88（s，3H），1.52（s，3H）；LRMS：787.3。

【1325】

実施例 303: (2S, 4S) - 1 - ((5-クロロ-6 - ((2, 2'-ジクロロ-4'' - (2 - ((2-ヒドロキシエチル) アミノ) エトキシ) - [1, 1': 3', 1'' - テルフェニル] - 3-イル) メトキシ) - 2 - ((5 - (メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-3-イル) メチル) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸。

【化 530】



10

【1326】

6, 6' - (((2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3, 3'-ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド) の代わりに5-クロロ-6 - ((2, 2'-ジクロロ-4'' - (2 - ((2-ヒドロキシエチル) アミノ) エトキシ) - [1, 1': 3', 1'' - テルフェニル] - 3-イル) メトキシ) - 2 - ((5 - (メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) メトキシ) ニコチンアルデヒド 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (1当量) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (3当量) を用い、(1R, 2R) - 2-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸の代わりに (2S, 4S) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸を用いて、一般的な還元的アミノ化手順Dに従って、(2S, 4S) - 1 - ((5-クロロ-6 - ((2, 2'-ジクロロ-4'' - (2 - ((2-ヒドロキシエチル) アミノ) エトキシ) - [1, 1': 3', 1'' - テルフェニル] - 3-イル) メトキシ) - 2 - ((5 - (メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-3-イル) メチル) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.04 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.46 - 7.34 (m, 5H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 5.75 - 5.49 (m, 4H), 4.61 - 4.26 (m, 6H), 3.90 - 3.84 (m, 2H), 3.58 - 3.51 (m, 3H), 3.40 - 3.27 (m, 1H), 3.29 - 3.21 (m, 2H), 3.17 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.74 - 2.67 (m, 1H), 2.23 (d, J = 13.9 Hz, 1H); LRMS: 871.2。

20

30

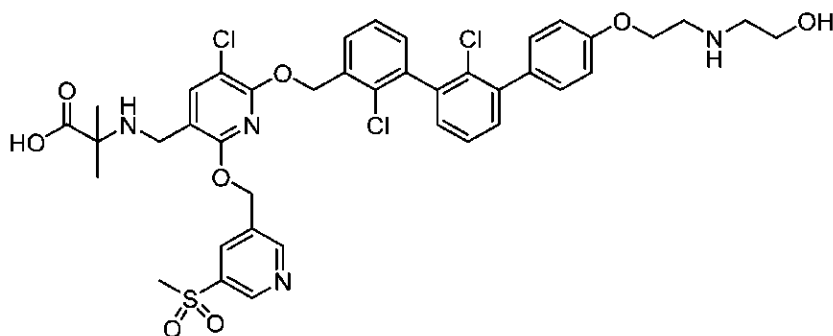
【1327】

実施例 304: 2 - (((5-クロロ-6 - ((2, 2'-ジクロロ-4'' - (2 - ((2-ヒドロキシエチル) アミノ) エトキシ) - [1, 1': 3', 1'' - テルフェニル] - 3-イル) メトキシ) - 2 - ((5 - (メチルスルホニル) ピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-3-イル) メチル) アミノ) - 2-メチルプロパン酸。

40

50

【化 5 3 1】



10

【1 3 2 8】

N, N-ジイソプロピルエチルアミン (155 μ L, 0.888 mmol) を、室温のジメチルスルホキシド (2.5 mL) 中の、2-((トリメチルシリル)エチル)-2'-(2'-ジクロロ-3'-((3-クロロ-5-ホルミル-6-((5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-4-イル)オキシ)エチル)-2-ヒドロキシエチル)カルバメート (100 mg, 0.111 mmol) およびメチル2-アミノ-2-メチルプロパノエート塩酸塩 (102 mg, 0.666 mmol) の攪拌混合物にシリンジを介して加え、得られた混合物を加熱ブロックにおいて60℃に加熱した。10分後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (141 mg, 0.666 mmol) を固体として加えた。1時間後、得られた混合物を室温に冷却した。飽和炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL)、ジエチルエーテル (40 mL) および酢酸エチル (20 mL) を連続的に加え、有機層を水で洗浄し (3×60 mL)、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタン (5.0 mL) で溶解し、得られた混合物を室温において攪拌した。トリフルオロ酢酸 (2.0 mL) を、シリンジを介して加えた。60分後、得られた混合物を減圧下で濃縮し、残渣を減圧下でのトルエン溶液の濃縮によって共沸乾燥した (2×3 mL)。残渣をジメチルスルホキシドで溶解し、得られた混合物を室温において攪拌した。水酸化ナトリウム水溶液 (2.0 M, 370 μ L, 0.64 mmol) を、シリンジを介して加えた。15分後、トリフルオロ酢酸 (200 μ L) を、シリンジを介して加え、得られた混合物を濾過し、逆相分取HPLC (アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸/水) によって精製することにより、2-((5-クロロ-6-((2,2'-ジクロロ-4'-((2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)エトキシ)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-2-メチルプロパン酸を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.54 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.47 - 7.35 (m, 5H), 7.28 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.3, 2.0 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 5.71 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 5.65 - 5.47 (m, 3H), 4.40 - 4.31 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 3.54 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.23 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 1.61 (s, 6H); LRMS : 843.3。

20

30

40

【1 3 2 9】

実施例305: (S)-2-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-6-((3'-((R)-1-(ジメチルアミノ)-1-(ヒドロキシメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸。

50

CN1[C@H](O)Cc2ccc(cc2-c3cc(C)ccc3-c4cc(C)ccc4COc5nc(CNCC[C@H](C(=O)O)C6=CC=CC=C6C7=CC=CC=C7OC8=CC=CC=C8C9=CC=C(C#N)N=C9)c(Cl)c(OC10=CC=CC=C10)cn5

10

6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド)の代わりに5(R)-5-((5-クロロ-6-((3'-(1-(ジメチルアミノ)-1-(ヒドロキシメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-3-ホルミルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ニコチノニトリルを用い、(1R, 2R)-2-アミノシクロペンタン-1-カルボン酸の代わりに(S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸を用いて、手順Dと同様の様式で、(S)-2-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-6-((3'-(R)-1-(ジメチルアミノ)-1-(ヒドロキシメチル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸を合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.74 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 - 7.23 (m, 4H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.05 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.93 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.80 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.23 - 3.13 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.70 - 2.51 (m, 1H), 2.65 (s, 3H), 2.26 - 2.16 (m, 1H), 2.15 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.52 (s, 3H); LRMS : 775 . 3。

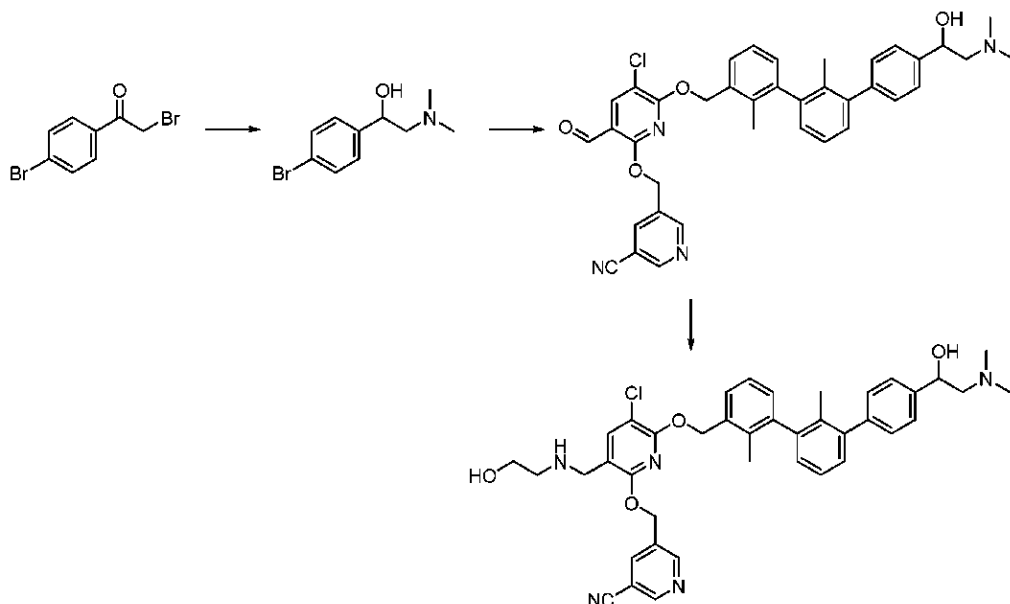
20

30

実施例 306: 5-((5-クロロ-6-((4','- (2-(ジメチルアミノ)-1-ヒドロキシエチル)-2, 2'-ジメチル-[1, 1':3', 1','-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-3-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ニコチノニトリル

40

【化 5 3 3】



10

【1 3 3 1】

工程 1. 2-ブromo-1-(4-ブromoフェニル)エタン-1-オン (1.50 g, 5.40 mmol) を固体として、室温のジメチルアミン溶液 (テトラヒドロフラン中 2.0 M, 8.10 mL, 16 mmol)、炭酸ナトリウム (572 mg, 5.40 mmol) および水 (2.0 mL) の攪拌混合物に加え、得られた混合物を加熱ブロックにおいて 65℃ に加熱した。25 分後、メタノール (10.0 mL) を加え、得られた混合物を 0℃ に冷却した。5 分後、水素化ホウ素ナトリウム (613 mg, 16.2 mmol) を固体として窒素雰囲気下において加え、得られた混合物を室温に加温した。15 分後、酢酸エチル (70 mL) を加えた。有機層をブライン (40 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0~20% のメタノール) によって精製することにより、1-(4-ブromoフェニル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オールを得た。

20

30

【1 3 3 2】

工程 2. 1, 4-ジオキサン (1.5 mL) 中の、5-((4-クロロ-5-((2, 2'-ジメチル-3'-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (25 mg, 0.041 mmol)、1-(4-ブromoフェニル)-2-(ジメチルアミノ)エタン-1-オール (20 mg, 0.082 mmol)、飽和炭酸ナトリウム水溶液 (2.0 M, 164 μL, 0.33 mmol) およびクロロ (2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル) [2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) (2 mg, 0.002 mmol) の攪拌混合物を加熱ブロックにおいて 105℃ に加熱した。60 分後、得られた混合物をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー (ジクロロメタン中 0~20% のメタノール) によって精製することにより、5-((5-クロロ-6-((4'-((2-(ジメチルアミノ)-1-ヒドロキシエチル)-2, 2'-ジメチル-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-3-ホルミルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

40

【1 3 3 3】

工程 3. 6, 6'-((2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド)の代わりに 5-((5-クロロ-6-((4'-((2-(ジメチルア

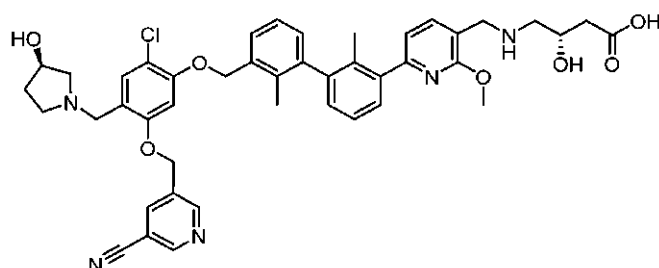
50

ミノ) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' : 3', 1'' - テルフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 3 - ホルミルピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ニコチノニトリルを用い、(1R, 2R) - 2 - アミノシクロペンタン - 1 - カルボン酸の代わりにエタノールアミンを用いて、手順Dと同様の様式で、5 - ((5 - クロロ - 6 - ((4' - (2 - (ジメチルアミノ) - 1 - ヒドロキシエチル) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' : 3', 1'' - テルフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 3 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) メチル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) メチル) ニコチノニトリルを合成した。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.53 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.33 - 7.23 (m, 2H), 7.19 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.13 - 7.04 (m, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.12 (dd, J = 10.4, 3.7 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.81 - 3.75 (m, 2H), 3.17 - 3.08 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.96 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.87 (s, 3H); L R M S : 691.3。

【1334】

実施例307: (S) - 4 - ((6 - (3' - ((2 - クロロ - 5 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 4 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) メチル) フェノキシ) メチル) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 2 - メトキシピリジン - 3 - イル) メチル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸

【化534】



【1335】

一般的な還元的アミノ化手順Gに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 792.084。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.04 - 8.81 (m, 2H), 8.37 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.51 - 7.02 (m, 8H), 5.39 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.50 (d, J = 21.8 Hz, 2H), 4.33 (d, J = 19.1 Hz, 4H), 3.69 - 3.40 (m, 2H), 3.42 - 3.15 (m, 3H), 3.15 - 2.98 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.57 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.42 - 2.00 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.04 (s, 3H)。

【1336】

実施例308: (S) - 4 - ((3' - ((2 - クロロ - 5 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 4 - ((R) - 3 - ヒドロキシピロリジン - 1 - イル) メチル) フェノキシ) メチル) - 2', 2'' - ジメチル - [1, 1' : 3', 1'' - テルフェニル] - 4 - イル) メチル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸

10

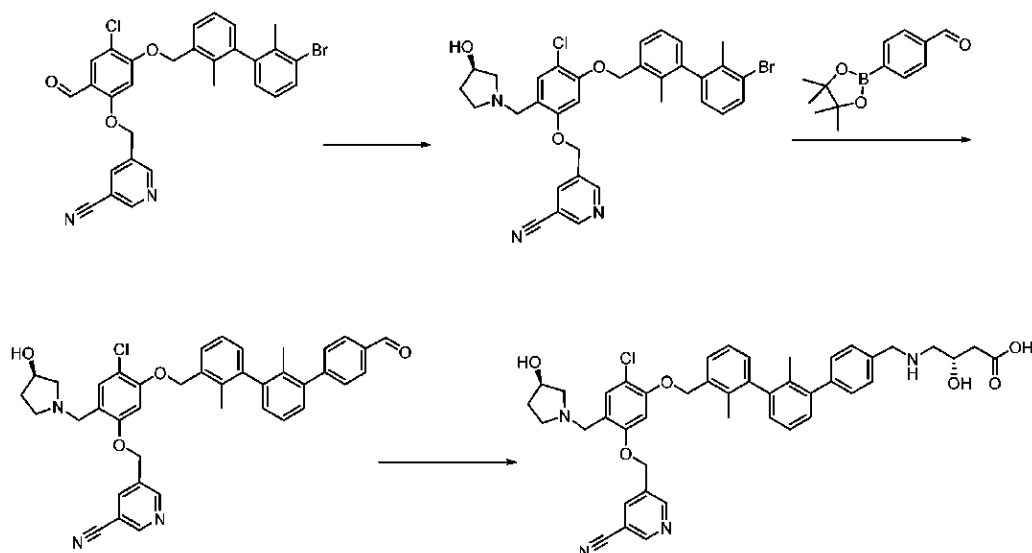
20

30

40

50

【化 5 3 5】



10

【1 3 3 7】

5-((5-((3'-ブromo-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (500 mg, 0.89 mmol) を DMF (8 ml) およびエタノール (1.6 ml) に溶解し、(R)-ピロリジン-3-オール (388 mg, 4.45 mmol) を加えた。その混合物を RT で 15 分間撹拌したまま放置し; トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.13 g, 5.34 mmol) を加えた。その混合物を RT で 10 分間撹拌したまま放置した。完全かつきれいな変換が生じた。酢酸エチルおよび水を加えることにより、反応をクエンチした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで、真空下で濃縮することにより、(R)-5-((5-((3'-ブromo-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-4-クロロ-2-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを粗製物として得た。その粗製物 (180 mg, 0.28 mmol) および 4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアルデヒド (106 mg, 0.46 mmol) を 1,4-ジオキサン (4 ml) および水 (0.8 ml) に溶解し、 K_2CO_3 (78.6 mg, 0.57 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (65.7 mg, 0.057 mmol) を加えた。その混合物にアルゴンをパージし、次いで、82℃に加熱した。1時間撹拌した後、その混合物を RT に冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、真空下で濃縮した。残渣を、EtOAc/MeOH を溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、(R)-5-((4-クロロ-5-((4',5'-ホルミル-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

20

30

40

【1 3 3 8】

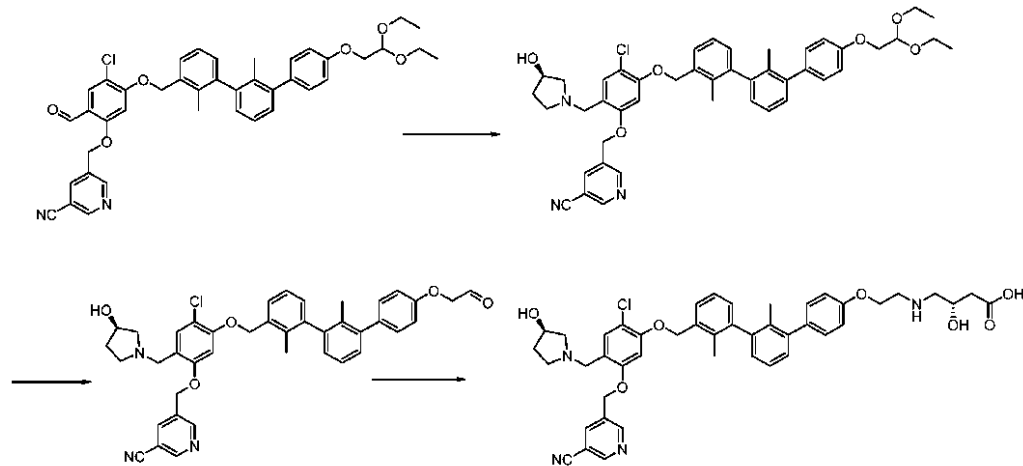
(S)-4-(((3''-(2-クロロ-5-((5-シアノピロリジン-3-イル)メトキシ)-4-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)メチル)-2',2''-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-4-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を、一般的な還元的アミノ化手順 G に従って合成した。[M+1] = 761.111. 1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 9.01 - 8.88 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 7.53 - 7.40 (m, 3H), 7.38 - 7.00 (m, 6H), 5.39 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.50 (d, J = 21.8 Hz, 2H), 4.42 - 4.18 (m, 4H), 3.72

50

- 3.41 (m, 2H), 3.38-3.22 (m, 2H), 3.25 (dd, $J = 12.7, 3.1$ Hz, 1H), 3.05 (dd, $J = 12.7, 9.9$ Hz, 1H), 2.38-2.05 (m, 2H), 2.55 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 3H).

【1339】

実施例309: (S)-4-((2-((3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)メチル)-2', 2'-ジメチル-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-4-イル)オキシ)エチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸【化536】



【1340】

5-((4-クロロ-5-((4'-((2, 2-ジエトキシエトキシ)-2, 2'-ジメチル-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (200 mg, 0.29 mmol) を DMF (2 ml) およびエタノール (0.4 ml) に溶解し、(R)-ピロリジン-3-オール (126 mg, 1.45 mmol) を加えた。その混合物を RT で 30 分間攪拌したまま放置し; トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (429 mg, 2.03 mmol) を加えた。その混合物を RT で 15 分間攪拌したまま放置した。完全かつきれいな変換が生じた。酢酸エチルおよび水を加えることにより、反応をクエンチした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで、真空下で濃縮することにより、(R)-5-((4-クロロ-5-((4'-((2, 2-ジエトキシエトキシ)-2, 2'-ジメチル-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを粗製物として得た。その粗製物を 1, 4-ジオキサン (4 ml) に溶解し、塩酸 (濃, 0.4 ml) を滴下により添加し、その混合物を RT で 2 時間攪拌したまま放置した。その混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで、真空下で濃縮することにより、(R)-5-((4-クロロ-5-((2, 2'-ジメチル-4'-((2-オキソエトキシ)-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを粗製物として得た。

【1341】

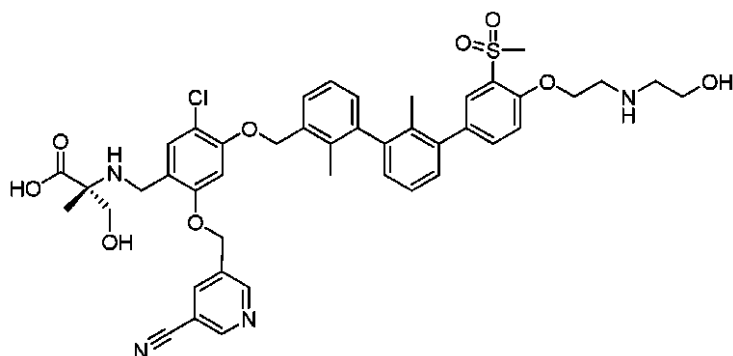
(S)-4-((2-((3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)メチル)-2', 2'-ジメチル-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-4-イル)オキシ)エチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を、一般的な還元的アミノ化手順 G に従って合成した。[M+1] = 791.105. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 9.01 - 8.89 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.56 (s, 1

H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.36 - 7.22 (m, 5H), 7.23 - 7.00 (m, 5H), 5.39 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.50 (d, $J = 22.2$ Hz, 2H), 4.35 (t, $J = 5.0$ Hz, 4H), 3.54 (t, $J = 5.1$ Hz, 3H), 3.35-3.20 (m, 3H), 3.18 - 3.05 (m, 2H), 2.58 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.35-1.82 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 3H).

【1342】

実施例310：(R)-2-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((4''-(2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)エトキシ)-2,2'-ジメチル-3''-(メチルスルホニル)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸

【化537】



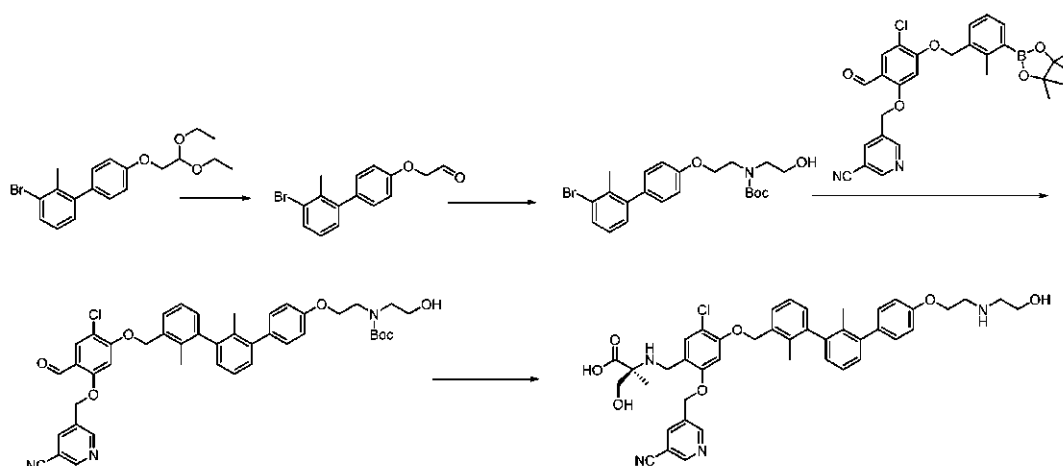
【1343】

一般的な還元的アミノ化手順Gに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 843.111. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.98 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.87 (d, $J = 2.2$ Hz, 1H), 7.74 (dd, $J = 8.5, 2.3$ Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.53 - 7.11 (m, 7H), 7.08 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.33 (s, 2H), 4.66 - 4.52 (m, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.01 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.93 - 3.72 (m, 3H), 3.71 - 3.59 (m, 2H), 3.33 (s, 3H), 3.35-3.30 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.90 (s, 3H), 1.52 (s, 3H).

【1344】

実施例311：(S)-2-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((4''-(2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)エトキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸

【化538】



10

20

30

40

50

【1345】

3-ブロモ-4'-（2,2-ジエトキシエトキシ）-2-メチル-1,1'-ビフェニル（1.6 g, 4.22 mmol）を1,4-ジオキサン（4 ml）に溶解した。塩酸（濃, 0.8 ml）を滴下により添加し、その混合物をRTで2時間攪拌したまま放置した。その混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、次いで、真空下で濃縮することにより、2-（（3'-ブロモ-2'-メチル-〔1,1'-ビフェニル〕-4-イル）オキシ）アセトアルデヒドを粗製物として得た。

【1346】

2-アミノエタン-1-オール（1.29 g, 21.13 mmol）をエタノール（20 ml）に溶解し、CH₂Cl₂（8 ml）中の2-（（3'-ブロモ-2'-メチル-〔1,1'-ビフェニル〕-4-イル）オキシ）アセトアルデヒド（上記の粗製物、4.22 mmol）を加えた。その混合物をRTで30分間攪拌したまま放置した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（5 g, 23.6 mmol）を加えた。その混合物をRTで30分間攪拌したまま放置したところ、完全な変換が生じた。酢酸エチルおよび水を加えることにより、反応をクエンチした。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、真空下で濃縮した。次いで、粗残渣をTHF（15 ml）に溶解し、二炭酸ジ-tert-ブチル（2 g, 9.19 mmol）を加えた後、トリメチルアミン（1.49 g, 14.7 mmol）を加えた。その混合物をRTで攪拌したまま放置した。15分後、LCMSは、完全な変換を示した。その混合物に酢酸エチルおよび水を加えた。有機層を真空下で濃縮した。残渣を、ヘキサン/EtOAcを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、tert-ブチル（2-（（3'-ブロモ-2'-メチル-〔1,1'-ビフェニル〕-4-イル）オキシ）エチル）（2-ヒドロキシエチル）カルバメートを得た。

【1347】

tert-ブチル（2-（（3'-ブロモ-2'-メチル-〔1,1'-ビフェニル〕-4-イル）オキシ）エチル）（2-ヒドロキシエチル）カルバメート（1.45 g, 3.22 mmol）および5-（（4-クロロ-2-ホルミル-5-（（2-メチル-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（2.04 g, 3.93 mmol）をDMF（25.5 ml）およびH₂O（3.7 ml）に懸濁し、K₂CO₃（0.54 g, 3.91 mmol）および〔1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（II）のジクロロメタン錯体（0.26 g, 0.32 mmol）を加えた。その混合物にアルゴンをパージし、次いで、83℃に加熱した。1時間攪拌した後、その混合物をRTに冷却し、酢酸エチルおよび水で希釈した。有機層をブラインで洗浄し、真空下で濃縮した。残渣を、ヘキサン/EtOAcを溶離剤として用いるシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、tert-ブチル（2-（（3'-（（2-クロロ-5-（（5-シアノピリジン-3-イル）メトキシ）-4-ホルミルフェノキシ）メチル）-2',2'-ジメチル-〔1,1':3',1''-テルフェニル〕-4-イル）オキシ）エチル）（2-ヒドロキシエチル）カルバメートを得た。

【1348】

表題化合物（（S）-2-（（5-クロロ-2-（（5-シアノピリジン-3-イル）メトキシ）-4-（（4'-（2-（（2-ヒドロキシエチル）アミノ）エトキシ）-2,2'-ジメチル-〔1,1':3',1''-テルフェニル〕-3-イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸）を一般的な還元的アミノ化手順Gに従った後、CH₂Cl₂中20%のTFAを用いてBoc脱保護を行って合成した。[M+1] = 765.37. ¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄）δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 - 6.91 (m, 10H), 5.36 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.39 - 4.28 (m, 2H), 4.28 (s

10

20

30

40

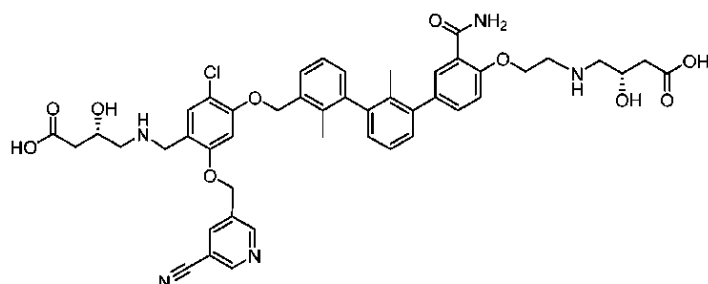
50

, 2H), 4.00 (d, $J = 12.1$ Hz, 1H), 3.92 - 3.81 (m, 2H), 3.79 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.52 (s, 3H).

【1349】

実施例312: (S)-4-(2-(3-カルバモイル-3''-(4-(S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2',2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-4-イル)オキシ)エチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化539】



10

【1350】

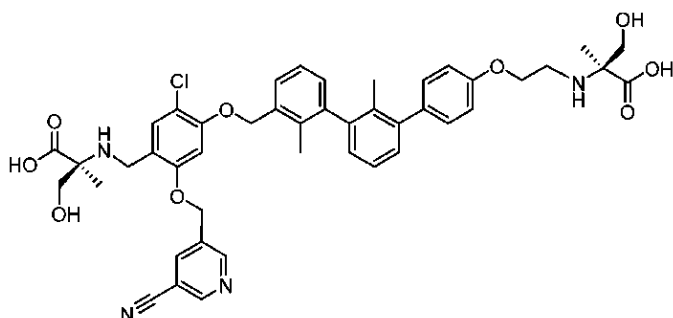
一般的な還元的アミノ化手順Gに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 866.134. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.94 (dd, $J = 10.8, 2.1$ Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 2.3$ Hz, 1H), 7.55 - 7.41 (m, 3H), 7.37 - 6.94 (m, 7H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.53 - 4.44 (m, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.54 (d, $J = 5.0$ Hz, 2H), 3.24 - 3.07 (m, 2H), 2.97 (dd, $J = 12.8, 9.8$ Hz, 1H), 2.65 (s, 2H), 2.58 (dd, $J = 6.3, 3.7$ Hz, 2H), 2.52 (dd, $J = 6.2, 1.3$ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

20

【1351】

実施例313: (S)-2-(4-(4''-(2-(S)-2-カルボキシ-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)エトキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸

【化540】



30

40

【1352】

一般的な還元的アミノ化手順Gに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 823.064. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.98 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.91 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.36 - 6.97 (m, 9H), 5.36 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.37 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.03 (dd, $J = 14.7, 1$

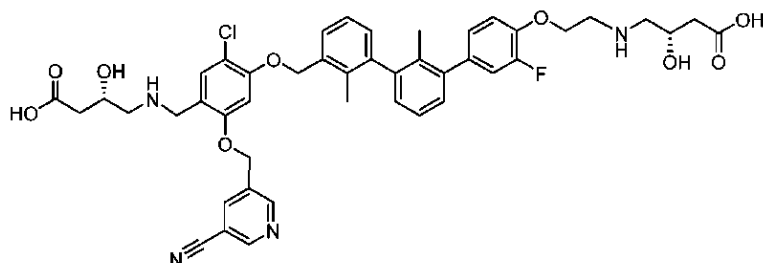
50

2.1 Hz, 2H), 3.82 (dd, $J = 16.0, 12.1$ Hz, 2H), 3.56 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.60 (s, 3H), 1.52 (s, 3H).

【1353】

実施例314: (S)-4-((4-((4'-(2-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)エトキシ)-3'-フルオロ-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化541】



10

【1354】

一般的な還元的アミノ化手順Gに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 841.176. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.94 (dd, $J = 11.9, 2.0$ Hz, 2H), 8.37 (t, $J = 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50 - 7.40 (m, 1H), 7.35 - 7.00 (m, 9H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.50 - 4.36 (m, 2H), 4.35 (dt, $J = 9.8, 3.3$ Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 3.60 - 3.52 (m, 2H), 3.38 (dd, $J = 12.7, 3.0$ Hz, 1H), 3.24 - 3.09 (m, 2H), 2.97 (dd, $J = 12.7, 9.8$ Hz, 1H), 2.65 (s, 1H), 2.58 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.51 (dd, $J = 6.3, 1.0$ Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

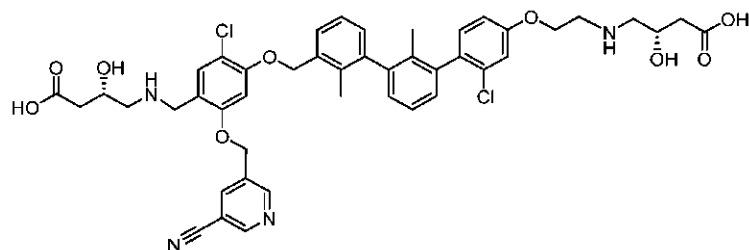
20

【1355】

実施例315: (S)-4-((4-((4'-(2-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)エトキシ)-2'-クロロ-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

30

【化542】



40

【1356】

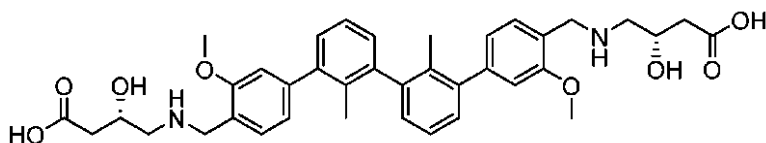
一般的な還元的アミノ化手順Gに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 857.047. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.94 (dd, $J = 11.0, 2.0$ Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 1.3$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.35 - 6.98 (m, 9H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.35 (q, $J = 6.1, 5.5$ Hz, 3H), 4.23 (s, 3H), 3.54 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 3.41 - 3.32 (m, 1H), 3.23 - 3.05 (m, 2H), 2.97 (dd, $J = 12.7,$

50

9.8 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (dd, J = 6.2, 1.1 Hz, 2H), 2.13 (d, J = 4.2 Hz, 3H), 1.74 (d, J = 2.5 Hz, 3H).

実施例 3 1 7 : (3 S, 3' S) - 4, 4' - (((3, 3' ' ' - ジメトキシ - 2', 2' ' - ジメチル - [1, 1' : 3', 1' ' : 3' ' ' , 1' ' ' - クアテルフェニル] - 4, 4' ' ' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシブタン酸)

【化 5 4 3】



10

【1 3 5 7】

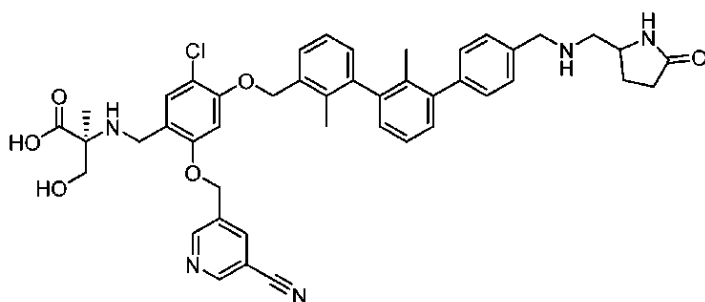
表題化合物を、一般的な還元的アミノ化手順 G に従って実施例 3 2 2 と同様に調製した。[M+1] = 657.32。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.44 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 7.22 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.15 (dd, J = 7.5, 1.5 Hz, 2H), 7.06 (d, J = 1.4 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 2H), 4.36 - 4.24 (m, 6H), 3.95 (s, 6H), 3.24 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 2H), 3.03 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 1.96 (s, 6H).

20

【1 3 5 8】

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

【化 5 4 4】



30

【1 3 5 9】

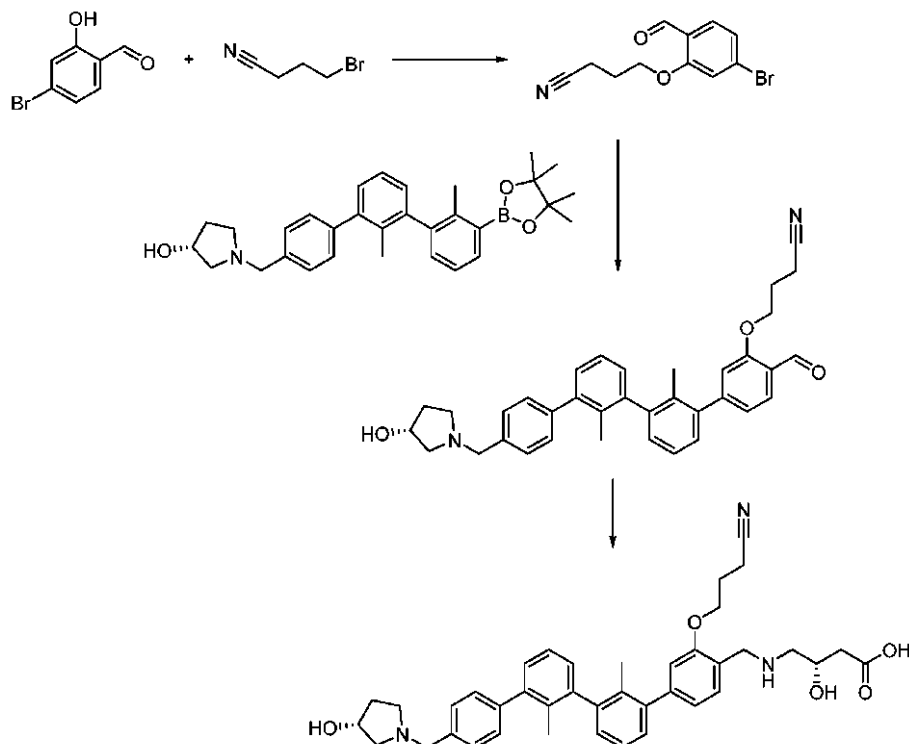
(2 S, 4 R) - 4-ヒドロキシピペリジン-2-カルボン酸の代わりに 5- (アミノメチル) ピロリジン-2-オン塩酸塩を用いて、一般的な還元的アミノ化手順 H に従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 788.98。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.45 - 8.35 (m, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, J = 8.2 Hz, 3H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.17 (m, 1H), 7.17 - 7.10 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.36 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.37 - 4.25 (m, 4H), 4.06 - 3.97 (m, 2H), 3.80 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.27 - 3.20 (m, 2H), 2.50 - 2.30 (m, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.00 - 1.81 (m, 4H), 1.52 (s, 3H).

40

実施例 3 2 4 : (S) - 4 - (((3 - (3-シアノプロポキシ) - 4' ' ' - ((R) - 3-ヒドロキシピロリジン-1-イル) メチル) - 2', 2' ' - ジメチル - [1, 1' : 3', 1' ' : 3' ' ' , 1' ' ' - クアテルフェニル] - 4-イル) メチル) アミノ) - 3-ヒドロキシブタン酸

50

【化 5 4 5】



10

20

【1 3 6 0】

4-ブロモ-2-ヒドロキシベンズアルデヒド (220 mg, 1.1 mmol)、4-ブロモブタンニトリル (148 mg, 1 mmol) および K_2CO_3 (276 mg, 2 mmol) を DMF (4 mL) に懸濁した。その混合物を密封し、70℃で12時間加熱した。その混合物をエーテル (50 mL) で希釈し、1 M NaOH 水溶液およびブラインで洗浄した。有機層を Mg_2SO_4 で乾燥させ、濃縮することにより、260 mg (97%) の4-(5-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)ブタンニトリルを得た。

【1 3 6 1】

2, 2'-(2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイル)ビス(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン) (20 mg, 0.04 mmol)、4-(5-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)ブタンニトリル (14 mg, 0.05 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (5 mg, 0.004 mmol) および K_2CO_3 (20 mg, 0.14 mmol) をバイアルに投入し、ジオキサン (1 mL) および水 (0.1 mL) に懸濁した。その混合物にアルゴン を 2 分間散布し、テフロン (登録商標) コーティングされたキャップで密封した。その混合物を90℃で4時間撹拌した。室温に冷却した後、その反応物を酢酸エチルおよびブラインで希釈した。有機層を分離し、無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮することにより、(R)-4-(4-(4-(4-(4-ホルミル-4', ', '-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-2', 2', '-ジメチル-[1, 1':3', 1', ':3', ', 1', ':クアテルフェニル]-3-イル)オキシ)ブタンニトリルを粗生成物として得た。

30

40

【1 3 6 2】

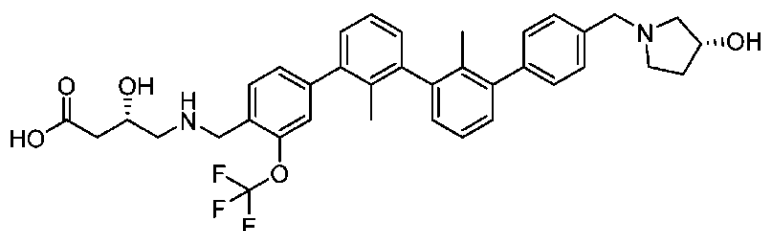
(R)-4-(4-(4-ホルミル-4', ', '-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-2', 2', '-ジメチル-[1, 1':3', 1', ':3', ', 1', ':クアテルフェニル]-3-イル)オキシ)ブタンニトリルを粗出発物質として用いて、一般的な還元的アミノ化手順 G に従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 648.38. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.64 - 7.55 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 7.32 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.27 - 7.19 (m, 2H), 7.15 (dt, J = 7.5, 1.8 Hz, 2H), 7.08 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.03

50

(dd, $J = 7.7, 1.5$ Hz, 1H), 4.67 - 4.28 (m, 6H), 4.25 (t, $J = 5.7$ Hz, 2H), 3.82 - 3.41 (m, 2H), 3.40 - 3.21 (m, 3H), 3.08 (dd, $J = 12.7, 9.8$ Hz, 1H), 2.71 (t, $J = 6.8$ Hz, 2H), 2.57 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.50 - 1.98 (m, 4H), 1.95 (d, $J = 5.7$ Hz, 6H).

実施例 325: (S)-3-ヒドロキシ-4-((4'-(4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-2,2'-ジメチル-3-(トリフルオロメトキシ)-[1,1':3',1'':3'',1'''-クアテルフェニル]-4-イル)メチル)アミノ)ブタン酸

【化 546】



10

【1363】

先の Suzuki クロスカップリング工程において 4-(5-ブロモ-2-ホルミルフェノキシ)ブタンニトリルの代わりに 4-ブロモ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンズアルデヒドを用いて、一般的な還元的アミノ化手順 G に従って、実施例 324 と同様に、表題化合物を調製した。[M+1] = 649.40. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 7.73 (d, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.53 - 7.45 (m, 3H), 7.45 - 7.39 (m, 1H), 7.39 - 7.29 (m, 2H), 7.29 - 7.10 (m, 4H), 4.70 - 4.17 (m, 6H), 3.83 - 3.42 (m, 2H), 3.33 (m, 3H), 3.11 (dd, $J = 12.7, 9.9$ Hz, 1H), 2.57 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.51 - 1.99 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 6H).

20

【1364】

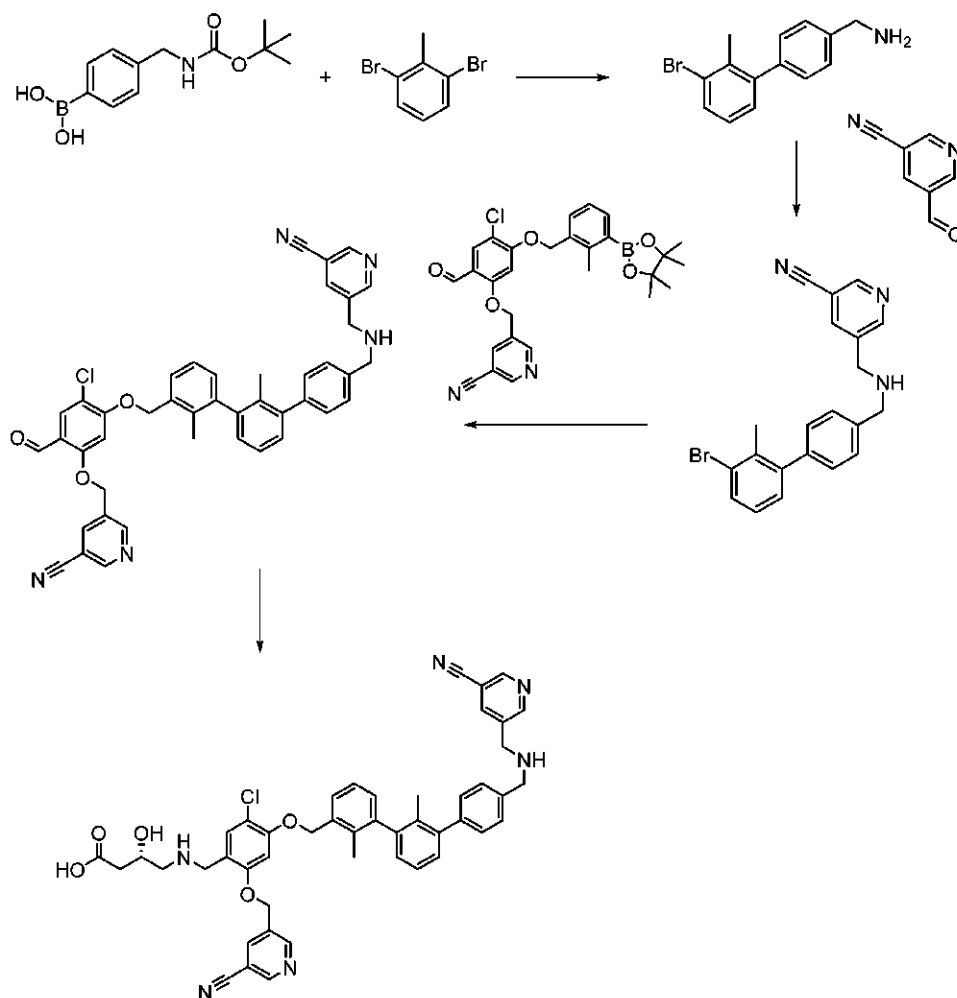
実施例 326: (S)-4-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((4'-(4-(5-シアノピリジン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1'':3'',1'''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

30

40

50

【化 5 4 7】



10

20

【1365】

(4-((tert-butoxycarbonyl)amino)methyl)phenylboronic acid (1 g, 4 mmol)、1,3-ジブロモ-2-メチルベンゼン (2 g, 8 mmol)、Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (0.32 g, 0.4 mmol) および炭酸カリウム (1.6 g, 12 mmol) を 10 mL のジオキサンおよび 1 mL の水に懸濁した。その混合物にアルゴンを 5 分間散布し、加熱ブロックにおいて 4 時間、90℃に加熱した。室温に冷却した後、その反応物を EtOAc およびブラインで希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc-Hex で溶出) によって精製することにより、tert-ブチル ((3'-ブロモ-2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)カルバメートを得た。

30

【1366】

tert-ブチル ((3'-ブロモ-2'-メチル-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)カルバメート (135 mg, 0.36 mmol) を 5 mL の DCM に溶解した。1 mL の TFA を滴下により添加し、2 時間攪拌した。その反応物を DCM で希釈し、飽和 NaHCO₃ で慎重にクエンチした。有機層を分離し、水層を DCM で抽出した。合わせた有機相を Na₂SO₄ で乾燥させ、濾過し、濃縮することにより、粗アミンを得た。このアミンに、5-ホルミルニコチンニトリル (53 mg, 0.4 mmol) および DCM (5 mL) を加えた。得られた溶液を室温において 1 時間攪拌した。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (230.22 mg, 1.09 mmol) を一度に加え、さらに 3 時間攪拌した。その反応物を DCM で希釈し、NaHCO₃ およびブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー (DCM 中 20% の MeOH) によって精製することにより、5-((tert-butoxycarbonyl)amino)-1-methyl-2-(3-(4-(tert-butoxycarbonylamino)phenyl)-2-methylphenyl)pyridine-3-carbaldehyde を得た。

40

50

ーメチルー [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) メチル) アミノ) メチル) ニコチノニ
トリルを得た。

【1367】

5 - ((((3' - ブロモ - 2' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) メ
チル) アミノ) メチル) ニコチノニトリル (40 mg, 0.1 mmol)、中間体13 (40 mg, 0.08 mmol)、Pd (PPh₃)₄ (9 mg, 0.008 mmol) お
よび K₂CO₃ (32 mg, 0.23 mmol) をバイアルに投入し、ジオキサン (2 mL) および水 (0.2 mL) に懸濁した。その混合物にアルゴンを2分間散布し、テフロ
ン (登録商標) コーティングされたキャップで密封した。その混合物を90℃で4時間攪
拌した。室温に冷却した後、その反応物を酢酸エチルおよびブラインで希釈した。有機層
を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮することにより、5 - ((4 -
クロロ - 5 - ((4' - (((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メチル) アミノ) メ
チル) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' : 3', 1' - テルフェニル] - 3 - イル)
メトキシ) - 2 - ホルミルフェノキシ) メチル) ニコチノニトリルを得た。

【1368】

5 - ((4 - クロロ - 5 - ((4' - (((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メチ
ル) アミノ) メチル) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' : 3', 1' - テルフェニル
] - 3 - イル) メトキシ) - 2 - ホルミルフェノキシ) メチル) ニコチノニトリルを粗出
発物質として用いる一般的な還元的アミノ化手順Gに従って、表題化合物を合成した。[
M + 1] = 807.73。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.00 (d, J =
1.9 Hz, 1H), 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (t, J = 2.4 Hz, 2H
) , 8.34 (d, J = 20.0 Hz, 2H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.52 -
7.38 (m, 4H), 7.37 - 7.09 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.3
1 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.30 - 4.17 (m, 3H), 3.20
(dd, J = 12.8, 3.0 Hz, 1H), 3.01 - 2.92 (m, 1H), 2.57 - 2.46 (m,
2H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。

【1369】

実施例327: (S) - 4 - ((2 - ((3' - ((S) - 1 - ((3 - ブロモ - 5 -
(((S) - 3 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) メチル) - 6 - (3
- シアノプロボキシ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデ
ン - 4 - イル) - 2' - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 4 - イル) オキシ) エチル
) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸

10

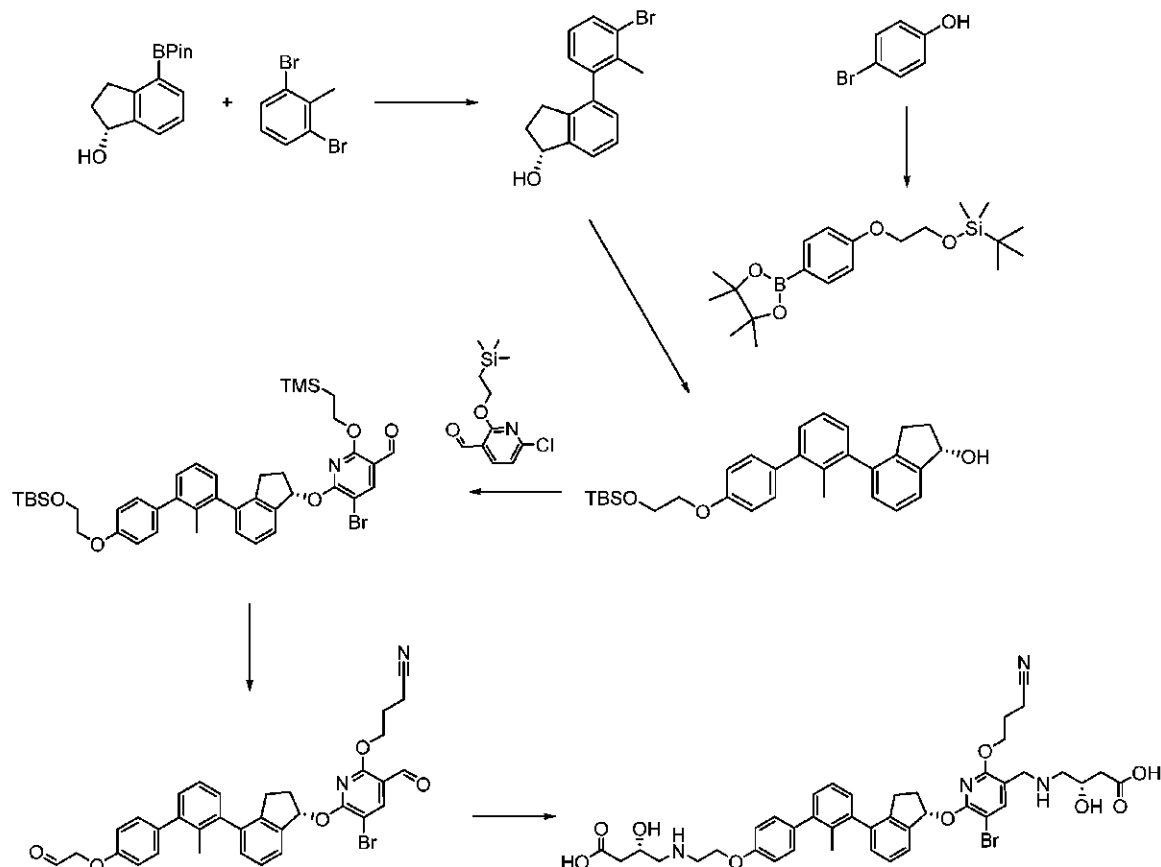
20

30

40

50

【化 5 4 8】



【1370】

(R)-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (2 g, 7.7 mmol)、1,3-ジブromo-2-メチルベンゼン (3.8 g, 15.4 mmol)、Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (0.44 g, 0.77 mmol) および炭酸カリウム (2.1 g, 15.4 mmol) を 20 mL のジオキサンおよび 2 mL の水に懸濁した。その混合物にアルゴンを 10 分間散布し、加熱ブロックにおいて 4 時間、90℃に加熱した。室温に冷却した後、その反応物を EtOAc およびブラインで希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc-Hex で溶出) によって精製することにより、(R)-4-(3-ブromo-2-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールを得た。

【1371】

4-ブromoフェノール (2 g, 11.6 mmol)、K₂CO₃ (3.2 g, 23.1 mmol) および 2-ブromoエタン-1-オール (4.3 g, 34.7 mmol) を DMF (15 mL) に懸濁した。その反応物を 110℃で 16 時間加熱した。その反応物を冷却し、エーテル (200 mL) で希釈した。エーテル層を水、1 M NaOH 水溶液、ブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することにより、粗アルコールを得た。この粗アルコールに、TBSCl (5.2 g, 34 mmol) を加え、DMF (15 mL) に懸濁した。イミダゾール (2.4 g, 34.7 mmol) を小分けにして加え、その混合物を室温で 6 時間攪拌した。その反応物をエーテル (200 mL) で希釈し、水 (2×)、ブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc-Hex で溶出) によって精製することにより、(2-(4-ブromoフェノキシ)エトキシ)(tert-ブチル)ジメチルシランを得た。

【1372】

(2-(4-ブロモフェノキシ)エトキシ) (tert-ブチル)ジメチルシラン (2.15 g, 6.5 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (2.0 g, 7.8 mmol)、KOAc (1.5 g, 15 mmol) および [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (0.41 g, 0.50 mmol) を 10 mL のジオキサンに懸濁し、その混合物にアルゴンを 5 分間バブリングした。その反応物を 3 時間、90℃ に加熱し、その後、その反応物を室温に冷却し、100 mL の EtOAc で希釈した。その反応混合物をセライトパッドで濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、tert-ブチルジメチル(2-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)エトキシ)シランを得た。

【1373】

(R)-4-(3-ブromo-2-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (1.5 g, 4.9 mmol)、tert-ブチルジメチル(2-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)エトキシ)シラン (2.06 g, 5.4 mmol)、Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (0.20 g, 0.25 mmol) および炭酸カリウム (2.1 g, 15 mmol) を 15 mL のジオキサンおよび 1.5 mL の水に懸濁した。その混合物にアルゴンを 10 分間散布し、加熱ブロックにおいて 4 時間、90℃ に加熱した。室温に冷却した後、その反応物を EtOAc およびブラインで希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄ で乾燥させ、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィー (EtOAc-Hex で溶出) によって精製することにより、(S)-4-(4'-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)-2-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールを得た。

【1374】

トルエン (20 mL) 中の、(S)-4-(4'-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)-2-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (1.75 g, 3.7 mmol)、6-クロロ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド (1.9 g, 7.37 mmol)、炭酸セシウム (2.4 g, 7.37 mmol)、酢酸パラジウム (II) (83 mg, 0.37 mmol)、2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピルビフェニル (tert-ブチルXphos) (235 mg, 0.55 mmol) を 85℃ に加熱した。3 時間後、得られた混合物を室温に冷却し、セライトで濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中の酢酸エチル) によって精製することにより、(S)-6-(4-(4'-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)-2-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒドを得た。

【1375】

(S)-6-(4-(4'-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)-2-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド (487 mg, 0.7 mmol) および酢酸ナトリウム (126 mg, 2.1 mmol) を 12 mL の酢酸に懸濁し、得られた懸濁液を 5 分間超音波処理した。臭素 (0.043 mL, 0.84 mmol) を酢酸 (1 mL) で希釈し、得られた溶液を、上記アルデヒドに滴下により添加した。40 分後、その反応物を塩化メチレン (50 mL) および 2 M NaOH 水溶液 (100 mL) で希釈した。10 分間攪拌した後、有機層を分離し、水性物質を塩化メチレン (75 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、(S)-5-ブromo-6-(4-(4'-(2-(tert-ブチルジメチルシリル)オキシ)エトキシ)-2-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-イ

10

20

30

40

50

ンデン-1-イル) オキシ) - 2 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアルデヒドを得た。

【1376】

(S) - 5 - ブロモ - 6 - ((4 - (4' - (2 - (tert - ブチルジメチルシリル) オキシ) エトキシ) - 2 - メチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) オキシ) - 2 - (2 - (トリメチルシリル) エトキシ) ニコチンアルデヒド (70 mg, 0.09 mmol) およびフッ化セシウム (109 mg, 0.72 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (1 mL) に懸濁した。その懸濁液を 1.5 時間、60 °C に加熱した。完全な脱シリル化が LCMS によって観察された後、4 - ブロモブチロニトリル (80.21 mg, 0.54 mmol) を加え、得られた溶液を 75 °C でさらに 3 時間攪拌した。その反応物を冷却し、酢酸エチル (25 mL) で希釈した。有機層を水、ブラインで洗浄し、無水 MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することにより、粗アルコールを得た。その粗アルコールを DCM (1 mL) に溶解し、デス・マーチン・ペルヨージナン (115 mg, 0.27 mmol) を加えた。室温で 12 時間攪拌した後、その反応物を 15 mL の 1 N 水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ込み、塩化メチレンで抽出した (3 ×)。合わせた有機物を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮することにより、(S) - 4 - ((5 - ブロモ - 3 - ホルミル - 6 - ((4 - (2 - メチル - 4' - (2 - オキシエトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ブタンニトリルを粗生成物として得た。

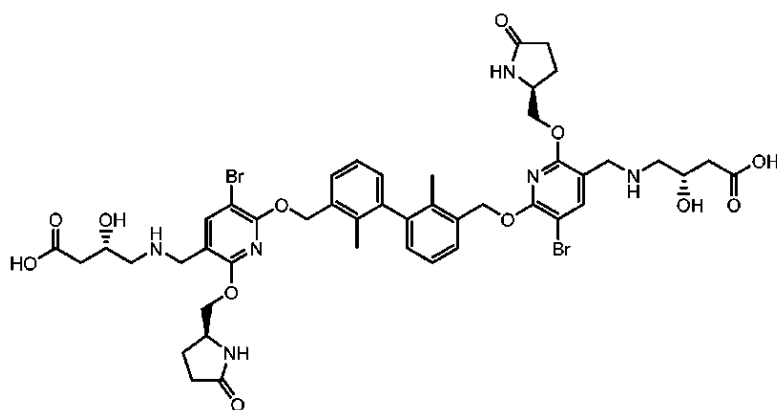
【1377】

(S) - 4 - ((5 - ブロモ - 3 - ホルミル - 6 - ((4 - (2 - メチル - 4' - (2 - オキシエトキシ) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル) オキシ) ピリジン - 2 - イル) オキシ) ブタンニトリルを粗出発物質として用いる一般的な還元的アミノ化手順 G に従って、表題化合物を合成した。[M + 1] = 831.295. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.99 (s, 1H), 7.42 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.36 - 7.23 (m, 4H), 7.21 - 7.16 (m, 2H), 7.15 - 7.05 (m, 3H), 6.60 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 4.42 - 4.26 (m, 4H), 4.26 - 4.21 (m, 2H), 3.54 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.35 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 3.29 - 3.25 (m, 1H), 3.18 - 3.01 (m, 2H), 3.00 - 2.62 (m, 5H), 2.61 - 2.48 (m, 4H), 2.33 - 2.05 (m, 3H), 2.02 - 1.92 (m, 3H).

【1378】

実施例 328: (3S, 3'S) - 4, 4' - (((((2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (メチレン)) ビス (オキシ)) ビス (5 - ブロモ - 2 - (((S) - 5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メトキシ) ピリジン - 6, 3 - ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3 - ヒドロキシブタン酸)

【化549】



【1379】

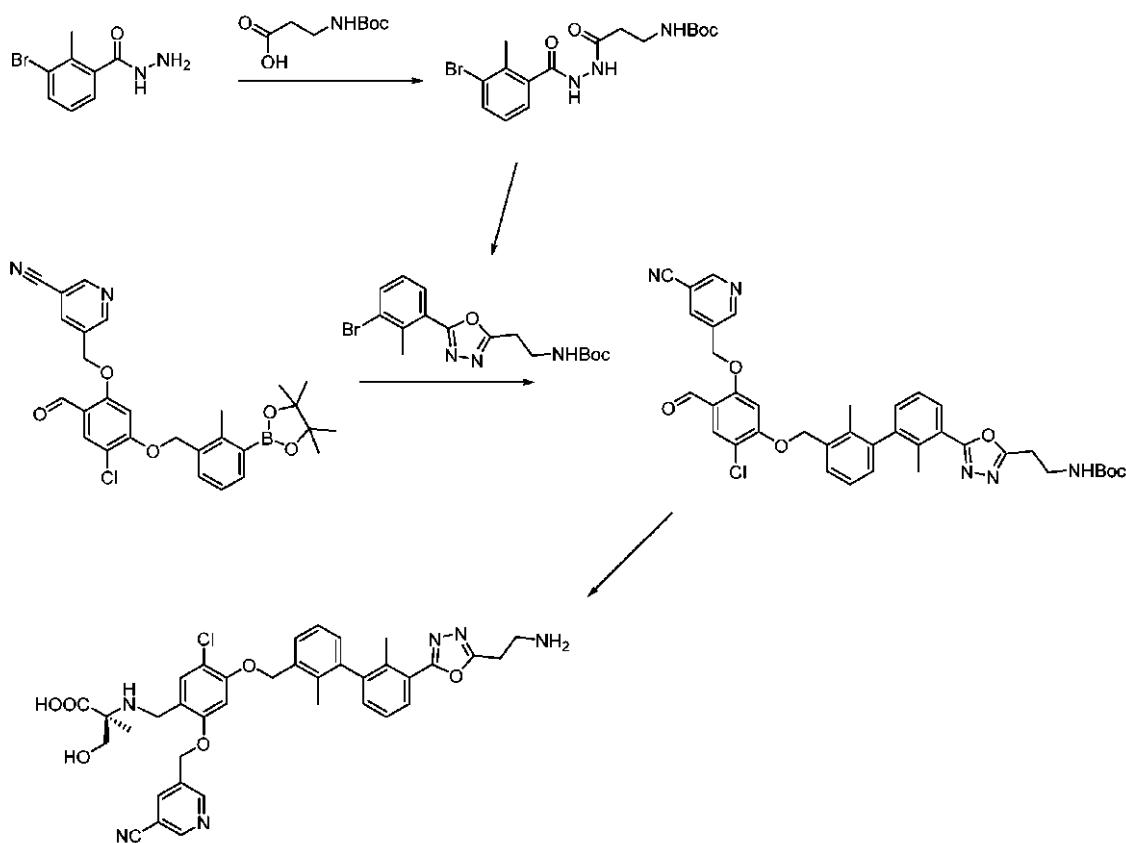
5-(ヒドロキシメチル)イソフタロニトリルの代わりに(S)-5-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-2-オンを使用し、かつ還元的アミノ化手順Gに従って、実施例121と同様に表題化合物を合成した。MS (m/z) 522.23 ($M+2H$)²⁺. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-*d*₄) δ 7.96 (s, 2H), 7.50 - 7.41 (m, 2H), 7.24 (t, *J* = 7.6 Hz, 2H), 7.12 - 7.02 (m, 2H), 5.66 - 5.48 (m, 4H), 4.71 - 4.58 (m, 2H), 4.58 - 4.44 (m, 2H), 4.38 - 4.26 (m, 2H), 4.22 - 4.07 (m, 4H), 3.53 - 3.34 (m, 4H), 3.26 - 3.13 (m, 2H), 3.07 - 2.86 (m, 4H), 2.64 - 2.46 (m, 4H), 2.45 - 2.27 (m, 2H), 2.15 - 1.93 (m, 8H).

10

【1380】

実施例329: (S)-2-(4-(3'-(5-(2-アミノエチル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸

【化550】



20

30

【1381】

N,N-ジイソプロピルエチルアミン (380 μ L, 2.18 mmol) を、ジメチルホルムアミド (3 mL) 中の、1-[ビス(ジメチルアミノ)メチレン]-1H-1,2,3-トリアゾロ[4,5-b]ピリジニウム3-オキシドヘキサフルオロホスフェート (830 mg, 2.18 mmol)、3-(tert-ブトキシカルボニル)アミノ)プロパン酸 (413 mg, 2.18 mmol) および 3-ブromo-2-メチルベンゾヒドラジド (500 mg, 2.18 mmol) の溶液に加えた。18時間後、その反応が完了した。その反応物を酢酸エチル (20 mL) で希釈し、水 (3 $\times$ 10 mL) およびブライン (10 mL) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサン) に供した。生成物を含む画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去することにより、tert-ブチル

40

50

(3-(2-(3-ブロモ-2-メチルベンゾイル)ヒドラジニル)-3-オキソプロピル)カルバメートを得た。

【1382】

塩化4-トルエンスルホニル(539mg, 2.83mmol)を、ジクロロメタン(10mL)中の、tert-ブチル(3-(2-(3-ブロモ-2-メチルベンゾイル)ヒドラジニル)-3-オキソプロピル)カルバメート(755mg, 1.89mmol)およびトリエチルアミン(789μL, 5.66mmol)の混合物に加えた。45分後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を酢酸エチル(70mL)に溶かし、飽和塩化アンモニウム(20mL)、飽和炭酸水素ナトリウム(2×20mL)およびブライン(20mL)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0~100%酢酸エチル/ヘキサン)に供した。生成物を含む画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去することにより、tert-ブチル(2-(5-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル)カルバメートを得た。

【1383】

水(1mL)およびジメチルホルムアミド(10mL)中の、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(200mg, 0.386mmol)、tert-ブチル(2-(5-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル)カルバメート(221mg, 0.578mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(44.5mg, 0.0386mmol)、炭酸カリウム(107mg, 0.771mmol)をアルゴンで2分間脱気した。上記のものを合わせ、90℃で1時間加熱した。その反応物を酢酸エチル(20mL)で希釈し、水(3×10mL)およびブライン(10mL)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0~100%EtOAc/ヘキサン)に供した。生成物を含む画分および溶媒を減圧下で除去することにより、tert-ブチル(2-(5-(3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-ホルミルフェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル)カルバメートを得た。

【1384】

エタノール(3mL)中の、(S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸(86mg, 0.76mmol)、水酸化カリウム(40.4mg, 0.76mmol)の混合物を、ほとんどの材料が溶解するまで、超音波処理した。tert-ブチル(2-(5-(3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-ホルミルフェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1,3,4-オキサジアゾール-2-イル)エチル)カルバメート(100mg, 0.144mmol)の溶液。5分後、酢酸(1滴)およびトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(153mg, 0.76mmol)。45分後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、ジメチルホルムアミド(0.7mL)、水(0.5mL)、メタノール(0.5mL)および0.1mLのトリフルオロ酢酸に溶かし、濾過した。その溶液を分取HPLC(溶離剤:アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸/水)に供した。生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥に供した。残渣をジクロロメタン(5mL)およびトリフルオロ酢酸(0.5mL)に溶かした。40分後、その反応物をアセトニトリル(5mL)で希釈し、約1mLが残るまで共蒸発させた。その材料を、さらに2回、アセトニトリルと共蒸発させた。残渣をメタノール(0.5mL)および水(0.5mL)に溶かした。その溶液を分取HPLC(溶離剤:アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸/水)に供した。生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥に供することにより、(S)-2-((4-((3'-((5-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エチル

) - 1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル) - 2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) メトキシ) - 5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸を得た。[M+1] = 697.14。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 7.9, 1.4 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.00 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.52 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.38 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.11 (s, 3H), 1.52 (s, 3H).

10

実施例 330: (S)-4-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ)-4-((2, 2'-ジメチル-3'-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル) メトキシ) ベンジル) アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

20

30

40

50

4. 6 mmol) を滴下により添加した。10分後、その反応物を0℃に加温した。さらに20分後、その反応が完了した。その反応を飽和塩化アンモニウム(75 mL)でクエンチした。水相をDCMで抽出した(3×50 mL)。合わせた有機相をブライン(50 mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0~10%酢酸エチル/ヘキサン)に供した。生成物を含む画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去することにより、((3-ブロモ-2-メチルフェニル)エチニル)トリイソプロピルシランを得た。

【1387】

水(5 mL)およびジメチルホルムアミド(30 mL)中の、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(3.0 g, 5.78 mmol)、((3-ブロモ-2-メチルフェニル)エチニル)トリイソプロピルシラン(2.64 g, 7.52 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(668 mg, 0.578 mmol)、炭酸カリウム(1.60 g, 11.6 mmol)をアルゴンで2分間脱気した。上記のものを合わせ、90℃で1時間加熱した。その反応物を酢酸エチル(100 mL)で希釈し、水(3×50 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0~100% EtOAc/ヘキサン)に供した。生成物を含む画分および溶媒を減圧下で除去することにより、5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-3'-((トリイソプロピルシリル)エチニル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

【1388】

テトラヒドロフラン中のフッ化テトラブチルアンモニウムの溶液(1 M, 4.7 mL, 4.69 mmol)を、0℃のテトラヒドロフラン(20 mL)中の5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-3'-((トリイソプロピルシリル)エチニル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(2.83 g, 4.27 mmol)の溶液に加えた。10分後、その反応物を酢酸エチル(150 mL)で希釈し、水(2×50 mL)、塩化リチウム(1 M, 2×50 mL)およびブライン(50 mL)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(0~100%酢酸エチル/ヘキサン)に供した。生成物を含む画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去することにより、5-((4-クロロ-5-((3'-エチニル-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

【1389】

(S)-4-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((3'-エチニル-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を、一般的な還元的アミノ化手順Gに従って合成した。

【1390】

tert-ブチル4-アジドピペリジン-1-カルボキシレート(14 mg, 0.0621 mmol)を、テトラヒドロフラン(3 mL)中の、(S)-4-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((3'-エチニル-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸(30 mg, 0.0414 mmol)、銅粉末(26.3 mg, 0.00415 mmol)、飽和硫酸銅(II)(1.26 M, 32 μL, 0.00416 mmol)の混合物に加えた。24時間後、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、ジメチルホルムアミド(0.7 mL)、水(0.5 mL)、メタノール(0.5 mL)および0.1 mLのトリフルオロ酢酸に溶かし、濾過した。その溶液を分取HPLC(溶離剤:ア

10

20

30

40

50

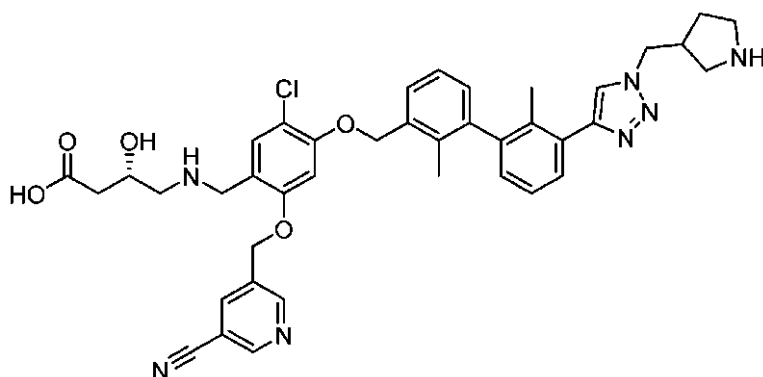
セトニトリル中 0.1% のトリフルオロ酢酸／水) に供した。生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥に供した。

【1391】

残渣をジクロロメタン (5 mL) およびトリフルオロ酢酸 (0.5 mL) に溶かした。40 分後、その反応物をアセトニトリル (5 mL) で希釈し、約 1 mL が残るまで共蒸発させた。その材料を、さらに 2 回、アセトニトリルと共蒸発させた。残渣をメタノール (0.5 mL) および水 (0.5 mL) に溶かした。その溶液を分取 HPLC HPLC (溶離剤: アセトニトリル中 0.1% のトリフルオロ酢酸／水) に供した。生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥に供することにより、(S)-4-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((2,2'-ジメチル-3'-(1-(ピペリジン-4-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸ビストリフルオロアセテートを得た。[M+1] = 736.11。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.60 - 7.54 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.50 - 7.46 (m, 1H), 7.39 - 7.32 (m, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.00 - 4.89 (m, 1H), 4.30 - 4.18 (m, 3H), 3.64 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 3.28 - 3.16 (m, 1H), 2.98 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 1H), 2.57 - 2.48 (m, 3H), 2.48 - 2.35 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

実施例 331: 5-[[5-[[3-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-2-メチルフェニル]メトキシ]-4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ]メチル]ピリジン-3-カルボニトリル

【化 552】



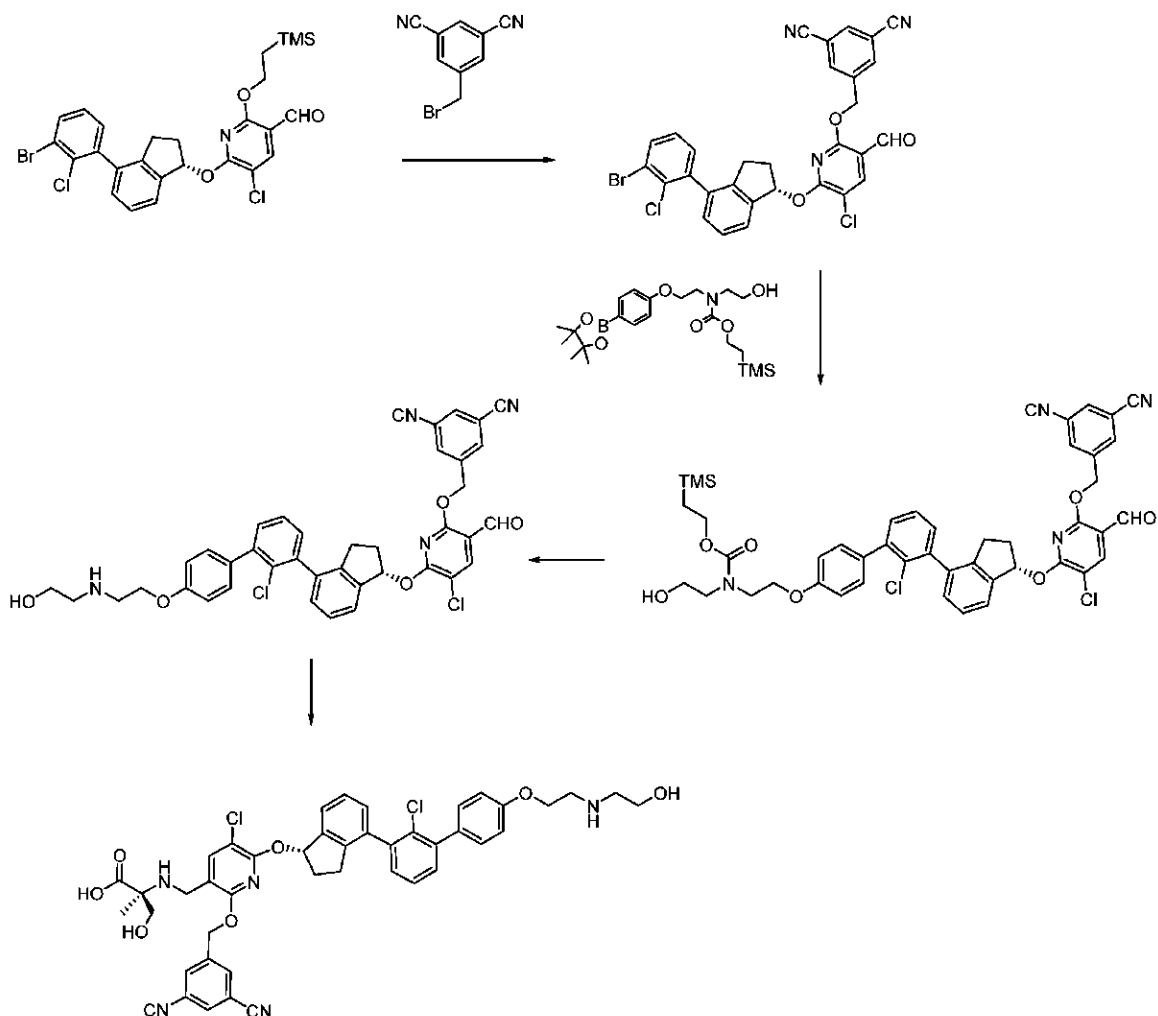
【1392】

tert-ブチル 4-アジドピペリジン-1-カルボキシレート を 3-(アジドメチル)ピロリジンで置き換えて、実施例 330 と同様に、表題化合物を合成した。[M+1] = 736.1。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 9.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.47 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.45 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.74 - 7.67 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.50 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.18 - 7.07 (m, 2H), 5.54 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.85 - 4.66 (m, 2H), 4.21 - 4.08 (m, 4H), 4.03 (s, 1H), 3.26 (s, 1H), 3.19 (m, 1H), 2.99 (s, 1H), 2.85 (d, J = 15.5 Hz, 1H), 2.44 - 2.36 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 2.08 (s, 3H), 2.06 (s, 3H), 2.02 - 1.84 (m, 1H), 1.74 (dt, J = 12.9, 8.6 Hz, 1H).

【1393】

実施例 332: (S)-2-((5-クロロ-6-((S)-4-(2-クロロ-4'-((2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)エトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-((3,5-ジシアノベンジル)オキシ)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸

【化 553】



【1394】

ガラスバイアルにおいて、(S)-6-((4-(3-ブロモ-2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-5-クロロ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド(172.00mg, 0.30mmol)を5.00mLのDMFに溶解した。この溶液に、CsF(180.00mg, 1.0mmol)を室温において加え、混合物を60℃で撹拌した。2時間後、LCMSは、所望の生成物が形成したことを示した。同じ反応フラスコにおいて、5-(ブロモメチル)イソフタロニトリル(140.00mg, 0.63mmol)およびK₂CO₃(160.00mg, 1.0mmol)を室温において加えた。次いで、混合物をアルゴン下、60℃で1時間撹拌した。粗製物をDCMで希釈し、水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製物をシリカゲルカラムに乾式充填し、0~20%DCM/EtOAcで溶出することにより、(S)-5-((6-((4-(3-ブロモ-2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-5-クロロ-3-ホルミルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)イソフタロニトリルを得た。

【1395】

丸底フラスコにおいて、2-(トリメチルシリル)エチル(2-ヒドロキシエチル)(2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)エチル)カルバメート(146.00mg, 0.32mmol)、(S)-5-((6-(4-(3-ブromo-2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-5-クロロ-3-ホルミルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)イソフタロニトリル(200.00mg, 0.32mmol)、PdCl₂(dppf)(24.00mg, 0.032mmol)およびK₂CO₃(89.00mg, 0.65mmol)を10.00mlのジオキサンおよび1.00mlの水に溶解した。フラスコの空気を抜き、アルゴンで満たした。混合物を85℃で一晩攪拌した。粗製物をEtOAcで希釈し、セライトで濾過した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製物をシリカゲルカラムに乾式充填し、0~30%EtOAc/Hexで溶出することにより、2-(トリメチルシリル)エチル(S)-(2-(2'-クロロ-3'-(1-(3-クロロ-6-(3,5-ジシアノベンジル)オキシ)-5-ホルミルピリジン-2-イル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)エチル(2-ヒドロキシエチル)カルバメートを得た。
【1396】

丸底フラスコにおいて、2-(トリメチルシリル)エチル(S)-(2-(2'-クロロ-3'-(1-(3-クロロ-6-(3,5-ジシアノベンジル)オキシ)-5-ホルミルピリジン-2-イル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)エチル(2-ヒドロキシエチル)カルバメート(268.00mg, 0.31mmol)を5.00mlのDMFに溶解し、CsF(188.00mg, 1.0mmol)を室温において加えた。混合物を60℃で3時間攪拌した。LCMSは、所望の生成物が形成したことを示した。粗製物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、揮発性物質を減圧下で除去した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製物をシリカゲルカラムに乾式充填し、30~100%EtOAc/Hexで溶出することにより、(S)-5-((5-クロロ-6-(4-(2-クロロ-4'-(2-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-3-ホルミルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)イソフタロニトリルを得た。

【1397】

(S)-2-((5-クロロ-6-((S)-4-(2-クロロ-4'-(2-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-(3,5-ジシアノベンジル)オキシ)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸を、一般的な還元的アミノ化手順Dに従って合成した。[M+1]=822.25. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.22 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 8.05 (d, J = 18.6 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.48 - 7.33 (m, 4H), 7.20 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 6.48 (s, 2H), 5.60 (d, J = 10.3 Hz, 3H), 4.36 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.02 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.88 - 3.77 (m, 3H), 3.53 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.28 - 3.20 (m, 2H), 3.11 (s, 2H), 1.54 (s, 3H).

