

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7292207号

(P7292207)

(45)発行日 令和5年6月16日(2023.6.16)

(24)登録日 令和5年6月8日(2023.6.8)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 C 311/29 (2006.01)

C 0 7 C 311/29

A 6 1 K 45/00 (2006.01)

A 6 1 K 45/00

C 0 7 D 211/56 (2006.01)

C 0 7 D 211/56

C S P

C 0 7 D 295/205 (2006.01)

C 0 7 D 295/205

A 6 1 K 31/4462(2006.01)

A 6 1 K 31/4462

請求項の数 15 (全400頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2019-537185(P2019-537185)

(86)(22)出願日 平成30年1月9日(2018.1.9)

(65)公表番号 特表2020-515516(P2020-515516
A)

(43)公表日 令和2年5月28日(2020.5.28)

(86)国際出願番号 PCT/US2018/013020

(87)国際公開番号 WO2018/129552

(87)国際公開日 平成30年7月12日(2018.7.12)

審査請求日 令和3年1月12日(2021.1.12)

(31)優先権主張番号 62/444,335

(32)優先日 平成29年1月9日(2017.1.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/541,097

(32)優先日 平成29年8月4日(2017.8.4)

最終頁に続く

(73)特許権者 514156138

アルデリックス、インコーポレイテッド

アメリカ合衆国 カリフォルニア 945

55, フリーモント, アーデンウッド

ブルバード 34175

(74)代理人 100078282

弁理士 山本 秀策

(74)代理人 100113413

弁理士 森下 夏樹

(74)代理人 100181674

弁理士 飯田 貴敏

(74)代理人 100181641

弁理士 石川 大輔

(74)代理人 230113332

弁護士 山本 健策

最終頁に続く

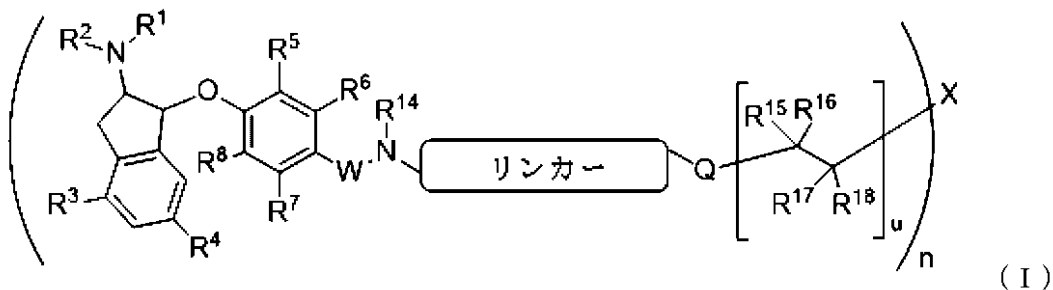
(54)【発明の名称】 消化管障害を処置するために有用な化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式Iの化合物：

【化283】



10

またはその薬学的に許容される塩

【式中：

リンカーは、 $-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-Z-R^{13}-(CH_2)_t-Z-$ ；またはヘテロシクリル $-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-$ であり；ここで、ヘテロシクリルは、酸素、リン、窒素、または硫黄ヘテロ原子を含む単環式または多環式3～24員環であり；

20

Xは、結合、H、N、O、 $CR^{11}R^{12}$ 、 CR^{11} 、C、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-(CHR^{13})_p-$ または $C_3\sim C_6$ シクロアルキルであり；

Wは、出現するごとに独立に、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ 、または $-(CH_2)_m-$ であり；

Zは、出現するごとに独立に、結合、 $C(O)$ 、または $-C(O)NH-$ であり；

Yは、出現するごとに独立に、O、S、NH、 $N(C_1\sim C_3\text{アルキル})$ 、または $-C(O)NH-$ であり；

Qは、結合、NH、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(CH_3)-$ 、または $-NHC(O)NH-(CHR^{13})$ であり；

mは、1～2の整数であり；

nは、1～4の整数であり；

r及びpは、出現するごとに独立に、0～8の整数であり；

sは、0～4の整数であり；

tは、0～4の整数であり；

uは、0～2の整数であり；

R^1 及び R^2 は独立に、H、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、N、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールであり、ここで、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1個または複数のハロゲン、OH、CN、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8S(O)R^9$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、複素環、アリール、またはヘテロアリールで任意選択で置換されているか；または

R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素と一緒に、N、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成してよく、ここで、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、1個または複数のハロゲン、OH、CN、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8S(O)R^9$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、複素環、アリール、またはヘテロアリールで任意選択で置換されており；

R^3 はCNであり、 R^4 は、ハロゲン、OH、CN、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-C(O)NR^9R^{10}$ であり；

R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は独立に、H、ハロゲン、OH、CN、 $-NO_2$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、N、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリール、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8S(O)R^9$ であり；

R^9 及び R^{10} は独立に、H、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはN、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールであり、

R^{11} 及び R^{12} は独立に、H、 $C_1\sim C_6$ アルキル、OH、 NH_2 、CN、または NO_2 であり；

10

20

30

40

50

R^{13} は、出現するごとに独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim C_8$ 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、ここで、各シクロアルケニル、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は、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されており；ただし、 $-R^{13}-$ は、結合、または2価の $C_1 \sim C_6$ アルキル、2価の $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、2価の $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、2価のヘテロシクリル、2価のアリール、または2価のヘテロアリールであり、ここで、各シクロアルケニル、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は、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されており；

R¹⁴は、出現するごとに独立に、H、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₆ハロアルキルであるか；または

R⁶及びR¹⁴は、それらが結合している原子と一緒に組み合わせ、出現するごとに独立に、5～6員ヘテロシクリルを形成してよく、ここで、各C₃～C₈シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1個または複数のR¹⁹で任意選択で置換されており；

R¹⁵、R¹⁶、R¹⁷、及びR¹⁸は、出現するごとに独立に、H、OH、NH₂、またはC₁～C₃アルキルであり、ここで、前記アルキルは、1個または複数のR¹⁹で任意選択で置換されており；かつ

R¹⁹は、出現するごとに独立に、H、OH、NH₂、オキソ、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆Hハロアルキル、C₁～C₆アルコキシであるが；

ただし：

- (1) XがHである場合、nは1である；
- (2) Xが結合、O、または $CR^{11}R^{12}$ である場合、nは、2である；
- (3) nが3である場合、Xは、 CR^{11} またはNである；
- (4) nが4である場合、Xは、Cである；
- (5) Qが $-NH-C(O)-NH-$ である場合には、Xは $-NH-C(O)-NH-$ 以外であり、そしてXが $-NH-C(O)-NH-$ である場合には、Qは $-NH-C(O)-NH-$ 以外であり、そして

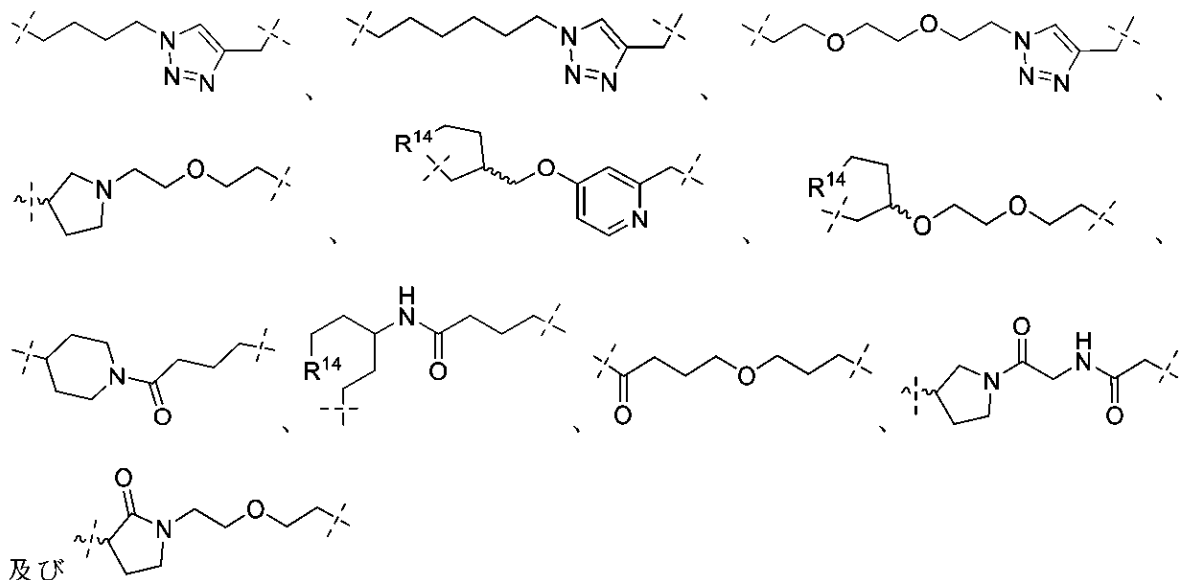
(6) R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニルを形成してはならない；

ことを条件とする]。

【請求項 2】

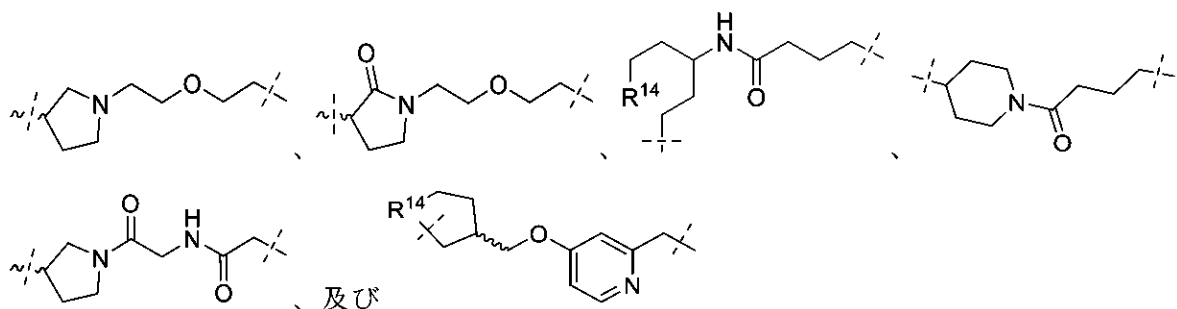
リンカーが、

【化 2 8 7】



及び

からなる群から選択されるか、または
リンカーが、
【化 2 8 8】



10

からなる群から選択される、
請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R^1 及び R^2 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである；または R^1 及び R^2 が、それらが結合している窒素と一緒に、N、S、P 及び O からなる群から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含有するヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成していてよく、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが、1 個または複数の H、ハロゲン、 $-NR^9R^{10}$ 、または $C_1 \sim C_6$ アルキルで任意選択で置換されている；または

20

R^1 及び R^2 が、それらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクリルを形成していてよく、前記ヘテロシクリルが、1 個または複数のオキソで任意選択で置換されている；または

R^1 及び R^2 が、それらが結合している窒素と一緒に、ピペリジニルまたはピペラジニルを形成していてよく、ここで、前記ピペリジニルまたはピペラジニルが、1 個または複数のオキソ、ハロゲン、 $-NR^9R^{10}$ 、または $C_1 \sim C_6$ アルキルで任意選択で置換されている、

請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

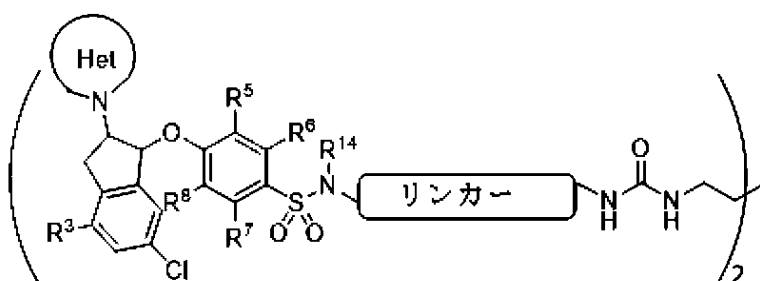
30

R^4 が、C1 である、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

式 I a：

【化 2 8 9】



40

(I a)

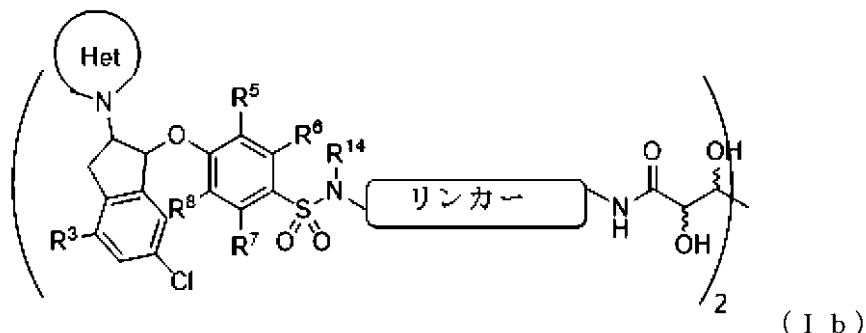
を有する、請求項 1 に記載の化合物 [式中、環 Het は、 R^1 及び R^2 が、それらが結合している窒素と一緒に、N、S、P 及び O からなる群から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含有するヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成していてよいことを表し、ここで、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、1 個または複数のハロゲン、OH、CN、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)N$

50

$R^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)R^{10}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、複素環、アリール、またはヘテロアリールで任意選択で置換されている]；または

式 I b：

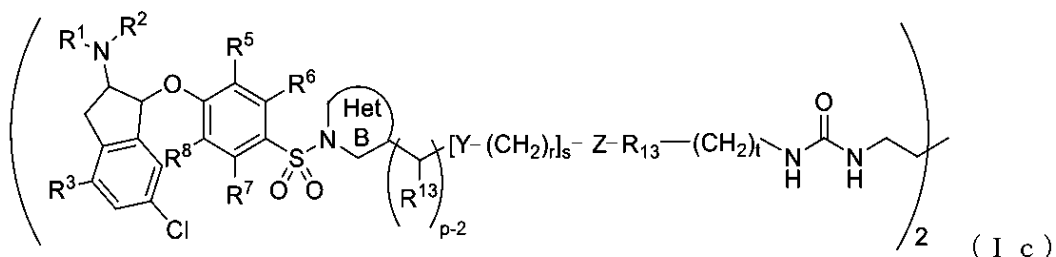
【化 2 9 0】



を有する、請求項 1 に記載の化合物 [式中、環 Het は、 R^1 及び R^2 が、それらが結合している窒素と一緒に、N、S、P 及び O からなる群から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含有するヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成してよいことを表し、ここで、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、1 個または複数のハロゲン、OH、CN、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9 R^{10}$ 、 $-S(O)_2 N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_2 R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)_2 R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9 R^{10}$ 、 $-NR^9 S(O)R^{10}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、複素環、アリール、またはヘテロアリールで任意選択で置換されている]；または

式 I c：

【化 2 9 1】



を有する、請求項 1 に記載の化合物 [式中、Het B は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または N、S、P 及び O からなる群から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールを表し、ここで、各ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、1 個または複数の R^{19} で任意選択で置換されている]；または

式 I d：

10

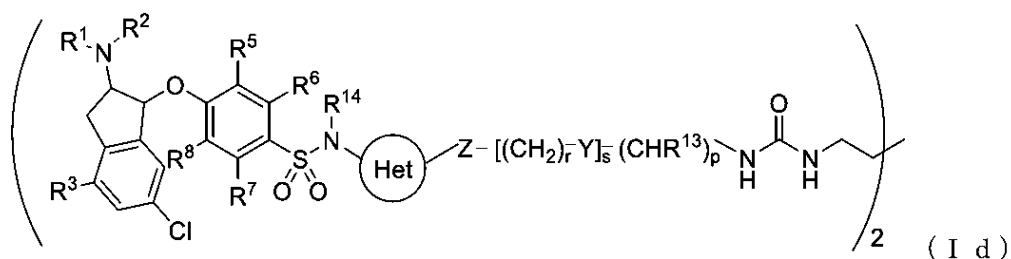
20

30

40

50

【化 2 9 2】

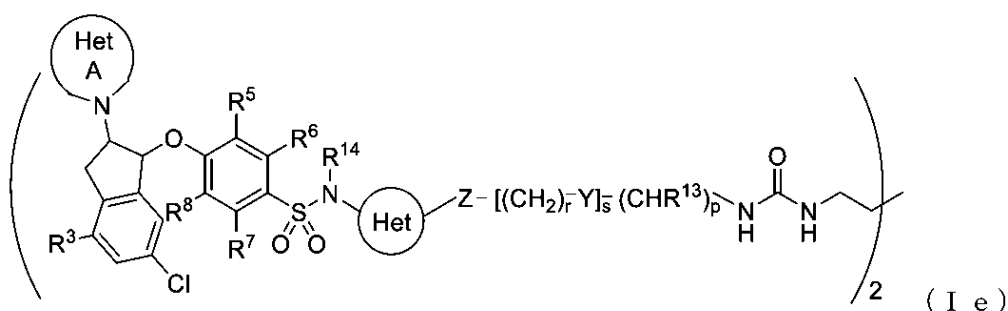


10

を有する、請求項 1 に記載の化合物 [式中、H e t は、C₄～C₈シクロアルケニル、C₃～C₈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、ここで、各シクロアルケニル、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は、1 個または複数の R¹⁹ で任意選択で置換されている] ; または

式 I e :

【化 2 9 3】



20

を有する、請求項 1 に記載の化合物 [式中、環 H e t A は、R¹ 及び R² が、それらが結合している窒素と一緒に、N、S、P 及び O からなる群から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含有するヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成していることを表し、ここで、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、1 個または複数のハロゲン、OH、CN、-NO₂、オキソ、-SR⁹、-OR⁹、-NHR⁹、-NR⁹R¹⁰、-S(O)₂N(R⁹)₂、-S(O)₂R⁹、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰、-S(O)R⁹、-S(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)R¹⁰、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₄～C₈シクロアルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、複素環、アリール、またはヘテロアリールで任意選択で置換されており ;

30

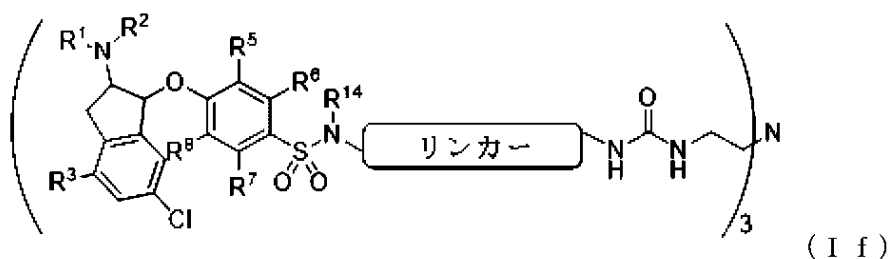
H e t は、C₄～C₈シクロアルケニル、C₃～C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールであり、ここで、各シクロアルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1 個または複数の R¹⁹ で任意選択で置換されている] ; または

40

式 I f :

50

【化 2 9 4】

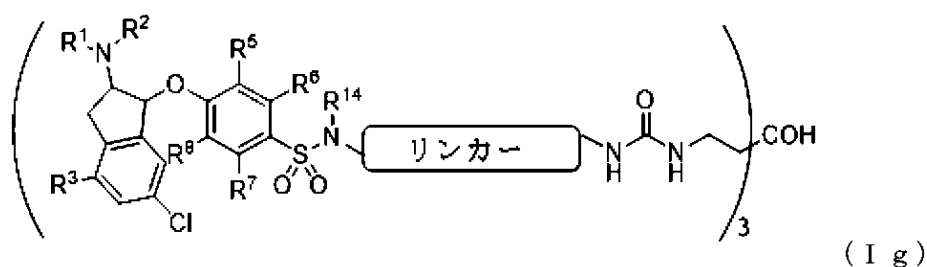


10

を有する、請求項 1 に記載の化合物；または

式 I g：

【化 2 9 5】

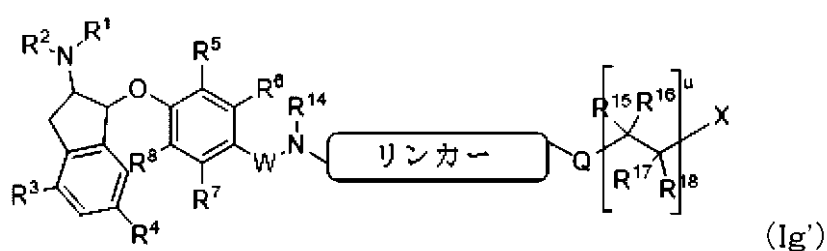


20

を有する、請求項 1 に記載の化合物；または

式 I g'：

【化 2 9 6】

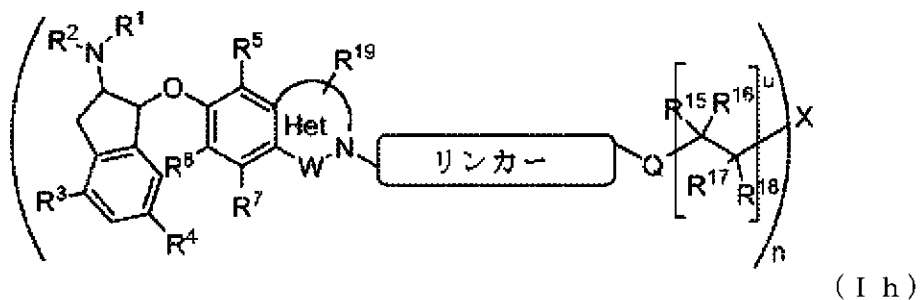


30

を有する、請求項 1 に記載の化合物；または

式 I h：

【化 2 9 7】



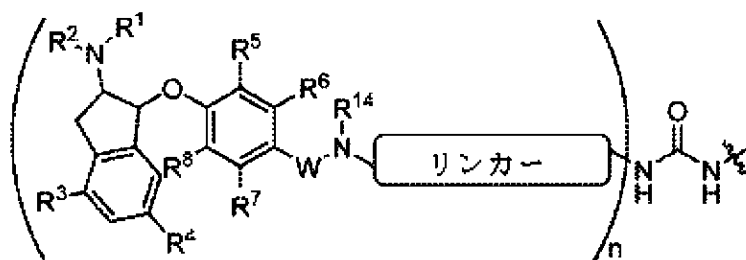
40

を有する、請求項 1 に記載の化合物〔式中、

Het は、R⁶ 及び R¹⁴ が、それらが結合している原子と一緒に、出現することに独立に、5～6 員ヘテロシクリルを形成していることを表す〕；または

50

式 I i :
【化 2 9 8】



(I i)

10

を有する、請求項 1 に記載の化合物

【ここで、n は 2 である】。

【請求項 6】

下記からなる群から選択される、請求項 1 に記載の化合物：

3 - [2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 2 - [(3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1 - [4 - ([[2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 2 - [(3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素 ;

20

3 - [2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1 - [4 - ([[2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素 ;

30

3 - [2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] - 3 - メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1 - [4 - ([[2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] - 3 - メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素 ;

3 - [2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] - 3 - フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1 - [4 - ([[2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] - 3 - フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素 ;

40

3 - [2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - [(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] - 3 - メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1 - [4 - ([[2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - [(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] - 3 - メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素 ;

3 - [2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (

50

ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -1-[4-([[2-(2-[2-(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-[2-(2-[2-[2-(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -1-[4-([[2-(2-[2-[2-(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-[2-(2-[2-[2-(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -1-[4-([[2-(2-[2-[2-(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-[2-(2-[[(3S) -1-[(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] メトキシ] エトキシ) エチル] -1-[4-([[2-(2-[[(3S) -1-[(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] メトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-[2-(2-[[(3R) -1-[(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] メトキシ] エトキシ) エチル] -1-[4-([[2-(2-[[(3R) -1-[(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] メトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-[(4-[[(3S) -1-[(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] メトキシ] ピリジン-2-イル) メチル] -1-[4-([[(4-[[(3S) -1-[(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] メトキシ] ピリジン-2-イル) メチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-[(4-[[(3R) -1-[(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] メトキシ] ピリジン-2-イル) メチル] -1-[4-([[(4-[[(3R) -1-[(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] メトキシ] ピリジン-2-イル) メチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-(2-[2-[(3S) -3-[(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホンアミド] ピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル) -