実施例333: (R)-5-((3''-(2-クロロ-5-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)メチル)-2',2''-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-4-イル)メチル)アミノ)ペンタン酸

10

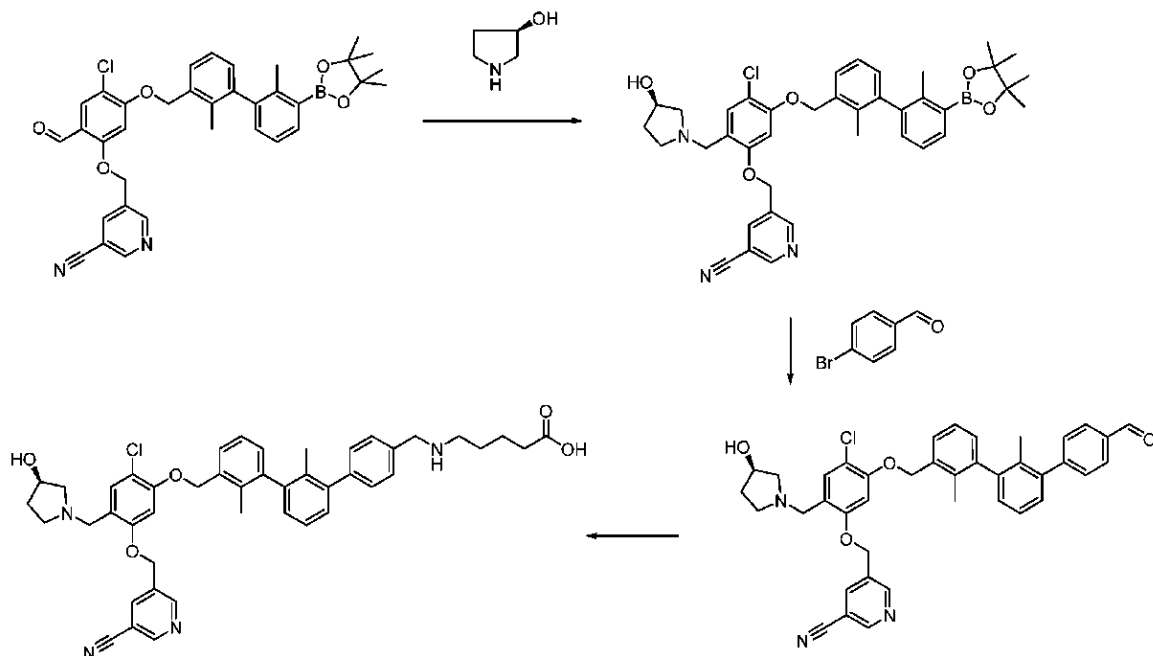
20

30

40

50

【化 5 5 4】



10

20

【1 3 9 8】

(R)-5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-3'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを、一般的な還元的アミノ化手順Dに従って合成した。

【1 3 9 9】

丸底フラスコにおいて、(R)-5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-3'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (560.00mg, 0.87mmol)、4-ブロモベンズアルデヒド (166.00mg, 0.87mmol)、PdCl₂dppf (80.00mg, 0.13mmol) および Cs₂CO₃ (565.00mg, 2.0mmol) を 15.00ml のジオキサンおよび 1.50ml の水に溶解した。フラスコの空気を抜き、アルゴンで満たした。混合物を 85℃ で一晩攪拌した。粗製物を EtOAc で希釈し、セライトで濾過した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製物をシリカゲルカラムに乾式充填し、0~100% EtOAc/Hex で溶出することにより、(R)-5-((4-クロロ-5-((4'-ホルミル-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

30

40

【1 4 0 0】

(R)-5-(((3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)メチル)-2',2''-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-4-イル)メチル)アミノ)ペンタン酸を、一般的な還元的アミノ化手順Dに従って合成した。

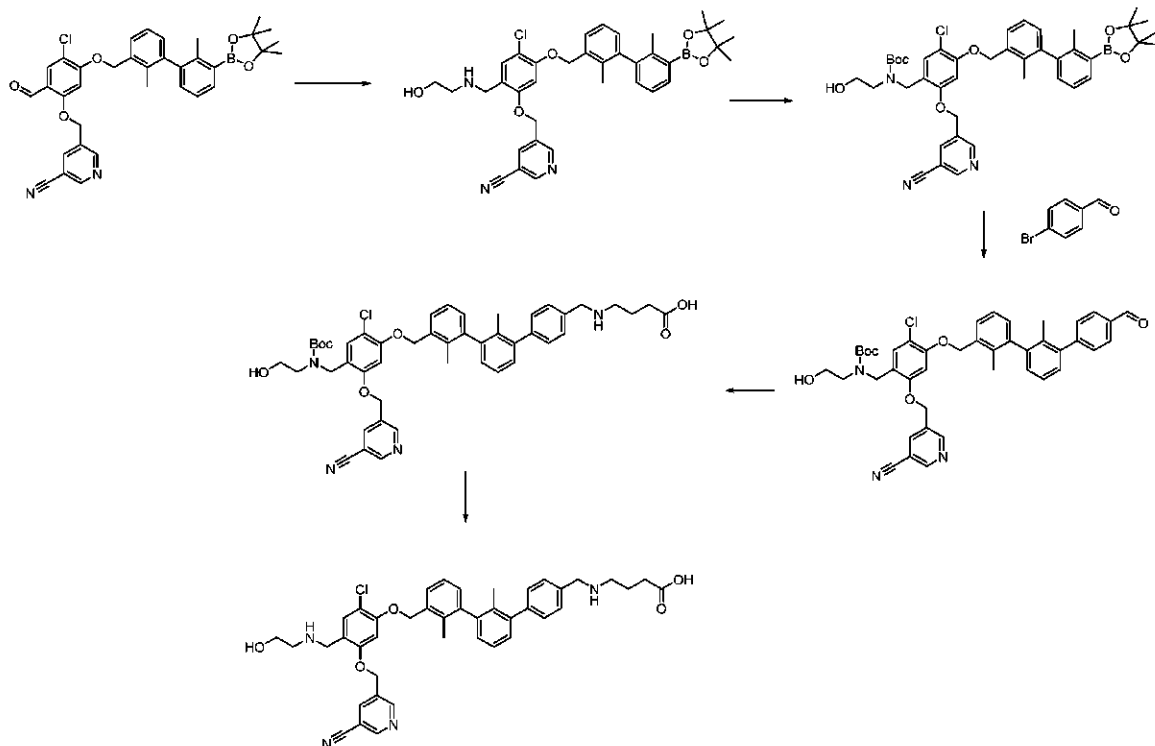
[M+1] = 759.33. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.08 - 8.79 (m, 2H), 8.37 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.52 (m, 3H), 7.51 - 7.42 (m, 3H), 7.29 (dt, J = 15.8, 7.6 Hz, 2H), 7.20 (dd, J = 7.15 Hz, 1H), 7.19 - 7.07 (m, 4H), 5.39 (s, 2H), 5.32 (s, 2H),

50

4.50 (d, $J = 22.4$ Hz, 2H), 4.35 (s, 1H), 4.25 (s, 2H), 3.55 (td, $J = 34.3, 30.5, 9.9$ Hz, 2H), 3.29 (s, 2H), 3.15 - 3.04 (m, 2H), 2.38 (t, $J = 6.9$ Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (d, $J = 35.0$ Hz, 2H), 1.88 (s, 3H), 1.83 - 1.62 (m, 4H).

実施例 334: 4-((3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)-2',2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-4-イル)メチル)アミノ)ブタン酸

【化 555】



【1401】

5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-3'-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを、一般的な還元的アミノ化手順 E に従って合成した。

【1402】

丸底フラスコにおいて、Boc 無水物 (1.0 g, 2.0 mmol) および 5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-3'-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (337.05 mg, 2.0 mmol) を 10.00 mL の DCM に溶解した。この溶液に、1 ペレットの 4-DMAP を室温において加えた。混合物を室温で 30 分間攪拌した。LCMS は、所望の生成物への部分的な変換を示した。さらなる 337.00 mg の Boc 無水物を室温において加え、その混合物をさらに 30 分間攪拌した。その反応混合物にメタノールを加え、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製物をシリカゲルカラムに乾式充填し、50~100% EtOAc/Hex で溶出することにより、tert-ブチル (5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((2,2'-ジメチル-3'-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)(2-ヒドロキシエチル)カルバメートを得た。

【1403】

丸底フラスコにおいて、tert-ブチル（5-クロロ-2-（（5-シアノピリジン-3-イル）メトキシ）-4-（（2,2'-ジメチル-3'-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-〔1,1'-ビフェニル〕-3-イル）メトキシ）ベンジル）（2-ヒドロキシエチル）カルバメート（230.00mg, 0.31mmol）、4-ブロモベンズアルデヒド（56.50mg, 0.31mmol）、PdCl₂dppf（9.00mg, 0.013mmol）およびCs₂CO₃（198.00mg, 0.6mmol）を10.00mLのジオキサンおよび1.00mLの水に溶解した。フラスコの空気を抜き、アルゴンで満たした。混合物を100℃で一晩攪拌した。粗製物をEtOAcで希釈し、セライトで濾過した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製物をシリカゲルカラムに乾式充填し、0~100%EtOAc/Hexで溶出することにより、tert-ブチル（5-クロロ-2-（（5-シアノピリジン-3-イル）メトキシ）-4-（（4'-ホルミル-2,2'-ジメチル-〔1,1':3',1''-テルフェニル〕-3-イル）メトキシ）ベンジル）（2-ヒドロキシエチル）カルバメートを得た。

10

【1404】

4-（（（3'-（（4-（（tert-ブトキシカルボニル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）-2-クロロ-5-（（5-シアノピリジン-3-イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）-2',2''-ジメチル-〔1,1':3',1''-テルフェニル〕-4-イル）メチル）アミノ）ブタン酸を、一般的な還元的アミノ化手順Dに従って合成した。

20

【1405】

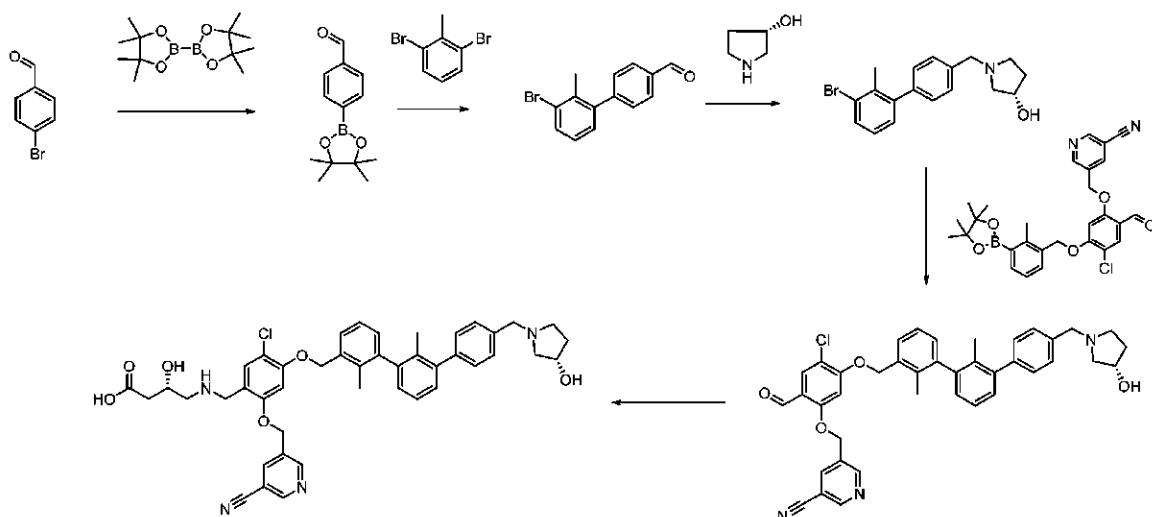
丸底フラスコにおいて、4-（（（3'-（（4-（（tert-ブトキシカルボニル）（2-ヒドロキシエチル）アミノ）メチル）-2-クロロ-5-（（5-シアノピリジン-3-イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）-2',2''-ジメチル-〔1,1':3',1''-テルフェニル〕-4-イル）メチル）アミノ）ブタン酸を5.00mLのDCMに溶解し、その溶液に0.8mLのTFAを室温において加えた。混合物を周囲温度で30分間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製物をアセトニトリル/水混合物に溶解し、Gilsonに充填し、逆相クロマトグラフィー（アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸/水）によって精製することにより、最終化合物を凍結乾燥においてビス-TFA塩として得た。[M+1]=719.30。¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄）δ 8.94 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 8.38 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.66 - 7.39 (m, 6H), 7.40 - 7.10 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.25 (d, J = 13.0 Hz, 4H), 3.83 - 3.70 (m, 2H), 3.20 - 3.07 (m, 4H), 2.48 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.04 - 1.98 (m, 2H), 1.87 (s, 3H).

30

実施例335: (S)-4-（（5-クロロ-2-（（5-シアノピリジン-3-イル）メトキシ）-4-（（4'-（（S）-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル）メチル）-2,2'-ジメチル-〔1,1':3',1''-テルフェニル〕-3-イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）-3-ヒドロキシブタン酸

40

【化 5 5 6】



10

【1 4 0 6】

丸底フラスコにおいて、4-ブロモベンズアルデヒド（2.0 g, 11.00 mmol）、 B_2Pin_2 （3.00 g, 12.00 mmol）、 $PdCl_2(dppf)$ （328.00 mg, 0.5 mmol）およびKOAc（3.2 g, 32.00 mmol）を100.00 mlのジオキサンに溶解した。次いで、フラスコをキャップし、空気を抜き、アルゴンで満たした。混合物をアルゴン下、100℃において週末にわたって攪拌した。粗製物をセライトで濾過し、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製物をシリカゲルカラムに乾式充填し、0～30% EtOAc/Hexで溶出することにより、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアルデヒドを得た。

20

【1 4 0 7】

丸底フラスコにおいて、4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンズアルデヒド（2.5 g, 11.00 mmol）、2, 6-ジブロモトルエン（2.85 g, 11.00 mmol）、 $PdCl_2(dppf)$ （457.00 mg, 0.7 mmol）および Cs_2CO_3 （8.8 g, 27.00 mmol）を100.00 mlのジオキサンおよび10.00 mlの水に溶解した。フラスコをキャップし、次いで、空気を抜き、アルゴンで満たした。混合物をアルゴン下、100℃で一晩攪拌した。粗製物をセライトで濾過し、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製物をシリカゲルカラムに乾式充填し、0～30% EtOAc/Hexで溶出することにより、3'-ブロモ-2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-カルバルデヒドを得た。

30

【1 4 0 8】

(S)-1-((3'-ブロモ-2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ピロリジン-3-オールを、一般的な還元的アミノ化手順Eに従って合成した。

40

【1 4 0 9】

丸底フラスコにおいて、(S)-1-((3'-ブロモ-2'-メチル-[1, 1'-ビフェニル]-4-イル)メチル)ピロリジン-3-オール（445.00 mg, 1.10 mmol）、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル（600.00 mg, 1.10 mmol）、 $PdCl_2(dppf)$ （24.00 mg, 0.05 mmol）および Cs_2CO_3 （942.00 mg, 3.00 mmol）を10.00 mlのジオキサンおよび1.00 mlの水に溶解した。フラスコをキャップし、次いで、空気を抜き、アルゴンで満たした。混合物をアルゴン下、100℃で6時間攪拌した。粗製物をセライトで濾過し、揮発性物質を

50

減圧下で除去した。粗製物をシリカゲルカラムに乾式充填し、80～100% EtOAc / Hex で溶出することにより、(S)-5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((4'-((3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

【1410】

(S)-4-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((4'-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を、一般的な還元的アミノ化手順Dに従って合成した。[M+1] = 761.31. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.94 (dd, J = 11.1, 2.1 Hz, 2H), 8.37 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.48 (dd, J = 14.2, 7.0 Hz, 4H), 7.37 - 7.09 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.76 - 4.30 (m, 4H), 4.23 (s, 3H), 3.76 - 3.30 (m, 2H), 3.20 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.65 (s, 0H), 2.51 (dd, J = 6.2, 1.2 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

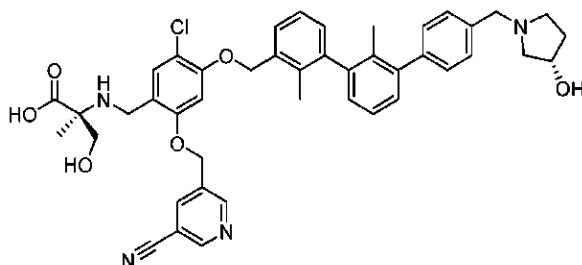
10

【1411】

実施例336: (S)-2-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((4'-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸

20

【化557】



30

【1412】

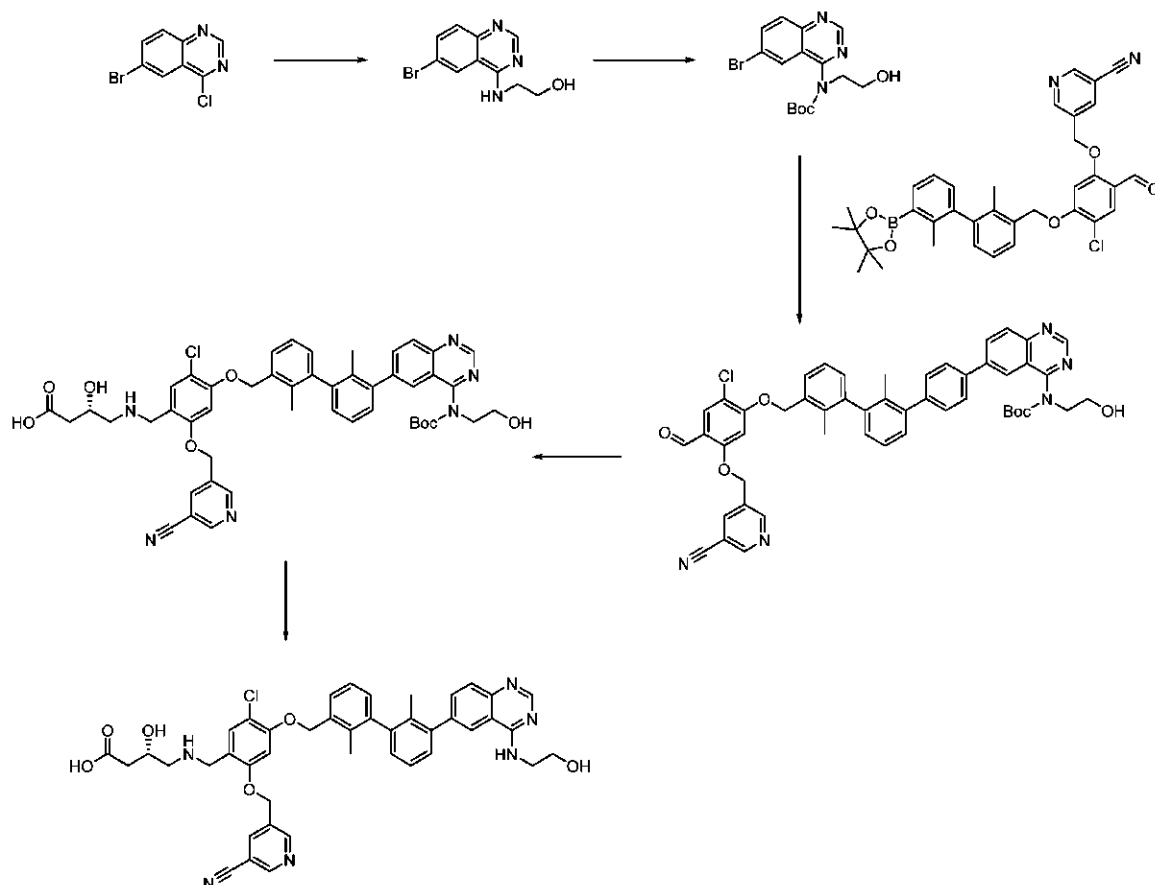
実施例335に従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 761.31. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.07 - 8.93 (m, 1H), 8.96 - 8.85 (m, 1H), 8.42 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.63 - 7.56 (m, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.49 - 7.45 (m, 3H), 7.35 - 7.19 (m, 3H), 7.13 (ddd, J = 11.3, 7.6, 1.4 Hz, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.49 (dd, J = 45.7, 26.2 Hz, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.01 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.77 - 3.42 (m, 2H), 3.40 - 3.32 (m, 2H), 2.65 (s, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

40

実施例337: (S)-4-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((3'-((4-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

50

【化 5 5 8】



10

20

【1 4 1 3】

ガラスバイアルにおいて、6-ブロモ-4-クロロキナゾリン（100mg，0.41mmol）を、室温の3.00mlのエタノールアミンに溶解させる。バイアルをキャップし、溶液を110℃で一晩撹拌した。LCMSは、所望の生成物が形成したことを示した。粗製物をEtOAcで希釈し、水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、揮発性物質を減圧下で除去することにより、2-（（6-ブロモキナゾリン-4-イル）アミノ）エタン-1-オールを得て、それをさらに精製せずに次の工程に採用した。

30

【1 4 1 4】

丸底フラスコにおいて、2-（（6-ブロモキナゾリン-4-イル）アミノ）エタン-1-オール（110.00mg，0.41mmol）を5.00mlのDCMに溶解した。この溶液に、Boc無水物（223.8mg，1.0mmol）およびトリエチルアミン（166.00mg，2.0mmol）を室温において加えた。フラスコをキャップし、その反応混合物を室温で1時間撹拌した。LCMSは、所望の生成物の変換を示した。揮発性物質を減圧下で除去することにより、tert-ブチル（6-ブロモキナゾリン-4-イル）（2-ヒドロキシエチル）カルバメートを得た。

40

【1 4 1 5】

丸底フラスコにおいて、tert-ブチル（6-ブロモキナゾリン-4-イル）（2-ヒドロキシエチル）カルバメート（80.00mg，0.22mmol）、5-（（4-クロロ-2-ホルミル-5-（（2-メチル-3-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）ベンジル）オキシ）フェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（80.00mg，0.13mmol）、PdCl₂（dppf）（5.00mg，0.008mmol）およびCs₂CO₃（96.00mg，0.29mmol）を10.00mlのジオキサンおよび1.00mlの水に溶解した。フラスコをキャップし、次いで、空気を抜き、アルゴンで満たした。混合物をアルゴン下、100℃で一晩撹拌した。粗製物をセライトで濾過し、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製物をシリカ

50

ゲルカラムに乾式充填し、80～100% EtOAc/Hexで溶出することにより、(tert-ブチル(6-(3'-((2-クロロ-5-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-ホルミルフェノキシ)メチル)-2',2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-4-イル)キナゾリン-4-イル)(2-ヒドロキシエチル)カルバメートを得た。

【1416】

(S)-4-((4-((3'-(4-((tert-ブトキシカルボニル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を、一般的な還元的アミノ化手順Dに従って合成した。

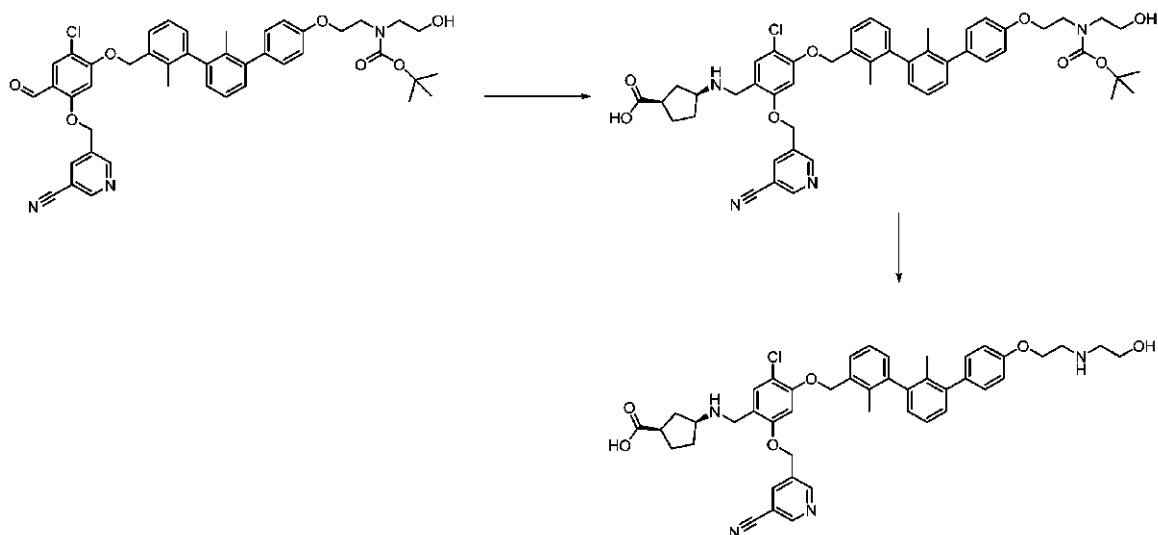
【1417】

丸底フラスコにおいて、(S)-4-((4-((3'-(4-((tert-ブトキシカルボニル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ)キナゾリン-6-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を5.00mLのDCMに溶解し、その溶液に0.8mLのTFAを室温において加えた。混合物を周囲温度で30分間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製物をアセトニトリル/水混合物に溶解し、Gilsonに充填し、逆相クロマトグラフィー(アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸/水)によって精製することにより、最終化合物を凍結乾燥においてビス-TFA塩として得た。[M+]=773.29. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.00 - 8.88 (m, 2H), 8.77 (s, 1H), 8.39 (d, J = 14.6 Hz, 2H), 8.07 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 14.0 Hz, 2H), 7.41 - 7.14 (m, 5H), 7.08 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.29 - 4.15 (m, 3H), 3.97 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.86 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.23 - 3.09 (m, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 1H), 2.56 - 2.46 (m, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).

【1418】

実施例338: (1R, 3S)-3-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((4'-((2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)エトキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)シクロペンタン-1-カルボン酸

【化559】



【1419】

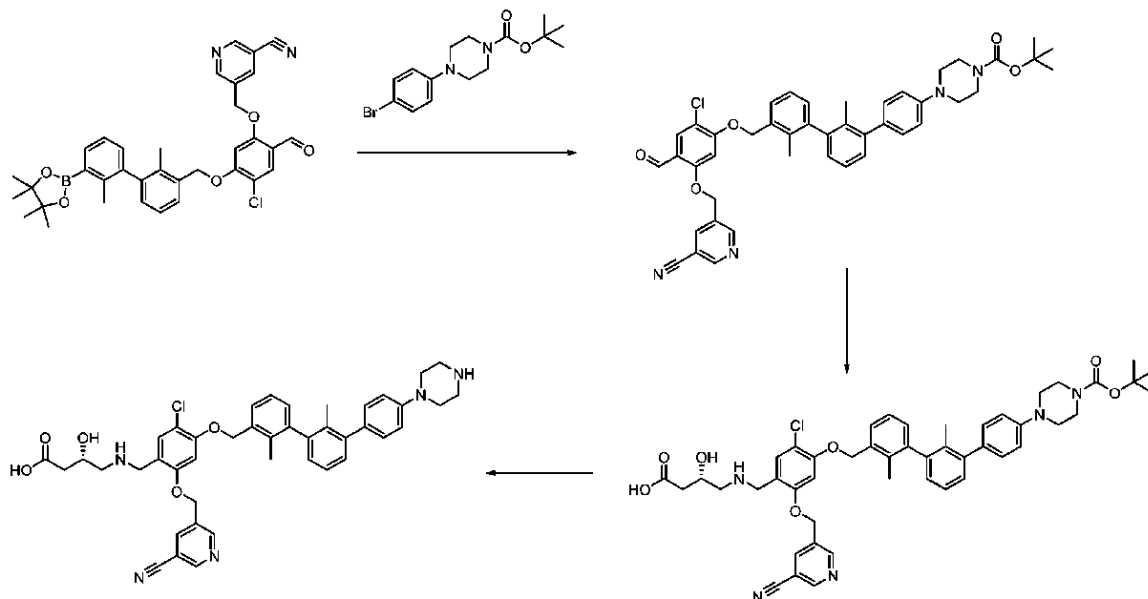
(1R, 3S) - 3 - ((4 - ((4' - (2 - (tert-ブトキシカルボニル) (2-ヒドロキシエチル) アミノ) エトキシ) - 2, 2'-ジメチル - [1, 1': 3', 1'' - テルフェニル] - 3-イル) メトキシ) - 5-クロロ - 2 - ((5-シアノピリジン - 3-イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) シクロペンタン - 1-カルボン酸を、一般的な還元的アミノ化手順Eに従って合成した。

【1420】

丸底フラスコにおいて、(1R, 3S) - 3 - ((4 - ((4' - (2 - (tert-ブトキシカルボニル) (2-ヒドロキシエチル) アミノ) エトキシ) - 2, 2'-ジメチル - [1, 1': 3', 1'' - テルフェニル] - 3-イル) メトキシ) - 5-クロロ - 2 - ((5-シアノピリジン - 3-イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) シクロペンタン - 1-カルボン酸を5.00 mLのDCMに溶解し、その溶液に0.8 mLのTFAを室温において加えた。混合物を周囲温度で30分間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製物をアセトニトリル/水混合物に溶解し、Gilsonに充填し、逆相クロマトグラフィー (アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸/水) によって精製することにより、表題化合物を凍結乾燥においてビス-TFA塩として得た。[M+1] = 775.33. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.95 (dd, J = 12.8, 2.0 Hz, 2H), 8.37 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 - 7.21 (m, 4H), 7.16 (ddd, J = 17.9, 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.12 - 7.03 (m, 4H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.91 - 3.81 (m, 2H), 3.68 (p, J = 7.2 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.28 - 3.19 (m, 2H), 2.91 (p, J = 7.3 Hz, 1H), 2.29 (dt, J = 14.8, 7.7 Hz, 1H), 2.14 (s, 4H), 2.02 - 1.84 (m, 6H), 1.72 (dq, J = 14.6, 7.7 Hz, 1H).

実施例339: (S) - 4 - ((5-クロロ - 2 - ((5-シアノピリジン - 3-イル) メトキシ) - 4 - ((2, 2'-ジメチル - 4' - (ピペラジン - 1-イル) - [1, 1': 3', 1'' - テルフェニル] - 3-イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3-ヒドロキシブタン酸

【化560】



【1421】

丸底フラスコにおいて、tert-ブチル 4 - (4-ブロモフェニル) ピペラジン - 1-カルボキシレート (69.00 mg, 0.20 mmol)、5 - ((4-クロロ - 2-ホルミル - 5 - ((2-メチル - 3 - (4, 4, 5, 5-テトラメチル - 1, 3, 2-ジオキサボロラン - 2-イル) ベンジル) オキシ) フェノキシ) メチル) ニコチノニトリル

(117.00mg, 0.19mmol)、PdCl₂(dppf) (5.00mg, 0.008mmol) および Cs₂CO₃ (125.00mg, 0.38mmol) を 10.00ml のジオキサンおよび 1.00ml の水に溶解した。フラスコをキャップし、次いで、空気を抜き、アルゴンで満たした。混合物をアルゴン下、100℃で一晩攪拌した。粗製物をセライトで濾過し、揮発性物質を減圧下で除去した。粗製物をシリカゲルカラムに乾式充填し、50～100% EtOAc/Hex で溶出することにより、tert-ブチル 4-(3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-ホルミルフェノキシ)メチル)-2', 2'-ジメチル-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-4-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートを得た。

【1422】

(S)-4-((4-((4'-((4-tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-2, 2'-ジメチル-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を、一般的な還元的アミノ化手順 E に従って合成した。

【1423】

丸底フラスコにおいて、(S)-4-((4-((4'-((4-tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-2, 2'-ジメチル-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を 5.00ml の DCM に溶解し、その溶液に 0.8ml の TFA を室温において加えた。混合物を周囲温度で 30 分間攪拌した。揮発性物質を減圧下で除去し、粗製物をアセトニトリル/水混合物に溶解し、Gilson に充填し、逆相クロマトグラフィー (アセトニトリル中 0.1% のトリフルオロ酢酸/水) によって精製することにより、表題化合物を凍結乾燥においてビス-TFA 塩として得た。[M+1] = 746.31. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.94 (dd, J = 12.2, 2.0 Hz, 2H), 8.38 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 - 7.00 (m, 10H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.50 - 3.37 (m, 8H), 3.19 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 2.97 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.51 (dd, J = 6.3, 1.0 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 3H).

【1424】

実施例 340: (S)-2-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-6-((2, 2'-ジクロロ-4'-((2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)エトキシ)-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸

10

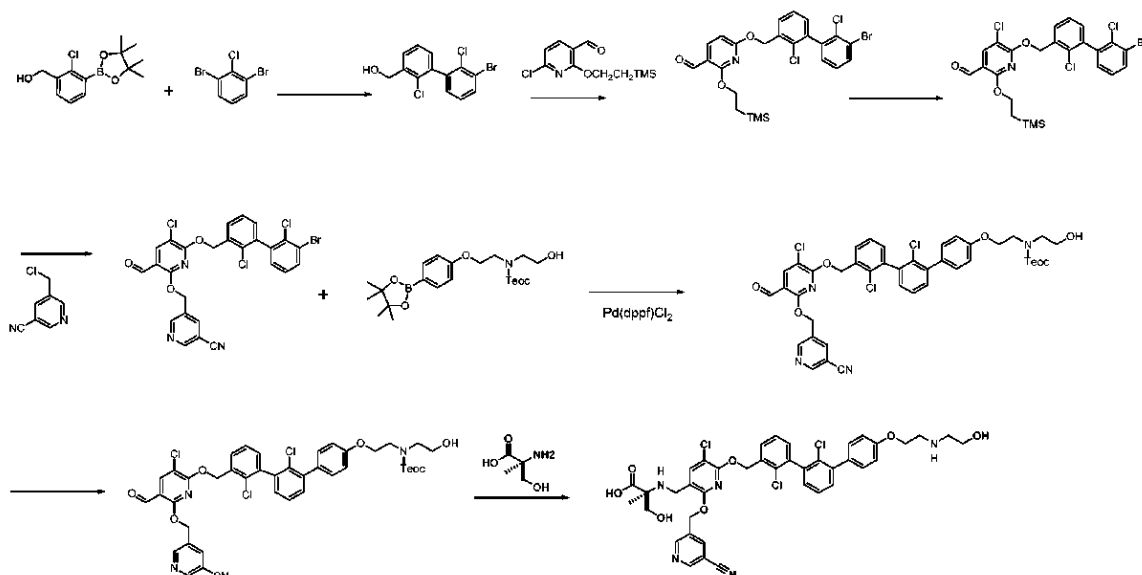
20

30

40

50

【化 5 6 1】



10

【1 4 2 5】

工程 1：N₂ 下の（2-クロロ-3-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）フェニル）メタノール（2.5 g, 9.3 mmol）、1, 3-ジブromo-2-クロロベンゼン（3.775 g, 14.0 mmol）、Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂（760 mg, 0.93 mmol）および炭酸カリウム（2.57 g, 18.62 mmol）の混合物に、溶媒の混合物（30 mL のジオキサンおよび 7.5 mL の水）を加え、2 時間、85℃に加熱した。室温に冷却した後、その反応物を濃縮し、CH₂Cl₂ および水で希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー（5%～40% EtOAc-Hex で溶出）によって精製することにより、（3'-ブromo-2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）メタノールを得た。

20

【1 4 2 6】

工程 2：0℃の DMF（25 mL）中の（3'-ブromo-2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）メタノール（2.90 g, 8.73 mmol）に、NaH（60%, 420 mg）を加えた。その反応混合物を 0℃で 1 時間攪拌した。その混合物に 6-クロロ-2-（2-（トリメチルシリル）エトキシ）ニコチンアルデヒド（2.25 g, 8.73 mmol）を一度に加え、その混合物を rt で 12 時間攪拌した。次いで、その混合物を NH₄Cl 水溶液（45 mL）で処理し、CH₂Cl₂ で抽出した（3×50 mL）。有機相を水で洗浄し（3×50 mL）、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～30% EtOAc/hex）によって精製することにより、6-（（3'-ブromo-2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）メトキシ）-2-（2-（トリメチルシリル）エトキシ）ニコチンアルデヒドを得た。

30

40

【1 4 2 7】

工程 3：アセトニトリル（10 mL）とクロロホルム（10 mL）との混合物中の 6-（（3'-ブromo-2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル）メトキシ）-2-（2-（トリメチルシリル）エトキシ）ニコチンアルデヒド（2.35 g, 4.25 mmol）に、CMBG（980 mg, 5 mmol）を 0℃において加えた。次いで、ジオキサン中 4 N の HCl（1.17 mL）を 15 分間で滴下により添加した。その反応混合物を rt に加温し、30 分間攪拌した。次いで、その混合物を NaHCO₃ 水溶液（30 mL）で処理し、DCM で抽出し（3×30 mL）、水（10 mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（0～15% EtOAc/hex）によって精製することにより、6-（（3'-ブromo-2

50

、2'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒドを得た。

【1428】

工程4: DMF (8 mL) 中の6-((3'-ブromo-2,2'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド (954 mg, 1.62 mmol) に、CsF (986 mg, 6 mmol) を加えた。その混合物を30分間、60℃に加熱した。5-(クロロメチル)ニコチノニトリル (371 mg, 2 mmol) を加え、その混合物を60℃でさらに90分間攪拌した。その反応混合物をrtに冷却し、セライトで濾過し、真空中で濃縮し、DCMで抽出し、水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (0~70% EtOAc/hex) によって精製することにより、5-((6-((3'-ブromo-2,2'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-3-ホルミルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

10

【1429】

工程5: N2下の5-((6-((3'-ブromo-2,2'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-3-ホルミルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ニコチノニトリル (217 mg, 0.36 mmol)、2-(トリメチルシリル)エチル (2-ヒドロキシエチル) (2-(4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノキシ)エチル)カルバメート (243 mg, 0.54 mmol)、Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂ (14 mg, 0.018 mmol) および炭酸ナトリウム (152 mg, 1 mmol) の混合物に、溶媒の混合物 (2 mL のジオキサンおよび0.2 mL の水) を加え、12時間、90℃に加熱した。その反応混合物をrtに冷却し、セライトで濾過し、真空中で濃縮した。CH₂Cl₂ および水を加えた。水層をCH₂Cl₂ で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘキサン中0~70%のEtOAcを用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、2-(トリメチルシリル)エチル (2-((2',2'-ジクロロ-3',3'-((3-クロロ-6-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-5-ホルミルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-4-イル)オキシ)エチル) (2-ヒドロキシエチル)カルバメートを得た。

20

30

【1430】

工程6: DMF (8 mL) 中の2-(トリメチルシリル)エチル (2-((2',2'-ジクロロ-3',3'-((3-クロロ-6-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-5-ホルミルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-4-イル)オキシ)エチル) (2-ヒドロキシエチル)カルバメート (300 mg, 0.35 mmol) に、CsF (215 mg, 1 mmol) を加えた。その混合物を90分間、60℃に加熱した。その反応混合物をrtに冷却し、水で処理し、DCMで抽出した。有機相を水で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣を次の反応に直接使用した。

40

【1431】

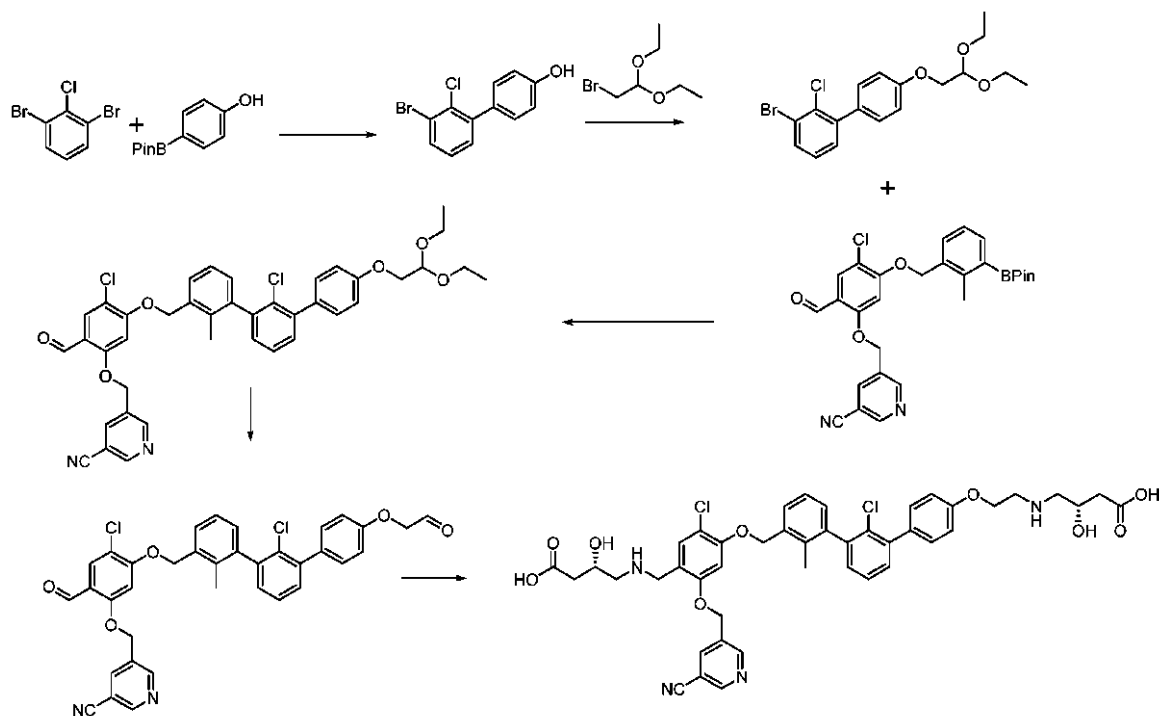
工程7: DMSO (2.5 mL) 中の、(S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸 (115 mg, 0.96 mmol) および5-((5-クロロ-6-((2,2'-ジクロロ-4',4'-((2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)エトキシ)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-3-ホルミルピリジン-2-イル)オキシ)メチル)ニコチノニトリル (85 mg, 0.12 mmol) の混合物に、DIPEA (125 mg, 168 μL, 0.97 mmol) を加えた。その混合物を15分間、60℃に加熱した。次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを加え、その混合物を60℃で60分間攪拌した。その混合物をアセトニトリルおよび水で希釈し、濾過し、Gilsenが調製したHPLC (20分で30~85% B) によっ

50

て精製することにより、(S)-2-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-6-((2,2'-ジクロロ-4''-(2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)エトキシ)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸を得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.91 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.57 (m, 1H), 7.47 - 7.33 (m, 5H), 7.32 - 7.16 (m, 2H), 7.09 (m, 2H), 5.73 - 5.38 (m, 4H), 4.43 (m, 1H), 4.36 (m, 2H), 4.27 (s, 2H), 4.04 (m, 1H), 3.96 - 3.79 (m, 5H), 3.61 - 3.34 (m, 4H), 3.26 (m, 2H), 1.56 (s, 3H). C₄₀H₃₈Cl₃N₅O₇のLCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺計算値: 806.2; 実測値: 808.0。

【1432】

実施例341: (S)-4-((4-((4''-(2-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)エトキシ)-2'-クロロ-2-メチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸【化562】



【1433】

工程1: N2下の1,3-ジブromo-2-クロロベンゼン(1.47g, 5.45mmol)、4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール(800mg, 3.64mmol)、Pd(dppf)Cl₂CH₂Cl₂(297mg, 0.36mmol)および炭酸カリウム(1.005g, 7.27mmol)の混合物に、溶媒の混合物(12mLのおよび3mLの水)を加え、2時間、85℃に加熱した。室温に冷却した後、その反応物をCH₂Cl₂および水で希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(5%~40%EtOAc-Hexで溶出)によって精製することにより、3'-ブromo-2'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-オールを得た。

【1434】

工程2: 粉末状の炭酸カリウム(1250mg, 9.05mmol)を、無水DMF(10mL)中の、3'-ブromo-2'-クロロ-[1,1'-ビフェニル]-4-オール

(1026 mg, 3.6 mmol) およびブromoアセトアルデヒドジエチルアセタール (1.13 mL, 7.24 mmol) の攪拌溶液に加えた。得られた混合物を窒素下、95℃で一晩攪拌する。その混合物を周囲温度に冷却した。次いで、その混合物に水および CH_2Cl_2 を加える。有機層を分離し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、濾過し、濃縮する。油状物を、シリカにおいてクロマトグラフィー処理 (ヘキサン中5~20パーセントのグラジエントの EtOAc) することにより、3-ブromo-2-クロロ-4'-(2,2-ジエトキシエトキシ)-1,1'-ビフェニルを得た。

【1435】

工程3: N_2 下の3-ブromo-2-クロロ-4'-(2,2-ジエトキシエトキシ)-1,1'-ビフェニル (285 mg, 0.71 mmol)、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (370 mg, 0.71 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (103 mg, 0.089 mmol) および炭酸水素ナトリウム (197 mg, 1.42 mmol) の混合物を、溶媒の混合物 (8 mL の DMF および 2 mL の水) に加え、1時間、85℃に加熱した。その反応混合物を真空中で濃縮し、 CH_2Cl_2 および水を加えた。水層を CH_2Cl_2 で抽出した。有機層を乾燥させ、濃縮した。残渣を、ヘキサン中0~70%の EtOAc を用いるシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-4''-(2,2-ジエトキシエトキシ)-2-メチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

【1436】

工程4: 5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-4''-(2,2-ジエトキシエトキシ)-2-メチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (55 mg, 0.077 mmol) を1,4-ジオキササン (2 mL) に溶解し、その透明溶液に0.2 mL (濃、水溶液) の HCl を加えた。その混合物を RT で一晩攪拌したまま放置した。その混合物に飽和 NaHCO_3 および EtOAc を加えた。有機層を真空中で濃縮した。粗残渣を次の工程において使用した。

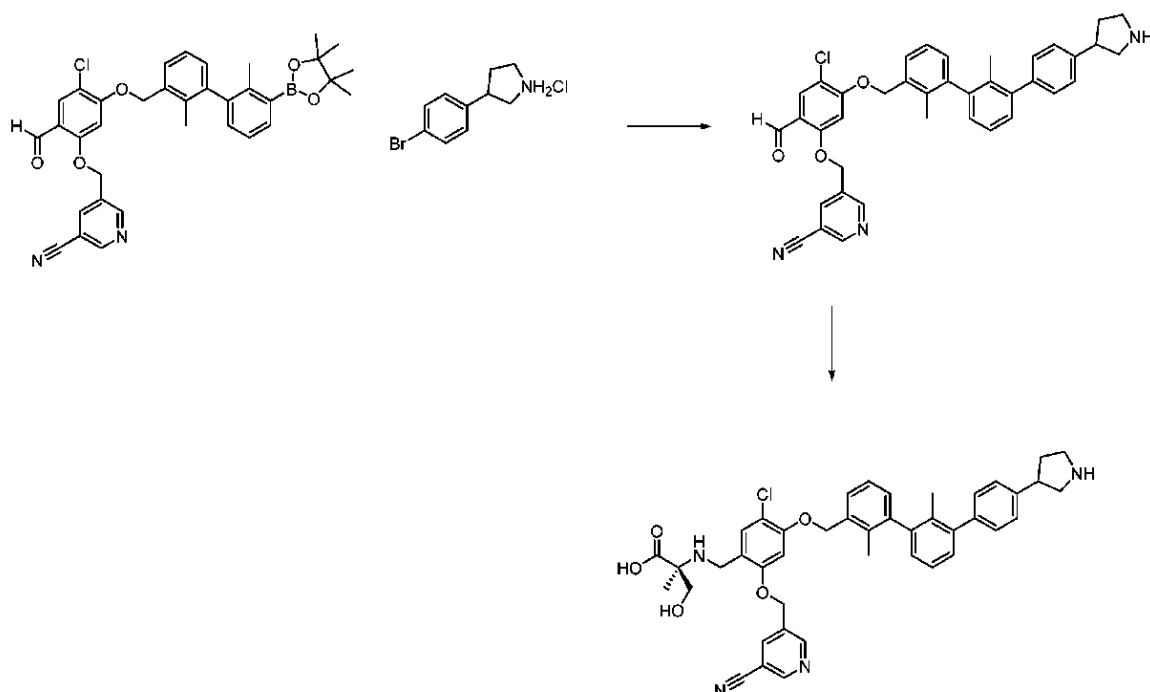
【1437】

工程5: KOH の微粉 (34 mg, 0.61 mmol)、(S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸 (73 mg, 0.61 mmol) を小さな丸底ボトルフラスコに取り、エタノール (3 mL) を加え、 N_2 をフラッシュし、超音波処理することにより、透明の溶液を得た。その溶液に、DCM (3 mL) 中の5-((4-クロロ-5-((2'-クロロ-2-メチル-4''-(2-オキソエトキシ)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (49 mg, 0.061 mmol) の溶液を一度に加えた。その混合物を RT で30分間攪拌する。これに $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$ (130 mg, 0.61 mmol) を一度に加えた後、3滴の AcOH を加えた。その反応混合物を rt で3時間攪拌した。その反応混合物を水 (2~3 mL) で希釈し、約 pH 4 になるまで 2N HCl 溶液を加え、体積が小さくなるまで濃縮し、濾過し、Gilson が調製した HPLC (20分で30~90% B) によって精製することにより、(S)-4-((4-((4''-(2-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)エトキシ)-2'-クロロ-2-メチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を得た。 ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.93 (m, 2H), 8.36 (m, 1H), 7.53 - 7.45 (m, 2H), 7.45 - 7.38 (m, 3H), 7.36 (m, 1H), 7.31 - 7.19 (m, 2H), 7.16 (m, 1H), 7.13 - 7.05 (m, 2H), 7.04 (s, 1H), 5.33 (m, 4H), 4.35 (m, 3H), 4.29 - 4.15 (m, 3H), 3.61 - 3.49 (m, 2H), 3.41 - 3.31 (m, 1H), 3.24 - 3.07 (m, 2H), 2.97 (m

, 1H), 2.58 (d, 2H), 2.51 (m, 2H), 2.18 (s, 3H). $C_{44}H_{44}Cl_2N_4O_9$ の LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 : 843.3 ; 実測値 : 843.2。

【1438】

実施例342 : (S)-2-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((2,2'-ジメチル-4''-(R)-ピロリジン-3-イル)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸および (S)-2-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((2,2'-ジメチル-4''-(S)-ピロリジン-3-イル)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸
【化563】



【1439】

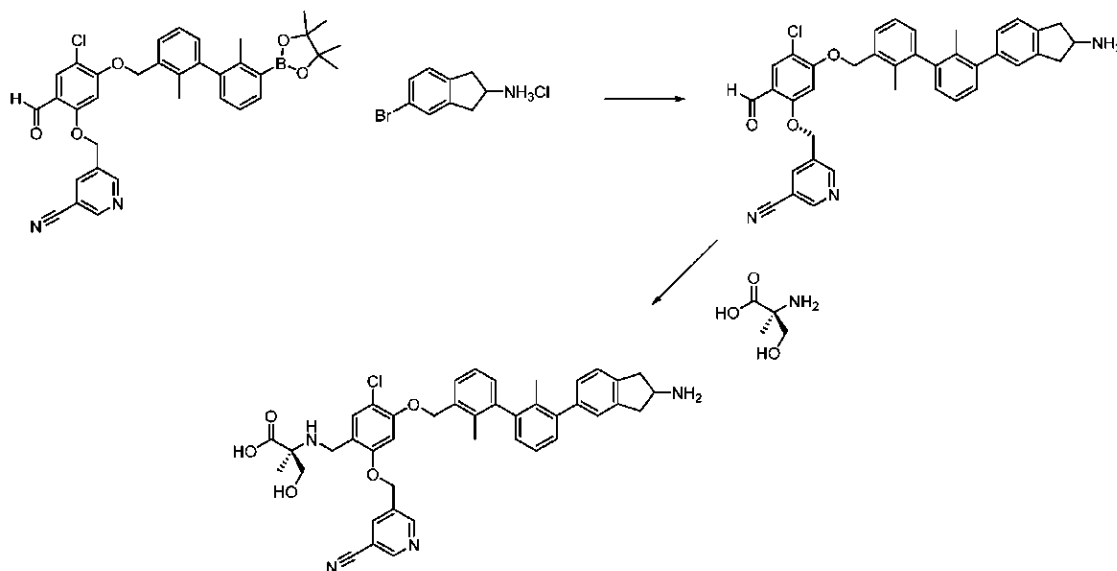
5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-3'-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (60mg, 0.099mmol)、3-(4-ブロモフェニル)ピロリジン塩酸塩 (32mg, 0.12mmol)、炭酸カリウム (41mg, 0.30mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (11mg, 0.010mmol) を反応容器において合わせた。ジオキサン (2.0mL) および水 (0.40mL) を注入し、得られた懸濁液にアルゴン (アルゴンで満たされたバルーンによって) 10分間散布した。その反応混合物を 90℃ で 5 時間攪拌した。tlc/LCMS による解析は、ボロネート出発物質が消費されたこと、および所望の生成物が形成したことを示した。その反応混合物を rt に冷却し、飽和 NH₄Cl 水溶液および EtOAc を加えることによってクエンチした。層を分離し、水層を EtOAc でさらに抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄ で)、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。所望の生成物である 5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-4''-(ピロリジン-3-イル)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (62mg, [M+1] = 628.97) をさらに精製せずに持ち越した。

【1440】

5 - ((4-クロロ-5 - ((2, 2'-ジメチル-4'' - (ピロリジン-3-イル) - [1, 1': 3', 1''-テルフェニル] - 3-イル) メトキシ) - 2-ホルミルフェノキシ) メチル) ニコチノニトリル (25 mg, 0.040 mmol) の溶液を、一般的な還元的アミノ化手順 G を用いて処理した。分取 RP-HPLC (水中 10 ~ 90 % のアセトニトリル、0.1 % トリフルオロ酢酸) によって精製することにより、(S) - 2 - ((5-クロロ-2 - ((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) - 4 - ((2, 2'-ジメチル-4'' - (R) - ピロリジン-3-イル) - [1, 1': 3', 1''-テルフェニル] - 3-イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸および (S) - 2 - ((5-クロロ-2 - ((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) - 4 - ((2, 2'-ジメチル-4'' - (S) - ピロリジン-3-イル) - [1, 1': 3', 1''-テルフェニル] - 3-イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸をエピマーの混合物として、かつビス-TFA 塩として得た。C₄₃H₄₃ClN₄O₅ の LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値: 731.30; 実測値: 731.71。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.45 - 8.38 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.38 (m, 2H), 7.38 - 7.33 (m, 2H), 7.33 - 7.24 (m, 3H), 7.22 - 7.18 (m, 1H), 7.14 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.12 - 7.07 (m, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.82 - 3.70 (m, 2H), 3.67 - 3.51 (m, 2H), 3.46 - 3.33 (m, 1H), 3.25 (t, J = 11.0 Hz, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.57 - 2.41 (m, 1H), 2.23 - 2.15 (m, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.51 (s, 3H). [1441]

実施例 343: (S) - 2 - ((4 - ((3' - ((R) - 2-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) - 2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) メトキシ) - 5-クロロ-2 - ((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸および (S) - 2 - ((4 - ((3' - ((S) - 2-アミノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) - 2, 2'-ジメチル- [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) メトキシ) - 5-クロロ-2 - ((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸

【化 564】

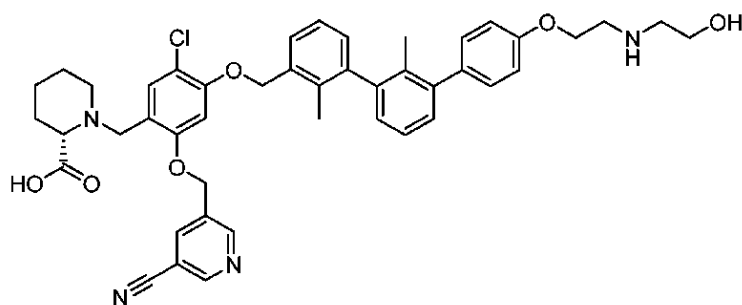


【1442】

3 - (4-ブロモフェニル) ピロリジン塩酸塩の代わりに 5-ブロモ-2, 3-ジヒド

ロー１Ｈ－インデン－２－アミン塩酸塩を使用したこと、およびその中間体を還元的アミノ化（手順Ｇによる）の前にＳｉＯ₂クロマトグラフィー（０～１０％ＭｅＯＨ／ＣＨ₂Ｃｌ₂）によって精製したこと以外は、実施例３４２を調製するために使用した経路と同一の順序によって、（Ｓ）－２－（（４－（（３’－（（Ｒ）－２－アミノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－２，２’－ジメチル－〔１，１’－ビフェニル〕－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸および（Ｓ）－２－（（４－（（３’－（（Ｓ）－２－アミノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－２，２’－ジメチル－〔１，１’－ビフェニル〕－３－イル）メトキシ）－５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）ベンジル）アミノ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロパン酸をビス－ＴＦＡ塩のエピマー混合物（*epimeric mixture*）として調製した。Ｃ₄₂Ｈ₄₁ＣｌＮ₄Ｏ₅のＬＣＭＳ－ＥＳＩ⁺（*m/z*）：〔*M*＋*H*〕⁺計算値：７１７．２８；実測値：７１７．７８。¹Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ-*d*₆）δ ９.０６ - ８.９６（*m*，２Ｈ），８.８７（*s*，２Ｈ），８.４８（*t*，*J*＝２.１ Ｈｚ，１Ｈ），８.０３（*m*，２Ｈ），７.５７（*s*，１Ｈ），７.５０ - ７.４４（*m*，１Ｈ），７.３７ - ７.２４（*m*，４Ｈ），７.１６（*dt*，*J*＝９.９，７.３ Ｈｚ，４Ｈ），７.０７（*dd*，*J*＝７.４，１.４ Ｈｚ，１Ｈ），５.７６（*s*，１Ｈ），５.３８ - ５.２６（*m*，４Ｈ），４.２３ - ３.９８（*m*，３Ｈ），３.７９（*d*，*J*＝１１.８ Ｈｚ，１Ｈ），３.７０（*d*，*J*＝１１.８ Ｈｚ，１Ｈ），２.９６（*d*，*J*＝１６.４ Ｈｚ，２Ｈ），２.０８（*s*，３Ｈ），１.８４（*s*，３Ｈ），１.３３（*s*，３Ｈ）。

実施例３４４：（Ｓ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（４’－（２－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）エトキシ）－２，２’－ジメチル－〔１，１’：３’，１’’－テルフェニル〕－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピペリジン－２－カルボン酸
【化５６５】

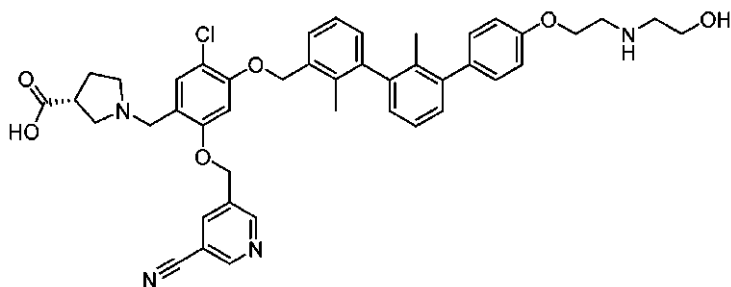


【１４４３】

１つの改変を加えた一般的な還元的アミノ化手順Ｈに従って、つまりＤＭＦを唯一の溶媒として使用して、表題化合物を調製した。Ｃ₄₅Ｈ₄₇ＣｌＮ₄Ｏ₆のＬＣＭＳ－ＥＳＩ⁺（*m/z*）：〔*M*＋*H*〕⁺計算値：７７５．３３；実測値：７７５．９０。¹Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，メタノール-*d*₄）δ ８.９４（*d*，*J*＝２.１ Ｈｚ，１Ｈ），８.９２（*d*，*J*＝２.０ Ｈｚ，１Ｈ），８.３８（*q*，*J*＝１.８ Ｈｚ，１Ｈ），７.５７（*s*，１Ｈ），７.４６（*dd*，*J*＝７.８，１.９ Ｈｚ，１Ｈ），７.３２ - ７.２４（*m*，４Ｈ），７.２１ - ７.１２（*m*，２Ｈ），７.１１ - ７.０５（*m*，４Ｈ），５.３５（*s*，２Ｈ），５.３２（*s*，２Ｈ），４.５１ - ４.４０（*m*，１Ｈ），４.３５（*dd*，*J*＝６.８，３.３ Ｈｚ，３Ｈ），３.９８ - ３.７６（*m*，３Ｈ），３.５３（*t*，*J*＝５.０ Ｈｚ，２Ｈ），３.３９（*s*，１Ｈ），３.２８ - ３.２１（*m*，２Ｈ），３.０８ - ２.８８（*m*，１Ｈ），２.３５ - ２.１７（*m*，１Ｈ），２.１３（*s*，３Ｈ），１.９０ - １.４９（*m*，９Ｈ）。

実施例３４５：（Ｒ）－１－（５－クロロ－２－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（４’－（２－（（２－ヒドロキシエチル）アミノ）エトキシ）－２，２’－ジメチル－〔１，１’：３’，１’’－テルフェニル〕－３－イル）メトキシ）ベンジル）ピロリジン－３－カルボン酸

【化 5 6 6】



10

【1 4 4 4】

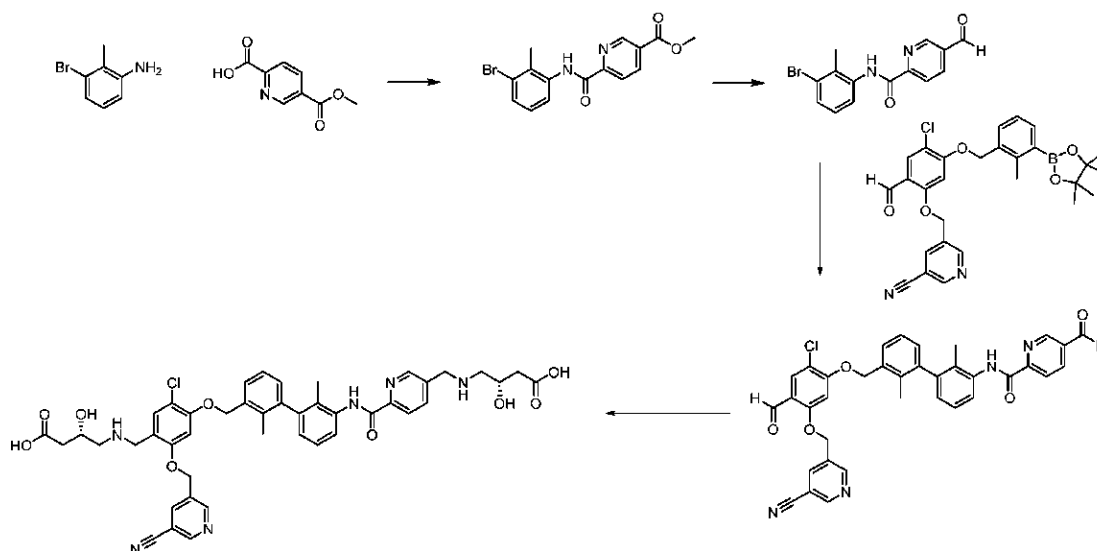
一般的な還元的アミノ化手順 G に従って、表題化合物を調製した。C₄₄H₄₅ClN₄O₆ の LCMS-ESI⁺ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 : 761.31 ; 実測値 : 761.68。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (dd, J = 7.5, 1.3 Hz, 1H), 7.34 - 7.23 (m, 4H), 7.17 (ddd, J = 15.3, 7.7, 1.4 Hz, 2H), 7.12 - 7.00 (m, 4H), 5.39 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.40 (s, 2H), 4.38 - 4.30 (m, 2H), 3.94 - 3.81 (m, 2H), 3.80-3.20 (m, 9H), 2.55-2.25 (m, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.87 (s, 3H).

20

【1 4 4 5】

実施例 346 : (S)-4-((6-((3'-(4-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化 5 6 7】



30

40

【1 4 4 6】

工程 1 : DMF (6.0 mL) 中の 5-(メトキシカルボニル)ピリジン-2-カルボン酸 (500 mg, 2.76 mmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート (HATU 試薬、1.36 g, 3.59 mmol) の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (diisopropylethylamine) (1.44 mL, 8.28 mmol) を加えた。10 分後、その反応混合物に 2-アミノ-6-プロモトルエン (0.410 m

50

L, 3.31 mmol)を加えた。その反応混合物をrtで一晩維持し、次いで、飽和NH₄Cl水溶液およびEtOAcを加えることによってクエンチした。層を分離し、水層をEtOAcでさらに抽出した。有機層を合わせ、10%LiCl水溶液で洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄で)、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗混合物をSiO₂クロマトグラフィー(0~100%EtOAc/hexで溶出)によって精製することにより、メチル6-((3-ブロモ-2-メチルフェニル)カルバモイル)ニコチネートを得た([M+1]=319.19、351.20)。

【1447】

工程2: thf (13 mL)中のメチル6-((3-ブロモ-2-メチルフェニル)カルバモイル)ニコチネート(450 mg, 1.29 mmol)の溶液に、2 M水素化ホウ素リチウム(1.61 mL)、次いで、メタノール(0.130 mL, 3.22 mmol, 注意: 添加中にガスが発生するので、反応容器の十分な換気が必要である)を加えた。tlcによる解析は、出発物質が消費されたことを示した。その反応混合物を、飽和NaHCO₃水溶液およびEtOAcを加えることによってクエンチし、その混合物を10分間攪拌した。層を分離し、水層をEtOAcでさらに抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄で)、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。得られたアルコール中間体をジクロロメタン(26 mL)に溶解し、氷水浴において冷却し、次いで、その反応混合物にデス・マーチン・ペルヨージナン(820 mg, 1.93 mmol)を加えた。その反応混合物をその浴において3時間攪拌した(その混合物をゆっくりrtに昇温させた)。tlc/LCMSによる解析は、アルコール中間体が消費されたこと、および所望の生成物が形成したことを示した。その反応混合物を、10%チオ硫酸ナトリウム水溶液およびEtOAcを加えることによってクエンチし、その混合物を10分間攪拌した。層を分離し、水層をEtOAcでさらに抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄で)、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗混合物をSiO₂クロマトグラフィー(0~100%EtOAc/hex)によって精製することにより、N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-ホルミルピコリンアミドを得た([M+1]=319.28、321.24)。

【1448】

工程3: N-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-ホルミルピコリンアミド(48 mg, 0.15 mmol)、5-[[4-クロロ-2-ホルミル-5-[[2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メトキシ]フェノキシ]メチル]ピリジン-3-カルボニトリル(60 mg, 0.12 mmol)、炭酸カリウム(56 mg, 0.41 mmol)およびXPhos Palladacycleプレ触媒(18 mg, 24 μmol)を反応容器において合わせた。ジオキサン(1.0 mL)および水(0.20 mL)を注入し、得られた懸濁液にアルゴンを(アルゴンで満たされたバルーンによって)10分間散布した。その反応混合物を95℃で10時間攪拌した。tlc/LCMSによる解析は、ボロネート出発物質が消費されたこと、および所望の生成物が形成したことを示した。その反応混合物をrtに冷却し、飽和NH₄Cl水溶液およびEtOAcを加えることによってクエンチした。層を分離し、水層をEtOAcでさらに抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄で)、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗混合物をSiO₂クロマトグラフィー(0~100%EtOAc/hexで溶出)によって精製することにより、N-(3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-ホルミルフェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-ホルミルピコリンアミドを得た([M+1]=631.41)。

【1449】

工程4: N-(3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-ホルミルフェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-5-ホルミルピコリンアミド(39 mg, 0.062 mmol)および(S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の還元的アミノ化(一般的手順G)に

10

20

30

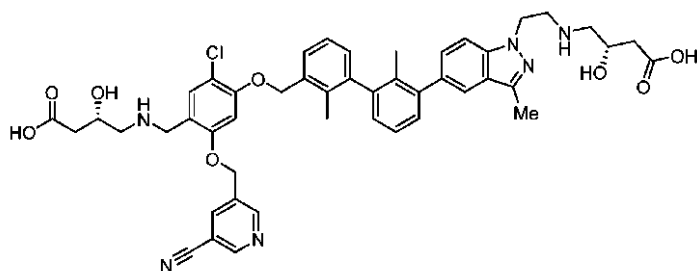
40

50

よって、(S)-4-((6-((3'-(4-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)カルバモイル)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸(30mg, 46%)をビス-TFA塩として調製した。 $C_{44}H_{45}ClN_6O_9$ のLCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺計算値: 837.30; 実測値: 837.49。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 1H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.82 (dd, J = 2.2, 0.9 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.31 (dd, J = 8.1, 0.8 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 8.1, 2.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 8.0, 1.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.28 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.43 (s, 2H), 4.33 (dtd, J = 9.4, 6.3, 3.0 Hz, 1H), 4.23 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.20 (dd, J = 12.8, 3.1 Hz, 1H), 3.11 (dd, J = 12.6, 9.9 Hz, 1H), 3.05 - 2.92 (m, 1H), 2.57 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (dd, J = 6.3, 0.9 Hz, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.04 (s, 3H).

【1450】

実施例347: (S)-4-((4-((3'-(1-(2-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)エチル)-3-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸
【化568】



【1451】

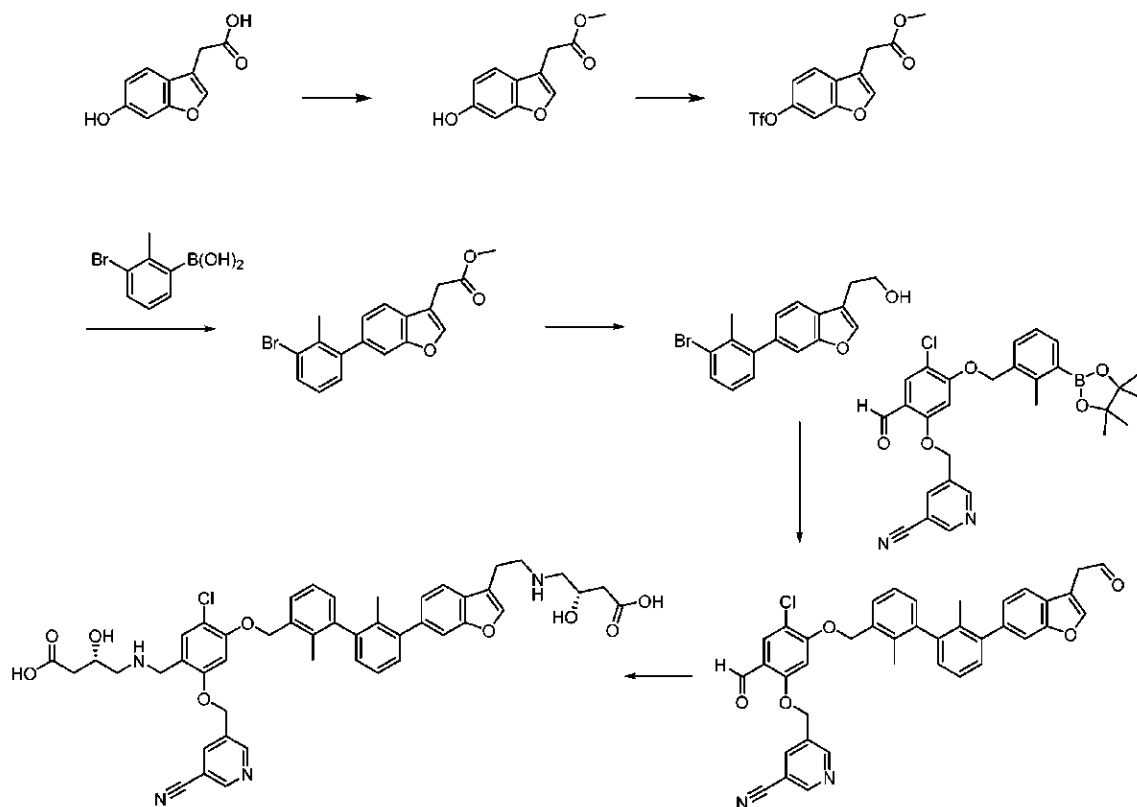
5-ブロモ-1H-インダゾールの代わりに5-ブロモ-3-メチル-1H-インダゾールから出発して、実施例209を調製するために使用した経路と同一の順序によって、(S)-4-((4-((3'-(1-(2-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)エチル)-3-メチル-1H-インダゾール-5-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸をビス-TFA塩として調製した。 $C_{47}H_{50}ClN_6O_8$ のLCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺計算値: 861.34; 実測値: 861.37。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.75 - 7.63 (m, 1H), 7.64 - 7.55 (m, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 - 7.37 (m, 2H), 7.37 - 7.21 (m, 3H), 7.21 - 7.15 (m, 1H), 7.11 (dd, J = 7.4, 1.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.78 - 4.59 (m, 2H), 4.31 (dtd, J = 9.6, 6.5, 3.2 Hz, 1H), 4.26 - 4.16 (m, 3H), 3.64 (tq, J = 12.9, 6.6, 5.8 Hz, 2H), 3.38 - 3.31 (m, 1H), 3.25 - 3.07 (m

, 2H), 2.97 (dd, $J = 12.8, 9.8$ Hz, 1H), 2.58 (s, 3H), 2.56 (d, $J = 6.3$ Hz, 2H), 2.51 (dd, $J = 6.3, 1.1$ Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.88 (s, 3H).