10

20

30

40

50

1 - (4 - [[(2 - [2 - [(3 S) - 3 - [(4 - [[(1 S, 2 S) - 6 - クロロ
- 4 - シアノ - 2 - (ジメチルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル
] オキシ] - 3 - メチルベンゼン) スルホンアミド] ピロリジン - 1 - イル] エトキシ]
エチル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素;

3 - (2 - [2 - [(3 R) - 3 - [(4 - [[(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シア
ノ - 2 - (ジメチルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ]
- 3 - メチルベンゼン) スルホンアミド] ピロリジン - 1 - イル] エトキシ] エチル) -
1 - (4 - [[(2 - [2 - [(3 R) - 3 - [(4 - [[(1 S, 2 S) - 6 - クロロ
- 4 - シアノ - 2 - (ジメチルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル
] オキシ] - 3 - メチルベンゼン) スルホンアミド] ピロリジン - 1 - イル] エトキシ]
エチル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素;

10

1 - (2 - [2 - [(3 S) - 3 - [(4 - [[(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シア
ノ - 2 - (ジメチルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ]
- 3 - メチルベンゼン) スルホンアミド] - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] エトキシ
] エチル) - 3 - (4 - [[(2 - [2 - [(3 S) - 3 - [(4 - [[(1 S, 2 S)
- 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ジメチルアミノ) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデ
ン - 1 - イル] オキシ] - 3 - メチルベンゼン) スルホンアミド] - 2 - オキソピロリジ
ン - 1 - イル] エトキシ] エチル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素;

4 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2
, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [(S) - 1 - (20 - [
(S) - 3 - ([4 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジ
ン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スル
ホンアミド) ピロリジン - 1 - イル] - 7, 14 - ジオキソ - 3, 18 - ジオキサー - 6,
8, 13, 15 - テトラアザイコシル) ピロリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド;

20

4 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2
, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [(R) - 1 - (20 - [
(R) - 3 - ([4 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジ
ン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スル
ホンアミド) ピロリジン - 1 - イル] - 7, 14 - ジオキソ - 3, 18 - ジオキサー - 6,
8, 13, 15 - テトラアザイコシル) ピロリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド;

30

4 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2
, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [(R) - 1 - (20 - [
(R) - 3 - [(4 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジ
ン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - 3 - フルオロ
フェニル) スルホンアミド) ピロリジン - 1 - イル] - 7, 14 - ジオキソ - 3, 18 -
ジオキサー - 6, 8, 13, 15 - テトラアザイコシル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - フ
ルオロベンゼンスルホンアミド;

4 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2
, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [(S) - 1 - (20 - [
(S) - 3 - [(4 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジ
ン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - 3 - フルオロ
フェニル) スルホンアミド) ピロリジン - 1 - イル] - 7, 14 - ジオキソ - 3, 18 -
ジオキサー - 6, 8, 13, 15 - テトラアザイコシル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - フ
ルオロベンゼンスルホンアミド;

40

4 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2
, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [1 - (18 - [4 - ([4 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジ
ン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピペ
リジン - 1 - イル] - 6, 13, 18 - トリオキソ - 5, 7, 12, 14 - テトラアザオ
クタデカノイル) ピペリジン - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド;

50

4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N-[(S) - 1-(14-[(S) - 3-([4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 4, 11, 14-トリオキソ-3, 5, 10, 12-テトラアザテトラデカノイル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N-[(S) - 1-[(2S, 13S) - 14-[(S) - 3-([4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 2, 13-ジメチル-4, 11, 14-トリオキソ-3, 5, 10, 12-テトラアザテトラデカノイル] ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

N¹, N¹⁴-ビス(2-[(S) - 3-([4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 2-オキソエチル) - 4, 11-ジオキソ-3, 5, 10, 12-テトラアザテトラデカンジアミド;

N¹, N¹⁴-ビス(2-[(R) - 3-([4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 2-オキソエチル) - 4, 11-ジオキソ-3, 5, 10, 12-テトラアザテトラデカンジアミド;

N¹, N¹⁸-ビス(1-([4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホニル) ピペリジン-4-イル) - 6, 13-ジオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカンジアミド;

4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-[(R) - 3-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N-[26-([4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-[(R) - 3-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) - 10, 17-ジオキソ-3, 6, 21, 24-テトラオキサ-9, 11, 16, 18-テトラアザヘキサコシル] ベンゼンスルホンアミド;

4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-[(S) - 3-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N-[26-([4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-[(S) - 3-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) - 10, 17-ジオキソ-3, 6, 21, 24-テトラオキサ-9, 11, 16, 18-テトラアザヘキサコシル] ベンゼンスルホンアミド;

4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N-[1-(20-[4-([4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド] ピペリジン-1-イル) - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル] ピペリジン-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

N¹, N¹⁸-ビス([4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホニル) - 6, 13-ジオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカンジアミド;

N-[4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イ

10

20

30

40

50

ル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホニル) - 1 - [16 - (4 - ([4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホニル) カルバモイル] ピペリジン-1-イル) - 5, 12-ジオキソ-4, 6, 11, 13-テトラアザヘキサデシル] ピペリジン-4-カルボキサミド;

4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - (1, 4-ジアゼパン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N - [(S) - 1 - (20 - [(S) - 3 - ([4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - (1, 4-ジアゼパン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

10

4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - (1, 4-ジアゼパン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N - [(R) - 1 - (20 - [(R) - 3 - ([4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - (1, 4-ジアゼパン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - (4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N - [(S) - 1 - (20 - [(S) - 3 - ([4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - (4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

20

4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - (4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N - [(R) - 1 - (20 - [(R) - 3 - ([4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - (4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

30

4 - ([1S, 2S) - 2 - [(1S, 4S) - 2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル] - 6-クロロ-4-シアノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N - [(S) - 1 - (20 - [(S) - 3 - ([4 - ([1S, 2S) - 2 - [(1S, 4S) - 2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル] - 6-クロロ-4-シアノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

40

4 - ([1S, 2S) - 2 - [(1S, 4S) - 2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル] - 6-クロロ-4-シアノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N - [(R) - 1 - (20 - [(R) - 3 - ([4 - ([1S, 2S) - 2 - [(1S, 4S) - 2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル] - 6-クロロ-4-シアノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(R) - 3-メチルピペラジ

50

ン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N - [(S) - 1 - (20 - [(S) - 3 - ([4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N - [(R) - 1 - (20 - [(R) - 3 - ([4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

10

4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(S) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N - [(S) - 1 - (20 - [(S) - 3 - ([4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(S) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

20

4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(S) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N - [(R) - 1 - (20 - [(R) - 3 - ([4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(S) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(3S, 5R) - 3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N - [(S) - 1 - (20 - [(S) - 3 - ([4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(3S, 5R) - 3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

30

4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(3S, 5R) - 3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N - [(R) - 1 - (20 - [(R) - 3 - ([4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(3S, 5R) - 3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

40

4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N - [(S) - 1 - (20 - [(S) - 3 - ([4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) - 2-オキソピペリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) - 2-オキソピペリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

4 - ([1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N - [2 - (2 - [2 - (3 -

50

[(1 r, 4 r) - 4 - (3 - [2 - (2 - [2 - ([4 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) エトキシ] エトキシ) エチル] ウレイド) シクロヘキシル] ウレイド) エトキシ] エトキシ) エチル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [(R) - 1 - (18 - [(R) - 3 - ([4 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン - 1 - イル] - 6, 13, 18 - トリオキソ - 5, 7, 12, 14 - テトラアザオクタデカノイル) ピロリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [1 - (4 - [3 - (4 - [4 - ([4 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソブチル) ウレイド] ブタノイル) ピペリジン - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [19 - ([4 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) - 10 - オキソ - 3, 6, 14, 17 - テトラオキサ - 9, 11 - ジアザノナデシル] ベンゼンスルホンアミド ;
 4 - ([(1 S, 2 S) - 4 - シアノ - 6 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [26 - ([4 - ([(1 S, 2 S) - 4 - シアノ - 6 - メチル - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) - 10, 17 - ジオキソ - 3, 6, 21, 24 - テトラオキサ - 9, 11, 16, 18 - テトラアザヘキサコシル] ベンゼンスルホンアミド ;
 1, 1' - (ブタン - 1, 4 - ジイル) ビス [3 - (4 - [6 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル] - 4 - オキソブチル) 尿素] ;
 1, 1' - (ブタン - 1, 4 - ジイル) ビス [3 - (4 - [7 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - イル] - 4 - オキソブチル) 尿素] ;
 N, N' - (6, 14 - ジオキソ - 10 - オキサ - 5, 7, 13, 15 - テトラアザノナデカン - 1, 19 - ジイル) ビス [6 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキサミド] ;
 N, N' - (6, 14 - ジオキソ - 10 - オキサ - 5, 7, 13, 15 - テトラアザノナデカン - 1, 19 - ジイル) ビス [7 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - 3, 4 - ジヒドロイソキノリン - 2 (1 H) - カルボキサミド] ;
 4 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - [(R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [(S) - 1 - (18 - [(S) - 3 - ([4 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - [(R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデ

10

20

30

40

50

ン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -6, 13, 18-トリオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカノイル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)-N-[(R)-1-(18-[(R)-3-([4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -6, 13, 18-トリオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカノイル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)-N-[1-(18-[(4-([4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピペリジン-1-イル] -6, 13, 18-トリオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカノイル) ピペリジン-4-イル] ベンゼンスルホンアミド;

N¹, N¹⁴-ビス(2-[(S)-3-([4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -2-オキソエチル) -4, 11-ジオキソ-3, 5, 10, 12-テトラアザテトラデカンジアミド;

4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)-N-[1-(20-[(4-([4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピペリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピペリジン-4-イル] ベンゼンスルホンアミド;

1, 1'-[ブタン-1, 4-ジイル] ビス(3-[2-(2-[6-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル] エトキシ) エチル] 尿素);

1, 1'-[ブタン-1, 4-ジイル] ビス(3-[2-(2-[5-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)-1-オキソイソインドリン-2-イル] エトキシ) エチル] 尿素).

3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ}(2, 3, 5, 6-²H₄) ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ}(2, 3, 5, 6-²H₄) ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ}(1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-²H₈) ブチル) 尿素;

3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-

10

20

30

40

50

ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} (1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-²H₈) ブチル) 尿素;

4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)-N-[1-(20-[3-(4-(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド)-2-オキソアゼパン-1-イル]-7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル)-2-オキソアゼパン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

10

4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)-N-[2-(2-[2-(3-([1S, 4S)-4-(3-[2-(2-[2-(4-(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) エトキシ] エトキシ) エチル] ウレイド) シクロヘキシル] ウレイド) エトキシ] エトキシ) エチル] ベンゼンスルホンアミド;

4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)-N-[(S)-1-(18-[(S)-3-(4-(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル]-6, 13, 18-トリオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカノイル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

20

(S)-N-(4-(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホニル)-1-(20-[(S)-3-([4-(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホニル) カルバモイル] ピロリジン-1-イル]-7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-カルボキサミド;

(R)-N-(4-(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホニル)-1-(20-[(R)-3-([4-(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホニル) カルバモイル] ピロリジン-1-イル]-7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-カルボキサミド。

30

【請求項7】

3-(2-{2-[2-(4-{[(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル)-1-(4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} ブチル) 尿素である、請求項1に記載の化合物。

40

【請求項8】

N-{2-[(3S) -3-(4-{[(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R) -3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-2-(4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R) -3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-

50

ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -2-オキソエチル} カルバモイル) メチル] カルバモイル} アミノ) ブチル] カルバモイル} アミノ) アセトアミドである、請求項1に記載の化合物。

【請求項9】

4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[1-(4-[3-(4-[4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピペリジン-1-イル] -4-オキソブチル) ウレイド] ブタノイル) ピペリジン-4-イル] ベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の化合物。

10

【請求項10】

4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[(S) -1-(18-[(S) -3-(4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -6, 13, 18-トリオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカノイル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミドである、請求項1に記載の化合物。

【請求項11】

4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-[(R) -3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[(S) -1-(20-[(S) -3-(4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-[(R) -3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド; ビス(トリフルオロアセタート) である、請求項1に記載の化合物。

20

【請求項12】

4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[1-(18-[4-([4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピペリジン-1-イル] -6, 13, 18-トリオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカノイル) ピペリジン-4-イル] ベンゼンスルホンアミド; ビス(トリフルオロアセタート) である、請求項1に記載の化合物。

30

【請求項13】

請求項1～12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る塩、及び薬学的に許容される担体、希釈剤または添加剤を含む、組成物。

【請求項14】

リン酸結合薬をさらに含む請求項13に記載の組成物。

40

【請求項15】

便秘優勢過敏性腸症候群の処置における使用のための、または高リン血症の処置における使用のための、請求項1～12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る塩を含む組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2017年1月9日出願の米国特許仮出願第62/444,335号、及び2017年8月4日出願の米国特許仮出願第62/541,097号の優先権及び利益を請求し、それらは全体で、参照によって本明細書に援用される。

50

【0002】

発明の分野

本開示は、ナトリウムイオン及び水素イオンのNHE媒介性アンチポートを阻害するために消化管において実質的に活性なインダン誘導体、ならびに体液貯留または塩分過負荷と関連する障害の処置、ならびに消化管障害と関連する疼痛の処置または緩和を含む消化管障害の処置におけるそのような化合物の使用に関する。

【背景技術】

【0003】

体液貯留及び塩分過負荷と関連する障害

米国心臓協会によれば、500万人超のアメリカ人が心不全に罹患しており、推定550,000件の鬱血性心不全(CHF)が毎年生じている(Schocken, D. D. et al., Prevention of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association Councils on Epidemiology and Prevention, Clinical Cardiology, Cardiovascular Nursing, and High Blood Pressure Research; Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group; and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group: Circulation, v. 117, no. 19, p. 2544-2565 (2008))。心機能障害によって、末梢組織の十分な灌流が妨げられるときに、鬱血性心不全の臨床症候群は起こる。CHFにつながる最も一般的な心不全の型は、心筋層の収縮不全に起因する収縮期心不全である。CHFの主な原因は、梗塞を伴うか、または伴わない虚血性冠動脈疾患による。長期間の高血圧は、特に十分に管理されていない場合には、CHFにつながり得る。

【0004】

CHFを有する患者では、神経液性代償機構(すなわち、交感神経系及びレニン-アンジオテンシン系)が、正常な循環を維持しようとして活性化される。レニン-アンジオテンシン系は、心拍出量の低下に応じて活性化されて、血漿中レニン、アンジオテンシンII、及びアルドステロンのレベルの上昇をもたらす。心臓内の血液量が増加するにつれて、心臓がさらには拡張できないところまで、心拍出量が比例的に増加する。心不全では、収縮性が低下しているので、心臓は、出量を維持するために、より高い容積及びより高い充満圧で動作する。充満圧は最後には、肺への体液の漏出及び鬱血症状(例えば、浮腫、息切れ)を引き起こすレベルまで上昇し得る。これらの症状はすべて、体液量及び塩類貯留に関連しており、この慢性的な体液及び塩分過負荷がさらに、疾患進行に寄与する。

【0005】

投薬計画及び食事ナトリウム制限の遵守が、心不全を有する患者での自己管理の重要な要素であり、寿命を延ばし、入院期間を短縮し、かつ生活の質を改善し得る。医師は多くの場合に、心不全を有する人には1日あたり2.3g未満及び1日あたり2g以下の塩分摂取を維持することを推奨している。多くの人は、これよりもかなり多く摂取しているので、鬱血性心不全を有する人は、食事性塩分を減少させる方法を見出す必要があるであろう。

【0006】

CHFに罹患している患者のために、いくつかの薬物療法が現在存在する。例えば、容積を、その結果として、充満圧を、肺浮腫をもたらす充満圧未満に減少させることによって、鬱血を軽減するために、利尿薬が使用または投与されることがある。容積増加に対抗することによって、利尿薬は心拍出量を減少させるが;しかしながら、倦怠及び眩暈がCHF症状に取って代わることがある。現在使用されている利尿薬のクラスまたは種類には、チアジドがある。チアジドは、腎臓へのNaClの輸送を阻害し、それによって、ヘンレのループの終点部分及び遠位尿細管の近位部での皮質希釈セグメントにおけるNaの再

吸収を防止する。しかしながら、これらの薬物は、糸球体濾過率（GFR）が30ml／分未満である場合は有効ではない。加えて、チアジド、さらには他の利尿薬は、低カリウム血症をもたらす得る。また、現在使用されているクラスまたは種類の利尿薬には、ループ利尿薬（例えば、フロセミド）がある。これらは最も強力な利尿薬であり、肺浮腫の処置において特に有効である。ループ利尿薬はNaKCl輸送系を阻害し、したがって、ヘンレのループ中でのNaの再吸収を防止する。

【0007】

高用量の利尿薬を投与されているにもかかわらず持続性浮腫を有する患者は、利尿薬耐性であるか、またはそれになり得る。利尿薬耐性は、薬物の不十分な利用率に起因し得る。CHF集団において高い発生率を有する腎不全を有する患者では、内因性の酸が、ネフロン10の尿細管内腔中の有機酸分泌経路についてフロセミドなどのループ利尿薬と競合する。したがって、ネフロンへの十分な量の薬物の進入を達成するには、より高用量、または連続注入が必要である。しかしながら、最近のメタ分析によって、CHFの処置における利尿薬の長期使用の長期リスクについての認識が高まってきている。例えば、最近の研究（Ahmed et al., Int J Cardiol. 2008 April 10; 125 (2) : 246-253）において、長期の利尿薬の使用が、アンジオテンシン変換酵素阻害薬及び利尿薬を投与されている心不全を有する外来高齢者の死亡率及び入院期間の有意な増加と関連することが示された。

【0008】

アンジオテンシン変換酵素（「ACE」）阻害薬は、鬱血性心不全を処置するために用いられ得る別の薬物療法の一例である。ACE阻害薬は、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系を遮断することによって、血管拡張をもたらす。異常に低い心拍出量は、レニンを放出し、次いで、アンジオテンシノゲンをアンジオテンシンIに変換することによって腎臓系の応答をもたらす得る。ACEはアンジオテンシンIをアンジオテンシンIIに変換する。アンジオテンシンIIは視床下部の渴中枢を刺激し、血管収縮をもたらす、そして、そうして、血圧及び静脈還流を増加させる。アンジオテンシンIIはまた、アルドステロンの放出をもたらす、Naの再吸収及び同時に起こる体液の受動的再吸収をもたらす、次いで、血液量の増加をもたらす。ACE阻害薬はこの代償系を遮断し、全身性及び肺血管耐性を低下させることによって心機能を改善する。ACE阻害薬は、延命効果を示し、従来はCHFの処置選択肢であった。しかしながら、ACE阻害薬はアルドステロン、K分泌ホルモンを低下させるため、その使用の副作用の1つは、高カリウム血症である。加えて、ACE阻害薬は、特定のカテゴリーのCHF患者において急性腎不全を誘導することが示された（例えば、C. S. Cruz et al., Incidence and Predictors of Development of Acute Renal Failure Related to the Treatment of Congestive Heart Failure with ACE Inhibitors, Nephron Clin. Pract., v. 105, no. 2, pp c77-c83 (2007) を参照されたい）。

【0009】

末期腎疾患（「ESRD」）、すなわち、ステージ5の慢性腎不全を有する患者は、血液透析を週に3回、受けなければならない。腎機能ならびに塩分及び体液を排泄する能力の準不在は、体液及び塩分は体内で作られるため、体重の大きな変動をもたらす（ナトリウム／容積過負荷）。体液過負荷は、透析間の体重増加を特徴とする。高い体液過負荷はまた、心機能障害、具体的には、CHFによって悪化する。透析は、尿毒症毒素を除去し、また、塩分及び体液のホメオスターシスを調整するために用いられる。しかしながら、症候性透析時低血圧（SIH）は、患者が過剰透析されたときに生じ得る。SIHはESRD集団の約15%～25%において示される（Davenport, A., C. Cox, and R. Thuraishingham, Blood pressure control and symptomatic intradialytic hypotension in diabetic haemodialysis patients: a

10

20

30

40

50

cross-sectional survey; Nephron Clin. Pract., v. 109, no. 2, p. c65-c71 (2008))。高血圧及びCHF患者の場合と同様に、塩分及び液体の食事制限が非常に推奨されるが、低塩食品は嗜好性が低いので、ほとんど続かない。

【0010】

原発性高血圧または「本態性」高血圧の原因は分かりにくい。しかしながら、いくつかの観察が、主要な因子として腎臓を指摘している。過剰な塩分摂取及び高血圧に関する最も強力なデータは、10,000人を超える参加者の横断的研究であるINTERSALEから得られた。個人については、24時間のナトリウム排出と収縮期血圧との間の有意な、正の、独立した直線関係が見出された。より高い個人の24時間の尿ナトリウム排出は、平均で $6 \sim 3 / 3 \sim 0$ mmHgのより高い収縮期／拡張期血圧と関係することが見出された。原発性高血圧は、複雑な、多因子、及び多遺伝子の形質の典型例である。これらの単一遺伝子高血圧症候群はすべて、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の様々な成分の機能の獲得を含む変異遺伝子に実質的に限定され、過剰の腎ナトリウム貯留をもたらす。広い意味では、これらの症候群は、ナトリウム輸送系の一次欠陥またはミネラルコルチコイド受容体活性の刺激を介して生じる腎ナトリウム再吸収の増加によって特徴づけられる(Altun, B., and M. Arici, 2006, Salt and blood pressure: time to challenge; Cardiology, v. 105, no. 1, p. 9-16 (2006))。ナトリウムの減少が、確立された高血圧を低下させるかどうかを決定するために、最近30年の間に、高血圧対象に対して非常に多数の対照研究が行われてきた。これらの研究のメタ分析によって、高血圧患者における血圧の大幅な低下が明確に示されている。

【0011】

末期肝疾患(ESLD)では、肝硬変による腹水、浮腫または胸膜滲出としての体液の蓄積が一般的であり、細胞外体液量調節機構の乱れから生じる。体液貯留は、ESLDの最も多い合併症であり、肝硬変の診断から10年以内に約50%の患者に生じる。この合併症は、肝硬変患者の生活の質を著しく悪化させ、予後不良とも関係する。1年及び5年生存率は、それぞれ、85%及び56%である(Kashani et al., Fluid retention in cirrhosis: pathophysiology and management; QJM, v. 101, no. 2, p. 71-85 (2008))。最も許容される理論は、肝硬変患者の腹水産生における初期の事象は、類洞性高血圧であると主張している。正弦波圧力の増加による門脈高血圧は、血管拡張機構を活性化する。進行段階の肝硬変では、細動脈血管拡張は、全身動脈血管腔の充填不足をもたらす。この事象は、有効血液量の減少を介して、動脈圧の低下を誘導する。その結果、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系、交感神経系の圧受容器を介する活性化及び抗利尿ホルモンの非浸透圧放出が起こり、正常な血液ホメオスターシスを回復する。これらの事象は、腎ナトリウム及び体液のさらなる貯留をもたらす。内臓の血管拡張は、リンパ液輸送系の能力を超えて、内臓のリンパ液産生を増加させ、腹腔へのリンパ液漏出を誘導する。持続性の腎ナトリウム及び体液の貯留は、腹腔へのリンパ液漏出に加えて内臓の血管透過性の増加と共に、持続的な腹水産生において主要な役割を果たす。

【0012】

ロシグリタゾンなどのチアゾリジンジオン(TZD)は、2型糖尿病の処置に用いられるペルオキシソーム増殖因子活性化受容体(PPAR)ガンマアゴニスト作用物質であり、広く処方されている。残念なことに、体液貯留はTZDの最も一般的かつ重篤な副作用として出現し、治療の中止の最も多い原因になっている。TZD誘導性体液貯留の発生率は、単剤療法における7%から、インスリンと組合わせた場合の15%までの範囲である(Yan, T., Soodvilai, S., PPAR Research volume 2008, article ID 943614)。そのような副作用の機構は完全には理解されていないが、腎臓におけるNa及び体液の再吸収に関係し得る。しかしながら、TZD誘導性体液貯留はループ利尿薬またはチアジド利尿薬に対して耐性があり、そのよう

な体液過負荷を減少させると提唱されたペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）アルファとPPARガンマアゴニストとの組合せは、主要な有害な心臓血管事象と関連する。

【0013】

上記を考慮すると、塩分及び体液の蓄積は、心不全（特に、鬱血性心不全）、慢性腎疾患、末期腎疾患、肝疾患などを含む多くの疾患の罹患率及び死亡率に寄与すると認識される。また、塩分及び体液の蓄積は高血圧の危険因子であることも受け入れられている。したがって、必要とする患者に投与した場合に、ナトリウム貯留、体液貯留、またはその両方の低下をもたらす医薬品が明らかに必要である。そのような医薬品は、体液／Naホメオスターシスの腎臓機構と関与しないか、またはさもなければそれを悪化させない。

10

【0014】

過剰な体液過負荷の処置を考慮するための1つの選択肢は、下痢を誘導することである。例えば、ソルビトール、ポリエチレングリコール、ピサコジル及びフェノールフタレインなどの緩下薬を含むいくつかの薬剤によって、下痢を誘発することができる。ソルビトール及びポリエチレングリコールは、低レベルの分泌電解質と共に浸透圧性下痢を誘発する；そうして、GI管からのナトリウム塩の除去におけるその有用性は限定的である。フェノールフタレインの作用機序は明確に確立されていないが、Na/K ATPアーゼ及びCl/HCO₃陰イオン交換体の阻害ならびに起電性陰イオン分泌の刺激によって引き起こされると考えられる（例えば、Eherer, A. J., C. A. Santa Ana, J. Porter, and J. S. Fordtran, 1993, *Gastroenterology*, v. 104, no. 4, p. 1007-1012を参照されたい）。しかしながら、フェノールフタレインなどの一部の緩下薬は、ヒトにおける発がん性の潜在的な危険によって、体液過負荷の長期処置のための実行可能な選択肢ではない。さらに、緩下薬は、刺激性であり、粘膜損傷をもたらすことが示されているため、それらを長期的に使用することができない。したがって、塩分及び体液過負荷を制御する試みの一部としての慢性的下痢の誘導は、多くの患者にとって望ましくない処置様式であることも認識されるべきである。したがって、この目的のためにGI管を利用する任意の医薬品が実用的な利益をもたらすものであるためには、下痢を制御する必要があるであろう。

20

【0015】

軽度の下痢を処置するための1つの手法は、天然植物繊維オオバコなどの液体吸収ポリマーの投与である。ポリマー材料、より具体的には、ヒドロゲルポリマーを、消化（GI）管から体液を除去するために使用することもできる。そのようなポリマーの使用は、例えば、米国特許第4,470,975号及び同第6,908,609号に記載されており、その内容全体が、あらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用される。しかしながら、有意な量の体液を効率的に除去するためのそのようなポリマーについては、それらは望ましくはGI管に存在する静圧及び浸透圧範囲に抵抗しなければならない。ヒトを含む多くの哺乳動物は、約70%の水分含分の柔らかい糞便を作り、糞塊によって強いられる高い水圧耐性に対抗して体液を輸送することによって、そうしている。いくつかの研究によって、糞便を約80%から約60%に脱水するために必要な圧力は、約500kPa～約1000kPa（すなわち、約5～約10atm）であることが示されている（例えば、McKie, A. T., W. Powrie, and R. J. Naftalin, 1990, *Am J Physiol*, v. 258, no. 3 Pt 1, p. G391-G394; Bleakman, D., and R. J. Naftalin, 1990, *Am J Physiol*, v. 258, no. 3 Pt 1, p. G377-G390; Zammitt, P. S., M. Mendizabal, and R. J. Naftalin, 1994, *J Physiol*, v. 477 (Pt 3), p. 539-548.を参照されたい）。しかしながら、腔内で測定される静圧は通常、約6kPa～約15kPaである。糞便を脱水するために必要とされるかなり高い圧力は、本質的には浸透過程によるものであり、筋力によってもたらされる機械的プロセスによるものではない。浸透圧は結腸粘膜を通過する塩分の能動輸送から生じ、最終的には高張性体液吸収を

30

40

50

もたらす。産生された浸透勾配は、体液を内腔から粘膜の漿膜側に駆動する。例えば、米国特許第4,470,975号及び同第6,908,609号に記載のものなどの液体吸収ポリマーは、そのような圧力を保持することができないこともある。そのようなポリマーは、塩分吸収プロセスが無傷である正常な結腸においては崩壊し、そうして、適度な量の体液及びそれによって塩分を除去することができる。

【0016】

ナトリウムに結合する合成ポリマーも記載されている。例えば、Dowex型陽イオン交換樹脂などのイオン交換ポリマー樹脂は、1950年代あたりから知られている。しかしながら、高カリウム血症の処置について承認されたポリスチレンスルホン酸塩であるKayexalate（商標）（またはKionex（商標））を除いて、陽イオン交換樹脂は、少なくとも部分的には、その限られた容量及び弱い陽イオン結合選択性のため、薬物としての用途は非常に限られている。加えて、イオン交換プロセスの間に、樹脂は化学量論的量の外因性陽イオン（例えば、H、K、Ca）を遊離し、次にそれらが、潜在的にアシドーシス（H）、高カリウム血症（K）をもたらすか、または血管石灰化（Ca）に寄与し得る。そのような樹脂はまた、便秘ももたらし得る。

【0017】

消化管障害

便秘は、排便回数が少なく、排便の通過が困難であることによって特徴づけられ、患者が12ヶ月以内に非連続的に12週を超えて特定の症状を患う場合に慢性的になる。慢性便秘は、それが他の疾患または薬物の使用に起因しなければ、特発性である。北米における慢性便秘の管理に対する、証拠に基づく手法（Brandt et al., 2005, Am. J. Gastroenterol. 100 (Suppl. 1): S5-S21）は、有病率が一般的集団の約15%であることを明らかにした。便秘は、女性、高齢者、非白人、及び下層階級の個人においてより一般的に報告されている。

【0018】

過敏性腸症候群（IBS）は、運動、分泌及び内臓感覚の変化と関連する一般的なGI障害である。排便の回数及び形態、腹痛及び膨満を含む様々な臨床症状がこの障害を特徴づける。IBSの臨床症状の認識はまだ定義されていないが、下痢優勢IBS（D-IBS）及び便秘優勢IBS（C-IBS）と呼ぶのが現在一般的であり、ここで、D-IBSは緩いか、もしくは水っぽい排泄物の連続的通過と定義され、C-IBSは困難な、回数の少ない、もしくは外見上不完全な排便として提供する機能障害の一群と定義される。IBSの病態生理は完全には理解されていないが、いくつかの機構が示唆されている。内臓過敏が主要な病因的役割を果たすと考えられることが多く、IBSを腹痛の他の原因から識別するためのさらに有用な生物学的マーカーであると提唱されている。最近の臨床試験では（Posserud, I. et al., Gastroenterology, 2007; 133: 1113-1123）、IBS患者に対して内臓過敏試験（バルーン膨張）を行い、健康な対象と比較した。61%のIBS患者が、疼痛及び不快閾値によって測定した場合、内臓知覚の変化を有することが明らかとなった。他の概説は、様々な消化管障害の兆候となる腹痛における内臓過敏の役割を文書化した（Akbar, A et al, Aliment. Pharmacol. Ther., 2009, 30, 423-435; Bueno et al., Neurogastroenterol Motility (2007) 19 (suppl. 1), 89-119）。結腸及び直腸の膨張は、動物及びヒトの研究において内臓感覚を評価するためのツールとして広く用いられてきた。内臓感覚を誘導するために用いられるストレスの型はモデルに応じて変化するが（例えば、Eutamias, H Neurogastroenterol Motil. 2009 Aug 25. [印刷の前に電子版発行]を参照されたい）、部分拘束ストレス（PRS）などのストレスは、IBS設定をより多く代表すると考えられる、比較的軽度な、非潰瘍誘発モデルである。

【0019】

便秘は、高齢者集団、特に、カルシウム補助食品を摂取しなければならない骨粗鬆症患者

者において一般的に認められる。カルシウム補助食品は、骨粗鬆症患者において骨密度を回復するために有益であることが示されているが、カルシウム誘導性便秘作用のため、服薬遵守は悪い。

【0020】

オピオイド誘導性便秘（OIC）（オピオイド誘導性腸機能障害またはオピオイド腸機能障害（OBD）とも呼ばれる）は、オピオイド療法に関連する一般的な有害作用である。OICは一般的に便秘として説明されるが；しかしながら、それは有害な消化管（GI）作用の集まりであり、腹部痙攣、膨張、及び胃食道逆流も含まれる。がん患者は疾患関連便秘を有することもあり、通常はオピオイド療法によって悪化する。しかしながら、OICはがん患者に限られない。非がん起源の疼痛のためにオピオイド療法を受けている患者の最近の調査によって、対照群における7.6%と比較して、約40%の患者がオピオイド療法に関連する便秘を経験する（1週あたり<3回の完全な便通）ことが見出された。緩下薬療法を必要とする対象のうち、オピオイド処置患者の46%のみ（対照対象、84%）が、>50%の時間の所望の治療結果を達成することを報告している（Pappagallo, 2001, Am. J. Surg. 182 (5A Suppl.) : 11S-18S）。

【0021】

慢性特発性便秘に罹患している一部の患者は、生活様式の改変、食事の変化ならびに水分及び繊維の摂取の増加で成功裏に処置することができ、これらの処置が一般的には最初に試される。これらの手法に応答し得なかった患者について、医師は典型的には緩下薬を推奨するが、その多くは店頭で入手可能である。店頭で提供される緩下薬の使用は、約半分の患者によって効果がないと判定される（Johanson and Kralstein, 2007, Aliment. Pharmacol. Ther. 25 (5) : 599-608）。IBS及びOICを含む慢性便秘を処置するために現在処方されているか、またはそのために臨床開発中である他の治療選択肢は、例えば、Chang et al., 2006, Curr. Treat. Options Gastroenterol. 9 (4) : 314-323; Gershon and Tack, 2007, Gastroenterology 132 (1) : 397-414; 及びHammerle and Surawicz, 2008, World J. Gastroenterol. 14 (17) : 2639-2649に記載されている。そのような処置薬には、これに限定されないが、セロトニン受容体リガンド、塩素チャネル活性化因子、オピオイド受容体アンタゴニスト、グアニル酸シクラーゼ受容体アゴニスト及びヌクレオチドP2Y (2) 受容体アゴニストが含まれる。これらの処置選択肢の多くは、それらが一部の患者においては習慣性であり、効果がないことがあるので不十分であり、長期間の副作用を引き起こし得るか、または別段に最善ではない。

【0022】

Na⁺/H⁺交換（NHE）阻害薬

GI管の主要な機能は、GI管が曝露された実質的にすべての水分及びNaを吸収することによって水分/Naホメオスターシスを維持することである。哺乳類の結腸の頂端面を覆う上皮層は、典型的な電解質輸送上皮であり、これは粘膜を通過する両方向に大量の塩分及び水分を移動させることができる。例えば、毎日、GI管は約9リットルの体液及び約800meqのNaを処理する（例えば、Zachos et al., Molecular physiology of intestinal Na⁺/H⁺ exchange; Annu. Rev. Physiol., v. 67, p. 411-443 (2005)を参照されたい）。この体液のうちの約1.5リットル及びこのナトリウムのうちの約150meqのみが、経口摂取から生じる；むしろ、大部分の体液（例えば、約7.5リットル）及びナトリウム（約650meq）は、消化物の一部としてGI器官を介して分泌される。したがって、GI管は全身のナトリウム及び体液レベルを調節するための実行可能な標的である。

【0023】

G I 管の生理及び分泌及び／または吸収機構に関して、多くの概説が刊行されている（例えば、Kunzelmann et al., *Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease*; *Physiol. Rev.*, v. 82, no. 1, p. 245–289 (2002); Geibel, J. P.; *Secretion and absorption by colonic crypts*; *Annu. Rev. Physiol.*, v. 67, p. 471–490 (2005); Zachos et al., 前出; Kiela, P. R. et al., *Apical Na^+/H^+ exchangers in the mammalian gastrointestinal tract*; *J. Physiol. Pharmacol.*, v. 57 Suppl. 7, p. 51–79 (2006) を参照されたい)。Na 吸収の2つの主な機構は、電気的中性輸送及び起電性輸送である。電気的中性輸送は、本質的には Na^+/H^+ アンチポート NHE（例えば、NHE-3）に起因するものであり、Na 吸収のほとんどを担う。起電性輸送は、上皮ナトリウムチャネル（「ENaC」）によって提供される。電気的中性輸送は、主に回腸部分及び近接結腸に位置し、起電性輸送は遠位結腸に位置する。

【0024】

形質膜の NHE は、細胞内の pH 及び体積、NaCl 及び NaHCO_3 の細胞間吸収、ならびに上皮細胞によって、特に、腎臓、腸、胆嚢、及び唾液腺で実行される体液平衡の維持、さらには全身の pH の調節に寄与する。心臓保護または腎臓保護のために虚血及び再灌流に関連する障害を処置するための全身 NHE に対する役割及び臨床介入に向けられた文献が存在する。NHE の9種のアイソフォームが同定されており（Kiela, P. R. et al.; *Apical Na^+/H^+ exchangers in the mammalian gastrointestinal tract*; *J. Physiol. Pharmacol.*, v. 57 Suppl 7, p. 51–79 (2006)）、そのうち NHE-2、NHE-3 及び NHE-8 は G I 管の頂端側で発現され、NHE-3 は輸送に対するより大きい寄与を提供する。別に、まだ特定されていないが、Cl 依存的 NHE がラット細胞の腺窩において同定されている。加えて、多くの研究が、NHE の阻害薬の同定に向けられてきた。そのような研究の主な標的は、NHE-1 及び NHE-3 であった。小分子 NHE 阻害薬は例えば、米国特許第 5, 866, 610 号；同第 6, 399, 824 号；同第 6, 911, 453 号；同第 6, 703, 405 号；同第 6, 005, 010 号；同第 6, 736, 705 号；同第 6, 887, 870 号；同第 6, 737, 423 号；同第 7, 326, 705 号；同第 5, 824, 691 (WO94/026709) 号；同第 6, 399, 824 号 (WO02/024637)；米国特許出願公開第 2004/0039001 号 (WO02/020496)；同第 2005/0020612 号 (WO03/055490)；同第 2004/0113396 号 (WO03/051866)；同第 2005/0020612 号；同第 2005/0054705 号；同第 2008/0194621 号；同第 2007/0225323 号；同第 2004/0039001 号；同第 2004/0224965 号；同第 2005/0113396 号；同第 2007/0135383 号；同第 2007/0135385 号；同第 2005/0244367 号；同第 2007/0270414 号；国際公開 WO01/072742；WO01/021582（カナダ特許第 CA2387529 号）；WO97/024113（カナダ特許第 02241531 号）及び欧州特許第 0744397 号（カナダ特許第 2177007 号）に記載されており；これらはすべて、すべての関連する一貫した目的のために、それらの全体で参照によって本明細書に援用される。

【0025】

しかしながら、WO2010/078449 で最近開示されたように、そのような研究は、吸収されず（すなわち、全身性でなく）、消化管を標的化する NHE 阻害薬を開発するか、またはその価値もしくは重要性を認識することができなかった。そのような阻害薬を、体液貯留及び塩分過負荷と関連する障害の処置及び消化管障害と関連する疼痛の処置もしくは緩和を含む G I 管障害の処置において利用することができる。そのような阻害薬

は、それらを全身性のオンターゲットもしくはオフターゲット作用の恐れが低く（例えば、腎臓障害もしくは他の全身作用の危険性がほとんどないか、もしくは全くなく）送達することができるため、特に有利である。

したがって、前記分野は進展しているが、体液貯留及び塩分過負荷と関連する障害ならびに消化管障害と関連する疼痛の処置もしくは緩和を含む消化管障害の処置において使用するための新規化合物が当技術分野において依然として必要である。本発明はこの必要性を満たし、さらなる関連する利益を提供する。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0026】

【文献】米国特許第4,470,975号明細書

米国特許第6,908,609号明細書

国際公開第2010/078449号

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

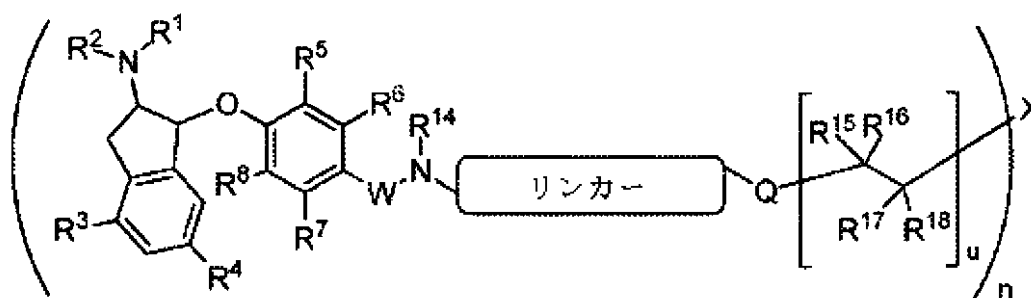
【0027】

簡単に述べると、本発明は、ナトリウムイオン及び水素イオンのNHE媒介性アンチポートを阻害するために消化管において実質的に活性である化合物、ならびに体液貯留及び塩分過負荷と関連する障害の処置ならびに消化管障害と関連する疼痛の処置もしくは緩和を含む消化管障害の処置におけるそのような化合物の使用に関する。

【0028】

式Iの化合物：

【化1】



またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、異性体、もしくは互変異性体

【式中、

リンカーは、 $-R^{13}-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-Z-R^{13}-(CH_2)_t-Z-$ であり；

Xは、結合、H、N、O、 $CR^{11}R^{12}$ 、 CR^{11} 、C、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-(CHR^{13})_p-$ または $C_3\sim C_6$ シクロアルキルであり；

Wは、出現するごとに独立に、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ 、または $-(CH_2)_m-$ であり；

Zは、出現するごとに独立に、結合、 $C(O)$ 、または $-C(O)NH-$ であり；

Yは、出現するごとに独立に、O、S、NH、 $N(C_1\sim C_3\text{アルキル})$ 、または $-C(O)NH-$ であり；

Qは、結合、NH、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(C_1\sim C_3\text{アルキル})-$ 、または $-NHC(O)NH-(CHR^{13})$ であり；

mは、1～2の整数であり；

nは、1～4の整数であり；

r及びpは、出現するごとに独立に、0～8の整数であり；

sは、0～4の整数であり；

tは、0～4の整数であり；

10

20

30

40

50

u は、0～2 の整数であり；

R^1 及び R^2 は独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、N、S、P 及び O からなる群から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールであり、ここで、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1 個または複数のハロゲン、OH、CN、 $-\text{NO}_2$ 、オキソ、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{NHR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、複素環、アリール、またはヘテロアリールで任意選択で置換されているか；または

R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素と一緒に、N、S、P 及び O からなる群から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含有するヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成していてよく、ここで、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、1 個または複数のハロゲン、OH、CN、 $-\text{NO}_2$ 、オキソ、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{NHR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、複素環、アリール、またはヘテロアリールで任意選択で置換されており；

R^3 及び R^4 は独立に、ハロゲン、OH、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ であり；

R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は独立に、H、ハロゲン、OH、CN、 $-\text{NO}_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、N、S、P 及び O からなる群から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含有するヘテロアリール、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{NHR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^8\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ であり；

R^9 及び R^{10} は独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または N、S、P 及び O からなる群から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールであり、

R^{11} 及び R^{12} は独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、 NH_2 、CN、または NO_2 であり；

R^{13} は、出現するごとに独立に、結合、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim C_8$ 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、ここで、各シクロアルケニル、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は、1 個または複数の R^{19} で任意選択で置換されており；

R^{14} は、出現するごとに独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであるか；または

R^6 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わせあって、出現するごとに独立に、5～6 員ヘテロシクリルを形成していてよく、ここで、各 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1 個または複数の R^{19} で任意選択で置換されているか；または

R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わせあって、出現するごとに独立に、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または N、S、P 及び O からなる群から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールを形成し

ていてよく、ここで、各ヘテロシクリルまたはヘテロアリアルは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されており；

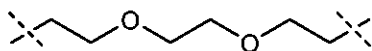
R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、及び R^{18} は、出現するごとに独立に、H、OH、 NH_2 、または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、ここで、前記アルキルは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されており；かつ

R^{19} は、出現するごとに独立に、H、OH、 NH_2 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ Hハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシであるが；

ただし：

- (1) XがHである場合、nは1である；
- (2) Xが結合、O、または $CR^{11}R^{12}$ である場合、nは、2である；
- (3) nが3である場合、Xは、 CR^{11} またはNである；
- (4) nが4である場合、Xは、Cである；
- (5) このとき、QまたはXのうちの1個のみが $-NHC(O)NH-$ である、
- (6) R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニルを形成してはいない；
- (7) R^1 及び R^2 がメチルであり、 R^3 及び R^4 がハロゲンであり、かつ R^5 及び R^8 がHである場合、リンカーは、

【化2】



ではない；

- (8) R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペリジニルを形成しており、 R^3 及び R^4 がハロゲンであり、かつ R^5 及び R^8 がHである場合、リンカーは、

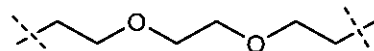
【化3】



ではない；及び

- (9) R^1 及び R^2 が、それらが結合している窒素と一緒に、3-アミノピペリジン-1-イルを形成しており、 R^3 及び R^4 がハロゲンであり、かつ R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 がHである場合、リンカーは、

【化4】



ではない

ことを条件とする】。

【0029】

別の態様では、上述のと通りの化合物、またはその立体異性体、薬学的に許容される塩もしくはプロドラッグ、及び薬学的に許容される担体、希釈剤または添加剤を含む医薬組成物を提供する。医薬組成物は、体液貯留または塩分過負荷と関連する疾患または障害を処置するために有効であり得る。医薬組成物は、本発明の化合物を、本明細書に記載の疾患の処置において使用するために含んでよい。組成物は、少なくとも1種の本発明の化合物及び薬学的に許容される担体を含有し得る。

【0030】

本発明の別の態様は、ナトリウム及び水素イオンのNHE媒介性アンチポートを阻害するための方法に関する。その方法は、それを必要とする哺乳類に、本明細書に記載の化合物または医薬組成物の薬学的有効量を投与することを含む。

【0031】

10

20

30

40

50

別の態様では、体液貯留または塩分過負荷と関連する障害を処置するための方法を提供する。その方法は、それを必要とする哺乳類に、上述のとりの化合物または医薬組成物の薬学的有効量を投与することを含む。