【1452】

実施例348: (S)-4-(4-(3'-(3-(2-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)エチル)ベンゾフラン-6-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化569】



【1453】

工程1: メタノール (11.0 mL) 中の2-(6-ヒドロキシ-1-ベンゾフラン-3-イル)酢酸 (2.00 g, 10.4 mmol) の溶液に、濃硫酸 (1.2 mL) を加えた。その反応混合物を60℃で一晩撹拌した。t l c / L C M Sによる解析は、出発物質が消費されたこと、およびアミン生成物 ($[M+1] = 207.09$) が形成したことを示した。その反応混合物をr tに冷却し、次いで、1 N N a O H (p H 約6~7になるまで) を加えることによって慎重にクエンチし、E t O A cで抽出した (3×)。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (N a₂ S O₄で)、濾過し、次いで、真空中で濃縮することにより、メチル2-(6-ヒドロキシベンゾフラン-3-イル)アセテート (2.15 g, 定量的) を得て、それをその後の工程において直ちに処理した。

【1454】

工程2: 氷水浴において冷却したジクロロメタン (25 mL) 中の、メチル2-(6-ヒドロキシベンゾフラン-3-イル)アセテート (2.15 g, 10.4 mmol) およびN, N-ジイソプロピルエチルアミン (4.53 mL, 26.0 mmol) の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (2.01 mL, 12.0 mmol) を反応容器の側面に沿って定常流としてゆっくり加えた。その反応混合物をその氷水浴において1時間維持し、次いで、飽和N a H C O₃水溶液およびE t O A cを加えることによってクエンチした。層を分離し、水層をE t O A cでさらに抽出した。有機層を合わせ、ブラインで

洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4 で)、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗混合物を SiO_2 クロマトグラフィー (0~50% EtOAc/hex で溶出) によって精製することにより、所望の生成物であるメチル 2-(6-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾフラン-3-イル)アセテートを得た ($[\text{M}+1]=339.50$)。

【1455】

工程3: メチル 2-(6-((トリフルオロメチル)スルホニル)オキシ)ベンゾフラン-3-イル)アセテート (500 mg, 1.48 mmol)、2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)ボロン酸 (3.18 g, 1.48 mmol)、炭酸カリウム (613 mg, 4.44 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (128 mg, 0.111 mmol) を反応容器において合わせた。ジオキサン (10.0 mL) および水 (2.00 mL) を加え、得られた懸濁液にアルゴンを (アルゴンで満たされたバルーンによって) 10 分間散布した。その反応混合物を 90 °C で 5 時間攪拌した。t lc / L CMS による解析は、出発物質が消費されたことを示した。その反応混合物を r t に冷却し、飽和 NH_4Cl 水溶液および EtOAc を加えることによってクエンチした。層を分離し、水層を EtOAc でさらに抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4 で)、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗混合物を SiO_2 クロマトグラフィー (0~100% EtOAc/hex) によって精製することにより、メチル 2-(6-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)ベンゾフラン-3-イル)アセテートを得た。

【1456】

工程4: t h f (10.0 mL) およびジクロロメタン (10.0 mL) 中のメチル 2-(6-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)ベンゾフラン-3-イル)アセテート (350 mg, 0.974 mmol) の溶液に、2 M 水素化ホウ素リチウム (1.46 mL)、次いで、メタノール (0.118 mL, 2.92 mmol, 注意: 添加中にガスが発生するので、反応容器の十分な換気が必要である) を加えた。t lc による解析は、出発物質が消費されたことを示した。その反応混合物を、飽和 NaHCO_3 水溶液および EtOAc を加えることによってクエンチし、その混合物を 10 分間攪拌した。層を分離し、水層を EtOAc でさらに抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4 で)、濾過し、次いで、真空中で濃縮することにより、所望の生成物である 2-(6-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)ベンゾフラン-3-イル)エタノールを得て、それをその後の工程において直ちに処理した。

【1457】

工程5: 2-(6-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)ベンゾフラン-3-イル)エタノール (58 mg, 0.17 mmol)、5-[[4-クロロ-2-ホルミル-5-[[2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル]メトキシ]フェノキシ]メチル]ピリジン-3-カルボニトリル (60 mg, 0.12 mmol)、炭酸カリウム (56 mg, 0.41 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (21 mg, 0.017 mmol) を反応容器において合わせた。ジオキサン (0.80 mL) および水 (0.20 mL) を加え、得られた懸濁液にアルゴンを (アルゴンで満たされたバルーンによって) 10 分間散布した。その反応混合物を 90 °C で 5 時間攪拌した。t lc / L CMS による解析は、出発物質が消費されたことを示した。その反応混合物を r t に冷却し、飽和 NH_4Cl 水溶液および EtOAc を加えることによってクエンチした。層を分離し、水層を EtOAc でさらに抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4 で)、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗混合物 (110 mg の粗製物, $[\text{M}+1]=643.35$) をジクロロメタン (d i h c l r o m e t h a n e) (2.0 mL) に溶解し、氷水浴において冷却した。その反応混合物にデス・マーチン・ペルヨージナン (59 mg, 0.14 mmol) を加え、その混合物を r t に加温しつつ一晩攪拌した。t lc / L CMS による解析は、出発物質が消費されたことを示した。その反応混合物を、10 % チ

オ硫酸ナトリウム水溶液および EtOAc を加えることによってクエンチし、その混合物を 10 分間攪拌した。層を分離し、水層を EtOAc でさらに抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄ で)、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗混合物を SiO₂ クロマトグラフィー (0 ~ 100 % EtOAc / hex) によって精製することにより、5 - ((4 - クロロ - 5 - ((2, 2' - ジメチル - 3' - (3 - (2 - オキソエチル) ベンゾフラン - 6 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 2 - ホルミルフェノキシ) メチル) ニコチノニトリルを得た ([M + 1] = 641.39)。

【1458】

工程 6 : 5 - ((4 - クロロ - 5 - ((2, 2' - ジメチル - 3' - (3 - (2 - オキソエチル) ベンゾフラン - 6 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 2 - ホルミルフェノキシ) メチル) ニコチノニトリルおよび (S) - 4 - ((4 - ((3' - (3 - (2 - ((S) - 3 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) エチル) ベンゾフラン - 6 - イル) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 5 - クロロ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸をビス - TFA 塩として調製した。
C₄₇H₄₇ClN₄O₉ の LCMS - ESI⁺ (m/z) : [M + H]⁺ 計算値 : 847.31 ; 実測値 : 847.37。 ¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8.95 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.42 - 8.31 (m, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 - 7.42 (m, 2H), 7.36 - 7.23 (m, 4H), 7.21 - 7.14 (m, 1H), 7.11 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.41 - 4.22 (m, 1H), 4.22 (d, J = 12.9 Hz, 3H), 3.51 - 3.38 (m, 3H), 3.24 - 3.05 (m, 6H), 3.03 - 2.93 (m, 1H), 2.57 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (dd, J = 6.3, 1.2 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H), 1.90 (s, 3H)。

【1459】

実施例 349 : (S) - 4 - ((4 - ((4' - ((2 - ((S) - 3 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) エチル) カルバモイル) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' : 3', 1' - テルフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 5 - クロロ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸

10

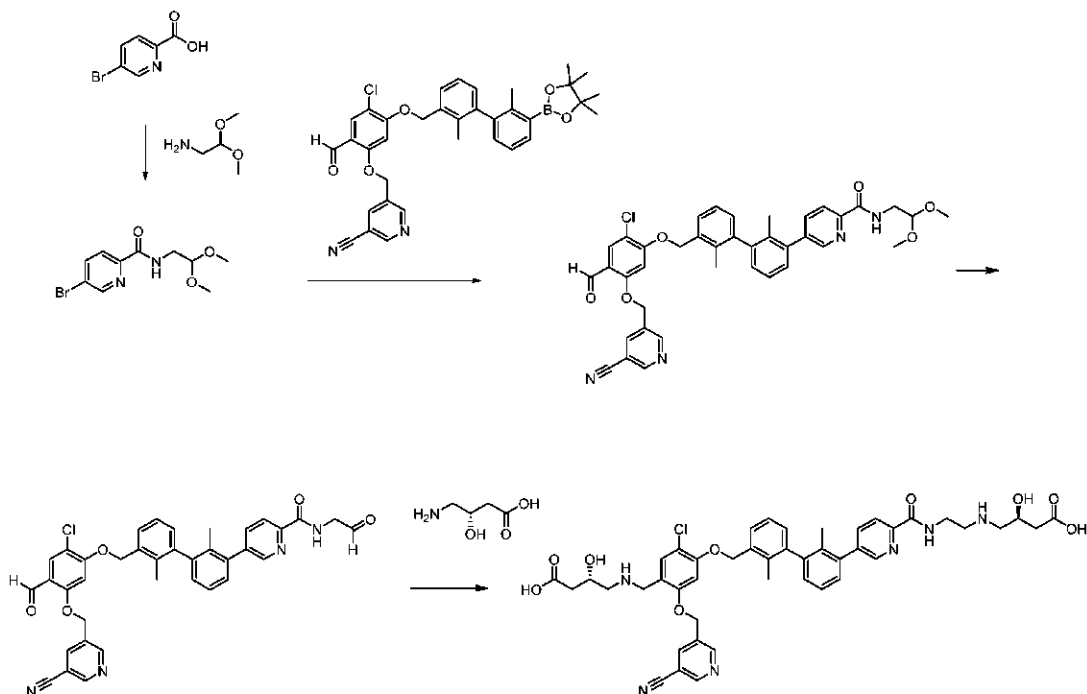
20

30

40

50

【化 5 7 0】



10

20

【1 4 6 0】

工程 1：DMF（10.0 mL）中の、5-ブロモピリジン-2-カルボン酸（1.00 g，4.95 mmol）、O-（7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-N，N，N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（HATU 試薬、2.35 g，6.19 mmol）および N，N-ジイソプロピルエチルアミン（1.73 mL，9.90 mmol）の溶液に、2，2-ジメトキシエチルアミン（0.810 mL，7.43 mmol）を加えた。その反応混合物を rt で一晩維持し、次いで、飽和 NH₄Cl 水溶液および EtOAc を加えることによってクエンチした。層を分離し、水層を EtOAc でさらに抽出した。有機層を合わせ、10% LiCl 水溶液で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄で）、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗混合物を SiO₂ クロマトグラフィー（0～100% EtOAc / hex で溶出）によって精製することにより、5-ブロモ-N-（2，2-ジメトキシエチル）ピコリンアミドを得た。

30

【1 4 6 1】

工程 2：5-（（4-クロロ-5-（（2，2'-ジメチル-3'-（4，4，5，5-テトラメチル-1，3，2-ジオキサボロラン-2-イル）-[1，1'-ビフェニル]-3-イル）メトキシ）-2-ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（100 mg，0.16 mmol）、4-ブロモ-N-（2，2-ジメトキシエチル）ベンズアミド（57 mg，0.20 mmol）、炭酸カリウム（68 mg，0.49 mmol）およびテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（9.5 mg，8.0 μmol）を反応容器において合わせた。ジオキサン（2.0 mL）および水（0.40 mL）を注入し、得られた懸濁液にアルゴンを（アルゴンで満たされたバルーンによって）10 分間散布した。その反応混合物を 90 °C で 3 時間撹拌した。t_{lc} / LCMS による解析は、ボロネート出発物質が消費されたこと、および所望の生成物が形成したことを示した。その反応混合物を rt に冷却し、飽和 NH₄Cl 水溶液および EtOAc を加えることによってクエンチした。層を分離し、水層を EtOAc でさらに抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄で）、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗混合物を SiO₂ クロマトグラフィー（0～100% EtOAc / hex で溶出）によって精製することにより、5-（3'-（（2-クロロ-5-（（5-シアノピリジン-3-イル）メトキシ）-4-ホルミルフェノキシ）メチル）-2，2'-ジメチル-[1

40

50

， 1'-ビフェニル] - 3-イル) - N - (2, 2-ジメトキシエチル) ピコリンアミドを得た ([M+1] = 691.22)。

【1462】

工程3: THF (1.0 mL) 中の 5 - (3' - ((2-クロロ-5 - ((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) - 4-ホルミルフェノキシ) メチル) - 2, 2'-ジメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) - N - (2, 2-ジメトキシエチル) ピコリンアミド (60 mg, 0.087 mmol) の溶液に、(0.50 mL) の 4N HCl、次いで、20 滴の濃 HCl を加えた。その混合物を rt で一晩攪拌した。LCMS による解析は、所望の生成物が形成したことを示した。その反応混合物を、ブラインと EtOAc との混合物に注ぎ込んだ。層を分離し、水層を EtOAc でさらに抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄ で)、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。5 - (3' - ((2-クロロ-5 - ((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) - 4-ホルミルフェノキシ) メチル) - 2, 2'-ジメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) - N - (2-オキソエチル) ピコリンアミド ([M+1] = 645.42) を、次の工程において直ちに処理した。

【1463】

工程4: 5 - (3' - ((2-クロロ-5 - ((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) - 4-ホルミルフェノキシ) メチル) - 2, 2'-ジメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) - N - (2-オキソエチル) ピコリンアミドおよび (S) - 4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸の還元的アミノ化 (一般的手順 G) によって、((S) - 4 - ((4 - ((4' - ((2 - ((S) - 3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル) アミノ) エチル) カルバモイル) - 2, 2'-ジメチル - [1, 1':3', 1' - テルフェニル] - 3-イル) メトキシ) - 5-クロロ-2 - ((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3-ヒドロキシブタン酸 (13 mg, 16%) をビス-TFA 塩として調製した。C₄₅H₄₈ClN₆O₉ の LCMS-ESI⁺ (m/z): [M+H]⁺ 計算値: 851.32; 実測値: 851.41。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.66 (dd, J = 2.3, 0.9 Hz, 1H), 8.38 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.0, 2.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 4.2 Hz, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 7.20 - 7.13 (m, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.39 - 4.13 (m, 4H), 3.79 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.20 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 3.10 (dd, J = 12.5, 9.7 Hz, 1H), 3.03 - 2.91 (m, 1H), 2.56 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.53 - 2.48 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.91 (s, 3H)。

【1464】

実施例350: (S) - 4 - ((4 - ((3' - (5 - ((2 - ((S) - 3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル) アミノ) エトキシ) メチル) チアゾール-2-イル) - 2, 2'-ジメチル - [1, 1'-ビフェニル] - 3-イル) メトキシ) - 5-クロロ-2 - ((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3-ヒドロキシブタン酸

10

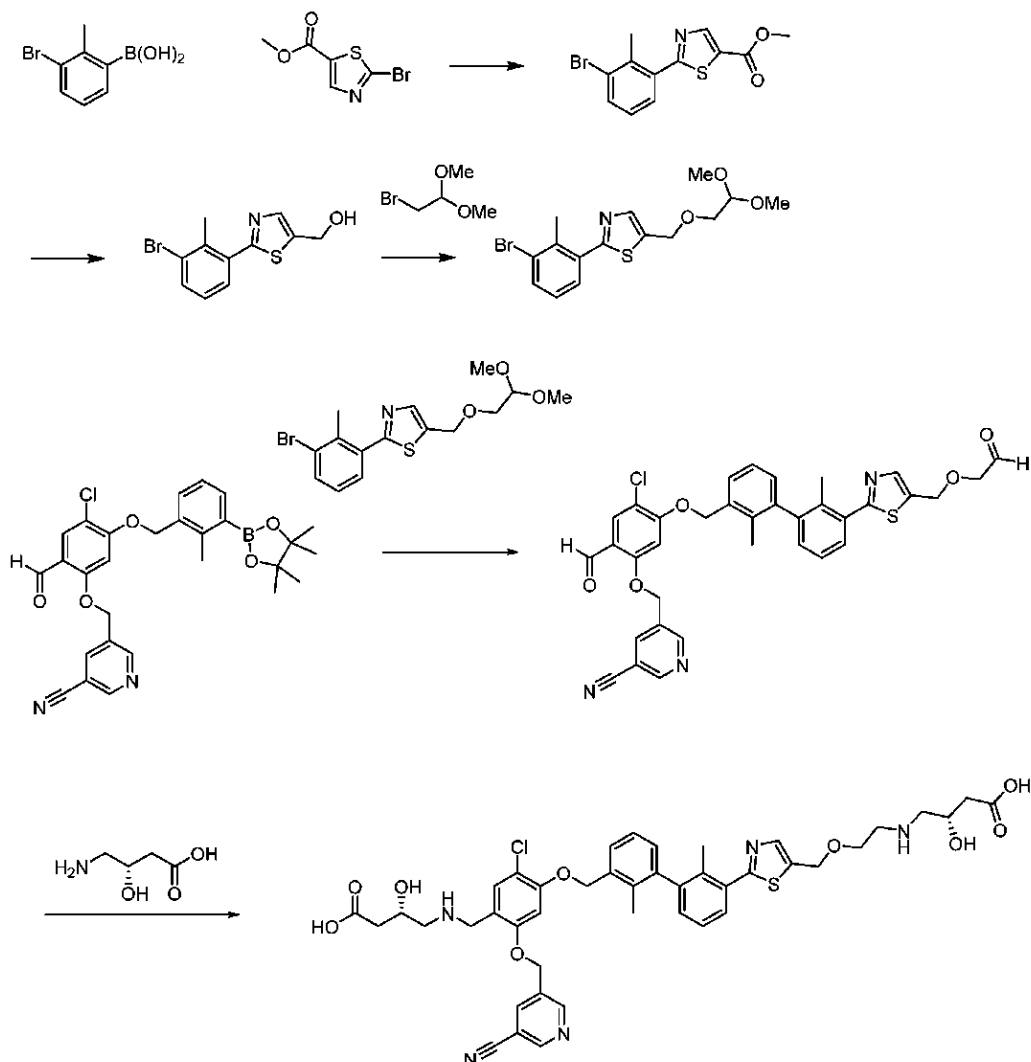
20

30

40

50

【化 5 7 1】



【1 4 6 5】

工程 1：(3-ブロモ-2-メチルフェニル) ボロン酸 (350 mg, 1.63 mmol)、メチル 2-ブロモチアゾール-5-カルボキシレート (470 mg, 2.12 mmol)、炭酸カリウム (788 mg, 5.70 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (113 mg, 98.0 μmol) を反応容器において合わせた。ジオキサン (12.0 mL) および水 (3.00 mL) を加え、得られた懸濁液にアルゴンを (アルゴンで満たされたバルーンによって) 10 分間散布した。その反応混合物を 95℃で 7 時間攪拌した。その反応混合物を室温に冷却し、飽和 NH₄Cl 水溶液および EtOAc を加えることによってクエンチした。層を分離し、水層を EtOAc でさらに抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄ で)、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗混合物を SiO₂ クロマトグラフィー (0~100% EtOAc/hex で溶出) によって精製することにより、メチル 2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル) チアゾール-5-カルボキシレートを得た。

【1 4 6 6】

工程 2：thf (7.00 mL) 中のメチル 2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル) チアゾール-5-カルボキシレート (250 mg, 0.801 mmol) の溶液に、2 M 水素化ホウ素リチウム (1.20 mL)、次いで、メタノール (0.097 mL, 2.40 mmol, 注意：添加中にガスが発生するので、反応容器の十分な換気が必要である) を加えた。t_{lc} による解析は、出発物質が消費されたことを示した。その反応混合物を、飽和 NaHCO₃ 水溶液および EtOAc を加えることによってクエンチし、その混合

物を10分間撹拌した。層を分離し、水層をEtOAcでさらに抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄で)、濾過し、次いで、真空中で濃縮することにより、(2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)チアゾール-5-イル)メタノールを得た([M+1]=284.35、286.22)。

【1467】

工程3：氷水浴において冷却したDMF(2.0mL)中の(2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)チアゾール-5-イル)メタノール(100mg, 0.35mmol)の溶液に、水素化ナトリウム(60wt%, 16mg, 0.42mmol)、次いで、ブROMOアセトアルデヒドジメチルアセタール(0.21mL, 1.8mmol)。その反応混合物をその氷水浴において一晩撹拌した(ゆっくりrtに加温した)。その反応混合物を飽和NH₄Cl水溶液およびEtOAcを加えることによってクエンチした。層を分離し、水層をEtOAcでさらに抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄で)、濾過し、次いで、真空中で濃縮した。粗混合物をSiO₂クロマトグラフィー(0~100%EtOAc/hexで溶出)によって精製することにより、2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-(2,2-ジメトキシエトキシ)メチルチアゾールを得た([M+1]=372.48、374.23)。

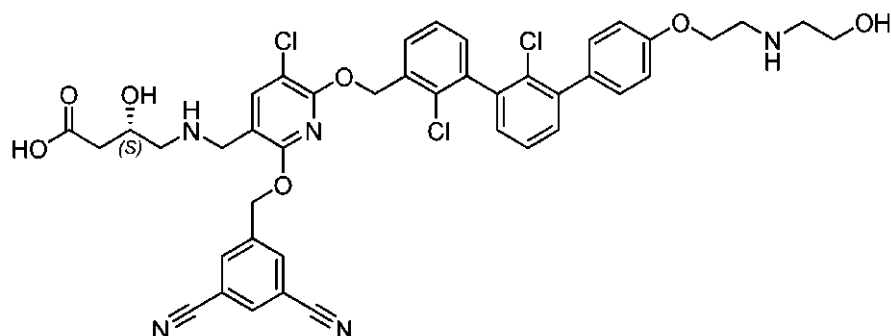
【1468】

工程4：5-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-1-(2,2-ジメトキシエチル)-1H-インダゾールの代わりに2-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-5-(2,2-ジメトキシエトキシ)メチルチアゾールから出発して、実施例209を調製するために使用した経路と同一の順序によって、(S)-4-((4-((3'-(5-(2-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)エトキシ)メチル)チアゾール-2-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸をビス-TFA塩として調製した。C₄₃H₄₆ClN₅O₉SのLCMS-ESI⁺(m/z): [M+H]⁺計算値: 844.28; 実測値: 844.14。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.96(s, 1H), 8.93(s, 1H), 8.38(d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.58(d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.56 - 7.45(m, 2H), 7.38(t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.22(m, 2H), 7.14(d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08(s, 1H), 5.38(s, 2H), 5.32(s, 2H), 4.89(s, 2H), 4.33 - 4.09(m, 3H), 3.83(t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.28 - 3.15(m, 3H), 3.09 - 2.92(m, 2H), 2.54(d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.52(d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.16 - 2.07(m, 6H)。

【1469】

実施例351：(S)-4-((5-クロロ-6-((2,2'-ジクロロ-4',4'-((2-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エトキシ)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((3,5-ジシアノベンジル)オキシ)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化572】



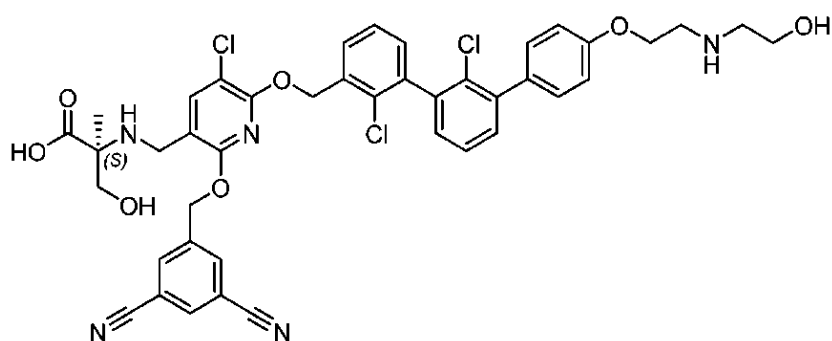
【1470】

一般的な還元的アミノ化手順Dに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 833.01。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.15 - 8.07 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.56 - 7.49 (m, 1H), 7.48 - 7.36 (m, 5H), 7.27 (ddd, J = 23.0, 7.4, 1.9 Hz, 2H), 7.14 - 7.06 (m, 2H), 5.63 - 5.49 (m, 2H), 5.49 (s, 2H), 4.88 (s, 5H), 4.40 - 4.33 (m, 2H), 4.26 (s, 3H), 3.90 - 3.82 (m, 2H), 3.58 - 3.50 (m, 2H), 3.30 - 3.21 (m, 3H), 3.04 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 6.4 Hz, 2H).

【1471】

実施例352: (S)-2-((5-クロロ-6-((2,2'-ジクロロ-4',4''-(2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)エトキシ)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((3,5-ジシアノベンジル)オキシ)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸

【化573】



【1472】

一般的な還元的アミノ化手順Dに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 833.01。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.10 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 3H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.51 - 7.31 (m, 6H), 7.24 (ddd, J = 17.7, 7.3, 1.8 Hz, 2H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.64 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 5.54 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 5.47 (s, 3H), 4.40 - 4.32 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.05 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 3H), 3.54 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 3.30 - 3.22 (m, 2H), 1.57 (s, 3H), 1.30 (d, J = 16.3 Hz, 2H).

実施例353: (S)-4-((4-((4'-((S)-2-アミノ-3-ヒドロキシプロポキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

10

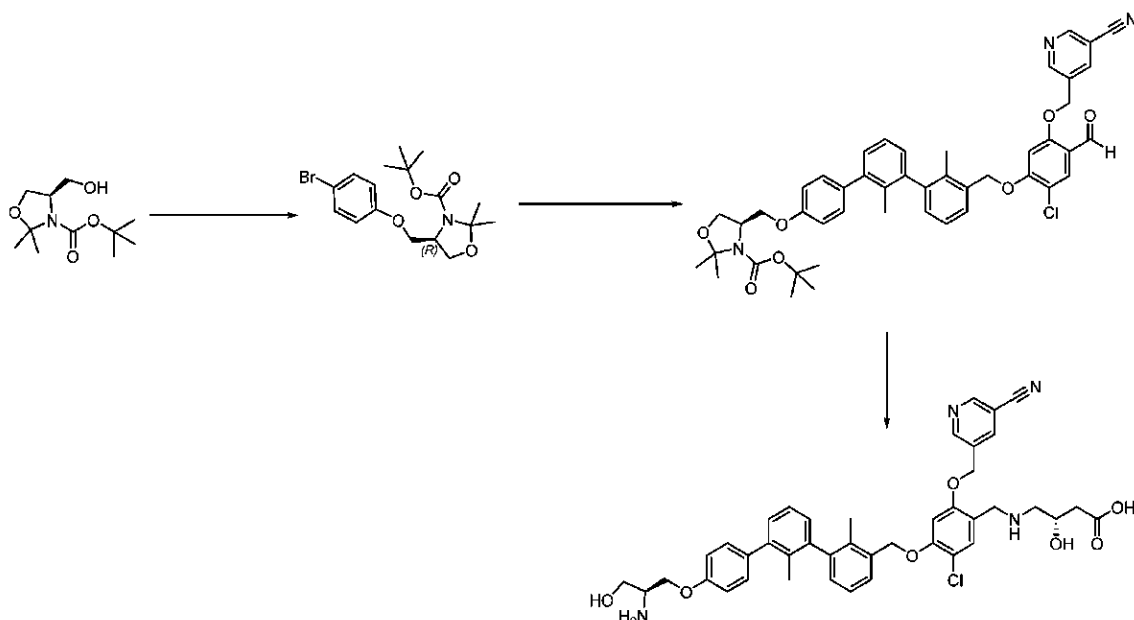
20

30

40

50

【化 5 7 4】



10

【1 4 7 3】

(R) - 4 - ヒドロキシメチル - 2, 2 - ジメチル - オキサゾリジン - 3 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0.66 g, 2.86 mmol) および DMF の溶液に、NaH (14 mg, 2 当量) を加えた。5 分後、1 - ブロモ - 4 - フルオロベンゼン 99% (0.31 ml, 2.86 mmol) を加えた。次いで、その混合物を 80℃ に加温した。16 時間後、フラスコを冷却し、それに水を加え、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィーを、ヘキサン - EtOAc を用いて行うことにより、tert - ブチル (R) - 4 - ((4 - ブロモフェノキシ) メチル) - 2, 2 - ジメチルオキサゾリジン - 3 - カルボキシレート を単離した。[M + 1] = 387.3。

20

【1 4 7 4】

tert - ブチル (R) - 4 - (((3' - ((2 - クロロ - 5 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 4 - ホルミルフェノキシ) メチル) - 2', 2' - ジメチル - [1, 1' : 3', 1' - テルフェニル] - 4 - イル) オキシ) メチル) - 2, 2 - ジメチルオキサゾリジン - 3 - カルボキシレート を中間体 23 と同様に調製した。[M + 1] = 789.40。

30

【1 4 7 5】

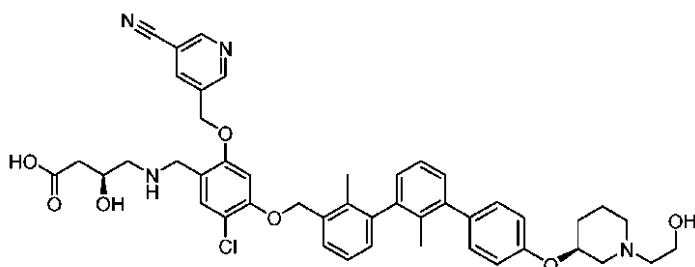
(S) - 4 - ((4 - ((4' - ((S) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシプロポキシ) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' : 3', 1' - テルフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 5 - クロロ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸を、一般的な還元的アミノ化手順 D に従って合成し、その後、その混合物をワークアップした (EtOAc および水、抽出し、MgSO₄ で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した) 後、TFA および DCM で処理した。[M + 1] = 751.01。¹H NMR (400 MHz, メタノール - d₄) δ 8.94 (dd, J = 11.3, 2.0 Hz, 2H), 8.37 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.48 (d, J = 24.9 Hz, 2H), 7.33 - 7.22 (m, 4H), 7.22 - 7.11 (m, 2H), 7.12 - 7.04 (m, 3H), 5.34 (d, J = 25.9 Hz, 4H), 4.88 - 4.79 (m, 1H), 4.30 (dd, J = 10.4, 4.0 Hz, 1H), 4.24 (s, 3H), 4.25 - 4.17 (m, 1H), 3.95 - 3.78 (m, 2H), 3.67 (s, 1H), 3.20 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 2.98 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.52 (dd, J = 6.2, 1.3 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 3H)。

40

【1 4 7 6】

50

実施例 354: (S)-4-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((4'-((S)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸
【化575】



10

【1477】

(S)-4-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((4'-((S)-1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-3-イル)オキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を実施例 353 と同様に調製した。[M+1] = 805.37。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.94 (dd, J = 11.5, 2.1 Hz, 3H), 8.37 (s, 1H), 7.55 - 7.39 (m, 4H), 7.38 - 6.91 (m, 17H), 5.34 (d, J = 24.9 Hz, 7H), 4.93 (s, 1H), 4.24 (s, 4H), 4.04 - 3.76 (m, 5H), 3.66 - 3.34 (m, 1H), 3.20 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 2H), 3.06 - 2.90 (m, 4H), 2.86 (d, J = 0.7 Hz, 2H), 2.52 (dd, J = 6.3, 1.2 Hz, 4H), 2.14 (s, 5H), 1.89 (s, 6H).

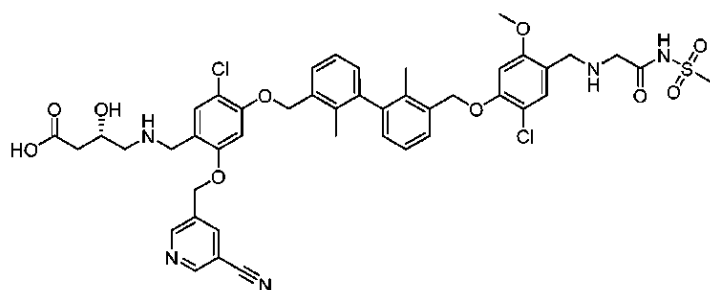
20

【1478】

実施例 355: (S)-4-((5-クロロ-4-((3'-((2-クロロ-5-メトキシ-4-((2-(メチルスルホンアミド)-2-オキソエチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

30

【化576】



40

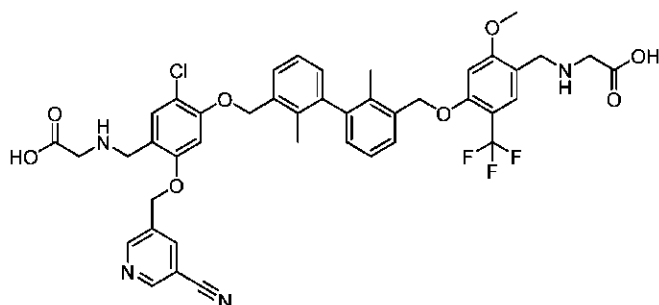
【1479】

還元的アミノ化手順 D に従って、表題化合物を調製した。[M+1] = 920.32。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.94 (dd, J = 14.9, 2.0 Hz, 2H), 8.38 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.60 - 7.38 (m, 4H), 7.27 (q, J = 7.5 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 7.7, 2.9, 1.4 Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.31 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 4.32 - 4.15 (m, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.87 (s, 1H), 3.26 (s, 2H), 2.99 (s, 2H), 2.86 (d, J = 0.7 Hz, 1H), 2.08 (d, J = 1.6 Hz, 6H).

【1480】

50

実施例 356: (4-(3'-(4-((カルボキシメチル) アミノ) メチル)-2-クロロ-5-(5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) フェノキシ) メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル) メトキシ)-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) ベンジル) グリシン
【化 577】



10

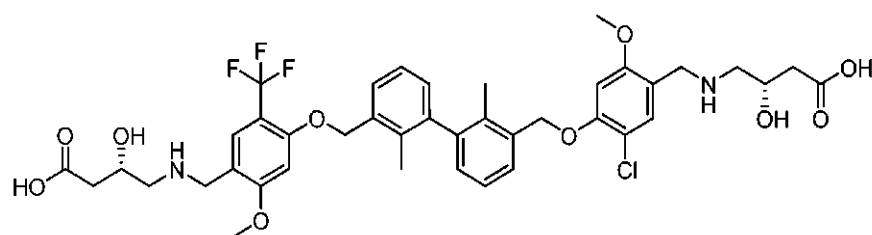
【1481】

一般的な還元的アミノ化手順 D に従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 833.27. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.95 (dd, J = 16.9, 2.0 Hz, 2H), 8.40 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55 - 7.44 (m, 3H), 7.28 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 7.13 (ddd, J = 7.7, 4.7, 1.3 Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.02 (s, 1H), 5.41 - 5.30 (m, 5H), 4.27 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.87 (d, J = 0.7 Hz, 3H), 2.07 (d, J = 9.6 Hz, 5 H).

20

【1482】

実施例 357: (S)-4-(4-(3'-(4-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル) アミノ) メチル)-2-クロロ-5-メトキシフェノキシ) メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル) メトキシ)-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル) ベンジル) アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸
【化 578】



30

【1483】

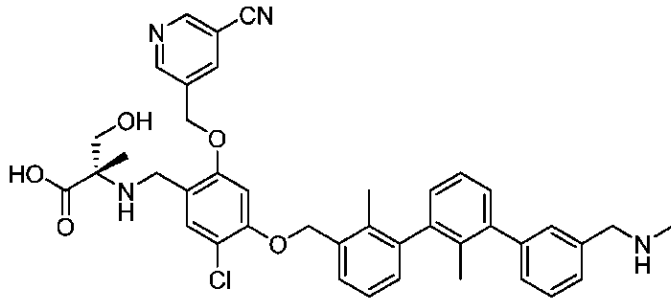
一般的な還元的アミノ化手順 D に従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 819.18. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 7.51 (dt, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.29 (td, J = 7.7, 2.2 Hz, 1H), 7.12 (ddd, J = 7.7, 2.7, 1.4 Hz, 1H), 7.02 (s, 2H), 5.40 - 5.27 (m, 3H), 4.29 (tdd, J = 9.5, 6.4, 4.2 Hz, 1H), 4.23 (s, 1H), 4.17 (s, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.19 (ddd, J = 12.7, 8.3, 3.1 Hz, 2H), 2.98 (ddd, J = 12.8, 9.8, 8.7 Hz, 2H), 2.54 (dd, J = 6.3, 3.3 Hz, 3H), 2.20 - 2.03 (m, 3H).

40

実施例 358: (S)-2-(5-クロロ-2-(5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ)-4-(2,2'-ジメチル-3'-(メチルアミノ) メチル)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル) メトキシ) ベンジル) アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸

50

【化 5 7 9】



10

【1 4 8 4】

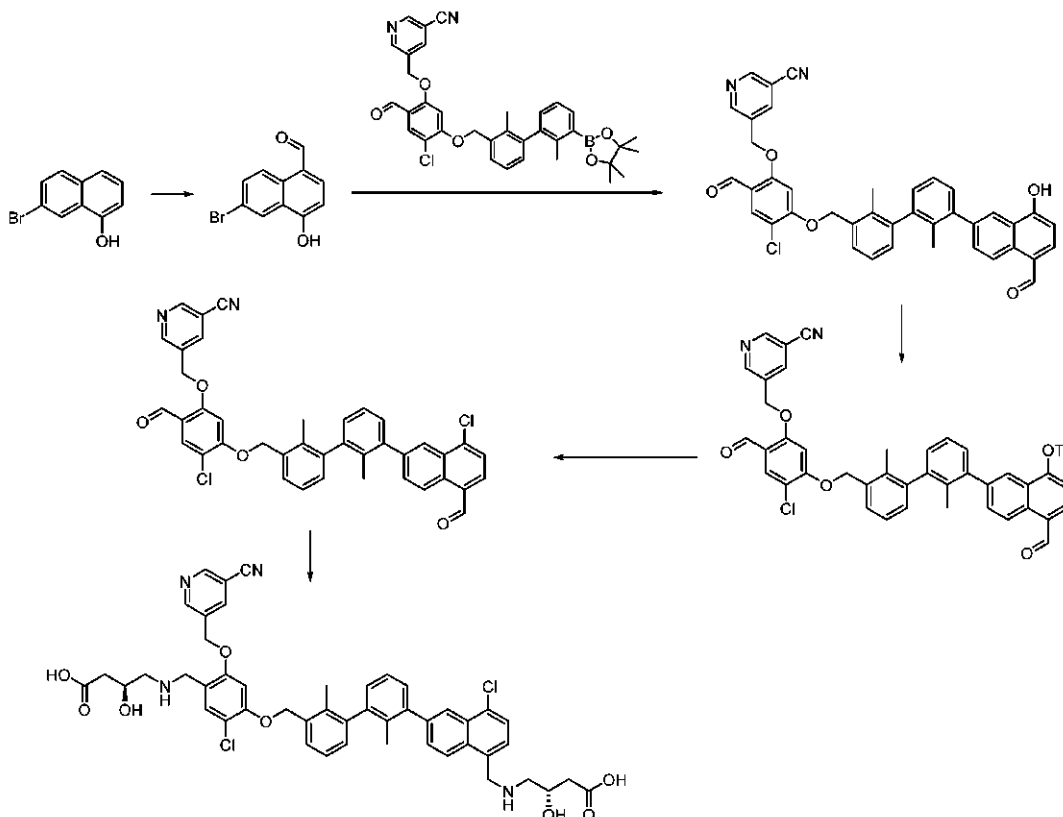
一般的な還元的アミノ化手順Dに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 705.4。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.59 - 7.51 (m, 2H), 7.51 - 7.38 (m, 4H), 7.34 - 7.22 (m, 3H), 7.17 - 7.06 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.01 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 2.74 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

【1 4 8 5】

実施例 359: (S)-4-(((6-(3'-(4-(((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-クロロナフタレン-1-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

20

【化 5 8 0】



30

40

【1 4 8 6】

フラスコに、TiCl₄ (DCM中1M, 15.8mL, 15.8mmol) およびD

50

CM (12 mL) を投入した。ジクロロメチルメチルエーテル (1.27 mL, 14.4 mmol) を加え、その混合物を 0 °C に冷却した。次いで、DCM (10 mL) 中の 7-ブロモナフタレン-1-オール (1.6 g, 7.2 mmol) の溶液を滴下により添加した。その混合物を rt に加温し、3 時間攪拌し、その時点において、TLC は、出発物質が完全に消費されたことを示した。その混合物を DCM (100 mL) で希釈し、2 N HCl (100 mL) を慎重に加えた。その二相性混合物を濾過することにより、チタン塩を除去し、二相性混合物を分離した。水層を DCM で抽出し (3 × 100 mL)、合わせた有機物を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 0 ~ 100 % EtOAc / hex) によって精製することにより、6-ブロモ-4-ヒドロキシ-1-ナフトアルデヒドを得た。

10

【1487】

フラスコに、5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-3'-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (70 mg, 0.115 mmol)、6-ブロモ-4-ヒドロキシ-1-ナフトアルデヒド (35 mg, 0.138 mmol)、Na₂CO₃ (61 mg, 0.58 mmol)、Pd X Phos G2 (4 mg, 0.06 mmol)、ジオキサン (2 mL) および水 (0.2 mL) を投入した。そのフラスコを 3 サイクルの真空 / アルゴンサイクルに供し、次いで、2 時間、90 °C に加熱した。その混合物を rt に冷却し、セライトで濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 0 ~ 100 % EtOAc / hex) によって精製することにより、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-((5-ホルミル-8-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

20

【1488】

DCM (5 mL) 中の、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-((5-ホルミル-8-ヒドロキシナフタレン-2-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (60 mg, 0.092 mmol) およびピリジン (0.02 mL, 0.3 mmol) の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (0.02 mL, 0.1 mmol) を加えた。その混合物を 30 分間攪拌し、次いで、水 (10 mL) に注ぎ込んだ。水層を EtOAc で抽出し (4 × 10 mL)、合わせた有機相を乾燥させ (MgSO₄)、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 0 ~ 90 % EtOAc / hex) によって精製することにより、7-((3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-ホルミルフェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-ホルミルナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネートを得た。

30

【1489】

バイアルに、Pd₂(dba)₃ (1 mg, 0.001 mmol)、tBuBrettPhos (2 mg, 0.005 mmol) およびジオキサン (1 mL) を投入した。その混合物を 3 サイクルの真空 / アルゴンサイクルに供し、次いで、5 分間、120 °C に加熱した。次いで、その溶液を rt に冷却した。

40

【1490】

別個のフラスコに、KCl (6 mg, 0.07 mmol)、KF (1 mg, 0.02 mmol)、7-((3'-((2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-ホルミルフェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-ホルミルナフタレン-1-イルトリフルオロメタンスルホネート (30 mg, 0.038 mmol) およびジオキサン (2 mL) を投入した。その混合物を 3 サイクルの真空 / アルゴンサイクルに供し、次いで、触媒溶液を加えた。得られた溶液を 100 °C で 16 時間攪拌し、次いで、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 0 ~ 75 % EtOAc / hex) によって精製することにより、5-((4-クロロ-5-((3'-((8-クロロ-5-ホルミルナフタレン-2-イル)-2,2'-ジメ

50

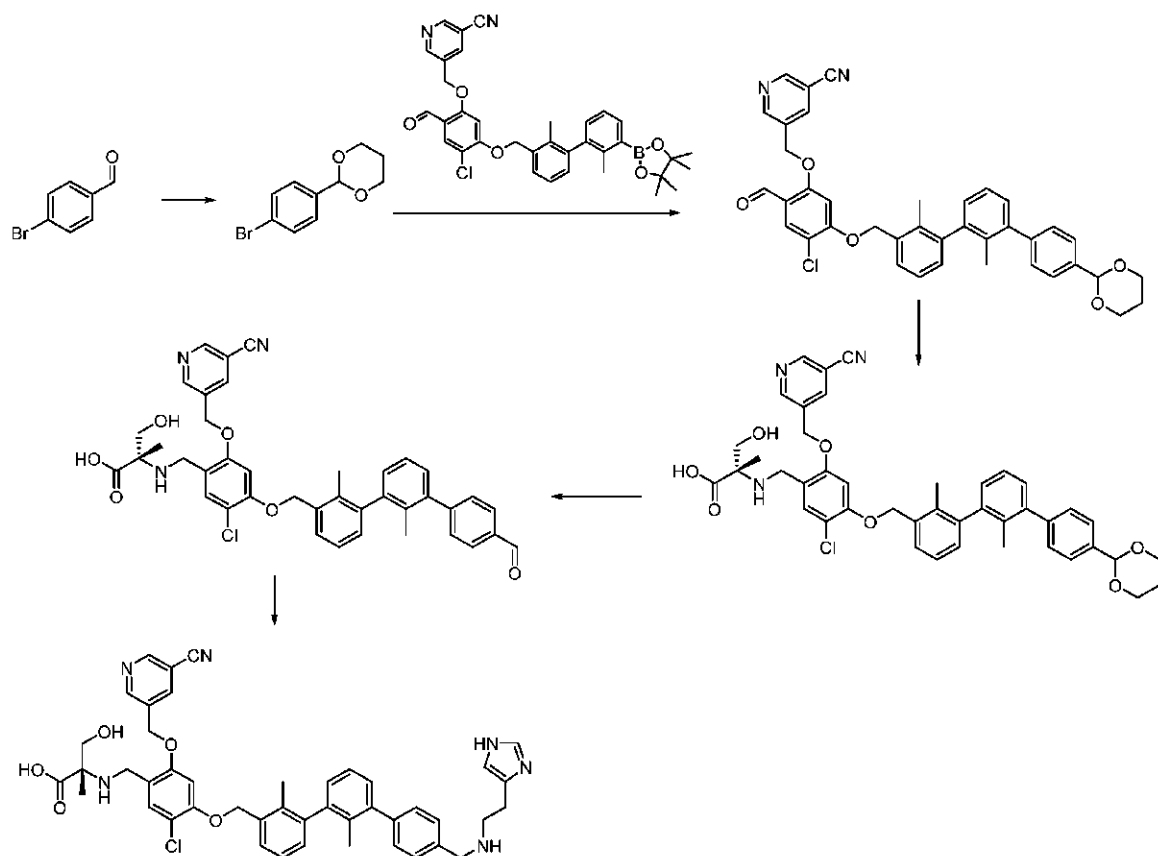
チル- [1, 1'-ビフェニル]-3-イル) メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ) メチル) ニコチノニトリルを得た。

【1491】

(S)-4-((6-(3'-(4-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル) アミノ) メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) フェノキシ) メチル)-2, 2'-ジメチル-[1, 1'-ビフェニル]-3-イル)-4-クロロナフタレン-1-イル) メチル) アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を、一般的な還元的アミノ化手順Dに従って合成した。[M+1] = 877.3。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.96 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 2H), 7.81 - 7.73 (m, 2H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 7.6, 1.4 Hz, 1H), 7.41 - 7.33 (m, 2H), 7.29 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.16 (m, 2H), 7.08 (s, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.81 (s, 2H), 4.41 (dtd, J = 9.4, 6.2, 3.0 Hz, 1H), 4.28 - 4.19 (m, 3H), 3.39 (dd, J = 12.8, 3.1 Hz, 1H), 3.22 - 3.15 (m, 2H), 2.97 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.58 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.51 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

【1492】

実施例360: (S)-2-((4-((4'-((2-(1H-イミダゾール-4-イル) エチル) アミノ) メチル)-2, 2'-ジメチル-[1, 1':3', 1''-テルフェニル]-3-イル) メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) ベンジル) アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸
【化581】



【1493】

Dean-Stark装置を備えたフラスコに、4-ブロモベンズアルデヒド (2.73 g, 14.8 mmol)、トルエンスルホン酸 (381 mg, 2 mmol)、1,3-プロパンジオール (21.4 mL) およびトルエン (25 mL) を投入した。その混合物

を3時間加熱還流し、次いで、*rt*に冷却し、EtOAcで希釈し、NaHCO₃の飽和溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー(SiO₂, 0~50% EtOAc/hex)によって精製することにより、2-(4-ブロモフェニル)-1,3-ジオキサンを得た。

【1494】

フラスコに、5-(4-クロロ-5-(2,2'-ジメチル-3'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシメチル)ニコチノニトリル(1.00g, 1.64mmol)、2-(4-ブロモフェニル)-1,3-ジオキサン(1.20g, 4.93mmol)、Na₂CO₃(696mg, 7mmol)、Pd X Phos G2(62mg, 0.82mmol)、ジオキサン(10mL)および水(1mL)を投入した。そのフラスコを3サイクルの真空/アルゴンサイクルに供し、次いで、5時間、90℃に加熱した。その混合物を*rt*に冷却し、セライトで濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO₂, 0~100% EtOAc/hex)によって精製することにより、5-(5-(4'-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-4-クロロ-2-ホルミルフェノキシメチル)ニコチノニトリルを得た。

【1495】

(S)-2-(4-(4'-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸を、一般的な還元的アミノ化手順Dに従って合成した。

【1496】

THF(10mL)中の(S)-2-(4-(4'-(1,3-ジオキサン-2-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸(800mg, 1.07mmol)の溶液に、1N HCl(5mL, 5mmol)を加えた。その二相性混合物を1時間激しく攪拌し、次いで、真空中で濃縮することにより、(S)-2-(5-クロロ-2-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-(4'-(ホルミル-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸を得て、それをさらに精製せずに持ち越した。

【1497】

(S)-2-(4-(4'-(4-(2-(1H-イミダゾール-4-イル)エチル)アミノ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸を、一般的な還元的アミノ化手順Dに従って合成した。[M+1] = 785.4。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.87 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 - 7.53 (m, 3H), 7.50 - 7.42 (m, 4H), 7.33 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.16 - 7.07 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.33 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.01 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.46 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.23 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.53 (s, 3H)。

【1498】

実施例361: (S)-2-(5-クロロ-2-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-(4'-(4-(1*r*, 4*r*)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]

N#Cc1ccc(OC[C@H](C(=O)O)[C@@H](NCCc2cc(Cl)c(OCc3ccc(cc3-c4c(C)c5ccccc5c4)COc6cccc(c6)CN[C@H]7CCCC[C@@H]7O)c2)c(O)Cn1

一般的な還元的アミノ化手順Dに従って、表題化合物を合成した。[M + 1] = 789.5。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.52 (m, 3H), 7.52 - 7.41 (m, 3H), 7.34 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.28 (d, J = 3.5 Hz, 4H), 4.01 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.57 (td, J = 10.7, 5.4 Hz, 1H), 3.16 (dtd, J = 10.2, 7.0, 6.3, 3.0 Hz, 1H), 2.24 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 1.87 (s, 3H), 1.59 - 1.45 (m, 5H), 1.42 - 1.33 (m, 2H).

実施例 362: (S)-2-(4-(4'-(2-アセトアミドエチル)アミノ)メチル)-2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸

CC(=O)NCCNCc1ccc(cc1)-c2cc(C)c(C)c(c2)OCc3cc(Cl)c(CN[C@@H](C(=O)O)CO)cc3OCc4ccc(C#N)cn4

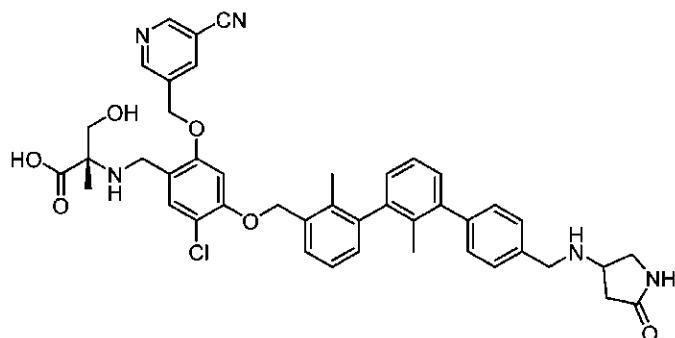
一般的な還元的アミノ化手順Dに従って、表題化合物を合成した。[M + 1] = 776.5。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.66 - 7.52 (m, 3H), 7.51 - 7.37 (m, 3H), 7.35 - 7.24 (m, 2H), 7.20 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.18 - 7.04 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.39 - 4.20 (m, 4H), 4.01 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.81 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.22 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

H), 2.15 (s, 3H), 1.98 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.53 (s, 3H). 50

【1502】

実施例363：(2S)-2-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((2,2'-ジメチル-4''-((5-オキソピロリジン-3-イル)アミノ)メチル)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸

【化584】



10

【1503】

一般的な還元的アミノ化手順Dに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 774.3. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.42 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.55 (s, 1H), 7.51 - 7.41 (m, 3H), 7.32 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.27 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.18 (m, 1H), 7.17 - 7.06 (m, 3H), 5.37 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.33 (d, J = 2.0 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.22 (tt, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 4.01 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.88 - 3.79 (m, 2H), 3.57 (dd, J = 11.5, 4.2 Hz, 1H), 2.87 (dd, J = 17.7, 8.8 Hz, 1H), 2.58 (dd, J = 17.7, 5.0 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.87 (s, 3H), 1.53 (s, 3H).

20

【1504】

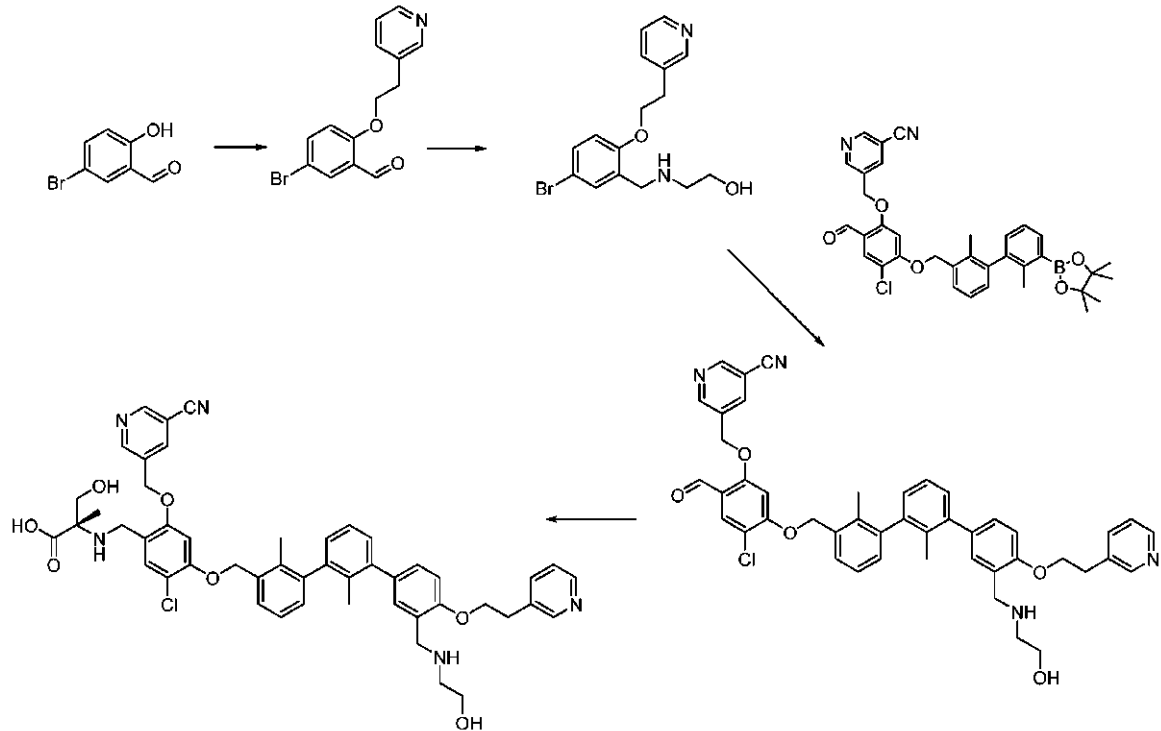
実施例364：(S)-2-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((3''-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-2,2'-ジメチル-4''-(2-(ピリジン-3-イル)エトキシ)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸

30

40

50

【化 5 8 5】



【1505】

DMF (8 mL) 中の 5-ブロモサリチルアルデヒド (bromosalicylaldehyde) (500 mg, 2.49 mmol) の溶液に、 Cs_2CO_3 (973 mg, 3.00 mmol) および 4-(2-ブロモエチル)ピリジン (431 mg, 2.32 mmol) を加えた。その混合物を 12 時間、80℃ に加熱し、次いで、rt に冷却し、 Et_2O (50 mL) で希釈し、水で洗浄した (3×10 mL)。有機層を乾燥させ (MgSO_4)、濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー (SiO_2 , 0~100% EtOAc/hex) によって精製することにより、5-ブロモ-2-(2-(ピリジン-3-イル)エトキシ)ベンズアルデヒドを得た。

【1506】

2-((5-ブロモ-2-(2-(ピリジン-3-イル)エトキシ)ベンジル)アミノ)エタン-1-オールを、一般的な還元的アミノ化手順 D に従って合成した。

【1507】

フラスコに、5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-3'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (100 mg, 0.164 mmol)、2-((5-ブロモ-2-(2-(ピリジン-3-イル)エトキシ)ベンジル)アミノ)エタン-1-オール (231 mg, 0.657 mmol)、 Na_2CO_3 (139 mg, 1.35 mmol)、 Pd XPhos G2 (6 mg, 0.08 mmol)、ジオキサン (2 mL) および水 (0.2 mL) を投入した。そのフラスコを 3 サイクルの真空/アルゴンサイクルに供し、次いで、12 時間、90℃ に加熱した。その混合物を rt に冷却し、セライトで濾過し、濃縮し、分取 HPLC によって精製することにより、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3',3'-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-2,2'-ジメチル-4',4'-(2-(ピリジン-3-イル)エトキシ)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

【1508】

(S)-2-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((3',3'-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-2,2'-ジメチル

ブロモ-2-(フルオロメチル)ベンゼンを得た。

【1511】

フラスコに、5-(4-クロロ-2-ホルミル-5-(2-メチル-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(300mg, 0.578mmol)、1,3-ジブロモ-2-(フルオロメチル)ベンゼン(465mg, 1.74mmol)、 Na_2CO_3 (245mg, 2.89mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (21mg, 0.028mmol)、ジオキサン(4mL)および水(0.4mL)を投入した。そのフラスコを3サイクルの真空/アルゴンサイクルに供し、次いで、12時間、90℃に加熱した。その混合物をrtに冷却し、セライトで濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 , 0~70% EtOAc/hex)によって精製することにより、5-(5-(3'-ブロモ-2'-(フルオロメチル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

10

【1512】

フラスコに、5-(5-(3'-ブロモ-2'-(フルオロメチル)-2-メチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-4-クロロ-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(270mg, 0.466mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(142mg, 0.559mmol)、酢酸カリウム(123mg, 1.21mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (17mg, 0.023mmol)およびジオキサン(2mL)を投入した。その混合物を3サイクルの真空/アルゴンサイクルに供し、次いで、90℃で3時間撹拌した。その混合物をrtに冷却し、セライトで濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 , 0~90% EtOAc/hex)によって精製することにより、5-(4-クロロ-5-(2'-(フルオロメチル)-2-メチル-3'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

20

【1513】

フラスコに、5-(4-クロロ-5-(2'-(フルオロメチル)-2-メチル-3'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(232mg, 0.370mmol)、4-ブromoベンズアルデヒド(205mg, 1.11mmol)、 Na_2CO_3 (157mg, 1.48mmol)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (14mg, 0.019mmol)、ジオキサン(4mL)および水(0.4mL)を投入した。そのフラスコを3サイクルの真空/アルゴンサイクルに供し、次いで、12時間、90℃に加熱した。その混合物をrtに冷却し、セライトで濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー(SiO_2 , 0~70% EtOAc/hex)によって精製することにより、5-(4-クロロ-5-(2'-(フルオロメチル)-4'-ホルミル-2-メチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

30

【1514】

5-(4-クロロ-5-(2'-(フルオロメチル)-4'-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-2-メチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを、一般的な還元的アミノ化手順Dに従って合成した。

40

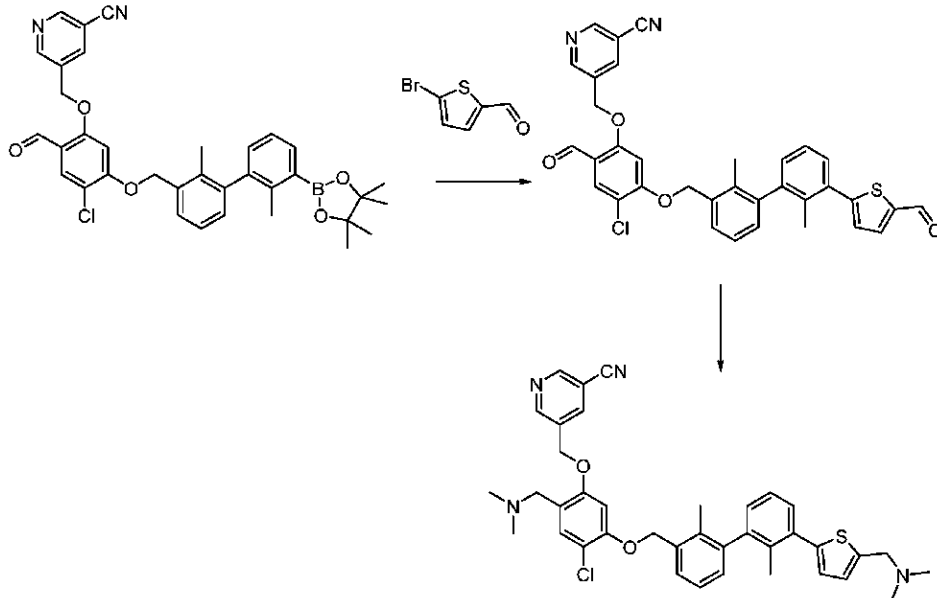
[M+1] = 695.2. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.95 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.38 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.58 - 7.45 (m, 5H), 7.39 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.25 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.19 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.40 - 5.27 (m, 4H), 4.90 (td, J = 38.7, 38.7, 10.

50

7 Hz, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 3.85 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.19 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 5.8, 5.3 Hz, 2H), 2.12 (s, 3H).

実施例 366: 5-((4-クロロ-2-((ジメチルアミノ)メチル)-5-((3'-((5-((ジメチルアミノ)メチル)チオフェン-2-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化 587】



【1515】

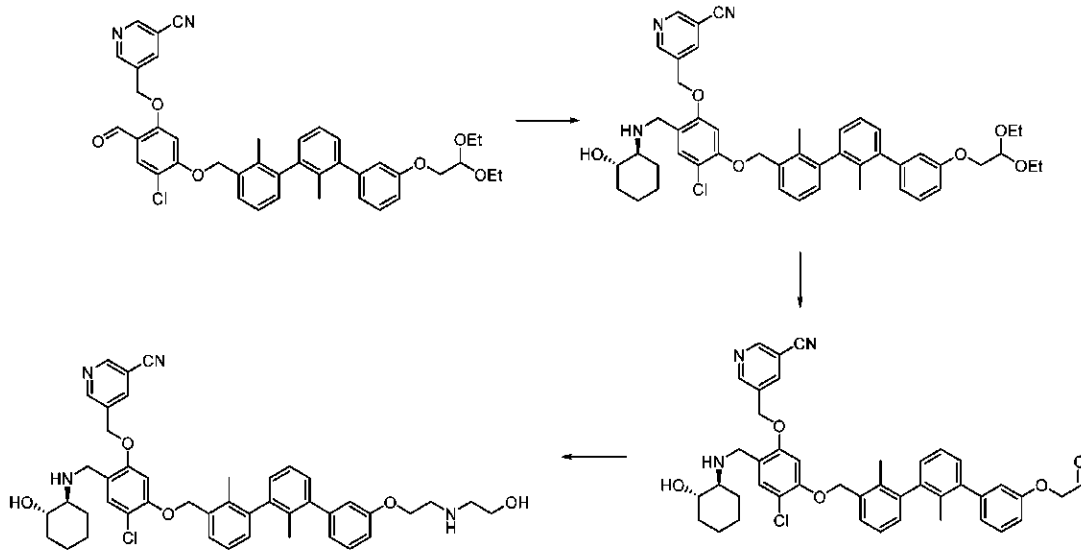
フラスコに、5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-3'-((4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (104 mg, 0.171 mmol)、5-ブロモチオフェン-2-カルバルデヒド (0.06 mL, 0.5 mmol)、Na₂CO₃ (72 mg, 0.68 mmol)、Pd X Phos G2 (6 mg, 0.08 mmol)、ジオキサン (2 mL) および水 (0.2 mL) を投入した。そのフラスコを3サイクルの真空/アルゴンサイクルに供し、次いで、3時間、90℃に加熱した。その混合物をrtに冷却し、セライトで濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー (SiO₂, 0~90% EtOAc/hex) によって精製することにより、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-((5-ホルミルチオフェン-2-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

【1516】

5-((4-クロロ-2-((ジメチルアミノ)メチル)-5-((3'-((5-((ジメチルアミノ)メチル)チオフェン-2-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを、一般的な還元的アミノ化手順Dに従って合成した。[M+1] = 651.2. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.37 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.40 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.35 - 7.24 (m, 3H), 7.18 - 7.05 (m, 4H), 5.39 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.58 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.92 (s, 6H), 2.83 (s, 6H), 2.12 (s, 3H), 2.05 (s, 3H).

実施例 367: 5-((4-クロロ-2-(((1S,2S)-2-ヒドロキシシク

ロヘキシル) アミノ) メチル) - 5 - ((3 ' ' - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エトキシ) - 2, 2 ' - ジメチル - [1, 1 ' : 3 ' , 1 ' ' - テルフェニル] - 3 - イル) メトキシ) フェノキシ) メチル) ニコチノニトリル
【化 5 8 8】



10

20

【1517】

5 - ((4 - クロロ - 5 - ((3 ' ' - (2, 2 - ジエトキシエトキシ) - 2, 2 ' - ジメチル - [1, 1 ' : 3 ' , 1 ' ' - テルフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 2 - (((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) メチル) フェノキシ) メチル) ニコチノニトリルを、一般的な還元的アミノ化手順Dに従って合成した。

【1518】

ジオキサン (3 mL) 中の 5 - ((4 - クロロ - 5 - ((3 ' ' - (2, 2 - ジエトキシエトキシ) - 2, 2 ' - ジメチル - [1, 1 ' : 3 ' , 1 ' ' - テルフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 2 - (((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) メチル) フェノキシ) メチル) ニコチノニトリル (183 mg, 0.16 mmol) の溶液に、HCl (濃, 0.3 mL) を加えた。その混合物を3時間攪拌し、次いで、濃縮することにより、5 - ((4 - クロロ - 5 - ((2, 2 ' - ジメチル - 3 ' ' - (2 - オキソエトキシ) - [1, 1 ' : 3 ' , 1 ' ' - テルフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 2 - (((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) メチル) フェノキシ) メチル) ニコチノニトリルを得て、それをさらに精製せずに持ち越した。

30

【1519】

5 - ((4 - クロロ - 2 - (((1 S, 2 S) - 2 - ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) メチル) - 5 - ((3 ' ' - (2 - ((2 - ヒドロキシエチル) アミノ) エトキシ) - 2, 2 ' - ジメチル - [1, 1 ' : 3 ' , 1 ' ' - テルフェニル] - 3 - イル) メトキシ) フェノキシ) メチル) ニコチノニトリルを、一般的な還元的アミノ化手順Dに従って合成した。[M+1] = 761.3。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.97 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 - 7.21 (m, 4H), 7.18 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.13 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.11 - 7.00 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.35 (t, 2H), 4.25 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 4.18 - 4.10 (m, 2H), 3.86 (t, 2H), 3.54 (t, 2H), 3.26 (t, 2H), 3.11 (dt, J = 11.2, 3.5 Hz, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.76 - 1.57 (m, 4H), 1.52 - 1.24 (m, 4H)。

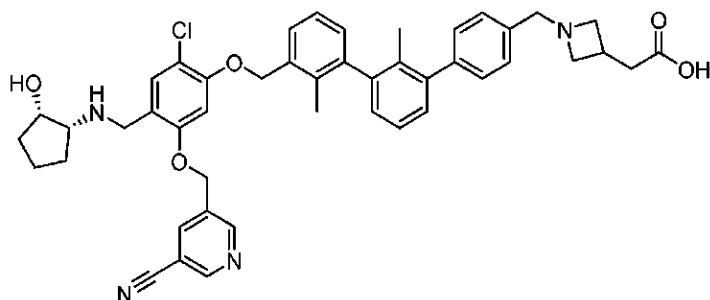
40

【1520】

実施例 368 : 2 - (1 - ((3 ' ' - ((2 - クロロ - 5 - ((5 - シアノピリジン

50

－３－イル）メトキシ）－４－（（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－〔１，１’：３’，１’’－テルフェニル〕－４－イル）メチル）アゼチジン－３－イル）酢酸
【化５８９】



10

【１５２１】

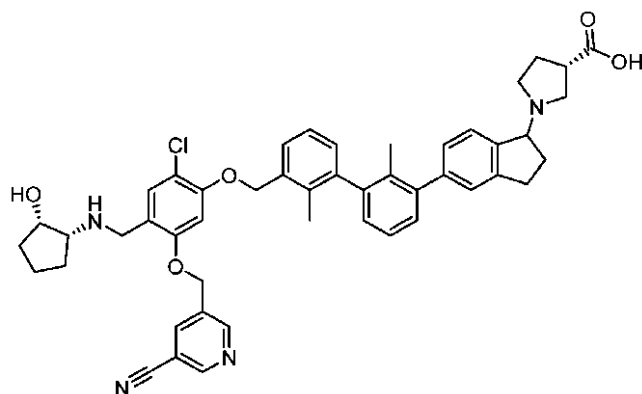
一般的な還元的アミノ化手順Ｃに従って、表題化合物を合成した。〔Ｍ＋１〕＝７７１．３。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.95 (dd, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.58 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.50 - 7.44 (m, 3H), 7.34 - 7.06 (m, 7H), 5.34 (d, J = 19.0 Hz, 3H), 4.57 - 4.47 (m, 2H), 4.29 (s, 3H), 4.18 - 4.05 (m, 3H), 3.48 - 3.34 (m, 3H), 3.28 - 3.21 (m, 2H), 3.12 (s, 1H), 3.05 - 2.94 (m, 2H), 2.79 (dd, J = 17.5, 8.6 Hz, 2H), 2.47 (dd, J = 17.5, 7.7 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.87 (s, 3H).

20

【１５２２】

実施例３６９：（３Ｓ）－１－（５－（３’－（（２－クロロ－５－（（５－シアノピリジン－３－イル）メトキシ）－４－（（（（１Ｒ，２Ｓ）－２－ヒドロキシシクロペンチル）アミノ）メチル）フェノキシ）メチル）－２，２’－ジメチル－〔１，１’－ビフェニル〕－３－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル）ピロリジン－３－カルボン酸
【化５９０】

30



40

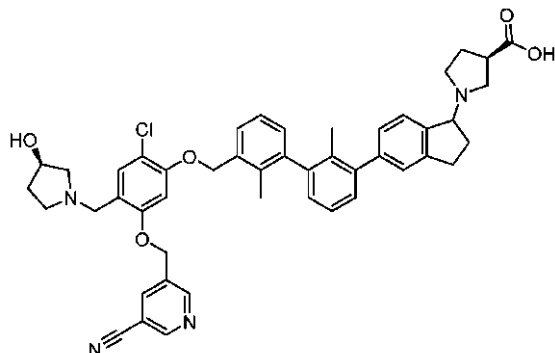
【１５２３】

一般的な還元的アミノ化手順Ｃに従って、表題化合物を合成した。〔Ｍ＋１〕＝７９７．３。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.95 (dd, J = 10.5, 2.0 Hz, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.66 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.46 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 - 7.07 (m, 7H), 5.34 (d, J = 16.6 Hz, 4H), 5.00 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.15 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 3.49 - 3.37 (m, 3H), 3.10 (d, J = 17.7 Hz, 3H), 2.61 (s, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.02 (s, 2H), 1.87 (s, 4H), 1.82 - 1.56 (m, 5H).

50

【1524】

実施例370：(3R)-1-(5-(3'-((2-クロロ-5-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)メチル)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)ピロリジン-3-カルボン酸
【化591】



10

【1525】

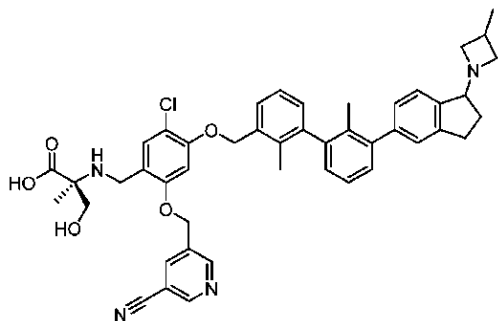
一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 783.3。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.94 (dd, J = 8.7, 2.0 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.37 - 7.25 (m, 3H), 7.18 (d, J = 20.1, 7.4 Hz, 2H), 7.11 (d, J = 4.5 Hz, 2H), 5.39 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 5.00 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.41 (s, 2H), 3.78 - 3.35 (m, 8H), 3.10 (d, J = 17.7 Hz, 2H), 2.63 (dd, J = 15.4, 7.7 Hz, 2H), 2.49 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.04 (s, 1H), 1.88 (s, 3H).

20

【1526】

実施例371：(2S)-2-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((2,2'-ジメチル-3'-(1-(3-メチルアゼチジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸
【化592】

30



40

【1527】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 771.3。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.97 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.60 - 7.44 (m, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.28 (dt, J = 15.9, 7.4 Hz, 3H), 7.21 - 7.05 (m, 4H), 5.34 (d, J = 17.9 Hz, 4H), 4.36 - 4.06 (m, 6H), 4.00 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.79 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.14 - 2.94 (m, 3H), 2.55 (s, 1H), 2.14 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1

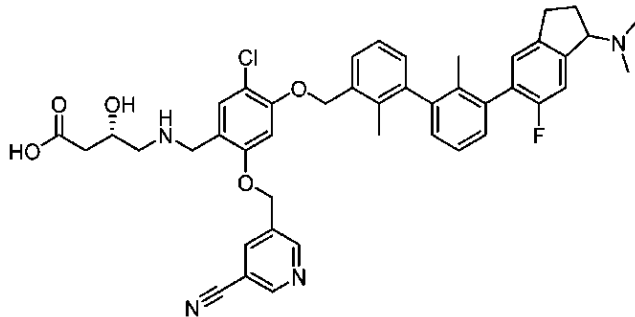
50

.52 (s, 3H), 1.36 (d, $J = 7.0$ Hz, 1H), 1.28 (d, $J = 6.6$ Hz, 2H).

【1528】

実施例372：(3S)-4-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((3'-(1-(ジメチルアミノ)-6-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化593】



10

【1529】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 763.3. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.94 (dd, $J = 11.3, 2.1$ Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.49 - 7.33 (m, 4H), 7.33 - 7.19 (m, 3H), 7.16 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.06 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 4.23 (s, 3H), 3.24 - 3.15 (m, 2H), 3.09 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 2.97 (dd, $J = 12.8, 9.8$ Hz, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.69 - 2.56 (m, 2H), 2.51 (d, $J = 6.3$ Hz, 3H), 2.13 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).

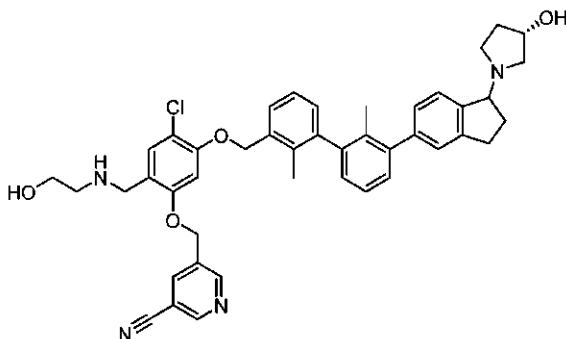
20

【1530】

実施例373：5-((4-クロロ-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-5-((3'-(1-((S)-3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

30

【化594】



40

【1531】

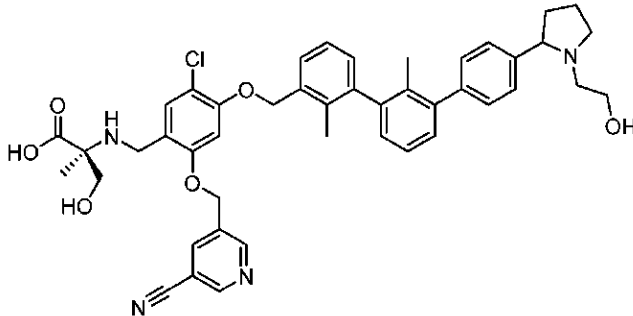
一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 729.3. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.98 - 8.88 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.53 - 7.43 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.34 - 7.07 (m, 7H), 5.48 (s, 4H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.08 - 4.96 (m, 2H), 4.61 - 4.51 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.47 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 3.10 (d, $J = 5.2$ Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 3H).

50

【1532】

実施例374：(2S)-2-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((4'-((1-(2-ヒドロキシエチル)ピロリジン-2-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸

【化595】



10

【1533】

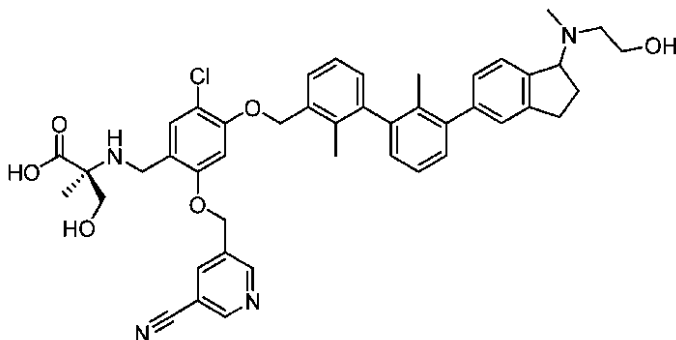
一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 775.3. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.90 (s, 2H), 7.63 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.57 - 7.47 (m, 3H), 7.31 - 7.07 (m, 6H), 5.34 (d, J = 18.0 Hz, 4H), 4.26 (s, 2H), 3.98 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.81 - 3.67 (m, 4H), 3.47 (t, J = 1.6 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.37 - 2.28 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.50 (s, 3H).

20

【1534】

実施例375：(2S)-2-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((3'-((1-(2-ヒドロキシエチル)(メチル)アミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸

【化596】



30

【1535】

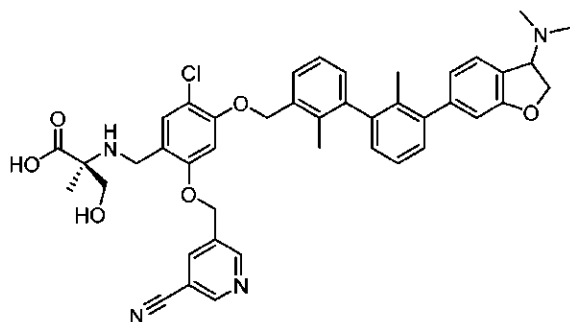
一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 775.3. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.98 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.64 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.39 - 7.07 (m, 8H), 5.34 (d, J = 17.0 Hz, 4H), 4.27 (s, 2H), 4.00 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 1H), 3.79 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.12 (t, J = 1.7 Hz, 2H), 2.94 (s, 2H), 2.79 (s, 1H), 2.68 - 2.57 (m, 2H), 2.47 (s, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.52 (s, 3H).

40

【1536】

50

実施例 376: (2S) - 2 - ((5-クロロ-2 - ((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) - 4 - ((3' - (3 - (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロベンゾフラン-6-イル) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3-イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸
【化 597】



10

【1537】

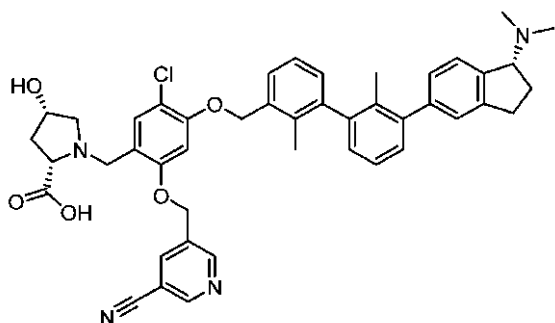
一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 747.3. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.41 (s, 1H), 7.64 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.47 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.33 - 7.19 (m, 3H), 7.18 - 7.03 (m, 4H), 6.99 (s, 1H), 5.34 (d, J = 16.8 Hz, 4H), 5.22 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 5.02 (d, J = 12.6 Hz, 1H), 4.71 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 3.99 (d, J = 12.2 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.83 (s, 4H), 2.14 (s, 3H), 1.89 (s, 3H), 1.51 (s, 3H).

20

【1538】

実施例 377: (2S, 4S) - 1 - (5-クロロ-2 - ((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) - 4 - ((3' - (R) - 1 - (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' - ビフェニル] - 3-イル) メトキシ) ベンジル) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸
【化 598】

30



40

【1539】

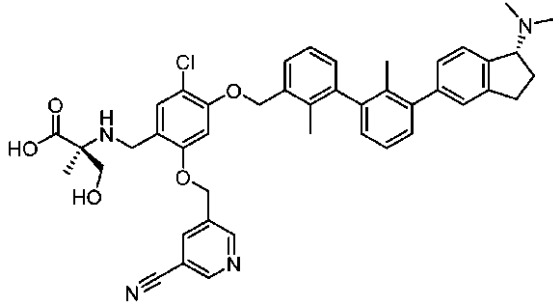
一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 757.3. ^1H NMR (400 MHz, メタノール- d_4) δ 8.97 (s, 1H), 8.92 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 7.41 - 7.08 (m, 8H), 5.40 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.04 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 13.9 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 13.9 Hz, 1H), 4.20 (dd, J = 10.9, 3.8 Hz, 1H), 3.34 (s, 4H), 3.22 (dd, J = 16.8, 8.7 Hz, 2H), 2.90 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.67 - 2.53 (m, 3H), 2.49 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.25 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.88 (s, 3H).

50

【1540】

実施例378：(S)-2-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((3'-((R)-1-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸

【化599】



10

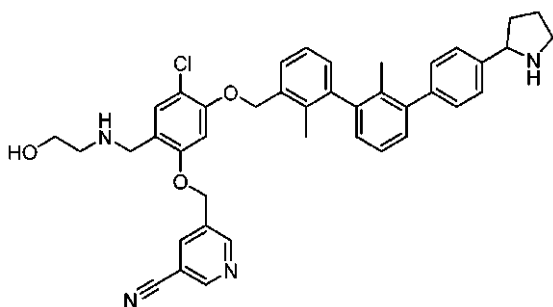
【1541】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 745.3. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.98 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.91 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.62 - 7.54 (m, 2H), 7.47 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.36 - 7.05 (m, 7H), 5.34 (d, J = 16.8 Hz, 4H), 5.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.00 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.79 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.26 - 3.18 (m, 1H), 2.90 (s, 2H), 2.75 (s, 2H), 2.62 - 2.43 (m, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.52 (s, 3H).

20

実施例379：5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-4''-(ピロリジン-2-イル)-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化600】



30

【1542】

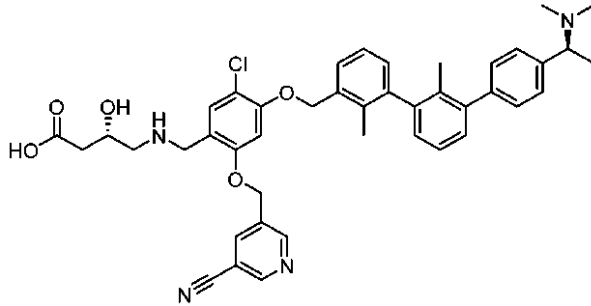
一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 673.3. HPLC T_R = 4.87分。

40

実施例380：(S)-4-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((4''-((S)-1-(ジメチルアミノ)エチル)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

50

【化 6 0 1】



10

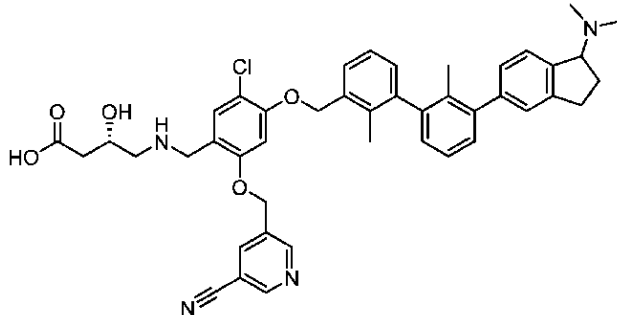
【1 5 4 3】

一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 733.3。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.94 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 - 7.42 (m, 4H), 7.35 - 7.19 (m, 3H), 7.17 - 7.05 (m, 3H), 5.38 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 2H), 3.00 - 2.94 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.51 (dd, J = 6.3, 1.1 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.89 (s, 3H).

実施例381: (3S)-4-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((3'-(1-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

20

【化 6 0 2】



30

【1 5 4 4】

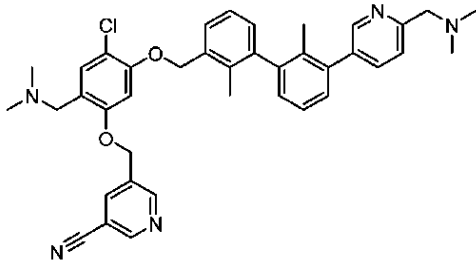
一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 745.3。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.94 (dd, J = 12.6, 2.1 Hz, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.58 - 7.42 (m, 3H), 7.29 (td, J = 13.6, 7.0 Hz, 4H), 7.22 - 7.05 (m, 4H), 5.37 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.23 (s, 4H), 3.29 - 3.15 (m, 3H), 3.02 (ddd, J = 37.3, 13.9, 8.8 Hz, 3H), 2.90 (s, 6H), 2.74 - 2.60 (m, 2H), 2.51 (dd, J = 6.3, 1.1 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 2.04 - 1.91 (m, 1H), 1.86 (s, 3H).