【0032】

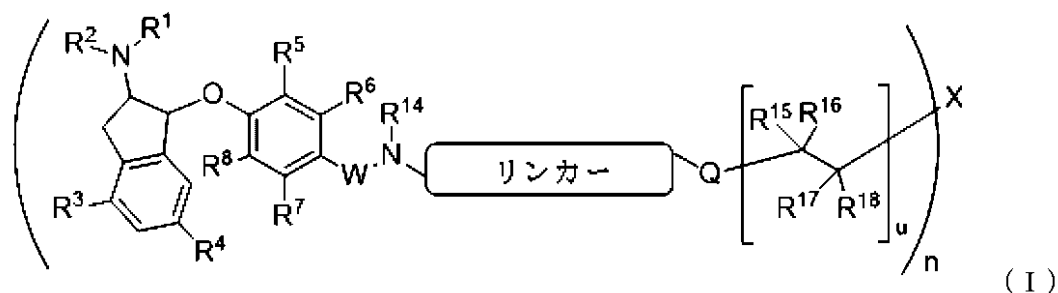
本発明はさらに、ナトリウム及び水素イオンのNHE媒介性アンチポートを阻害し得る化合物を提供する。本発明の化合物の有効性-安全性プロファイルを他の既知のNHE-3阻害薬に対して改善することができる。加えて、本技術はまた、これに限定されないが、心不全（鬱血性心不全など）、慢性腎疾患、末期腎疾患、高血圧、本態性高血圧、原発性高血圧、食塩感受性高血圧、肝疾患、及びペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）ガンマゴニスト誘導性体液貯留、胃腸運動障害、過敏性腸症候群、慢性便秘、慢性特発性便秘、嚢胞性線維症患者で起こる慢性便秘、慢性腎疾患患者で起こる慢性便秘、骨粗鬆症患者で起こるカルシウム誘導性便秘、オピオイド誘導性便秘、機能性消化管障害、パーキンソン病、多発性硬化症、胃食道逆流疾患、機能性胸やけ、消化不良、機能性消化不良、非潰瘍性消化不良、胃不全麻痺、慢性腸管偽性閉塞、クローン病、潰瘍性大腸炎及び炎症性腸症候群と称される関連疾患、結腸偽性閉塞、胃潰瘍、感染性下痢、がん（結腸直腸）、「リーキーガット症候群」、嚢胞性線維症胃腸疾患、多臓器不全、顕微鏡的大腸炎、壊死性全腸炎、アレルギー-アトピー、食物アレルギー、感染（呼吸器）、急性炎症（例えば、敗血症、全身性炎症反応症候群）、慢性炎症（関節炎）、肥満誘導性代謝性疾患（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎、I型糖尿病、II型糖尿病、心臓血管疾患）、腎疾患、糖尿病性腎疾患、硬変、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪酸肝疾患、脂肪症、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、門脈高血圧、自己免疫疾患（例えば、1型糖尿病、セリアック続発性PTH、強直性脊椎炎、狼瘡、円形脱毛症、関節リウマチ、リウマチ性多発性筋痛、線維筋痛症、慢性疲労症候群、シェーングレン症候群、白斑、甲状腺炎、脈管炎、蕁麻疹（じんま疹）、レイノー症候群）、統合失調症、自閉症スペクトラム障害、肝性脳症、小腸内細菌異常増殖、及び慢性アルコール中毒、続発性副甲状腺機能亢進症（PTH）、セリアック病、高リン血症などを含む、いくつかの異なる種類の疾患のために使用することができるという利点を有する。本技術の追加の特徴及び利点は、下の本発明の詳細な説明を読むことで、当業者には明らかとなる。

本発明の実施形態において、例えば以下の項目が提供される。

（項目1）

式Iの化合物：

【化283】



またはその薬学的に許容される塩

〔式中〕

リンカーは、 $-R^{13}-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-Z-R^{13}-(CH_2)_t-Z-$ であり；

Xは、結合、H、N、O、 $CR^{11}R^{12}$ 、 CR^{11} 、C、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-(CHR^{13})_p-$ または $C_3\sim C_6$ シクロアルキルであり；

Wは、出現するごとに独立に、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ 、または $-(CH_2)_m-$ であり；

Zは、出現するごとに独立に、結合、 $C(O)$ 、または $-C(O)NH-$ であり；

Yは、出現するごとに独立に、O、S、NH、 $N(C_1\sim C_3\text{アルキル})$ 、または $-C-$

O) NH-であり；

Qは、結合、NH、-C(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)N(CH₃)-、または-NHC(O)NH-(CHR¹³)であり；

mは、1～2の整数であり；

nは、1～4の整数であり；

r及びpは、出現するごとに独立に、0～8の整数であり；

sは、0～4の整数であり；

tは、0～4の整数であり；

uは、0～2の整数であり；

R¹及びR²は独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₄～C₈シクロアルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、N、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールであり、ここで、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1個または複数のハロゲン、OH、CN、-NO₂、オキソ、-SR⁹、-OR⁹、-NHR⁹、-NR⁹R¹⁰、-S(O)₂N(R⁹)₂-、-S(O)₂R⁹、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰、-S(O)R⁹、-S(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸S(O)R⁹、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₄～C₈シクロアルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、複素環、アリール、またはヘテロアリールで任意選択で置換されているか；または

R¹及びR²は、それらが結合している窒素と一緒に、N、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成してよく、ここで、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、1個または複数のハロゲン、OH、CN、-NO₂、オキソ、-SR⁹、-OR⁹、-NHR⁹、-NR⁹R¹⁰、-S(O)₂N(R⁹)₂-、-S(O)₂R⁹、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰、-S(O)R⁹、-S(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸S(O)R⁹、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₄～C₈シクロアルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、複素環、アリール、またはヘテロアリールで任意選択で置換されており；

R³及びR⁴は独立に、ハロゲン、OH、CN、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-C(O)NR⁹R¹⁰であり；

R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸は独立に、H、ハロゲン、OH、CN、-NO₂、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₄～C₈シクロアルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、N、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリール、-SR⁹、-OR⁹、-NHR⁹、-NR⁹R¹⁰、-S(O)₂N(R⁹)₂-、-S(O)₂R⁹、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-NR⁹S(O)₂R¹⁰、-S(O)R⁹、-S(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸S(O)R⁹であり；

R⁹及びR¹⁰は独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₄～C₈シクロアルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはN、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールであり、

R¹¹及びR¹²は独立に、H、C₁～C₆アルキル、OH、NH₂、CN、またはNO₂であり；

R¹³は、出現するごとに独立に、結合、H、C₁～C₆アルキル、C₄～C₈シクロアルケニル、C₃～C₈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、ここで、各シクロアルケニル、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は、1個または複数のR¹⁹で任意選択で置換されており；

R¹⁴は、出現するごとに独立に、H、C₁～C₆アルキル、またはC₁～C₆ハロアル

10

20

30

40

50

キルであるか；または

R^6 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わせあって、出現するごとに独立に、5～6員ヘテロシクリルを形成してよく、ここで、各 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されているか；または

R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わせあって、出現するごとに独立に、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または N、S、P 及び O からなる群から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールを形成してよく、ここで、各ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されており；

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、及び R^{18} は、出現するごとに独立に、H、OH、 NH_2 、または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、ここで、前記アルキルは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されており；かつ

R^{19} は、出現するごとに独立に、H、OH、 NH_2 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシであるが；

ただし：

(1) X が H である場合、n は 1 である；

(2) X が結合、O、または $CR^{11}R^{12}$ である場合、n は、2 である；

(3) n が 3 である場合、X は、 CR^{11} または N である；

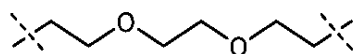
(4) n が 4 である場合、X は、C である；

(5) このとき、Q または X のうちの 1 個のみが $-NHC(O)NH-$ である、

(6) R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニルを形成してはいではない；

(7) R^1 及び R^2 がメチルであり、 R^3 及び R^4 がハロゲンであり、かつ R^5 及び R^8 が H である場合、リンカーは、

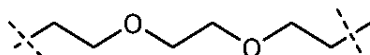
【化 284】



ではない；

(8) R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペリジニルを形成しており、 R^3 及び R^4 がハロゲンであり、かつ R^5 及び R^8 が H である場合、リンカーは、

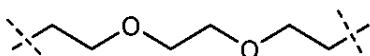
【化 285】



ではない；及び

(9) R^1 及び R^2 が、それらが結合している窒素と一緒に、3-アミノピペリジン-1-イルを形成しており、 R^3 及び R^4 がハロゲンであり、かつ R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 が H である場合、リンカーは、

【化 286】



ではない

ことを条件とする]。

(項目 2)

リンカーが、

10

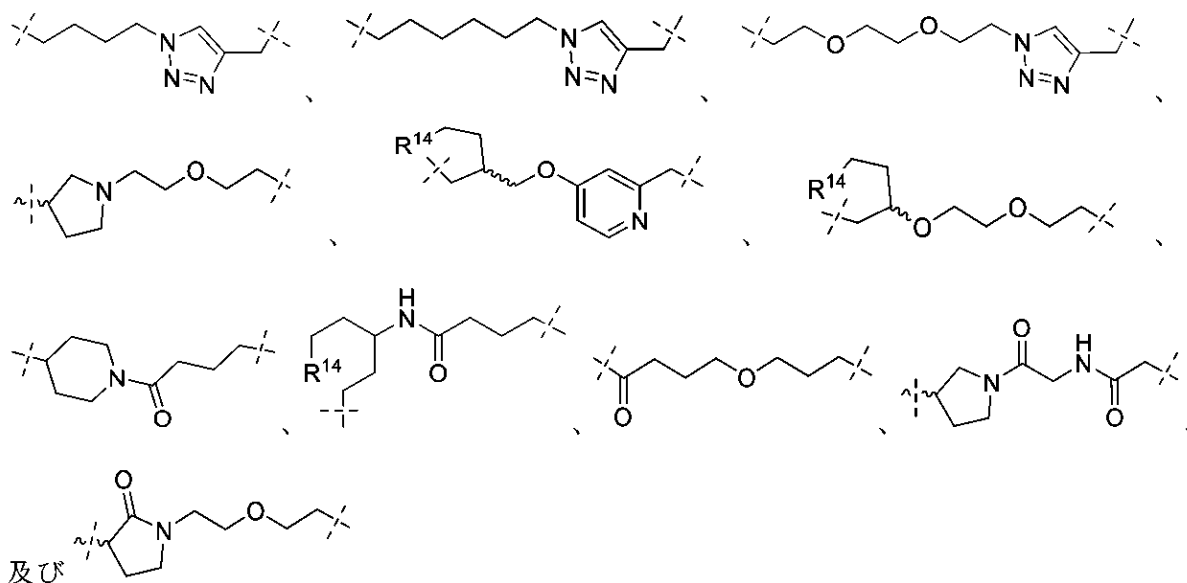
20

30

40

50

【化 2 8 7】



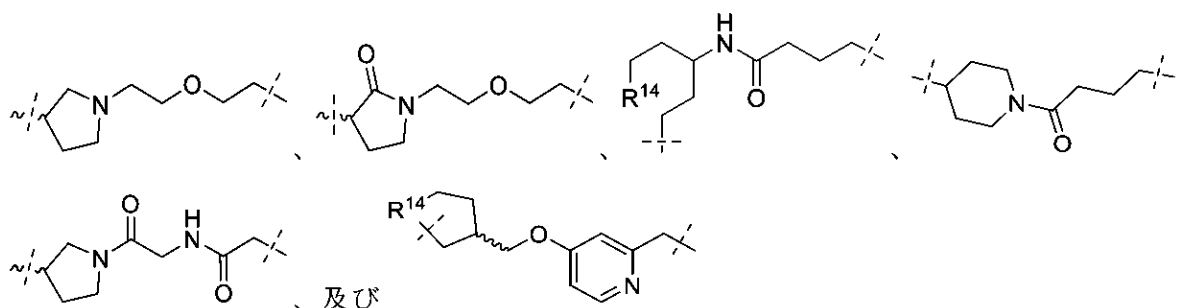
10

からなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3)

リンカーが、

【化 2 8 8】



20

30

からなる群から選択される、項目 1 または 2 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 4)

R^1 及び R^2 が、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである、項目 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 5)

R^1 及び R^2 が、メチルである、項目 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 6)

R^1 及び R^2 が、それらが結合している窒素と一緒に、N、S、P 及び O からなる群から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含有するヘテロシクリルまたはヘテロアリアルを形成してよく、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリアルが、1 個または複数の H、ハロゲン、 $-NR^9R^{10}$ 、または $C_1 \sim C_6$ アルキルで任意選択で置換されている、項目 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

(項目 7)

R^1 及び R^2 が、それらが結合している窒素と一緒に、ヘテロシクリルを形成してよく、前記ヘテロシクリルが、1 個または複数のオキソで任意選択で置換されている、項目 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 8)

R^1 及び R^2 が、それらが結合している窒素と一緒に、ピペリジニルまたはピペラジニルを形成してよく、ここで、前記ピペリジニルまたはピペラジニルが、1 個または複数

50

のオキソ、ハロゲン、 $-NR^9R^{10}$ 、または $C_1\sim C_6$ アルキルで任意選択で置換されている、項目1、2、3、6、または7のいずれか1項に記載の化合物。

(項目9)

R^9 及び R^{10} が、 $C_1\sim C_6$ アルキルである、項目1～8のいずれか1項に記載の化合物。

(項目10)

R^9 及び R^{10} が、メチルである、項目1、6、8、または9のいずれか1項に記載の化合物。

(項目11)

R^3 が、ハロゲン、CN、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル及び $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシからなる群から選択される、項目1～10のいずれか1項に記載の化合物。

10

(項目12)

R^3 が、ハロゲン、CN、または $C_1\sim C_6$ アルキルである、項目1～11のいずれか1項に記載の化合物。

(項目13)

R^3 が、F、Cl、CN、またはメチルである、項目1～12のいずれか1項に記載の化合物。

(項目14)

R^4 が、ハロゲンまたは $C_1\sim C_6$ アルキルである、項目1～13のいずれか1項に記載の化合物。

20

(項目15)

R^4 が、F、Cl、またはメチルである、項目1～13のいずれか1項に記載の化合物。

(項目16)

R^5 が、H、ハロゲン、 $C_1\sim C_6$ アルキル、または OR^9 である、項目1～15のいずれか1項に記載の化合物。

(項目17)

R^5 が、H、F、またはメチルである、項目1～16のいずれか1項に記載の化合物。

(項目18)

R^6 、 R^7 、及び R^8 が、H、ハロゲン、または $C_1\sim C_6$ アルキルである、項目1～17のいずれか1項に記載の化合物。

30

(項目19)

R^6 、 R^7 、及び R^8 が、Hである、項目1～17のいずれか1項に記載の化合物。

(項目20)

Qが、 $-NHC(O)NH-$ である、項目1～19のいずれか1項に記載の化合物。

(項目21)

Qが、結合である、項目1～19のいずれか1項に記載の化合物。

(項目22)

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、及び R^{18} が、Hである、項目1～21のいずれか1項に記載の化合物。

40

(項目23)

R^{15} 及び R^{17} が、Hであり、 R^{16} 及び R^{18} が、OHである、項目1～22のいずれか1項に記載の化合物。

(項目24)

Yが、Oであり、rが、2であり、sが、1である、項目1～23のいずれか1項に記載の化合物。

(項目25)

Yが、Oであり、rが、2であり、sが、2である、項目1～23のいずれか1項に記載の化合物。

(項目26)

50

s が、0 である、項目 1 ～ 2 3 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 7)

z が、C (O) である、項目 1 ～ 2 6 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 8)

R¹³ が、H、C₁ ～ C₆ アルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリールであり、ここで、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリールが、1 個または複数の R¹⁹ で任意選択で置換されている、項目 1 ～ 2 7 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 2 9)

R¹³ が、1 個または複数の R¹⁹ で任意選択で置換されているヘテロシクリルである、項目 1 ～ 2 8 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 0)

R¹⁹ がオキソである、項目 1 ～ 2 9 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 1)

n が、2 である、項目 1 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

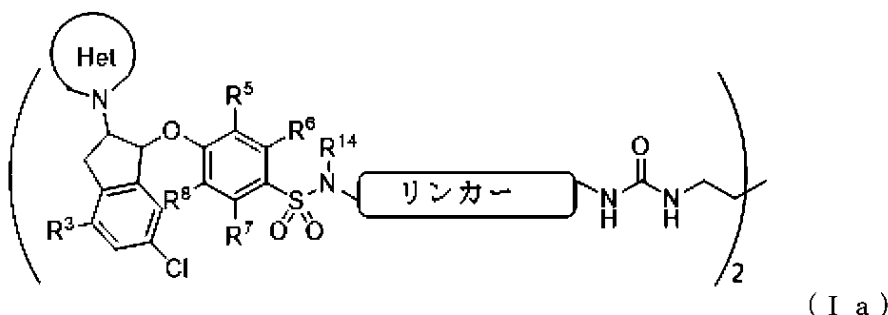
(項目 3 2)

n が、3 または 4 である、項目 1 ～ 3 0 のいずれか 1 項に記載の化合物。

(項目 3 3)

式 I a :

【化 2 8 9】



を有する、項目 1 に記載の化合物〔式中、環 H e t は、R¹ 及び R² が、それらが結合している窒素と一緒に、N、S、P 及び O からなる群から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含有するヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成してよいことを表し、ここで、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、1 個または複数のハロゲン、OH、CN、-NO₂、オキソ、-SR⁹、-OR⁹、-NHR⁹、-NR⁹R¹⁰、-S(O)₂N(R⁹)₂-、-S(O)₂R⁹、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰、-S(O)R⁹、-S(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)R¹⁰、C₁ ～ C₆ アルキル、C₂ ～ C₆ アルケニル、C₄ ～ C₈ シクロアルケニル、C₂ ～ C₆ アルキニル、C₃ ～ C₈ シクロアルキル、ヘテロシクリル、複素環、アリール、またはヘテロアリールで任意選択で置換されている〕。

(項目 3 4)

式 I b :

10

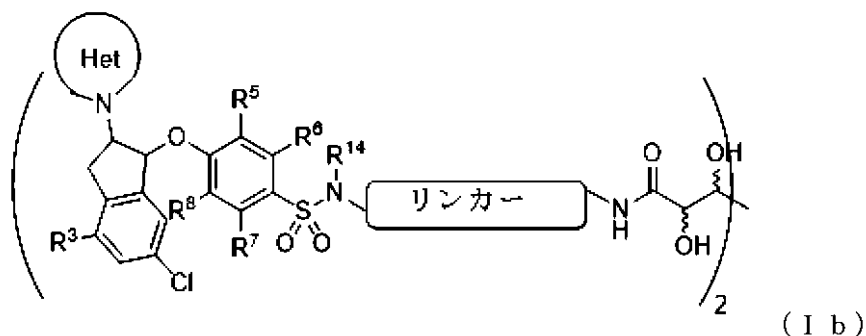
20

30

40

50

【化 2 9 0】



10

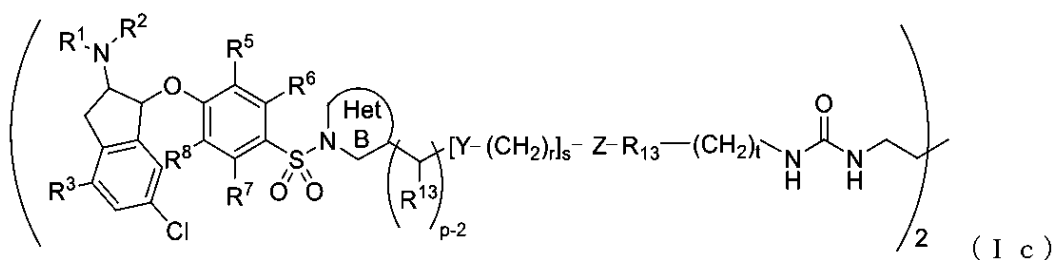
を有する、項目 1 に記載の化合物〔式中、環 Het は、 R^1 及び R^2 が、それらが結合している窒素と一緒に、N、S、P 及び O からなる群から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含有するヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成してよいことを表し、ここで、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、1 個または複数のハロゲン、OH、CN、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)R^{10}$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、複素環、アリール、またはヘテロアリールで任意選択で置換されている〕。

20

(項目 3 5)

式 I c :

【化 2 9 1】



30

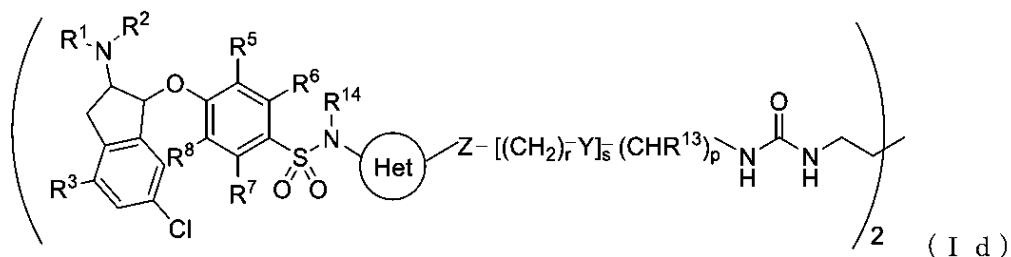
を有する、項目 1 に記載の化合物〔式中、Het B は、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、または N、S、P 及び O からなる群から選択される 1 ～ 5 個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールを表し、ここで、各ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、1 個または複数の R^{19} で任意選択で置換されている〕。

(項目 3 6)

式 I d :

40

【化 2 9 2】



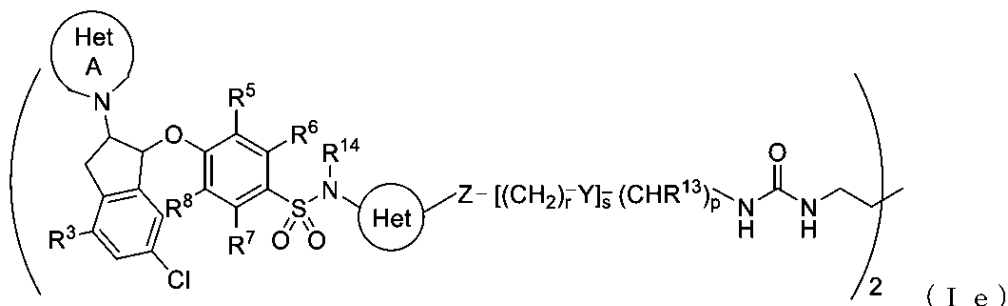
10

を有する、項目 1 に記載の化合物〔式中、Het は、C₄～C₈シクロアルケニル、C₃～C₈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を表す R^{1 3}であり、ここで、各シクロアルケニル、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は、1 個または複数の R^{1 9}で任意選択で置換されている〕。

(項目 3 7)

式 I e :

【化 2 9 3】



20

を有する、項目 1 に記載の化合物〔式中、環 Het A は、R¹及び R²が、それらが結合している窒素と一緒に、N、S、P 及び O からなる群から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含有するヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成してよいことを表し、ここで、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、1 個または複数のハロゲン、OH、CN、-NO₂、オキソ、-SR⁹、-OR⁹、-NHR⁹、-NR⁹R^{1 0}、-S(O)₂N(R⁹)₂、-S(O)₂R⁹、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-C(O)NR⁹R^{1 0}、-NR⁹S(O)₂R^{1 0}、-S(O)R⁹、-S(O)NR⁹R^{1 0}、-NR⁹S(O)R^{1 0}、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₄～C₈シクロアルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、複素環、アリール、またはヘテロアリールで任意選択で置換されており；

30

Het は、C₄～C₈シクロアルケニル、C₃～C₈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を表す R^{1 3}であり、ここで、各シクロアルケニル、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は、1 個または複数の R^{1 9}で任意選択で置換されている〕。

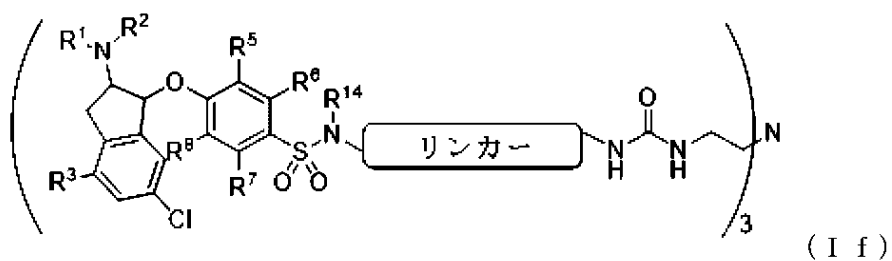
40

(項目 3 8)

式 I f :

50

【化 2 9 4】



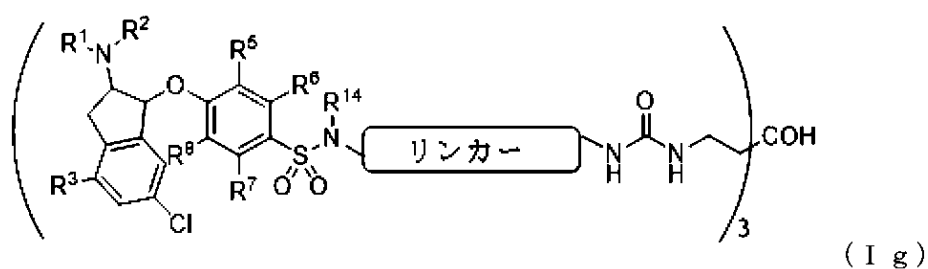
10

を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 3 9)