40

実施例382: 5-((4-クロロ-2-((ジメチルアミノ)メチル)-5-((3'-(6-((ジメチルアミノ)メチル)ピリジン-3-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

50

【化 6 0 3】



【1 5 4 5】

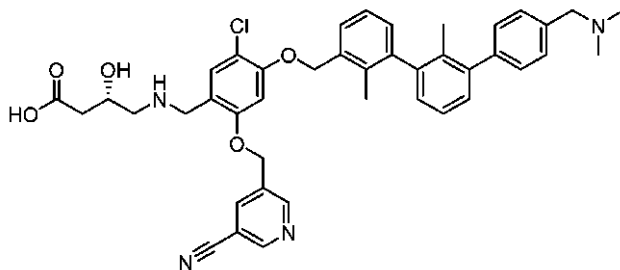
10

一般的な還元的アミノ化手順 C に従って、表題化合物を合成した。[M + 1] = 646.3。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.95 (dd, J = 6.3, 2.0 Hz, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.36 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.92 (dd, J = 7.9, 2.2 Hz, 1H), 7.59 - 7.45 (m, 3H), 7.41 - 7.34 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.9 Hz, 2H), 7.23 - 7.09 (m, 3H), 5.40 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.54 (s, 2H), 4.30 (s, 2H), 2.99 (s, 6H), 2.83 (s, 6H), 2.15 (s, 3H), 1.92 (s, 3H).

実施例 383: (S) - 4 - ((5 - クロロ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) - 4 - ((4' - ((ジメチルアミノ) メチル) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' : 3', 1' - テルフェニル] - 3 - イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸

20

【化 6 0 4】



30

【1 5 4 6】

一般的な還元的アミノ化手順 C に従って、表題化合物を合成した。[M + 1] = 719.3。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.95 (dd, J = 12.0, 2.0 Hz, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.57 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.53 - 7.43 (m, 4H), 7.37 - 7.19 (m, 3H), 7.19 - 7.00 (m, 3H), 5.40 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 3.20 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 3.01 - 2.94 (m, 1H), 2.90 (s, 5H), 2.51 (dd, J = 6.3, 1.1 Hz, 2H), 2.10 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

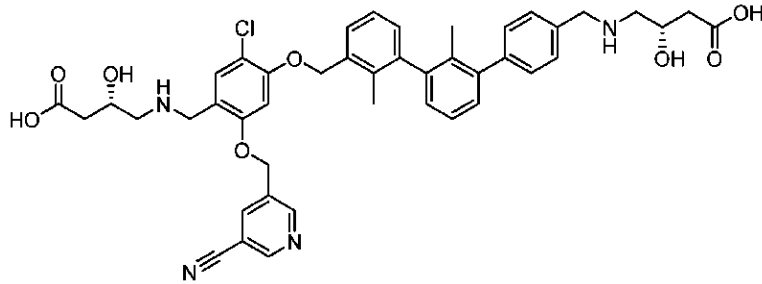
【1 5 4 7】

40

実施例 384: (S) - 4 - ((4 - ((4' - (((S) - 3 - カルボキシ - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) メチル) - 2, 2' - ジメチル - [1, 1' : 3', 1' - テルフェニル] - 3 - イル) メトキシ) - 5 - クロロ - 2 - ((5 - シアノピリジン - 3 - イル) メトキシ) ベンジル) アミノ) - 3 - ヒドロキシブタン酸

50

【化 6 0 5】



10

【1 5 4 8】

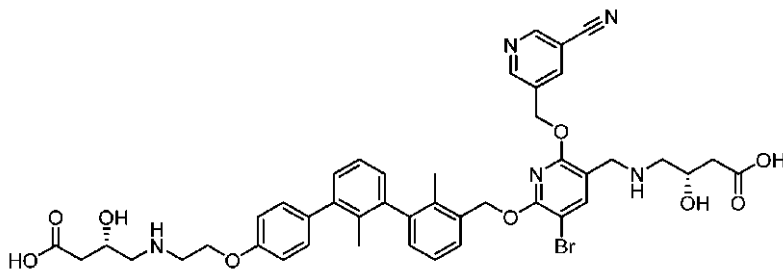
一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 793.3。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.94 (dd, J = 11.8, 2.0 Hz, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.59 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.51 - 7.45 (m, 3H), 7.35 - 7.06 (m, 7H), 5.38 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.06 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.42 (s, 1H), 3.20 (dd, J = 12.8, 3.0 Hz, 2H), 3.02 - 2.92 (m, 2H), 2.51 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.14 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)。

【1 5 4 9】

実施例385：(S)-4-((2-((3'-((3-ブromo-5-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-6-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)メチル)-2',2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-4-イル)オキシ)エチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

20

【化 6 0 6】



30

【1 5 5 0】

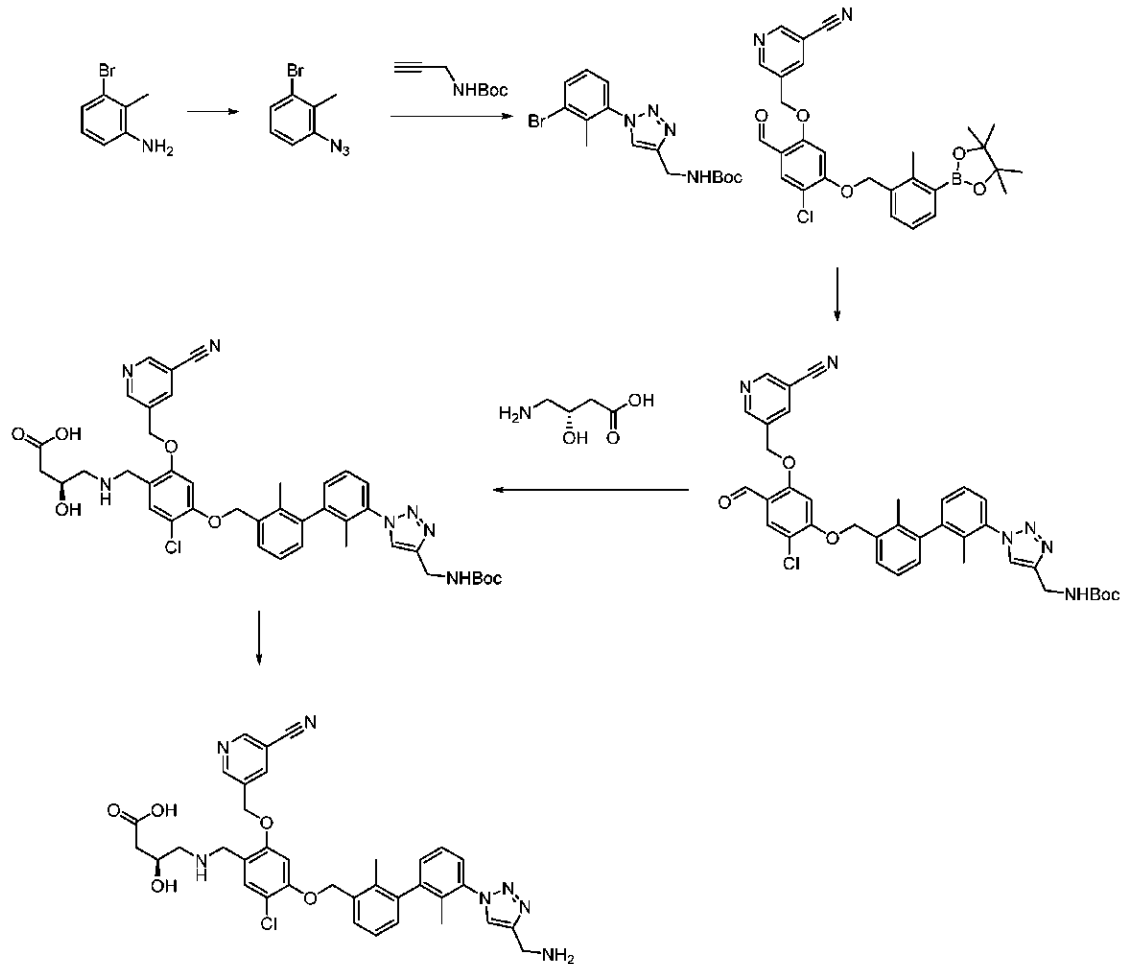
一般的な還元的アミノ化手順Cに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 868.3。HPLC T_R = 4.98分。

実施例386：(S)-4-((4-((3'-((4-(アミノメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

40

50

【化 6 0 7】



10

20

【1 5 5 1】

2-アジド-1, 3-ジメチルイミダゾリニウムヘキサフルオロホスフェート (1. 149 g, 4. 03 mmol) を、ジクロロメタン (15 mL) 中の、3-ブロモ-2-メチルアニリン (500 mg, 2. 69 mmol) および 4-(ジメチルアミノ)ピリジン (657 mg, 5. 37 mmol) の溶液に加えた。14 時間後、飽和炭酸水素ナトリウム (15 mL) を加えた。水相を酢酸エチルで抽出した (3×20 mL)。合わせた有機抽出物を飽和炭酸水素ナトリウム (25 mL) およびブライン (25 mL) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサン) に供した。生成物を含む画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去することにより、1-アジド-3-ブロモ-2-メチルベンゼンを得た。

30

【1 5 5 2】

1-アジド-3-ブロモ-2-メチルベンゼン (50 mg, 0. 236 mmol) を、テトラヒドロフラン (1 mL) 中の、tert-ブチルプロパー-2-イン-1-イルカルバメート (73. 2 mg, 0. 472 mmol) およびチオフェン-2-カルボン酸銅 (I) (3. 02 mg, 0. 02 mmol) の混合物に加えた。14 時間後、溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0~100% 酢酸エチル/ヘキサン) に供した。生成物を含む画分を合わせ、溶媒を減圧下で除去し、tert-ブチル (1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メチル)カルバメート。

40

【1 5 5 3】

水 (0. 4 mL) およびジメトキシエタン (4 mL) 中の、5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジ

50

オキサボロラン-2-イル)ベンジル)オキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル (80 mg, 0.154 mmol)、tert-ブチル ((1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)カルバメート (79.3 mg, 0.216 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (0) (17.8 mg, 0.015 mmol)、炭酸カリウム (19 mg, 0.308 mmol) をアルゴンで2分間脱気した。上記のものを合わせ、85℃で3時間加熱した。その反応物を酢酸エチル (100 mL) で希釈し、水 (3×50 mL) およびブライン (50 mL) で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (0~100% EtOAc/ヘキサン) に供した。生成物を含む画分および溶媒を減圧下で除去することにより、tert-ブチル ((1-(3'-(2-クロロ-5-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-ホルミルフェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル)カルバメートを得た。

10

【1554】

(S)-4-((4-((3'-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を、一般的な還元的アミノ化手順Gに従って合成した。

【1555】

20

トリフルオロ酢酸 (0.3 mL) を、ジクロロメタン (0.7 mL) 中の (S)-4-((4-((3'-(4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)メチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸 (42 mg, 0.0537 mmol) の溶液に加え、20分後、その反応物をアセトニトリル (5 mL) で希釈し、約1 mLが残るまで共蒸発させた。その材料をさらに2回、アセトニトリルと共蒸発させた。残渣をメタノール (0.5 mL) および水 (0.5 mL) に溶かした。その溶液を分取HPLC HPLC (溶離剤: アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸/水) に供した。生成物を含む画分を合わせ、凍結乾燥に供することにより、(S)-4-((4-((3'-(4-(アミノメチル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を得た。[M+1] = 682.0. ¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.94 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.58 - 7.46 (m, 3H), 7.40 (ddd, J = 10.5, 7.6, 1.5 Hz, 2H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.22 - 7.13 (m, 1H), 7.09 (s, 1H), 5.39 (s, 2H), 5.32 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.24 (m, 3H), 3.20 (dd, J = 12.7, 3.1 Hz, 1H), 3.05 - 2.91 (m, 1H), 2.52 (dd, J = 6.2, 1.1 Hz, 2H), 2.15 (s, 3H), 1.82 (s, 3H).

30

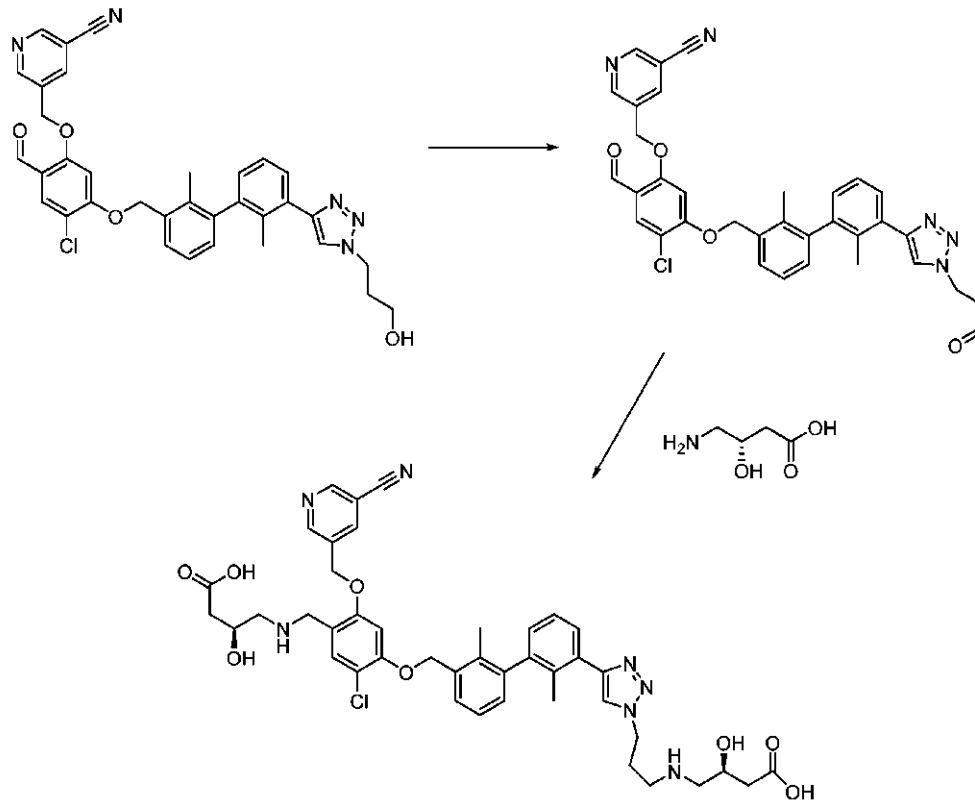
40

【1556】

実施例387: (S)-4-((3-(4-(3'-(4-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロピル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

50

【化 6 0 8】



10

20

【1 5 5 7】

5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-((1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを、実施例330と同様に調製した。

【1 5 5 8】

デス・マーチン・ペルヨージナンを、ジクロロメタン(4mL)中の5-((4-クロロ-2-ホルミル-5-((3'-((1-(3-ヒドロキシプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル(70mg, 0.115mmol)の溶液に加えた。30分後、その反応物を酢酸エチル(25mL)で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム(15mL)およびブライン(15mL)で洗浄した。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で除去することにより、5-((4-クロロ-5-((2,2'-ジメチル-3'-((1-(3-オキソプロピル)-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-ホルミルフェノキシ)メチル)ニコチノニトリルを得た。

30

【1 5 5 9】

(S)-4-((3-(4-(3'-((4-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル)プロピル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を、一般的な還元的アミノ化手順Gに従って合成した。[M+1]=812.0。¹H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.94(m, 2H), 8.38(s, 1H), 8.20(s, 1H), 7.63-7.55(m, 1H), 7.54-7.43(m, 2H), 7.35(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.28(t, J=7.6 Hz, 1H), 7.21-7.01(m, 3H), 5.38(s, 2H), 5.32(s, 2H), 4.63(t, J=6.8 Hz, 2H), 4.35-4.12(m, 4H), 3.25-3.10(m, 4H), 3.11-2.89(m, 4H), 2.62

40

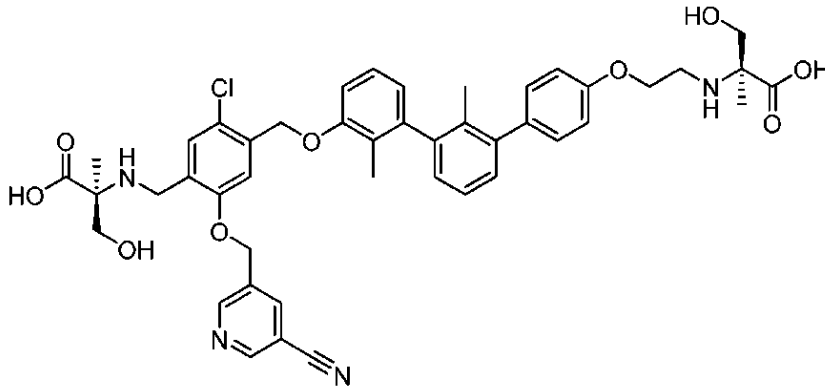
50

- 2.48 (m, 4H), 2.48 - 2.29 (m, 2H), 2.13 (s, 3H), 2.08 (s, 3H).

【1560】

実施例388：(S)-2-((4-((4'-((2-((S)-2-カルボキシ-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)エトキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)オキシ)メチル)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸

【化609】



10

【1561】

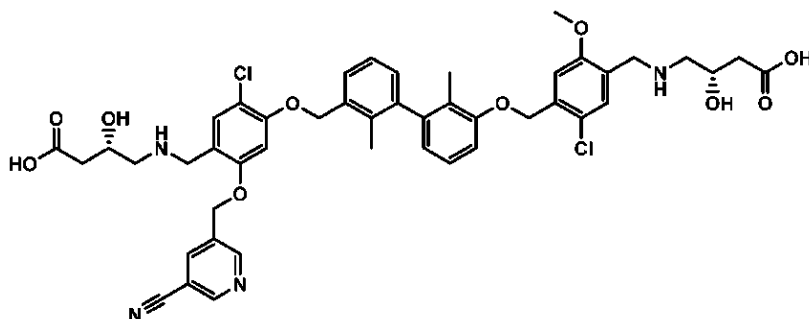
一般的な還元的アミノ化手順Dに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 823.2。¹H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.88 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.36 - 7.11 (m, 6H), 7.09 - 7.01 (m, 4H), 6.80 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 5.28 (s, 2H), 5.21 (s, 2H), 4.33 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 3.95 (dd, J = 18.4, 12.4 Hz, 2H), 3.79 (dd, J = 18.9, 12.4 Hz, 2H), 3.50 (t, J = 5.0 Hz, 2H), 1.95 (s, 3H), 1.88 (s, 3H), 1.54 (s, 3H), 1.49 (s, 3H).

20

【1562】

実施例389：(S)-4-((4-((3'-((4-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)メチル)-5-クロロ-2-メトキシベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化610】



30

40

【1563】

一般的な還元的アミノ化手順Aに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 887.1。¹H (400 MHz, アセトニトリル-d₃) δ 8.91 (dd, J = 8.3, 2.0 Hz, 2H), 8.27 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.46 (d, J = 3.9 Hz, 2H), 7.34 (s, 1H), 7.27 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 7.13 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 7.10 - 7.05 (m, 1H), 6.95 (s, 1H), 6.81 - 6.74 (m, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.25 (s, 2H), 5.23 (s, 2H), 4.36 - 4.09 (m, 6

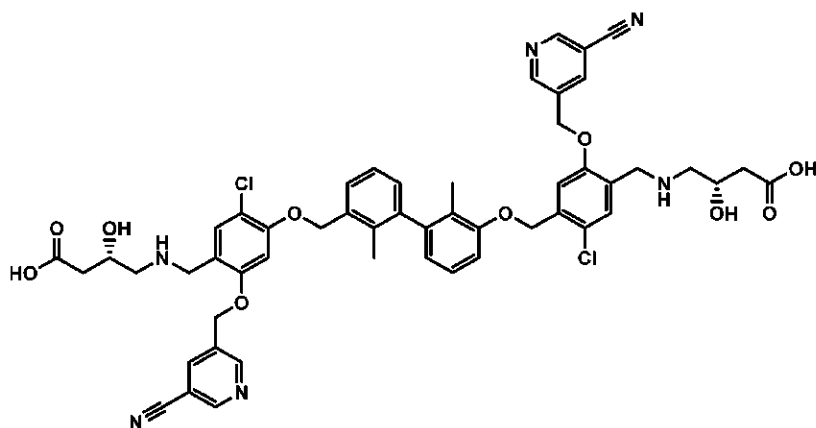
50

H), 3.87 (s, 3H), 3.17 - 3.06 (m, 4H), 2.79 (d, $J = 0.7$ Hz, 3H), 2.48 (ddd, $J = 12.8, 6.3, 3.4$ Hz, 4H), 2.07 (s, 3H).

【1564】

実施例390：(S)-4-((4-((3'-((4-(((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)オキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)メトキシ)-5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化611】

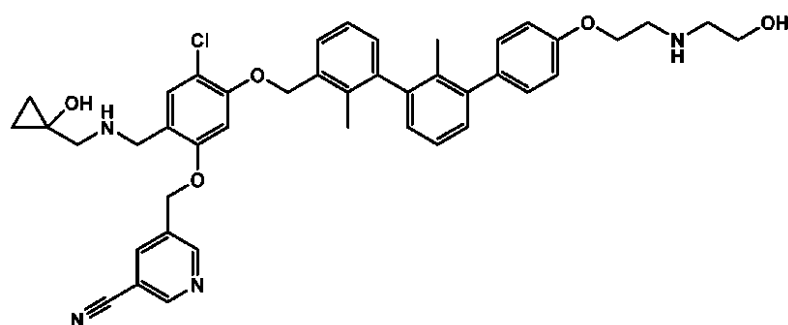


【1565】

一般的な還元的アミノ化手順Aに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 989.1. ^1H (400 MHz, アセトニトリル- d_3) δ 8.89 (d, $J = 21.5$ Hz, 4H), 8.28 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.49 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.25 (t, $J = 7.9$ Hz, 1H), 7.15 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.04 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 6.79 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 5.32 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.27 (s, 2H), 5.22 (s, 2H), 4.40 - 3.99 (m, 6H), 3.16 (ddd, $J = 17.9, 12.8, 3.1$ Hz, 2H), 2.96 (ddd, $J = 17.2, 12.8, 9.7$ Hz, 2H), 2.48 (td, $J = 6.7, 6.2, 4.1$ Hz, 4H), 2.07 (s, 3H), 1.90 (s, 3H).

実施例391：5-((4-クロロ-2-(((1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル)アミノ)メチル)-5-((4''-(2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)エトキシ)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル

【化612】



【1566】

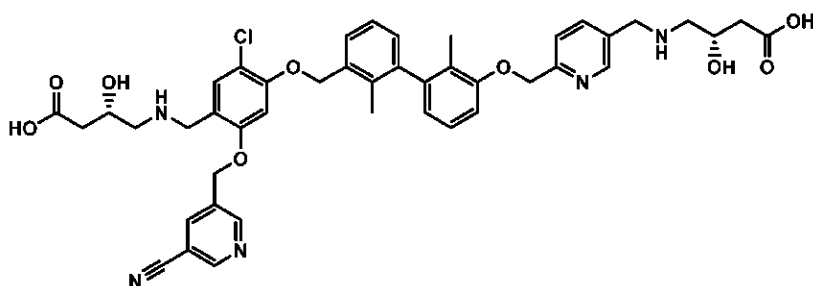
一般的な還元的アミノ化手順Aに従った後、DCM/TFAによるBoc脱保護を行って、表題化合物を合成した。[M+1] = 733.1. ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6)

δ 9.02 (dd, $J = 5.4, 2.1$ Hz, 2H), 8.72 (s, 4H), 8.48 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.52 - 7.43 (m, 1H), 7.36 - 7.24 (m, 4H), 7.22 - 7.11 (m, 3H), 7.09 - 7.01 (m, 3H), 5.35 (s, 2H), 5.32 (d, $J = 2.3$ Hz, 2H), 4.29 (t, $J = 5.1$ Hz, 2H), 4.18 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.68 (t, $J = 5.3$ Hz, 2H), 3.40 (t, $J = 5.5$ Hz, 2H), 3.15 - 3.07 (m, 2H), 2.99 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.08 (s, 3H), 1.85 (s, 3H), 0.72 - 0.66 (m, 2H), 0.60 (t, $J = 3.3$ Hz, 2H).

【1567】

実施例392：(S)-4-(((6-(((3'-((4-(((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)オキシ)メチル)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化613】



【1568】

一般的な還元的アミノ化手順Aに従って、表題化合物を合成した。[M+1] = 824.4。 ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.04 (dd, $J = 5.6, 2.0$ Hz, 2H), 8.99 (s, 2H), 8.71 (d, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.49 (t, $J = 2.1$ Hz, 1H), 8.01 (dd, $J = 8.1, 2.2$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.50 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.26 - 7.16 (m, 2H), 7.13 - 7.02 (m, 2H), 6.73 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 5.38 (s, 2H), 5.31 (dd, $J = 11.8, 3.0$ Hz, 2H), 5.26 (d, $J = 3.1$ Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.17 (d, $J = 15.3$ Hz, 4H), 3.04 (d, $J = 27.4$ Hz, 2H), 2.86 (s, 2H), 2.48 - 2.28 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.93 (s, 3H).

【1569】

実施例393：(S)-4-(((2-((3'-((4-(((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-8-クロロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

10

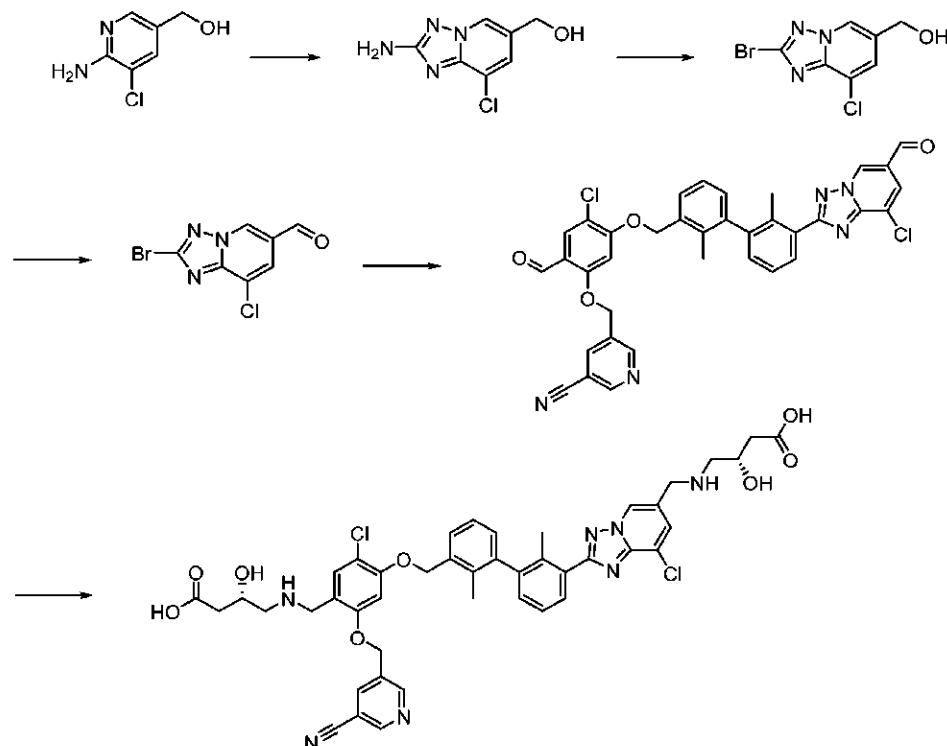
20

30

40

50

【化 6 1 4】



10

20

【1 5 7 0】

工程 1：イソチオシアン酸エトキシカルボニル（480 μ L，4.07 mmol）を、1，4-ジオキサン（9 mL）に溶解した 6-アミノ-5-クロロピリジン-3-イル）メタノール（550 mg，3.47 mmol）に滴下により添加した。その反応混合物を rt で一晩攪拌した。沈殿物を濾過し、ジクロロメタンで洗浄した。母液を濃縮し、再度濾過した。2 回分の収集物の固体を合わせ、乾燥させた。その生成物をメタノール（7 mL）およびエタノール（7 mL）に溶解し、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（900 μ L，5.17 mmol）およびヒドロキシルアミン塩酸塩（600 mg，8.63 mmol）で処理した。その反応混合物を 50℃で 2 時間加熱した。室温に冷却した後、その反応混合物を濃縮し、残渣を次の工程において使用した。

30

【1 5 7 1】

工程 2：アセトニトリル（35 mL）に懸濁した（2-アミノ-8-クロロ [1，2，4] トリアゾロ [1，5-a] ピリジン-6-イル）メタノール（690 mg，3.47 mmol）を臭化銅（II）（1160 mg，5.19 mmol）および亜硝酸 tert-ブチル（990 μ L，8.29 mmol）で処理した。その反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。その反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに懸濁し、水で洗浄した。有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、（2-ブロモ-8-クロロ [1，2，4] トリアゾロ [1，5-a] ピリジン-6-イル）メタノールを得た。

40

【1 5 7 2】

工程 3：ジクロロメタン（20 mL）に溶解した（2-ブロモ-8-クロロ [1，2，4] トリアゾロ [1，5-a] ピリジン-6-イル）メタノール（500 mg，1.91 mmol）をデス・マーチン・ペルヨージナン（848 mg，2.00 mmol）で処理した。その反応混合物を室温で一晩攪拌した。その反応混合物を、飽和チオ硫酸ナトリウム溶液を加えることによってクエンチし、次いで、濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、水で洗浄した。有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、2-ブロモ-8-クロロ [1，2，4] トリアゾロ [1，5-a] ピリジン-6-カルバルデヒドを得た。

50

【1573】

工程4：2-メチルテトラヒドロフラン（3 mL）に懸濁した2-ブロモ-8-クロロ-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-6-カルバルデヒド（70 mg, 0.27 mmol）および5-（（4-クロロ-5-（（2, 2'-ジメチル-3'-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）-〔1, 1'-ビフェニル〕-3-イル）メトキシ）-2-ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリル（96 mg, 0.16 mmol）を、〔1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕パラジウム（II）ジクロリド（14 mg, 0.02 mmol）および2 M炭酸ナトリウム溶液（240 μ L, 0.48 mmol）で処理した。その反応混合物をマイクロ波において110℃で3時間加熱した。室温に冷却した後、その反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに懸濁し、水で洗浄した。有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、5-（（4-クロロ-5-（（3'-（8-クロロ-6-ホルミル-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-2-イル）-2, 2'-ジメチル-〔1, 1'-ビフェニル〕-3-イル）メトキシ）-2-ホルミルフェノキシ）メチル）ニコチノニトリルを得た。

10

【1574】

工程5：（S）-4-（（（2-（3'-（（4-（（（S）-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）-2-クロロ-5-（（5-シアノピリジン-3-イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）-2, 2'-ジメチル-〔1, 1'-ビフェニル〕-3-イル）-8-クロロ-〔1, 2, 4〕トリアゾロ〔1, 5-a〕ピリジン-6-イル）メチル）アミノ）-3-ヒドロキシブタン酸を、（S）-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸を用いて手順Cと同じ様式で合成した。¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 9.01 (d, J = 6.5 Hz, 4H), 8.46 (s, 2H), 7.97 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.56 - 7.47 (m, 4H), 7.42 (s, 5H), 7.30 (d, J = 7.6 Hz, 3H), 7.24 (d, J = 7.4 Hz, 3H), 7.16 (d, J = 7.4 Hz, 4H), 6.49 (s, 3H), 5.34 (d, J = 10.7 Hz, 6H), 2.52 (s, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.07 (s, 3H). C₄₄H₄₃Cl₂N₇O₈のLCMS-ESI+ (m/z) : [M+H]⁺計算値：868.3；実測値：868.1。

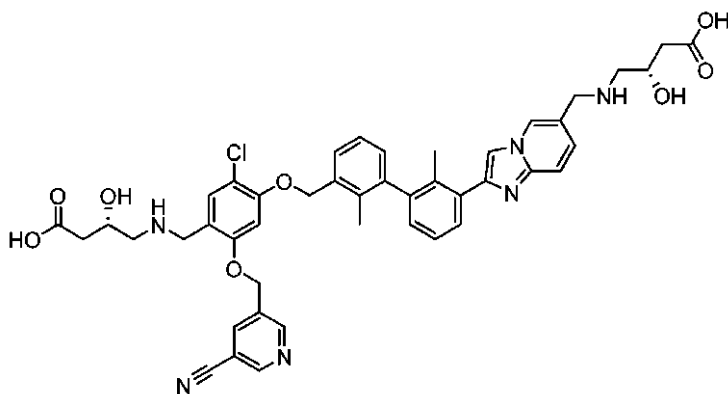
20

【1575】

実施例394：（S）-4-（（（2-（3'-（（4-（（（S）-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル）アミノ）メチル）-2-クロロ-5-（（5-シアノピリジン-3-イル）メトキシ）フェノキシ）メチル）-2, 2'-ジメチル-〔1, 1'-ビフェニル〕-3-イル）イミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-イル）メチル）アミノ）-3-ヒドロキシブタン酸

30

【化615】



40

【1576】

工程1：ジエチルエーテル（12 mL）に溶解し、0℃に冷却した、メチル2-ブロモイミダゾ〔1, 2-a〕ピリジン-6-カルボキシレート（300 mg, 1.18 mmol）

50

l) を、水素化アルミニウムリチウム (46 mg, 1.21 mmol) で処理した。その反応混合物を室温に加温し、一晚攪拌した。再度 0 °C に冷却した後、その反応混合物を、硫酸ナトリウム十水和物を加えることによってクエンチした。その混合物を 20 分間攪拌し、濾過した。濾液を濃縮することにより、(2-ブロモイミダゾ [1, 2-a] ピリジン-6-イル) メタノールを得た。

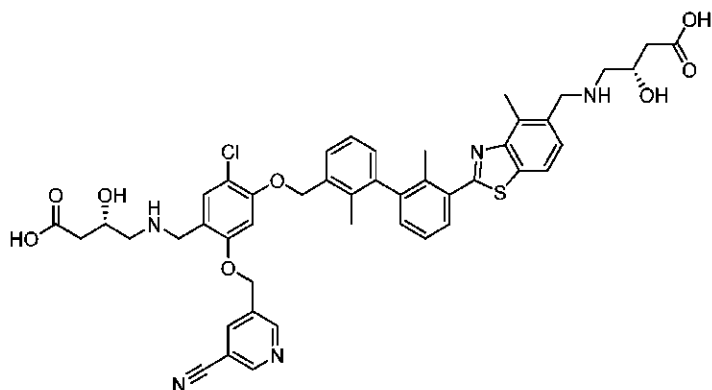
【1577】

工程 2 ~ 4 : 実施例 393 の工程 3 ~ 5 と同じ様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (dd, J = 5.6, 2.0 Hz, 2H), 8.94 (s, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.58 (s, 2H), 8.47 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.80 - 7.71 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.56 - 7.48 (m, 2H), 7.38 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.30 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.14 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 5.59 (d, J = 28.8 Hz, 4H), 5.41 - 5.30 (m, 3H), 4.24 (s, 3H), 4.12 (d, J = 9.9 Hz, 4H), 3.06 (s, 4H), 2.85 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). C₄₅H₄₅ClN₆O₈ の LCMS-ESI + (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 : 833.3 ; 実測値 : 833.3。

【1578】

実施例 395 : (S)-4-((2-(3'-(4-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル) アミノ) メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) フェノキシ) メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-4-メチルベンゾ[d]チアゾール-5-イル) メチル) アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化 616】



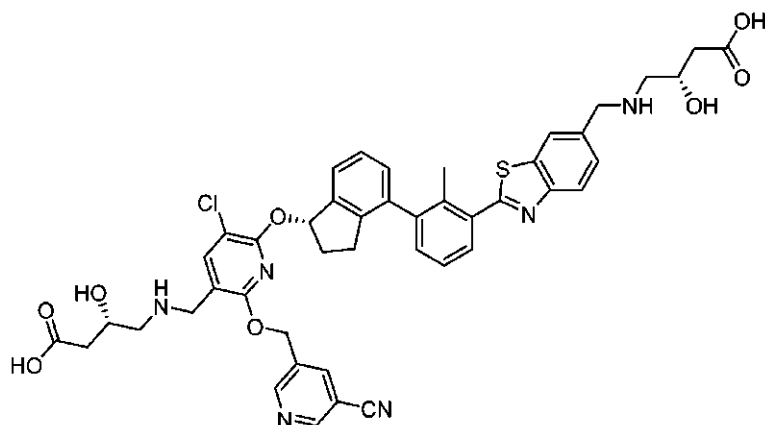
【1579】

適切な複素環式ブロモアルデヒドを用いて、実施例 393 と同様に合成した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 2H), 8.90 (s, 2H), 8.57 (s, 2H), 8.46 (t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.51 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.48 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 5.56 (s, 2H), 5.35 (d, J = 10.1 Hz, 4H), 4.27 (s, 2H), 4.14 (d, J = 23.4 Hz, 5H), 3.00 (d, J = 16.5 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 11.1 Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.40 - 2.33 (m, 3H), 2.25 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). C₄₆H₄₆ClN₅O₈S の LCMS-ESI + (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 : 864.3 ; 実測値 : 864.0。

【1580】

実施例 396 : (S)-4-((2-(3-(S)-1-((5-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル) アミノ) メチル)-3-クロロ-6-((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-メチルフェニル) ベンゾ[d]チアゾール-6-イル) メチル) アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化 6 1 7】



10

【1 5 8 1】

工程 1：1, 4-ジオキサン (8 mL) に溶解した (S)-5-((2-((4-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) オキシ)-6-クロロ-4-ホルミルピリジン-3-イル) オキシ) メチル) ニコチノニトリル (40 mg, 0.07 mmol) を、ビス(ピナコラト) ジボロン (27 mg, 0.11 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (6 mg, 0.007 mmol) および酢酸カリウム (21 mg, 0.21 mmol) で処理した。その反応混合物を 80℃で一晩加熱した。室温に冷却した後、その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、(S)-5-((5-クロロ-3-ホルミル-6-((4-(2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) オキシ) ピリジン-2-イル) オキシ) メチル) ニコチノニトリルを得た。

20

【1 5 8 2】

工程 2：2-メチルテトラヒドロフラン (2 mL) に懸濁した、2-ブロモベンゾ [d] チアゾール-6-カルバルデヒド (25 mg, 0.10 mmol) および (S)-5-((5-クロロ-3-ホルミル-6-((4-(2-メチル-3-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) オキシ) ピリジン-2-イル) オキシ) メチル) ニコチノニトリル (40 mg, 0.06 mmol) を、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (6 mg, 0.007 mmol) および 2 M 炭酸ナトリウム溶液 (90 μL, 0.18 mmol) で処理した。その反応混合物をマイクロ波において 110℃で 90 分間加熱した。室温に冷却した後、その反応混合物を濃縮した。残渣を酢酸エチルに懸濁し、水で洗浄した。有機層を濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することにより、(S)-5-((5-クロロ-3-ホルミル-6-((4-(3-(6-ホルミルベンゾ [d] チアゾール-2-イル)-2-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) オキシ) ピリジン-2-イル) オキシ) メチル) ニコチノニトリルを得た。

30

40

【1 5 8 3】

工程 3：(S)-4-((2-(3-((S)-1-((5-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル) アミノ) メチル)-3-クロロ-6-((5-シアノピリジン-3-イル) メトキシ) ピリジン-2-イル) オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-2-メチルフェニル) ベンゾ [d] チアゾール-6-イル) メチル) アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を、(S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸を用いる一般的な還元的アミノ化手順 C に従って調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.69 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.03 (s,

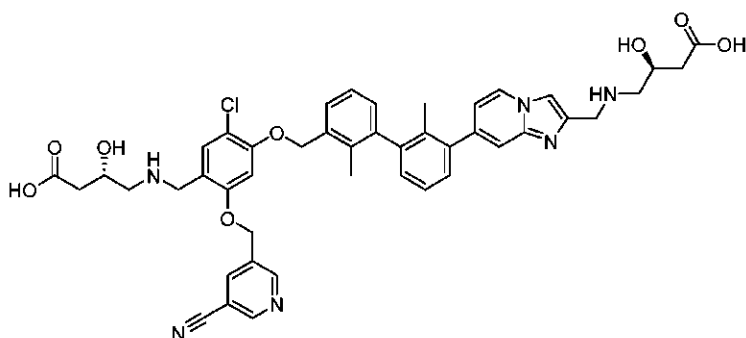
50

1H), 7.82 - 7.75 (m, 1H), 7.70 (dd, J = 8.3, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.43 - 7.32 (m, 1H), 7.32 - 7.25 (m, 1H), 7.23 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 6.51 (s, 1H), 5.58 (s, 4H), 4.32 (d, J = 5.7 Hz, 3H), 4.17 (s, 5H), 3.07 (s, 3H), 2.88 (s, 3H), 2.69 (s, 1H), 2.39 - 2.34 (m, 2H), 2.31 (d, J = 9.9 Hz, 5H), 1.95 (s, 2H). C₄₅H₄₃ClN₆O₈S の LCMS-ESI+ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 : 863.3 ; 実測値 : 863.0。

【1584】

実施例397 : (S)-4-(((7-(3'-((4-(((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化618】



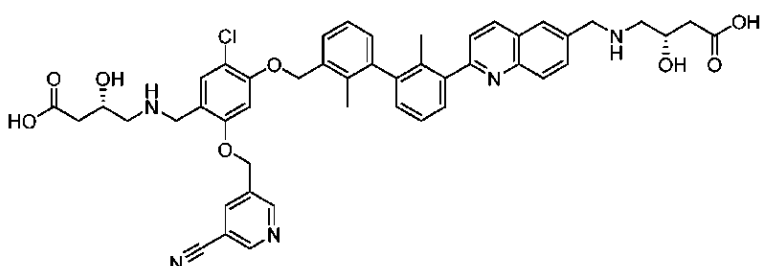
【1585】

表題化合物を、7-ブロモイミダゾ[1,2-a]ピリジン-2-カルバルデヒドを用いて実施例393と同じ様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (dd, J = 6.3, 2.0 Hz, 2H), 8.56 (s, 2H), 8.46 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.55 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 7.49 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J = 17.2, 14.8, 7.5 Hz, 4H), 6.49 (s, 3H), 5.54 (s, 3H), 5.34 (d, J = 17.4 Hz, 4H), 4.30 (s, 2H), 4.13 (s, 5H), 3.09 (d, J = 12.9 Hz, 2H), 2.91 (d, J = 60.1 Hz, 5H), 2.36 (dd, J = 8.0, 6.1 Hz, 3H), 2.10 (s, 3H), 1.92 (s, 3H). C₄₅H₄₅ClN₆O₈ の LCMS-ESI+ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値 : 833.3 ; 実測値 : 833.4。

【1586】

実施例398 : (S)-4-(((2-(3'-((4-(((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)キノリン-6-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化619】



10

20

30

40

50

【1587】

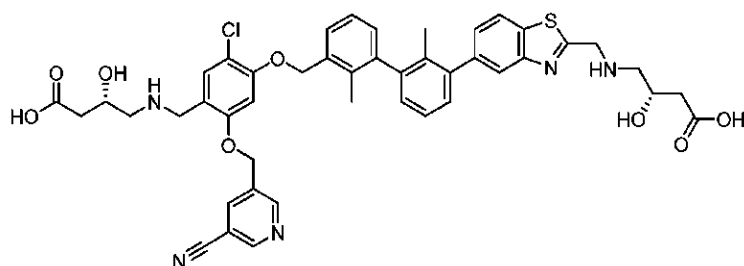
表題化合物を、2-クロロキノリン-6-カルバルデヒドを用いて実施例393と同じ様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.02 (dd, J = 5.3, 2.1 Hz, 3H), 8.57 (s, 2H), 8.46 (dd, J = 5.4, 3.3 Hz, 2H), 8.14 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 8.7, 1.9 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 - 7.46 (m, 2H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.23 - 7.10 (m, 3H), 5.56 (s, 3H), 5.34 (d, J = 13.5 Hz, 4H), 4.38 (s, 2H), 4.23 - 4.05 (m, 4H), 3.07 (s, 4H), 2.90 (s, 4H), 2.11 (s, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.10 (d, J = 6.1 Hz, 1H). C₄₇H₄₆ClN₅O₈ の LCMS-ESI+ (m/z) : [M+H]⁺ + 計算値 : 844.3 ; 実測値 : 844.3。

10

【1588】

実施例399 : (S)-4-((5-(3'-(4-((S)-3-カルボキシ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)メチル)-2-クロロ-5-(5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)フェノキシ)メチル)-2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)ベンゾ[d]チアゾール-2-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

【化620】



20

【1589】

表題化合物を、5-ブロモベンゾ[d]チアゾール-2-カルバルデヒドを用いて実施例393と同じ様式で調製した。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.44 (d, J = 66.6 Hz, 2H), 9.02 (dd, J = 6.2, 2.1 Hz, 2H), 8.58 (s, 2H), 8.24 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.60 - 7.43 (m, 3H), 7.41 - 7.23 (m, 3H), 7.22 - 7.06 (m, 3H), 5.55 (s, 2H), 5.34 (d, J = 17.4 Hz, 4H), 4.77 (s, 2H), 4.12 (s, 5H), 3.24 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.83 (s, 2H), 2.36 (ddd, J = 18.1, 15.5, 6.9 Hz, 2H), 2.11 (s, 3H), 1.88 (s, 3H). C₄₅H₄₄ClN₅O₈S の LCMS-ESI+ (m/z) : [M+H]⁺ + 計算値 : 850.3 ; 実測値 : 850.3。

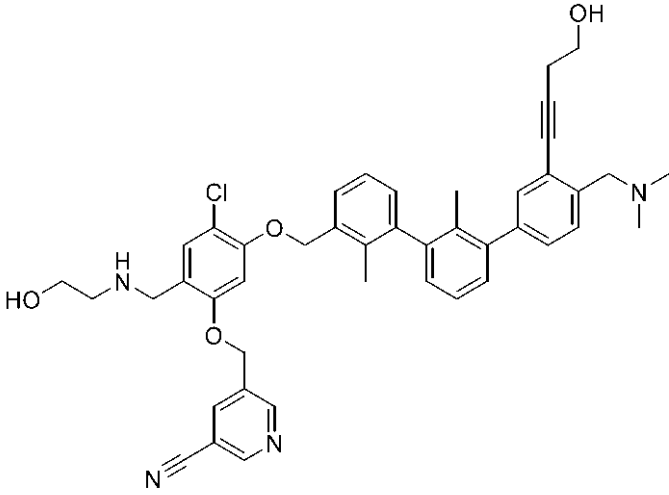
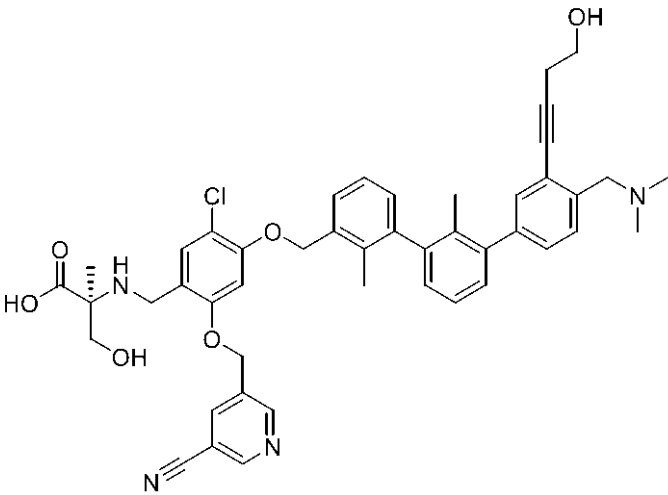
30

【1590】

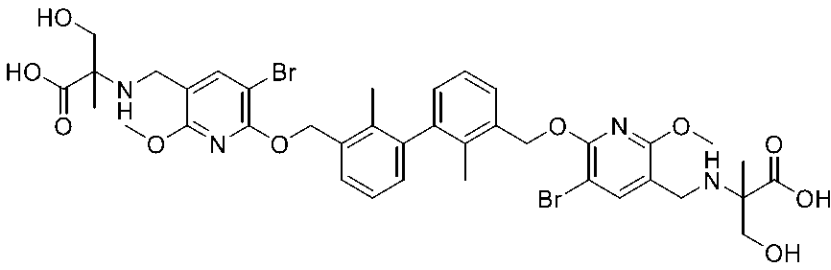
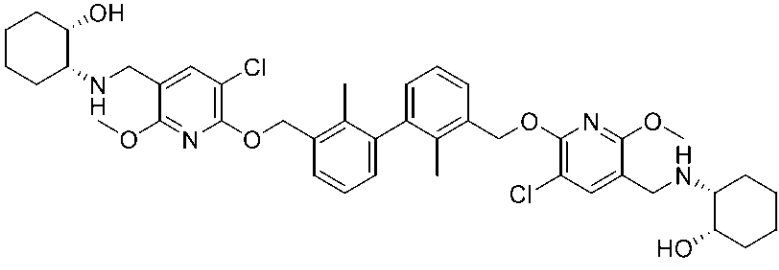
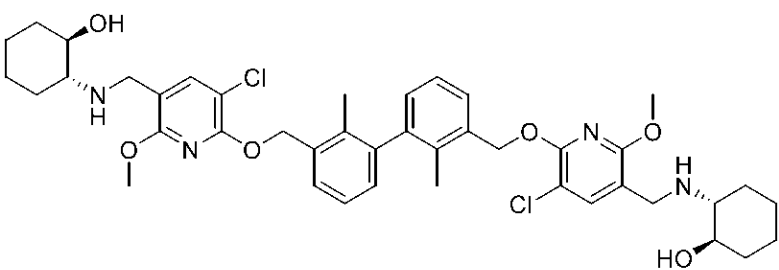
以下の化合物を、適切な出発物質を用いて、本明細書中に提供される方法に従って調製した。

40

【表 A - 1】

実施例 番号	構造
400	5-((4-クロロ-5-((4''-(ジメチルアミノ)メチル)-3''-(4-ヒドロキシブタ-1-イン-1-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)-2-(((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)フェノキシ)メチル)ニコチノニトリル 
401	(S)-2-((5-クロロ-2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-4-((4''-(ジメチルアミノ)メチル)-3''-(4-ヒドロキシブタ-1-イン-1-イル)-2,2'-ジメチル-[1,1':3',1''-テルフェニル]-3-イル)メトキシ)ベンジル)アミノ)-3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸 

【表 A - 2】

実施例 番号	構造
402	2,2'-((((6,6'-(((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-ブromo-2-メトキシピリジン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシ-2-メチルプロパン酸) 
404	(1S,1'S,2R,2'R)-2,2'-((((6,6'-(((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(シクロヘキサン-1-オール) 
405	(1R,1'R,2R,2'R)-2,2'-((((6,6'-(((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(シクロヘキサン-1-オール) 

10

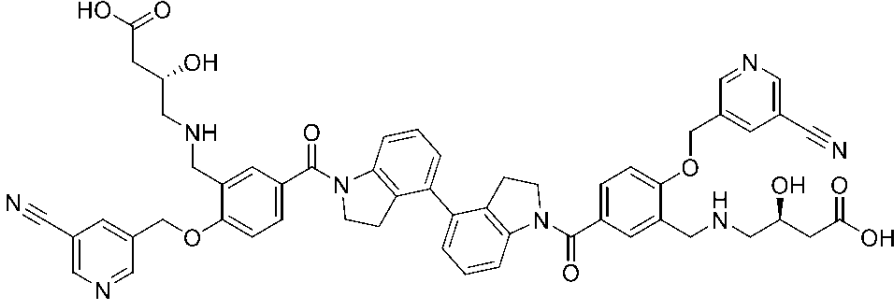
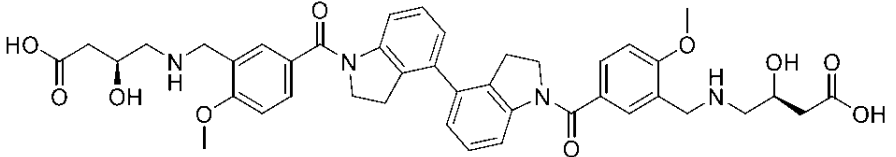
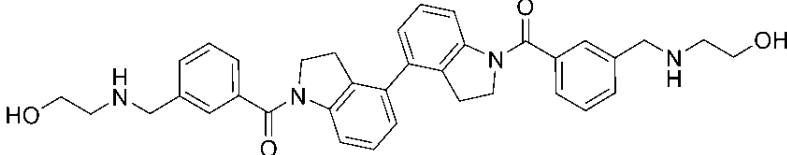
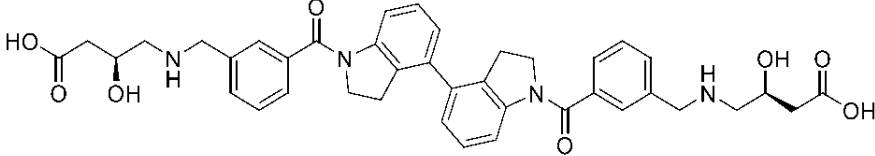
20

30

40

50

【表 A - 4】

実施例 番号	構造
409	(3S,3'S)-4,4'-(((([4,4'-ビインドリン]-1,1'-ジカルボニル)ビス(2-((5-シアノピリジン-3-イル)メトキシ)-5,1-フェニレン))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸) 
410	(3S,3'S)-4,4'-(((([4,4'-ビインドリン]-1,1'-ジカルボニル)ビス(2-メトキシ-5,1-フェニレン))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸) 
411	[4,4'-ビインドリン]-1,1'-ジイルビス((3-(((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)フェニル)メタノン) 
412	(3S,3'S)-4,4'-(((([4,4'-ビインドリン]-1,1'-ジカルボニル)ビス(3,1-フェニレン))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸) 
413	(S)-4-ヒドロキシ-1-(4-(1'-(4-(((R)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-2-メチルベンゾイル)-[4,4'-ビインドリン]-1-カルボニル)-3-メチルベンジル)ピロリジン-2-オン [4,4'-ビインドリン]-1,1'-ジイルビス(フェニルメタノン)
414	[4,4'-ビインドリン]-1,1'-ジイルビス((4-(((2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)フェニル)メタノン)

10

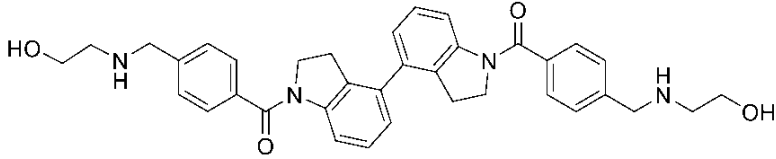
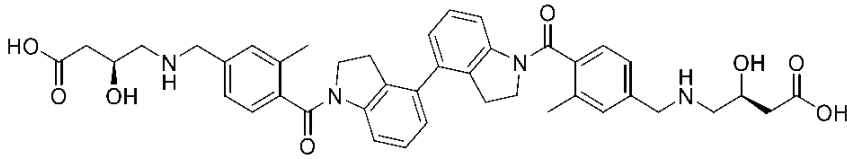
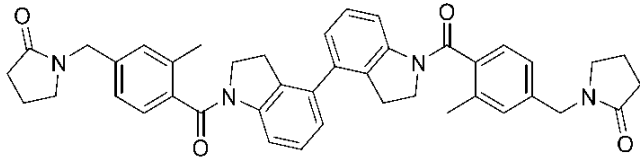
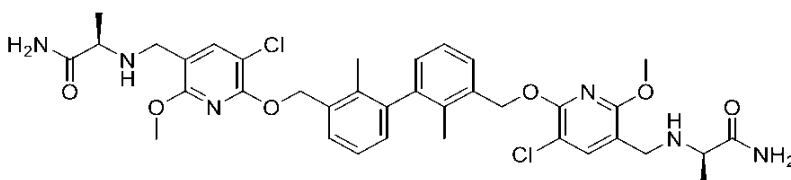
20

30

40

50

【表 A - 5】

実施例 番号	構造
415	(3S,3'S)-4,4'-((((4,4'-ビインドリン]-1,1'-ジカルボニル)ビス(4-メチル-3,1-フェニレン))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸) 
416	(S)-4-ヒドロキシ-1-(3-(1'-(5-(((R)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-2-メチルベンゾイル)-[4,4'-ビインドリン]-1-カルボニル)-4-メチルベンジル)ピロリジン-2-オン
417	(S)-3-ヒドロキシ-4-((3-(1'-(5-(((S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-2-メチルベンゾイル)-[4,4'-ビインドリン]-1-カルボニル)-4-メチルベンジル)アミノ)ブタン酸
418	(3S,3'S)-4,4'-((((4,4'-ビインドリン]-1,1'-ジカルボニル)ビス(3-メチル-4,1-フェニレン))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸) 
419	(S)-3-ヒドロキシ-4-((4-(1'-(4-(((S)-4-ヒドロキシ-2-オキソピロリジン-1-イル)メチル)-2-メチルベンゾイル)-[4,4'-ビインドリン]-1-カルボニル)-3-メチルベンジル)アミノ)ブタン酸
420	1,1'-((((4,4'-ビインドリン]-1,1'-ジカルボニル)ビス(3-メチル-4,1-フェニレン))ビス(メチレン))ビス(ピロリジン-2-オン) 
422	(2R,2'R)-2,2'-((((6,6'-((((2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(メチレン))ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシピリジン-6,3'-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ジプロパンアミド 

10

20

30

40

50

【表 A - 6】

実施例 番号	構造
423	(3R,3'R)-4,4'-(((2,2'-(2,2'-ジメチル-[1,1'-ビフェニル]-3,3'-ジイル)ビス(ベンゾ[d]チアゾール-6,2-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))ビス(3-ヒドロキシブタン酸)

10

【化 6 2 1】

実施例 番号	構造
425	
426	
428	
429	
430	

20

30

40

50

【化 6 2 2】

実施例 番号	構造
431	
432	
433	
434	
435	

10

20

30

40

50

【化 6 2 3】

実施例 番号	構造
436	
437	
438	
439	

10

20

30

40

50

【化 6 2 4】

実施例 番号	構造
440	
441	
442	
443	
444	

10

20

30

40

【化 6 2 5】

実施例 番号	構造
445	
446	
448	
449	

10

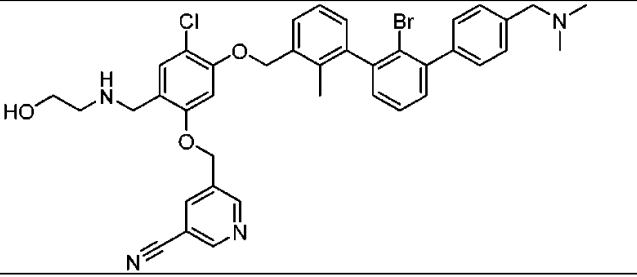
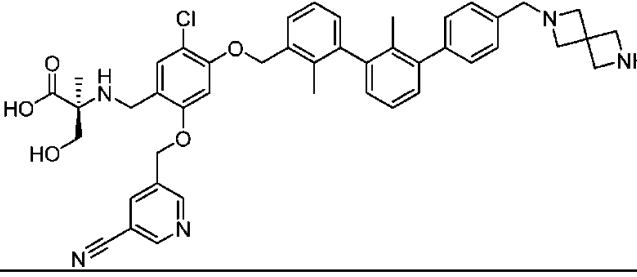
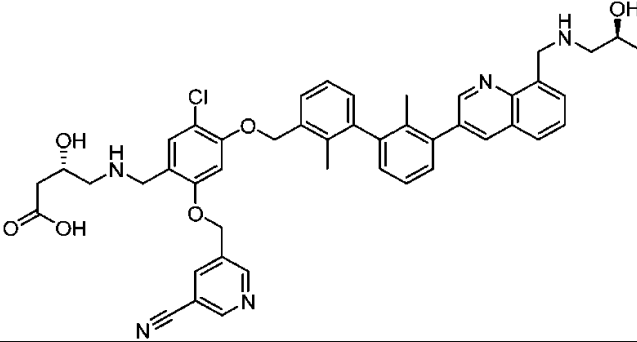
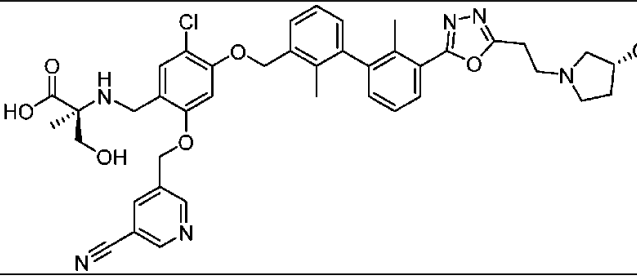
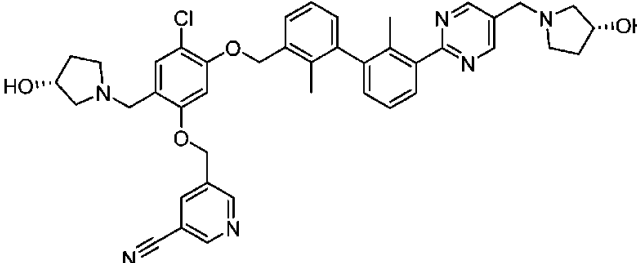
20

30

40

50

【化 6 2 6】

実施例 番号	構造
450	
451	
452	
453	
454	

10

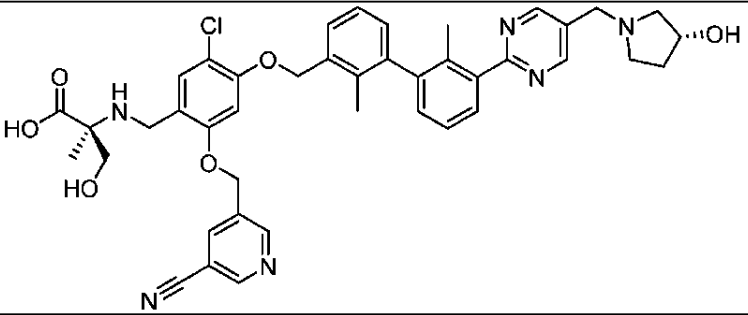
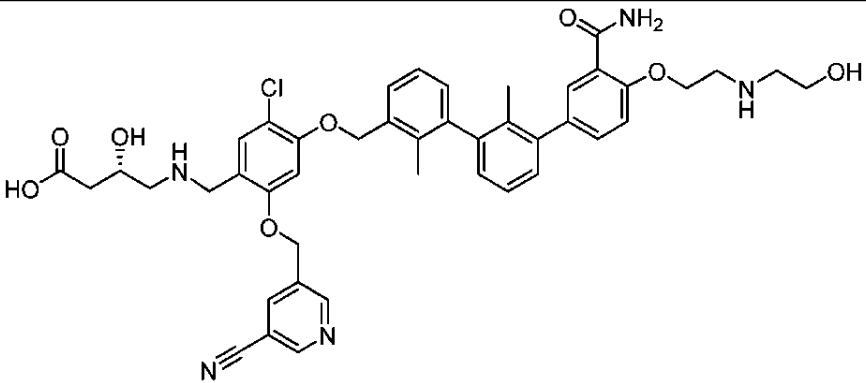
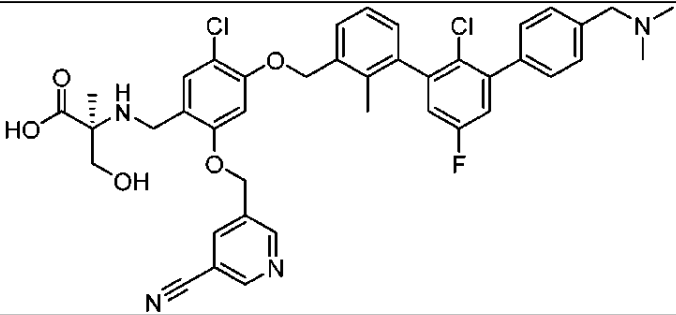
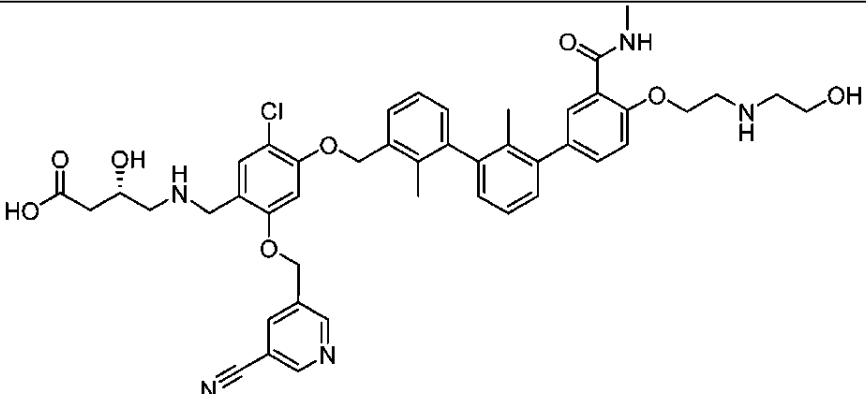
20

30

40

50

【化 6 2 7】

実施例 番号	構造
455	
456	
457	
458	

10

20

30

40

50

【化 6 2 8】

実施例 番号	構造
459	

10

【化 6 2 9】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z , $M+H^+$)
460		875.03
461		859.06

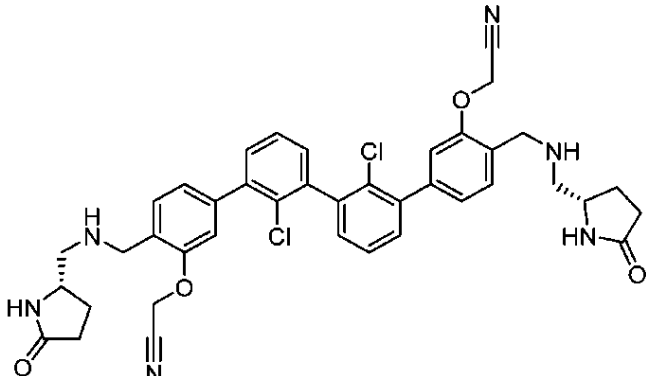
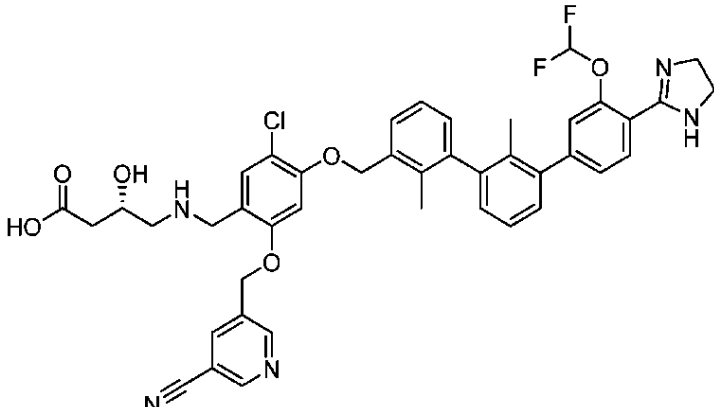
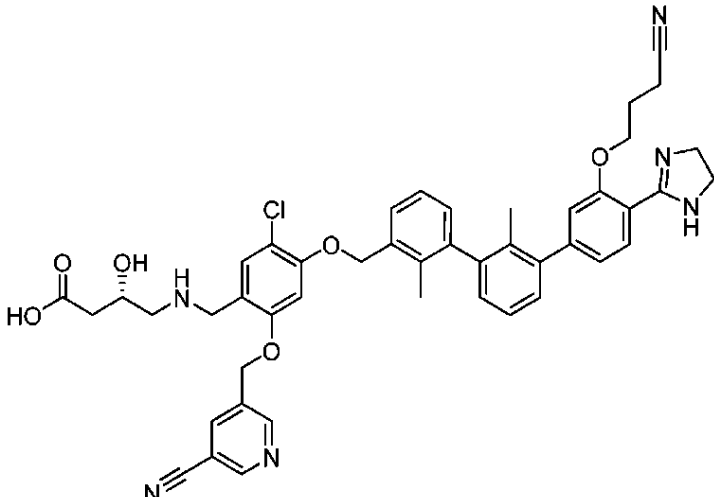
20

30

40

50

【化 6 3 0】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
463		737.17
464		796.31
465		813.17

10

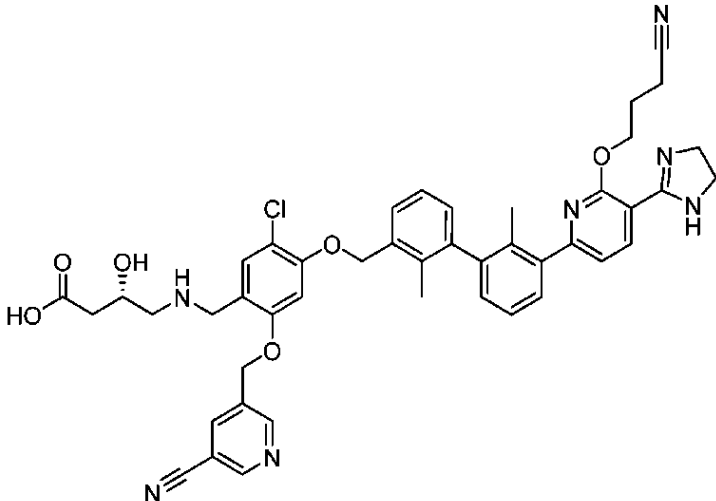
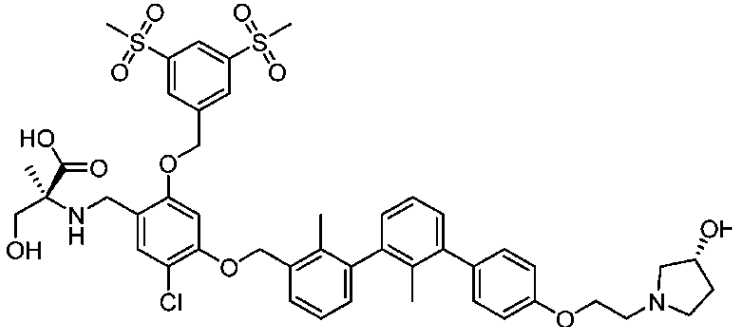
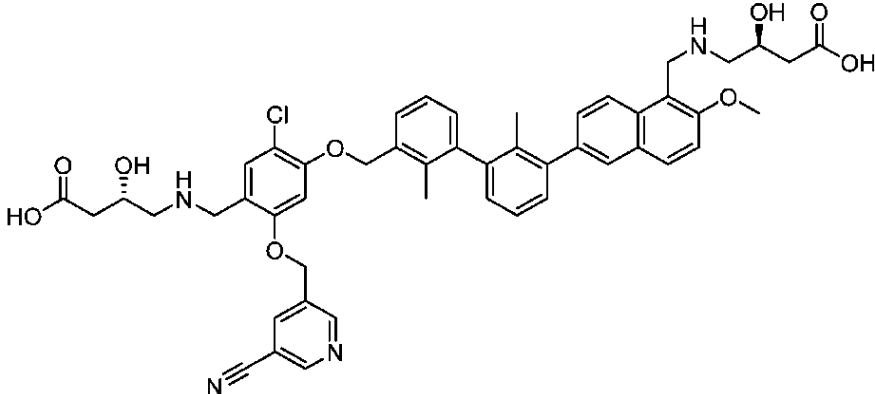
20

30

40

50

【化 6 3 1】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
466		814.21
467		921.2
468		873.9

10

20

30

40

50

【化 6 3 2】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
469		801.12
470		751.3
471		790.3
472		790.3

10

20

30

40

【化 6 3 3】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
473		761.1
474		775.2
475		816.2
476		759.2
477		775

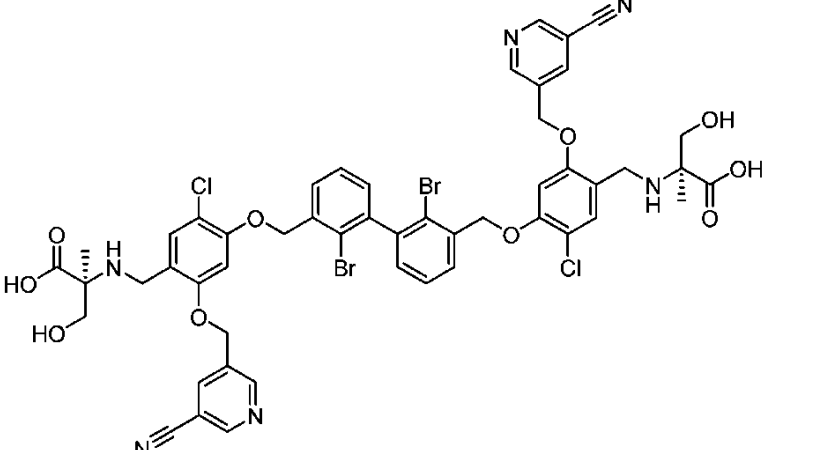
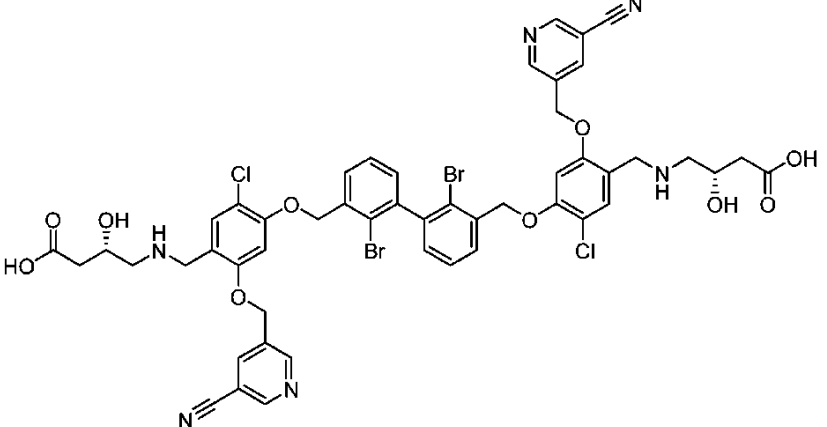
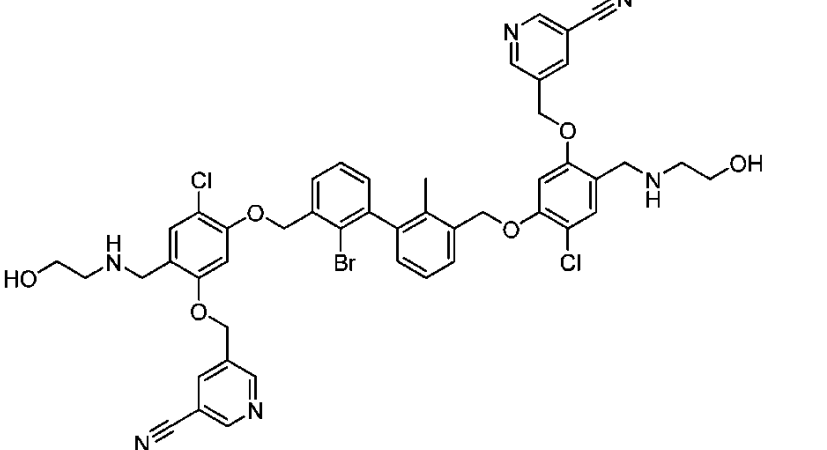
10

20

30

40

【化 6 3 4】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
478		1117.1
479		1117.1
480		937.2

10

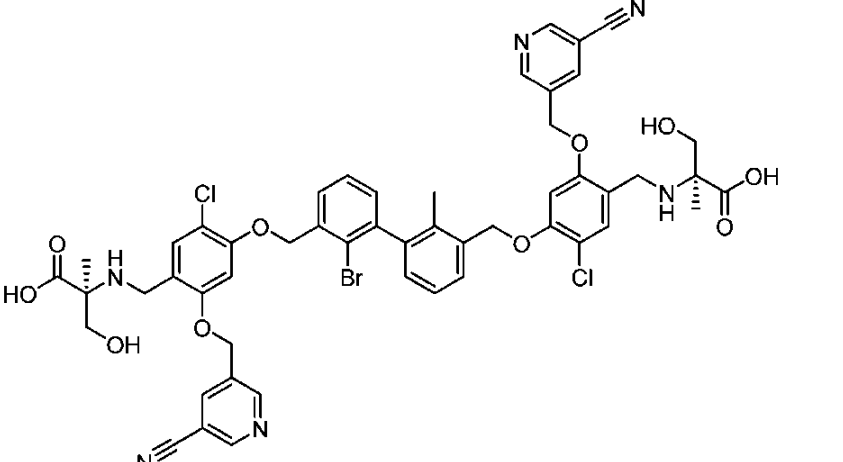
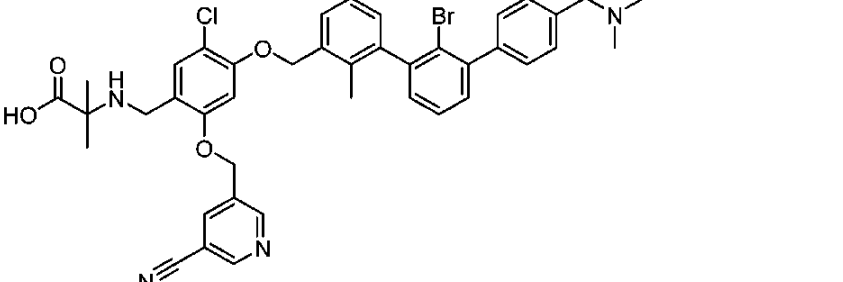
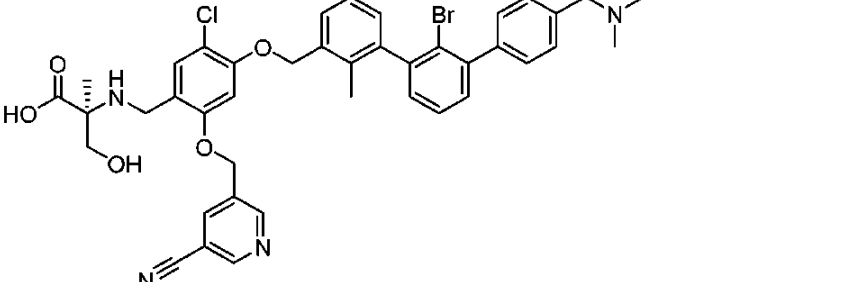
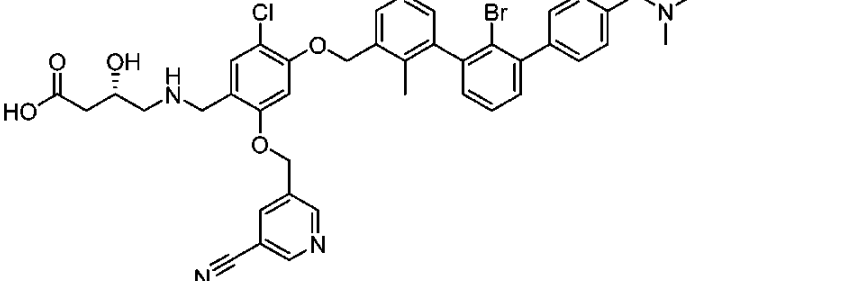
20

30

40

50

【化 6 3 5】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
481		1053.2
482		767.2
483		783.2
484		783.2

10

20

30

40

50

【化 6 3 6】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
485		859.3
486		779.2
487		745.98
488		773.942
489		773.946
490		759.991
491		759.933

10

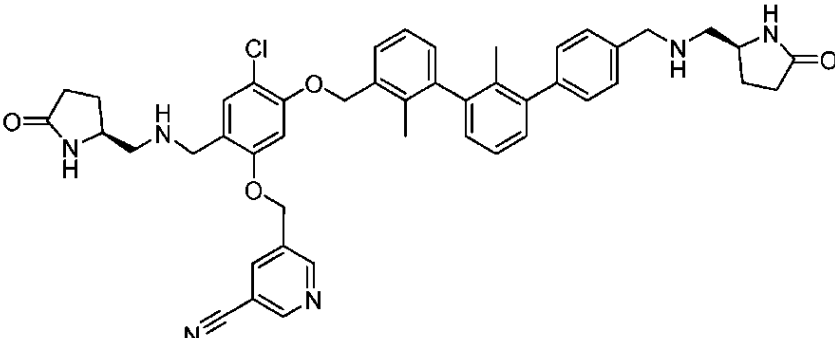
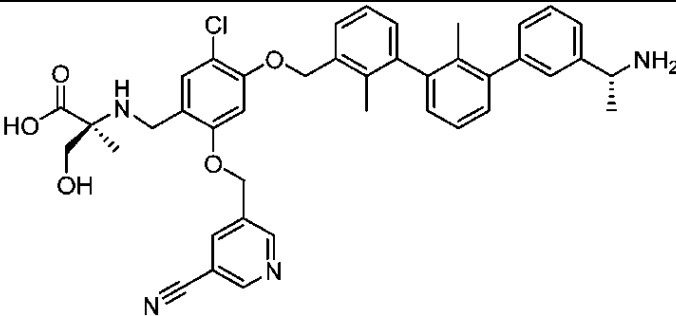
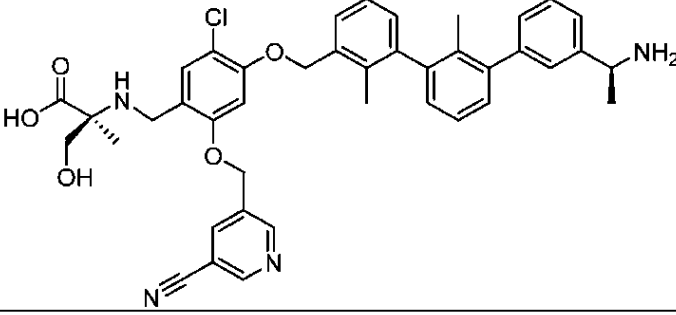
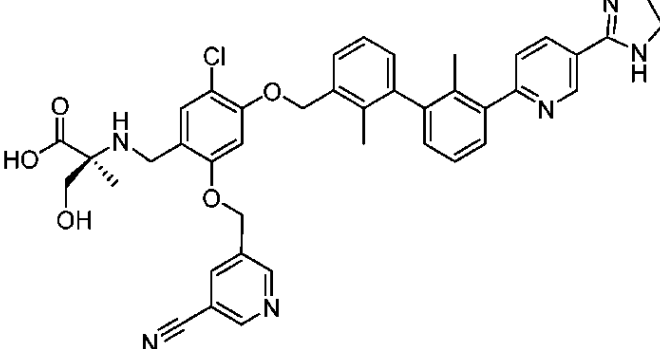
20

30

40

50

【化 6 3 7】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
497		783.164
498		705.004
499		705.008
500		731.089

10

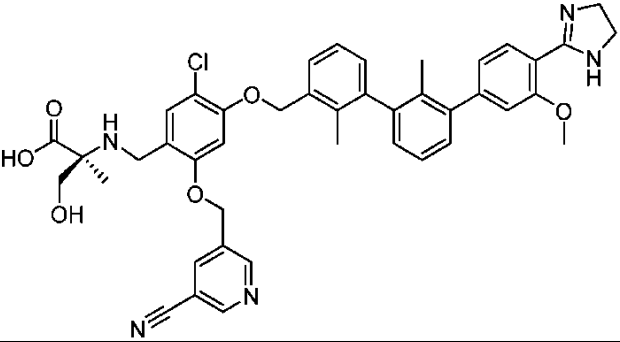
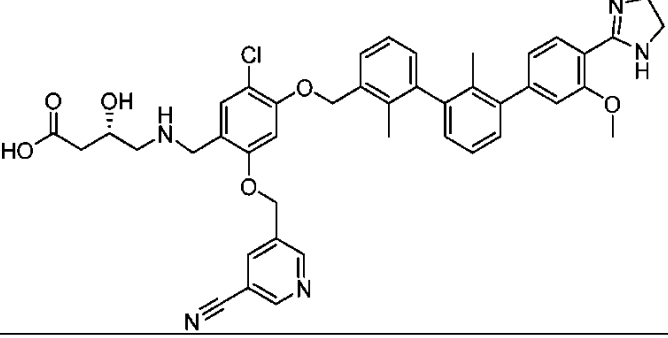
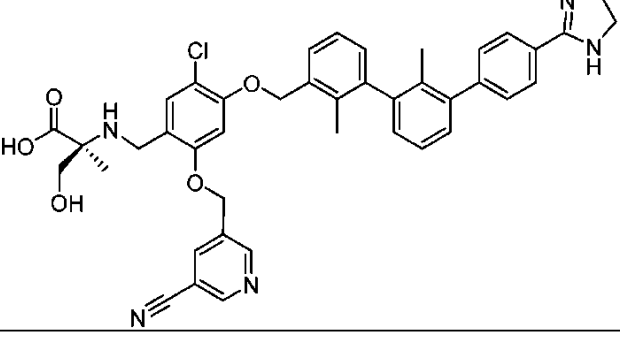
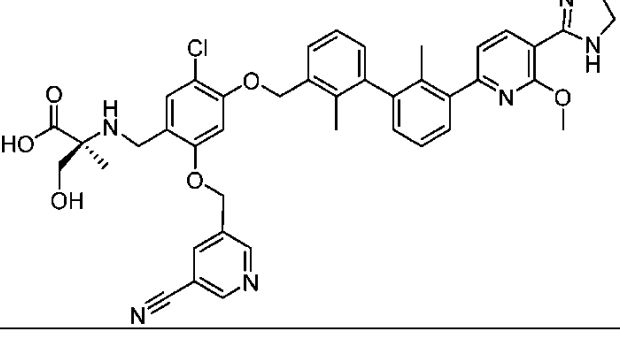
20

30

40

50

【化 6 3 8】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
501		760.244
502		760.31
503		730.131
504		761.175

10

20

30

40

50

【化 6 3 9】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
505		761.175
506		721.033
507		721.087
508		818.131

10

20

30

40

【化 6 4 0】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
509		818.128
510		777.1
511		765.053
512		723.65
513		687.67

10

20

30

40

【化 6 4 1】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
514		869.62
515		892.19
516		872.26
517		818.12

10

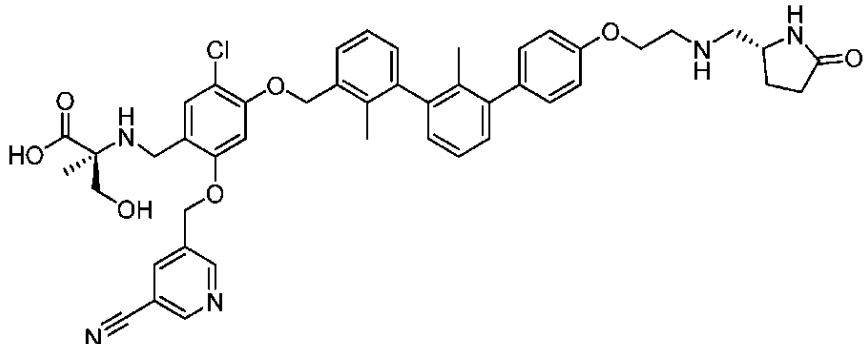
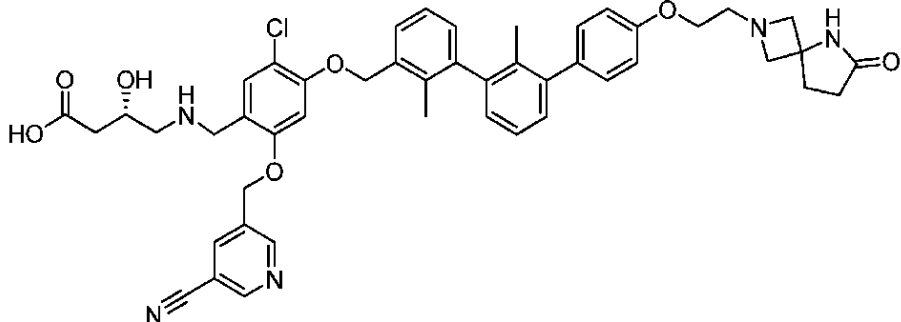
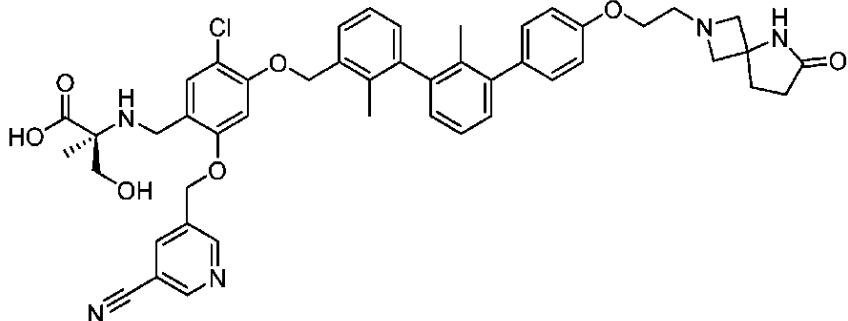
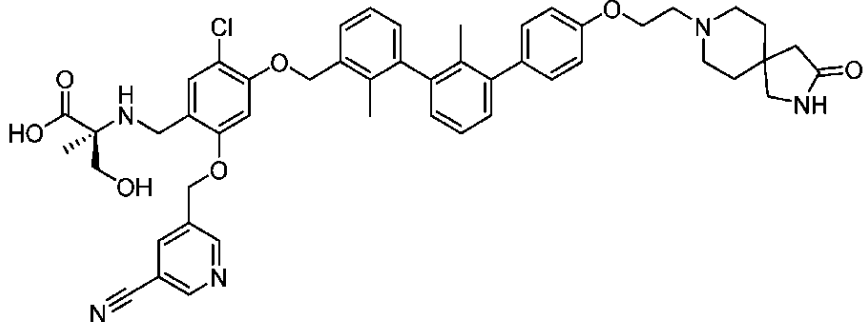
20

30

40

50

【化 6 4 2】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
518		818.1
519		830.12
520		830.07
521		858.05

10

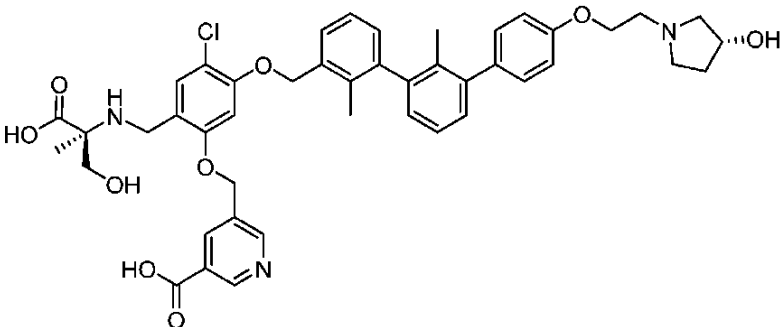
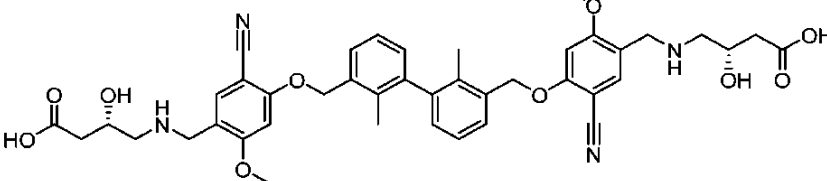
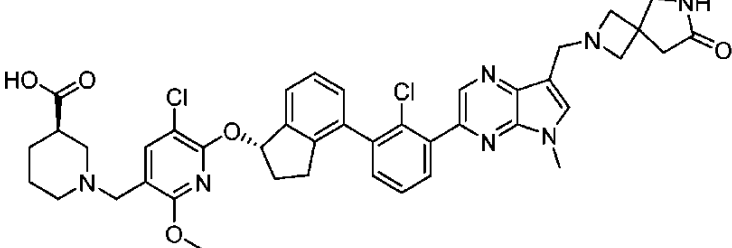
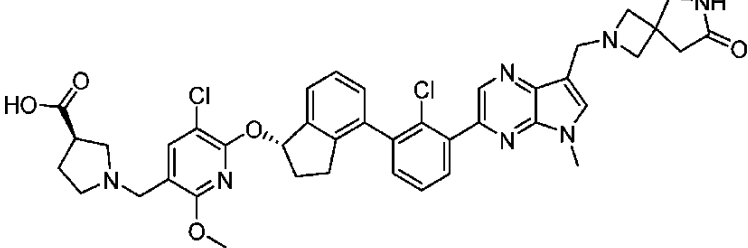
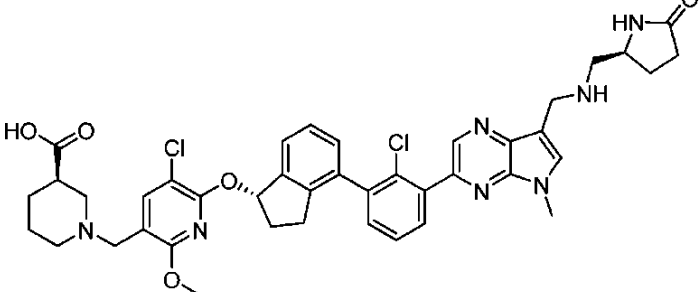
20

30

40

50

【化 6 4 3】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
522		810.01
523		767.16
524		796.09
525		782.06
526		784.1

10

20

30

40

50

【化 6 4 4】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
527		768.05
528		770.07
529		756.04
540		869.99
541		900.02

【化 6 4 5】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
542		797.93
543		858.11
544		867.01
545		840.91
546		857

10

20

30

40

50

【化 6 4 6】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
547		856.96
548		701.85
549		701.78
550		856.88
551		787.9

10

20

30

40

50

【化 6 4 7】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
552		803.99
553		803.91
554		803.85
555		788.07

10

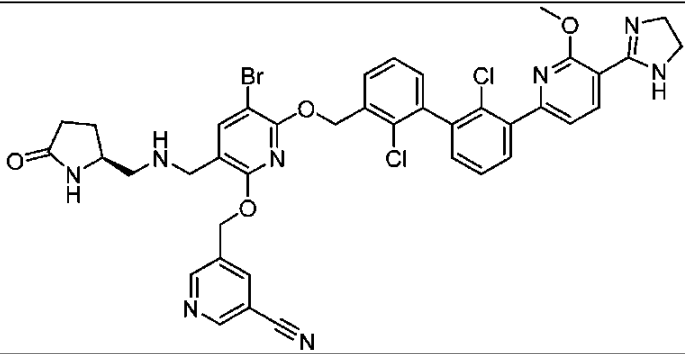
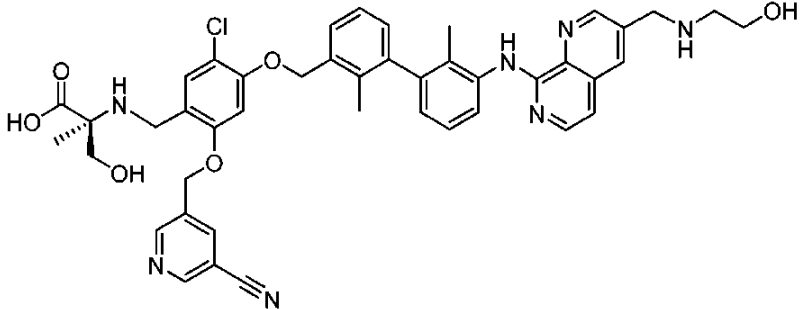
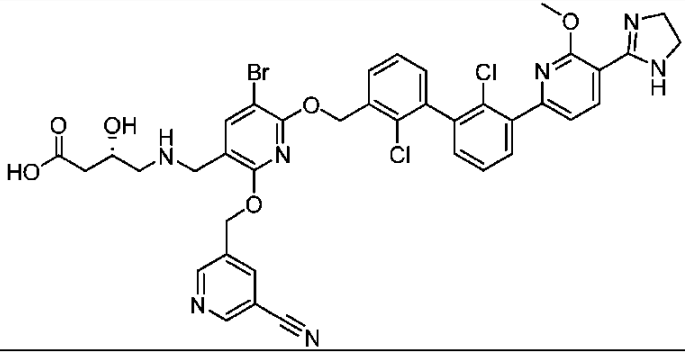
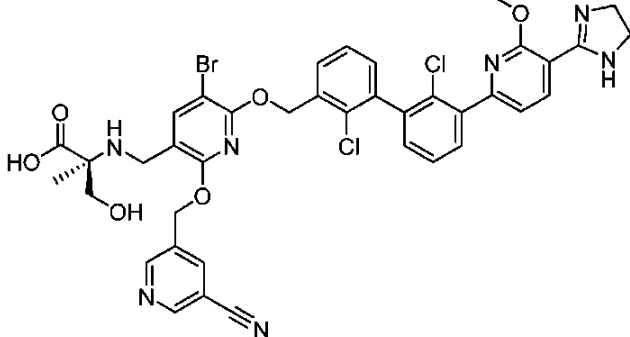
20

30

40

50

【化 6 4 8】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
556		843.19
557		803.28
558		846.09
559		848.05

10

20

30

40

50

【化 6 4 9】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
560		818.05
561		808.02
562		907.7
563		1120.94

10

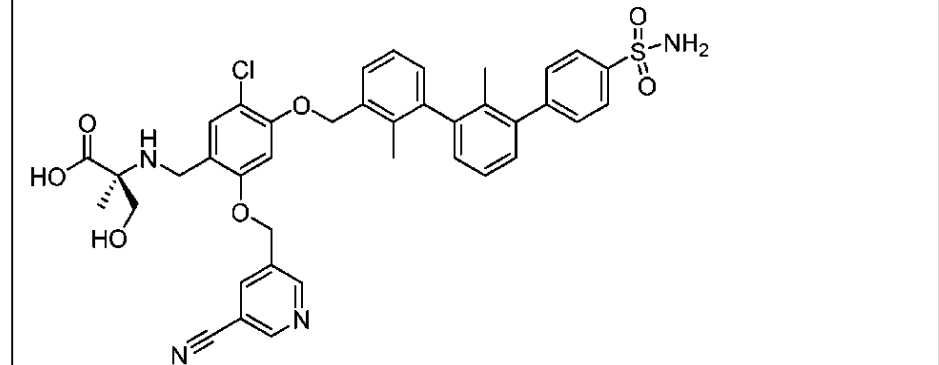
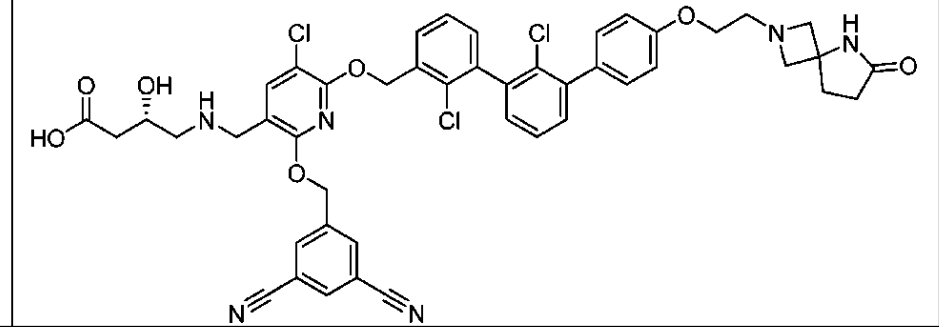
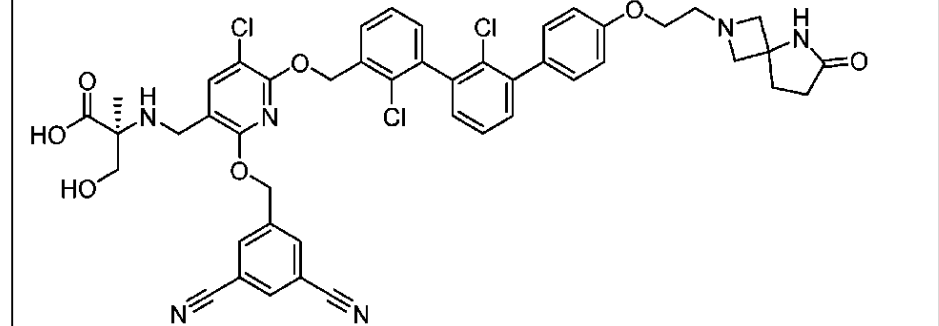
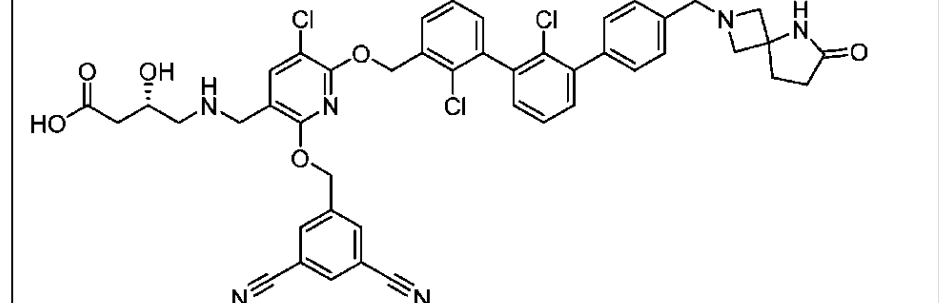
20

30

40

50

【化 6 5 0】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
564		741.2
565		895.02
566		894.96
567		867.01

10

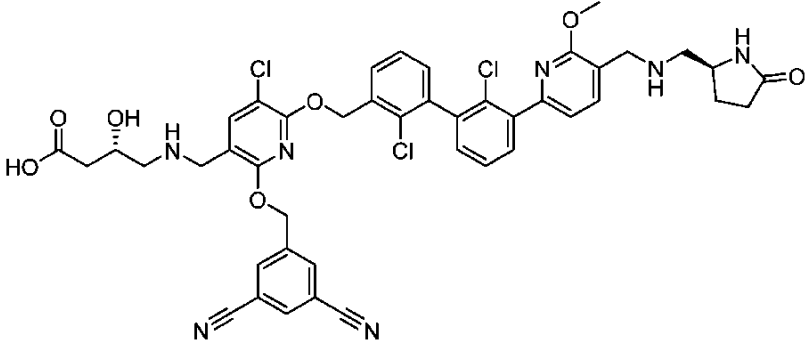
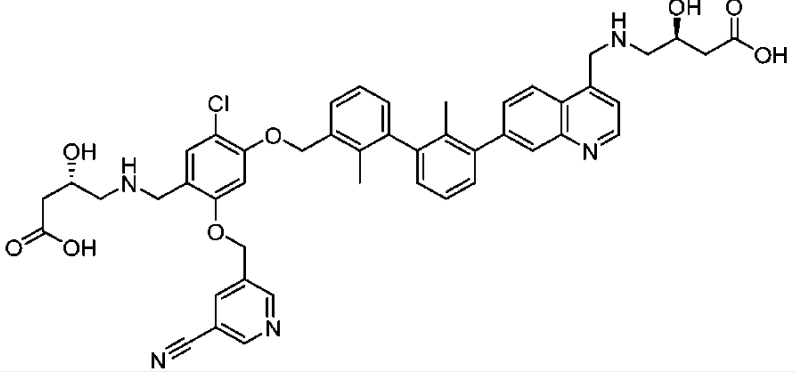
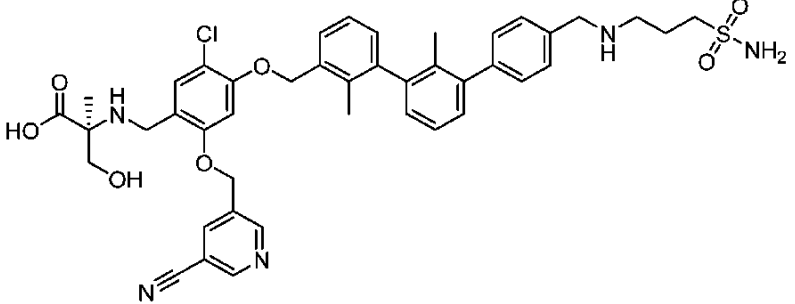
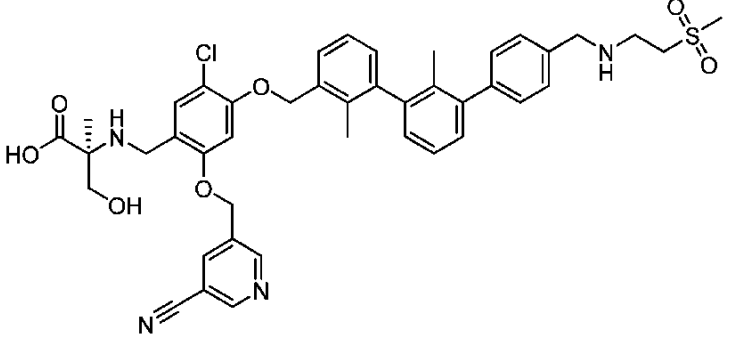
20

30

40

50

【化 6 5 1】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
568		856.21
569		844.15
570		812.06
571		797.05

10

20

30

40

50

【化 6 5 2】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
572		788.16
573		788.12
574		788.12
575		788.17

10

20

30

40

【化 6 5 3】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
576		855.06
577		853.03
578		814
579		800.2

10

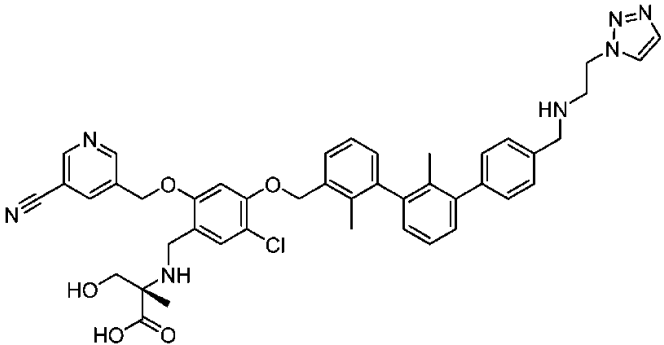
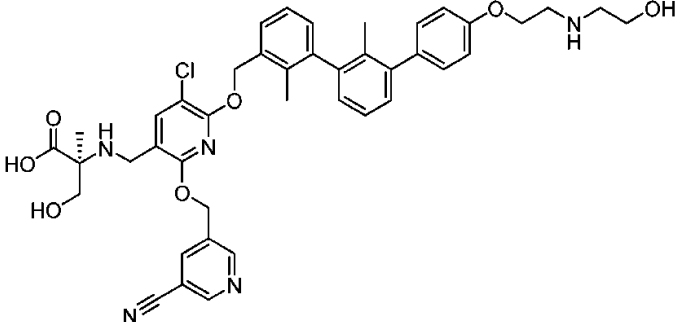
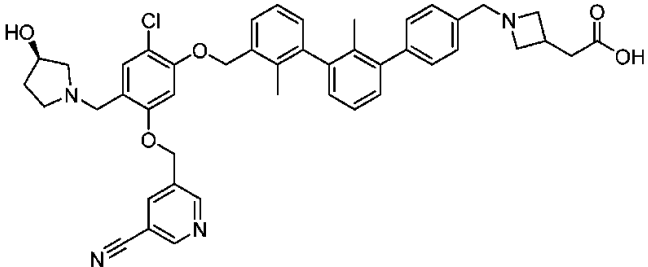
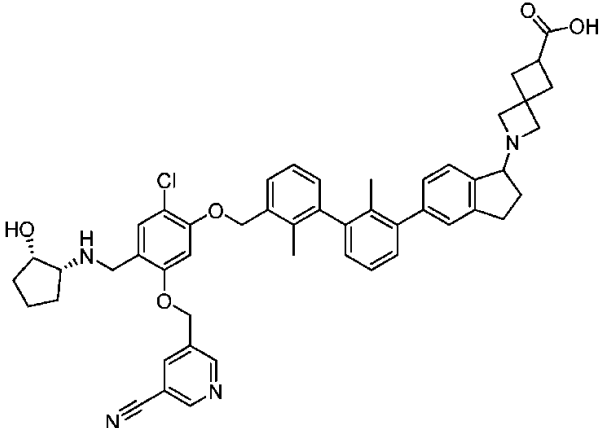
20

30

40

50

【化 6 5 4】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
580		786.1
581		766.2
582		757.3
583		823.2

10

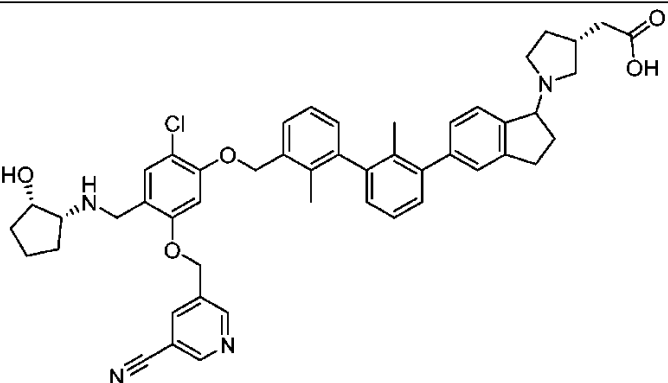
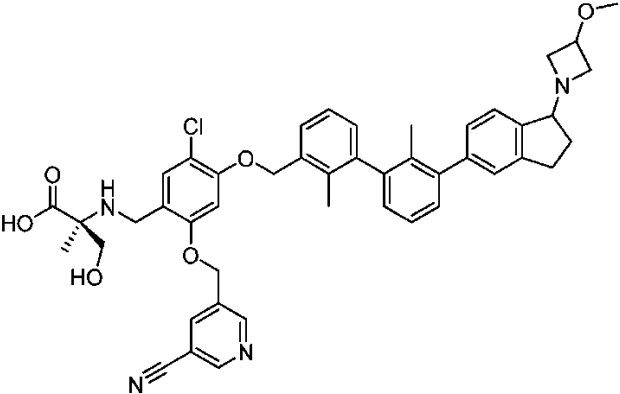
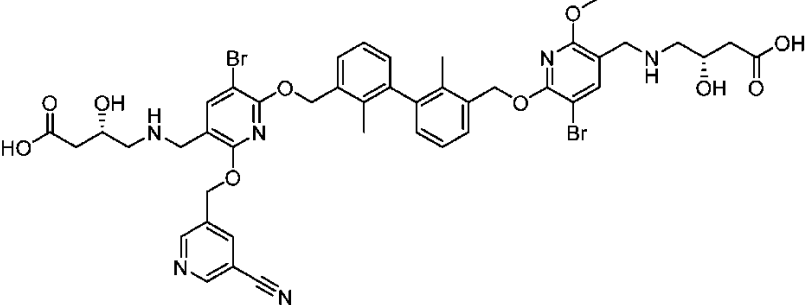
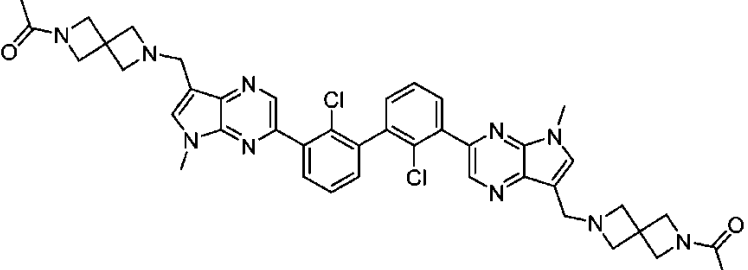
20

30

40

50

【化 6 5 5】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
584		811
585		787.1
586		977.2
587		789.2

10

20

30

40

50

【化 6 5 6】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
588		761.136
589		761.195
590		757.9
591		758.9
592		834.1

10

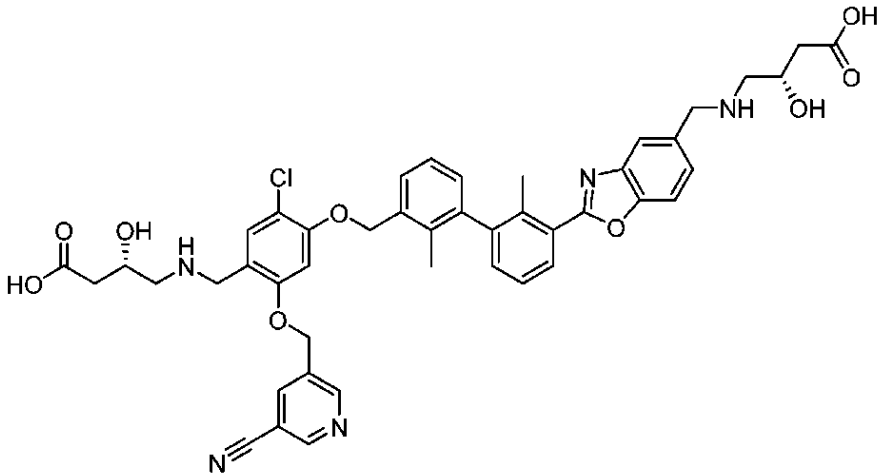
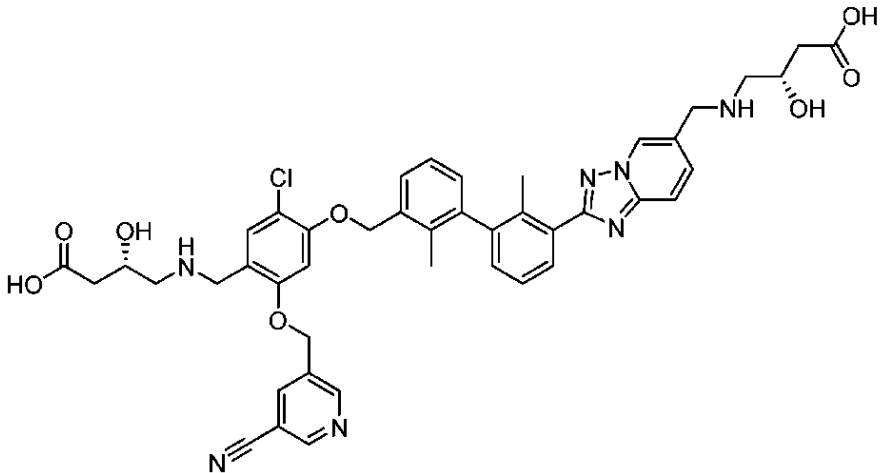
20

30

40

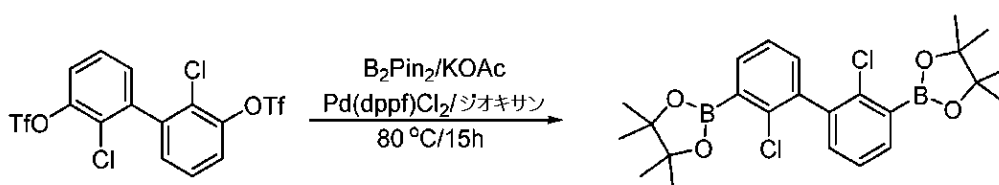
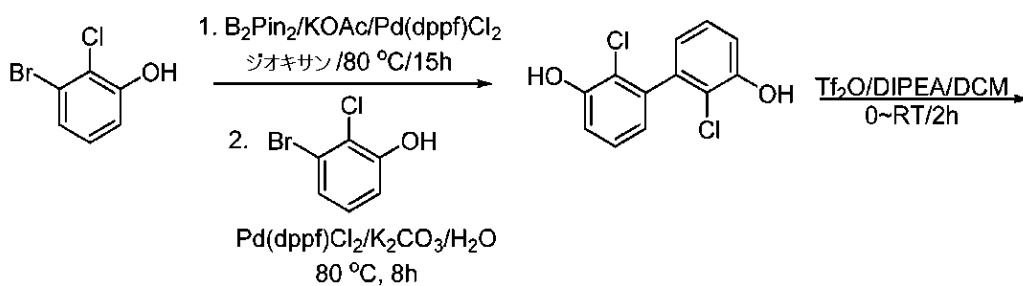
50

【化 6 5 7】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
593		834.2
595		835.1

【1 5 9 1】

中間体 58 : 2, 2' - (2, 2' - ジクロロ - [1, 1' - ビフェニル] - 3, 3' - ジイル) ビス (4, 4, 5, 5 - テトラメチル - 1, 3, 2 - ジオキサボロラン
【化 6 5 8】



10

20

30

40

50

【1592】

3-ブロモ-2-クロロフェノール (73.5 g, 0.355 mol, 1.0 当量)、 B_2Pin_2 (98 g, 0.391 mol, 1.1 当量)、KOAc (96.7 g, 0.987 mol, 2.78 当量) および $Pd(dppf)Cl_2-DCM$ (25.97 g, 35.5 mmol, 0.1 当量) の混合物をジオキサン (1.2 L) に懸濁し、窒素の陽圧下、80℃で15時間攪拌した。得られた混合物を周囲温度に冷却し、濾過した。濾過ケーキをジオキサン (500 mL) で洗浄した。濾液を合わせた。

【1593】

上記で調製された濾液に、3-ブロモ-2-クロロフェノール (73.5 g, 0.355 mol, 1.0 当量)、 K_2CO_3 (122 g, 0.888 mol, 2.5 当量) および $Pd(dppf)Cl_2-DCM$ (8.8 g, 10.65 mmol, 0.03 当量) を加えた。その反応物を窒素の陽圧下、80℃で8時間攪拌した。得られた混合物を周囲温度に冷却し、濾過した。濾過ケーキをジオキサン (500 mL) で洗浄した。濾液を合わせ、濃縮した。残渣を酢酸エチル (2 L) で溶解した。その溶液を水、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EA = 5 : 1) によって精製することにより、2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジオールを得た。

【1594】

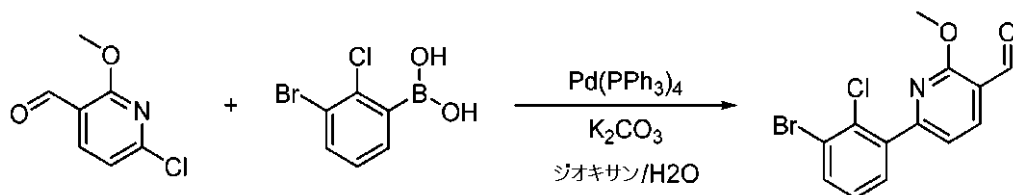
0℃のDCM (2 L) 中の、化合物2 (63.8 g, 0.251 mol, 1.0 当量) および DIPEA (121.5 g, 0.944 mol, 3.76 当量) の溶液に、 Tf_2O (166 g, 0.590 mol, 2.35 当量) をゆっくり滴下により添加した。次いで、その反応物を *rt* に加温し、2時間攪拌した。その反応溶液のpHは、7より高かった。水 (2 L) を加えた。層を分離し、有機相を $NaHCO_3$ 水溶液およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗製物を、PE / DCM / EtOAc (1 : 1 : 0 ~ 1 : 1 : 0.2) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイルビス(トリフルオロメタンスルホネート)を得た。

【1595】

ジオキサン (1.5 L) 中の、2, 2'-ジクロロ-[1, 1'-ビフェニル]-3, 3'-ジイルビス(トリフルオロメタンスルホネート) (150 g, 0.289 mol, 1.0 当量)、 Bin_2Pin_2 (180 g, 0.722 mol, 2.5 当量)、KOAc (113 g, 1.156 mol, 4.0 当量) および $Pd(dppf)Cl_2-DCM$ (31.72 g, 0.0434 mol, 0.15 当量) の混合物を窒素の陽圧下、80℃で15時間攪拌した。得られた混合物を周囲温度に冷却した。DCM (1.5 L) を加え、その混合物を15分間 *rt* で攪拌した。その混合物を濾過し、濾過ケーキをDCM (500 mL) で洗浄した。濾液を合わせ、濃縮した。粗製物をシリカゲルクロマトグラフィー (PE : EA, 10 : 1 ~ 5 : 1) によって精製することにより、表題化合物を得た。 1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.63 (d, *J* = 6.7 Hz, 2H), 7.46 - 7.30 (m, 4H), 1.34 (s, 24H).

中間体59: 6-(3-ブロモ-2-クロロフェニル)-2-メトキシニコチンアルデヒド

【化659】



【1596】

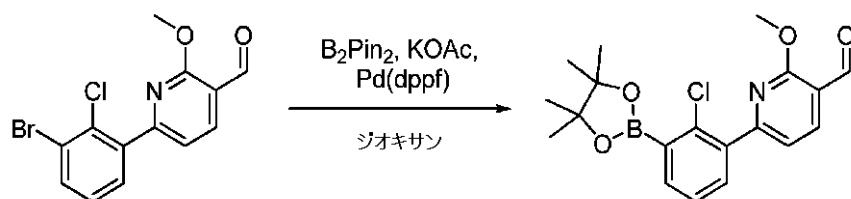
6-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド (1.2 g, 7.01 mmol)、(3

ーブromoー2ークロロフェニル) ボロン酸 (1.5 g, 6.38 mmol)、炭酸カリウム (1.76 g, 12.75 mmol) およびテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (0.37 g, 0.32 mmol) をジオキサンと水との30 mLの10:1混合物に懸濁する。その混合物にアルゴンガスを10分間散布し、95℃のホットプレートにおいて3時間加熱する。その溶液をrtに冷却し、ジクロロメタン(100 mL)、水(50 mL) およびブライン(50 mL) で希釈する。有機層を分離し、水層をジクロロメタン(50 mL) で1回抽出した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮し、ジクロロメタン溶離剤を用いるカラムクロマトグラフィー(乾式充填、DCMを使用しない場合、溶解性の問題)によって精製する。生成物を含む画分を濃縮することにより、粗黄色固体が得られるが、それには未反応の6ークロロー2ーメトキシニコチンアルデヒドが混入している。その黄色固体を粉碎し、Et₂Oで希釈し、超音波処理し、濾過する。濾液をEt₂Oで2回洗浄することにより、6ー(3ーブromoー2ークロロフェニル)ー2ーメトキシニコチンアルデヒドを得る。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.30 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.93 (dd, J = 8.1, 1.5 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.53 - 7.31 (m, 2H), 4.04 (s, 3H).

10

中間体60: 6ー(2ークロロー3ー(4, 4, 5, 5ーテトラメチルー1, 3, 2ージオキサボロランー2ーイル)フェニル)ー2ーメトキシニコチンアルデヒド
【化660】

20



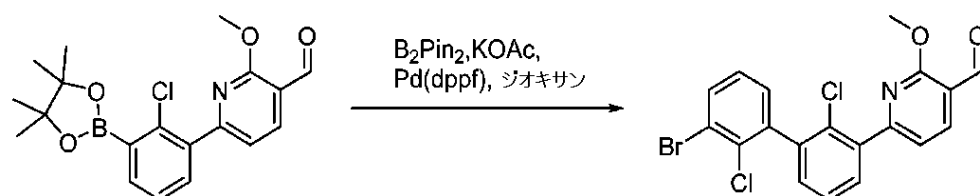
【1597】

6ー(3ーブromoー2ークロロフェニル)ー2ーメトキシニコチンアルデヒド (720 mg, 2.2 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボラン (615.85 mg, 2.43 mmol)、酢酸カリウム (605.85 mg, 6.17 mmol) および1, 1'ービス(ジフェニルホスフィン)フェロセンーパラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体 (182.27 mg, 0.22 mmol) を20 mLのジオキサンに懸濁した。得られた懸濁液にアルゴンガスを5分間散布した。その反応物を密封し、95℃で6時間攪拌した。その反応物をEtOAcで希釈し、セライトのプラグで濾過した。濾液を濃縮し、ヘキサン中のEtOAc (0~10%) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、6ー(2ークロロー3ー(4, 4, 5, 5ーテトラメチルー1, 3, 2ージオキサボロランー2ーイル)フェニル)ー2ーメトキシニコチンアルデヒドを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.30 (s, 1H), 8.20 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.88 - 7.61 (m, 2H), 7.49 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.04 (s, 3H), 1.34 (s, 12H).

30

40

中間体61: 6ー(3'ーブromoー2, 2'ージクロロー[1, 1'ービフェニル]ー3ーイル)ー2ーメトキシニコチンアルデヒド
【化661】



50

【1598】

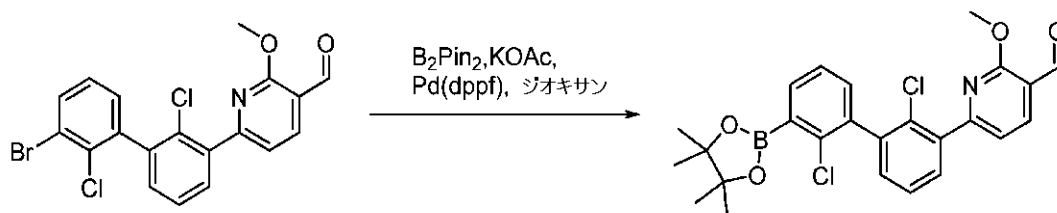
6-(2-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-メトキシニコチンアルデヒド(400mg, 1.07mmol)、炭酸カリウム(354.57mg, 2.57mmol)、1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(88.5mg, 0.11mmol)および1,3-ジブromo-2-クロロベンゼン(578.84mg, 2.14mmol)を、ジオキサン：水の10mLの9：1混合物に懸濁した。得られた懸濁液にアルゴンを10分間散布し、密封し、95℃で4時間撹拌した。その懸濁液を冷却し、EtOAcで希釈した。有機層を水およびブラインで洗浄した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥させ、濃縮し、ヘキサン/EtOAc(0～10%)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。画分を回収することにより、6-(3'-ブromo-2,2'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-メトキシニコチンアルデヒドを得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.31 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.88 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.76 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.29 (m, 4H), 4.07 (s, 3H).

10

中間体62：6-(2,2'-ジクロロ-3'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-メトキシニコチンアルデヒド

【化662】

20



【1599】

6-(3'-ブromo-2,2'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-メトキシニコチンアルデヒド(200mg, 0.46mmol)、ビス(ピナコラト)ジボラン(127.81mg, 0.5mmol)、酢酸カリウム(125.73mg, 1.28mmol)および1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウム(II)ジクロリドジクロロメタン錯体(37.83mg, 0.05mmol)を5mLのジオキサンに懸濁した。得られた懸濁液にアルゴンを5分間散布した。その反応物を密封し、95℃で4時間撹拌した。その反応物をEtOAcで希釈し、セライトのプラグで濾過した。濾液を濃縮し、ヘキサン中のEtOAc(0～10%)で溶出するシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、6-(2,2'-ジクロロ-3'-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-メトキシニコチンアルデヒドを得た。¹H NMR(400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.31 (s, 1H), 8.22 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.71 (ddd, J = 15.5, 7.2, 1.9 Hz, 2H), 7.58 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 4H), 4.07 (s, 3H), 1.33 (s, 12H).

30

40

実施例596：(S)-5-(((6-(3'-(1-(2-アミノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2,2'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-2-オン

50

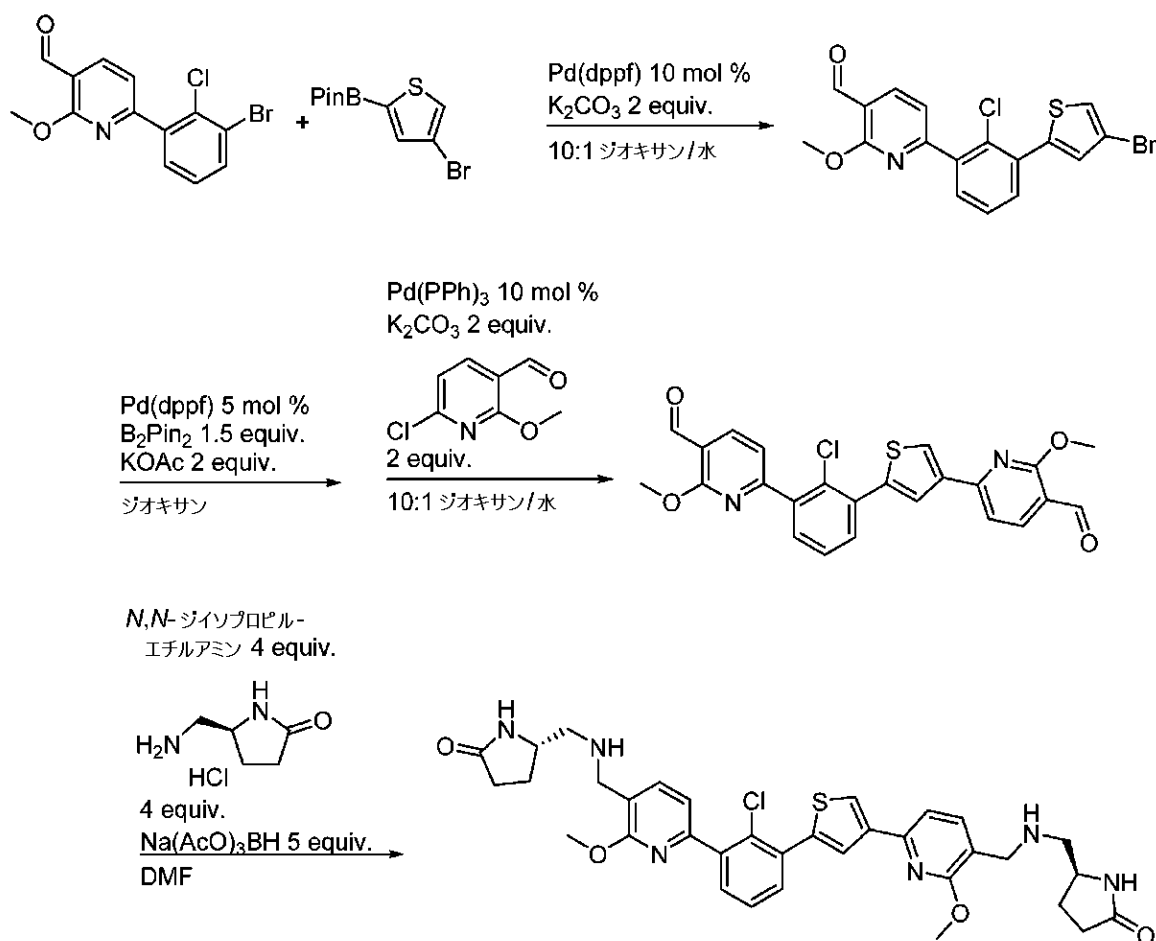
ジクロロメタン (2 mL) 中の tert-ブチル (S) - (2 - (4 - (2, 2' - ジクロロ - 3' - (6 - メトキシ - 5 - (((5 - オキソピロリジン - 2 - イル) メチル) アミノ) メチル) ピリジン - 2 - イル) - [1, 1' - ビフェニル] - 3 - イル) - 1

H-ピラゾール-1-イル)エチル)カルバメート(100mg, 0.15mmol)の溶液に、トリフルオロ酢酸(1mL)を加えた。室温で30分間攪拌した後、その混合物を濃縮し、残渣を逆相HPLCによって精製することにより、(S)-5-(((6-(3'-(1-(2-アミノエチル)-1H-ピラゾール-4-イル)-2,2'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-2-オンをビスTFA塩として得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.14 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.96 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 2H), 7.50 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.38 - 7.32 (m, 2H), 7.24 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 2H), 4.34 (dd, J = 2.6 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.06 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 3.48 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.25 (dd, J = 6.2, 4.2 Hz, 2H), 2.52 - 2.30 (m, 3H), 1.99 - 1.84 (m, 1H).

[M+H]⁺ 565.1.

実施例597: (S)-5-(((6-(2-クロロ-3-(4-(6-メトキシ-5-(((S)-5-オキソピロリジン-2-イル)メチル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)チオフエン-2-イル)フェニル)-2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-2-オン

【化664】



【1603】

スターバーを備えた40mLの反応バイアルに、2-(4-ブロモチオフエン-2-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(0.150g)、6-(3-ブromo-2-クロロフェニル)-2-メトキシニコチンアルデヒド(0.203g)、Pd(dppf)(0.018g)および炭酸カリウム(0.143g)を投

入した。次いで、D r i S o l v 1, 4-ジオキサン (5 mL) および蒸留水 (0.5 mL) をシリンジによって加え、その混合物を、混合しながらアルゴンを5分間バブリングすることによって脱気した。次いで、その反応バイアルを隔壁キャップで密封し、反応物を、加熱ブロックを用いて85℃に加熱し、反応をLC/MSによってモニターした。出発物質が完全に消費されたら、飽和NaCl水溶液を加え、その反応混合物を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を回収し、揮発性物質を除去し、粗混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。LCMS m/z 410.00 M+1。

【1604】

スターバーを備えた40 mLのスクリュウキャップバイアルに、6-(3-(4-ブロモチオフェン-2-イル)-2-クロロフェニル)-2-メトキシニコチンアルデヒド (0.070 g)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.065 g)、酢酸カリウム (0.034 g) およびPd(dppf) (0.007 g) を投入した。次いで、D r i S o l v 1, 4-ジオキサン (2 mL) をシリンジによって加え、その混合物を、混合しながらアルゴンを5分間バブリングすることによって脱気した。次いで、そのバイアルを密封し、その混合物を85℃に加熱し、反応をLC/MSによってモニターし、出発物質が完全に消費されたら、粗混合物を精製せずに次の反応に進めた(ボロン酸エステル中間体LCMS m/z 456.128 M+1)。先の反応物に、6-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド (0.059 g)、Pd(PPh₃)₄ (0.020 g)、炭酸カリウム (0.047 g) および蒸留水 (0.2 mL) を加え、その混合物を、混合しながらアルゴンを5分間バブリングすることによって脱気した。そのバイアルを隔壁キャップで密封し、混合物を、加熱ブロックを用いて85℃に加熱し、反応をLC/MSによってモニターした。アリールボロン酸エステルが完全に消費されたら、その反応混合物にNaClの飽和水溶液を最初の反応体積と等しい体積で加えた。得られた混合物を酢酸エチルで3回抽出し、有機層を回収し、揮発性物質を真空中で除去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製した。LCMS m/z 465.100 M+1。

【1605】

スターバーを備えた20 mLの反応バイアルに、6-(2-クロロ-3-(4-(5-ホルミル-6-メトキシピリジン-2-イル)チオフェン-2-イル)フェニル)-2-メトキシニコチンアルデヒド (0.028 g)、(S)-5-(アミノメチル)ピロリジン-2-オン塩酸塩 (0.036 g)、N,N-ジイソプロピル-エチルアミン (0.042 mL) およびジメチルホルムアミド (1 mL) を投入し、0.5時間混合した。次いで、トリアセトキシ-水素化ホウ素ナトリウム (0.064 g) を加え、その反応物を一晩混合した。翌日、その反応をトリフルオロ酢酸 (1.205 mmol) でクエンチし、濾過し、DMF/水の1:4溶液で希釈し、HPLCによって精製することにより、(S)-5-(6-(2-クロロ-3-(4-(6-メトキシ-5-(S)-5-オキソピロリジン-2-イル)メチル)アミノ)メチル)ピリジン-2-イル)チオフェン-2-イル)フェニル)-2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-2-オンを得た。¹H NMR (400 MHz, メタノール-d₄) δ 8.23 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.81 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52 - 7.46 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.40 - 4.23 (m, 4H), 4.18 - 3.99 (m, 8H), 3.28 - 3.14 (m, 3H), 2.49 - 2.31 (m, 6H), 1.99 - 1.82 (m, 2H). ES/MS m/z: 661.281 M+1。

実施例598: (S)-5-(6-(2,2'-ジクロロ-3'-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-2-オン

10

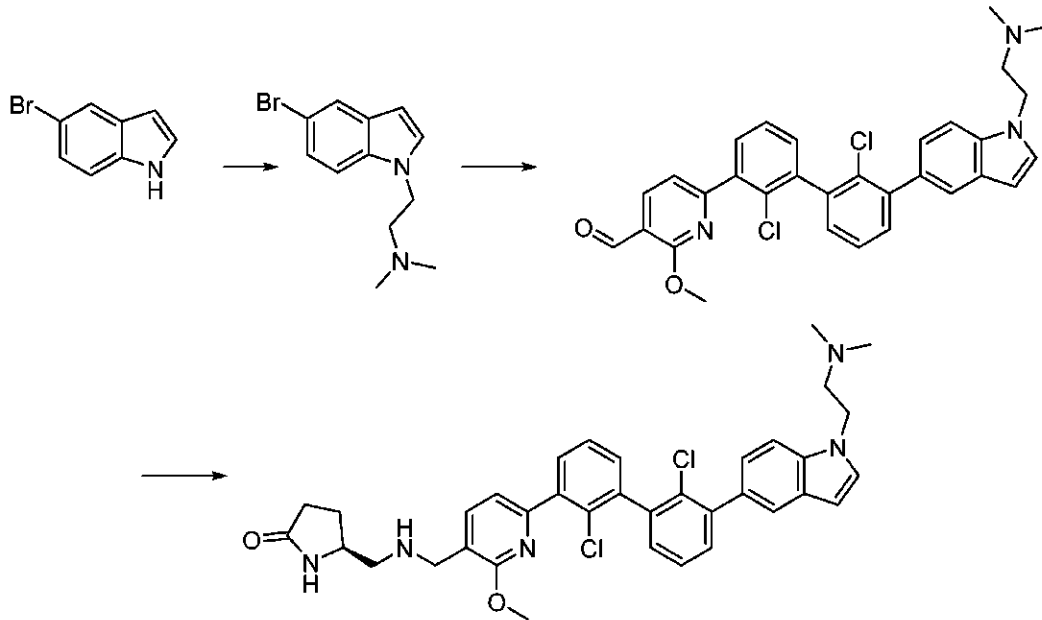
20

30

40

50

【化 6 6 5】



10

【1 6 0 6】

室温のDMF中の5-ブロモインドール（200mg）の攪拌溶液に、NaH（2.2当量）を加えた。ガスの発生が止んだ後、（2-クロロエチル）ジメチルアミン塩酸塩（1.2当量）を加えた。LC/MSによって完全な消費が観察されるまで、その反応物を攪拌した。次いで、その反応物を水で希釈し、3×5mLのEtOAcで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗材料をカラムクロマトグラフィー（0%～10%MeOH/DCM+0.1%NEt₃）に供することにより、2-（5-ブロモ-1H-インドール-1-イル）-N,N-ジメチルエタン-1-アミンを得た。

20

【1 6 0 7】

2-（5-ブロモ-1H-インドール-1-イル）-N,N-ジメチルエタン-1-アミン（1.2当量）、Pd(PPh₃)₄（0.1当量）、K₂CO₃（2.0当量）および6-（2,2'-ジクロロ-3'-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）-2-メトキシニコチンアルデヒド（40mg, 1.0当量）をバイアルに入れた。そのバイアルにスターバーを投入し、密封した。ジオキサン（1mL）および水（0.25mL）を、シリンジを介して加えた。次いで、そのバイアルを、排気した後再度アルゴンで満たす4サイクルに供した。次いで、その反応容器を2時間、90℃に加熱した。LC/MSは、ピナコールボロネートが完全に消費されたことを示した。次いで、その反応混合物を水（3mL）で希釈し、3×5mLのEtOAcで抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空中で濃縮した。粗材料をカラムクロマトグラフィー（0%～10%MeOH/DCM+0.1%NEt₃）に供することにより、6-（2,2'-ジクロロ-3'-（1-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-1H-インドール-5-イル）-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）-2-メトキシニコチンアルデヒドを得た。

30

【1 6 0 8】

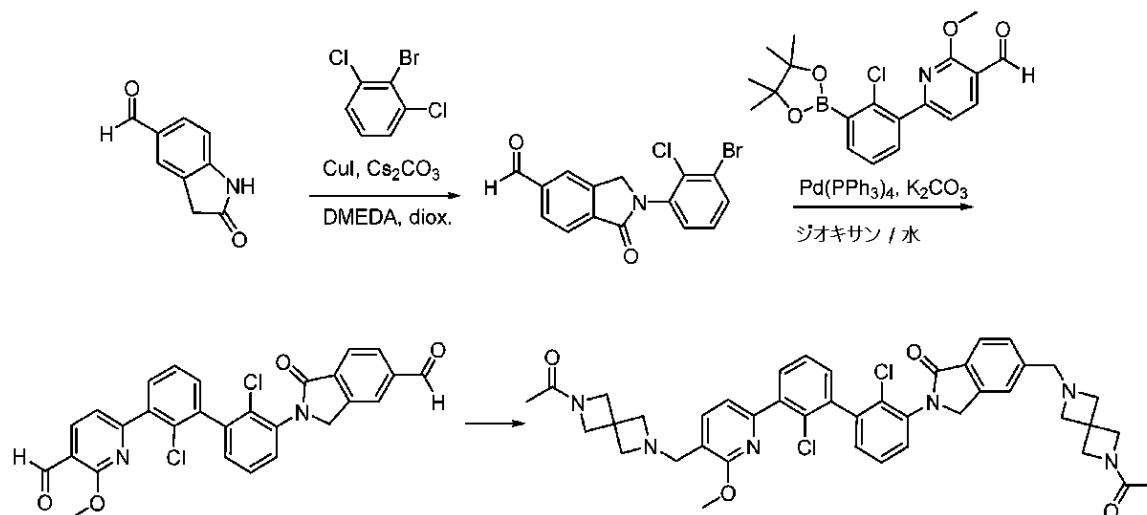
6-（2,2'-ジクロロ-3'-（1-（2-（ジメチルアミノ）エチル）-1H-インドール-5-イル）-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）-2-メトキシニコチンアルデヒド（20mg, 1.0当量）、（S）-5-（アミノメチル）ピロリジン-2-オン塩酸塩（3.0当量）およびトリエチルアミン（3.0当量）が投入されたバイアルに、0.75mLのDMFを加えた。このスラリーに、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（5.0当量）を加えた。LC/MSによって出発物質が完全に消費されたと示されたら

40

50

、その反応混合物を、総体積が4 mLになるように5 : 1 DMF / 水溶液で希釈した。逆相HPLCによって精製することにより、(S)-5-(((6-(2,2'-ジクロロ-3'-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-インドール-5-イル)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2-メトキシピリジン-3-イル)メチル)アミノ)メチル)ピロリジン-2-オンをビス-TFA塩として得た。ES/MS (m/z, M+H⁺): 642.2。

実施例599: 5-((6-アセチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-2-(3'-(5-((6-アセチル-2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)メチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)-2,2'-ジクロロ-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)イソインドリン-1-オン
【化666】



【1609】

2-オキソインドリン-5-カルバルデヒド1 (500 mg, 3.1 mmol) を含むフラスコに、1,3-ジブromo-2-クロロベンゼン (1677.51 mg, 6.21 mmol) を、炭酸セシウム (2022 mg, 6.21 mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン99% (0.34 mL) 3.1 mmol およびジオキサノ (15 mL) とともに加える。その反応物に窒素を数回フラッシュした後、その反応物の得られた懸濁液にN₂を30分間バブリングし、その後、ヨウ化銅(i) (295 mg, 1.55 mmol) を加えた。そのフラスコに還流冷却器を取り付け、その反応混合物を105℃で一晩加熱した。その混合物を室温に冷却し、濾過した。濾液を酢酸エチル (40 mL) および水 (20 mL) で希釈し、層を分離した。水層を酢酸エチル (50 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させた。乾燥剤を濾過によって除去した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー (シリカ、80 : 20 Hex / EtOAc) によって精製することにより、2-(3-bromo-2-クロロフェニル)-1-オキソイソインドリン-5-カルバルデヒドを得た。MS (ESI+) m/z 352.1 (M+H)。

【1610】

マイクロ波バイアルに、2-(3-bromo-2-クロロフェニル)-1-オキソイソインドリン-5-カルバルデヒド (250 mg, 0.71 mmol)、6-(2-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2-メトキシニコチンアルデヒド (293 mg, 0.78 mmol)、炭酸カリウム (197 mg, 1.43 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (82 mg, 0.07 mmol) およびジオキサノ/水 (4 : 1, 10 mL) を入れる。その混合物に、N₂をフラッシュし、110℃で1時間加熱した。その混合物をEtOAcおよび水で希釈した。有機層を分離し、ブラインで洗浄し、MgSO₄で乾燥

させ、濾過し、減圧下で濃縮した後、得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカ、80：20 Hex/EtOAc）によって精製することにより、2-（2,2'-ジクロロ-3'-（5-ホルミル-6-メトキシピリジン-2-イル）-[1,1'-ビフェニル]-3-イル）-1-オキソイソインドリン-5-カルバルデヒドを得た。MS（ESI+） m/z 517.31（M+H）。

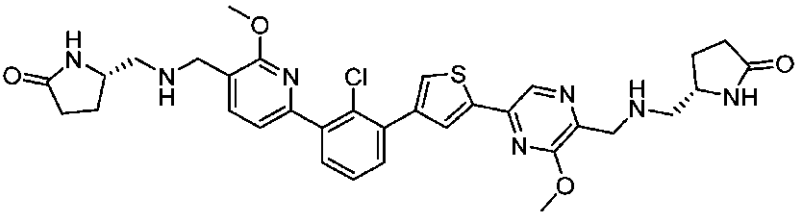
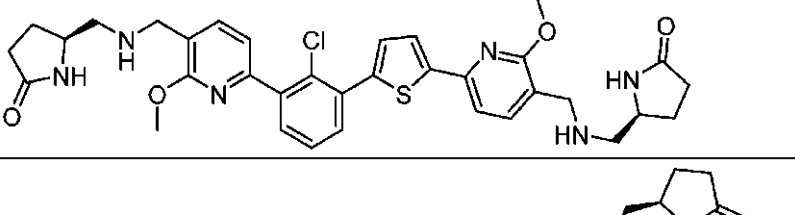
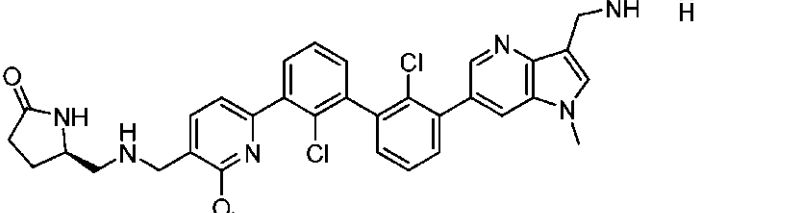
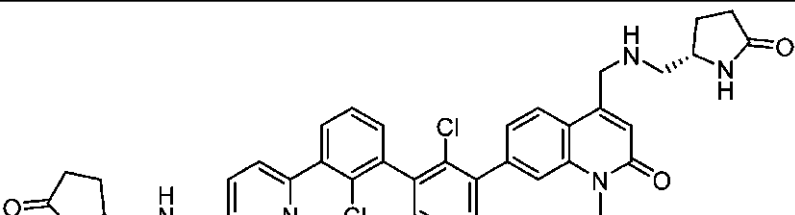
【1611】

還元的アミノ化条件A（DCM/MeOH、次いで、Na（OAc）₃BHおよびAcOH）に続いて、HPLC精製を用いて、表題化合物を得た。¹H NMR（400 MHz, メタノール-d₄） δ 7.97（d, J = 7.9 Hz, 1H）, 7.87（d, J = 7.6 Hz, 1H）, 7.75（s, 1H）, 7.66（ddd, J = 6.0, 2.9, 1.7 Hz, 2H）, 7.67 - 7.39（m, 6H）, 7.36（d, J = 7.5 Hz, 1H）, 4.97（s, 2H）, 4.53（s, 2H）, 4.47 - 4.36（m, 18H）, 4.16（s, 5H）, 4.08（s, 3H）, 1.84（s, 6H）。¹⁹F NMR（376 MHz, メタノール-d₄） δ -77.63. MS（ESI+） m/z 765.15（M+H）。

【1612】

適切な出発物質（単数または複数）および必要に応じ適切な保護基化学を用いて、本明細書中に記載される手順に従って、以下の化合物を調製した。

【化667】

実施例番号	構造	ES/MS (m/z , M+H ⁺)
600		662.264
601		660.809
602		712.3
603		739.3

10

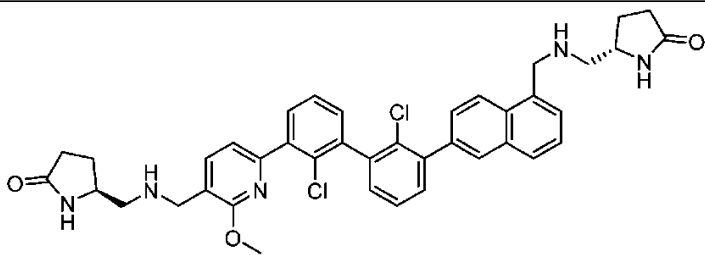
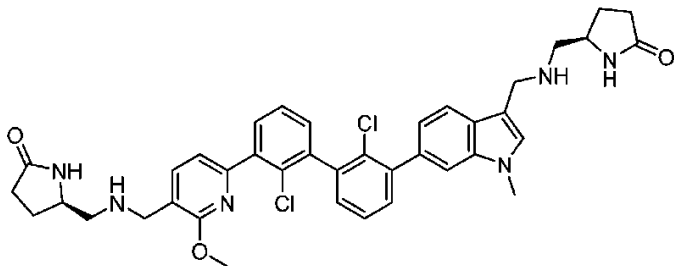
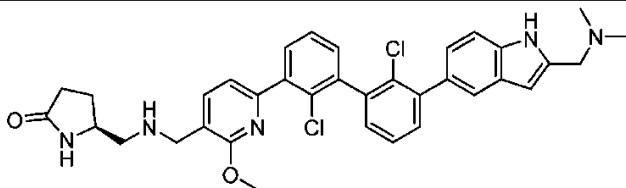
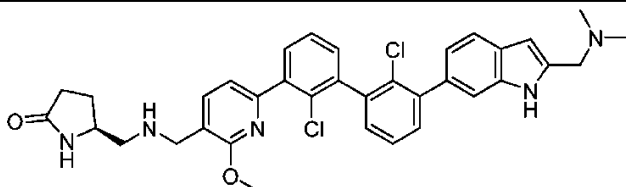
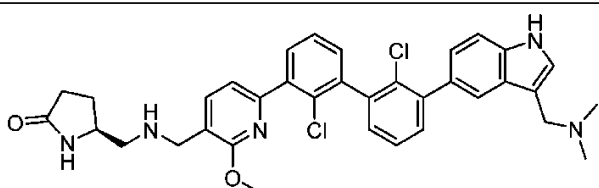
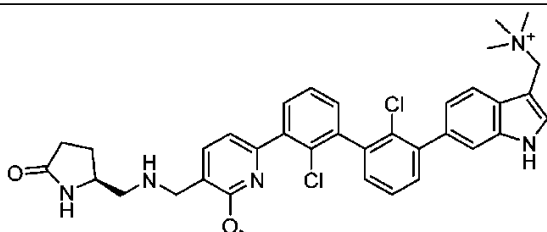
20

30

40

50

【化 6 6 8】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
604		708.2
605		711.4
606		628.2
607		628.2
608		628.2
609		642.2 (M ⁺)

10

20

30

40

50

【化 6 6 9】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
610		628.9
611		603.2
612		613.1
613		599
614		722.2
615		616.1
616		616.1

10

20

30

40

50

【化 6 7 0】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
617		560.2
618		722.2
619		698.2
620		592.1
621		708.1
622		698.1
623		530
624		529.9

10

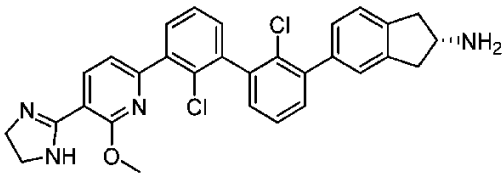
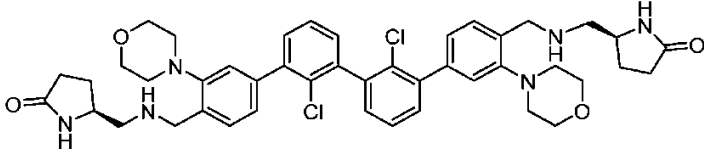
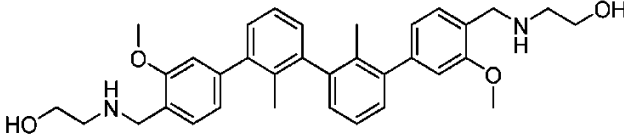
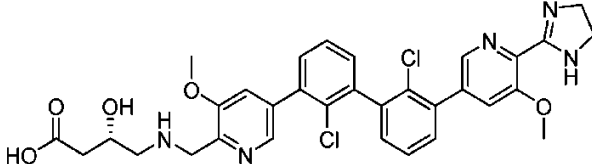
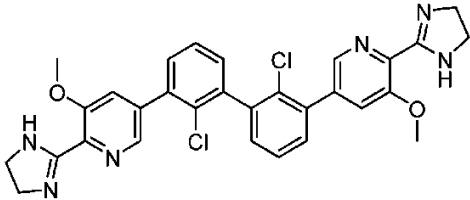
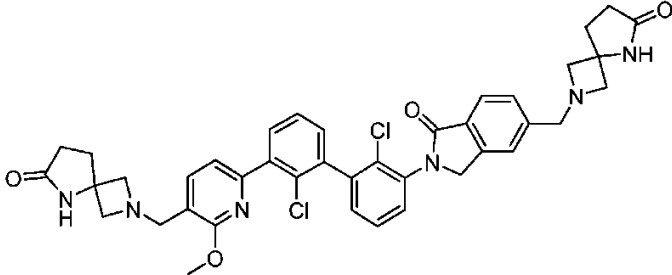
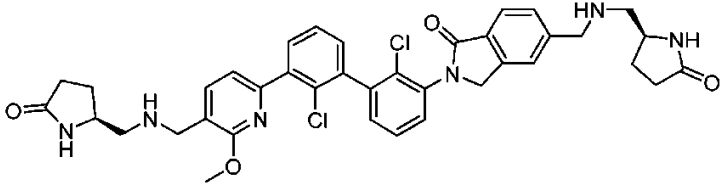
20

30

40

50

【化 6 7 1】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
625		529.6
626		797.65
627		541.2
629		636.33
630		573.27
631		737.16
632		713.12

10

20

30

40

50

【化 6 7 2】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
633		699.1
634		623.0
635		673.2
636		593.0

【1 6 1 3】

選択された化合物のNMRデータを下記に示す。

【化 6 7 3】

実施例 番号	NMR
600	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.70 (s, 1H), 8.04 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.56 (ddd, J = 13.5, 7.5, 1.9 Hz, 2H), 7.47 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.51 – 4.28 (m, 4H), 4.10 (d, J = 18.6 Hz, 7H), 2.51 – 2.28 (m, 6H), 2.04 – 1.83 (m, 2H).

【化 6 7 4】

601	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.93 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.71 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.63 – 7.46 (m, 3H), 7.41 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.35 (dd, J = 24.8, 2.6 Hz, 4H), 4.20 – 4.01 (m, 7H), 3.01 (s, 1H), 2.88 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 2.55 – 2.32 (m, 5H), 2.03 – 1.84 (m, 2H).
602	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.63 (s, 1H), 8.24 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (q, J = 3.8, 3.0 Hz, 2H), 7.53 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.44 (ddd, J = 7.7, 4.7, 2.4 Hz, 2H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.64 – 4.53 (m, 2H), 4.40 – 4.29 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.06 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.29 – 3.21 (m, 3H), 2.49 – 2.30 (m, 6H), 1.92 (ddd, J = 10.5, 6.5, 2.8 Hz, 2H).
603	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 4H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.74 – 4.66 (m, 2H), 4.35 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.10 (s, 5H), 3.80 (s, 3H), 3.49 – 3.34 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 6.2, 4.2 Hz, 2H), 2.52 – 2.31 (m, 6H), 2.02 – 1.86 (m, 2H).
605	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.89 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 8.5 Hz, 3H), 7.51 – 7.47 (m, 2H), 7.42 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (dd, J = 6.4, 3.0 Hz, 1H), 7.31 (dd, J = 8.2, 1.5 Hz, 1H), 4.56 – 4.45 (m, 2H), 4.35 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.09 – 3.97 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.25 (ddd, J = 13.4, 6.0, 3.4 Hz, 4H), 2.38 (dtd, J = 16.9, 10.8, 9.9, 6.6 Hz, 7H), 1.99 – 1.84 (m, 2H).
611	¹ H (MeOH-d ₄ , 400 MHz, d): 7.87 (d, 1H); 7.63 (dd, 1H); 7.62 – 7.57 (m, 3H); 7.54 – 7.45 (m, 3H); 7.42 – 7.33 (m, 4H); 5.25 (t, 1H); 4.70 (t, 1H); 4.35 (m, 2H); 4.09 (s, 3H); 4.05 (m, 2H); 3.25 (m, 2H); 3.04 (dt, 1H); 2.50 – 2.30 (m, 2H); 2.02 – 1.85 (m, 2H).
619	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.61 (dd, J = 7.1, 1.0 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.62 – 7.53 (m, 3H), 7.49–7.43 (m, 2H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.1, 1.7 Hz, 1H), 4.51 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.37 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.07 (dt, J = 13.3, 7.1 Hz, 2H), 3.32 – 3.21 (m, 4H), 2.52 – 2.28 (m, 6H), 2.05 – 1.84 (m, 2H).
631	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.98 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.72 – 7.40 (m, 8H), 7.37 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 4.53 (d, J = 31.4 Hz, 4H), 4.37 (d, J = 19.8 Hz, 8H), 4.08 (s, 3H), 3.37 – 3.28 (m, 2H), 2.50 (q, J = 6.4, 4.8 Hz, 4H), 2.44 – 2.35 (m, 4H).
633	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.15 (s, 1H), 7.91 – 7.80 (m, 4H), 7.61 (s, 2H), 6.55 (s, 2H), 3.75 (p, J = 6.3 Hz, 2H), 3.58 (s, 3H), 3.30 (d, J = 7.1 Hz, 4H), 2.87 (qd, J = 12.9, 5.9 Hz, 4H), 2.55 (s, 3H), 2.27 – 2.08 (m, 7H), 1.77 (h, J = 8.8, 7.8 Hz, 3H), 1.17 (s, 2H).

10

20

30

40

50

【化 6 7 5】

634	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.21 - 8.15 (m, 1H), 7.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.65 - 7.60 (m, 2H), 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.27 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.05 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.69 (dd, J = 10.7, 5.4 Hz, 3H), 3.58 (s, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.99 (s, 2H).
635	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.21 (s, 1H), 8.98 (s, 2H), 8.11 (s, 1H), 8.03 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 14.8, 7.5 Hz, 3H), 6.55 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.67 (s, 2H), 3.57 (d, J = 2.0 Hz, 3H), 3.05 (s, 2H), 2.87 (s, 2H).
636	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.96 (s, 2H), 8.83 (s, 2H), 8.19 (dd, J = 6.1, 3.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.95 (dd, J = 10.3, 8.1 Hz, 2H), 7.72 (dd, J = 6.7, 3.7 Hz, 3H), 7.68 - 7.59 (m, 2H), 7.53 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.36 (s, 2H), 4.22 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.70 (dt, J = 12.1, 5.1 Hz, 4H), 3.05 (d, J = 33.0 Hz, 4H).