式 I f :

【化 2 9 5】



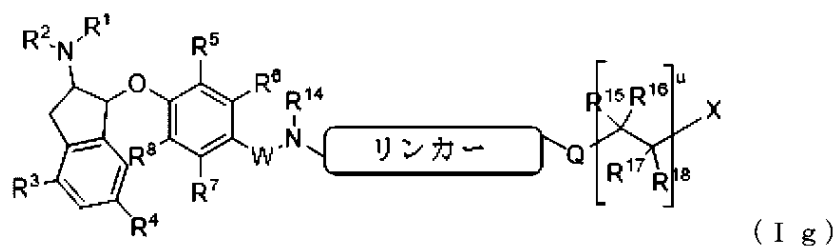
20

を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4 0)

式 I g :

【化 2 9 6】



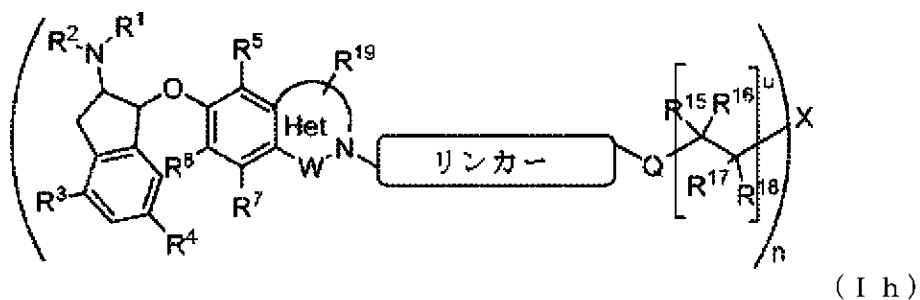
30

を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4 1)

式 I h :

【化 2 9 7】



40

50

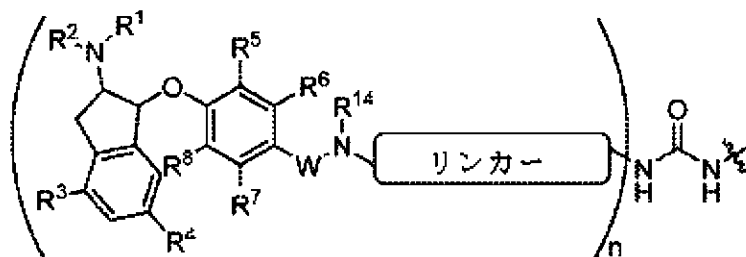
を有する、項目 1 に記載の化合物〔式中、

Het は、 R^6 及び R^{14} が、それらが結合している原子と一緒に、出現するごとに独立に、5～6 員ヘテロシクリルを形成していることを表す〕。

(項目 4 2)

式 I i :

〔化 2 9 8〕



(I i)

10

を有する、項目 1 に記載の化合物。

(項目 4 3)

下記からなる群から選択される、項目 1 に記載の化合物：

3-〔2-(2-(2-〔4-〔〔(1S, 2S)-2-(〔(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ)エチル〕-1-〔4-(〔〔2-(2-(2-〔4-〔〔(1S, 2S)-2-(〔(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ)エチル〕カルバモイル〕アミノ)ブチル〕尿素；

20

3-〔2-(2-(2-〔4-〔〔(1S, 2S)-2-(〔(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル〕-6-クロロ-4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン)スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ)エチル〕-1-〔4-(〔〔2-(2-(2-〔4-〔〔(1S, 2S)-2-(〔(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル〕-6-クロロ-4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン)スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ)エチル〕カルバモイル〕アミノ)ブチル〕尿素；

30

3-〔2-(2-(2-〔4-〔〔(1S, 2S)-2-(〔(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル〕-6-クロロ-4-シアノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン)スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ)エチル〕-1-〔4-(〔〔2-(2-(2-〔4-〔〔(1S, 2S)-2-(〔(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル〕-6-クロロ-4-シアノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン)スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ)エチル〕カルバモイル〕アミノ)ブチル〕尿素；

40

3-〔2-(2-(2-〔4-〔〔(1S, 2S)-2-(〔(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル〕-6-クロロ-4-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン)スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ)エチル〕-1-〔4-(〔〔2-(2-(2-〔4-〔〔(1S, 2S)-2-(〔(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル〕-6-クロロ-4-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン)スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ)エチル〕カルバモイル〕アミノ)ブチル〕尿素；

1-〔2-(2-(2-〔4-〔〔(1S, 2S)-2-(〔(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル〕-6-クロロ-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-メチルベンゼン)スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ)エチル〕

50

ル] - 3 - [4 - ([2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S, 2 S) - 2 - [(3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] - 6 - クロロ - 4 - フルオロ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] - 3 - メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 2- [(3 R) - 3- アミノピペリジン-1-イル] - 6- クロロ- 4- メチル- 2, 3- ジヒドロ- 1 H- インデン- 1- イル] オキシ] - 3- メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 2- [(3 R) - 3- アミノピペリジン-1-イル] - 6- クロロ- 4- メチル- 2, 3- ジヒドロ- 1 H- インデン- 1- イル] オキシ] - 3- メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 2- [(3 R) - 3- アミノピペリジン-1-イル] - 6- クロロ- 4- シアノ- 2, 3- ジヒドロ- 1 H- インデン- 1- イル] オキシ] - 3- メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 2- [(3 R) - 3- アミノピペリジン-1-イル] - 6- クロロ- 4- シアノ- 2, 3- ジヒドロ- 1 H- インデン- 1- イル] オキシ] - 3- メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

$3 - [2 - (2 - [2 - [(4 - [1S, 2S) - 2 - [(3R) - 3 - \text{アミノピペリジン} - 1 - \text{イル}] - 6 - \text{クロロ} - 4 - \text{メトキシ} - 2, 3 - \text{ジヒドロ} - 1H - \text{インデン} - 1 - \text{イル}] \text{オキシ}] - 3 - \text{メチルベンゼン}) \text{スルホンアミド}] \text{エトキシ}] \text{エトキシ}] \text{エチル}] - 1 - [4 - ([2 - (2 - [2 - [(4 - [1S, 2S) - 2 - [(3R) - 3 - \text{アミノピペリジン} - 1 - \text{イル}] - 6 - \text{クロロ} - 4 - \text{メトキシ} - 2, 3 - \text{ジヒドロ} - 1H - \text{インデン} - 1 - \text{イル}] \text{オキシ}] - 3 - \text{メチルベンゼン}) \text{スルホンアミド}] \text{エトキシ}] \text{エトキシ}] \text{エチル}] \text{カルバモイル}] \text{アミノ}) \text{ブチル}] \text{尿素};$

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 2- [(3 R) - 3- アミノピペリジン-1-イル] - 6- クロロ- 4- メチル- 2, 3- ジヒドロ- 1 H- インデン- 1- イル] オキシ] - 3- フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 2- [(3 R) - 3- アミノピペリジン-1-イル] - 6- クロロ- 4- メチル- 2, 3- ジヒドロ- 1 H- インデン- 1- イル] オキシ] - 3- フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-〔2-(2-〔2-〔(4-〔〔(1S, 2S)-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン)スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ)エチル〕-1-〔4-(〔〔2-(2-〔2-〔(4-〔〔(1S, 2S)-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン)スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ)エチル〕カルバモイル〕アミノ)ブチル〕尿素;

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-〔2-(2-〔2-〔(4-〔〔(1S, 2S)-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン)スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕-1-〔4-(〔〔2-(2-〔2-〔(4-〔〔(1S, 2S)-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン)スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕カルバモイル〕アミノ)ブチル

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) -6-クロロ-2- (ジメチルアミノ) -4-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ] エチル] -1- [4- ([2-

50

(2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 6-クロロ-2- (ジメチルアミノ) - 4-メトキシ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素二塩酸塩;

10

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 6-クロロ-2- (ジメチルアミノ) - 4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 6-クロロ-2- (ジメチルアミノ) - 4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

20

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 4, 6-ジクロロ-2- [(3 R) - 3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 4, 6-ジクロロ-2- [(3 R) - 3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

30

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 4, 6-ジクロロ-2- [(3 R) - 3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 4, 6-ジクロロ-2- [(3 R) - 3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 4, 6-ジクロロ-2- [(3 R) - 3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 4, 6-ジクロロ-2- [(3 R) - 3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

40

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 6-クロロ-2- [(3 R) - 3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 6-クロロ-2- [(3 R) - 3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エ

50

トキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-(2-[2-[2-[4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;

3-[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-(2-[2-[2-[4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;

3-[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-4,6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-(2-[2-[2-[4-[[(1S, 2S)-4,6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;

3-[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-4,6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-(2-[2-[2-[4-[[(1S, 2S)-4,6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;

3-[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-4,6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-(2-[2-[2-[4-[[(1S, 2S)-4,6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;

3-[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-(2-[2-[2-[4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;

3-[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-(2-[2-[2-[4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;

3-[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-(2-[2-[2-[4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;

10

20

30

40

50

[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

10

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-6-クロロ-4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-6-クロロ-4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

20

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

30

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

40

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-フ

50

3 - [(4 - [[(3 S) - 1 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ
- 2 - (ジメチルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] -
3 - メチルベンゼン) スルホニル] ピロリジン - 3 - イル] メトキシ] ピリジン - 2 - イ
ル) メチル] - 1 - [4 - ([[(4 - [[(3 S) - 1 - [(4 - [[(1 S , 2 S)
- 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデ
ン - 1 - イル] オキシ] - 3 - メチルベンゼン) スルホニル] ピロリジン - 3 - イル] メ

50

トキシ] ピリジン-2-イル) メチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;
 3-[(4-[[(3 R) -1- [(4-[[(1 S, 2 S) -6-クロロ-4-シアノ
 -2- (ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] -
 3-メチルベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] メトキシ] ピリジン-2-イル
) メチル] -1- [4- ([(4-[[(3 R) -1- [(4-[[(1 S, 2 S)
 -6-クロロ-4-シアノ-2- (ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデ
 ン-1-イル] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] メ
 トキシ] ピリジン-2-イル) メチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;
 3- (2- [2- [(3 S) -3- [(4-[[(1 S, 2 S) -4, 6-ジクロロ-2
 - (ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] -3-
 メチルベンゼン) スルホンアミド] ピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル) -1- (4-
 [[(2- [2- [(3 S) -3- [(4-[[(1 S, 2 S) -4, 6-ジクロロ
 -2- (ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] -
 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] ピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル) カル
 バモイル] アミノ] ブチル) 尿素;
 3- (2- [2- [(3 R) -3- [(4-[[(1 S, 2 S) -4, 6-ジクロロ-2
 - (ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] -3-
 メチルベンゼン) スルホンアミド] ピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル) -1- (4-
 [[(2- [2- [(3 R) -3- [(4-[[(1 S, 2 S) -4, 6-ジクロロ
 -2- (ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] -
 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] ピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル) カル
 バモイル] アミノ] ブチル) 尿素;
 3- (2- [2- [(3 S) -3- [(4-[[(1 S, 2 S) -6-クロロ-4-シア
 ノ-2- (ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ]
 -3-メチルベンゼン) スルホンアミド] ピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル) -
 1- (4- [[(2- [2- [(3 S) -3- [(4-[[(1 S, 2 S) -6-クロロ
 -4-シアノ-2- (ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル
] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホンアミド] ピロリジン-1-イル] エトキシ]
 エチル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素;
 3- (2- [2- [(3 R) -3- [(4-[[(1 S, 2 S) -6-クロロ-4-シア
 ノ-2- (ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ]
 -3-メチルベンゼン) スルホンアミド] ピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル) -
 1- (4- [[(2- [2- [(3 R) -3- [(4-[[(1 S, 2 S) -6-クロロ
 -4-シアノ-2- (ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル
] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホンアミド] ピロリジン-1-イル] エトキシ]
 エチル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素;
 1- ([1- [2- (2- [2- [(4-[[(1 S, 2 S) -2- [(3 R) -3-ア
 ミノピペリジン-1-イル] -4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-
 1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -1 H-
 1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] メチル) -3- (4- [[([1- [2- (2-
 [2- [(4-[[(1 S, 2 S) -2- [(3 R) -3-アミノピペリジン-1-イル
] -4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼ
 ン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -1 H-1, 2, 3-トリアゾール
 -4-イル] メチル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素;
 (2 R, 3 S, 4 R, 5 S) -N¹, N⁶-ビス ([1- [2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) -2- [(3 R) -3-ア
 ミノピペリジン-1-イル] -4, 6-ジク
 ロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミ
 ド] エトキシ] エトキシ) エチル] -1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] メチ
 ル) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシヘキサジアンアミド;
 3- [(1- [4- [(4- [[(1 S, 2 S) -2- [(3 R) -3-アミノピペリジ

10

20

30

40

50

ン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] ブチル] - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル] - 1- [4- ([[(1- [4- [(4- [[(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] ブチル] - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [(1- [6- [(4- [[(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] ヘキシル] - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル] - 1- [4- ([[(1- [6- [(4- [[(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] ヘキシル] - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

(4R, 4aS, 8S, 8aR) - N⁴, N⁸-ビス ([1- (4- [4- ((1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ) フェニルスルホンアミド] ブチル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] メチル) - 2, 2, 6, 6-テトラメチル-テトラヒドロ- [1, 3] ジオキシノ [5, 4-d] [1, 3] ジオキシシ-4, 8-ジカルボキサミド;

(4R, 4aS, 8S, 8aR) - N⁴, N⁸-ビス ([1- (6- [4- ((1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ) フェニルスルホンアミド] ヘキシル) - 1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] メチル) - 2, 2, 6, 6-テトラメチル-テトラヒドロ- [1, 3] ジオキシノ [5, 4-d] [1, 3] ジオキシシ-4, 8-ジカルボキサミド;

3- [8- [(4- [[(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] オクチル] - 1- [4- [([8- [(4- [[(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] オクチル] カルバモイル) アミノ] ブチル] 尿素;

3- [8- [(4- [[(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] オクチル] - 1- [4- [([8- [(4- [[(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] オクチル] カルバモイル) アミノ] ブチル] 尿素;

3- [8- [(4- [[(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] オクチル] - 1- [4- [([8- [(4- [[(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] オクチル] カルバモイル) アミノ] ブチル] 尿素;

3- [8- [(4- [[(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] オクチル] - 1- [4- [([8- [(4- [[(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] オクチル] カルバモイル) アミノ] ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- [(2R) - 2-メチルピペリジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル

10

20

30

40

50

10

20

30

40

50

50

50

3- [2- (2- [2- [(4- [(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2- (4-メチルピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ] エチル] -1- [4- ([2- (2- [2- [(4- [(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2- (4-メチル

ルピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -1-[4-([2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -1-[4-([2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

10

4-[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-1-[4-[(2-[2-[2-([4-([2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-[4-(ジメチルカルバモイル) ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] カルバモイル] アミノ) エトキシ] エトキシ] エチル) スルファモイル] フェノキシ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] -N, N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド;

20

4-[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-1-[4-[(2-[2-[2-([4-([2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-[4-(ジメチルカルバモイル) ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] カルバモイル] アミノ) エトキシ] エトキシ] エチル) スルファモイル] -2-メチルフェノキシ] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] -N, N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド;

30

3-[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-[3R)-3-[メチル(プロパン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -1-[4-([2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-[3R)-3-[メチル(プロパン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-2-[3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3, 5-ジメチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -1-[4-([2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-2-[3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3, 5-ジメチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

40

塩酸塩;

1-[2-(2-[2-[3-[[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -2, 4-ジメチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -3-[4-([2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3, 5-ジメチルベンゼン)

50

スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;
 3-[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-2-[3R)-3-アミノピペ
 リジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル
] オキシ]-2, 5-ジメチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル
]-1-[4-([2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-2-[3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-イン
 デン-1-イル] オキシ]-2, 5-ジメチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エ
 トキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ジメチ
 ルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-2, 5-ジメチ
 ルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-1-[4-([2-(
 2-[2-[4-[[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-
 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-2, 5-ジメチルベンゼン)
 スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;
 1-[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-2-[3R)-3-アミノピペ
 リジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル
] オキシ]-3-フルオロ-5-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ
) エチル]-3-[4-([2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-2-[3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1
 H-インデン-1-イル] オキシ]-3-フルオロ-5-メチルベンゼン) スルホンアミ
 ド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

塩酸塩;

1-[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ジメチ
 ルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-フルオロ-
 5-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-3-[4-([2-(
 2-[2-[4-[[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ジメチルア
 ミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-フルオロ-5-
 メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ
) ブチル] 尿素;

3-[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-2-[3R)-3-アミノピペ
 リジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル
] オキシ]-3, 5-ジフルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチ
 ル]-1-[4-([2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-2-[3R)-
 3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-イン
 デン-1-イル] オキシ]-3, 5-ジフルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ
] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

4-([(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒド
 ロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)-N-[26-([(1S, 2S)-
 4, 6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-
 イル] オキシ)-3, 5-ジフルオロフェニル] スルホンアミド)-10, 17-ジオキ
 ソ-3, 6, 21, 24-テトラオキサ-9, 11, 16, 18-テトラアザヘキサコシ
 ル]-3, 5-ジフルオロベンゼン) スルホンアミド;

3-[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-2-[3R)-3-アミノピペ
 リジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル
] オキシ]-5-フルオロ-2-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ
) エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-2-[3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1
 H-インデン-1-イル] オキシ]-5-フルオロ-2-メチルベンゼン) スルホンアミ
 ド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ジメチ

10

20

30

40

50

ルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 5-フルオロ-2-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4- ([2- (2- [2- [(4- [(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 5-フルオロ-2-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [2- [(4- [(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 2-フルオロ-5-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4- ([2- (2- [2- [(4- [(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 2-フルオロ-5-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [2- [(4- [(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 2-フルオロ-5-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4- ([2- (2- [2- [(4- [(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 2-フルオロ-5-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

1- (2- [2- [(3S) - 3- [(4- [(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] - 2-オキソピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル) - 3- (4- [(2- [2- [(3S) - 3- [(4- [(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] - 2-オキソピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル) カルバモイル] アミノ) ブチル) 尿素;

1- (2- [2- [(3S) - 3- [(4- [(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] - 2-オキソピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル) - 3- (4- [(2- [2- [(3S) - 3- [(4- [(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] - 2-オキソピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル) カルバモイル] アミノ) ブチル) 尿素;

3- [2- (2- [(3R) - 1- [(4- [(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] オキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4- ([2- (2- [(3R) - 1- [(4- [(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] オキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [(3S) - 1- [(4- [(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] オキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4- ([2- (2- [(3S) - 1- [(4- [(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] オキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [2- [2- (1- [(4- [(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イ

10

20

30

40

50

ル] オキシ] ベンゼン) スルホニル] ピペリジン-4-イル] オキシ) エトキシ] エチル]
] -1- [4- [([2- [2- ([1- [(4- [[(1S, 2S) -2- [(3R)
 -3-アミノピペリジン-1-イル] -4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-イン
 デン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホニル] ピペリジン-4-イル] オキシ) エ
 トキシ] エチル] カルバモイル] アミノ] ブチル] 尿素;

1- (2- [2- [(2S) -2- [(4- [[(1S, 2S) -2- [(3R) -3-
 アミノピペリジン-1-イル] -4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデ
 ン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] プロポキシ] エトキシ] エチル) -3
 - (4- [[(2- [2- [(2S) -2- [(4- [[(1S, 2S) -2- [(3R)
) -3-アミノピペリジン-1-イル] -4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-
 インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] プロポキシ] エトキシ] エチ
 ル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素;

塩酸塩;

3- (2- [2- [(2R) -2- [(4- [[(1S, 2S) -2- [(3R) -3-
 アミノピペリジン-1-イル] -4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデ
 ン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] プロポキシ] エトキシ] エチル) -1
 - (4- [[(2- [2- [(2R) -2- [(4- [[(1S, 2S) -2- [(3R)
) -3-アミノピペリジン-1-イル] -4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-
 インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] プロポキシ] エトキシ] エチ
 ル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素;

3- (2- [2- [(2S) -2- [(4- [[(1S, 2S) -2- [(3R) -3-
 アミノピペリジン-1-イル] -4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデ
 ン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] -3-メチルブトキシ] エトキシ] エ
 チル) -1- (4- [[(2- [2- [(2S) -2- [(4- [[(1S, 2S) -2-
 - [(3R) -3-アミノピペリジン-1-イル] -4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒド
 ロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] -3-メチルブ
 トキシ] エトキシ] エチル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素二塩酸塩;

3- (2- [2- [(2R) -2- [(4- [[(1S, 2S) -2- [(3R) -3-
 アミノピペリジン-1-イル] -4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデ
 ン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] -3-メチルブトキシ] エトキシ] エ
 チル) -1- (4- [[(2- [2- [(2R) -2- [(4- [[(1S, 2S) -2-
 - [(3R) -3-アミノピペリジン-1-イル] -4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒド
 ロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] -3-メチルブ
 トキシ] エトキシ] エチル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素;

1- [2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) -2- [(3R) -3-アミノピ
 ペリジン-1-イル] -4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル
] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] -2-メチルプロポキシ] エトキシ] エチル] -
 3- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) -2- [(3R) -3-
 アミノピペリジン-1-イル] -4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデ
 ン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] -2-メチルプロポキシ] エトキシ)
 エチル] カルバモイル] アミノ] ブチル] 尿素;

塩酸塩;

1- [2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) -2- [(3R) -3-アミノピ
 ペリジン-1-イル] -4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル
] オキシ] -2-メトキシベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ] エチル] -
 3- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) -2- [(3R) -3-
 アミノピペリジン-1-イル] -4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデ
 ン-1-イル] オキシ] -2-メトキシベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ)
 エチル] カルバモイル] アミノ] ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) -2- [(3R) -3-アミノピペ

10

20

30

40

50

リジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル
] オキシ] - 2-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1
- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-ア
ミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-
1-イル] オキシ] - 2-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチ
ル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

1- [2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペ
リジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル
] オキシ] - 2-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -
3- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-ア
ミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-
1-イル] オキシ] - 2-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ)
エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

4- ([(1S, 2S) - 2- [(R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-
ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N- [26- ([
4- ([(1S, 2S) - 2- [(R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-
ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - 2-クロロフェニ
ル] スルホンアミド) - 10, 17-ジオキソ-3, 6, 21, 24-テトラオキサ-9
, 11, 16, 18-テトラアザヘキサコシル] - 2-クロロベンゼンスルホンアミド;
4- ([(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-
ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N- [(R) - 1- (20- [(R)
- 3- ([4- ([(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ピペラジン-1-イル)
- 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - 3-フルオロフェニル] ス
ルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6
, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] - 3-フルオロベンゼ
ンスルホンアミド;

テトラ (トリフルオロアセタート) ;

4- ([(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-
ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N- [(S) - 1- (20- [(S)
- 3- ([4- ([(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ピペラジン-1-イル)
- 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - 3-フルオロフェニル] ス
ルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6
, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] - 3-フルオロベンゼ
ンスルホンアミド;

テトラ (トリフルオロアセタート) ;

4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) - 2
, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N- [(S) - 1- (20- [(S)
- 3- ([4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン
- 1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スル
ホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6,
8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

テトラ (トリフルオロアセタート) ;

4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) - 2
, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N- [(R) - 1- (20- [(R)
- 3- ([4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン
- 1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スル
ホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6,
8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

テトラ (トリフルオロアセタート) ;

4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) - 2

10

20

30

40

50

、 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [(R) -1- (20- [(R) -3- [(4- [(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -3-フルオロフェニル) スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] -3-フルオロベンゼンスルホンアミド;

テトラ (トリフルオロアセタート) ;