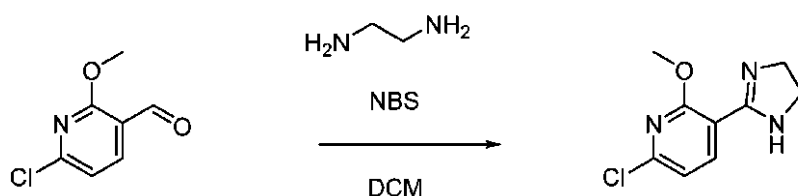
10

【1 6 1 4】

中間体 6 3 : 6-クロロ-3-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メトキシピリジン

【化 6 7 6】

20



【1 6 1 5】

0℃の60mLのDCM中のアルデヒド(3.5g, 20.4mmol)の溶液に、エチレンジアミン(1.50mL, 22.44mmol)を滴下により添加した。その溶液を0℃で30分間攪拌し、次いで、N-ブロモスクシンイミド(3.99g, 22.44mmol)を一度に加え、その反応混合物を、周囲温度まで徐々に加温しながら16時間攪拌した。反応物をDCMに溶かし、1:1飽和チオ硫酸ナトリウムおよび飽和炭酸ナトリウムとともに15分間激しく攪拌した。有機層(organic layer)をMgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮することにより、6-クロロ-3-(4,5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル)-2-メトキシピリジンを得た。

30

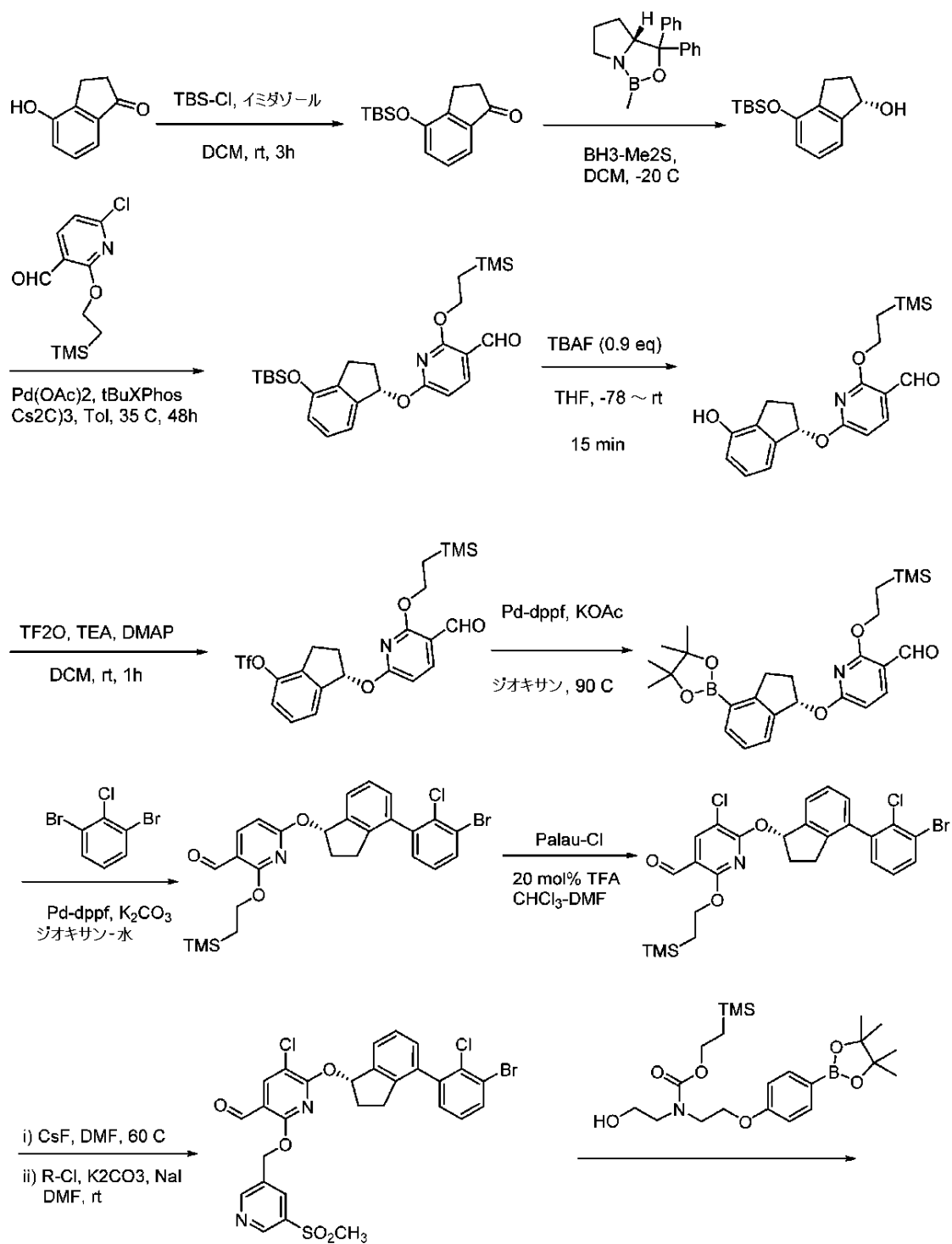
【1 6 1 6】

実施例 6 3 7 : (S)-4-((5-クロロ-6-((S)-4-(2-クロロ-4'-((2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)エトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-((5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸

40

50

【化 6 7 7】



10

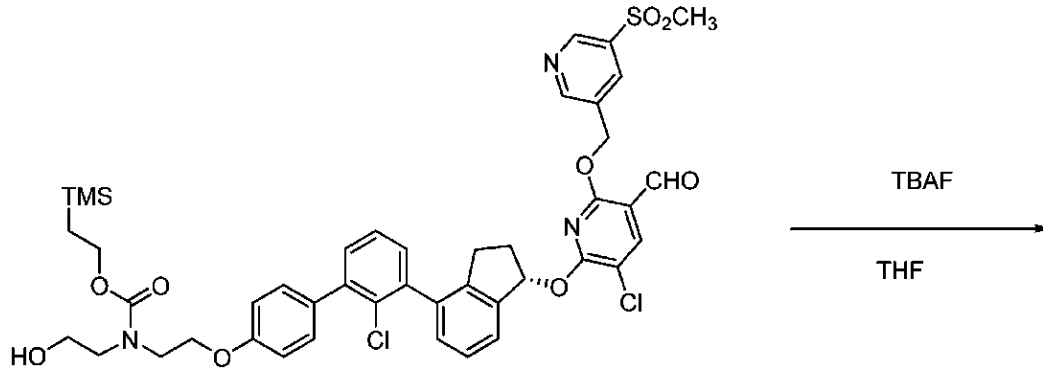
20

30

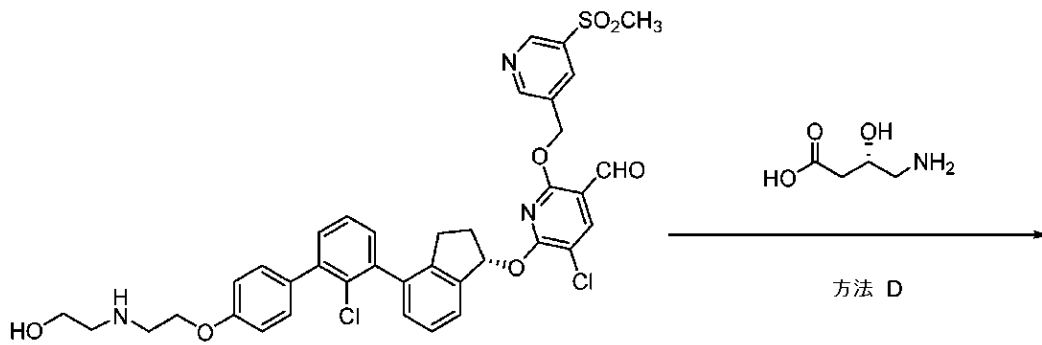
40

50

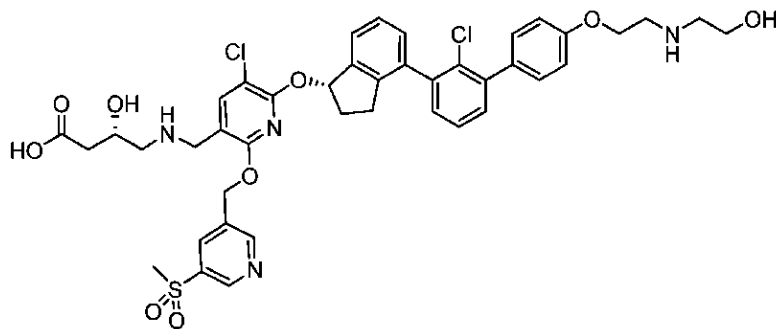
【化 6 7 8】



10



20



30

【1 6 1 7】

CH₂Cl₂ (500 mL) 中の4-ヒドロキシーインダン-1-オンの溶液に、イミダゾールを加えた。その混合物を5分間攪拌し、氷浴内で冷却しながら、それに塩化tert-ブチルジメチルシリルを少しずつ加えた。その混合物を室温で16時間攪拌し、EtOAcで希釈した。有機層をクエン酸、水およびブラインで洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー (Hex-EA) によって精製することにより、4-(tert-ブチルジメチルシリニルオキシ)-インダン-1-オンを得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7.27 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 7.15 (t, 1H, J = 7.5 Hz), 6.89 (d, 1H, J = 7.5 Hz), 2.93 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 2.57 (t, 2H, J = 5.7 Hz), 0.81 (s, 9H), 0.15 (s, 6H).

40

【1 6 1 8】

3000 mLのr b fに、(R) - (+) - 2-メチル-CBS-オキサザボロリジン (8.397 g, 30.29 mmol)、トルエン (30 mL) およびボランジメチルスルフィド (105.35 mL, 111.1 mmol) をN₂下に加えた。その反応物を室温で10分間攪拌し、次いで、DCM (240 mL) で希釈し、-20°Cに冷却した。D

50

CM (240 mL) 中の4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (53.0 g, 202 mmol) の溶液を、反応温度を $-10 \pm 5^\circ\text{C}$ で維持しつつ、30分間にわたって滴下により添加した。その反応物を2時間攪拌した。反応をMeOH (500 mL) の滴下による添加によってクエンチした。冷却浴を除去し、反応物をrtに加熱した。ショートパス蒸留装置を用いて、約半分の体積の反応物を留去した。次いで、残りのすべての溶媒を減圧下で蒸発させることにより、固体を得て、それを、EA-Hexで溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製することにより、(S)-4-(tert-butylジメチルシリル)オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールを得た。ES/MS m/z: [M-OH] $+$ = 247。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.13 (dt, J = 15.3, 0.8 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.70 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.23 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.00 (ddd, J = 16.2, 8.6, 4.7 Hz, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 1H), 2.46 (dddd, J = 13.1, 8.3, 6.9, 4.7 Hz, 1H), 1.92 (dddd, J = 13.6, 8.6, 6.3, 5.2 Hz, 1H), 1.00 (s, 9H), 0.20 (d, J = 1.8 Hz, 6H).
【1619】

トルエン (40 mL) 中の、(S)-4-(tert-butylジメチルシリル)オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (6.0 g, 22.7 mmol) および6-クロロ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド (11.7 g, 45.4 mmol) の溶液にN₂を10分間激しくバブリングすることによって、その溶液の脱気を行った。次いで、Pd(OAc)₂ (1.02 g, 4.54 mmol)、t-BuXPhos (3.85 g, 9.07 mmol) および炭酸セシウム (29.5 g, 90.8 mmol) を加え、さらに5分間、バブリングを続けた。次いで、その反応物をN₂下、35°Cで48時間攪拌した。反応物をrtに冷却し、DCMで希釈した。セライトで濾過し、シリカゲルカラムに直接充填し、Hex-DCMで溶出することにより、(S)-6-(4-(tert-butylジメチルシリル)オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒドを得た。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.29 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.92 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.86 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.16 - 8.04 (m, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.10 (dt, J = 15.5, 0.8 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.79 - 6.72 (m, 1H), 6.50 - 6.41 (m, 2H), 5.68 - 5.53 (m, 2H), 4.12 (q, J = 7.1 Hz, 1H), 3.07 (ddd, J = 16.3, 8.8, 5.2 Hz, 1H), 2.86 (ddd, J = 16.3, 8.6, 5.5 Hz, 1H), 2.51 (dddd, J = 13.9, 8.6, 7.1, 5.3 Hz, 1H), 2.14 (dddd, J = 13.9, 8.7, 5.5, 4.4 Hz, 1H), 2.04 (s, 1H), 1.32 - 1.19 (m, 2H), 1.01 (s, 9H), 0.23 (s, 6H).
【1620】

(S)-6-(4-(tert-butylジメチルシリル)オキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド (4.69 g, 9.66 mmol) を50 mLのTHFに溶かし、 -78°C に冷却した。TBFA (9.66 mL, 9.66 mmol) を滴下により添加し、その反応物を30分間にわたって0°Cに加熱したところ、濃橙色の溶液が得られた。AcOH (0.552 mL, 9.655 mmol) を滴下により添加したところ、その色のほとんどが無くなった。EtOAcおよびpH 5クエン酸緩衝液で希釈した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、(S)-6-(4-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒドを得た。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.23 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.07 - 6.96 (m, 1H), 6.78 (dd, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 7.1, 4.2 Hz, 1H), 6.34 (dd, J = 8.4, 0.9 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.66 - 4.57

10

20

30

40

50

(m, 2H), 3.10 (ddd, $J = 14.5, 8.7, 5.4$ Hz, 1H), 2.89 (ddd, $J = 15.8, 8.7, 5.2$ Hz, 1H), 2.66 (dddd, $J = 14.0, 8.6, 7.0, 5.4$ Hz, 1H), 2.26 (dddd, $J = 13.9, 8.7, 5.2, 4.2$ Hz, 1H), 0.91 (s, 2H), 0.08 (s, 9H).

【1621】

55 mLのDCM中の(S)-6-((4-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド(5.00 g, 13 mmol)の溶液をピリジン(2.76 mL, 34 mmol)、DMAP(164 mg, 1.3 mmol)およびTEA(3.75 mL, 27 mmol)で処理し、-78°Cに冷却し、Tf₂O(2.50 mL, 15 mmol)で滴下処理した。15分間攪拌し、次いで、rtに加温した。1時間後、その反応物をEtOAcで希釈し、クエン酸溶液で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮した。シリカクロマトグラフィー(hex-DCM)によって精製することにより、(S)-1-((5-ホルミル-6-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イルトリフルオロメタンスルホネートを得た(6.42 g, 94%収率)。[M+H] = 503.7。1H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.25 (d, $J = 0.8$ Hz, 1H), 8.07 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.5$ Hz, 1H), 7.33 (t, $J = 7.8$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 8.1$ Hz, 1H), 6.56 (dd, $J = 7.1, 5.0$ Hz, 1H), 6.37 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 4.60 (td, $J = 8.2, 1.2$ Hz, 2H), 3.27 (ddd, $J = 16.6, 8.9, 5.1$ Hz, 1H), 3.12 - 2.99 (m, 1H), 2.72 (dddd, $J = 13.7, 8.5, 7.1, 5.1$ Hz, 1H), 2.29 (dddd, $J = 13.8, 8.8, 6.1, 4.9$ Hz, 1H), 1.55 (s, 1H), 1.24 - 1.18 (m, 2H), 0.07 (s, 9H)。¹⁹F NMR δ -74.10.

【1622】

55 mLのジオキサン中の、(S)-6-((4-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド(6.42 g, 0.13 mmol)、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)(3.89 g, 15 mmol)、Pd-dppf(0.932 g, 1.27 mmol)および(amd) KOAc(3.75 g, 38 mmol)の溶液を90°Cで一晩攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、セライトで濾過し、濃縮した。濾液から得られた材料をシリカクロマトグラフィー(DCM-ヘキサン)によって精製することにより、(S)-6-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒドを得た。1H NMR(400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.24 (d, $J = 0.9$ Hz, 1H), 8.03 (d, $J = 8.3$ Hz, 1H), 7.78 (dd, $J = 7.3, 1.3$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.23 (d, $J = 7.4$ Hz, 1H), 6.51 (dd, $J = 7.1, 4.3$ Hz, 1H), 6.33 (dd, $J = 8.3, 0.9$ Hz, 1H), 4.66 - 4.57 (m, 2H), 3.36 (ddd, $J = 17.2, 8.7, 5.7$ Hz, 1H), 3.15 (ddd, $J = 17.2, 8.7, 5.6$ Hz, 1H), 2.60 (dddd, $J = 14.1, 8.6, 7.1, 5.6$ Hz, 1H), 2.26 - 2.13 (m, 1H), 1.34 (s, 12H), 1.31 - 1.18 (m, 2H), 0.07 (s, 9H).

【1623】

60 mLのジオキサンおよび6 mLの水中の、(S)-6-((4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド(3.20 g, 6.71 mmol)、1,3-ジブromo-2-クロロベンゼン(5.44 g, 20.1 mmol)、Pd-dppf(0.490 g, 0.67 mmol)およびK₂CO₃(2.34 g, 17 mmol)の溶液を90°Cで5時間攪拌した。反応物をEtOAcで希釈し、MgSO₄で乾燥させ、セライトで濾過し、濃縮した。濾液

から得られた材料をシリカクロマトグラフィー（DCM-ヘキサン）によって精製することにより、（S）-6-（（4-（3-ブロモ-2-クロロフェニル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）オキシ）-2-（2-（トリメチルシリル）エトキシ）ニコチンアルデヒドを得た。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.24 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.33 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.26 - 7.13 (m, 3H), 6.59 (d, J = 16.5 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.62 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.82 (tq, J = 16.5, 8.5, 6.8 Hz, 1H), 2.68 - 2.59 (m, 2H), 2.24 - 2.15 (m, 1H), 1.30 - 1.18 (m, 3H), 0.07 (s, 9H).

【1624】

6 mLのクロロホルムおよび3 mLのDMF中の、（S）-6-（（4-（3-ブロモ-2-クロロフェニル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）オキシ）-2-（2-（トリメチルシリル）エトキシ）ニコチンアルデヒド（1.31 g, 2.41 mmol）の溶液を、Palau-Cl（2-クロロ-1,3-ビス（メトキシカルボニル）グアニジン（Baran CBMG試薬）631 mg, 3.01 mmol）、および10%のDMF溶液としてのTFA（37 μ L, 0.48 mmol）で処理した。その反応物をrtで16時間攪拌し、次いで、DCMで希釈し、10 mLの飽和チオスルフェートおよび20 mLのNaHCO₃で処理した。10分間激しく攪拌した後、有機層を分離し、MgSO₄で乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ISCO、DCM-ヘキサンで溶出）によって精製することにより、（S）-6-（（4-（3-ブロモ-2-クロロフェニル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）オキシ）-5-クロロ-2-（2-（トリメチルシリル）エトキシ）ニコチンアルデヒドを得た。120 mgの出発物質も得られた。1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 10.20 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 1H), 7.20 (s, 2H), 6.58 (d, J = 22.9 Hz, 1H), 4.61 (t, J = 8.3 Hz, 2H), 2.94 - 2.77 (m, 2H), 2.69 (m, 2H), 2.28 - 2.20 (m, 1H), 1.27 - 1.17 (m, 2H), 0.07 (s, 9H).

【1625】

6 mLのDMF中の（S）-6-（（4-（3-ブロモ-2-クロロフェニル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）オキシ）-5-クロロ-2-（2-（トリメチルシリル）エトキシ）ニコチンアルデヒド（500 mg, 0.86 mmol）の溶液をCsF（524 mg, 3.45 mmol）で処理し、60℃で1時間攪拌した。0℃に冷却し、K₂CO₃（357 mg, 2.6 mmol）、3-（クロロメチル）-5-（メチルスルホニル）ピリジン塩酸塩（251 mg, 1.04 mmol）およびNaI（130 mg, 0.86 mmol）で処理した。rtに加温し、一晚攪拌した。その反応物をEtOAcと水との間で分配した。有機層を2% LiClで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ISCO、EtOAc-ヘキサンで溶出）によって精製することにより、（S）-6-（（4-（3-ブロモ-2-クロロフェニル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）オキシ）-5-クロロ-2-（（5-（メチルスルホニル）ピリジン-3-イル）メトキシ）ニコチンアルデヒドを得た。C₂₈H₂₂BrCl₂N₂O₅SのLCMS-ESI+ (m/z) : [M+H]⁺ 計算値：648.97；実測値：648.94。

【1626】

5 mLのDMFおよび0.5 mLのH₂O中の（S）-6-（（4-（3-ブロモ-2-クロロフェニル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）オキシ）-5-クロロ-2-（（5-（メチルスルホニル）ピリジン-3-イル）メトキシ）ニコチンアルデヒド（291 mg, 0.45 mmol）の溶液を2-（トリメチルシリル）エチル（2-ヒドロキシエチル）（2-（4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオ

10

20

30

40

50

キサボロラン-2-イル)フェノキシ)エチル)カルバメート(233mg, 0.52mmol)、K₂CO₃(186mg, 1.4mmol)およびPd-dppf(33mg, 0.045mmol)で処理し、80℃で16時間攪拌した。rtに冷却し、EtOAcで希釈し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー(ISCO、EtOAc-ヘキサンで溶出)によって精製することにより、2-(トリメチルシリル)エチル(S)-(2-((2'-クロロ-3'-(1-(3-クロロ-5-ホルミル-6-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)エチル(2-ヒドロキシエチル)カルバメートを得た。C₄₄H₄₈Cl₂N₃O₉SSiのLCMS-ESI+(m/z): [M+H]⁺計算値: 892.22;実測値: 891.83。

10

【1627】

2mLのTHF中の2-(トリメチルシリル)エチル(S)-(2-((2'-クロロ-3'-(1-(3-クロロ-5-ホルミル-6-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-2-イル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)-[1,1'-ビフェニル]-4-イル)オキシ)エチル(2-ヒドロキシエチル)カルバメート(290mg, 0.32mmol)の溶液をTHF中の1.0MTBAF(0.487mL, 0.487mmol)で処理し、20℃で18時間攪拌した。その反応物をEtOAcと水との間で分配した。有機層を水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮することにより、(S)-5-クロロ-6-(4-(2-クロロ-4'-(2-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ニコチンアルデヒドを得た。C₃₈H₃₆Cl₂N₃O₇SのLCMS-ESI+(m/z): [M+H]⁺計算値: 748.12;実測値: 748.03。

20

【1628】

(S)-4-((5-クロロ-6-((S)-4-(2-クロロ-4'-(2-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ピリジン-3-イル)メチル)アミノ)-3-ヒドロキシブタン酸を、一般的な還元的アミノ化手順Dを用いて、(S)-5-クロロ-6-(4-(2-クロロ-4'-(2-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)エトキシ)-[1,1'-ビフェニル]-3-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-(5-(メチルスルホニル)ピリジン-3-イル)メトキシ)ニコチンアルデヒドから調製した。1H NMR(400 MHz, メタノール-d₄) δ 9.03 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (s, 4H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 - 7.32 (m, 2H), 7.29 - 7.18 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), , 3.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 3.07 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.10 (s, 1H)。C₄₂H₄₅Cl₂N₄O₉SのLCMS-ESI+(m/z): [M+H]⁺計算値: 851.22;実測値: 851.00。

30

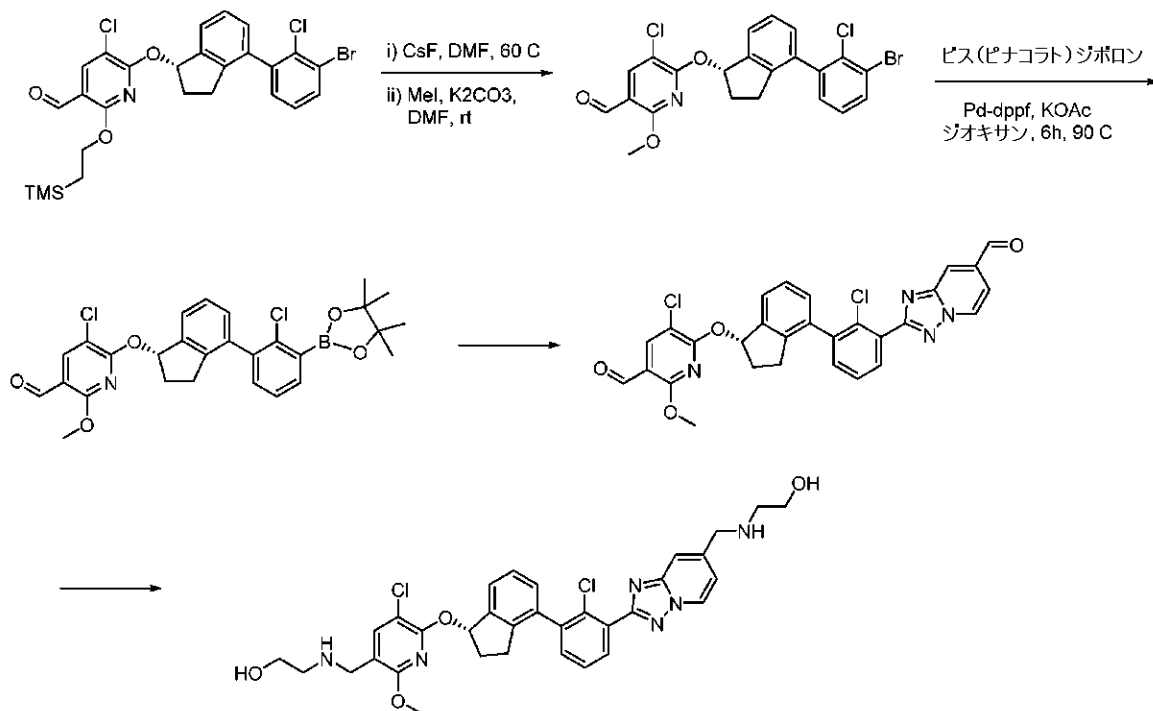
40

【1629】

実施例638: (S)-2-((2-(2-クロロ-3-(1-(3-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル)アミノ)メチル)-6-メトキシピリジン-2-イル)オキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル)フェニル)-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-7-イル)メチル)アミノ)エタン-1-オール

50

【化 6 7 9】



10

20

【1 6 3 0】

3 mLのDMF中の (S)-6-((4-(3-ブromo-2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-5-クロロ-2-(2-(トリメチルシリル)エトキシ)ニコチンアルデヒド (400 mg, 0.69 mmol) の溶液を CsF (419 mg, 2.76 mmol) で処理し、60 °Cで1時間攪拌した。0 °Cに冷却し、K₂CO₃ (286 mg, 2.07 mmol) およびヨウ化メチル (64 μL, 1.04 mmol) で処理した。rtに加温し、2時間攪拌した。その反応物を EtOAc と水との間で分配した。有機層を2% LiClで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー (ISCO、EtOAc-ヘキサンで溶出) による精製、(S)-6-((4-(3-ブromo-2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド。C₂₂H₁₇BrCl₂NO₃のLCMS-ESI+ (m/z) : [M+H]⁺ + 計算値 : 491.97 ; 実測値 : 491.83。

30

【1 6 3 1】

5 mLのジオキサンの中の、(S)-6-((4-(3-ブromo-2-クロロフェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド (357 mg, 0.72 mmol) の溶液をピナコールジボロン (inacol diboron) (221 mg, 0.87 mmol)、Pd-dppf (53 mg, 0.073 mmol) およびKOAc (213 mg, 2.2 mmol) で処理し、90 °Cで1時間加熱した。その反応物を EtOAc で希釈し、濾過した。カラムクロマトグラフィー (ISCO、EtOAc-ヘキサンで溶出) による精製、(S)-5-クロロ-6-((4-(2-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-メトキシニコチンアルデヒド。C₂₈H₂₈BCl₂NO₅のLCMS-ESI+ (m/z) : [M+H]⁺ + 計算値 : 540.14 ; 実測値 : 540.32。

40

【1 6 3 2】

(S)-5-クロロ-6-((4-(2-クロロ-3-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-メトキシニコチンアルデヒド (45 mg, 0.08

50

3 mmol)、2-ブromo-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-カルバルデヒド (26 mg, 0.115 mmol)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロリド (7 mg, 0.009 mmol) および炭酸ナトリウム (120 μ L, 0.24 mmol, 2 Mの水溶液) の溶液。その反応混合物をマイクロ波において110°Cで45分間加熱した。室温に冷却した後、その反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過した。濾液を濃縮し、ISCOシリカゲルクロマトグラフィーによって精製することにより、(S)-2-(2-クロロ-3-(1-(3-クロロ-5-ホルミル-6-メトキシピリジン-2-イル) オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) フェニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-カルバルデヒドを得た。

【1633】

エタノールアミン (15 μ L, 0.25 mmol) をまず、ジメチルスルホキシド (3 mL) および酢酸 (0.6 mL) に溶解した。次いで、10分間攪拌した後、ジメチルスルホキシド (1 mL) に溶解した (S)-2-(2-クロロ-3-(1-(3-クロロ-5-ホルミル-6-メトキシピリジン-2-イル) オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) フェニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-カルバルデヒド (17 mg, 0.03 mmol) をゆっくり滴下により添加した。その反応混合物をrtで4時間攪拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (57 mg, 0.27 mmol) を加えた。1時間後、その反応を、400 μ Lのトリフルオロ酢酸を加えることによってクエンチした。逆相HPLCにおいて精製することにより、(S)-2-(2-(2-(2-クロロ-3-(1-(3-クロロ-5-(2-ヒドロキシエチル) アミノ) メチル)-6-メトキシピリジン-2-イル) オキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-イル) フェニル)-[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジン-7-イル) メチル) アミノ) エタン-1-オールを得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.15 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.70 (s, 2H), 8.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.30 (d, J = 21.2 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.68 (dt, J = 9.3, 4.6 Hz, 3H), 3.04 (d, J = 19.4 Hz, 4H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 2.11 (d, J = 19.3 Hz, 1H). ES/MS (m/z, M+H⁺): 648.9。

【1634】

実施例639: (3S, 3'S)-4, 4'-(((((1R, 1'R, 2R, 2'R)-2, 2'-ジフルオロ-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシブタン酸)

10

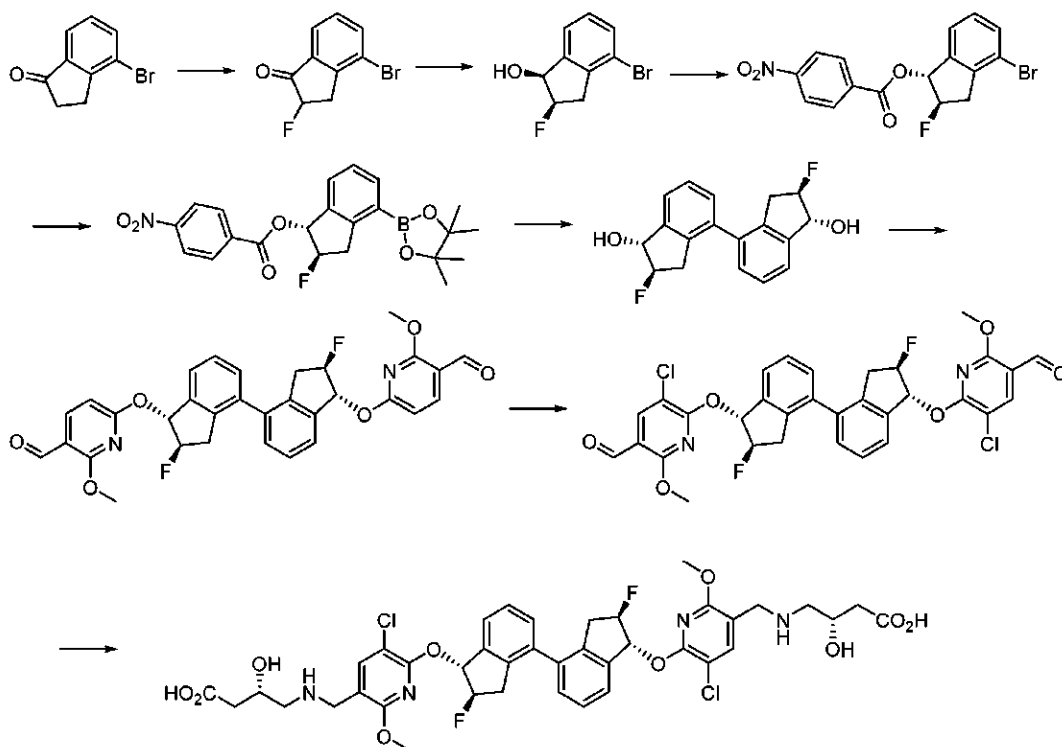
20

30

40

50

【化 6 8 0】



10

20

【1 6 3 5】

メタノール（30 mL）中の、4-ブromo-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン（3.00 g, 14.2 mmol）、1-（クロロメチル）-4-フルオロ-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジウムテトラフルオロボレート（6.04 g, 17.1 mmol）および硫酸（75.8 μ L, 1.42 mmol）の攪拌混合物を62℃に加熱した。22時間後、得られた混合物を室温に冷却した。酢酸エチル（50 mL）およびジエチルエーテル（200 mL）を加えた。有機層を水（200 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～10%の酢酸エチル）によって精製することにより、4-ブromo-2-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンを得た。

30

【1 6 3 6】

[N-[(1R, 2R)-2-(アミノ- κ N)-1,2-ジフェニルエチル]-4-メチルベンゼンスルホンアミダト- κ N]クロロ[(1, 2, 3, 4, 5, 6- η)-1-メチル-4-(1-メチルエチル)ベンゼン]ールテニウム（21 mg, 0.033 mmol）を、4-ブromo-2-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン（750 mg, 3.27 mmol）、ギ酸（890 μ L, 24 mmol）、トリエチルアミン（2.7 mL, 20 mmol）およびジクロロメタン（400 μ L）の攪拌混合物に室温において加えた。24時間後、ジエチルエーテル（50 mL）を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し（2×30 mL）、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～30%の酢酸エチル）によって精製することにより、(1S, 2R)-4-ブromo-2-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールを得た。

40

【1 6 3 7】

アゾジカルボン酸ジイソプロピル（572 μ L, 2.95 mmol）を2分間にわたってシリンジを介して、0℃のテトラヒドロフラン（10 mL）中の(1S, 2R)-4-ブromo-2-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール（455 mg,

50

1. 97 mmol)、4-ニトロ安息香酸(494 mg, 2.95 mmol)およびトリフェニルホスフィン(826 mg, 3.15 mmol)の攪拌混合物に加えた。5分後、得られた混合物を室温に加温した。13時間後、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~20%の酢酸エチル)によって精製することにより、(1R, 2R)-4-ブromo-2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル4-ニトロベンゾエートを得た。

【1638】

1, 4-ジオキサン(7.0 mL)中の、(1R, 2R)-4-ブromo-2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル4-ニトロベンゾエート(287 mg, 0.754 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン)(230 mg, 0.905 mmol)、酢酸カリウム(197 mg, 2.01 mmol)およびビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(28 mg, 0.038 mmol)の激しく攪拌した混合物を95℃に加熱した。13時間後、得られた混合物を室温に冷却し、セライトで濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~12%の酢酸エチル)によって精製することにより、(1R, 2R)-2-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル4-ニトロベンゾエートを得た。

【1639】

1, 4-ジオキサン(3.0 mL)中の、(1R, 2R)-4-ブromo-2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル4-ニトロベンゾエート(287 mg, 0.754 mmol)、(1R, 2R)-2-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル4-ニトロベンゾエート(322 mg, 0.754 mmol)、飽和炭酸ナトリウム水溶液(943 μL)およびクロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(59 mg, 0.075 mmol)の激しく攪拌した混合物を90℃に加熱した。5時間後、得られた混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(60 mL)を加えた。有機層をブラインと水との混合物(2:1 v:v, 30 mL)で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー(ヘキサン中0~50%の酢酸エチル)によって精製することにより、(1R, 1'R, 2R, 2'R)-2, 2'-ジフルオロ-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイルビス(4-ニトロベンゾエート)、(1R, 1'R, 2R, 2'R)-2, 2'-ジフルオロ-1'-ヒドロキシ-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1-イル4-ニトロベンゾエートおよび(1R, 1'R, 2R, 2'R)-2, 2'-ジフルオロ-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジオールの混合物を得た。その混合物をテトラヒドロフラン(15 mL)およびメタノール(15 mL)に溶解し、室温において攪拌した。水酸化ナトリウム水溶液(1.0 M, 6.0 mL, 6.0 mmol)を加えた。20分後、酢酸エチル(63 mL)およびジエチルエーテル(63 mL)を加えた。有機層を水(100 mL)、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水との混合物(1:1 v:v, 100 mL)および水(100 mL)で連続的に洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮することにより、(1R, 1'R, 2R, 2'R)-2, 2'-ジフルオロ-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジオールを得た。

【1640】

トルエン(7.0 mL)中の、(1R, 1'R, 2R, 2'R)-2, 2'-ジフルオロ-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1

10

20

30

40

50

、1'-ジオール (185 mg, 0.612 mmol)、6-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド (420 mg, 2.45 mmol)、炭酸セシウム (917 mg, 2.82 mmol) および [(2-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)] パラジウム (II) メタンスルホネート (97 mg, 0.12 mmol) の激しく撹拌した混合物を100℃に加熱した。14.5時間後、得られた混合物を室温に冷却し、セライトで濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~30%の酢酸エチル) によって精製することにより、6, 6'-((1R, 1'R, 2R, 2'R)-2, 2'-ジフルオロ-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル) ビス (オキシ)) ビス (2-メトキシニコチンアルデヒド) を得た。

【1641】

塩化水素溶液 (1, 4-ジオキサン中4.0 M, 96.3 μL, 0.385 mmol) を、シリンジを介して、室温のアセトニトリル (8.0 mL) およびクロロホルム (8.0 mL) 中の、6, 6'-((1R, 1'R, 2R, 2'R)-2, 2'-ジフルオロ-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル) ビス (オキシ)) ビス (2-メトキシニコチンアルデヒド) (103 mg, 0.179 mmol) および2-クロロ-1, 3-ビス (メトキシカルボニル) グアニジン (82.7 mg, 0.394 mmol) の撹拌混合物に加えた。40分後、2-クロロ-1, 3-ビス (メトキシカルボニル) グアニジン (37.6 mg, 0.179 mmol) を加えた。1分後、塩化水素溶液 (1, 4-ジオキサン中4.0 M, 44.8 μL, 0.179 mmol) を、シリンジを介して加えた。30分後、酢酸エチル (60 mL) を加えた。有機層を水 (30 mL) およびブライン (30 mL) で連続的に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー (ヘキサン中0~30%の酢酸エチル) によって精製することにより、6, 6'-((1R, 1'R, 2R, 2'R)-2, 2'-ジフルオロ-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド) を得た。

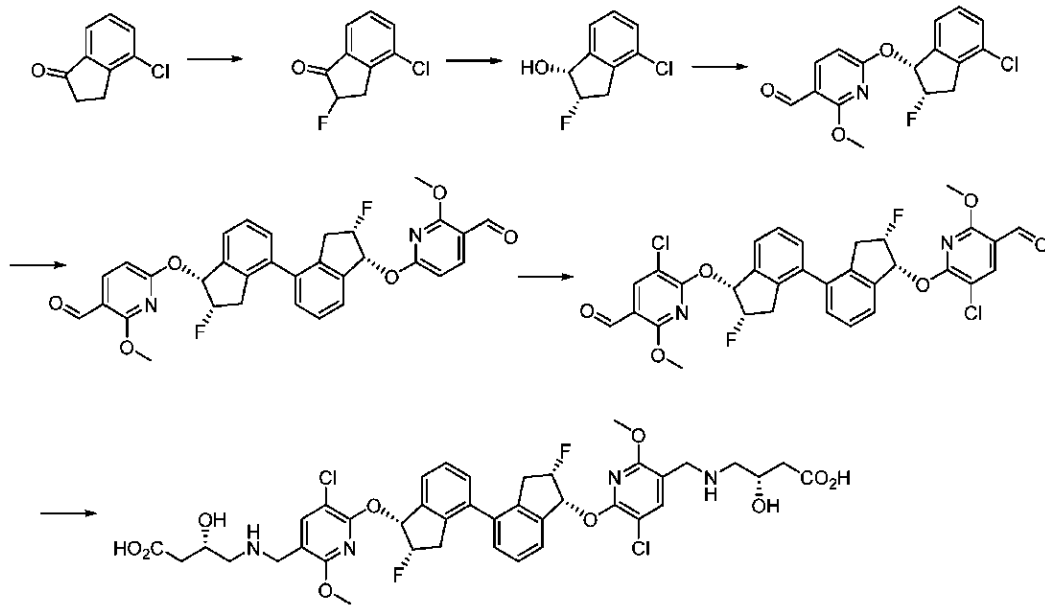
【1642】

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (126 mg, 0.596 mmol) を、室温のジメチルスルホキシド (1.5 mL) 中の、6, 6'-((1R, 1'R, 2R, 2'R)-2, 2'-ジフルオロ-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド) (38 mg, 0.060 mmol)、(S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸 (85.1 mg, 0.715 mmol) および酢酸 (0.20 mL) の撹拌混合物に加えた。45分後、トリフルオロ酢酸 (60 μL) を加え、得られた混合物を逆相分取HPLC (アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸/水) によって精製することにより、(3S, 3'S)-4, 4'-((1R, 1'R, 2R, 2'R)-2, 2'-ジフルオロ-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシブタン酸) を得た。ES/MS (m/z, M+H⁺): 847.2。

【1643】

実施例640: (3S, 3'S)-4, 4'-((1R, 1'R, 2S, 2'S)-2, 2'-ジフルオロ-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル) ビス (オキシ)) ビス (5-クロロ-2-メトキシピリジン-6, 3-ジイル)) ビス (メチレン)) ビス (アザンジイル)) ビス (3-ヒドロキシブタン酸)

【化 6 8 1】



10

【1 6 4 4】

メタノール（40 mL）中の、4-クロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン（3.00 g, 18.0 mmol）、1-(クロロメチル)-4-フルオロ-1,4-ジアザビシクロ[2.2.2]オクタン-1,4-ジウムテトラフルオロボレート（7.66 g, 21.6 mmol）および硫酸（96.0 μ L, 1.80 mmol）の攪拌混合物を65℃に加熱した。18時間後、得られた混合物を室温に冷却した。酢酸エチル（50 mL）およびジエチルエーテル（200 mL）を加えた。有機層を水（200 mL）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～10%の酢酸エチル）によって精製することにより、4-クロロ-2-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンを得た。

20

【1 6 4 5】

[N-[(1S, 2S)-2-(アミノ- κ N)-1,2-ジフェニルエチル]-4-メチルベンゼンスルホンアミダト- κ N]クロロ[(1, 2, 3, 4, 5, 6- η)-1-メチル-4-(1-メチルエチル)ベンゼン]ルテニウム（90.9 mg, 0.143 mmol）を、4-クロロ-2-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン（2.64 g, 14.3 mmol）、ギ酸（3.88 mL, 103 mmol）、トリエチルアミン（12 mL, 86 mmol）およびジクロロメタン（1.5 mL）の攪拌混合物に室温において加えた。18時間後、ジエチルエーテル（150 mL）を加えた。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し（2×90 mL）、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～20%の酢酸エチル）によって精製することにより、(1R, 2S)-4-クロロ-2-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オールを得た。

30

40

【1 6 4 6】

トルエン（8.0 mL）中の、(1R, 2S)-4-クロロ-2-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール（1.00 g, 5.36 mmol）、6-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド（1.10 g, 6.43 mmol）、炭酸セシウム（2.27 g, 6.97 mmol）および[(2-ジ-tert-ブチルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)-2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)メタンスルホネート（128 mg, 0.161 mmol）の激しく攪拌した混合物を105℃に加熱した。3.5時間後、得られた混合

50

物を室温に冷却し、セライトで濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～20%の酢酸エチル）によって精製することにより、6-((1R, 2S)-4-クロロ-2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-メトキシニコチンアルデヒドを得た。

【1647】

1, 4-ジオキサン(9.0 mL)中の、6-((1R, 2S)-4-クロロ-2-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-2-メトキシニコチンアルデヒド(312 mg, 0.970 mmol)、4, 4, 4', 4', 5, 5, 5', 5'-オクタメチル-2, 2'-ビ(1, 3, 2-ジオキサボロラン)(123 mg, 0.485 mmol)、飽和炭酸ナトリウム水溶液(1.94 mL)およびクロロ(2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2', 4', 6'-トリイソプロピル-1, 1'-ビフェニル)[2-(2'-アミノ-1, 1'-ビフェニル)]パラジウム(II)(76 mg, 0.097 mmol)の激しく攪拌した混合物を100℃に加熱した。15時間後、得られた混合物を室温に冷却し、酢酸エチル(50 mL)を加えた。有機層をブラインと水との混合物(2:1 v:v, 30 mL)で洗浄し、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～30%の酢酸エチル）によって精製することにより、6, 6'-((1R, 1'R, 2S, 2'S)-2, 2'-ジフルオロ-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(2-メトキシニコチンアルデヒド)を得た。

【1648】

塩化水素溶液(1, 4-ジオキサン中4.0 M, 136 µL, 0.542 mmol)を、シリンジを介して、室温のアセトニトリル(8.0 mL)およびクロロホルム(8.0 mL)中の、6, 6'-((1R, 1'R, 2S, 2'S)-2, 2'-ジフルオロ-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(2-メトキシニコチンアルデヒド)(144 mg, 0.252 mmol)および2-クロロ-1, 3-ビス(メトキシカルボニル)グアニジン(116 mg, 0.555 mmol)の攪拌混合物に加えた。65分後、2-クロロ-1, 3-ビス(メトキシカルボニル)グアニジン(29.1 mg, 0.139 mmol)を加えた。1分後、塩化水素溶液(1, 4-ジオキサン中4.0 M, 31.5 µL, 0.126 mmol)を、シリンジを介して加えた。15分後、酢酸エチル(60 mL)を加えた。有機層を水(30 mL)およびブライン(30 mL)で連続的に洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィー（ヘキサン中0～30%の酢酸エチル）によって精製することにより、6, 6'-((1R, 1'R, 2S, 2'S)-2, 2'-ジフルオロ-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド)を得た。

【1649】

トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(463 mg, 2.18 mmol)を、室温のジメチルスルホキシド(1.5 mL)中の、6, 6'-((1R, 1'R, 2S, 2'S)-2, 2'-ジフルオロ-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-2-メトキシニコチンアルデヒド)(140 mg, 0.218 mmol)、(S)-4-アミノ-3-ヒドロキシブタン酸(156 mg, 1.31 mmol)および酢酸(0.20 mL)の攪拌混合物に加えた。60分後、トリフルオロ酢酸(150 µL)を加え、得られた混合物を逆相分取HPLC（アセトニトリル中0.1%のトリフルオロ酢酸/水）によって精製することにより、(3S, 3'S)-4, 4'-((1R, 1'R, 2S, 2'S)-2, 2'-ジフルオロ-2, 2', 3, 3'-テトラヒドロ-1H, 1'H-[4, 4'-ビインデン]-1, 1'-ジイル)ビス(オキシ))ビス(5-クロロ-

2-メトキシピリジン-6,3-ジイル))ビス(メチレン))ビス(アザンジイル))
 ビス(3-ヒドロキシブタン酸)を得た。ES/MS (m/z, M+H⁺): 847.2
 。

【1650】

適切な出発物質(単数または複数)および必要に応じ適切な保護基化学を用いて、本明
 細書中に記載される手順に従って(例えば、実施例637または638に従って)、以下の
 の化合物を調製した。

【化682】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
641		769.92
642		733.03
643		720.07
644		732.06
645		736.98
646		718.97

10

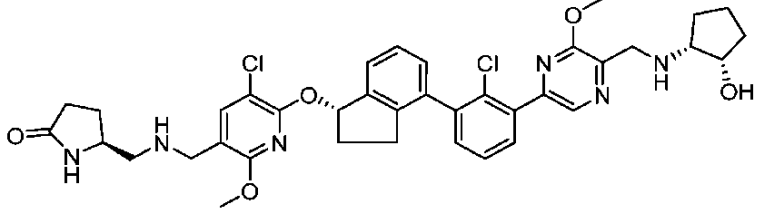
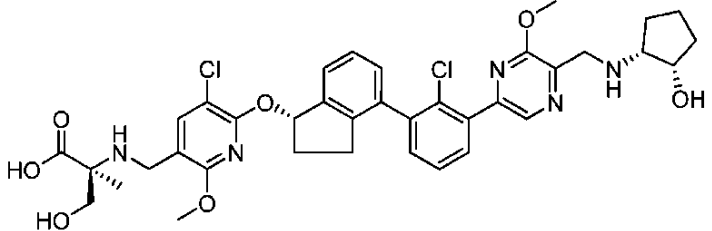
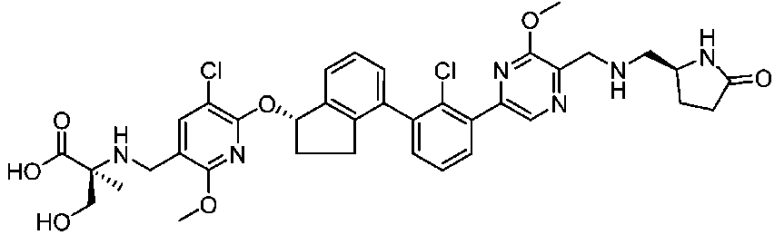
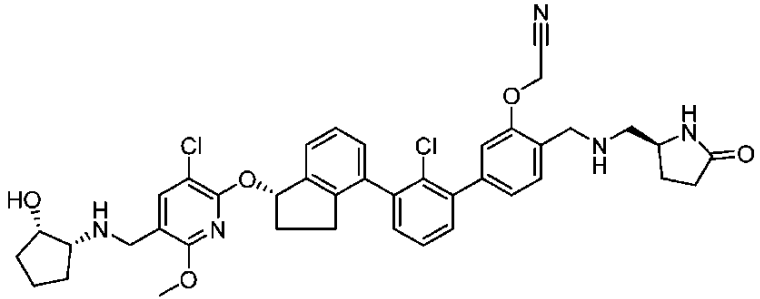
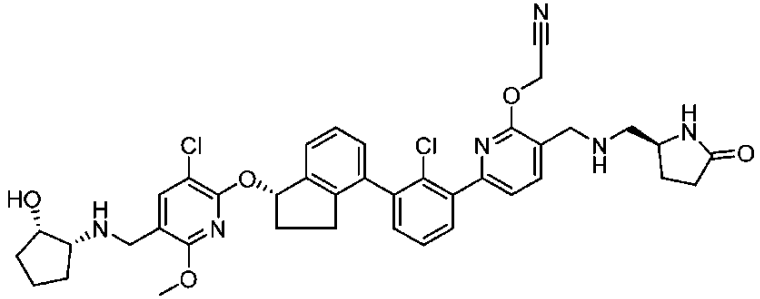
20

30

40

50

【化 6 8 3】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
647		733.08
648		737.98
649		750.9
650		756.03
651		757

10

20

30

40

50

【化 6 8 4】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
652		745.93
653		794.02
654		774
655		769.01

10

20

30

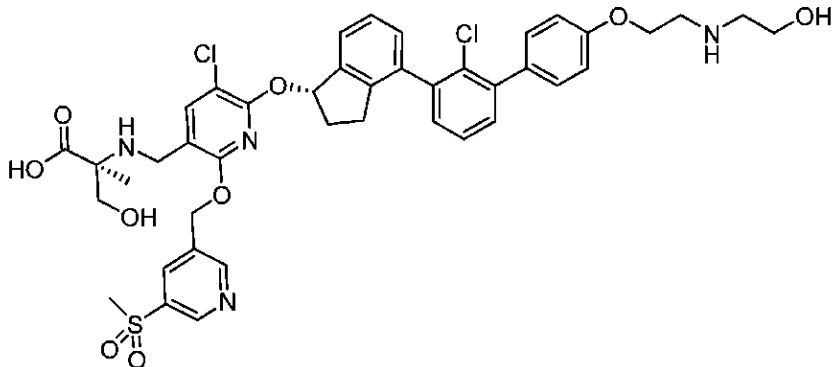
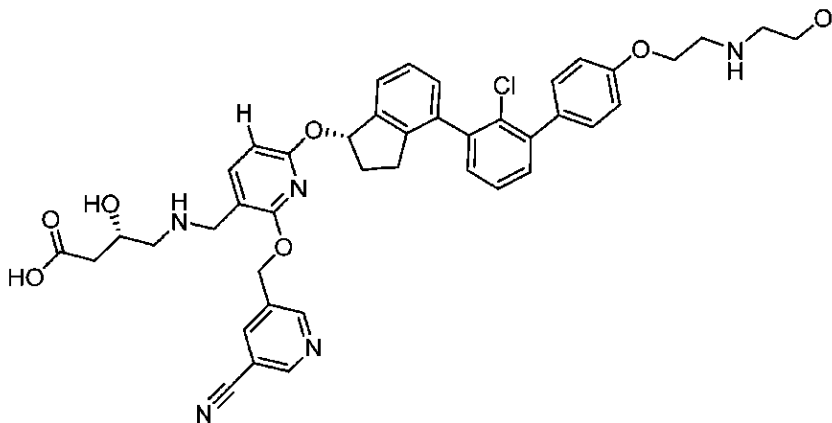
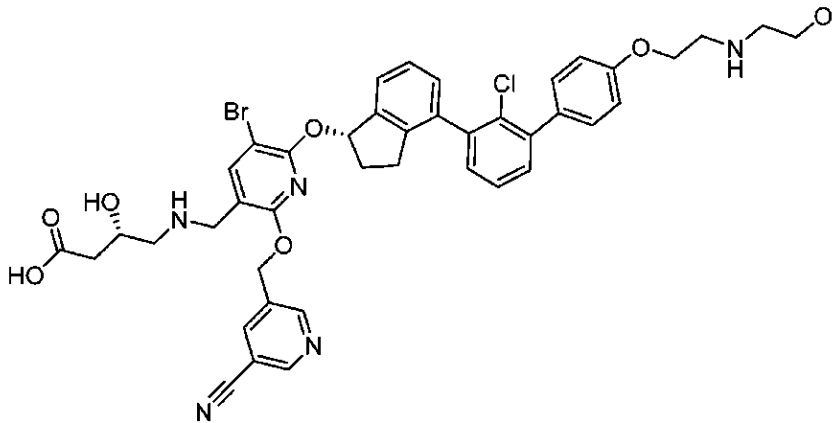
40

50

【化 6 8 5】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
656		769.9
657		779.91
658		769.97
659		776.97

【化 6 8 6】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
660		851.05
661		763.96
662		841.93

10

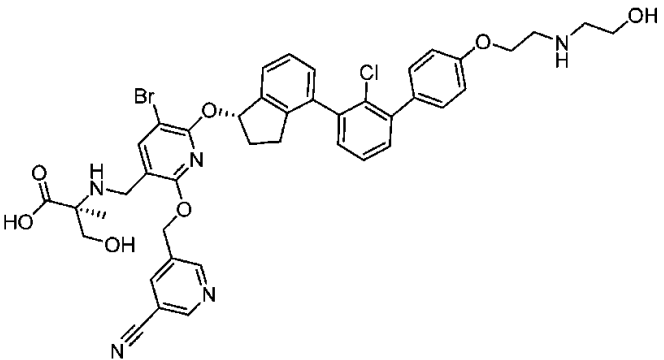
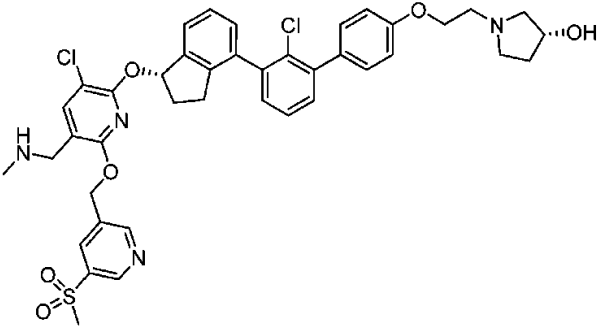
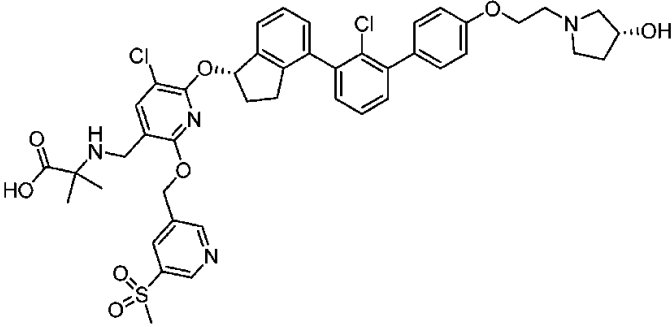
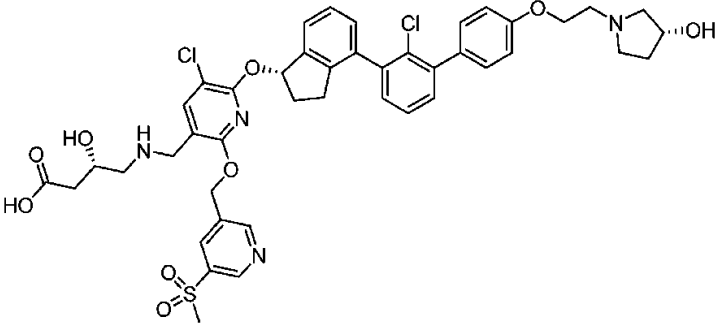
20

30

40

50

【化 6 8 7】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
663		841.88
664		789.23
665		860.97
666		877.03

10

20

30

40

50

【化 6 8 8】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
667		808.07
668		824.09
669		876.99
670		720.02

10

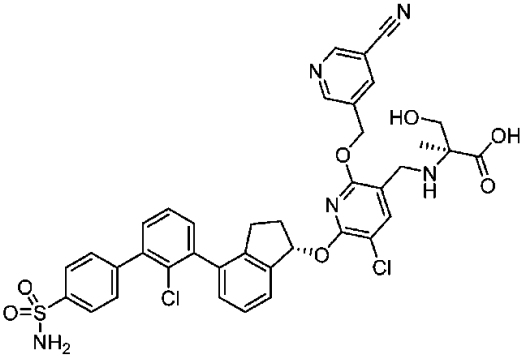
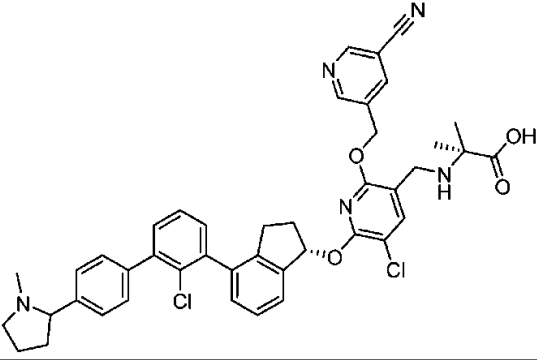
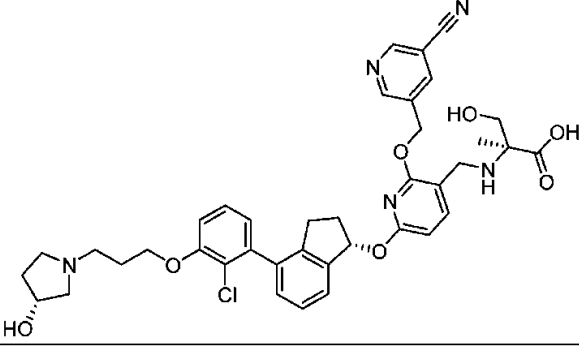
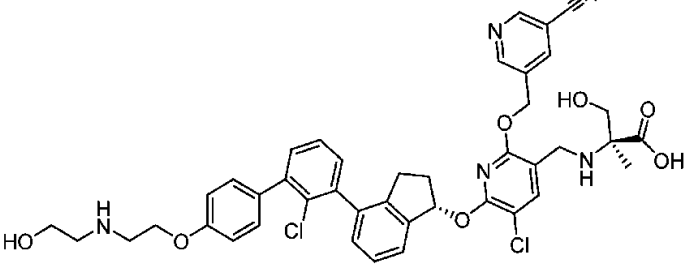
20

30

40

50

【化 6 8 9】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
671		773.88
672		762.04
673		728.08
674		797.96

10

20

30

40

50

【化 6 9 0】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
675		
676		882.12
677		802.22
678		923.25

【化 6 9 1】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
679		1003.13
681		679.93
682		936
683		863.9
684		863.9

10

20

30

40

50

【化 6 9 2】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
685		848
686		1063
687		1056.8

10

20

30

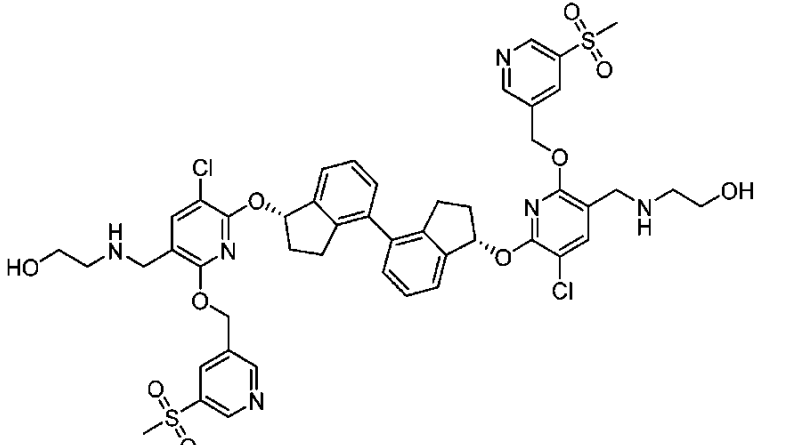
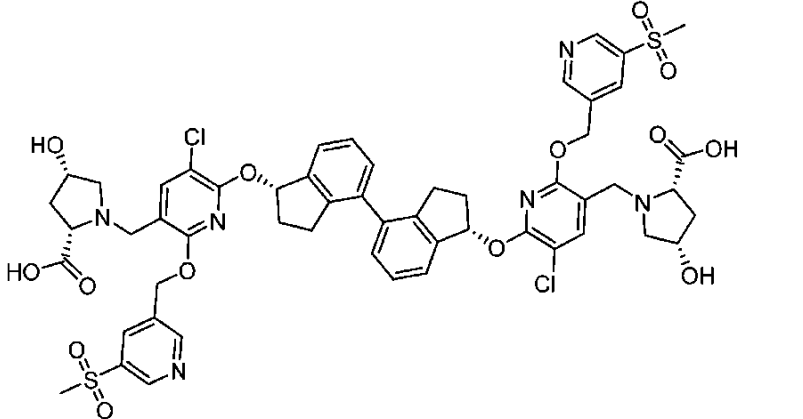
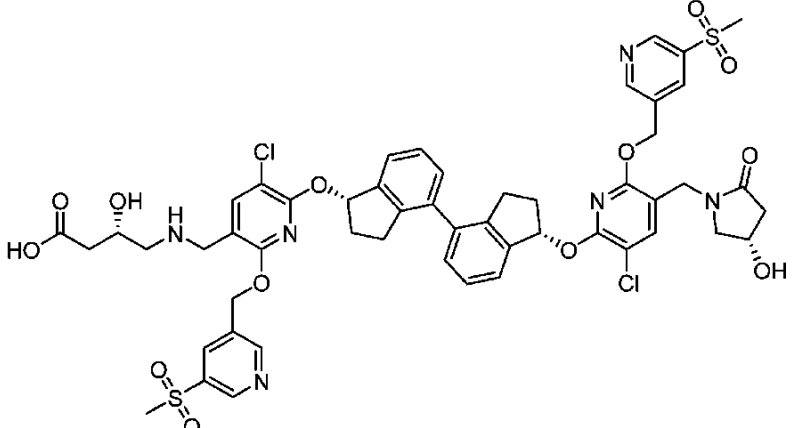
40

50

【化 6 9 3】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
688		1088.9
689		1056.8
690		1063.5

【化 6 9 4】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
691		899.1
692		1121.7
693		1103.5

10

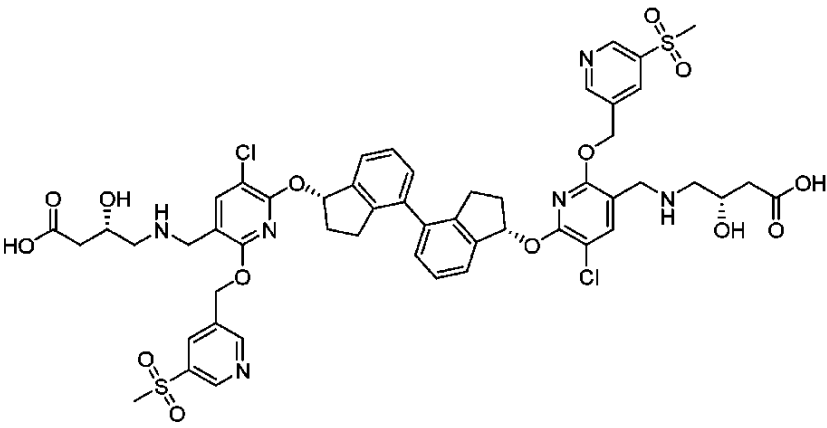
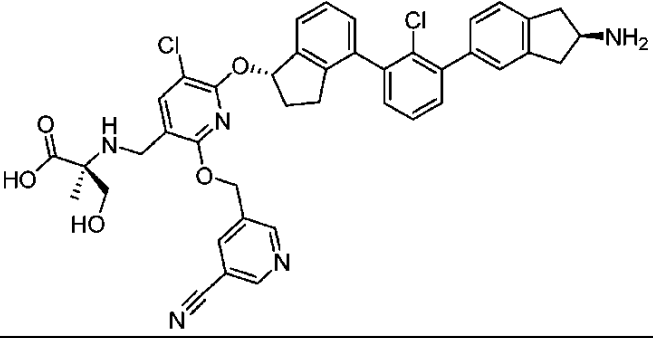
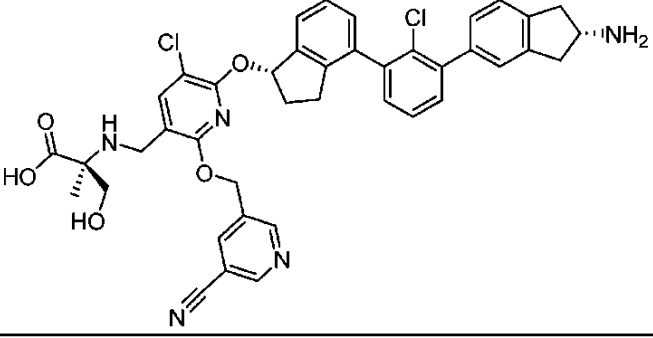
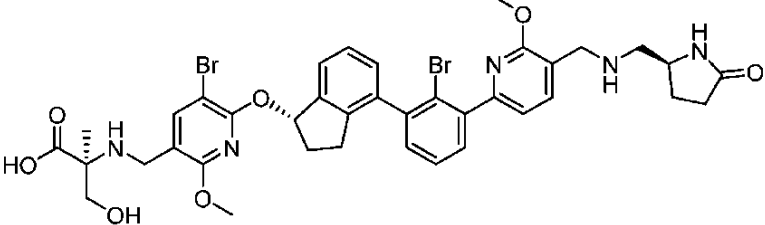
20

30

40

50

【化 6 9 5】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
694		1121.3
695		751.1
696		750.8
697		860.0 (M+Na) +

10

20

30

40

50

【化 6 9 6】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
698		855.2 (M+Na) +
699		940
700		896.3
701		822.3

10

20

30

40

50

【化 6 9 7】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
702		838.3
703		719.992
704		718.945
705		719.956
706		718.918
707		733.933
708		732.974

10

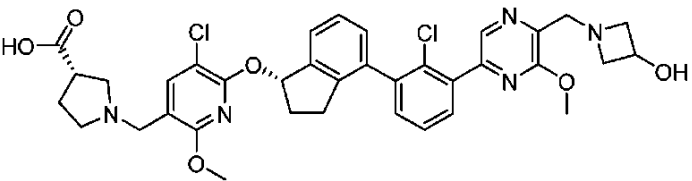
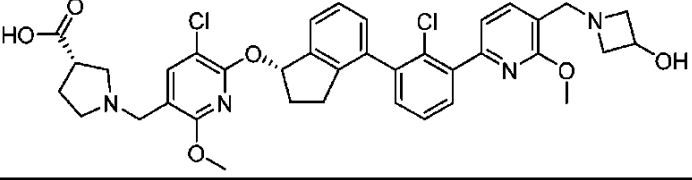
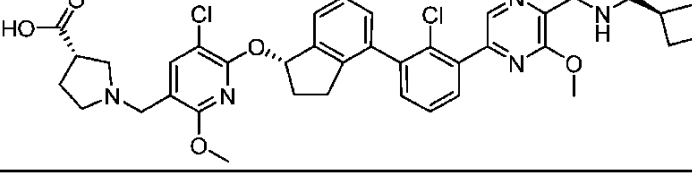
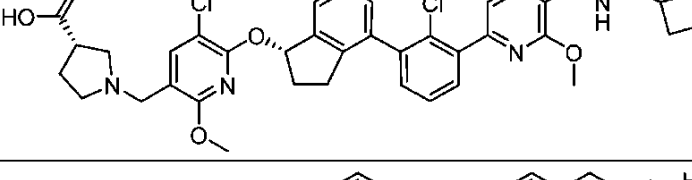
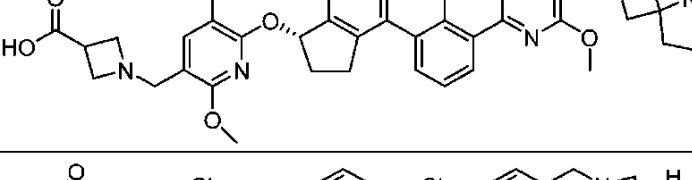
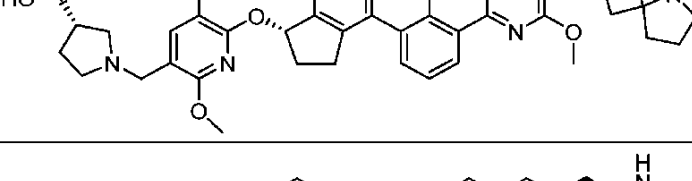
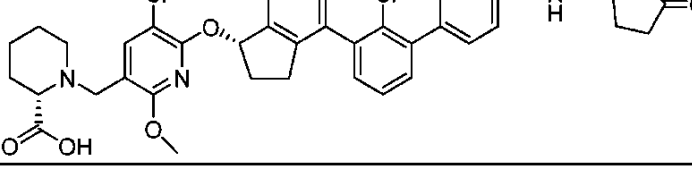
20

30

40

50

【化 6 9 8】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
709		705.9
710		704.884
711		733.881
712		732.962
713		743.963
714		757.982
715		729.004

10

20

30

40

50

【化 6 9 9】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
716		700.996
717		700.961
718		686.973
719		728.979
720		672.956
721		700.951
722		715.035

10

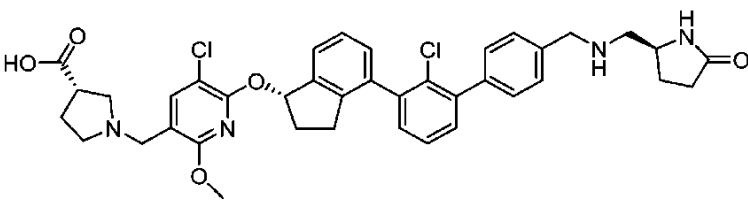
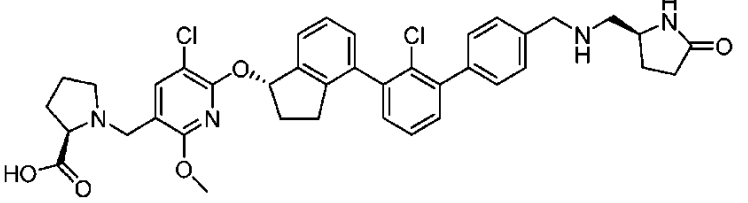
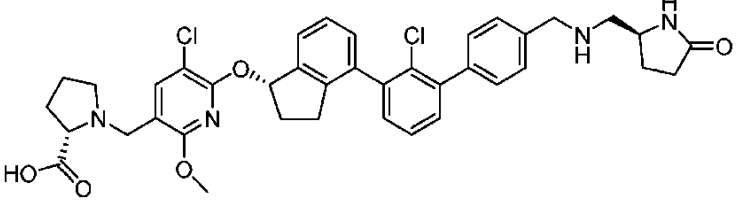
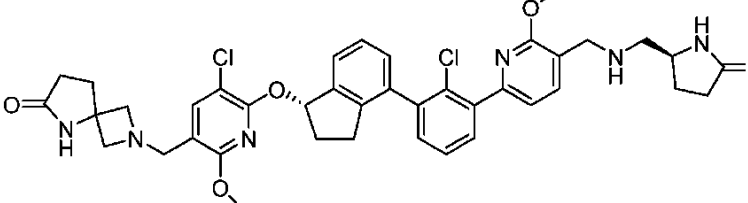
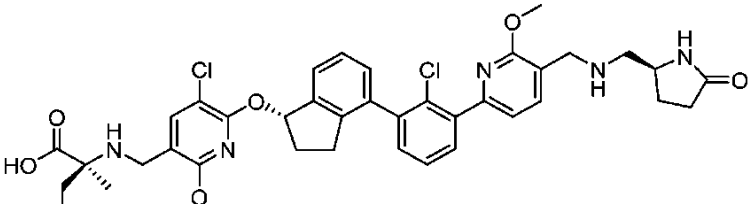
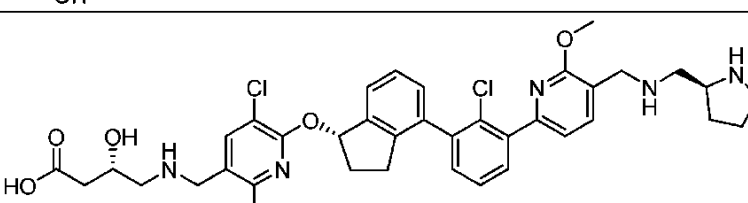
20

30

40

50

【化 7 0 0】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
723		714.998
724		715.028
725		714.965
726		756.972
727		749.9
728		750.001

10

20

30

40

50

【化 7 0 1】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
729		726.012
730		713.977
731		718.946
732		718.958
733		769.015
734		744.933

10

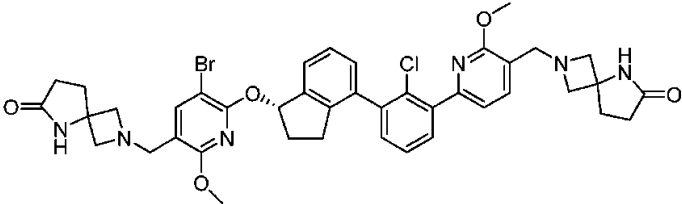
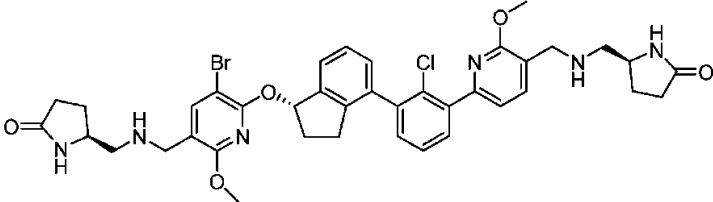
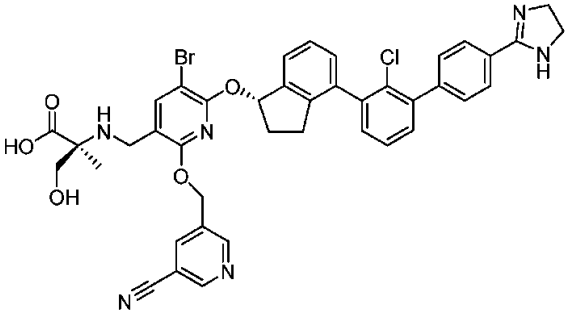
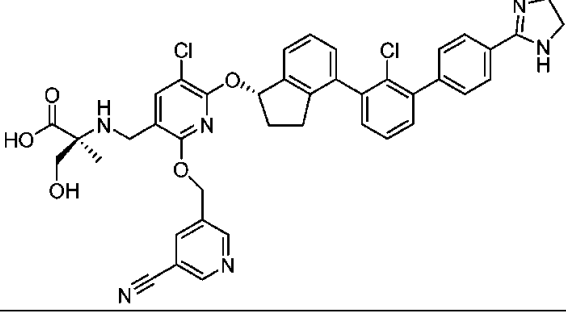
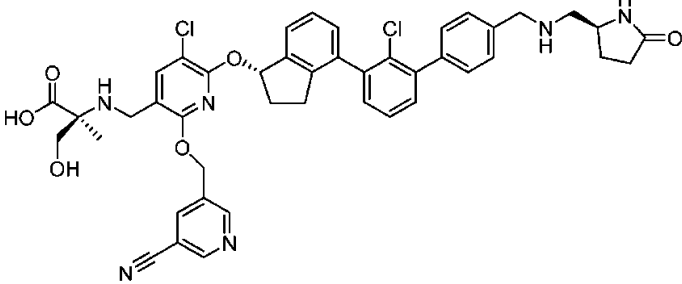
20

30

40

50

【化 7 0 2】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
735		812.906
736		788.853
737		807.022
738		763.09
739		788.853

10

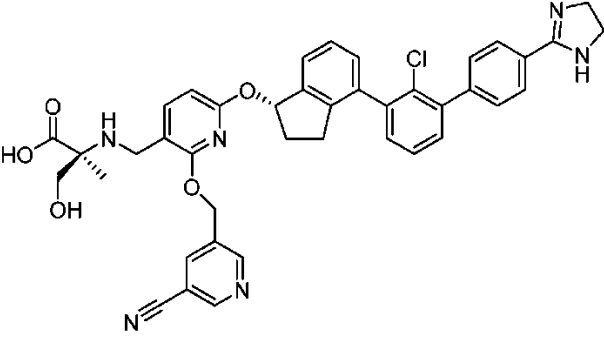
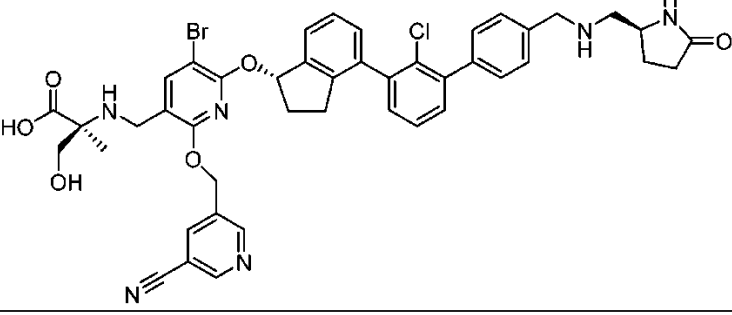
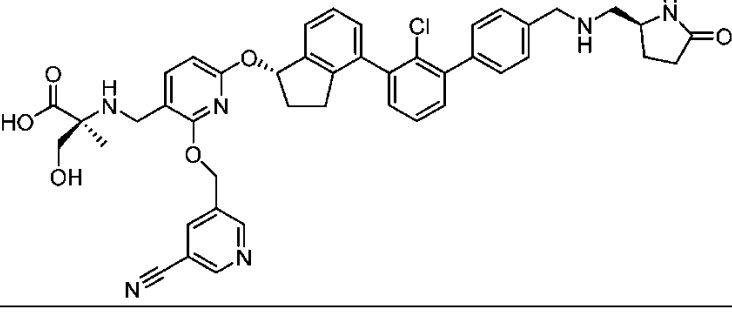
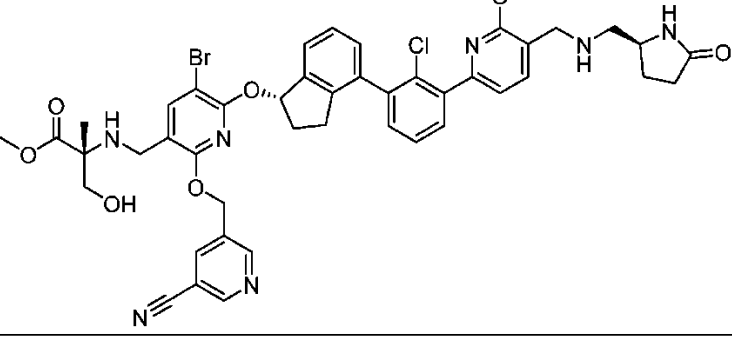
20

30

40

50

【化 7 0 3】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
740		729.093
741		864.968
742		787.071
743		910.49

10

20

30

40

50

【化 7 0 4】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
744		838.88
745		794.76
746		760.86
747		896.48

10

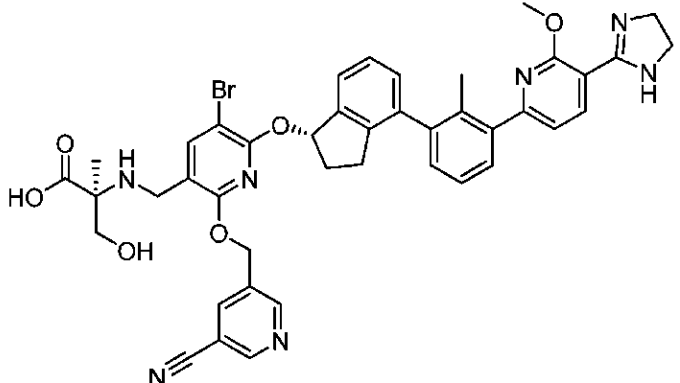
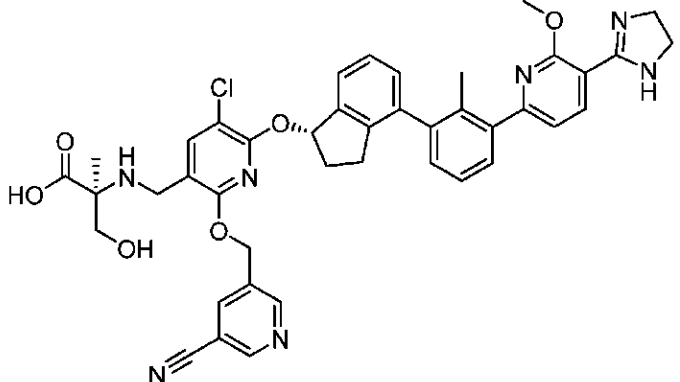
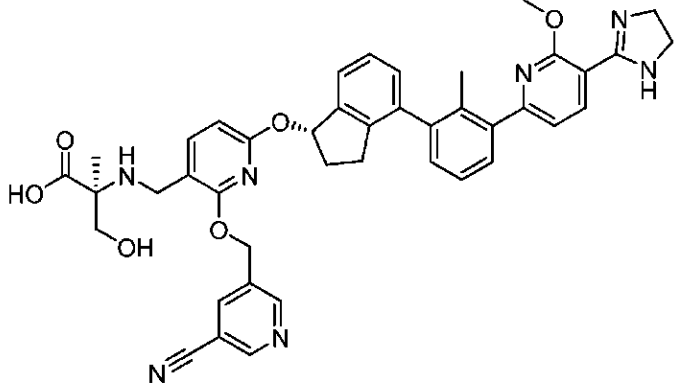
20

30

40

50

【化 7 0 5】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
748		818.59
749		774.74
750		740.48

10

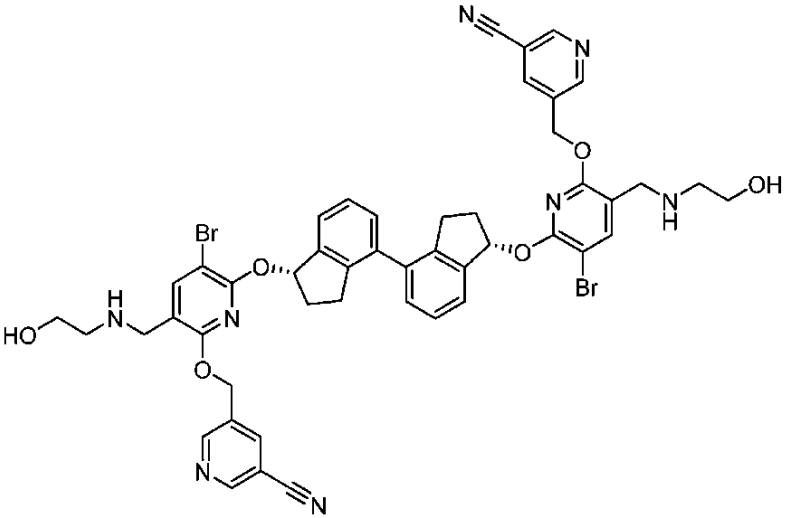
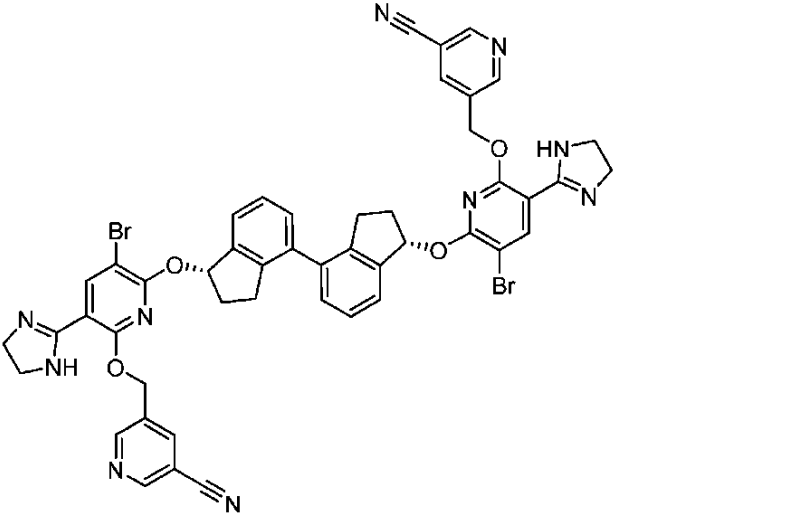
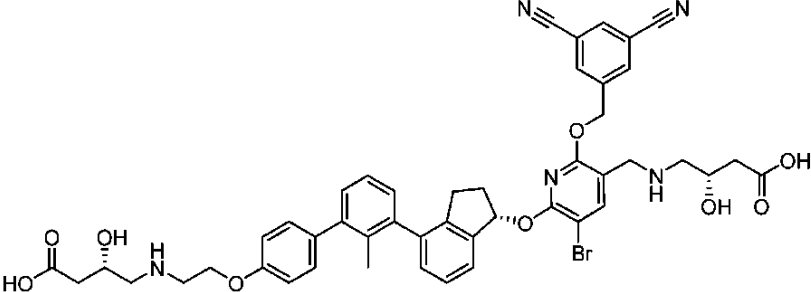
20

30

40

50

【化 7 0 6】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
751		987.2
752		977.78
753		903.94

10

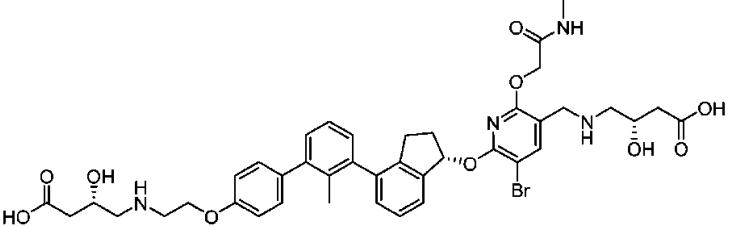
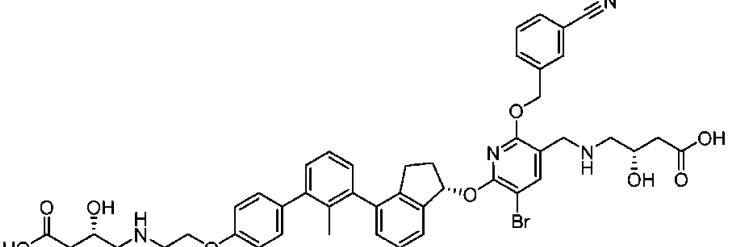
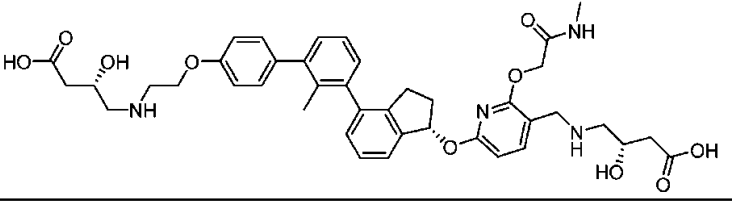
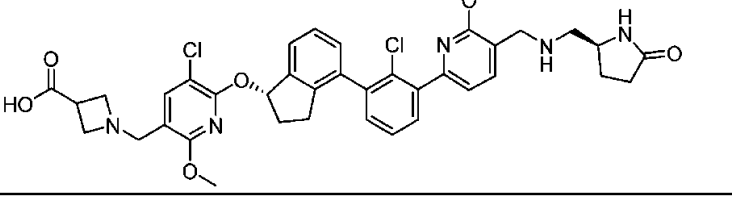
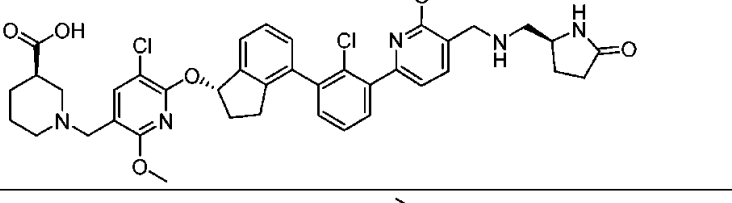
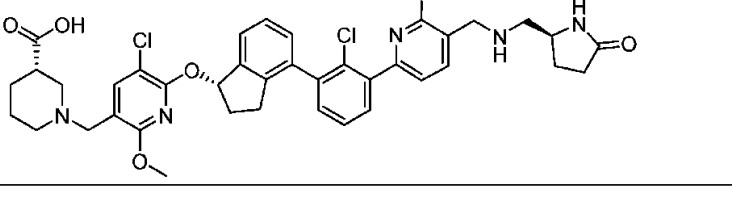
20

30

40

50

【化 7 0 7】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
754		835.11
755		879.99
756		757.06
757		731.99
758		761.23
759		760.12

10

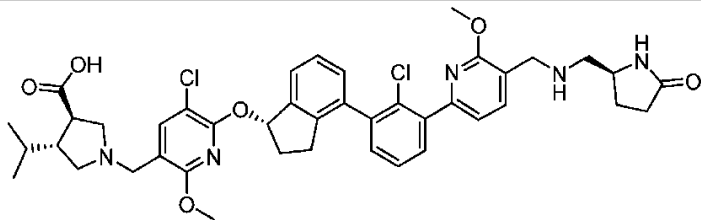
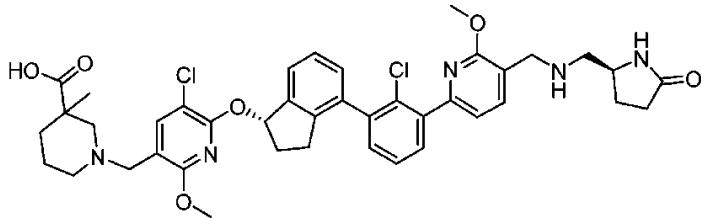
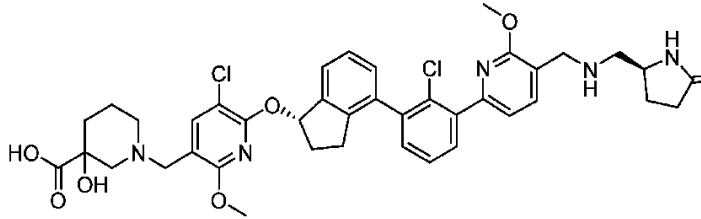
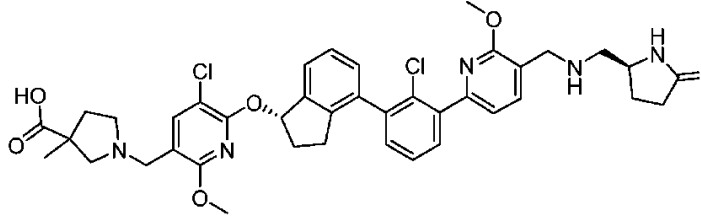
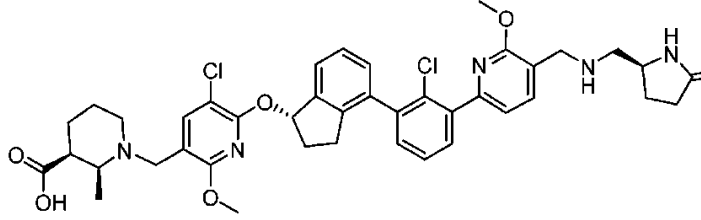
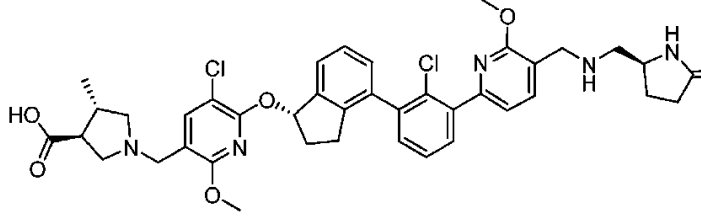
20

30

40

50

【化 7 0 8】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
760		789.08
761		774.14
762		776
763		760.14
764		774.13
765		760.09

10

20

30

40

50

【化 7 0 9】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
766		786.09
767		773.02
768		746.98
769		745.93
770		769.18
771		740.95
772		608.11

10

20

30

40

50

【化 7 1 0】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
773		737.25
774		752.06
775		759.19
776		775.96
777		657.16
778		672.11.

10

20

30

40

50

【化 7 1 1】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
779		733.15
780		737.03
781		752.06
782		751.94
783		613.89
784		693.84

10

20

30

40

50

【化 7 1 2】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
785		748.08
786		720.2
787		738.04
788		738.01
789		738.01
790		777.86

10

20

30

40

【化 7 1 3】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
791		793.16
792		789.92
793		608.78
794		688.75
795		750.2
796		756

10

20

30

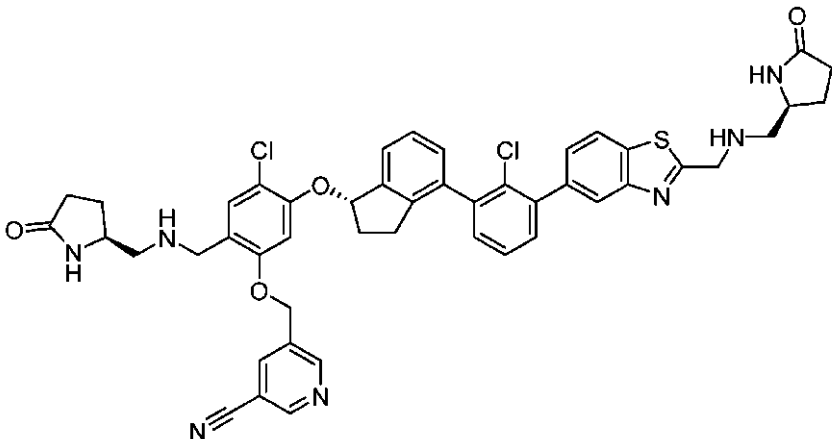
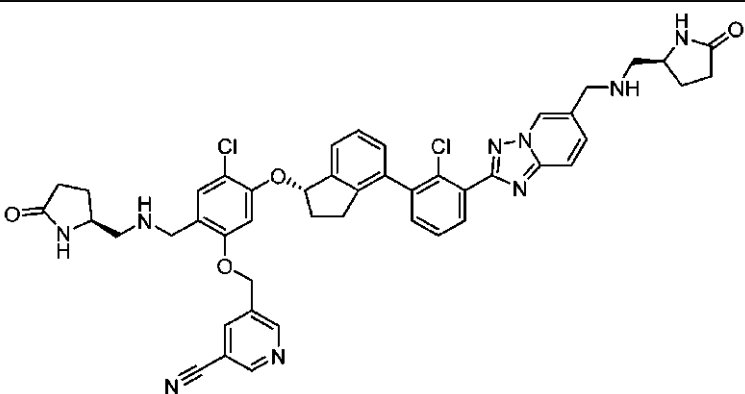
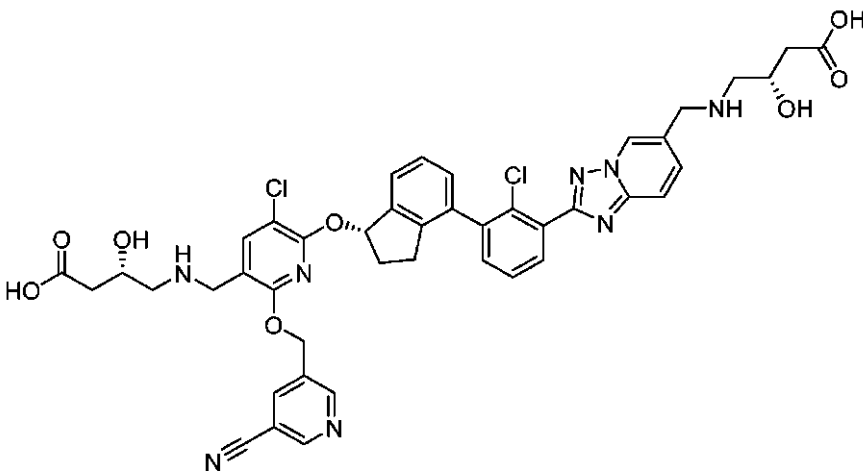
40

50

【化 7 1 4】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
797		876.2
798		758.9
799		780.1
800		831.1

【化 7 1 5】

実施例 番号	構造	ES/MS (m/z, M+H ⁺)
801		873.0
802		857.0
803		867.0

【1 6 5 1】

選択された化合物のNMRデータを下記に示す。

10

20

30

40

50

【化 7 1 6】

実施例 番号	NMR
637	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 9.03 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (s, 4H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.29 – 7.18 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), , 3.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 3.07 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.10 (s, 1H).
638	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.15 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 8.70 (s, 2H), 8.07 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.94 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 7.31 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.64 (s, 1H), 5.30 (d, J = 21.2 Hz, 2H), 4.39 (s, 2H), 4.09 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.68 (dt, J = 9.3, 4.6 Hz, 3H), 3.04 (d, J = 19.4 Hz, 4H), 2.93 - 2.83 (m, 1H), 2.79 - 2.66 (m, 2H), 2.11 (d, J = 19.3 Hz, 1H).
641	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.55 – 7.45 (m, 2H), 7.38 (dd, J = 13.8, 7.3 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.88 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.42 (m, 6H), 3.10 (d, J = 26.0 Hz, 2H), 2.93 – 2.82 (m, 1H), 2.81 – 2.61 (m, 2H), 2.34 – 2.03 (m, 5H), 1.85 – 1.71 (m, 1H).
642	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル -d ₃) δ 8.52 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.63 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 7.53 (s, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.41 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.19 (s, 2H), 4.11 (s, 6H), 3.84 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.68 – 3.53 (m, 1H), 3.11 – 2.62 (m, 5H), 2.40 – 2.00 (m, 2H), 2.00 – 1.62 (m, 3H), 1.57 (d, J = 1.2 Hz, 3H).
643	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.04 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.77 – 8.70 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.69 (dd, J = 7.6, 1.9 Hz, 1H), 7.59 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.54 (s, 2H), 4.36 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 4.26 (d, J = 18.3 Hz, 2H), 4.04 (s, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.98 (s, 3H), 2.95 – 2.63 (m, 4H), 2.10 (s, 1H), 2.06 – 1.89 (m, 2H), 1.79 (td, J = 8.8, 8.1, 5.2 Hz, 4H), 1.78 – 1.61 (m, 3H), 1.60 – 1.47 (m, 2H).
644	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル -d ₃) δ 7.83 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (td, J = 7.7, 4.5 Hz, 2H), 7.38 (q, J = 10.1, 7.7 Hz, 2H), 7.34 – 7.19 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.30 (t, J = 3.5 Hz, 1H), 4.29 – 4.16 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.01 (d, J = 12.6 Hz, 7H), 3.39 (td, J = 8.6, 4.8 Hz, 1H), 3.15 – 3.01 (m, 2H), 2.93 (s, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.68 (dd, J = 14.5, 7.6 Hz, 1H), 2.41 – 2.25 (m, 4H), 2.17 (s, 2H), 2.05 (ddt, J = 12.2, 8.4, 4.5 Hz, 1H), 1.91 – 1.52 (m, 4H).

10

20

30

40

50

【化 7 1 7】

実施例 番号	NMR
645	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ 7.82 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.61 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (q, J = 7.8 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.32 – 7.24 (m, 3H), 6.65 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.32 – 4.25 (m, 1H), 4.22 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 4.11 (s, 2H), 4.01 (d, J = 14.6 Hz, 6H), 3.75 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.39 (td, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.83 – 2.55 (m, 4H), 2.23 – 2.10 (m, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H), 1.90 – 1.66 (m, 2H), 1.66 – 1.52 (m, 1H), 1.48 (s, 3H).
650	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.84 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 3H), 7.45 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.31 – 7.24 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.23 (s, 3H), 4.04 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 3.31 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.91 – 2.84 (m, 1H), 2.82 – 2.61 (m, 2H), 2.26 – 2.07 (m, 4H), 1.99 – 1.89 (m, 1H), 1.84 – 1.60 (m, 5H), 1.53 (m, 1H).
651	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.93 (s, 1H), 8.74 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.63 – 7.53 (m, 3H), 7.46 (s, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.60 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.29 (s, 2H), 4.25 (s, 3H), 4.04 (s, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.32 (s, 1H), 3.16 (s, 1H), 3.09 (s, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.80 – 2.67 (m, 3H), 2.26 – 2.07 (m, 2H), 2.01 – 1.89 (m, 1H), 1.78 (s, 4H), 1.83 – 1.63 (m, 2H), 1.53 (m, 1H).
652	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 9.27 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.71 – 7.56 (m, 3H), 7.52 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 7.42 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.36 – 7.31 (m, 1H), 6.66 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.14 (s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.98 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 3.88 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.10 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 2.92 (s, 1H), 2.79 (d, J = 17.8 Hz, 1H), 2.71 (d, J = 19.0 Hz, 1H), 2.29 – 2.13 (m, 6H), 1.88 – 1.76 (m, 2H).
653	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.86 (d, J = 22.3 Hz, 2H), 8.65 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 4H), 7.56 – 7.46 (m, 3H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.78 – 6.58 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.45 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.15 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 3.98 – 3.86 (m, 2H), 3.27 – 3.00 (m, 8H), 3.01 – 2.63 (m, 3H), 2.32 – 2.15 (m, 5H), 1.84 (td, J = 10.2, 5.2 Hz, 2H).
654	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.85 (s, 1H), 8.67 (s, 3H), 7.96 (s, 1H), 7.63 – 7.50 (m, 3H), 7.50 – 7.41 (m, 3H), 7.44 – 7.32 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 6.60 (s, 1H), 5.59 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.16 (s, 1H), 4.09 – 4.03 (m, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.88 (s, 2H), 2.87 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 1H), 2.69 (s, 1H), 2.51 (d, J = 4.9 Hz, 0H), 2.45 (s, 0H), 2.37 (dd, J = 15.9, 7.3 Hz, 1H), 2.26 – 2.07 (m, 4H), 1.78 (q, J = 9.8 Hz, 1H).

10

20

30

40

50

【化 7 1 8】

実施例 番号	NMR
655	¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.86 (d, J = 22.3 Hz, 2H), 8.65 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.68 – 7.56 (m, 4H), 7.56 – 7.46 (m, 3H), 7.46 – 7.38 (m, 2H), 7.33 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 6.78 – 6.58 (m, 1H), 5.36 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.15 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.98 – 3.86 (m, 2H), 3.27 – 3.00 (m, 8H), 3.01 – 2.63 (m, 3H), 2.32 – 2.15 (m, 5H), 1.84 (td, J = 10.2, 5.2 Hz, 2H).
658	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 2H), 8.64 (s, 2H), 8.10 (s, 1H), 7.94 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 10.0, 5.9 Hz, 3H), 7.47 (s, 2H), 7.38 (dd, J = 10.8, 7.1 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.40 – 5.26 (m, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.12 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.89 – 3.81 (m, 2H), 3.14 (s, 1H), 3.07 (s, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.97 – 2.71 (m, 3H), 2.27 – 2.03 (m, 5H), 1.77 (s, 2H).
659	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 9.03 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.54 (s, 4H), 7.45 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.41 – 7.32 (m, 2H), 7.29 – 7.18 (m, 3H), 6.52 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.29 (s, 2H), 4.18 (s, 2H), 3.27 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 3.17 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 3.07 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 1H), 2.95 – 2.87 (m, 2H), 2.76 (s, 1H), 2.57 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.10 (s, 1H).
675	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ 8.89 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.79 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.36 – 7.15 (m, 8H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.53 – 6.39 (m, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.39 (m, 1H), 4.29 (q, J = 6.6, 5.8 Hz, 3H), 4.23 (dd, J = 15.5, 1.7 Hz, 2H), 3.54 (s, 1H), 3.52 – 3.44 (m, 2H), 3.27 (dd, J = 12.9, 3.1 Hz, 1H), 3.21 – 3.05 (m, 3H), 3.00 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 2H), 2.87 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 2.72 (m, 2H), 2.63 – 2.44 (m, 6H), 2.02 (d, J = 8.1 Hz, 1H).
676	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ 8.90 (s, 1H), 8.80 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.01 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 7.8, 1.7 Hz, 1H), 7.47 (td, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 7.37 – 7.12 (m, 9H), 7.09 – 7.02 (m, 2H), 6.46 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.58 (s, 2H), 4.35 – 4.24 (m, 4H), 4.21 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 3.28 (dd, J = 12.8, 3.0 Hz, 2H), 3.22 – 3.04 (m, 3H), 3.00 (dd, J = 12.8, 9.8 Hz, 2H), 2.94 – 2.81 (m, 1H), 2.72 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 2.65 – 2.37 (m, 6H).
679	¹ H NMR (400 MHz, アセトニトリル-d ₃) δ 8.85 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.75 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.21 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.31 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.27 – 7.20 (m, 2H), 7.15 (dd, J = 5.4, 3.6 Hz, 1H), 6.62 – 6.54 (m, 1H), 6.39 (t, J = 5.9 Hz, 1H), 5.55 (s, 2H), 4.30 – 4.20 (m, 3H), 4.19 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.11 (ddd, J = 16.3, 12.9, 3.0 Hz, 2H), 3.02 – 2.76 (m, 4H), 2.69 (ddt, J = 26.4, 13.1, 7.0 Hz, 3H), 2.57 – 2.42 (m, 4H), 2.41 (dt, J = 13.6, 6.0 Hz, 1H), 2.11 (ddt, J = 13.8, 9.1, 5.0 Hz, 1H).

10

20

30

40

50

【化 7 1 9】

実施例 番号	NMR
683	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 8.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.90 – 8.79 (m, 1H), 8.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 15.1 Hz, 2H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.45 – 7.39 (m, 1H), 7.36 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.24 (s, 2H), 6.54 (d, J = 23.0 Hz, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.59 – 4.25 (m, 8H), 4.08 (s, 3H), 3.27 – 2.78 (m, 3H), 2.69 – 2.46 (m, 6H), 2.40 (dd, J = 8.2, 6.4 Hz, 2H), 2.20 – 2.01 (m, 2H).
684	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 8.99 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.95 – 7.84 (m, 2H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.49 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 7.28 (d, J = 19.1 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.55 (s, 1H), 5.63 (s, 2H), 4.65 – 4.26 (m, 8H), 4.15 – 4.04 (m, 4H), 4.00 – 3.80 (m, 2H), 3.03 – 2.67 (m, 1H), 2.54 (dt, J = 31.0, 7.2 Hz, 3H), 2.40 (dd, J = 8.1, 6.4 Hz, 2H), 2.10 (dq, J = 13.8, 6.9 Hz, 1H), 1.60 (s, 3H).
694	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 9.03 (dd, J = 5.5, 2.1 Hz, 4H), 8.50 (t, J = 2.1 Hz, 2H), 7.90 (s, 2H), 7.31 – 7.21 (m, 4H), 7.19 (dd, J = 5.8, 3.0 Hz, 2H), 6.50 (dd, J = 6.9, 5.0 Hz, 2H), 5.70 (s, 4H), 4.41 – 4.19 (m, 6H), 3.27 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 3.18 (s, 6H), 3.08 (dd, J = 12.7, 9.8 Hz, 2H), 2.99 – 2.69 (m, 4H), 2.68 – 2.41 (m, 6H), 2.16 – 1.98 (m, 2H).
697	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 7.98 (s, 1H), 7.88 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.60 – 7.25 (m, 6H), 7.24 – 7.16 (m, 1H), 6.67 – 6.57 (m, 1H), 4.42 – 4.30 (m, 2H), 4.30 – 4.15 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.09 (s, 3H), 4.09 – 3.76 (m, 3H), 3.30 – 3.20 (m, 2H), 3.08 – 2.52 (m, 2H), 2.52 – 2.31 (m, 4H), 2.27 – 2.08 (m, 1H), 1.99 – 1.84 (m, 1H), 1.59 (s, 3H).
700	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 8.99 (s, 1H), 8.83 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.55 – 7.49 (m, 2H), 7.38 (td, J = 6.7, 2.5 Hz, 1H), 7.34 – 7.10 (m, 4H), 6.53 (q, J = 5.4 Hz, 1H), 5.65 – 5.57 (m, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.31 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.09 – 4.00 (m, 2H), 3.85 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.29 – 3.21 (m, 2H), 2.99 – 2.62 (m, 2H), 2.62 – 2.49 (m, 1H), 2.49 – 2.30 (m, 3H), 2.17 – 2.03 (m, 1H), 1.97 – 1.85 (m, 1H), 1.58 (s, 3H).
703	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.63 – 7.31 (m, 4H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.83 – 4.06 (m, 14H), 4.00 – 2.10 (m, 14H).
704	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 7.90 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.57 – 7.31 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.59 – 4.01 (m, 14H), 4.00 – 2.11 (m, 14H).
705	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.62 – 7.32 (m, 4H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.75 (d, J = 28.8 Hz, 2H), 4.55 – 4.17 (m, 5H), 4.13 (s, 7H), 4.03 – 2.12 (m, 11H), 1.59 (d, J = 22.4 Hz, 3H).

10

20

30

40

50

【化 7 2 0】

実施例 番号	NMR
706	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.91 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.31 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.60 - 4.32 (m, 4H), 4.23 (t, J = 10.4 Hz, 2H), 4.19 - 4.03 (m, 8H), 4.01 - 2.10 (m, 11H), 1.56 (s, 3H).
707	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.50 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.55 (dd, J = 15.8, 7.8 Hz, 3H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.70 (d, J = 19.3 Hz, 2H), 4.49 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 4.24 - 4.06 (m, 8H), 4.02 (d, J = 10.7 Hz, 1H), 3.97 - 2.15 (m, 13H), 1.36 (d, J = 32.1 Hz, 3H).
708	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 6.0, 3.7 Hz, 1H), 7.58 - 7.31 (m, 5H), 7.27 (dd, J = 7.5, 1.2 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.48 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 4.38 (s, 2H), 4.23 (dd, J = 10.9, 4.6 Hz, 2H), 4.16 - 4.05 (m, 6H), 4.07 - 2.11 (m, 15H), 1.32 (d, J = 11.0 Hz, 3H).
709	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.51 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.41 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.74 (d, J = 10.5 Hz, 4H), 4.36 (d, J = 25.7 Hz, 4H), 4.13 (d, J = 1.1 Hz, 8H), 3.99 - 2.13 (m, 10H).
710	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.91 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.30 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.81 - 4.57 (m, 1H), 4.56 - 4.26 (m, 7H), 4.12 (d, J = 11.3 Hz, 8H), 4.01 - 2.14 (m, 10H).
711	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.55 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.64 - 7.41 (m, 3H), 7.38 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 4.46 - 4.28 (m, 3H), 4.14 (d, J = 1.1 Hz, 6H), 4.04 - 2.12 (m, 18H).
712	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.89 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.62 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.19 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 4.47 - 4.30 (m, 3H), 4.28 (s, 2H), 4.12 (d, J = 9.6 Hz, 6H), 3.95 - 2.21 (m, 18H).
713	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.99 - 7.83 (m, 2H), 7.72 - 7.21 (m, 7H), 6.67 (s, 1H), 4.56 - 4.27 (m, 11H), 4.13 (d, J = 2.9 Hz, 6H), 3.77 - 3.62 (m, 1H), 3.13 - 2.15 (m, 9H).
714	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.90 (s, 2H), 7.68 - 7.21 (m, 7H), 6.68 (s, 1H), 4.58 - 4.25 (m, 8H), 4.13 (d, J = 7.3 Hz, 6H), 3.56 (d, J = 46.3 Hz, 4H), 3.14 - 2.15 (m, 11H).
715	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.1 Hz, 4H), 7.59 - 7.17 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 4.55 - 4.25 (m, 4H), 4.13 - 3.99 (m, 4H), 3.94 - 3.82 (m, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 3.22 - 1.52 (m, 16H).
721	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.86 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.5 Hz, 4H), 7.57 - 7.31 (m, 5H), 7.26 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 4.48 - 4.27 (m, 7H), 4.13 (s, 3H), 4.05 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 3.72 (p, J = 8.5 Hz, 1H), 3.31 - 3.20 (m, 2H), 3.16 - 1.84 (m, 9H).

10

20

30

40

50

【化 7 2 1】

実施例 番号	NMR
722	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.1 Hz, 4H), 7.50 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 7.38 (dd, J = 23.8, 7.6 Hz, 3H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.52 - 4.29 (m, 4H), 4.14 (s, 3H), 4.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 3.95-3.45 (m, 4H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.17 - 2.62 (m, 4H), 2.55 - 2.34 (m, 4H), 2.24 (s, 2H), 2.02 - 1.85 (m, 1H).
723	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.90 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.4 Hz, 4H), 7.51 (t, J = 9.4 Hz, 2H), 7.39 (dd, J = 23.7, 7.6 Hz, 3H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.49 - 4.27 (m, 4H), 4.14 (s, 3H), 4.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.00 - 3.41 (m, 4H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.12 - 2.53 (m, 4H), 2.53 - 2.32 (m, 4H), 2.24 (s, 2H), 2.05 - 1.82 (m, 1H).
725	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.88 (s, 1H), 7.63 (s, 4H), 7.50 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.46 - 7.32 (m, 3H), 7.26 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.49 - 4.30 (m, 4H), 4.18 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 4.13 (s, 3H), 4.04 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.31-3.20 (m, 2H), 3.14 - 1.83(m, 13H).
726	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.98 - 7.79 (m, 2H), 7.71 - 7.19 (m, 7H), 6.68 (s, 1H), 4.54 - 4.23 (m, 8H), 4.14 (d, J = 2.6 Hz, 7H), 3.33-3.21 (m, 2H), 3.14 - 2.63 (m, 3H), 2.45 (tt, J = 17.1, 9.7 Hz, 7H), 2.23 (s, 1H), 2.04 - 1.80 (m, 1H).
727	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.00 - 7.83 (m, 2H), 7.71 - 7.58 (m, 1H), 7.60 - 7.19 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 4.37 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.20 - 4.02 (m, 8H), 3.86 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.33-3.20 (m, 2H), 3.15-2.66(m, 3H), 2.58 - 2.34 (m, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.13 - 1.90 (m, 1H), 1.61 (s, 3H).
728	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.91 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 - 7.59 (m, 1H), 7.60 - 7.19 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 4.43 - 4.27 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.13 (s, 7H), 3.53 - 3.49 (m, 1H), 3.33-3.19 (m, 2H), 3.16 (s, 1H), 3.14 - 2.67 (m, 3H), 2.58 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.55 - 2.34 (m, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.04 - 1.84 (m, 1H).
730	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.87 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.2 Hz, 4H), 7.57 - 7.21 (m, 6H), 6.68 (s, 1H), 4.45 - 4.31 (m, 2H), 4.25 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 4.15 (s, 3H), 4.05 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.30 - 3.20 (m, 4H), 3.11 - 2.64 (m, 3H), 2.55 - 2.34 (m, 6H), 2.23 (s, 1H), 1.95 (d, J = 13.0 Hz, 2H).
731	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.88 (s, 1H), 7.70 - 7.16 (m, 10H), 6.68 (s, 1H), 4.36 (d, J = 2.2 Hz, 2H), 4.25 (s, 2H), 4.10 (d, J = 22.7 Hz, 5H), 3.88 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.28 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 3.14 - 2.62 (m, 3H), 2.56 - 2.32 (m, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.03 - 1.88 (m, 1H), 1.63 (s, 3H).
732	¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.85 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.0 Hz, 4H), 7.57 - 7.17 (m, 6H), 6.67 (s, 1H), 4.48 - 4.27 (m, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 4.04 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.33-3.22 (m, 4H), 3.11 - 2.64 (m, 3H), 2.59 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.56 - 2.30 (m, 3H), 2.23 (s, 1H), 2.02 - 1.81 (m, 1H).

10

20

30

40

50

【化 7 2 2】

実施例 番号	NMR
734	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.57 - 7.31 (m, 5H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.37 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 2.5 Hz, 2H), 4.20 - 3.98 (m, 8H), 3.33-3.21 (m, 4H), 3.13 - 2.63 (m, 3H), 2.58 - 2.33 (m, 6H), 2.24 (s, 1H), 2.07 - 1.77 (m, 2H).
735	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 7.98 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.59 - 7.17 (m, 6H), 6.65 (s, 1H), 4.62 - 4.23 (m, 12H), 4.13 (d, J = 5.5 Hz, 6H), 3.10 - 2.65 (m, 3H), 2.68 - 2.32 (m, 8H), 2.22 (s, 1H).
736	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.30 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.37 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.20 - 3.97 (m, 8H), 3.33-3.20 (m, 4H), 3.15 - 2.61 (m, 3H), 2.59 - 2.30 (m, 6H), 2.22 (s, 1H), 2.07 - 1.83 (m, 2H).
737	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 9.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.79 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.60 - 7.39 (m, 3H), 7.30 (d, J = 26.0 Hz, 3H), 6.57 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.17 (s, 4H), 4.11 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.90 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.85 (dd, J = 47.3, 25.8 Hz, 2H), 2.60 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 2.13 (dq, J = 13.6, 6.7 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H).
738	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 9.02 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11 - 7.91 (m, 3H), 7.88 - 7.67 (m, 3H), 7.65 - 7.12 (m, 5H), 6.58 (s, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.35 (s, 2H), 4.17 (s, 4H), 4.11 (d, J = 11.9 Hz, 1H), 3.89 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.05 - 2.71 (m, 2H), 2.60 (s, 1H), 2.13 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H).
739	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 8.01 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.58 - 7.30 (m, 5H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.65 (s, 1H), 4.37 (d, J = 2.6 Hz, 2H), 4.25 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 4.20 - 3.97 (m, 8H), 3.33-3.20 (m, 4H), 3.15 - 2.61 (m, 3H), 2.59 - 2.30 (m, 6H), 2.22 (s, 1H), 2.07 - 1.83 (m, 2H).
741	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 9.02 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.89 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.74 - 7.14 (m, 10H), 6.56 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.44 - 4.28 (m, 4H), 4.20 - 4.00 (m, 2H), 3.90 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.27 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.11 - 2.52 (m, 3H), 2.53 - 2.32 (m, 3H), 2.13 (dt, J = 13.1, 6.7 Hz, 1H), 1.94 (q, J = 6.9, 6.5 Hz, 1H), 1.63 (s, 3H).
743	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 9.01 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.53 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.49 - 7.21 (m, 5H), 6.67 - 6.49 (m, 1H), 5.67 (s, 2H), 4.45 - 4.24 (m, 4H), 4.20 - 3.99 (m, 5H), 3.96 - 3.84 (m, 4H), 3.31 - 3.26 (m, 2H), 3.10 - 2.70 (m, 2H), 2.70 - 2.53 (m, 1H), 2.53 - 2.27 (m, 3H), 2.22 - 2.05 (m, 1H), 2.05 - 1.79 (m, 1H), 1.64 (s, 3H).

10

20

30

40

50

【化 7 2 3】

実施例 番号	NMR
744	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 9.02 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.75 – 7.69 (m, 1H), 7.65 – 7.52 (m, 2H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 7.39 – 7.19 (m, 3H), 6.60 – 6.48 (m, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.34 (s, 2H), 4.21 (s, 3H), 4.18 – 4.04 (m, 5H), 3.99 – 3.84 (m, 1H), 3.07 – 2.68 (m, 2H), 2.68 – 2.50 (m, 1H), 2.25 – 2.04 (m, 1H), 1.63 (s, 3H).
747	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 9.02 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.92 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.63 (dd, J = 7.8, 1.9 Hz, 1H), 7.52 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.48 – 7.17 (m, 5H), 6.56 (s, 1H), 5.66 (s, 2H), 4.45 – 4.29 (m, 4H), 4.18 – 4.01 (m, 5H), 3.95 – 3.84 (m, 1H), 3.30 – 3.25 (m, 2H), 3.06 – 2.67 (m, 2H), 2.67 – 2.53 (m, 1H), 2.53 – 2.33 (m, 3H), 2.20 – 2.07 (m, 1H), 2.01 – 1.84 (m, 1H), 1.64 (s, 3H).
748	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 8.99 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 7.6, 1.5 Hz, 1H), 7.46 – 7.35 (m, 2H), 7.34 – 7.13 (m, 4H), 6.59 – 6.48 (m, 1H), 5.69 – 5.57 (m, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.12 – 4.04 (m, 5H), 3.87 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 3.01 – 2.41 (m, 3H), 2.17 (d, J = 9.3 Hz, 3H), 2.14 – 2.01 (m, 1H), 1.60 (s, 3H).
749	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 8.99 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.84 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.50 (dd, J = 7.7, 1.5 Hz, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 2H), 7.33 – 7.12 (m, 4H), 6.62 – 6.50 (m, 1H), 5.64 (s, 2H), 4.32 (s, 2H), 4.16 (s, 3H), 4.12 – 4.03 (m, 5H), 3.87 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 2.98 – 2.44 (m, 3H), 2.27 – 2.03 (m, 4H), 1.61 (s, 3H).
753	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 8.21 – 8.18 (m, 2H), 8.12 – 8.05 (m, 2H), 7.37 – 7.03 (m, 10H), 6.46 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 5.67 – 5.57 (m, 2H), 4.47 – 4.14 (m, 6H), 3.54 (t, J = 5.1 Hz, 2H), 3.40 – 3.32 (m, 2H), 3.19 – 3.03 (m, 2H), 2.97 – 2.60 (m, 2H), 2.60 – 2.41 (m, 5H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.96 (d, J = 4.4 Hz, 3H).
757	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 7.95 – 7.84 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.44 – 7.31 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.41 – 4.29 (m, 7H), 4.13 (d, J = 0.9 Hz, 7H), 3.72 (q, J = 8.6 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.28 (dd, J = 6.2, 3.7 Hz, 2H), 3.01 (s, 1H), 2.71 (d, J = 26.4 Hz, 2H), 2.51 – 2.35 (m, 3H), 2.22 (s, 1H), 2.00 – 1.89 (m, 1H).
758	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 7.95 – 7.87 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.48 – 7.33 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.43 – 4.32 (m, 2H), 4.31 (ddd, J = 9.0, 7.3, 2.0 Hz, 5H), 4.13 (s, 4H), 4.07 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.71 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.31 – 3.25 (m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.04 – 2.96 (m, 2H), 2.72 (d, J = 32.0 Hz, 3H), 2.51 – 2.35 (m, 2H), 2.27 – 2.17 (m, 3H), 2.00 – 1.88 (m, 2H).

10

20

30

40

【化 7 2 4】

実施例 番号	NMR
759	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.48 - 7.35 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 3H), 4.17 - 3.96 (m, 7H), 3.77 - 3.69 (m, 1H), 3.69 - 3.61 (m, 1H), 3.53 (d, J = 15.2 Hz, 1H), 3.28 (dd, J = 6.2, 3.8 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 2.99 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 2.87 - 2.70 (m, 2H), 2.51 - 2.35 (m, 3H), 2.23 (s, 2H), 2.12 - 2.03 (m, 1H), 1.99 - 1.86 (m, 2H), 1.85 - 1.72 (m, 1H), 1.66 - 1.58 (m, 1H).
761	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 7.95 - 7.82 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.39 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.37 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 4.35 - 4.22 (m, 2H), 4.18 - 4.04 (m, 6H), 3.62 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.29 (dd, J = 6.2, 3.7 Hz, 2H), 3.01 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.84 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 2.76 (s, 2H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.51 - 2.35 (m, 3H), 2.23 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 1.80 (dd, J = 13.2, 2.7 Hz, 1H), 1.64 - 1.52 (m, 1H), 1.29 (s, 3H).
762	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.66 - 7.59 (m, 1H), 7.53 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 7.43 - 7.32 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.40 - 4.26 (m, 4H), 4.16 - 4.02 (m, 7H), 3.37 (s, 3H), 2.82 - 2.70 (m, 3H), 2.72 - 2.63 (m, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 4H), 2.26 - 2.18 (m, 3H), 1.95 (dddd, J = 19.9, 16.9, 8.4 Hz, 5H).
763	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 7.91 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 3H), 7.43 - 7.33 (m, 2H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.43 - 4.34 (m, 4H), 4.14 (d, J = 3.4 Hz, 6H), 4.07 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.37 (s, 6H), 2.72 (d, J = 32.0 Hz, 1H), 2.49 - 2.36 (m, 2H), 2.23 (s, 2H), 1.94 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 1.49 (d, J = 16.3 Hz, 4H).
764	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 7.96 - 7.85 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 7.43 - 7.36 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.43 - 4.31 (m, 3H), 4.15 (d, J = 16.4 Hz, 6H), 4.14 - 4.04 (m, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.37 (s, 1H), 3.31 - 3.23 (m, 4H), 3.02 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 3H), 2.51 - 2.35 (m, 3H), 2.24 (s, 1H), 2.07 - 1.98 (m, 2H), 1.98 - 1.89 (m, 1H), 1.64 - 1.56 (m, 2H), 1.51 - 1.43 (m, 2H).
765	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 7.91 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.38 (dd, J = 13.8, 7.3 Hz, 3H), 7.27 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.43 - 4.29 (m, 4H), 4.13 (d, J = 3.0 Hz, 7H), 3.91 (s, 1H), 3.69 (s, 1H), 3.61 (d, J = 11.3 Hz, 1H), 3.29 (dd, J = 6.2, 3.7 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.61 - 2.51 (m, 1H), 2.51 - 2.35 (m, 3H), 2.23 (s, 1H), 1.32 (d, J = 7.3 Hz, 3H).

10

20

30

40

【化 7 2 5】

実施例 番号	NMR
766	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 7.97 - 7.88 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.44 - 7.33 (m, 3H), 7.27 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.49 - 4.31 (m, 4H), 4.13 (s, 6H), 4.08 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 3.63 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 3.38 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 3.31 - 3.21 (m, 4H), 2.81 - 2.65 (m, 3H), 2.51 - 2.33 (m, 3H), 2.29 - 2.18 (m, 1H), 2.15 - 1.90 (m, 6H), 1.38 - 1.27 (m, 1H).
769	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 7.92 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 7.67 - 7.60 (m, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.49 - 7.33 (m, 3H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 6.69 (s, 1H), 4.37 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 4.14 (d, J = 3.4 Hz, 7H), 3.95 - 3.83 (m, 1H), 3.81 - 3.74 (m, 1H), 3.63 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 3.32 - 3.25 (m, 1H), 2.99 (dd, J = 13.1, 6.7 Hz, 2H), 2.81 (s, 2H), 2.79 - 2.65 (m, 2H), 2.61 - 2.52 (m, 1H), 2.49 - 2.35 (m, 3H), 2.23 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 1.98 - 1.90 (m, 1H).
775	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 8.27 (dd, J = 8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.60 - 7.38 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 - 7.21 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.33 (d, J = 18.8 Hz, 7H), 4.18 (s, 3H), 4.15 (s, 3H), 4.10 (d, J = 3.0 Hz, 7H), 3.07 - 2.61 (m, 3H), 2.20 (d, J = 11.8 Hz, 1H), 1.85 (s, 3H).
779	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 8.29 (dd, J = 7.9, 1.3 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.63 - 7.29 (m, 6H), 7.25 (dd, J = 7.6, 1.2 Hz, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.21 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 4.10 (d, J = 1.9 Hz, 7H), 4.04 (t, J = 6.1 Hz, 1H), 3.27 - 3.11 (m, 2H), 3.07 - 2.61 (m, 3H), 2.47 - 2.29 (m, 2H), 2.25 - 2.12 (m, 1H), 1.98 - 1.84 (m, 1H).
780	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 7.98 (s, 1H), 7.85 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.58 - 7.18 (m, 8H), 6.62 (s, 1H), 4.30 - 4.17 (m, 2H), 4.14 - 3.99 (m, 12H), 3.86 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.10 - 2.58 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.61 (s, 3H).
781	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 8.32 - 8.23 (m, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.37 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.70 - 6.55 (m, 1H), 4.60 - 4.47 (m, 1H), 4.23 (d, J = 11.6 Hz, 3H), 4.18 (s, 4H), 4.09 (s, 4H), 4.05 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 12.1, 2.5 Hz, 1H), 3.68 (dd, J = 11.5, 7.9 Hz, 1H), 3.12 - 2.60 (m, 3H), 2.25 - 2.11 (m, 1H), 1.60 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H).
782	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 8.27 (dd, J = 8.0, 1.1 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.62 - 7.38 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.54 (ddd, J = 11.3, 7.8, 6.2 Hz, 1H), 4.28 - 4.21 (m, 3H), 4.18 (s, 3H), 4.06 (d, J = 21.7 Hz, 4H), 3.92 - 3.80 (m, 1H), 3.68 (dd, J = 11.5, 8.0 Hz, 1H), 3.17 - 2.60 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.60 (d, J = 1.2 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 6.4 Hz, 3H).

10

20

30

40

50

【化 7 2 6】

実施例 番号	NMR
785	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.62 – 7.22 (m, 5H), 6.63 (s, 1H), 4.48 – 4.25 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.10 (s, 5H), 4.06 (s, 3H), 3.89 (s, 1H), 3.34 (s, 5H), 3.18 – 2.61 (m, 3H), 2.42 – 1.54 (m, 6H).
786	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 8.28 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.39 (m, 5H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.20 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.17 (d, J = 6.5 Hz, 6H), 4.10 (d, J = 3.5 Hz, 8H), 3.16 – 2.60 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.66 (s, 6H).
787	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 8.29 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.60 – 7.39 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.25 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.62 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.31 (dtd, J = 9.6, 6.3, 3.0 Hz, 1H), 4.18 (d, J = 4.7 Hz, 5H), 4.10 (d, J = 3.4 Hz, 7H), 3.23 (dd, J = 12.7, 3.0 Hz, 1H), 3.09 – 2.64 (m, 3H), 2.56 (d, J = 6.3 Hz, 2H), 2.19 (d, J = 10.0 Hz, 1H).
788	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 8.28 (dd, J = 8.0, 1.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.38 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.29 – 7.20 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.22 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.10 (d, J = 5.6 Hz, 7H), 4.06 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.85 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.11 – 2.60 (m, 3H), 2.19 (s, 1H), 1.60 (s, 3H).
789	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 8.28 (dt, J = 7.9, 1.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.68 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.61 – 7.39 (m, 4H), 7.34 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 7.28 – 7.19 (m, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.22 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.18 (s, 4H), 4.10 (d, J = 5.6 Hz, 9H), 4.04 (s, 1H), 3.86 (d, J = 12.1 Hz, 1H), 3.14 – 2.62 (m, 1H), 2.19 (s, 1H), 1.60 (s, 3H).
790	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 7.97 (s, 1H), 7.66 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 7.5, 4.2 Hz, 2H), 7.44 – 7.28 (m, 4H), 7.23 (dd, J = 7.6, 1.1 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 4.21 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.04 (p, J = 5.9, 5.4 Hz, 2H), 3.31 – 3.25 (m, 5H), 3.07 – 2.61 (m, 2H), 2.51 – 2.28 (m, 6H), 2.17-1.82 (m, 4H).
792	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 7.97 (s, 1H), 7.56 – 7.29 (m, 5H), 7.26 – 7.17 (m, 2H), 7.12 (dd, J = 7.7, 1.4 Hz, 1H), 6.61 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 4.41 – 4.28 (m, 2H), 4.21 (d, J = 2.1 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 4.04 (dd, J = 7.4, 5.7 Hz, 1H), 3.97 (s, 3H), 3.27 – 3.12 (m, 4H), 3.07 – 2.56 (m, 3H), 2.48 – 2.29 (m, 6H), 2.17-1.90 (m, 5H).

10

20

30

40

50

【化 7 2 7】

実施例 番号	NMR
797	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 8.18 (s, 2H), 8.07 (d, J = 16.7 Hz, 1H), 7.95 – 7.83 (m, 2H), 7.63 – 7.56 (m, 2H), 7.46 (dt, J = 19.9, 9.7 Hz, 2H), 7.35 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 7.00 (s, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.61 (s, 2H), 4.37 – 4.28 (m, 4H), 4.10 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 3.29 – 3.22 (m, 1H), 3.13 – 3.02 (m, 1H), 2.88 (s, 1H), 2.79 (s, 1H), 2.58 (dd, J = 6.4, 4.4 Hz, 4H), 2.46 – 2.33 (m, 2H), 2.05 (d, J = 19.7 Hz, 1H), 1.91 (s, 2H), 1.32 – 1.26 (m, 1H).
798	¹ H NMR (400 MHz, メタノール -d ₄) δ 7.87 (s, 1H), 7.60 (dd, J = 7.7, 1.8 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.47 - 7.33 (m, 2H), 7.26 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 6.67 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.24 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 4.12 (d, J = 9.0 Hz, 6H), 4.06 (dt, J = 12.8, 6.5 Hz, 2H), 3.29 - 3.19 (m, 2H), 3.00 (dd, J = 31.1, 13.1 Hz, 1H), 2.92 - 2.70 (m, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.54 (s, 3H), 2.52 - 2.34 (m, 6H), 2.25 (d, J = 15.3 Hz, 1H), 2.05 - 1.86 (m, 2H).
799	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.89 (d, J = 50.9 Hz, 2H), 8.66 (d, J = 29.3 Hz, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 3H), 7.49 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.40 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.64 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.34 (s, 2H), 4.12 (d, J = 5.3 Hz, 2H), 4.03 (d, J = 4.0 Hz, 5H), 3.88 (dt, J = 13.0, 8.1 Hz, 3H), 3.28 - 2.96 (m, 5H), 2.96 - 2.65 (m, 4H), 2.25 - 2.13 (m, 5H), 1.88 - 1.74 (m, 2H).
800	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.05 (s, 1H), 8.99 (s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.68 (s, 2H), 8.49 (s, 1H), 7.99 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.63 - 7.51 (m, 3H), 7.45 (t, J = 9.9 Hz, 2H), 7.38 - 7.23 (m, 3H), 6.54 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 5.60 (s, 2H), 4.24 (s, 4H), 4.01 (s, 3H), 3.90 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.10 (s, 5H), 2.87 (s, 2H), 2.72 (s, 2H), 2.19 (tq, J = 12.3, 6.5 Hz, 6H).
801	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.06 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 9.00 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.81 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.69 - 7.53 (m, 4H), 7.45 (d, J = 18.0 Hz, 2H), 7.33 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 6.55 (s, 2H), 5.62 (s, 2H), 4.85 (s, 3H), 4.22 (s, 3H), 3.88 (s, 3H), 2.25 - 2.10 (m, 5H), 1.98 (s, 2H), 1.79 (d, J = 22.4 Hz, 3H).
802	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.21 (s, 1H), 9.03 (d, J = 21.4 Hz, 3H), 8.50 (s, 2H), 8.08 (s, 2H), 7.95 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.88 (s, 2H), 7.60 (d, J = 10.1 Hz, 3H), 7.34 (d, J = 16.5 Hz, 3H), 6.54 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 4.23 (s, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.58 (s, 4H), 2.19 (d, J = 7.9 Hz, 4H).
803	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.16 (s, 1H), 8.99 (d, J = 23.2 Hz, 2H), 7.72 (s, 4H), 7.30 (d, J = 16.6 Hz, 2H), 6.50 (s, 3H), 5.51 (d, J = 52.9 Hz, 3H), 4.30 (s, 1H), 4.09 (d, J = 56.2 Hz, 4H), 2.92 (d, J = 40.3 Hz, 3H), 2.68 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 2.24 - 1.87 (m, 5H).

【1 6 5 2】

生物学的活性

PD-1 / PD-L1 および CTLA / CD80 生化学的タンパク質間相互作用アッセイ:

化合物が、PD-1 / PD-L1 または CTLA / CD80 の細胞外ドメイン間の相互作用を特異的に遮断できるかを判定するために、生化学的タンパク質間相互作用アッセイにおいて化合物を試験した。ビーズベースの Amplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay (ALPHA) プラットフォームを用いて、タンパク質対の結合を計測する。各タンパク質対が結合すると、ドナ

ービーズとアクセプタービーズとが近接するようになり、それにより、ALPHAシグナルが増大する。試験化合物によってタンパク質間相互作用が乱されると、ALPHAシグナルが低減する。25mM HEPES (pH 7.4)、150mM NaCl、3.4mM EDTA、0.005% Tween 20および0.01% BSA中において、アッセイを行う。アッセイにおけるタンパク質の最終濃度は、0.3nM (Hisタグ化PD-L1)、2.5nM (ビオチン化Fc-PD-1)、1nM (Hisタグ化CTLA4) および1nM (ビオチン化CD80) であった。25℃で60分間のアッセイ反応時間が経過した後、20μg/mL ALPHAアッセイアクセプタービーズ (抗Hisコーティングされたもの) および20μg/mL ALPHAアッセイドナービーズ (ストレプトアビジンコーティングされたもの) を加えることによって、結合を計測した。用量反応曲線を4パラメータ方程式に当てはめることによって、IC₅₀値を算出した。代表的なデータを下記の表1に示す。

【表1-1】

表 1

実施例	IC ₅₀ PD-L1-PD-1 Alpha IC ₅₀ -モノ PD-L1-fcP-D1 (nM)	実施例	IC ₅₀ PD-L1-PD-1 Alpha IC ₅₀ -モノ PD-L1-fcP-D1 (nM)	実施例	IC ₅₀ PD-L1-PD-1 Alpha IC ₅₀ -モノ PD-L1-fcP-D1 (nM)
3	0.2	22	34.9	42	0.3
4	0.1	23	40.6	58	0.3
5	0.1	24	41.7	59	0.1
6	0.1	25	20.9	60	2.3
7	0.1	26	16.2	61	0.7
9	0.5	27	2.3	66	0.4
11	0.4	28	12.7	67	1
12	11.1	29	0.8	68	10.3
13	2.2	32	0.3	69	14.2
14	2.1	33	0.4	70	10.6
15	1250	34	0.4	71	26.5
16	0.1	35	15.6	72	8
17	0.3	36	21.6	73	56.1
18	16.2	38	2.8	84	0.9
19	1.1	39	166.6	106	0.4
20	12.6	40	0.1	113	0.6
21	17	41	0.2	114	0.5

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

実施例	IC ₅₀ PD-L1- PD-1 Alpha IC ₅₀ -モノ PD- L1-fcP-D1 (nM)
119	0.8
120	2
121	1.4
126	0.1
127	0.2
132	0.3
137	0.6
138	1
139	5.1
141	3.6
147	0.3
150	0.5
151	2.2
154	3.8
155	0.2
156	2.3
157	0.2
158	2
159	0.5
160	0.6
161	2.8
162	0.2
163	0.6
164	0.2
165	5.8
166	2
167	2.2
177	0.1
178	0.2
180	4.6
181	3.3
186	18.8
187	0.6

実施例	IC ₅₀ PD-L1- PD-1 Alpha IC ₅₀ -モノ PD- L1-fcP-D1 (nM)
188	0.3
199	187.8
200	138.3
201	31.2
202	3.2
203	1
204	25.7
205	6.9
206	0.2
207	2
208	1.4
213	1.6
214	0.2
215	1.26
219	0.2
220	2
221	1.5
222	0.3
223	34.6
224	1.8
238	0.9
239	8.1
240	0.4
241	0.6
242	0.2
243	0.2
245	0.6
246	1
248	0.2
250	63.6
251	2
252	0.3
253	4.6

実施例	IC ₅₀ PD-L1- PD-1 Alpha IC ₅₀ -モノ PD- L1-fcP-D1 (nM)
254	20.8
257	24
258	6.3
259	22.7
261	120
262	1.5
263	1.8
265	3.2
267	1.1
269	12.3
271	56
272	2.5
273	200.2
275	153.9
276	77.8
277	124.8
280	0.3
281	8.7
283	0.8
287	456.6100
289	0.075
290	0.068
291	0.175
292	0.509
293	0.226
294	9.237
295	0.312
296	0.064
297	0.187
298	0.051
299	0.761
300	0.673
301	0.109

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

実施例	IC ₅₀ PD-L1- PD-1 Alpha IC ₅₀ -モノ PD- L1-fcP-D1 (nM)
302	0.348
303	0.166
304	0.064
305	0.158
306	1.972
307	0.536
308	0.346
309	0.168
310	0.069
311	0.064
312	0.051
313	0.051
314	0.064
315	0.242
317	0.577
323	0.074
324	0.505
325	1.375
326	1.15
327	0.051
328	0.142
329	0.284
330	0.188
331	0.273
332	0.114
333	0.289
334	0.143
335	0.414
336	0.124
337	0.287
338	0.179
339	1.304
340	0.087

実施例	IC ₅₀ PD-L1- PD-1 Alpha IC ₅₀ -モノ PD- L1-fcP-D1 (nM)
341	0.064
342	0.4
343	0.218
344	0.064
345	0.09
346	0.074
347	0.211
348	0.122
349	0.064
350	0.105
351	0.982
352	0.207
353	0.311
354	0.241
355	0.148
356	0.264
357	0.358
358	0.137
359	2.108
360	1.116
361	0.13
362	0.104
363	0.081
364	0.304
365	1.574
366	2.335
367	2.534
368	1.879
369	0.164
370	0.139
371	0.074
372	1.126
373	2.59

実施例	IC ₅₀ PD-L1- PD-1 Alpha IC ₅₀ -モノ PD- L1-fcP-D1 (nM)
374	0.136
375	0.21
376	0.346
377	0.178
378	0.127
379	2.382
380	0.282
381	0.158
382	0.304
383	0.252
384	0.112
385	0.051
386	0.302
387	0.051
389	0.374
390	0.324
391	1.415
392	0.051
393	0.064
394	0.102
395	0.217
396	0.064
397	0.064
425	0.755
426	0.397
428	1.37
429	0.14
430	2.056
431	1.316
432	1.525
433	0.08
434	0.077
435	0.234

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

実施例	IC ₅₀ PD-L1- PD-1 Alpha IC ₅₀ -モノ PD- L1-fcP-D1 (nM)
436	0.064
437	1.608
438	0.476
439	0.376
440	0.115
441	0.212
442	0.697
443	0.064
444	0.064
445	0.719
446	0.453
448	0.618
449	0.653
450	1.562
451	0.104
452	0.076
453	0.111
454	1.012
455	0.172
456	0.269
457	0.064
458	0.325
459	0.064
460	0.147
461	0.064
463	0.159
464	0.099
465	0.116
466	0.064
467	0.161
468	0.558
469	0.064
470	0.096

実施例	IC ₅₀ PD-L1- PD-1 Alpha IC ₅₀ -モノ PD- L1-fcP-D1 (nM)
471	0.205
473	0.159
474	0.064
475	0.088
476	1.109
477	1.038
478	0.064
479	0.098
480	1.125
481	0.064
482	0.064
483	0.064
484	0.205
485	0.321
486	0.146
487	0.064
488	0.064
489	0.064
490	0.064
491	0.064
497	1.433
498	0.115
499	0.093
500	0.064
501	0.064
502	0.081
503	0.064
504	0.064
505	0.064
506	0.239
507	0.693
508	0.084
509	0.097

実施例	IC ₅₀ PD-L1- PD-1 Alpha IC ₅₀ -モノ PD- L1-fcP-D1 (nM)
510	0.064
511	0.082
512	0.526
513	0.301
514	0.735
515	0.203
516	0.065
517	0.064
518	0.064
519	0.064
520	0.064
521	0.064
522	0.064
523	0.295
524	0.064
525	0.064
526	0.064
527	0.064
528	0.068
529	0.064
540	0.593
541	0.641
542	1.243
543	0.07
544	0.09
545	0.089
546	0.515
547	0.363
548	0.676
549	0.355
550	0.134
551	0.064
552	0.716

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

実施例	IC ₅₀ PD-L1- PD-1 Alpha IC ₅₀ -モノ PD- L1-fcP-D1 (nM)
553	0.101
554	0.15
555	0.396
556	0.194
557	0.201
558	0.065
559	0.064
560	0.135
561	0.531
562	0.102
563	0.317
564	0.293
565	0.259
566	0.11
567	0.327
568	0.064
569	0.085
570	0.092
571	0.091
572	0.431
573	0.154
574	0.071
575	0.073
576	0.169
577	0.064
578	0.111
579	0.064
580	0.215
581	0.182
582	1.304
583	0.296
584	0.124
585	0.098

実施例	IC ₅₀ PD-L1- PD-1 Alpha IC ₅₀ -モノ PD- L1-fcP-D1 (nM)
586	0.836
587	0.145
588	0.081
589	0.163
590	0.186
591	0.064
592	0.095
593	0.064
595	0.064
596	0.671
597	1.26
598	3.004
599	0.214
600	0.39
601	5.267
602	0.236
603	0.206
604	4.867
605	1.055
606	6.234
607	1.187
608	1.718
609	0.387
610	0.746
611	0.482
612	2.446
613	1.381
614	11.52
615	7.883
616	0.295
617	0.17
618	0.224
619	0.159

実施例	IC ₅₀ PD-L1- PD-1 Alpha IC ₅₀ -モノ PD- L1-fcP-D1 (nM)
620	2.842
621	1.039
622	0.567
623	5.197
624	0.109
625	0.238
626	3.075
627	2.443
629	0.0640
630	0.0640
631	0.13
632	0.147
633	1.261
634	0.208
635	0.1
636	0.188
637	0.0640
638	0.0640
639	1.8540
640	1.0940
641	0.0640
642	2.3580
643	0.7340
644	1.9450
645	0.0640
646	6.2550
647	1.8850
648	0.0640
649	0.0640
650	0.2880
651	0.2970
652	0.1580
653	0.1700

10

20

30

40

50

【表 1 - 6】

実施例	IC ₅₀ PD-L1- PD-1 Alpha IC ₅₀ -モノ PD- L1-fcP-D1 (nM)
654	0.0900
655	0.4040
656	0.2900
657	0.7950
658	0.2210
659	0.0640
660	0.0640
661	0.2560
662	0.1390
663	0.0640
664	2.6040
665	0.0640
666	0.0760
667	0.0640
668	0.0640
669	0.0640
670	1.7390
671	0.1590
672	0.0640
673	0.1540
674	0.0640
675	0.0640
676	0.0640
677	0.0630
678	0.1050
679	0.0580
681	8.9150
682	0.4210
683	0.1040
684	0.0640
685	0.5520
686	0.2820
687	0.6590

実施例	IC ₅₀ PD-L1- PD-1 Alpha IC ₅₀ -モノ PD- L1-fcP-D1 (nM)
688	0.4120
689	0.0640
690	0.2800
691	2.3500
692	0.0510
693	0.5850
694	0.0510
695	0.0640
696	0.0990
697	0.0680
698	0.7040
699	0.1200
700	0.0640
701	0.8180
702	0.3160
703	0.0640
704	0.0640
705	0.0640
706	0.0640
707	0.0640
708	0.0640
709	0.0640
710	0.0640
711	0.0690
712	0.0640
713	0.0640
714	0.0640
715	0.0640
716	0.4030
717	0.5720
718	0.2420
719	0.0640
720	0.2620

実施例	IC ₅₀ PD-L1- PD-1 Alpha IC ₅₀ -モノ PD- L1-fcP-D1 (nM)
721	0.0640
722	0.0640
723	0.0640
724	0.0640
725	0.0640
726	0.1250
727	0.0640
728	0.0640
729	0.9350
730	0.7400
731	0.0640
732	0.0740
733	0.2220
734	0.4630
735	0.3450
736	0.1530
737	0.0640
738	0.0640
739	0.0640
740	0.0640
741	0.0640
742	0.0640
743	0.3120
744	0.0640
745	0.0640
746	0.0640
747	0.0640
748	0.0640
749	0.0640
750	0.0640
751	4.5080
752	0.7790
753	0.0640

10

20

30

40

50

【表 1 - 7】

実施例	IC ₅₀ PD-L1- PD-1 Alpha IC ₅₀ -モノ PD- L1-fcP-D1 (nM)	実施例	IC ₅₀ PD-L1- PD-1 Alpha IC ₅₀ -モノ PD- L1-fcP-D1 (nM)	実施例	IC ₅₀ PD-L1- PD-1 Alpha IC ₅₀ -モノ PD- L1-fcP-D1 (nM)
754	0.0910	771	0.0640	788	0.0640
755	0.1550	772	0.5520	789	0.0640
756	1.1610	773	0.6380	790	0.8650
757	0.0640	774	1.3120	791	2.8370
758	0.0640	775	0.2760	792	0.5340
759	0.0640	776	8.3100	793	1.7450
760	0.0640	777	0.0640	794	1.7340
761	0.0640	778	0.1130	795	0.0640
762	0.0640	779	0.3530	796	0.7620
763	0.0640	780	0.0640	797	0.0640
764	0.0640	781	0.0640	798	0.0640
765	0.0640	782	0.0640	799	0.3410
766	0.0640	783	0.2590	800	1.2940
767	0.0640	784	0.0640	801	9.6910
768	0.0640	785	0.0640	802	0.0840
769	0.0640	786	0.0640	803	0.0640
770	0.4180	787	0.0660		

【1653】

上記のデータは、本開示の化合物が概してPD-1 / PD-L1相互作用の遮断に有効であることを示している。

【1654】

EC₅₀-CHO / PD-L1-捕捉アッセイ：

化合物が、PD-1の組換え細胞外ドメイン（ECD）と天然の細胞結合型PD-L1との相互作用を特異的に遮断することができるかを判定するために、細胞捕捉アッセイにおいて化合物を試験した。PD-L1を過剰発現する安定したCHO細胞と、プレートにコーティングされたその同族の組換えリガンドとの結合親和性を、「捕捉された」細胞の数を数えることによって計測した。大容量のストレプトアビジンコーティングプレートを、ビオチン化-Fc-PD-1とともにPBS中で2時間インキュベートした。未結合のリガンドを洗浄除去した。CHO-PD-L1細胞（PBS pH 7.4、0.5 mM EDTAおよび2%ウシ血清アルブミンに再懸濁したもの）を化合物とともに1時間プレインキュベートし、各PD-1 ECDコーティングウェルに分注し、次いで、室温で75分間インキュベートした。捕捉アッセイを停止するために、固定液 / 染色液（最終濃度は1.3%グルタルアルデヒドおよび1.67 μM Draq5である）を静かに細胞に加え、室温で2時間インキュベートした。次いで、未結合の細胞を洗浄除去し、「捕捉された」細胞を、ハイコンテンツな顕微鏡観察システムを用いて数え上げた。用量反応曲線を4パラメータ方程式に当てはめることにより、EC₅₀値を算出した。代表的なデータを下記の表2に示す。

10

20

30

40

50

【表 2－1】

表 2

実施例 番号	EC ₅₀ -CHO/ PD-L1- 捕捉	実施例 番号	EC ₅₀ -CHO/ PD-L1- 捕捉	実施例 番号	EC ₅₀ -CHO/ PD-L1- 捕捉
1	381.5	76	83.2	145	63.6
2	1274.4	78	187.4	146	184.3
4	15.6	90	218.6	147	116.9
5	38.1	91	195.8	148	131.8
6	63.8	92	25.9	149	275.4
7	56	93	44.4	155	210.7
8	79.7	94	228.2	157	81.1
9	101.5	106	110.2	159	189.8
10	185	109	7.5	160	190.9
11	169.8	110	6.5	162	262.5
13	456.7	111	45.7	165	155.8
16	6	112	34.4	166	41.6
29	217.5	113	148.5	167	62.3
30	52.1	114	140.3	172	50.6
31	30.1	116	134.2	178	71.6
32	42.1	117	158.2	179	318.7
34	321.2	118	169.4	182	91.4
35	263.6	121	176.2	183	69.1
39	267.2	122	191.6	185	276.9
41	248.4	123	137.3	192	31.2
42	149.2	124	146.8	198	100.91
43	65.2	126	179.6	203	316.7
45	165.6	127	68.6	205	394
47	225.8	129	220.7	206	160.8
48	297.5	130	123.4	208	752
49	123.5	131	231	209	13.1
54	232.8	132	194.2	211	45.6
55	314.6	133	129.1	212	92.2
61	199.9	134	111.9	213	165.3
68	279.2	135	221.4	214	22.3
74	175.7	143	296.3	216	205.6

10

20

30

40

【表 2 - 2】

実施例 番号	EC ₅₀ -CHO/ PD-L1- 捕捉
217	71.6
231	276.6
232	141.8
234	131.8
240	216.7

実施例 番号	EC ₅₀ -CHO/ PD-L1- 捕捉
241	165.6
242	129.4
243	90.6
245	308.5
248	200.3

実施例 番号	EC ₅₀ -CHO/ PD-L1- 捕捉
279	27.7
280	207.9
282	253.7
288	10.3

10

【1655】

上記のデータは、本開示の化合物が概してPD-1の組換え細胞外ドメイン（ECD）と天然の細胞結合型PD-L1との相互作用の阻害または特異的な遮断に有効であることを示している。

【1656】

PD-1/PD-L1 NFATレポーターアッセイ：

TCR媒介性NFAT活性がPD-1とPD-L1との会合によって阻害される機能的な共培養レポーターアッセイにおいて化合物を試験した。PD-1/PD-L1相互作用の遮断によって、TCRシグナル伝達のPD-1媒介性の鈍化が損なわれ、NFAT媒介性のルシフェラーゼ転写が有意に増加する。表面結合型抗CD3抗体およびPD-L1を発現するCHO細胞（人工抗原提示細胞、aAPC-PD-L1）をまず一晩播種した。NFAT制御下においてPD-1を過剰発現し、ルシフェラーゼ構築物を発現するJurkat細胞を、RPMIアッセイ培地（2% FBSを含むRPMI 1640）で希釈し、化合物と混合し、直ちにaAPC-PD-L1の単層上に播種する。次いで、その共培養物を37℃で6時間インキュベートする。ONE-Glo試薬を加え、プレートリーダーによってルミネセンスを計測することによって、ルシフェラーゼ活性を評価する。用量反応曲線を4パラメータ方程式に当てはめることによって、EC₅₀値を算出する（表3）。

20

【1657】

PD-L1/PD-L1二量体化生化学的タンパク質間相互作用アッセイ：

化合物が、PD-L1の細胞外ドメインを特異的に二量体化することができるかを判定するために、生化学的タンパク質間相互作用アッセイにおいて化合物を試験した。タンパク質（Hisタグ化PD-L1およびFLAGタグ化PD-L1）の二量体化を、ビーズベースのAmplified Luminescent Proximity Homogeneous Assay（ALPHA）プラットフォームを用いて計測する。化合物によって誘導されるPD-L1の二量体化によって、ドナービーズとアクセプタービーズとが近接するようになり、それにより、ALPHAシグナルが増大する。25mM HEPES（pH 7.4）、150mM NaCl、3.4mM EDTA、0.005% Tween 20および0.01% BSA中において、アッセイを行う。アッセイにおけるタンパク質の最終濃度は、0.5nM（Hisタグ化PD-L1）および0.5nM（FLAGタグ化PD-L1）であった。25℃で2時間のアッセイ反応時間が経過した後、20μg/mL（最終アッセイ濃度）のALPHAアッセイアクセプタービーズ（抗Hisコーティングされたもの）を加え、25℃で60分間インキュベートした。40μg/mL（最終アッセイ濃度）のALPHAアッセイドナービーズ（抗FLAGコーティングされたもの）との最後の60分間のインキュベーションの後、結合を計測した。用量反応曲線を4パラメータ方程式に当てはめることによって、AC₅₀値を算出した（表3）。

30

40

50

【表 3 - 1】

実施例	AC ₅₀ PDL1 二量体 Alpha 1nM	EC ₅₀ NFAT ルシフェラーゼ
1		516
2		456
3		48
4	67.228	17
5		29
6	90.878	148
7	140.42	89
8		290
9		340
10		502
11		1100
12		653
13		4802
14		13076
15		5706
16	100.07	88
17		1607
18		50000
19		5136
20		1198
21		1372
22		2073
23		50000
24		1887
25		3763
26		18881
27		25293
28		663
29		244
30	369.04	50000
31		687
32		127
33		322
34		195

表 3

実施例	AC ₅₀ PDL1 二量体 Alpha 1nM	EC ₅₀ NFAT ルシフェラーゼ
35		296
36		1070
37		894
38		2667
39		50000
40		176
41		188
42		123
43	10000	79
44		62
45		75
46		87
47		503
48		412
49		274
50		76
51		105
52		19786
53		722
54		997
55		1516
56		50000
57		351
58		822
59		1247
60		50000
61		6780
62		19476
63		50000
64		9781
65		3348
66	369.76	338
67		1317
68		553

10

20

30

40

50

【表 3 - 2】

実施例	AC ₅₀ PDL1 二量体 Alpha 1nM	EC ₅₀ NFAT ルシフェラーゼ
69		1744
70		902
71		1030
72		2512
73		2618
74	10000	138
75		384
76		1056
77		50000
78		395
79		381
80		50000
81		50000
82		1706
83		1680
84		10003
85		9771
86		50000
87		50000
88		4146
89		670
90	10000	113
91	10000	523
92	170.13	63
93	145.16	127
94		210
95		639
96		912
97		28
98		70
99		157
100		482
101		1799
102		13240
103		14939

実施例	AC ₅₀ PDL1 二量体 Alpha 1nM	EC ₅₀ NFAT ルシフェラーゼ
104		50000
105		50000
106		5271
107		35026
108		13867
109	112.6	662
110	194.34	354
111		129
112	183.78	286
113		193
114		186
115		50000
116		702
117	361.32	779
118		823
119		863
120		1302
121		74
122		79
123	198.44	75
124	10000	74
125		158
126		327
127	166.03	193
128		234
129	166.51	198
130	236.56	164
131		964
132	279.48	391
133	281.64	288
134		660
135	249.98	812
136		529
137	195.02	1453
138		392

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

実施例	AC ₅₀ PDL1 二量体 Alpha 1nM	EC ₅₀ NFAT ルシフェラーゼ
139		23869
140		239
141		50000
142		235
143	395.15	217
144	205.78	201
145		362
146	334.48	2300
147		1202
148		124
149		668
150		50000
151		50000
152		594
153		329
154		50000
155		6487
156		34156
157		465
158		28121
159		538
160		139
161		310
162	236.19	160
163		343
164		500
165		352
166		139
167	10000	109
168		308
169		225
170		50000
171		7716
172	10000	139
173		50000

実施例	AC ₅₀ PDL1 二量体 Alpha 1nM	EC ₅₀ NFAT ルシフェラーゼ
174		50000
175		808
176		2875
177		20608
178	10000	115
179		655
180		24816
181		30930
182		439
183	260.25	141
184		1390
185		195
186		1512
187		3201
188		1550
189		106
190		516
191	10000	60
192	267.46	197
193	132.45	99
194		1261
195		408
196	222.8	151
197		98
198		69
199		2151
200		893
201		1115
202		1919
203		696
204		927
205		1431
206		672
207		1547
208		10575

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

実施例	AC ₅₀ PDL1 二量体 Alpha 1nM	EC ₅₀ NFAT ルシフェラーゼ
209	70.478	73
210	83.051	114
211	81.193	304
212	229.64	306
213	255.38	182
214	187.53	172
215		413
216		514
217		589
218		680
219		558
220		177
221		274
222		856
223		50000
224		24920
225	422.99	145
226		775
227		615
228		844
229		1222
230		821
231		962
232	313.88	331
233		11557
234		444
235		50000
236		5030
237		50000
238		2124
239		1118
240	366.95	108
241		275
242		288
243		393