4- [(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [(S) -1- (20- [(S) -3- [(4- [(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -3-フルオロフェニル) スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] -3-フルオロベンゼンスルホンアミド;

テトラ (トリフルオロアセタート) ;

4- [(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [(S) -1- (20- [(S) -3- [(4- [(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -3-フルオロフェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] -3-フルオロベンゼンスルホンアミド;

テトラ (トリフルオロアセタート) ;

4- [(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [(R) -1- (20- [(R) -3- [(4- [(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -3-フルオロフェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] -3-フルオロベンゼンスルホンアミド;

テトラ (トリフルオロアセタート) ;

4- [(1S, 2S) -6-クロロ-2- [(R) -3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [(R) -1- (20- [(R) -3- [(4- [(1S, 2S) -6-クロロ-2- [(R) -3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -3-メチルフェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] -3-メチルベンゼンスルホンアミド;

テトラ (トリフルオロアセタート) ;

4- [(1S, 2S) -6-クロロ-2- [(R) -3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [(S) -1- (20- [(S) -3- [(4- [(1S, 2S) -6-クロロ-2- [(R) -3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -3-メチルフェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] -3-メチルベンゼンスルホンアミド;

テトラ (トリフルオロアセタート) ;

4- [(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2

、3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [1- (18- [4- ([4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピペリジン-1-イル] -6, 13, 18-トリオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカノイル) ピペリジン-4-イル] ベンゼンスルホンアミド;

4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [(S) -1- (14- [(S) -3- ([4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -4, 11, 14-トリオキソ-3, 5, 10, 12-テトラアザテトラデカノイル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [(S) -1- [(2S, 13S) -14- [(S) -3- ([4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -2, 13-ジメチル-4, 11, 14-トリオキソ-3, 5, 10, 12-テトラアザテトラデカノイル] ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

N^1 , N^{14} -ビス (2- [(S) -3- ([4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -2-オキソエチル) -4, 11-ジオキソ-3, 5, 10, 12-テトラアザテトラデカンジアミド;

N^1 , N^{14} -ビス (2- [(R) -3- ([4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -2-オキソエチル) -4, 11-ジオキソ-3, 5, 10, 12-テトラアザテトラデカンジアミド;

N^1 , N^{18} -ビス (1- ([4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホニル) ピペリジン-4-イル) -6, 13-ジオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカンジアミド;

4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- [(R) -3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [26- ([4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- [(R) -3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) -10, 17-ジオキソ-3, 6, 21, 24-テトラオキサ-9, 11, 16, 18-テトラアザヘキサコシル] ベンゼンスルホンアミド;

- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- [(S) -3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [26- ([4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- [(S) -3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) -10, 17-ジオキソ-3, 6, 21, 24-テトラオキサ-9, 11, 16, 18-テトラアザヘキサコシル] ベンゼンスルホンアミド;

4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [1- (20- [4- ([4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピペリジン-1-イル) -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル] ピペリジン-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

$N^{1, 18}$ -ビス ([4 - ([(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホニル) - 6 , 13 - ジオキソ - 5 , 7 , 12 , 14 - テトラアザオクタデカンジアミド ;

N - ([4 - ([(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホニル) - 1 - [16 - (4 - [([4 - ([(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホニル) カルバモイル] ピペリジン - 1 - イル) - 5 , 12 - ジオキソ - 4 , 6 , 11 , 13 - テトラアザヘキサデシル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド ;

4 - ([(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [(S) - 1 - (20 - [(S) - 3 - ([4 - ([(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン - 1 - イル] - 7 , 14 - ジオキソ - 3 , 18 - ジオキサ - 6 , 8 , 13 , 15 - テトラアザイコシル) ピロリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ([(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [(R) - 1 - (20 - [(R) - 3 - ([4 - ([(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン - 1 - イル] - 7 , 14 - ジオキソ - 3 , 18 - ジオキサ - 6 , 8 , 13 , 15 - テトラアザイコシル) ピロリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ([(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [(S) - 1 - (20 - [(S) - 3 - ([4 - ([(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン - 1 - イル] - 7 , 14 - ジオキソ - 3 , 18 - ジオキサ - 6 , 8 , 13 , 15 - テトラアザイコシル) ピロリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ([(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [(R) - 1 - (20 - [(R) - 3 - ([4 - ([(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (4 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン - 1 - イル] - 7 , 14 - ジオキソ - 3 , 18 - ジオキサ - 6 , 8 , 13 , 15 - テトラアザイコシル) ピロリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ([(1 S , 2 S) - 2 - [(1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [(S) - 1 - (20 - [(S) - 3 - ([4 - ([(1 S , 2 S) - 2 - [(1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン - 1 - イル] - 7 , 14 - ジオキソ - 3 , 18 - ジオキサ - 6 , 8 , 13 , 15 - テトラアザイコシル) ピロリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ([(1 S , 2 S) - 2 - [(1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - イル] - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [(R) - 1 - (20 - [(R) - 3 - ([4 - ([(1 S , 2 S) - 2 - [(1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2

10

20

30

40

50

4- ([(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [(S) - 1 - (20 - [(S) - 3 - ([4 - ([(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スル

50

ホンアミド) - 2 - オキソピペリジン - 1 - イル] - 7, 14 - ジオキソ - 3, 18 - ジオキサ - 6, 8, 13, 15 - テトラアサイコシル) - 2 - オキソピペリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド;

4 - ([(1S, 2S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [2 - (2 - [2 - (3 - [(1r, 4r) - 4 - (3 - [2 - (2 - [2 - ([4 - ([(1S, 2S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) エトキシ] エトキシ) エチル] ウレイド) シクロヘキシル] ウレイド) エトキシ] エトキシ) エチル] ベンゼンスルホンアミド;

4 - ([(1S, 2S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [(R) - 1 - (18 - [(R) - 3 - ([4 - ([(1S, 2S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン - 1 - イル] - 6, 13, 18 - トリオキソ - 5, 7, 12, 14 - テトラアザオクタデカノイル] ピロリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド;

4 - ([(1S, 2S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] オキシ) ベンゼンスルホンアミド;

N - (2 - [2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ] エチル) - 4 - ([(1S, 2S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] オキシ) ベンゼンスルホンアミド;

N - [1 - (4 - アミノブタノイル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - ([(1S, 2S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] オキシ) ベンゼンスルホンアミド;

4 - ([(1S, 2S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - (3 - オキソ - 7, 10 - ジオキサ - 2, 4 - ジアザドデカン - 12 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

4 - ([(1S, 2S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - (1 - [4 - (3 - メチルウレイド) ブタノイル] ピペリジン - 4 - イル) ベンゼンスルホンアミド;

4 - ([(1S, 2S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [(2S, 3R, 4S, 5R) - 1, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシヘキサ - 2 - イル] ベンゼンスルホンアミド;

4 - ([4 - ([(1S, 2S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) - N - [(2S, 3R, 4S, 5R) - 1, 3, 4, 5, 6 - ペンタヒドロキシヘキサ - 2 - イル] ピペリジン - 1 - カルボキサミド;

4 - (3 - [4 - ([4 - ([(1S, 2S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) - 4 - オキソブチル] ウレイド) - N - ([4 - ([(1S, 2S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホニル) ブタンアミド;

4 - ([(1S, 2S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [1 - (4 - [3 - (4 - [4 - ([4 - ([(1S, 2S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピペリジン - 1 - イル] - 4 - オキソブチル) ウレイド] ブタノイル) ピペリジン - 4 - イル] ベンゼンスルホンアミド;

4 - ([(1S, 2S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [19 - ([4 - ([(1

10

20

30

40

50

S, 2 S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) -10-オキソ-3, 6, 14, 17-テトラオキサ-9, 11-ジアザノナデシル] ベンゼンスルホンアミド;

4-([(1 S, 2 S) - 6-クロロ-4-アミド-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[26-([4-([(1 S, 2 S) - 6-クロロ-4-アミド-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) -10, 17-ジオキソ-3, 6, 21, 24-テトラオキサ-9, 11, 16, 18-テトラアザヘキサコシル] ベンゼンスルホンアミド;

4-([(1 S, 2 S) - 4-シアノ-6-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[26-([4-([(1 S, 2 S) - 4-シアノ-6-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) -10, 17-ジオキソ-3, 6, 21, 24-テトラオキサ-9, 11, 16, 18-テトラアザヘキサコシル] ベンゼンスルホンアミド;

1, 1'-(ブタン-1, 4-ジイル) ビス[3-(4-[6-([(1 S, 2 S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル] -4-オキソブチル) 尿素];

1, 1'-(ブタン-1, 4-ジイル) ビス[3-(4-[7-([(1 S, 2 S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル] -4-オキソブチル) 尿素];

N, N'-(6, 14-ジオキソ-10-オキサ-5, 7, 13, 15-テトラアザノナデカン-1, 19-ジイル) ビス[6-([(1 S, 2 S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド];

N, N'-(6, 14-ジオキソ-10-オキサ-5, 7, 13, 15-テトラアザノナデカン-1, 19-ジイル) ビス[7-([(1 S, 2 S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-カルボキサミド];

4-([(1 S, 2 S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[(S)-1-(18-[(S)-3-([4-([(1 S, 2 S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -6, 13, 18-トリオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカノイル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

4-([(1 S, 2 S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[(R)-1-(18-[(R)-3-([4-([(1 S, 2 S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -6, 13, 18-トリオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカノイル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

4-([(1 S, 2 S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[1-(18-[4-([4-([(1 S, 2 S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オ

10

20

30

40

50

キシ) フェニル] スルホンアミド) ピペリジン-1-イル] -6, 13, 18-トリオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカノイル) ピペリジン-4-イル] ベンゼンスルホンアミド;

N^1 , N^{14} -ビス (2- [(S)-3-([4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2- [(R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -2-オキソエチル) -4, 11-ジオキソ-3, 5, 10, 12-テトラアザテトラデカンジアミド;

4- [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2- [(R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [1-(20- [4-([4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2- [(R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピペリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザサイコシル) ピペリジン-4-イル] ベンゼンスルホンアミド;

4- [(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2- [(R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [(S)-1-(20- [(S)-3-([4-([(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2- [(R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザサイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

N^1 , N^{14} -ビス (2- [(S)-3-([4-([(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2- [(R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -2-オキソエチル) -4, 11-ジオキソ-3, 5, 10, 12-テトラアザテトラデカンジアミド;

1, 1'- (ブタン-1, 4-ジイル) ビス (3- [2- (2- [6- [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル] エトキシ) エチル] 尿素);

及び1, 1'- (ブタン-1, 4-ジイル) ビス (3- [2- (2- [5- [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -1-オキソイソインドリン-2-イル] エトキシ) エチル] 尿素)。 (1S, 2S)-1- (4- { [(3S)-1- [2- (2- { [(4- { [(2- {2- [(3S)-3- (4- { [(1S, 2S)-4-カルボキシ-6-クロロ-2- [(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) -1-ヒドロキシ-1 λ^4 -ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} ブチル) カルバモイル] アミノ} エトキシ) エチル] -1-ヒドロキシ-1 λ^4 -ピロリジン-3-イル] スルファモイル} フェノキシ) -6-クロロ-2- [(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボン酸;

3- (2- {2- [(3S)-3- (4- { [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2- [(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} (2, 3, 5, 6- $^2H_4$) ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル) -1- (4- { [(2- {2- [(3S)-3- (4- { [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2- [(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} (2, 3, 5, 6- $^2H_4$) ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} (1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4- $^2H_8$) ブチル) 尿素;

10

20

30

40

50

3 - (2 - {2 - [2 - (4 - { [(1 S, 2 S) - 4 - シアノ - 6 - メチル - 2 - [(3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル) - 1 - (4 - { [(2 - {2 - [2 - (4 - { [(1 S, 2 S) - 4 - シアノ - 6 - メチル - 2 - [(3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} ブチル) 尿素;

3 - (2 - {2 - [(3 S) - 3 - (4 - { [(1 S, 2 S) - 4, 6 - ジクロロ - 2 - [(3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン - 1 - イル] エトキシ} エチル) - 1 - (4 - { [(2 - {2 - [(3 S) - 3 - (4 - { [(1 S, 2 S) - 4, 6 - ジクロロ - 2 - [(3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン - 1 - イル] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} ブチル) 尿素;

N - {2 - [(3 S) - 3 - (4 - { [(1 S, 2 S) - 4, 6 - ジクロロ - 2 - [(3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソエチル} - 2 - ({ [4 - ({ [({2 - [(3 S) - 3 - (4 - { [(1 S, 2 S) - 4, 6 - ジクロロ - 2 - [(3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソエチル} カルバモイル) メチル] カルバモイル} アミノ) ブチル] カルバモイル} アミノ) アセトアミド;

3 - (2 - {2 - [2 - (4 - { [(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル) - 1 - [(1 s, 4 s) - 4 - { [(2 - {2 - [2 - (4 - { [(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} シクロヘキシル] 尿素;

1, 3 - ビス (2 - {2 - [2 - (4 - { [(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル) 尿素;

4 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [19 - ([4 - ([(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) - 10 - オキソ - 3, 6, 14, 17 - テトラオキサー - 9, 11 - ジアザノナデシル] ベンゼンスルホンアミド;

3 - (2 - {2 - [2 - (4 - { [(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル) - 1 - [(1 r, 4 r) - 4 - { [(2 - {2 - [2 - (4 - { [(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} シクロヘキシル] 尿素;

3 - (2 - {2 - [(3 S) - 3 - (4 - { [(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - [(3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン - 1 - イル] エトキシ} エチル) - 1 - (4 - { [(2 - {2 - [(3 S) - 3 - (4 - { [(1 S, 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - [(3 R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 -

10

20

30

40

50

ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} (1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-²H₈) ブチル) 尿素;

3- {4- [(3S)-3-(4- {[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル]-4-オキソブチル}-1- {4- [(4- {[(3S)-3-(4- {[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル]-4-オキソブチル} カルバモイル) アミノ] ブチル} 尿素;

3- {4- [4-(4- {[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピペリジン-1-イル]-4-オキソブチル}-1- {4- [(4- {4-(4- {[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピペリジン-1-イル]-4-オキソブチル} カルバモイル) アミノ] ブチル} 尿素;

N- {2- [(3R)-3-(4- {[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-2- ({4- ({[(2- [(3R)-3-(4- {[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル} カルバモイル) メチル] カルバモイル} アミノ) ブチル] カルバモイル} アミノ) アセトアミド;

3- (2- {2- [4-(4- {[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピペリジン-1-イル] エトキシ} エチル)-1- (4- {[(2- {2- [4-(4- {[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピペリジン-1-イル] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} ブチル) 尿素;

3- {2- [(3S)-3-(4- {[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-1- {4- [(2- [(3S)-3-(4- {[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル} カルバモイル) アミノ] ブチル} 尿素;

及び (3S)-N-(4- {[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホニル)-1- [2- (2- {[(4- {[(2- {2- [(3S)-3-[(4- {[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホニル) カルバモイル] ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} ブチル) カルバモイル] アミノ} エトキシ} エチル] ピロリジン-3-カルボキサミド。

(項目44)

項目1~43のいずれか1項に記載の化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

(項目45)

ナトリウム及び水素イオンのNH₂媒介性アンチポートを阻害するための方法であって

10

20

30

40

50

、それを必要とする哺乳類に、項目 1 ～ 4 4 のいずれかに記載の化合物または医薬組成物の薬学的有効量を投与することを含む、前記方法。

(項目 4 6)

体液貯留または塩分過負荷と関連する障害を処置するための方法であって、それを必要とする哺乳類に、項目 1 ～ 4 4 のいずれかに記載の化合物または医薬組成物の薬学的有効量を投与することを含む、前記方法。

(項目 4 7)

前記障害が、胃腸運動障害、過敏性腸症候群、慢性便秘、慢性特発性便秘、嚢胞性線維症患者で起こる慢性便秘、オピオイド誘導性便秘、慢性腸管偽性閉塞、結腸偽性閉塞、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、慢性腎疾患（ステージ 4 または 5）と関連する消化管障害、カルシウム補助食品によって誘導される便秘、治療薬の使用と関連する便秘、神経障害性障害（パーキンソン病、多発性硬化症）と関連する便秘、手術後便秘（手術後イレウス）、特発性便秘（機能性便秘または遅延通過便秘）、神経障害性、代謝または内分泌障害と関連する便秘、鎮痛薬（例えば、オピオイド）、降圧薬、抗痙攣薬、抗鬱薬、鎮痙薬及び抗精神病薬から選択される薬物の使用による便秘、胃潰瘍、感染性下痢、リーキーガット症候群、嚢胞性線維症胃腸疾患、顕微鏡的大腸炎、壊死性全腸炎、アトピー、食物アレルギー、急性炎症、慢性炎症、肥満誘導性代謝性疾患、腎疾患、慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、心疾患、心不全、鬱血性心不全、高血圧、本態性高血圧、原発性高血圧、食塩感受性高血圧、肝臓疾患、硬変、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、脂肪症、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、門脈高血圧、1 型糖尿病、セリアック病、多発性硬化症、強直性脊椎炎、関節リウマチ、狼瘡、円形脱毛症、リウマチ性多発性筋痛、多発性硬化症、線維筋痛症、慢性疲労症候群、シェーングレン症候群、白斑、甲状腺炎、脈管炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、蕁麻疹（じんま疹）、レイノー症候群、統合失調症、自閉症スペクトラム障害、多発性硬化症、肝性脳症、小腸内細菌異常増殖、続発性副甲状腺機能亢進症（PTH）、セリアック病、高リン血症ならびに慢性アルコール中毒からなる群から選択される、項目 4 6 に記載の方法。

(項目 4 8)

前記急性炎症が、全身性炎症反応症候群、敗血症、または多臓器不全から選択される、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 4 9)

前記慢性炎症が関節炎である、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 0)

前記肥満誘導性代謝性疾患が、非アルコール性脂肪性肝炎、心臓血管疾患、I 型糖尿病、または II 型糖尿病から選択される、項目 4 7 に記載の方法。

(項目 5 1)

ナトリウム及び水素イオンの N H E 媒介性アンチポートを阻害するための、項目 1 ～ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または医薬組成物の使用。

(項目 5 2)

体液貯留または塩分過負荷と関連する障害を処置するための、項目 1 ～ 4 4 のいずれか 1 項に記載の化合物または医薬組成物の使用。

(項目 5 3)

傍細胞透過性と関連する疾患を処置する方法であって、密着結合でプロトンの細胞内蓄積をもたらす薬剤を投与することを含む、前記方法。

(項目 5 4)

前記薬剤が N H E - 3 阻害薬である、項目 5 3 に記載の方法。

(項目 5 5)

前記 N H E - 3 阻害薬が、式 I の化合物：

10

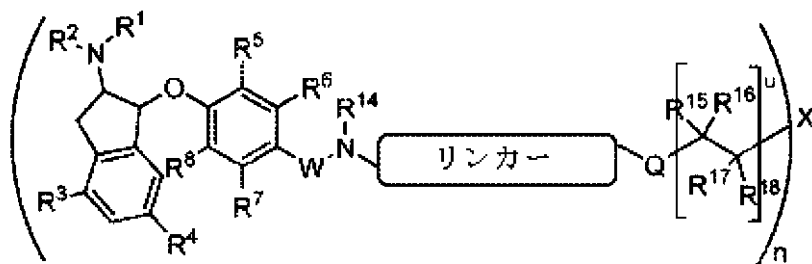
20

30

40

50

【化 2 9 9】



10

またはその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、異性体、もしくは互変異性体

[式中、

リンカーは、 $-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-Z-R^{13}-(CH_2)_t-Z-$ であり；

Wは、出現するごとに独立に、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ 、または $-(CH_2)_m-$ であり；

Zは、出現するごとに独立に、結合、 $C(O)$ 、または $-C(O)NH-$ であり；

Yは、出現するごとに独立に、O、S、NH、 $N(C_1\sim C_3\text{アルキル})$ 、または $-C(O)NH-$ であり；

Qは、結合、NH、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(CH_3)-$ 、または $-NHC(O)NH-(CHR^{13})$ であり；mは、1～2の整数であり；nは、1～4の整数であり；

20

r及びpは、出現するごとに独立に、0～8の整数であり；

sは、0～4の整数であり；

tは、0～4の整数であり；

uは、0～2の整数であり；

R^1 及び R^2 は独立に、H、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、N、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールであり、ここで、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1個または複数のハロゲン、OH、CN、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)R^{10}$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、複素環、アリール、またはヘテロアリールで任意選択で置換されているか；または R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素と一緒に、N、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成してよく、ここで、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、1個または複数のハロゲン、OH、CN、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)R^{10}$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、複素環、アリール、またはヘテロアリールで任意選択で置換されており；

30

40

R^3 及び R^4 は独立に、ハロゲン、OH、CN、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_1\sim C_6$ アルコキシ、 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1\sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-C(O)NR^9R^{10}$ であり；

R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は独立に、H、ハロゲン、OH、CN、 $-NO_2$ 、 $C_1\sim C_6$

50

アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、N、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリール、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8S(O)R^9$ であり；

R^9 及び R^{10} は独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはN、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールであり、

Xは、結合、H、N、O、 $CR^{11}R^{12}$ 、 CR^{11} 、C、 $-NHC(O)NH-$ 、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

R^{11} 及び R^{12} は独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、OH、 NH_2 、CN、または NO_2 であり；

R^{13} は、出現するごとに独立に、結合、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_3 \sim C_8$ 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、ここで、各シクロアルケニル、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は、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されており；

R^{14} は、出現するごとに独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであるか；または

R^6 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わせさせて、出現するごとに独立に、5～6員ヘテロシクリルを形成してよく、ここで、各 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されているか；または

R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わせさせて、出現するごとに独立に、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはN、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールを形成してよく、ここで、各ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されており；

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、及び R^{18} は、出現するごとに独立に、H、OH、 NH_2 、または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、ここで、前記アルキルは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されており；かつ

R^{19} は、出現するごとに独立に、H、OH、 NH_2 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ Hハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシであるが；

ただし：

(1) XがHである場合、nは1である；

(2) Xが結合、O、または $CR^{11}R^{12}$ である場合、nは、2である；

(3) nが3である場合、Xは、 CR^{11} またはNである；

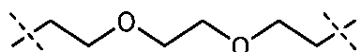
(4) nが4である場合、Xは、Cである；

(5) このとき、QまたはXのうちの1個のみが $-NHC(O)NH-$ である、

(6) R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニルを形成してはいない；

(7) R^1 及び R^2 がメチルであり、 R^3 及び R^4 がハロゲンであり、かつ R^5 及び R^8 がHである場合、リンカーは、

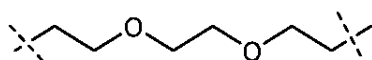
【化300】



ではない；

(8) R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペリジニルを形成してお

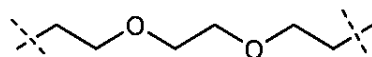
り、 R^3 及び R^4 がハロゲンであり、かつ R^5 及び R^8 がHである場合、リンカーは、
【化301】



ではない；または

(9) R^1 及び R^2 が、それらが結合している窒素と一緒に、3-アミノピペリジン-1-イルを形成しており、 R^3 及び R^4 がハロゲンであり、かつ R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 がHである場合、リンカーは、

【化302】



ではない

ことを条件とする]である、項目54に記載の方法。

(項目56)

前記薬剤が、NHE-3阻害薬ではない、項目53に記載の方法。

(項目57)