実施例	AC ₅₀ PDL1 二量体 Alpha 1nM	EC ₅₀ NFAT ルシフェラーゼ
244		390
245		3436
246		1200
247		776
248		540
249		50000
250		7492
251		25882
252		333
253		304
254		689
255		50000
256		758
257		657
258		419
259		511
260		463
261		3168
262		8621
263		36360
264		1293
265		7058
266		1381
267		8541
268		993
269		50000
270		50000
271		50000
272		37700
273		50000
274		1203
275		10367
276		2049
277		50000
278		50000

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

実施例	AC ₅₀ PDL1 二量体 Alpha 1nM	EC ₅₀ NFAT ルシフェラーゼ
279	109.03	260
280		592
281		488
282	326.84	463
283		20893
284		1462
285		9688
286		232
287		958
288		57
289	10000	70
290	25.132	311
291	27.528	46
292	230.22	615
293	125.16	73
294	547.21	714
295	67.628	279
296	108.27	844
297	187.45	266
298		21
299	161.64	326
300	222.67	3720
301	95.867	1023
302	76.204	283
303	101.04	289
304	16.481	79
305	150.01	1765
306	291.81	547
307	598.97	702
308	203.4	373
309	102.96	240
310	120.6	215
311	75.526	104
312	143.95	97
313	91.301	152

実施例	AC ₅₀ PDL1 二量体 Alpha 1nM	EC ₅₀ NFAT ルシフェラーゼ
314		188
315		1248
317	1179.2	1099
323	67.101	168
324	1023.6	894
325	633.12	2575
326	1211.6	439
327		114
328	241	146
329	289.72	466
330	209.33	1638
331	500.24	232
332	18.738	47
333	202.79	481
335	230.8	437
336	108.74	398
337		1924
338	140.24	1058
339		2216
340	27.769	217
341	38.336	284
342	118.42	447
343	81.128	158
344	55	475
345	228.95	552
346	181.34	214
347	124.8	142
348	80.408	381
349	62.843	320
350	252.44	527
351	168.24	235
352	56.314	105
353	214.6	153
354	341.99	1882
355		712

10

20

30

40

50

【表 3 - 6】

実施例	AC ₅₀ PDL1 二量体 Alpha 1nM	EC ₅₀ NFAT ルシフェラーゼ
356	237.38	733
357	10000	202
358	100.37	2090
359	540.45	216
360	223.56	520
361	137.79	314
362	108.06	221
363	170.84	168
364	98.276	353
365	174.12	408
366		2842
367	227.46	376
368	274.21	118
369	57.569	107
370	81.369	577
371	78.017	210
372	425.11	860
373	168	339
374	164.76	788
375	173.05	389
376		770
377	231.43	262
378		191
379	153.36	415
380	184.26	652
381	143.98	219
382	334.26	1232
383	157.24	467
384	153.77	154
385		84
386		868
387		362
388	10000	225
389	119.85	306
390	97.456	120

実施例	AC ₅₀ PDL1 二量体 Alpha 1nM	EC ₅₀ NFAT ルシフェラーゼ
391	242.51	305
392	232.4	351
393	84.033	118
394	130.25	435
395	89.645	151
396	37.94	105
397		709
398	728.01	1096
399	288.86	319
425	225.89	544
426	408.29	634
428	525.26	282
429	240.33	680
430	290.48	268
431	249.39	275
432	538.83	289
433	166.99	290
434	105.68	332
435	86.182	316
436	77.818	544
437	476.69	476
438	168.29	222
439	153.58	270
440	112.89	251
441	301.38	260
442	327.98	930
443	154.06	276
444	133.01	296
445	265.84	1493
446	457.95	315
448	902.63	1005
449	1493.4	2566
450	110.23	277
451	105.3	472
452	144.49	253

10

20

30

40

50

【表 3 - 7】

実施例	AC ₅₀ PDL1 二量体 Alpha 1nM	EC ₅₀ NFAT ルシフェラーゼ
453	325.73	895
454	942.69	953
455	686.13	1544
456	182.03	1230
457	49.346	1557
458	138.59	429
459	89.904	1201
460	302.01	112
461	127.63	47
463	71.305	123
464	87.623	152
465	84.765	193
466	44.128	93
467	111.22	197
468	131.28	183
469	73.532	125
470	126.83	217
471	79.996	144
472		51
473	76.813	86
474	137.4	59
475	134.26	117
476	149.11	196
477	359.77	179
478	267.83	48
479	347.71	45
480	113.77	147
481	92.888	155
482	25.491	47
483	40.947	69
484	107.98	138
485	61.295	200
486		112
487	25.228	16
488	25.557	26

実施例	AC ₅₀ PDL1 二量体 Alpha 1nM	EC ₅₀ NFAT ルシフェラーゼ
489	18.276	18
490	14.082	19
491	19.794	21
497	302.1	182
498	84.694	111
499	86.519	59
500	50.08	97
501	35.261	60
502	85.226	100
503	42.089	81
504	47.85	68
505	54.984	80
506	172.49	204
507	262.46	210
508	77.969	156
509	128.55	89
510	232.49	147
511	36.86	197
512	255.17	131
513	89.301	47
514	358.78	156
515		95
516	104.22	92
517	91.652	154
518	96.106	159
519	102.68	125
520	57.454	97
521	124.63	106
522	74.343	195
523	10000	129
524	67.668	39
525	34.846	27
526	73.609	110
527	69.901	46
528	63.33	89

10

20

30

40

50

【表 3 - 8】

実施例	AC ₅₀ PDL1 二量体 Alpha 1nM	EC ₅₀ NFAT ルシフェラーゼ
529	56.181	165
540	126.03	103
541	70.351	93
542	135.98	197
543	49.676	187
544	17.344	109
545	24.445	145
546	39.174	109
547	20.054	51
548	74.563	197
549	54.558	177
550	47.657	163
551	12.434	100
552	74.724	152
553	17.727	70
554	39.501	148
555	23.089	84
556	37.72	86
557	137.33	135
558	33.558	51
559	18.667	53
560	77.784	163
561	193.04	146
562	126.34	162
563		
564		80
565	73.433	112
566	39.38	86
567	68.718	85
568	44.311	65
569	128.37	74
570	56.457	115
571	155.58	126
572	452.86	129
573	215.25	120

実施例	AC ₅₀ PDL1 二量体 Alpha 1nM	EC ₅₀ NFAT ルシフェラーゼ
574	55.956	72
575	40.589	34
576	24.313	32
577	9.732	16
578	37.182	135
579	34.754	191
580	231.43	200
581	60.308	158
582	346.58	147
583	38.272	180
584	38.566	149
585		182
586		181
587	324.37	45
588	206.48	50
589	164.01	89
590	134.21	140
591	22.717	20
592	107.3	172
593	124.18	113
595	77.049	65
596	415.02	169
597	310.22	231
598	480.36	1836
599	7925.6	50000
600	261.4	240
601	1125.1	748
602	124.08	242
603	235.05	158
604	934.65	552
605	351.78	130
606	557.85	50000
607	296.48	1732
608	214.46	50000
609	143.28	541

10

20

30

40

50

【表 3 - 9】

実施例	AC ₅₀ PDL1 二量体 Alpha 1nM	EC ₅₀ NFAT ルシフェラーゼ
610	104.78	50000
611	408.3	223
612	728.92	50000
613	157.64	484
614	10000	50000
615	10000	50000
616	155.9	50000
617	264.72	50000
618	389.37	50000
619	118.12	187
620	10000	50000
621	10000	50000
622	10000	50000
623	10000	50000
624	20.923	50000
625	98.154	50000
626	10000	50000
627	480.39	50000
629	10000	251
630	10000	165
631	440.7	50000
632	313.61	2985
633	2841.4	2275
634	96.94	495
635	340.05	50000
636	83.554	180
637	20.779	90
638	23.809	429
639		942
640		50000
641	34.707	60
642	67.167	194
643	39.001	89
644	135.96	82
645	30.693	30

実施例	AC ₅₀ PDL1 二量体 Alpha 1nM	EC ₅₀ NFAT ルシフェラーゼ
646	73.171	145
647	211.12	234
648	60.881	57
649	38.806	29
650	8.201	39
651	29.501	41
652	140.25	59
653	105.23	93
654	10.897	27
655	25.985	28
656	37.666	24
657	156.4	197
658	78.516	51
659	22.096	51
660	15.245	107
661	125.67	159
662	14.486	83
663	6.56	118
664	10000	50000
665	16.491	150
666	22.851	418
667	17.028	1893
668	16.485	886
669	17.179	637
670	74.789	50000
671	10000	235
672	24.53	435
673	398.99	583
674	11.32	44
675		95
676		62
677	180.38	145
678	253.53	264
679	100.56	64
681		50000

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 0】

実施例	AC ₅₀ PDL1 二量体 Alpha 1nM	EC ₅₀ NFAT ルシフェラーゼ
682	193.69	243
683	115.93	98
684	41.209	36
685	1822.3	625
686	136.97	46
687	3096.1	605
688	140.78	50000
689	114.12	139
690	80.795	287
691	193.17	443
692		198
693		120
694		96
695	21.64	26
696	16.885	12
697	51.001	50
698	111.18	152
699	24.684	136
700	22.122	43
701	332.27	3053
702	332.32	1311
703	24.212	11
704	66.777	11
705	60.582	20
706	42.831	14
707	39.298	31
708	38.593	34
709	49.36	21
710	54.611	22
711	102.77	69
712	32.999	12
713	69.421	25
714	66.315	26
715	7.886	35
716	15.094	343

実施例	AC ₅₀ PDL1 二量体 Alpha 1nM	EC ₅₀ NFAT ルシフェラーゼ
717	16.161	484
718	70.434	704
719	32.67	110
720	94.892	558
721	18.996	14
722	16.05	47
723	35.134	41
724	21.158	120
725	14.262	88
726	81.94	76
727	15.841	27
728	14.976	25
729	48.994	652
730	40.706	100
731	15.975	26
732	2.694	14
733	129.31	120
734	45.993	36
735	104.09	95
736	18.388	22
737	8.231	80
738	8.059	72
739	3.815	10
740	53.577	288
741	3.104	12
742	42.007	32
743	82.234	50
744	9.532	44
745	19.203	113
746	103.63	143
747	5.356	10
748	10.056	24
749	16.809	77
750	72.114	222
751	181.6	355

10

20

30

40

50

【表 3 - 1 1】

実施例	AC ₅₀ PDL1 二量体 Alpha 1nM	EC ₅₀ NFAT ルシフェラーゼ
752	82.454	471
753		35
754		434
755	39.227	139
756		6586
757	17.559	15
758	36.654	29
759	18.894	16
760	44.242	63
761	13.202	10
762	13.558	18
763	11.335	10
764	31.93	23
765	13.146	11
766	19.366	21
767	75.724	57
768	47.439	33
769	28.129	25
770	700.16	856
771	45.017	130
772	19.477	50000
773	10000	2100
774	2726.7	463
775	68.021	84
776	10000	1443
777	45.788	179

実施例	AC ₅₀ PDL1 二量体 Alpha 1nM	EC ₅₀ NFAT ルシフェラーゼ
778	258.91	212
779	112.82	68
780	14.393	50
781	23.265	34
782	23.072	38
783	823.38	2987
784	28.933	182
785	16.139	66
786	12.246	86
787	35.352	58
788	11.785	39
789	17.884	58
790	75.688	84
791	205.9	175
792	22.685	40
793	186.83	1813
794	94.243	794
795	9.646	41
796	227.82	151
797	41.412	30
798	22.717	20
799	150.12	167
800	536.96	246
801	10000	50000
802	55.521	177
803	11.741	49

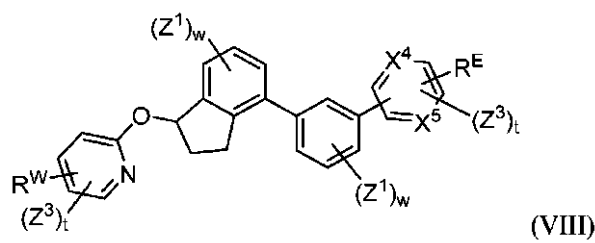
【 1 6 5 8 】

本発明の好ましい実施形態によれば、例えば、以下が提供される。

(項 1)

式 (V I I I) の化合物：

【化 7 2 8】



10

20

30

40

50

〔式中、

X^4 および X^5 の各々は、独立して、N、CHまたは CZ^3 であり；

各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルまたは $-C_{1-6}$ アルキル- C_{3-8} シクロアルキルであり；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロおよびシアノから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

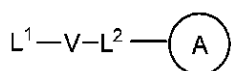
各wは、独立して、0、1または2であり；

各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；

ここで、該アルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-O-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；さらに、該ヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されてN-オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホンを形成してもよく；

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

〔化729〕



であり、式中、 L^1 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；
Vは、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-O-C_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-O-C_{1-6}$ アルキルCN、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_{3-8}

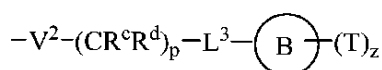
シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される 1～4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、該アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

各 t は、独立して、0、1または2であり；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-O$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^a-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $N^+R^1R^2R^3$ 、 $-S-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^a-SO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^a-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ 、 $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b(OR^a)$ または

【化730】



であり、式中、

V^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 SO_2NR^1 または NR^aSO_2 であり；

L^3 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $C(O)NR^a$ 、 $NR^aC(O)$ 、 SO_2NR^1 または NR^aSO_2 であり；

環 B は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

T は、独立して、 H 、 OR^a 、 $(CH_2)_qNR^1R^2$ 、 $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ または $(CH_2)_qC(O)R^e$ であり；

p は、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

q は、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

u は、0、1、2、3または4であり；

z は、0、1、2または3であり；

ここで、 R^E または R^W の該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、 NR^aR^b 、ハロ、シアノ、オキソ、 OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C_{1-6}$ アルキル OH 、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルからなる群より独立して選択される 1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、 V^2 、 L^3 、環 B および T のうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

各 R^1 は、独立して、 H 、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^a$ および C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル C

(O) R^a、-C(O)OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、-NR^aR^b、-OC(O)NR^aR^b、NR^aC(O)OR^b、-C₁₋₆アルキルNR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、-SO₂R^a、-C₁₋₆アルキルSO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^b、-C(O)NR^aSO₂R^b、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^aSO₂R^b、-NR^aC(O)R^bおよび-C₁₋₆アルキルNR^aC(O)R^bから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

各R²は、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、-C₂₋₆アルキル-OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^aおよび-C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、-OR^a、-CN、ハロ、C₁₋₆アルキル、-C₁₋₆アルキルOR^a、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^a、-C₁₋₆アルキルC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、-NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルNR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、-SO₂R^a、-C₁₋₆アルキルSO₂R^a、-SO₂NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^b、-C(O)NR^aSO₂R^bおよび-NR^aC(O)R^bから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換されるか；

またはR¹とR²とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₂₋₆アルキニル、-OR^a、-C(O)OR^a、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆アルキルOR^a、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^a、C₁₋₆アルキルC(O)R^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、-NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルNR^aR^b、-C(O)NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^b、-SO₂R^a、-C₁₋₆アルキルSO₂R^a、-SO₂NR^aR^bおよびC₁₋₆アルキルSO₂NR^aR^bから独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

各R³は、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₂₋₆アルケニル、-C₃₋₆シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロシクリル、-C₂₋₆アルキル-OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^aまたは-C₂₋₆アルケニルC(O)OR^aであり；

各R^aは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択され；

各R^bは、独立して、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₆アルキルアリール、-C₁₋₆アルキルヘテロアリールおよび-C₁₋₆アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

またはR^aとR^bとが合わさって、C、N、OまたはSである3~8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、該環は、-OR^f、-CN、ハロ、-C₁₋₆アルキルOR^f、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₆ハロアルキル、-C₃₋₈シクロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^f、-C₁₋₆アルキルC(O)R^f、-C(O)OR^f、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^f、-NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルNR^fR^g、-C(O)NR^fR^g、-C₁₋₆アルキルC(O)NR

10

20

30

40

50

R^g 、 $-\text{SO}_2\text{R}^f$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル SO_2R^f 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{SO}_2\text{R}^g$ および $-\text{NR}^f\text{C}(\text{O})\text{R}^g$ から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

各 R^c は、独立して、H、OH、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^d は、独立して、H、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

10

各 R^e は、独立して、H、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{O}-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{O}-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、 $-\text{O}-$ アリール、 $-\text{O}-$ ヘテロアリール、 $-\text{O}-$ ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^f\text{R}^g$ 、 $-\text{NH}\text{SO}_2\text{R}^f$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{SO}_2\text{NR}^f\text{R}^g$ から選択され；

各 R^f は、独立して、H、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

20

各 R^g は、独立して、H、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択される]

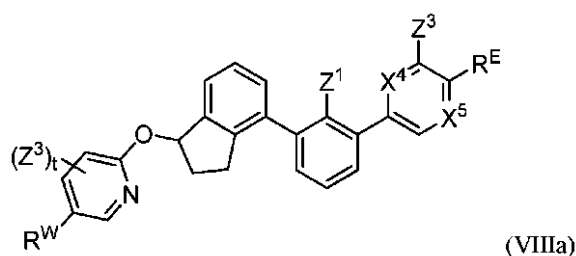
またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物もしくは互変異性体。

(項2)

前記化合物が、式(VIIIa)の化合物：

30

【化731】



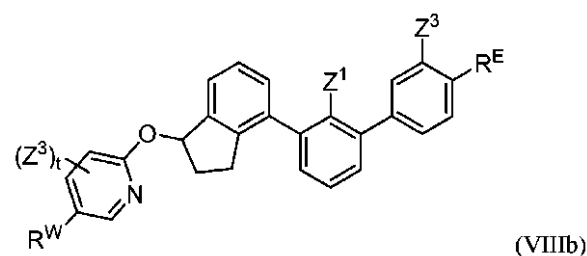
によって表される、上記項1に記載の化合物。

40

(項3)

前記化合物が、式(VIIIb)の化合物：

【化732】



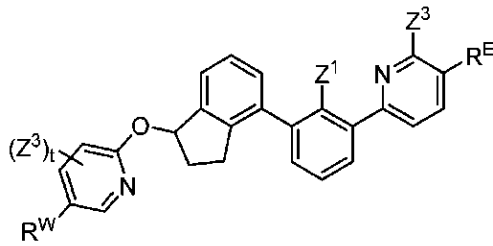
50

によって表される、上記項 1 に記載の化合物。

(項 4)

前記化合物が、式 (VIIIc) の化合物：

【化 7 3 3】



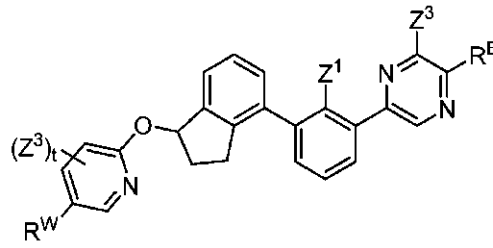
10

によって表される、上記項 1 に記載の化合物。

(項 5)

前記化合物が、式 (VIIId) の化合物：

【化 7 3 4】



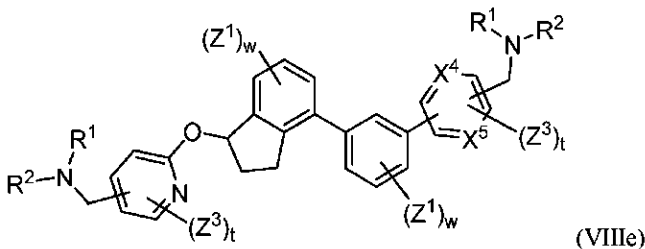
20

によって表される、上記項 1 に記載の化合物。

(項 6)

前記化合物が、式 (VIIIe) の化合物：

【化 7 3 5】



30

[式中、

X^4 および X^5 の各々は、独立して、N、CH または CZ^3 であり；

各 Z^1 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-CN$ または $-C_{1-6}$ アルキルであり；

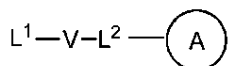
各 w は、独立して、0、1 または 2 であり；

各 Z^3 は、独立して、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)NR^1R^2$ 、 $-OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-O-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N であり；
ここで、該アルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-O-C_{1-6}$ シアノアル

40

50

R^Nは、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキルNR¹R²、 $-O-C_{1-6}$ アルキルNR¹R²、 $-C_{1-6}$ アルキルOC₁₋₆アルキルNR¹R²、 $-NR^a-C_{1-6}$ アルキルNR¹R²、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O)NR¹R²、 $-O-C_{1-6}$ アルキルC(O)NR¹R²、 $-O-C_{1-6}$ アルキルC(O)OR¹、 $-S-C_{1-6}$ アルキルNR¹R²、 $-C_{1-6}$ アルキルOR^aまたは
【化736】



ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテ
ロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル
 OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル
、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル C
 $(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-$
 $OC(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)OR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C$
 $(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$
アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C$
 $(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aC($

O) R^b および $-C_{1-6}$ アルキル $NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される 1~4 つの基で必要に応じて置換され；

各 R^2 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ および $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ および $-NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される 1~4 つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される 1、2 または 3 つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ から独立して選択される 1~3 つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

各 R^3 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ または $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ であり；

各 R^a は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

各 R^b は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

または R^a と R^b とが合わさって、C、N、O または S である 3~8 個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、該環は、 $-OR^f$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^f 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^f$ 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^f$ 、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f 、 $-SO_2NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ 、 $-C(O)NR^fSO_2R^g$ および $-NR^fC(O)R^g$ から独立して選択される 1~4 つの基で必要に応じて置換され；

各 R^c は、独立して、H、OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、

10

20

30

40

50

－C₁－6アルキルアリール、－C₁－6アルキルヘテロアリールおよび－C₁－6アルキルヘテロシクリルから選択され；

各R^dは、独立して、H、－C₁－6アルキル、－C₃－8シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－C₁－3アルキルC₃－8シクロアルキル、－C₁－6アルキルアリール、－C₁－6アルキルヘテロアリールおよび－C₁－6アルキルヘテロシクリルから選択され；

各R^fは、独立して、H、－C₁－6アルキル、－C₃－8シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－C₁－3アルキルC₃－8シクロアルキル、－C₁－6アルキルアリール、－C₁－6アルキルヘテロアリールおよび－C₁－6アルキルヘテロシクリルから選択され；

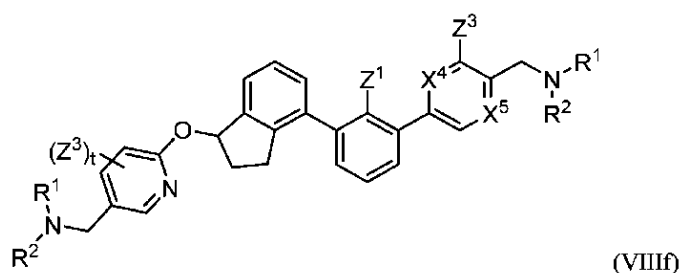
各R^gは、独立して、H、－C₁－6アルキル、－C₃－8シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、－C₁－3アルキルC₃－8シクロアルキル、－C₁－6アルキルアリール、－C₁－6アルキルヘテロアリールおよび－C₁－6アルキルヘテロシクリルから選択される]

によって表される、上記項1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物、溶媒和物もしくは互変異性体。

(項7)

前記化合物が、式(VIII f)の化合物：

【化737】

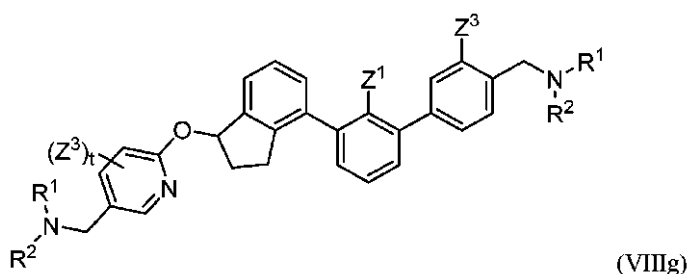


によって表される、上記項6に記載の化合物。

(項8)

前記化合物が、式(VIII g)の化合物：

【化738】



によって表される、上記項1に記載の化合物。

(項9)

前記化合物が、式(VIII h)の化合物：

10

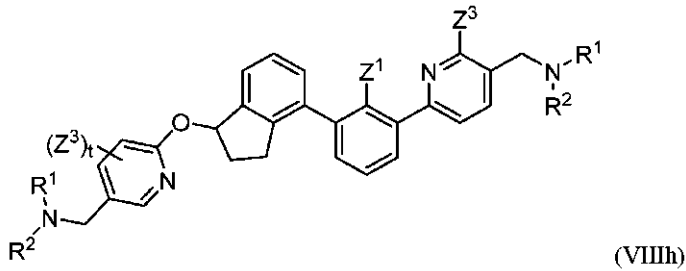
20

30

40

50

【化 7 3 9】



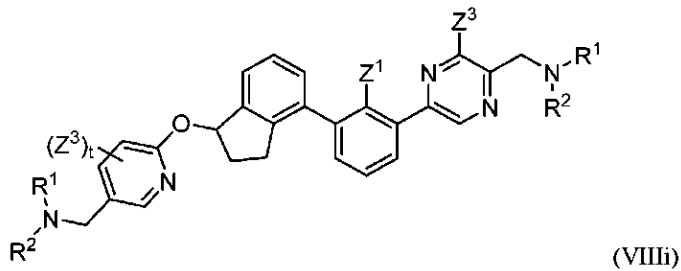
によって表される、上記項 1 に記載の化合物。

10

(項 1 0)

前記化合物が、式 (V I I I i) の化合物：

【化 7 4 0】



20

によって表される、上記項 1 に記載の化合物。

(項 1 1)

各 Z^1 が、独立して、ハロである、前述のいずれかの上記項に記載の化合物。

(項 1 2)

各 Z^3 が、独立して、ハロまたは C_{1-6} アルコキシである、前述のいずれかの上記項に記載の化合物。

(項 1 3)

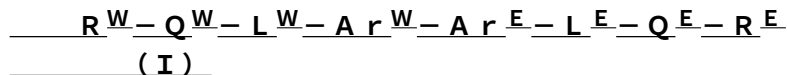
各 Z^1 が、独立して、クロロである、前述のいずれかの上記項に記載の化合物。

(項 1 4)

各 Z^3 が、独立して、クロロまたはメトキシである、前述のいずれかの上記項に記載の化合物。

(項 1 5)

式 (I) の化合物



[式中、

Ar^E および Ar^W は、各々独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される 1~4 つの基で必要に応じて置換され；

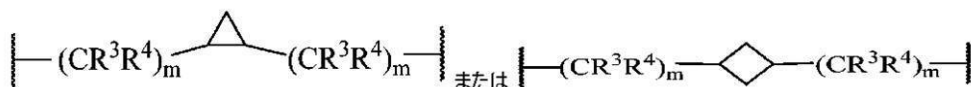
40

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニルおよびシクロアルキル基の各々は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロおよびシアノから独立して選択される 1~4 つの基で必要に応じて置換され；

L^E および L^W は、各々独立して、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mS-$

50

$\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{NR}^3(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 $-\text{C}(\text{O})-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{C}(\text{O})(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{C}(\text{O})\text{NR}^3(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 $-(\text{CR}^3\text{R}^4)_m\text{NR}^3\text{C}(\text{O})(\text{CR}^3\text{R}^4)_m-$ 、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、
【化741】



であり、式中、

各 m は、独立して、0、1、2、3または4であり；

Q^{E} および Q^{W} は、各々独立して、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、

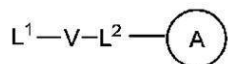
ここで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、オキソ、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^{N} から独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^a$ 、ハロ、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル CN 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ および $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1~4つの基で必要に応じて置換され；ここで、該ヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されて N -オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホン形成してもよく；

ここで、

R^{N} は、独立して、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{SC}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化742】



であり、式中、

L^1 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ または $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

L^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

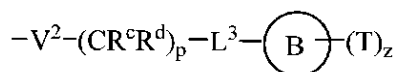
環 A は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、オキソ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^a$ 、ハロ、シアノ、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{OC}_{1-6}$ ハロアルキル、 NR^aR^b 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキルCN、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{OR}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニルの各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ および $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

R^E および R^W は、各々独立して、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{N}^+\text{R}^1\text{R}^2\text{R}^3$ 、 $-\text{SC}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{N}^+\text{R}^1\text{R}^2\text{O}^-$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{P}^+\text{R}^b\text{R}^c\text{R}^d$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{P}^+\text{R}^c\text{R}^d\text{O}^-$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{P}^+\text{O}[\text{NR}^a\text{R}^b][\text{NR}^c\text{R}^d]$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{NR}^c\text{P}(\text{O})(\text{OR}^c)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{NR}^c(\text{CH}_2)_u\text{P}(\text{O})(\text{OR}^c)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$ ； $-(\text{CH}_2)_u\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{OP}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b)(\text{OR}^a)$ または

【化743】



であり、式中、

V^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ または NR^aSO_2 であり；

L^3 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO 、 SO_2 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})$ 、 $\text{SO}_2\text{NR}^1\text{R}^2$ または NR^aSO_2 であり；

環Bは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

Tは、独立して、 H 、 OR^a 、 $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{OR}^a$ または $(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ であり；

pは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

qは、独立して、0、1、2、3、4または5であり；

uは、0、1、2、3または4であり；

zは、0、1、2または3であり；

ここで、 R^E または R^W のシクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 NR^aR^b 、ハロ、シアノ、オキソ、 OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ シアノアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OH 、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、 V^2 、 L^3 、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R^1 は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1-8}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、

$-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$ および C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CN}$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ シアノアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{OC}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ および $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ から独立して選択される 1～4 つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキル $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ および $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ から選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CN}$ 、ハロ、 C_{1-6} アルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ シアノアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ および $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^b$ から独立して選択される 1～4 つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄および窒素から独立して選択される 1、2 または 3 つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキニル、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ シアノアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ ハロアルキル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 C_{1-6} アルキル $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ および C_{1-6} アルキル $\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ から独立して選択される 1～3 つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R^3 は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキル $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ または $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ であり；

R^4 は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキル $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ または $-\text{C}_{2-6}$ アルケニル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ であり；

R^a は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルアリール、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-\text{C}_{1-6}$ アルキルヘテ

10

20

30

40

50

ロシクリルから選択され；

R^b は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択されるか；

または R^a と R^b とが合わさって、C、N、OまたはSである3～8個の環原子からなる環を形成してもよく；ここで、該環は、 $-OR^f$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキルO R^f 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O) R^f 、 $-C(O)OR^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O) OR^f 、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O) NR^fR^g 、 $-SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f 、 $-SO_2NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ 、 $-C(O)NR^fSO_2R^g$ および $-NR^fC(O)R^g$ から独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

R^c は、独立して、H、OH、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^d は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^e は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OC_{3-8}$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキルC(O) NR^fR^g 、 $-NH SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ から選択され；

R^f は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

R^g は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択される；

またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体。

(項16)

Ar^E および Ar^W が、各々独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-N_3$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 OC_{1-6} アルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキルおよび $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換され；

ここで、アルキルおよびシクロアルキル基の各々は、 NO_2 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロおよびシアノから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換される、

上記項1に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項 17)

Ar^E および Ar^W が、各々独立して、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルおよび $-OC_{1-6}$ アルキルから独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換され；

ここで、各アルキル基は、 $-OR^a$ 、ハロまたはシアノから独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換される、

上記項15に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項 18)

Ar^W が、 Ar^E と同じであり、かつフェニル、ピリジニル、インダニルおよびインドリニルから選択され、

ここで、フェニル、ピリジニル、インダニルおよびインドリニルの各々は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルおよび $-C_{1-6}$ シアノアルキルから独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換される、

上記項15に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項 19)

Ar^E および Ar^W が、各々メチル基で置換されたフェニルである、上記項15～17のいずれか1項に記載の化合物。

(項 20)

Ar^W が、フェニルであり、 Ar^E が、フェニルであり、ここで、その各々は、必要に応じてハロで置換される、上記項15～18のいずれか1項に記載の化合物。

(項 21)

Ar^E および Ar^W が各々インダニルである、上記項1に記載の化合物。

(項 22)

Ar^W が、インドリニルであり、 Ar^E が、インドリニルであり、その各々は、メチル、エチル、メトキシ、クロロおよび CF_3 から独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換される、上記項15～18のいずれか1項に記載の化合物。

(項 23)

Ar^E が、フェニルであり、 Ar^W が、フェニルであり、その各々は、メチル、エチル、メトキシ、クロロおよび CF_3 から独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換される、上記項15～18のいずれか1項に記載の化合物。

(項 24)

Ar^E が、 Ar^W と同じであり、その各々は、メチル、クロロ、ブロモ、 CN 、 OCF_3 、 CF_3 、 CH_2CF_3 およびエチルから独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換される、上記項15～18に記載の化合物。

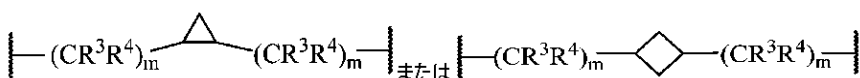
(項 25)

Ar^E が、 Ar^W と異なり、その各々は、メチル、クロロ、ブロモ、 CN 、 OCF_3 、 CF_3 、 CH_2CF_3 およびエチルから独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換される、上記項15～18に記載の化合物。

(項 26)

L^E および L^W が、各々独立して、結合、 $-O-$ 、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mO(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3(CR^3R^4)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 C_{2-6} アルケニレン、 C_{2-6} アルキニレン、

【化 7 4 4】



であり；各mは、独立して、0、1、2、3または4である、

10

20

30

40

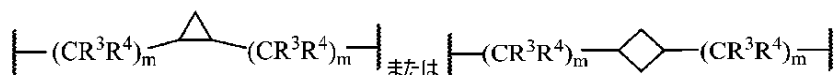
50

上記項 15～18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項 27)

L^E および L^W が、各々独立して、結合、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mO$
 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、

【化 745】



であり、式中、

各 m は、独立して、0、1、2 または 3 であり；

R^3 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $-OCH_2CH_3$ であり；

R^4 は、独立して、H、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $-OCH_2CH_3$ である、

上記項 15～18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項 28)

L^E および L^W が、各々独立して、 $O-$ 、 $-S-$ 、 $-SO-$ 、 $-SO_2-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3$
 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-(CR^3R^4)_mC(O)NR^3$
 $-(CR^3R^4)_m-$ または $-(CR^3R^4)_mNR^3C(O)(CR^3R^4)_m-$ であり、
 ここで、

各 m は、独立して、0、1 または 2 であり；

R^3 および R^4 は、各々独立して、H または $-C_{1-6}$ アルキルである、

上記項 15～18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項 29)

L^E および L^W が、各々独立して、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-O(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mO-$ または $-C(O)-$ であり；

ここで、

各 m は、独立して、0、1、2 または 3 であり；

R^3 および R^4 は、各々独立して、H または $-C_{1-6}$ アルキルである、

上記項 15～18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項 30)

L^E および L^W が、各々独立して、 $-CH_2-$ 、 $-OCH_2-$ 、 $-CH_2O-$ または $-C(O)-$ である、

上記項 15～18 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項 31)

Q^E および Q^W が、各々独立して、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、オキソ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび R^N から独立して選択される 1～2 つの基で必要に応じて置換され；

ここで、該アルキル、アルケニル、アルキニル、 C_{3-8} シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される 1～2 つの基で必要に応じて置換され

10

20

30

40

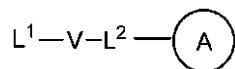
50

;

該ヘテロアリールまたは複素環式基は、窒素原子上で酸化されてN-オキシドを形成してもよいし、硫黄原子上で酸化されてスルホキシドまたはスルホンも形成してもよく；

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化746】



10

であり、式中、

L^1 は、独立して、結合、O、 NR^a またはSであり；

L^2 は、独立して、結合、O、 NR^a またはSであり；

Vは、独立して、結合、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルから選択され；

環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、該シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、必要に応じて独立して、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキルCN、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および C_{3-8} シクロアルキル；ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキルおよび $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1または2つの基で置換される、

20

上記項15～30のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

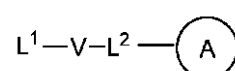
(項32)

Q^E および Q^W が、各々独立して、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり、ここで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、必要に応じて R^N で置換され；

30

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化747】



40

であり、式中、

L^1 は、独立して、結合、O、 NR^a またはSであり；

L^2 は、独立して、結合、O、 NR^a またはSであり；

Vは、独立して、結合、 C_{1-6} アルキルおよび C_{2-6} アルケニルから選択され；

環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、該シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、必要に応じて独立して、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキルCN、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および C_{3-8} シクロアルキル；ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキルおよび $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1または2つの基で置換される、

50

$\text{O}) \text{N}(\text{R}^a)\text{OR}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ および C_3-8 シクロアルキルから独立して選択される1～2つの基で置換される、

上記項15～30のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
(項33)

Q^E および Q^W が、各々独立して、フェニル、ピリジン、インダニル、ナフチル、インドリル、インドリニル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル、イミダゾリルまたはチエニルであり；

ここで、フェニル、ピリジン、インダニル、ナフチル、インドリル、インドリニル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル、イミダゾリルまたはチエニルの各々は、ハ口、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_1-6$ アルキル、 $-\text{OC}_1-6$ アルキル、 C_3-8 シクロアルキルおよび $-\text{C}_1-6$ アルキル C_3-8 シクロアルキルから独立して選択される1～3つの基で必要に応じて置換される、

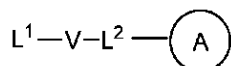
上記項15～30のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
(項34)

Q^E および Q^W が、各々独立して、フェニル、ピリジン、インダニル、ナフチル、インドリル、インドリニル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル、イミダゾリルまたはチエニルであり；

ここで、フェニル、ピリジン、インダニル、ナフチル、インドリル、インドリニル、ベンゾチアゾリル、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル、チアゾリル、イミダゾリルまたはチエニルの各々は、ハ口、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_1-6$ アルキル、 $-\text{OC}_1-6$ アルキル、 C_3-8 シクロアルキル、 $-\text{C}_1-6$ アルキル C_3-8 シクロアルキルおよび R^N から独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換され；

R^N は、独立して、 $-\text{C}_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{OC}_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_1-6$ アルキル OC_1-6 アルキル NR^1R^2 、 $-\text{NR}^a\text{C}_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_1-6$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}_1-6$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{OC}_1-6$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^1$ 、 $-\text{SC}_1-6$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_1-6$ アルキル OR^a または

【化748】



であり、式中、

L^1 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

L^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

V は、独立して、結合、 C_1-6 アルキル、 C_2-6 アルケニル、 C_2-6 アルキニルから選択され；

ここで、該アルキル、アルケニルまたはアルキニル基は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハ口、シアノ、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ または $-\text{C}_3-8$ シクロアルキルで置換され；

環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基の各々は、必要に応じて独立して、オキソ、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{N}_3$ 、 $-\text{OR}^a$ 、ハ口、 CN 、 NR^aR^b 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{OC}_1-6$ アルキル CN 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{N}(\text{R}^a)\text{OR}^b$ 、 $-\text{SO}_2\text{R}^a$ 、 $-\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{R}^b$ 、 $-\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{SO}_2\text{NR}^a\text{R}^b$ および C_3-8 シクロアルキ

ルから独立して選択される 1～2 つの基で置換される、

上記項 15～30 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

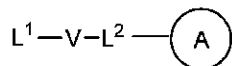
(項 35)

Q^E および Q^W が、各々独立して、フェニル、ピリジン、インダゾリル、チアゾリルまたはインドリニルであり；

ここで、フェニル、ピリジン、インダゾリル、チアゾリルまたはインドリニルの各々は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび R^N から独立して選択される 1～3 つの基で必要に応じて置換され；

R^N は、独立して、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^1R^2$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^1$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a または

【化 749】



であり、式中、

L^1 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

L^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

V は、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルまたは C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニル基の各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

環 A は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、該シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、必要に応じて独立して、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、 CN 、 NR^aR^b 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキル CN 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ および C_{3-8} シクロアルキルから選択される 1～2 つの基で置換される、

上記項 15～30 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項 36)

Q^E および Q^W が、各々独立して、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 OH 、ハロ、 CN 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ ハロアルキル、 $-SO_2C_{1-6}$ アルキル、

10

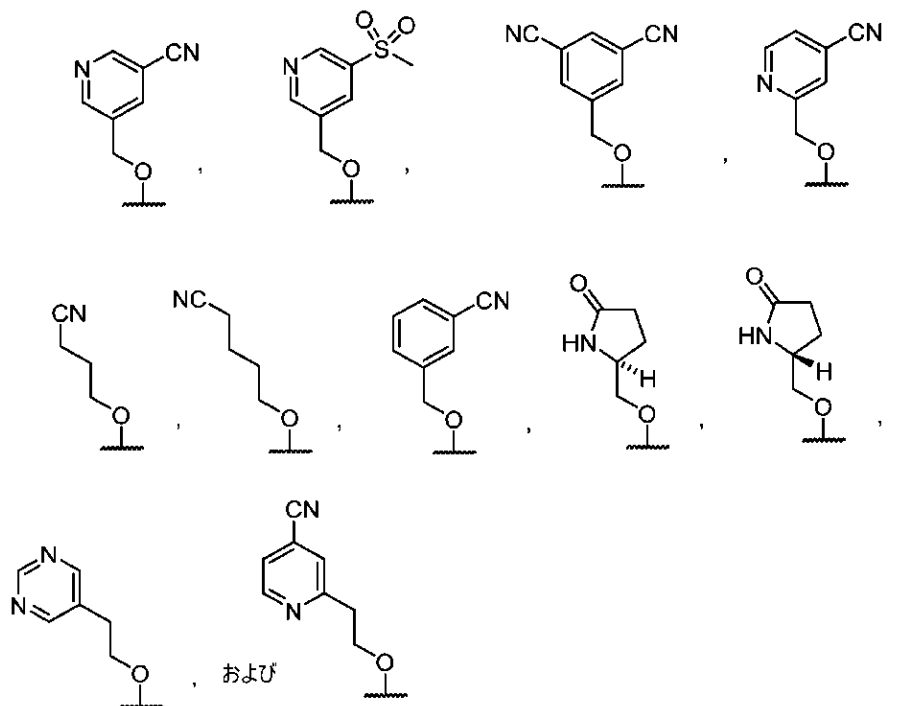
20

30

40

50

【化 7 5 0】



10

20

から独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換される、
 上記項15～30のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
 (項37)

R^E および R^W が、独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル $N^+R^1R^2R^3$ 、 $-SC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b][NR^cR^d]$ 、 $-(CH_2)_uNR^cP(O)(OR^c)_2$ 、 $-(CH_2)_uCH_2OP(O)(OR^c)(OR^d)$ 、 $-(CH_2)_uOP(O)(OR^c)(OR^d)$ および $-(CH_2)_uOP(O)NR^aR^b$ (OR^a)から選択され；

30

R^1 は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ または $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換され；

40

R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換されるか；

50

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄または窒素から選択されるさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリルであって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b および $-C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される 1～3 つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^3 は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリールであり；

R^a は、独立して、H または $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^b は、独立して、H または $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^c は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

R^d は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

u は、0、1、2 または 3 である、

上記項 1～36 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
(項 38)

R^E および R^W が、独立して、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uNR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 および $-(CH_2)_uC(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ から選択され；

R^1 は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される 1～2 つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および C_{1-6} アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される 1～2 つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄または窒素から選択されるさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリルであって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b および $-C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される 1～3 つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^a は、独立して、H または $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^b は、独立して、H または $-C_{1-6}$ アルキルであり；

u は、0、1、2 または 3 である、

上記項 1～36 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
(項 39)

R^E および R^W が、独立して、 $-(CH_2)_uN^+R^1R^2O^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^bR^cR^d$ 、 $-(CH_2)_uP^+R^cR^dO^-$ 、 $-(CH_2)_uP^+O[NR^aR^b]$ [

10

20

30

40

50

$\text{NR}^c\text{R}^d]$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{NR}^c\text{P}(\text{O})(\text{OR}^c)_2$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{CH}_2\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$ 、 $-(\text{CH}_2)_u\text{OP}(\text{O})(\text{OR}^c)(\text{OR}^d)$ および $-(\text{CH}_2)_u\text{OP}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b)(\text{OR}^a)$ から選択され；

R^1 は、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキル $-\text{OR}^a$ または $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CN}$ 、ハロ、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ シアノアルキル、 $-\text{C}_{1-3}$ ハロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ および $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ から独立して選択される 1～2 つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-\text{C}_{2-6}$ アルキル $-\text{OR}^a$ および $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-\text{C}_{1-6}$ シアノアルキル、 $-\text{C}_{1-3}$ ハロアルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキル、 $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ および C_{1-6} アルキル $\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ から独立して選択される 1～2 つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄または窒素から選択されるさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリルであって、オキソ、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 C_{1-6} アルキル $\text{C}(\text{O})\text{R}^a$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル $\text{C}(\text{O})\text{OR}^a$ 、 $-\text{NR}^a\text{R}^b$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^aR^b および $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^a\text{R}^b$ から独立して選択される 1～3 つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^a は、独立して、 H または $-\text{C}_{1-6}$ アルキルであり；

R^b は、独立して、 H または $-\text{C}_{1-6}$ アルキルであり；

R^c は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

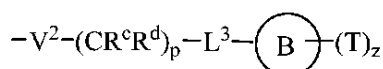
R^d は、独立して、 H 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル、 $-\text{C}_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-\text{C}_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

u は、0、1、2 または 3 である、

上記項 1～36 のいずれか 1 項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。
(項 40)

R^E および R^W が、各々独立して、 $-\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{OC}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-\text{C}_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-\text{NR}^a\text{C}_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 または

【化 751】



であり、式中、

V^2 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

L^3 は、独立して、結合、 O 、 NR^a 、 S 、 SO または SO_2 であり；

環 B は、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

T は、独立して、 H 、 OR^a 、 $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^1\text{R}^2$ 、 $(\text{CH}_2)_q\text{NR}^a\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ または $(\text{CH}_2)_q\text{C}(\text{O})\text{R}^e$ であり；

p は、独立して、0、1、2 または 3 であり；

q は、独立して、0、1、2 または 3 であり；

z は、0、1、2 または 3 であり；

ここで、 R^E または R^W の該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、 NR^aR^b 、ハロ、シアノ、 OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C_{1-6}$ アルキルOH、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルからなる群より独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、 V^2 、 L^3 、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R^1 は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル OR^a または $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル OR^a および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換されるか、

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄または窒素から選択されるさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b および $-C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1～3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R^a は、独立して、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^b は、独立して、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^c は、独立して、H、OH、 $-C_{1-6}$ アルキルおよび $-C_{3-8}$ シクロアルキルから選択され；

R^d は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキルおよび $-C_{3-8}$ シクロアルキルから選択され；

R^e は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OC_{3-8}$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-NH_2SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ から選択され；

R^f は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキルおよび $-C_{3-8}$ シクロアルキルから選択され；

R^g は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキルおよび $-C_{3-8}$ シクロアルキルから選択される、

上記項1～36のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項41)

R^E および R^W が各々、

10

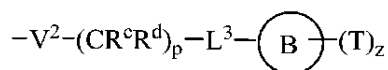
20

30

40

50

【化 7 5 2】



であり、式中、

V^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

R^c は、独立して、H、OH、 $-C_{1-6}$ アルキルおよび $-C_{3-8}$ シクロアルキルから選択され；

R^d は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキルおよび $-C_{3-8}$ シクロアルキルから選択され；

L^3 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

環Bは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

Tは、独立して、H、 OR^a 、 $(CH_2)_qNR^1R^2$ 、 $(CH_2)_qNR^aC(O)R^e$ または $(CH_2)_qC(O)R^e$ であり；

R^e は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OC_{3-8}$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 $-C(O)NR^fR^g$ 、 C_{1-6} アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-NH SO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ から選択され；

R^f は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキルおよび $-C_{3-8}$ シクロアルキルから選択され；

R^g は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキルおよび $-C_{3-8}$ シクロアルキルから選択され；

pは、独立して、0、1、2または3であり；

qは、独立して、0、1、2または3であり；

zは、0、1、2または3であり；

ここで、 R^E または R^W の該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルは、 NR^aR^b 、ハロ、シアノ、 OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C_{1-6}$ アルキルOH、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル $-C_{3-8}$ シクロアルキルからなる群より独立して選択される1～3つの置換基で必要に応じて置換されるが；

但し、 V^2 、 L^3 、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含む、上記項1～36のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項 4 2)

R^E および R^W が、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 または $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 であり；

R^1 は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ または $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C$

10

20

30

40

50

3-8シクロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^a、
-C₁₋₆アルキルC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^a、
-C(O)NR^aR^bおよびC₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^bから独立して選択
される1~2つの基で必要に応じて置換されるか、

またはR¹とR²とが合わさって、酸素、硫黄または窒素から選択されるさらなるヘテロ
原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、-C₁₋₆アルキル、-O
R^a、-C(O)OR^a、-C(O)R^a、C₁₋₆アルキルC(O)R^a、-C₁₋₆
アルキルC(O)OR^a、-NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルNR^aR^bおよび-C(O)
NR^aR^bから独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシク
リル基を形成し；

R^aは、独立して、Hまたは-C₁₋₆アルキルであり；

R^bは、独立して、Hまたは-C₁₋₆アルキルである、

上記項1~36のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項43)

R^EおよびR^Wが各々、-C₁₋₆アルキルOC₁₋₆アルキルNR¹R²であり；

R¹は、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクリル、-C₂₋₆
アルキル-OR^aおよび-C₁₋₆アルキルC(O)OR^aから選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、-OR^a、-CN、
ハロ、-C₁₋₆アルキルOR^a、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₃ハロアルキル
、-C(O)R^a、-C₁₋₆アルキルC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C₁₋₆アル
キルC(O)OR^a、-C(O)NR^aR^bおよび-C₁₋₆アルキルC(O)NR^a
R^bから独立して選択される1~2つの基で必要に応じて置換され；

R²は、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクリル、-C₂₋₆
アルキル-OR^aおよび-C₁₋₆アルキルC(O)OR^aから選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、-OR^a、-CN、
-C₁₋₆アルキルOR^a、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₃ハロアルキル、-C₃₋₈
シクロアルキル、-C₁₋₃アルキルC₃₋₈シクロアルキル、-C(O)R^a、
-C₁₋₆アルキルC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C₁₋₆アルキルC(O)OR^a
、-C(O)NR^aR^bおよびC₁₋₆アルキルC(O)NR^aR^bから独立して選択
される1~2つの基で必要に応じて置換されるか；または

R¹とR²とが合わさって、酸素、硫黄または窒素から選択されるさらなるヘテロ原子を
必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、-C₁₋₆アルキル、-OR^a、
-C(O)OR^a、-C(O)R^a、C₁₋₆アルキルC(O)R^a、-C₁₋₆アルキ
ルC(O)OR^a、-NR^aR^b、-C₁₋₆アルキルNR^aR^bおよび-C(O)NR^a
R^bから独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基
を形成し；

R^aは、独立して、Hまたは-C₁₋₆アルキルであり；

R^bは、独立して、Hまたは-C₁₋₆アルキルである、

上記項1~36のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項44)

R^EおよびR^Wが各々、-OC₁₋₆アルキルNR¹R²であり；

R¹は、H、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクリル、-C₂₋₆
アルキル-OR^aおよび-C₁₋₆アルキルC(O)OR^aから選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、-OR^a、-CN、
ハロ、-C₁₋₆アルキルOR^a、-C₁₋₆シアノアルキル、-C₁₋₃ハロアルキル
、-C(O)R^a、-C₁₋₆アルキルC(O)R^a、-C(O)OR^a、-C₁₋₆アル
キルC(O)OR^a、-C(O)NR^aR^bおよび-C₁₋₆アルキルC(O)NR^a
R^bから独立して選択される1~2つの基で必要に応じて置換され；

R²は、-C₁₋₆アルキル、-C₃₋₆シクロアルキル、ヘテロシクリル、-C₂₋₆
アルキル-OR^aおよび-C₁₋₆アルキルC(O)OR^aから選択され；

10

20

30

40

50

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄または窒素から選択されるさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリルであって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b および $-C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1～3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^a は、独立して、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^b は、独立して、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキルである、

上記項1～36のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項45)

R^E および R^W が各々、 $-NR^1R^2$ であり；

R^1 は、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-3}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1～2つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄または窒素から選択されるさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリル基であって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b および $-C(O)NR^aR^b$ から独立して選択される1～3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリル基を形成し；

R^a は、独立して、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキルであり；

R^b は、独立して、Hまたは $-C_{1-6}$ アルキルである、

上記項1～36のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項46)

前記 R^E および R^W 基が各々、独立して、

10

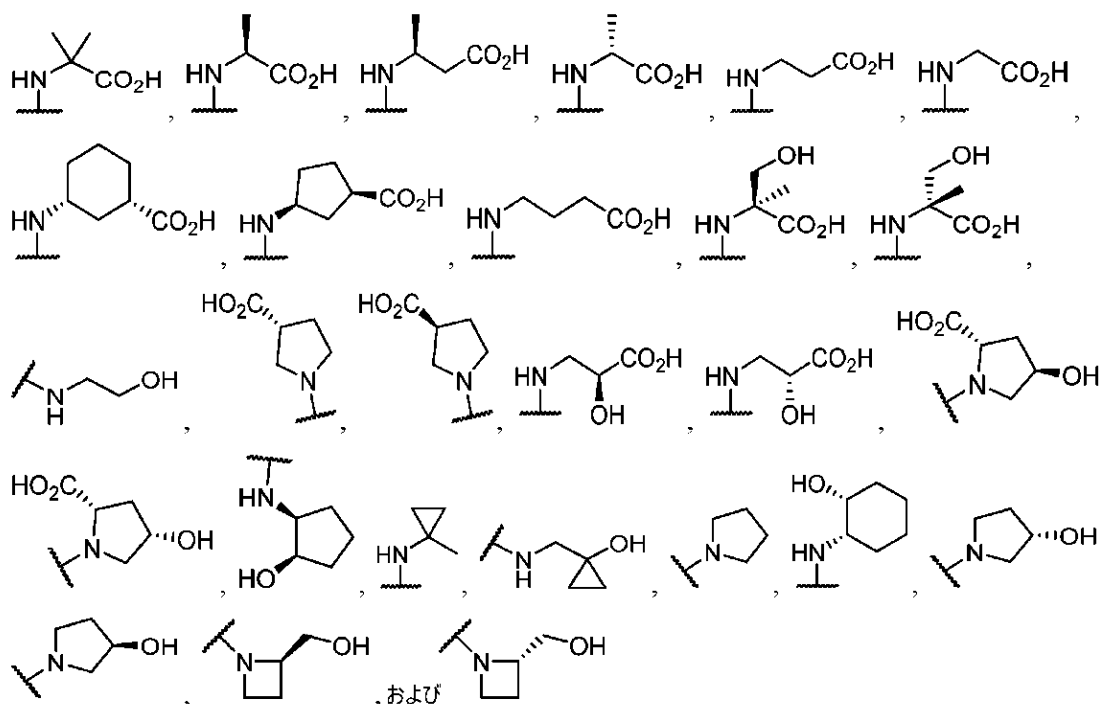
20

30

40

50

【化 7 5 3】

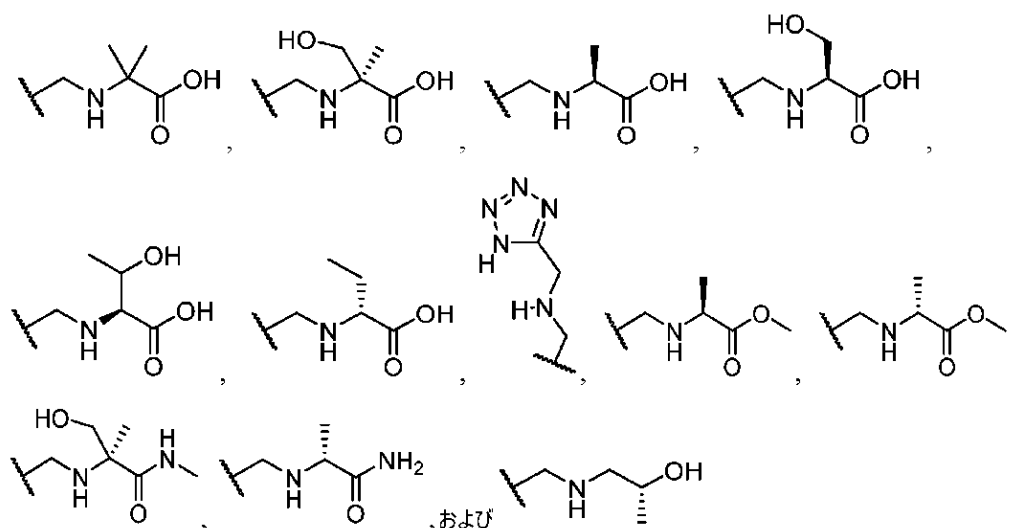


である、上記項 1 ～ 3 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 4 7)

R^E および R^W が、各々独立して、

【化 7 5 4】



から選択される、上記項 1～36 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項 4 8)

Ar^EおよびAr^Wが、各々独立して、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキルおよび $-C_{3-8}$ シクロアルキルから独立して選択される1~2つの基で必要に応じて置換され；

L^E および L^W が、各々独立して、結合、 $-O-$ 、 $-(CR^3R^4)_m-$ 、 $-O(CR^3R^4)_m-$ 、 $-(CR^3R^4)_mO-$ 、 $-(CR^3R^4)_mNR^3-$ 、 $-NR^3(CR^3R^4)_m-$ または $-C(O)-$ であり；

m は、独立して、0、1、2、3または4であり；

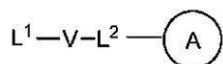
Q^E および Q^W が、各々独立して、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、ハロ、 $-OR^a$ 、 $-N_3$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^a$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび R^N から独立して選択される1～4つの基で必要に応じて置換され；

ここで、

R^N は、

【化755】



であり；

L^1 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

Vは、独立して、結合、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニルおよび C_{2-6} アルキニルから選択され；

ここで、アルキル、アルケニルまたはアルキニル基の各々は、必要に応じて独立して、 OR^a 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ または $-C_{3-8}$ シクロアルキルで置換され；

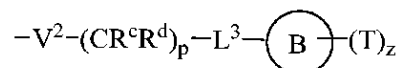
L^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

環Aは、独立して、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

ここで、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、必要に応じて独立して、オキソ、 $-NO_2$ 、 $-N_3$ 、 $-OR^a$ 、ハロ、シアノ、 $-NR^aR^b$ 、 $-C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-OC_{1-6}$ アルキルCN、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-NR^aC(O)R^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-NR^aC(O)OR^a$ 、 $-C(O)N(R^a)OR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2NR^aR^b$ 、 C_{3-8} シクロアルキルおよび C_{1-6} アルキル C_{3-8} シクロアルキルから独立して選択される1～2つの基で置換され；

R^E および R^W が、各々独立して、 $-NR^1R^2$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-OC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C_{1-6}$ アルキル OC_{1-6} アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-C(O)NR^1R^2$ 、 $-(CH_2)_uSO_2NR^1R^2$ 、 $-SO_2NR^aC_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 、 $-NR^aSO_2C_{1-6}$ アルキル NR^1R^2 または

【化756】



であり、式中、

V^2 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり、

L^3 は、独立して、結合、O、 NR^a 、S、SOまたは SO_2 であり；

環Bは、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルであり；

Tは、 $(CH_2)_qNR^1R^2$ または $(CH_2)_qC(O)R^e$ であり；

pは、0、1、2または3であり；

qは、0、1、2または3であり；

zは、0、1、2または3であり；

ここで、該アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリル基は、 NR^aR^b 、ハロ、シアノ、オキソ、 OR^a 、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ ハ

10

20

30

40

50

ロアルキル、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C_{1-6}$ アルキルOH、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルからなる群より独立して選択される1~3つの置換基で必要に応じて置換されるが；但し、 V^2 、 L^3 、環BおよびTのうちの少なくとも1つは、窒素原子を含み；

R^1 は、H、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ および $-C_{1-6}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

ここで、アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、オキソ、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aSO_2R^b$ 、 $-NR^aC(O)R^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される1~2つの基で必要に応じて置換され；

R^2 は、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{3-6}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリル、 $-C_{2-6}$ アルキル $-OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ および $-C_{2-6}$ アルケニル $C(O)OR^a$ から選択され；

ここで、アルキル、アルケニル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたはヘテロシクリルの各々は、 $-OR^a$ 、 $-CN$ 、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ 、 $-C(O)NR^aSO_2R^b$ および $-NR^aC(O)R^b$ から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるか；

または R^1 と R^2 とが合わさって、酸素、硫黄または窒素から独立して選択される1、2または3つのさらなるヘテロ原子を必要に応じて含むヘテロシクリルであって、オキソ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{2-6}$ アルケニル、 $-C_{2-6}$ アルキニル、 $-OR^a$ 、 $-C(O)OR^a$ 、 $-C_{1-6}$ シアノアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキル OR^a 、 $-C_{1-6}$ ハロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)OR^a$ 、 $-NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^aR^b 、 $-C(O)NR^aR^b$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル $C(O)NR^aR^b$ 、 $-SO_2R^a$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^a 、 $-SO_2NR^aR^b$ および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^aR^b$ から独立して選択される1~3つの基で必要に応じて置換されるヘテロシクリルを形成し；

R^3 は、独立して、H、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $-OCH_2CH_3$ であり；

R^4 は、独立して、H、ハロ、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ または $-OCH_2CH_3$ であり；

R^a は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

R^b は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

10

20

30

40

50

R^c は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択され；

R^d は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキルおよび $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキルから選択されるか；

またはいずれか2つの R^c 、いずれか2つの R^d 、もしくはいずれかの R^c および R^d が、必要に応じて合わさって、3～6員のシクロアルキル環を形成し；

R^e は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-OC_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-OC_{3-8}$ シクロアルキル、 $-O$ アリール、 $-O$ ヘテロアリール、 $-O$ ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリール、 $-NR^fR^g$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル NR^fR^g 、 C_{1-6} アルキル $C(O)NR^fR^g$ 、 $-NHSO_2R^f$ 、 $-C_{1-6}$ アルキル SO_2R^f および $-C_{1-6}$ アルキル $SO_2NR^fR^g$ から選択され；

R^f は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択され；

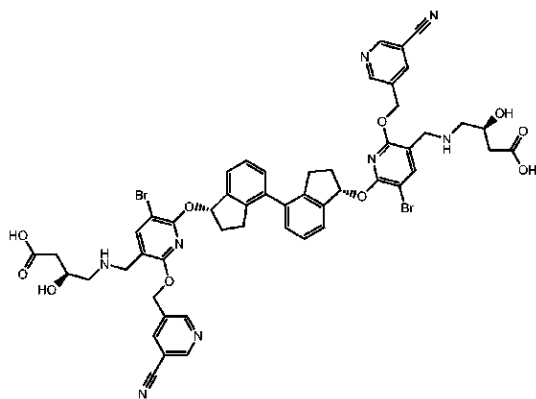
R^g は、独立して、H、 $-C_{1-6}$ アルキル、 $-C_{3-8}$ シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、 $-C_{1-3}$ アルキル C_{3-8} シクロアルキル、 $-C_{1-6}$ アルキルアリール、 $-C_{1-6}$ アルキルヘテロアリールおよび $-C_{1-6}$ アルキルヘテロシクリルから選択される、

上記項15に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

(項49)

以下の化合物

【化757】

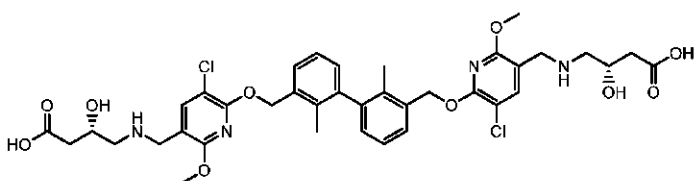


またはその薬学的に許容され得る塩。

(項50)

以下の化合物

【化758】

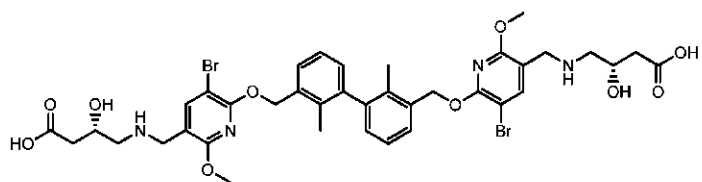


またはその薬学的に許容され得る塩。

(項51)

以下の化合物

【化 7 5 9】

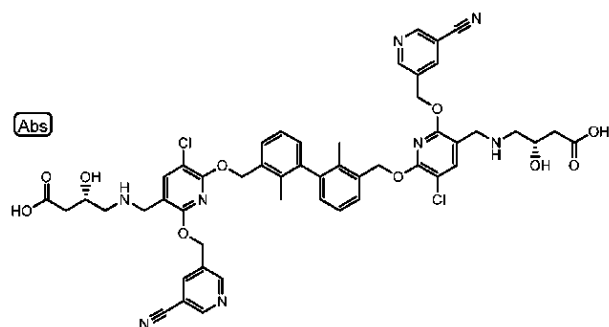


またはその薬学的に許容され得る塩。

(項 5 2)

以下の化合物

【化 7 6 0】

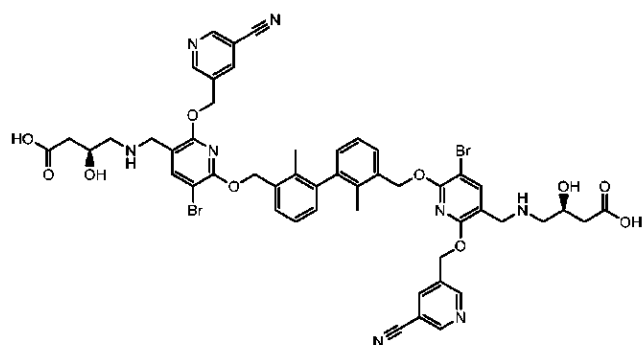


またはその薬学的に許容され得る塩。

(項 5 3)

以下の化合物

【化 7 6 1】

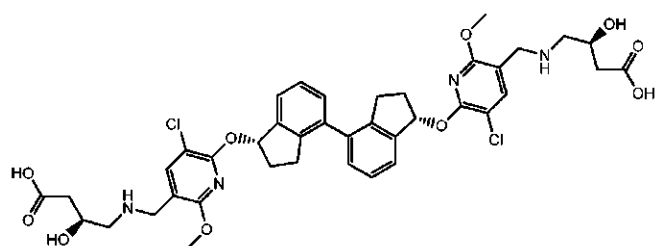


またはその薬学的に許容され得る塩。

(項 5 4)

以下の化合物

【化 7 6 2】



またはその薬学的に許容され得る塩。

(項 5 5)

以下の化合物

10

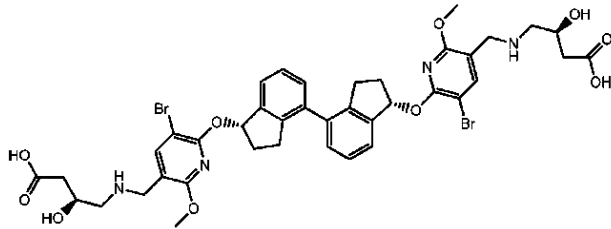
20

30

40

50

【化 7 6 3】



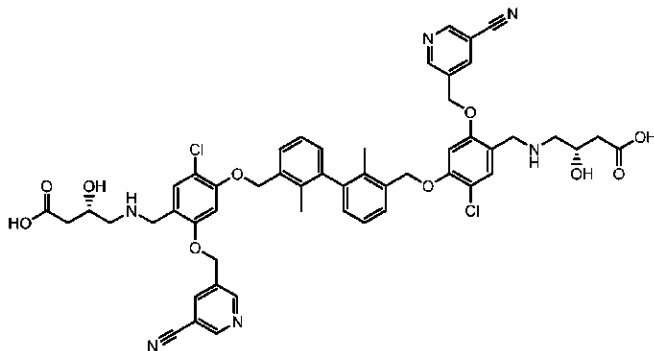
またはその薬学的に許容され得る塩。

(項 5 6)

10

以下の化合物

【化 7 6 4】



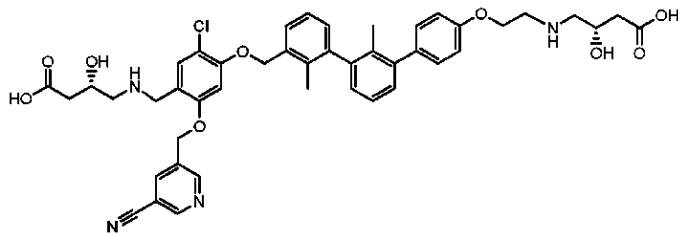
20

またはその薬学的に許容され得る塩。

(項 5 7)

以下の化合物

【化 7 6 5】



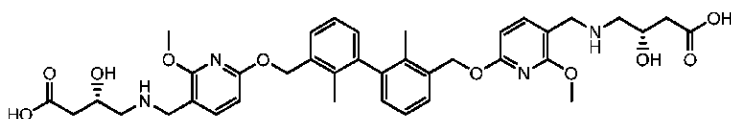
30

またはその薬学的に許容され得る塩。

(項 5 8)

以下の化合物

【化 7 6 6】



40

またはその薬学的に許容され得る塩。

(項 5 9)

PD-1、PD-L1および／または該PD-1／PD-L1の相互作用を阻害するための方法であって、それを必要とする患者に、上記項1～58のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体を投与する工程を含む、方法。

(項 6 0)

がんを処置するための方法であって、それを必要とする患者に、治療有効量の上記項1～

50

58のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体を投与する工程を含む、方法。

(項61)

前記がんが、膀胱がん、膀胱がん、結腸直腸がん、乳がん、前立腺がん、腎がん、肝細胞がん、肺がん、卵巣がん、子宮頸がん、胃がん、食道がん、頭頸部がん、メラノーマ、神経内分泌がん、CNSがん、脳がん、骨がん、軟部組織肉腫、非小細胞肺がん、小細胞肺がんまたは結腸がんである、上記項60に記載の方法。

(項62)

前記がんが、急性リンパ球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、小リンパ球性リンパ腫(SLL)、骨髄異形成症候群(MDS)、骨髄増殖性疾患(MPD)、慢性骨髄性白血病(CML)、多発性骨髄腫(MM)、非ホジキンリンパ腫(NHL)、マントル細胞リンパ腫(MCL)、濾胞性リンパ腫、ワルデンシュトレームマクログロブリン血症(WM)、T細胞リンパ腫、B細胞リンパ腫またはびまん性大細胞型B細胞リンパ腫(DLBCL)である、上記項60に記載の方法。

(項63)

ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブ、イピリムマブ、化学療法、放射線療法および切除療法から選択される少なくとも1つのさらなる抗がん剤または抗がん治療を、それを必要とする患者に投与するかまたは施す工程をさらに含む、上記項59または60に記載の方法。

(項64)

前記さらなる抗がん剤または抗がん治療が、ニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブおよびニボルマブ、ペンブロリズマブ、アテゾリズマブまたはイピリムマブである、上記項59または60に記載の方法。

(項65)

上記項1～58のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体、および少なくとも1つの薬学的に許容され得る賦形剤を含む、薬学的組成物。

(項66)

リツキサン、ドキソルビシン、ゲムシタビン、ニボルマブ、ペンブロリズマブおよびイピリムマブから選択される少なくとも1つのさらなる抗がん剤または抗がん治療ならびに少なくとも1つの薬学的に許容され得る賦形剤をさらに含む、上記項65に記載の薬学的組成物。

(項67)

前記さらなる抗がん剤が、ニボルマブ、ペンブロリズマブa、アテゾリズマブまたはイピリムマブである、上記項65に記載の薬学的組成物。

(項68)

治療において使用するための、上記項1～58のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体。

(項69)

がんを処置するための薬の製造において使用するための、上記項1～58のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体。

(項70)

がんを処置するための薬の製造において使用するための、上記項1～58のいずれか1項に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体、ならびにリツキサン、ドキソルビシン、ゲムシタビン、ニボルマブ、ペンブロリズマブおよびイピリムマブから選択される、少なくとも1つのさらなる抗がん剤。

(項71)

PD-1、PD-L1および／または該PD-1／PD-L1の相互作用の阻害による処

10

20

30

40

50

置の対象となるがんまたは疾患もしくは症状を処置または予防することを必要とする患者における、PD-1、PD-L1および／または該PD-1／PD-L1の相互作用の阻害による処置の対象となるがんまたは疾患もしくは症状を処置または予防するためのキットであって、

a) 上記項1～58のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体；

b) モノクローナル抗体チェックポイント阻害剤またはその抗原結合フラグメント；および必要に応じて

c) 使用のためのラベルまたは指示書

を含む、キット。

(項72)

PD-1、PD-L1および／または該PD-1／PD-L1の相互作用の阻害による処置の対象となるがんまたは疾患もしくは症状を処置または予防することを必要とする患者における、PD-1、PD-L1および／または該PD-1／PD-L1の相互作用の阻害による処置の対象となるがんまたは疾患もしくは症状を処置または予防するためのキットであって、

a) 上記項1～58のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体；

b) モノクローナル抗体チェックポイント阻害剤またはその抗原結合断片；および必要に応じて

c) さらなる治療薬；および必要に応じて

d) 使用のためのラベルまたは指示書

を含む、キット。

(項73)

がんまたは疾患もしくは症状の処置または予防を必要とする被験体におけるがんまたは疾患もしくは症状を処置または予防するためのキットであって、

a) 上記項1～58のいずれかに記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩、立体異性体、立体異性体の混合物もしくは互変異性体；

b) 抗MMP9抗体またはその抗原結合フラグメント；および必要に応じて

c) さらなる治療薬；および必要に応じて；

d) 使用のためのラベルまたは指示書

を含む、キット。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

C 0 7 D 213/85 (2006.01)
 A 6 1 K 31/44 (2006.01)
 C 0 7 D 213/30 (2006.01)
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/5377(2006.01)
 C 0 7 D 295/088 (2006.01)
 C 0 7 D 213/71 (2006.01)
 C 0 7 D 519/00 (2006.01)
 C 0 7 D 413/14 (2006.01)
 C 0 7 D 405/14 (2006.01)
 C 0 7 C 229/22 (2006.01)
 A 6 1 K 31/197(2006.01)
 C 0 7 D 405/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4433(2006.01)
 A 6 1 K 31/506(2006.01)
 C 0 7 D 417/14 (2006.01)
 C 0 7 D 213/64 (2006.01)
 C 0 7 C 255/59 (2006.01)
 A 6 1 K 31/277(2006.01)
 A 6 1 K 31/404(2006.01)
 C 0 7 D 209/08 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439(2006.01)
 C 0 7 D 409/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4436(2006.01)
 C 0 7 C 255/54 (2006.01)
 C 0 7 D 213/82 (2006.01)
 C 0 7 C 217/58 (2006.01)
 A 6 1 K 31/137(2006.01)
 C 0 7 D 213/84 (2006.01)
 A 6 1 K 31/427(2006.01)
 C 0 7 D 277/24 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496(2006.01)
 C 0 7 D 235/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4184(2006.01)
 C 0 7 D 307/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/341(2006.01)
 C 0 7 D 417/12 (2006.01)
 C 0 7 F 9/58 (2006.01)
 A 6 1 K 31/675(2006.01)
 A 6 1 K 31/4709(2006.01)
 C 0 7 D 453/02 (2006.01)
 C 0 7 D 207/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)
 C 0 7 D 413/12 (2006.01)
 A 6 1 K 31/517(2006.01)
 A 6 1 K 31/4427(2006.01)
 C 0 7 D 471/04 (2006.01)
 C 0 7 D 487/10 (2006.01)

F I

C 0 7 D 213/85 C S P
 A 6 1 K 31/44
 C 0 7 D 213/30
 C 0 7 D 401/14
 A 6 1 K 31/5377
 C 0 7 D 295/088
 C 0 7 D 213/71
 C 0 7 D 519/00 3 1 1
 C 0 7 D 413/14
 C 0 7 D 405/14
 C 0 7 C 229/22
 A 6 1 K 31/197
 C 0 7 D 405/12
 A 6 1 K 31/4433
 A 6 1 K 31/506
 C 0 7 D 417/14
 C 0 7 D 213/64
 C 0 7 C 255/59
 A 6 1 K 31/277
 A 6 1 K 31/404
 C 0 7 D 209/08
 C 0 7 D 401/12
 A 6 1 K 31/4439
 C 0 7 D 409/12
 A 6 1 K 31/4436
 C 0 7 C 255/54
 C 0 7 D 213/82
 C 0 7 C 217/58
 A 6 1 K 31/137
 C 0 7 D 213/84 Z
 A 6 1 K 31/427
 C 0 7 D 277/24
 A 6 1 K 31/496
 C 0 7 D 235/12
 A 6 1 K 31/4184
 C 0 7 D 307/12
 A 6 1 K 31/341
 C 0 7 D 417/12
 C 0 7 F 9/58 Z
 A 6 1 K 31/675
 A 6 1 K 31/4709
 C 0 7 D 453/02
 C 0 7 D 207/12
 A 6 1 K 31/40
 C 0 7 D 413/12
 A 6 1 K 31/517
 A 6 1 K 31/4427
 C 0 7 D 471/04 1 0 1
 C 0 7 D 471/04 1 0 8 K

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 471/10 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 8 A
A 6 1 K 31/498(2006.01)	C 0 7 D 487/10	
A 6 1 K 31/4985(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 1 3
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 1
A 6 1 K 31/497(2006.01)	A 6 1 K 31/498	
C 0 7 D 401/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 6 Z
C 0 7 D 413/10 (2006.01)	A 6 1 K 31/4985	
A 6 1 K 31/437(2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 207/267 (2006.01)	A 6 1 K 31/497	
A 6 1 K 31/4025(2006.01)	C 0 7 D 471/04	1 0 4 Z
C 0 7 C 229/14 (2006.01)	C 0 7 D 401/04	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	C 0 7 D 413/10	
	A 6 1 K 31/437	
	C 0 7 D 207/267	
	A 6 1 K 31/4025	
	C 0 7 C 229/14	
	A 6 1 P 35/00	

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

気付

(72)発明者 トッド アップルビー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 イソップ チョー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ジミン ドゥ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 マイケル グラウブ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 フアン エー. ゲレロ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 サルマン ワイ. ジャブリ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 1 0 7, サンフランシスコ, ハリソン ストリート 8 7
0, ユニット 4 0 4

(72)発明者 ラテシュクマール タコルラル ラッド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 パウロ エー. マチカオ テージョ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 ジョナサン ウィリアム メドレー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

(72)発明者 サムエル イー. メトボ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 4 0 4, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 3
3 3, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付

- (72)発明者 プラセンジット クマール ムケルジー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 デヴァン ナドゥサンビ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 グレゴリー ノット
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 エリック キュー. パークヒル
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 バートン タブリュー. フィリップス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 スコット プレストン シモノビッチ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ニール エイチ. スクワイアーズ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 チャンドラセカール ベンカタラマニ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ペイユアン ワン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ウィリアム ジェイ. ワトキンス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 ジェ シュー
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 キン シン ヤン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- (72)発明者 クリストファー アレン ジーベンハウス
アメリカ合衆国 カリフォルニア 94404, フォスター シティ, レイクサイド ドライブ 333, ギリアード サイエンスーズ, インコーポレイテッド 気付
- 審査官 伊佐地 公美
- (56)参考文献 特表2019-531274 (JP, A)
特表2019-530732 (JP, A)
特表2016-536333 (JP, A)
米国特許出願公開第2015/0352206 (US, A1)
国際公開第2011/082400 (WO, A2)
中国特許出願公開第104341407 (CN, A)
ZARGANES-TZITZIKAS, T. et al., Expert Opinion on Therapeutic Patents, 2016年, Vol. 26, pp. 973-977
- (58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C07D

A 6 1 K

C 0 7 C

C 0 7 F

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)