前記疾患が、胃腸運動障害、過敏性腸症候群、慢性便秘、慢性特発性便秘、嚢胞性線維症患者で起こる慢性便秘、オピオイド誘導性便秘、慢性腸管偽性閉塞、結腸偽性閉塞、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、慢性腎疾患（ステージ4または5）と関連する消化管障害、カルシウム補助食品によって誘導される便秘、治療薬の使用と関連する便秘、神経障害性障害（パーキンソン病、多発性硬化症）と関連する便秘、手術後便秘（手術後イレウス）、特発性便秘（機能性便秘または遅延通過便秘）、神経障害性、代謝または内分泌障害と関連する便秘、鎮痛薬（例えば、オピオイド）、降圧薬、抗痙攣薬、抗鬱薬、鎮痙薬及び抗精神病薬から選択される薬物の使用による便秘、胃潰瘍、感染性下痢、リーキーガット症候群、嚢胞性線維症胃腸疾患、顕微鏡的大腸炎、壊死性全腸炎、アトピー、食物アレルギー、急性炎症、慢性炎症、肥満誘導性代謝性疾患、腎疾患、慢性腎疾患、糖尿病性腎疾患、心疾患、心不全、鬱血性心不全、高血圧、本態性高血圧、原発性高血圧、食塩感受性高血圧、肝臓疾患、硬変、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪性肝疾患、脂肪症、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、門脈高血圧、1型糖尿病、セリアック病、多発性硬化症、強直性脊椎炎、関節リウマチ、狼瘡、円形脱毛症、リウマチ性多発性筋痛、多発性硬化症、線維筋痛症、慢性疲労症候群、シェーングレン症候群、白斑、甲状腺炎、脈管炎、クローン病、潰瘍性大腸炎、蕁麻疹（じんま疹）、レイノー症候群、統合失調症、自閉症スペクトラム障害、多発性硬化症、肝性脳症、小腸内細菌異常増殖、続発性副甲状腺機能亢進症（PTH）、セリアック病、高リン血症または慢性アルコール中毒から選択される、項目53～56のいずれか1項に記載の方法。

【図面の簡単な説明】

【0033】

【図1】細胞内pH (pH_i) のNHE3非依存的変化が、腸管回腸単層培養において経上皮電気抵抗をモジュレートすることが示されている。(A、B) ニゲリシン及び(C、D) BAM15 (3 μ M) 及びFCCP (3 μ M) での pH_i 及び経上皮電気抵抗 ($TEER$) の変化が、単層培養において、既知のNHE3阻害薬テナパノル (tenapanor) 及びビヒクル (DMSO) 対照と比較されている。* $P < 0.05$ 、** $P < 0.01$ 、*** $P < 0.001$ 、**** $P < 0.0001$ vs DMSO。

【図2】尿アルブミン排出の用量依存的減少が示されている。

【発明を実施するための形態】

【0034】

本発明の第1の態様は、下式の化合物：

10

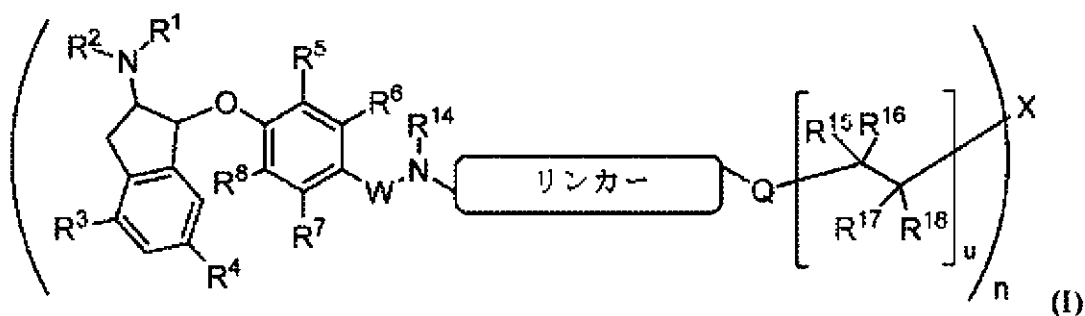
20

30

40

50

【化5】



10

その薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、異性体、または互変異性体に関する【式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 n 、 u 、 X 、及びリンカーは、本明細書においてのとおり記載される】。

本発明の詳細を、下に随伴する記載において記述する。本明細書に記載のものと同様または均等の方法及び物質を本発明の実施または試験において使用することができるが、次に、方法及び物質の実例を記載する。本発明の他の特徴、対象、及び利点は、明細書及び請求項から明らかである。明細書及び添付の請求項では、文脈で別段に明示されていない限り、単数形は複数形も含む。別段に定義されていない限り、本明細書において使用されている専門用語及び科学用語はすべて、本発明が属する分野の当業者が一般に理解するのと同じ意味を有する。本明細書において引用する特許及び刊行物はすべて、その全体で参照によって本明細書に援用される。

20

【0035】

定義：

文脈が別段に必要としていない限り、本明細書及び特許請求の範囲を通じて、用語「を含む (comprise)」及びその変化形、例えば、「を含む (comprises)」及び「を含んでいる (comprising)」は、「これに限定されないが、～を含む」のようなオープンで包括的な意味において解釈されるべきである。

【0036】

冠詞「a」及び「an」は、本開示では、1つまたは1つより多く（すなわち、少なくとも1つ）のその冠詞の文法的な目的語を指すために使用されている。例として、「1つの元素 (an element)」は、1つの元素または1つより多い元素を意味する。

30

【0037】

用語「及び／または」は、本開示では、別段に示されていない限り、「及び」または「または」のいずれかを意味するように使用されている。

【0038】

本明細書を通じて、「一実施形態 (one embodiment)」または「ある実施形態 (an embodiment)」についての言及は、その実施形態に関連して記載されている特定の特征、構造または特性が本発明の少なくとも一実施形態に含まれることを意味する。したがって、本明細書を通じた様々な箇所での語句「一実施形態では」、または「ある実施形態では」の出現は、必ずしもすべて同じ実施形態に言及するものではない。さらに、特定の特征、構造、または特性を、任意の好適な手法で、1つまたは複数の実施形態において組合わせてもよい。

40

【0039】

「アミノ」は、 $-NH_2$ ラジカルを指す。

【0040】

「シアノ」は、 $-CN$ ラジカルを指す。

【0041】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、 $-OH$ ラジカルを指す。

【0042】

50

「イミノ」は、 $=NH$ 置換基を指す。

【0043】

「ニトロ」は、 $-NO_2$ ラジカルを指す。

【0044】

「オキソ」は、 $=O$ 置換基を指す。

【0045】

「チオキソ」は、 $=S$ 置換基を指す。

【0046】

本明細書で使用する用語「置換（置換されている）」は、少なくとも1個の水素原子が、非水素原子、例えば、これに限定されないが：ハロゲン原子、例えば、F、Cl、Br、及びI；ヒドロキシル基、アルコキシ基、及びエステル基などの基中の酸素原子；チオール基、チオアルキル基、スルホン基、スルホニル基、及びスルホキシド基などの基中の硫黄原子；アミン、アミド、アルキルアミン、ジアルキルアミン、アリールアミン、アルキルアリールアミン、ジアリールアミン、N-オキシド、イミド、及びエナミンなどの基中の窒素原子；トリアルキルシリル基、ジアルキルアリールシリル基、アルキルジアリールシリル基、及びトリアリールシリル基などの基中のケイ素原子；ならびに様々な他の基中の他のヘテロ原子への結合に置き換えられている、上記の基（すなわち、アルキル、アルキレン、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、N-ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、N-ヘテロアリール及び／またはヘテロアリールアルキル）のいずれかを意味する。「置換（置換されている）」はまた、1個または複数の水素原子が、オキソ、カルボニル、カルボキシル、及びエステル基中の酸素；ならびにイミン、オキシム、ヒドラゾン、及びニトリルなどの基中の窒素などのヘテロ原子とのより高い次数の結合（例えば、二重もしくは三重結合）によって置き換えられている上記の基のいずれかを意味する。例えば、「置換（置換されている）」は、1個または複数の水素原子が、 $-NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)R_h$ 、 $-NR_gC(=O)NR_gR_h$ 、 $-NR_gC(=O)OR_h$ 、 $-NR_gSO_2R_h$ 、 $-OC(=O)NR_gR_h$ 、 $-OR_g$ 、 $-SR_g$ 、 $-SOR_g$ 、 $-SO_2R_g$ 、 $-OSO_2R_g$ 、 $-SO_2OR_g$ 、 $=NSO_2R_g$ 、及び $-SO_2NR_gR_h$ で置き換えられている上記の基のいずれかを含む。「置換（置換されている）」はまた、1個または複数の水素原子が、 $-C(=O)R_g$ 、 $-C(=O)OR_g$ 、 $-C(=O)NR_gR_h$ 、 $-CH_2SO_2R_g$ 、 $-CH_2SO_2NR_gR_h$ 、 $-(CH_2CH_2O)_{2\sim 10}R_g$ で置き換えられている上記の基のいずれかを意味する。上述において、 R_g 及び R_h は、同じか、または異なり、独立に、水素、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、N-ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、N-ヘテロアリール及び／またはヘテロアリールアルキルである。「置換（置換されている）」はさらに、1個または複数の水素原子が、アミノ、シアノ、ヒドロキシル、イミノ、ニトロ、オキソ、チオキソ、ハロ、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、チオアルキル、アリール、アラルキル、シクロアルキル、シクロアルキルアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、N-ヘテロシクリル、ヘテロシクリルアルキル、ヘテロアリール、N-ヘテロアリール及び／またはヘテロアリールアルキル基との結合によって置き換えられている上記の基のいずれかを意味する。加えて、上述の置換基はそれぞれ、上記置換基の1個または複数で任意選択で置換されていてもよい。

【0047】

用語「任意選択で置換されている」は、所与の化学部分（例えば、アルキル基）が他の置換基（例えば、ヘテロ原子）と結合していてもよい（が、結合している必要はない）ことを意味すると理解される。例えば、任意選択で置換されているアルキル基は、完全飽和アルキル鎖（すなわち、純炭化水素）であってもよい。別法では、同じ任意選択で置換されているアルキル基は、水素とは異なる置換基を有してもよい。例えば、これは、鎖に沿った任意のポイントで、ハロゲン原子、ヒドロキシル基、または本明細書に記載の任意の

10

20

30

40

50

他の置換基に結合していてもよい。したがって、用語「任意選択で置換されている」は、所与の化学部分が、他の官能基を含有する可能性を有するが、必ずしも任意のさらなる官能基を有さないことを意味する。

【0048】

「アルキル」は、炭素及び水素原子のみからなり、飽和または不飽和であり（すなわち、1個または複数の二重及び／または三重結合を含有する）、1～12個の炭素原子（ $C_1 \sim C_{12}$ アルキル）、1～8個の炭素原子（ $C_1 \sim C_8$ アルキル）または1～6個の炭素原子（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）を有し、かつ分子の残りの部分に、単結合によって結合している直鎖または分枝炭化水素鎖ラジカル、例えば、メチル、エチル、*n*-プロピル、1-メチルエチル（イソプロピル）、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、1, 1-ジメチルエチル（*tert*-ブチル）、3-メチルヘキシル、2-メチルヘキシル、エテニル、プロパー-1-エニル、ブター-1-エニル、ペンター-1-エニル、ペンター-1, 4-ジエニル、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニルなどを指す。本明細書に具体的に別段に述べられていない限り、アルキル基は、任意選択で置換されていてもよい。

10

【0049】

「アルコキシ」は、式-OR_a（式中、R_aは、1～12個の炭素原子を含有する上記で定義したとおりのアルキルラジカルである）のラジカルを指す。本明細書に具体的に別段に述べられていない限り、アルコキシ基は、任意選択で置換されていてもよい。

【0050】

「アルケニル」は、2～12個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖不飽和炭化水素を指す。「アルケニル」基は、少なくとも1つの二重結合を鎖中に含有する。アルケニル基の二重結合は、別の不飽和基にコンジュゲートしていなくても、コンジュゲートしていてもよい。アルケニル基の例には、エテニル、プロペニル、*n*-ブテニル、イソブテニル、ペンテニル、またはヘキセニルが含まれる。アルケニル基は、非置換であっても、または置換されていてもよい。アルケニルは、本明細書で定義されているとおり、直鎖または分枝であってよい。

20

【0051】

「アルキニル」は、2～12個の炭素原子を含有する直鎖または分枝鎖不飽和炭化水素を指す。「アルキニル」基は、少なくとも1つの三重結合を鎖中に含有する。アルケニル基の例には、エチニル、プロパニル、*n*-ブチニル、イソブチニル、ペンチニル、またはヘキシニルが含まれる。アルキニル基は、非置換であっても、または置換されていてもよい。

30

【0052】

用語「シクロアルキル」は、3～18個の炭素原子を含有する単環式または多環式飽和炭素環を意味する。シクロアルキル基の例には、限定ではないが、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプタニル、シクロオクタニル、ノルボラニル、ノルボレニル、ビスシクロ[2.2.2]オクタニル、またはビスシクロ[2.2.2]オクテニルが含まれる。 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルは、3～8個の炭素原子を含有するシクロアルキル基である。シクロアルキル基は、縮合していても（例えば、デカリン）、または架橋していてもよい（例えば、ノルボルナン）。

40

【0053】

用語「シクロアルケニル」は、4～18個の炭素原子を含有する単環式、非芳香族不飽和炭素環を意味する。シクロアルケニル基の例には、限定ではないが、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘブテニル、シクロオクテニル、及びノルボレニルが含まれる。 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニルは、4～8個の炭素原子を含有するシクロアルケニル基である。

【0054】

用語「ヘテロシクリル」または「ヘテロシクロアルキル」または「複素環」は、炭素及び酸素、リン、窒素、または硫黄から選ばれるヘテロ原子を含有し、かつ環炭素またはヘテロ原子の間で共有される非局在化 π 電子（芳香族性）が存在しない単環式または多環式

50

3～24員環を指す。ヘテロシクリル環には、これに限定されないが、オキセタニル、アゼタジニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、ピラニル、チオピラニル、テトラヒドロピラニル、ジオキサリニル、ピペリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、チオモルホリニルS-オキシド、チオモルホリニルS-ジオキシド、ピペラジニル、アゼピニル、オキセピニル、ジアゼピニル、トロパニル、及びホモトロパニルが含まれる。ヘテロシクリルまたはヘテロシクロアルキル環は、縮合または架橋していてもよく、例えば、二環式環であってよい。

【0055】

本明細書で使用されている場合、用語「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブromo、またはヨード基を意味する。

【0056】

用語「カルボニル」は、酸素原子に二重結合している炭素原子からなる官能基を指す。これは、本明細書では、「オキソ」として、C(O)として、またはC=Oとして略され得る。

【0057】

用語「アリール」は、フェニル、ビフェニルまたはナフチルなどの単環式または二環式基を含む1～2個の芳香環を有する環式芳香族炭化水素基を指す。2個の芳香環（二環式など）を含有する場合、そのアリール基の芳香環は、単一のポイントで結合していてもよい（例えば、ビフェニル）、または縮合していてもよい（例えば、ナフチル）。アリール基は、結合の任意のポイントで1個または複数の置換基、例えば、1～5個の置換基によって、任意選択で置換されていてもよい。例示的な置換基には、これに限定されないが、-H、-ハロゲン、-O-C₁～C₆アルキル、-C₁～C₆アルキル、-OC₂～C₆アルケニル、-OC₂～C₆アルキニル、-C₂～C₆アルケニル、-C₂～C₆アルキニル、-OH、-OP(O)(OH)₂、-OC(O)C₁～C₆アルキル、-C(O)C₁～C₆アルキル、-OC(O)OC₁～C₆アルキル、-NH₂、-NH(C₁～C₆アルキル)、-N(C₁～C₆アルキル)₂、-S(O)₂-C₁～C₆アルキル、-S(O)NHC₁～C₆アルキル、及び-S(O)N(C₁～C₆アルキル)₂が含まれる。置換基は、それ自体が、任意選択で置換されていてもよい。さらに、2つの縮合環を含有する場合、本明細書に定義のアリール基は、完全飽和環と縮合している不飽和または部分飽和環を有してもよい。これらのアリール基の例示的な環系には、インダニル、インデニル、テトラヒドロナフタレニル、及びテトラヒドロベンゾアヌレニルが含まれる。

【0058】

具体的に別段に定義されていない限り、「ヘテロアリール」は、N、S、P、及びOから選択される1個または複数の環ヘテロ原子を含有し、残りの環原子がCである5～24個の環原子の一価単環式芳香族ラジカルまたは多環式芳香族ラジカルを意味する。本明細書に定義のとおりヘテロアリールはまた、ヘテロ原子がN、S、P、及びOから選択される二環式ヘテロ芳香族基を意味する。芳香族ラジカルは、本明細書に記載の1個または複数の置換基で独立に、任意選択で置換されている。例には、これに限定されないが、フリル、チエニル、ピロリル、ピリジル、ピラゾリル、ピリミジニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、オキサジアゾリル、ピラジニル、インドリル、チオフェン-2-イル、キノリル、ベンゾピラニル、イソチアゾリル、チアゾリル、チアジアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾリル、チエノ[3, 2-b]チオフェン、トリアゾリル、トリアジニル、イミダゾ[1, 2-b]ピラゾリル、フロ[2, 3-c]ピリジニル、イミダゾ[1, 2-a]ピリジニル、インダゾリル、ピロロ[2, 3-c]ピリジニル、ピロロ[3, 2-c]ピリジニル、ピラゾロ[3, 4-c]ピリジニル、チエノ[3, 2-c]ピリジニル、チエノ[2, 3-c]ピリジニル、チエノ[2, 3-b]ピリジニル、ベンゾチアゾリル、インドリル、インドリニル、インドリノニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾフラニル、ベンゾフラン、クロマニル、チオクロマニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾチアジン、ジヒドロベンゾオキサニル、キノリニル

10

20

30

40

50

、イソキノリニル、1, 6-ナフチリジニル、ベンゾ [d e] イソキノリニル、ピリド [4, 3-b] [1, 6] ナフチリジニル、チエノ [2, 3-b] ピラジニル、キナゾリニル、テトラゾロ [1, 5-a] ピリジニル、[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-a] ピリジニル、イソインドリル、ピロロ [2, 3-b] ピリジニル、ピロロ [3, 4-b] ピリジニル、ピロロ [3, 2-b] ピリジニル、イミダゾ [5, 4-b] ピリジニル、ピロロ [1, 2-a] ピリミジニル、テトラヒドロピロロ [1, 2-a] ピリミジニル、3, 4-ジヒドロ-2H-1 $\square$ ²-ピロロ [2, 1-b] ピリミジン、ジベンゾ [b, d] チオフェン、ピリジン-2-オン、フロ [3, 2-c] ピリジニル、フロ [2, 3-c] ピリジニル、1H-ピリド [3, 4-b] [1, 4] チアジニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、フロ [2, 3-b] ピリジニル、ベンゾチオフェニル、1, 5-ナフチリジニル、フロ [3, 2-b] ピリジン、[1, 2, 4] トリアゾロ [1, 5-a] ピリジニル、ベンゾ [1, 2, 3] トリアゾリル、イミダゾ [1, 2-a] ピリミジニル、[1, 2, 4] トリアゾロ [4, 3-b] ピリダジニル、ベンゾ [c] [1, 2, 5] チアジアゾリル、ベンゾ [c] [1, 2, 5] オキサジアゾール、1, 3-ジヒドロ-2H-ベンゾ [d] イミダゾール-2-オン、3, 4-ジヒドロ-2H-ピラゾロ [1, 5-b] [1, 2] オキサジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロピラゾロ [1, 5-a] ピリジニル、チアゾロ [5, 4-d] チアゾリル、イミダゾ [2, 1-b] [1, 3, 4] チアジアゾリル、チエノ [2, 3-b] ピロリル、3H-インドリル、及びその誘導体が含まれる。さらに、2つの縮合環を含有する場合、本明細書に定義のヘテロアリアル基は、完全飽和環と縮合している不飽和または部分飽和環を有してもよい。これらのヘテロアリアル基の例示的な環系には、インドリニル、インドリノニル、ジヒドロベンゾチオフェニル、ジヒドロベンゾフラン、クロマニル、チオクロマニル、テトラヒドロキノリニル、ジヒドロベンゾチアジン、3, 4-ジヒドロ-1H-イソキノリニル、2, 3-ジヒドロベンゾフラン、インドリニル、インドリル、及びジヒドロベンゾオキサニルが含まれる。

【0059】

「プロドラッグ」は、生理的条件下で、または加溶媒分解によって、本発明の生物活性化合物に変換され得る化合物を示すことを意味する。したがって、用語「プロドラッグ」は、薬学的に許容される本発明の化合物の代謝前駆体を指す。プロドラッグは、それを必要とする対象に投与したときには不活性であってよいが、*in vivo*で本発明の活性化合物に変換される。プロドラッグは、典型的には、例えば、血液中での加水分解によって、*in vivo*で迅速に転換されて本発明の親化合物をもたらす。プロドラッグ化合物は、哺乳類生体において溶解性、組織適合性または遅延放出の利点を提供することが多い (Bundgard, H., Design of Prodrugs (1985), pp. 7-9, 21-24 (Elsevier, Amsterdam) を参照されたい)。プロドラッグの考察は、Higuchi, et al., A. C. S. Symposium Series, Vol. 14, 及び Bioreversible Carriers in Drug Design, Ed. Edward B. Roche, American Pharmaceutical Association and Pergamon Press, 1987 に提供されている。

【0060】

用語「プロドラッグ」はまた、そのようなプロドラッグを哺乳類対象に投与したときに *in vivo*で本発明の活性化合物を放出する、任意の共有結合担体を含むことも意味する。本発明の化合物のプロドラッグを、改変形態をルーチン的な操作または *in vivo*で、本発明の親化合物に切断するような方法で、本発明の化合物中に存在する官能基を改変することによって調製することができる。プロドラッグは、ヒドロキシ、アミノまたはメルカプト基を、本発明の化合物のプロドラッグを哺乳類対象に投与した場合に、切断して、それぞれ遊離ヒドロキシ、遊離アミノまたは遊離メルカプト基を形成する任意の基に結合させた本発明の化合物を含む。プロドラッグの例には、これに限定されないが、本発明の化合物中のアルコールの酢酸、蟻酸及び安息香酸誘導体またはアミン官能基のア

ミド誘導体などが含まれる。

【0061】

本明細書に開示の本発明はまた、開示の化合物の *in vivo* での代謝産物を包含することも意味する。そのような産物は、例えば、主に酵素プロセスによる、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、エステル化などから生じ得る。したがって、本発明は、本発明の化合物を、その代謝産物を得るために十分な時間にわたって哺乳類に投与することを含むプロセスによって産生された化合物を含む。典型的には、検出可能な用量の本発明の放射標識化合物を、代謝が起こるために十分な時間にわたってラット、マウス、モルモット、サルなどの動物、またはヒトに投与し、尿、血液または他の生体試料からその変換産物を単離することによって、そのような産物を同定する。

10

【0062】

「安定な化合物」及び「安定な構造」は、反応混合物から有用な純度までの単離、及び有効な治療薬への製剤を生き延びるために十分に強固である化合物を示すことを意味する。

【0063】

「薬学的に許容される担体、希釈剤または添加剤」には、限定ではないが、米国食品医薬品局によってヒトまたは家畜における使用について許容されると承認されている、任意のアジュバント、担体、添加剤、流動化促進剤、甘味剤、希釈剤、防腐剤、色素／着色剤、香味増強剤、界面活性剤、湿潤剤、分散剤、懸濁化剤、安定剤、等張化剤、溶媒、または乳化剤が含まれる。

【0064】

「薬学的に許容される塩」には、酸及び塩基付加塩の両方が含まれる。

20

【0065】

「薬学的に許容される酸付加塩」は、遊離塩基の生物学的有効性及び特性を維持していて、生物学的に、または別段に望ましくないところがなく、かつこれに限定されないが、無機酸、例えば、これに限定されないが、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸などと共に、及び有機酸、例えば、これに限定されないが、酢酸、2,2-ジクロロ酢酸、アジピン酸、アルギン酸、アスコルビン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、4-アセトアミド安息香酸、ショウノウ酸、カンファー10-スルホン酸、カプリン酸、カプロン酸、カプリル酸、炭酸、ケイ皮酸、クエン酸、シクラミン酸、ドデシル硫酸、エタン-1,2-ジスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ギ酸、フマル酸、ガラクトール酸、ゲンチシン酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルクロン酸、グルタミン酸、グルタル酸、2-オキソグルタル酸、グリセロリン酸、グリコール酸、馬尿酸、イソ酪酸、乳酸、ラクチオン酸、ラウリン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マロン酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、粘液酸、ナフタレン-1,5-ジスルホン酸、ナフタレン-2-スルホン酸、1-ヒドロキシ-2-ナフトエ酸、ニコチン酸、オレイン酸、オロチン酸、シュウ酸、パルミチン酸、パモ酸、プロピオン酸、ピログルタミン酸、ピルビン酸、サリチル酸、4-アミノサリチル酸、セバシン酸、ステアリン酸、コハク酸、酒石酸、チオシアン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、ウンデシレン酸などと共に形成される塩を指す。

30

【0066】

「薬学的に許容される塩基付加塩」は、生物学的に、または別段に望ましくないところのない遊離酸の生物学的有効性及び特性を保持する塩を指す。これらの塩を、遊離酸への無機塩基または有機塩基の付加から調製する。無機塩基から誘導される塩には、これに限定されないが、ナトリウム、カリウム、リチウム、アンモニウム、カルシウム、マグネシウム、鉄、亜鉛、銅、マンガン、アルミニウム塩などが含まれる。好ましい無機塩は、アンモニウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、及びマグネシウム塩である。有機塩基から誘導される塩には、これに限定されないが、第一級、第二級、及び第三級アミン、天然に存在する置換アミンを含む置換アミン、環式アミンならびに塩基イオン交換樹脂、例えばアンモニア、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、ジエタノールアミン、エタノールアミン、デアノール、2

40

50

ージメチルアミノエタノール、２－ジエチルアミノエタノール、ジシクロヘキシルアミン、リシン、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、ベネタミン、ベンザチン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N－エチルピペリジン、ポリアミン樹脂の塩などが含まれる。特に好ましい有機塩基は、イソプロピルアミン、ジエチルアミン、エタノールアミン、トリメチルアミン、ジシクロヘキシルアミン、コリン及びカフェインである。

【0067】

結晶化は本発明の化合物の溶媒和物をもたらすことが多い。本明細書で使用されている場合、用語「溶媒和物」は、本発明の化合物の１個または複数の分子と、溶媒の１個または複数の分子を含む凝集物を指す。溶媒は水であってよく、その場合、溶媒和物は水合物であってよい。別法では、溶媒は有機溶媒であってもよい。したがって、本発明の化合物は、一水和物、二水和物、半水和物、セスキ水和物、三水和物、四水和物を含む水合物、さらには、対応する溶媒和形態として存在してもよい。本発明の化合物は真の溶媒和物であってよいが、他の場合、本発明の化合物は単に外来の水を保持するか、または水と多少の外来溶媒の混合物であってよい。

【0068】

「医薬組成物」は、本発明の化合物と、生物学的活性化合物を哺乳類、例えば、ヒトに送達するために当技術分野で一般的に許容される媒体との製剤を指す。そのような媒体には、そのために薬学的に許容される担体、希釈剤または添加剤のすべてが含まれる。

【0069】

本発明の化合物、またはその薬学的に許容される塩は、１つまたは複数の非対称中心を含んでもよく、したがって、絶対立体化学の点から、アミノ酸に関して（R）－もしくは（S）－または（D）－もしくは（L）－と定義することができるエナンチオマー、ジアステレオマー、及び他の立体異性形態を生じてよい。本発明は、そのような可能な異性体、さらにはそのラセミ形態及び光学的に純粋な形態をすべて含むことを意味する。光学的に活性な（+）及び（-）、（R）－及び（S）－、または（D）－及び（L）－異性体を、キラルシントロンもしくはキラル試薬を用いて調製するか、または従来の技術、例えば、クロマトグラフィー及び分別結晶化を用いて分割することができる。個々のエナンチオマーの調製／単離のための従来の技術には、好適な光学的に純粋な前駆体からのキラル合成または例えば、キラル高速液体クロマトグラフィー（HPLC）を用いるラセミ体（または塩もしくは誘導体のラセミ体）の分割が含まれる。本明細書に記載の化合物がオレフィン性二重結合または幾何学的非対称の他の中心を含む場合、及び別段に指定されていない限り、前記化合物はE及びZ幾何異性体の両方を含むことが意図される。同様に、すべての互変異性型も含まれると意図される。

【0070】

「立体異性体」は、同じ結合によって結合される同じ原子から作られるが、異なる三次元構造を有し、互換的ではない化合物を指す。本発明は、様々な立体異性体及びその混合物を企図し、分子が相互に重ね合わせることができない鏡像である２つの立体異性体を指す「エナンチオマー」を含む。

【0071】

「互変異性体」は、ある分子のある原子から、同じ分子の別の原子へのプロトンシフトを指す。本発明は、任意の前記化合物の互変異性体を含む。

【0072】

本開示に従って、本明細書に記載の化合物を、ヒトまたは動物対象の消化管内腔中で実質的に活性であるか、またはそこに局在化するように設計する。用語「消化管内腔」は、本明細書では用語「内腔」と互換的に用いられ、対象のGI上皮細胞の頂端膜によって区切られた、消化管（腸とも呼ばれ得るGI管）内の空間または空洞を指す。一部の実施形態では、前記化合物はGI管の上皮細胞層（GI上皮としても知られる）を通して吸収されない。「消化管粘膜」は、消化管内腔を残りの身体から分離する細胞の層（複数可）を

指し、小腸の粘膜などの、胃及び腸の粘膜を含む。「胃腸上皮細胞」または「腸上皮細胞」は、本明細書で使用されている場合、例えば、胃の上皮細胞、腸上皮細胞、結腸上皮細胞などを含む消化管の内腔に面する消化管粘膜の表面上の任意の上皮細胞を指す。

【0073】

「対象」は、ヒトであるが、本開示の化合物での処置を必要とする動物、例えば、コンパニオン動物（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウシ、ブタ、ウマなど）及び実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）であってもよい。

【0074】

本明細書で使用されている場合の「実質的に全身的に生体利用不可能な（である）」及び／または「実質的に不透過性な（である）」（さらには、その変形）は一般に、統計学的に有意な量、及び一部の実施形態では本質的にすべての本開示の化合物（NHE阻害小分子を含む）が消化管内腔に残存する状況を指す。例えば、本開示の1つまたは複数の実施形態に従えば、少なくとも約70%、約80%、約90%、約95%、約98%、約99%、またはさらには約99.5%の化合物が、消化管内腔に残存する。そのような場合、消化管内腔への局在化は、例えば、細胞間及び傍細胞輸送の両方によって、さらには能動的及び／または受動的輸送によって、上皮細胞の消化管層を通過する正味の移動を減少させることを指す。そのような実施形態での化合物は、例えば、小腸の上皮細胞の頂端膜を介する、細胞間輸送における消化管上皮細胞層の正味の透過を妨げられる。これらの実施形態における化合物はまた、内腔に並ぶ消化管上皮細胞間の傍細胞輸送における「密着結合」を介して正味の透過を妨げられる。

【0075】

これに関して、特定の一実施形態では、前記化合物が、GI管または消化管内腔によって本質的には全く吸収されないことに留意すべきである。本明細書で使用されている場合、用語「実質的に不透過性である」または「実質的に全身的に生体利用不可能である」は、前記化合物の検出可能な量の吸収または透過または全身曝露が、当技術分野で一般的に知られる手段を用いては検出されない実施形態を指す。

【0076】

しかしながら、これに関して、代替の実施形態では、「実質的に不透過性である」または「実質的に全身的に生体利用不可能である」は、GI管、及びより具体的には、腸上皮における多少限定された吸収を提供するか、または可能にし（例えば、多少の検出可能な量の吸収、例えば、少なくとも約0.1%、0.5%、1%以上及び約30%、20%、10%、5%未満など）、その吸収範囲は、例えば、約1%～30%もしくは5%～20%などであり；別の方法で記載すると、「実質的に不透過性である」または「実質的に全身的に生体利用不可能である」は、投与される化合物の約20%未満（例えば、約15%、約10%、もしくはさらに約5%未満、及び例えば、約0.5%もしくは1%超）のGI管中の上皮細胞層への多少の検出可能な透過性を示すが、肝臓（すなわち、肝抽出）及び／または腎臓（すなわち、腎排出）によって消失する化合物を指すことにさらに留意すべきである。

【0077】

本開示に従って、また本明細書において以下でさらに詳述するように、消化管、及びより具体的には、消化管上皮中でのナトリウムイオン（ Na^+ ）及び水素イオン（ H^+ ）のNHE媒介性アンチポートの阻害は、体液貯留及び／または塩分過負荷と関連するか、もしくはそれに起因し得る様々な障害、及び／または心不全（特に、鬱血性心不全）、慢性腎疾患、末期腎疾患、肝疾患、及び／またはベルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）ガンマゴニスト誘導性体液貯留などの障害の処置に対する強力な手法であることが見出されている。より具体的には、GI管中でのナトリウムイオン及び水素イオンのNHE媒介性アンチポートの阻害が、ナトリウムの糞便中排泄を増加させ、ナトリウム及び体液の全身レベルを効率的に低下させることが見出されている。これは、次に、例えば、CHF、ESRD／CKD及び／または肝疾患に罹患している患者の臨床状態を改善する。さらに、任意選択で、そのような処置を、例えば、液体吸収ポリマーなどの他の有益

な化合物または組成物の同時投与によって増強することができることも見出されている。液体吸収ポリマーは同時投与されたNHE阻害化合物の作用機序を遮断しないか、またはさもなければ負に妨害しないため、それを最適に選択することができる。

【0078】

加えて、また本明細書において以下でさらに詳述するように、消化管、及びより具体的には、消化管上皮中でのナトリウムイオン (Na^+) 及び水素イオン (H^+) のNHE媒介性アンチポートの阻害は、体液貯留及び／または塩分過負荷と関連するか、もしくはそれに起因し得る高血圧の処置に対する強力な手法であることがさらに見出された。より具体的には、GI管中でのナトリウムイオン及び水素イオンのNHE媒介性アンチポートの阻害が、ナトリウムの糞便中排泄を増加させ、ナトリウム及び体液の全身レベルを効率的に低下させることが見出されている。これは、次に、高血圧に罹患している患者の臨床状態を改善する。そのような処置を任意選択で、例えば、液体吸収ポリマーなどの他の有益な化合物または組成物の同時投与によって増強することができる。液体吸収ポリマーは同時投与されたNHE阻害化合物の作用機序を遮断しないか、またはさもなければ負に妨害しないため、それを最適に選択することができる。

10

【0079】

加えて、また本明細書において以下でさらに詳述するように、消化管、及びより具体的には、消化管上皮中でのナトリウムイオン (Na^+) 及び水素イオン (H^+) のNHE媒介性アンチポートの阻害は、消化管障害と関連する疼痛の処置もしくは緩和、及びより具体的には、腸における好適な体液分泌の回復ならびに便秘状態で遭遇する病的状態の改善を含む、様々な消化管障害の処置に対する強力な手法であることがさらに見出されている。出願人は、ナトリウムイオン再吸収を遮断することによって、本開示の化合物は、GI管、特に、体液分泌／吸収が、一般的に、高い程度の糞便脱水、低い胃腸運動、及び／または遅延通過時間をもたらす便秘状態及びGI不快感をもたらすように変化する状況での体液ホメオスタシスを回復することをさらに認識している。そのような処置を任意選択で、例えば、液体吸収ポリマーなどの他の有益な化合物または組成物の同時投与によって増強することができることがさらに見出されている。液体吸収ポリマーは同時投与されたNHE阻害化合物の作用機序を遮断しないか、またはさもなければ負に妨害しないため、それを最適に選択することができる。

20

【0080】

体内の他の器官または組織でのNHEの存在によって、本開示の方法は、望ましくは高度に選択的であるか、または局在化し、したがって、他の組織または器官への曝露を伴うことなく実質的に消化管において作用する化合物及び組成物の使用を用いる。このように、任意の全身作用を最小化することができる（それらがオンターゲットであるか、オフターゲットであるかに関わらない）。したがって、本明細書で使用されている場合、また本明細書の他の箇所ですらに詳述するように、「消化管において実質的に活性」とは一般的に、実質的に全身的に生体利用不可能であり、及び／または上皮細胞層、及びより具体的には、GI管の上皮細胞に対して実質的に不透過性である化合物を指すことに留意すべきである。さらに、本明細書で使用されている場合、及び本明細書の他の箇所ですらに詳述されるように、「実質的に不透過性である」は、より具体的には、上皮細胞層、及びより具体的には、消化管上皮（または上皮層）に不透過性である化合物を包含することに留意すべきである。「消化管上皮細胞」は、消化管の内部表面を覆う膜組織を指す。したがって、実質的に不透過性であることによって、化合物は、消化管上皮細胞を通過して輸送され、そうして、他の内部器官（例えば、脳、心臓、肝臓など）と接触する非常に限られた能力を有する。化合物を消化管上皮細胞を通過して輸送することができる典型的な機構は、細胞間移動（頂端膜と側底膜の両方を通過する受動的もしくは能動的輸送によって媒介される、細胞を通過する物質移動）による、及び／または物質が、通常は「密着結合」として知られる高度に限定的な構造を介して、上皮細胞間で移動する傍細胞移動によるものである。

30

40

【0081】

50

いずれか特定の理論に束縛されることは望まないが、本開示のNHE阻害化合物（例えば、NHE-3、-2及び／または-8阻害薬）は、別個で独特な機序を介して、腸の傍細胞透過性を低下させるように作用すると考えられると考えられる。NHE3は、消化管の端頂面で高レベルで発現され、内腔Na吸収を細胞内プロトンの分泌につなげる。本開示のNHE阻害化合物（例えば、NHE-3、-2及び／または-8阻害薬）によるNHE3の阻害は、細胞内プロトンの蓄積をもたらす。細胞内プロトンの保持を伴うNHE3阻害は、細胞間の密着結合をモジュレートして、経上皮電気抵抗の増大によって測定することができる傍細胞透過性を低下させる。腸の傍細胞及び／または経細胞透過性の上昇は、これに限定されないが、胃腸運動障害、過敏性腸症候群、慢性便秘、慢性特発性便秘、10 嚢胞性線維症患者で起こる慢性便秘、慢性腎疾患患者で起こる慢性便秘、骨粗鬆症患者で起こるカルシウム誘導性便秘、オピオイド誘導性便秘、多発性硬化症誘導性便秘、パーキンソン病誘導性便秘、機能的消化管障害、胃食道逆流疾患、機能的胸やけ、消化不良、機能的消化不良、非潰瘍性消化不良、胃不全麻痺、慢性腸管偽性閉塞、クローン病、潰瘍性大腸炎及び炎症性腸症候群と称される関連疾患、結腸偽性閉塞、胃潰瘍、感染性下痢、がん（結腸直腸）、「リーキーガット症候群」、嚢胞性線維症胃腸疾患、多臓器不全、顕微鏡的大腸炎、壊死性全腸炎、アレルギーアトピー、食物アレルギー、感染（呼吸器）、急性炎症（例えば、敗血症、全身性炎症反応症候群）、慢性炎症（関節炎）、肥満誘導性代謝性疾患（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎、I型糖尿病、II型糖尿病、心臓血管疾患）、腎疾患、糖尿病性腎疾患、硬変、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪酸肝疾患、脂肪症、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、門脈高血圧、自己免疫疾患（例えば、1型糖尿病、強直性脊椎炎、狼瘡、円形脱毛症、関節リウマチ、リウマチ性多発性筋痛、線維筋痛症、慢性疲労症候群、シェーングレン症候群、白斑、甲状腺炎、20 脈管炎、蕁麻疹（じんま疹）、レイノー症候群）、統合失調症、自閉症スペクトラム障害、肝性脳症、小腸内細菌異常増殖、及び慢性アルコール中毒などを含む、多くの疾患において観察されるので、NHE阻害が、腸における傍細胞及び／または経細胞透過性を低下させることによって、これらの疾患で治療効果を提供し得ると予期される。

【0082】

したがって、一部の実施形態では、本開示は、腸の傍細胞透過性を低下させる方法を提供する。一部の実施形態では、腸の傍細胞透過性を低下させる方法は、NHE3阻害薬の投与を含む。一部の実施形態では、NHE3の阻害は、細胞内プロトンの蓄積をもたらす。一部の実施形態では、傍細胞透過性の低下は、NHE3阻害とは独立して、かつそれを伴わない細胞内プロトンの増加による。言い換えると、NHE3阻害を伴わない細胞内プロトンの増加は、傍細胞透過性の低下をもたらす。したがって、細胞内プロトンの増加を含む、傍細胞透過性を低下させる方法を提供する。一部の実施形態では、傍細胞透過性と関連する疾患を処置する方法であって、密着結合で細胞内プロトンを増加させる薬剤を投与し、それによって、傍細胞透過性を減少させ、そうして、疾患を処置することを含む前記方法を提供する。そのような疾患の非限定的例には、クローン病、潰瘍性大腸炎及び炎症性腸症候群と称される関連疾患、結腸偽性閉塞、胃潰瘍、感染性下痢、がん（結腸直腸）、「リーキーガット症候群」、嚢胞性線維症胃腸疾患、多臓器不全、顕微鏡的大腸炎、壊死性全腸炎、アレルギーアトピー、食物アレルギー、感染（呼吸器）、急性炎症（例えば、敗血症、全身性炎症反応症候群）、慢性炎症（関節炎）、肥満誘導性代謝性疾患（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎、I型糖尿病、II型糖尿病、心臓血管疾患）、腎疾患、糖尿病性腎疾患、硬変、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪酸肝疾患、脂肪症、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、門脈高血圧、自己免疫疾患（例えば、1型糖尿病、強直性脊椎炎、狼瘡、円形脱毛症、関節リウマチ、リウマチ性多発性筋痛、線維筋痛症、慢性疲労症候群、シェーングレン症候群、白斑、甲状腺炎、脈管炎、蕁麻疹（じんま疹）、レイノー症候群）、統合失調症、自閉症スペクトラム障害、肝性脳症、小腸内細菌異常増殖、及び慢性アルコール中毒などが含まれる。

【0083】

一部の実施形態では、本開示は、腸の経細胞透過性をモジュレートする方法を提供する

。一部の実施形態では、腸の経細胞透過性をモジュレートする方法は、NHE3阻害薬の投与を含む。一部の実施形態では、NHE3の阻害は、頂端膜と側底膜の両方を通過する受動的もしくは能動的輸送によって媒介される、細胞を通過する物質移動をもたらす。したがって、頂端膜と側底膜の両方を通過する物質の受動的もしくは能動的輸送を媒介することを含む、経細胞透過性をモジュレートする方法を提供する。一部の実施形態では、経細胞透過性に関連する疾患を処置する方法であって、細胞の頂端膜と側底膜の両方を通過する物質の受動的もしくは能動的輸送を媒介する薬剤を投与し、それによって、経細胞透過性をモジュレートし、そして、疾患を処置することを含む前記方法を提供する。そのような疾患の非限定的例には、胃腸運動障害、過敏性腸症候群、慢性便秘、慢性特発性便秘、嚢胞性線維症患者で起こる慢性便秘、慢性腎疾患患者で起こる慢性便秘、骨粗鬆症患者で起こるカルシウム誘導性便秘、オピオイド誘導性便秘、多発性硬化症誘導性便秘、パーキンソン病誘導性便秘、機能性消化管障害、胃食道逆流疾患、機能性胸やけ、消化不良、機能性消化不良、非潰瘍性消化不良、胃不全麻痺、慢性腸管偽性閉塞が含まれる。

【0084】

したがって、本開示の化合物は吸収されなくてもよく、したがって、本質的には全く全身的に生体利用可能ではないか（例えば、消化管上皮細胞に全く透過しない）、またはそれらは血清中で化合物の検出可能な濃度を示さない。別法では、前記化合物は、(i) 投与される化合物の約20%未満（例えば、約15%、約10%、またはさらには約5%未満、及び例えば、約0.5%、または1%超）の、上皮細胞層、及びより具体的には、GI管上皮細胞への多少の検出可能な透過性を示すが、初回通過代謝を介して肝臓（すなわち、肝抽出）中で迅速に消失してもよい；及び／または(ii) 投与される化合物の約20%未満（例えば、約15%、約10%、またはさらには約5%未満、及び例えば、約0.5%、または1%超）の、上皮細胞層、及びより具体的には、GI管上皮細胞への多少の検出可能な透過性を示すが、次いで、腎臓（すなわち、腎抽出）中で迅速に消失してもよい。

【0085】

化合物はまた、胆汁排出によって、循環から変化せずに胆汁へと除去され得る。したがって、本開示の化合物は、胆汁において検出可能な濃度を示し得ない。別法では、前記化合物は、胆汁、より詳細には、胆管及び胆嚢の上皮細胞において10 µM、1 µM未満、0.1 µM未満、0.01 µM未満または約0.001 µM未満の多少の検出可能な濃度を示し得る。

【0086】

これに関して、本明細書で使用されている場合、「実質的に全身的に生体利用不可能である」は一般に、化合物の経口投与後に、動物またはヒトの全身循環において化合物を検出することができないことを指すことにさらに留意すべきである。生体利用可能である化合物については、それは消化管上皮細胞を通過して輸送され（すなわち、上記で定義したとおり実質的に透過性である）、門脈循環を介して肝臓に輸送され、肝臓中での実質的な代謝を回避し、次いで、全身循環に輸送されるはずである。

【0087】

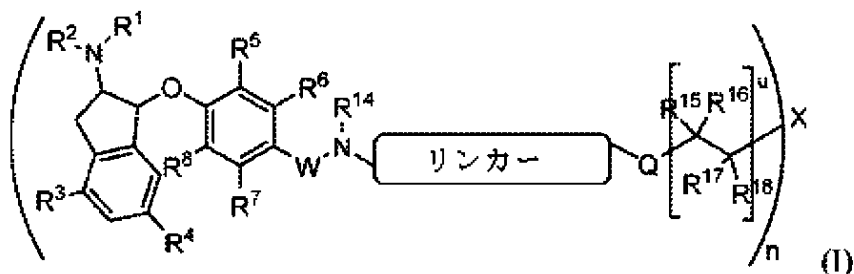
いずれか特定の理論に束縛されることは望まないが、本開示のNHE阻害化合物（例えば、NHE-3、-2及び／または-8阻害薬）は、別個で独特な機序を介して作用し、体液及びイオンの分泌の増加を刺激するよりもむしろ、GI管中での前記体液及びイオンの貯留（及び糞便中排泄の刺激）をもたらすと考えられる。例えば、ルビプロストン（Amitiza（登録商標）Sucampo/Takeda）は、2型塩化物チャネル（CLC-2）を活性化し、GI管の漿膜から粘膜側への塩化物に富む体液分泌を増加させる二環式脂肪酸プロスタグランジンE1類似体である（例えば、Pharmacological Reviews for Amitiza（登録商標）、NDA packageを参照されたい）。リナクロチド（MD-1100アセテート、Microbia/Forest Labs）は、内因性ホルモン、グアニリンの14アミノ酸のペプチド類似体であり、嚢胞性線維症膜コンダクタンス調節因子（CFTR）を間接的に活性化し、それ

によってGI管への体液及び電解質の分泌を誘導する（例えば、Li et al., J. Exp. Med., vol. 202 (2005), pp. 975-986を参照されたい）。本開示の実質的に不透過性のNHE阻害化合物は、分泌を促進するよりもむしろ、塩分及び体液の再取り込みを阻害するように作用する。GI管は毎日約9リットルの体液と約800meqのNaを処理するので、NHE阻害は実質的な量の全身の体液及びナトリウムの除去を可能にして、浮腫を再吸収し、CHF症状を解消することができると予測される。

【0088】

I. 実質的に不透過性な、または実質的に全身的に生体利用不可能なNHE阻害化合物一態様では、本開示の化合物は一般に、下式(I)：

【化6】



ならびにその薬学的に許容される塩、プロドラッグ、溶媒和物、水和物、異性体、及び互変異性体によって表される

〔式中、

リンカーは、 $-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-Z-R^{13}-(CH_2)_t-Z-$ であり；

Wは、出現するごとに独立に、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ 、または $-(CH_2)_m-$ であり；

Zは、出現するごとに独立に、結合、 $C(O)$ 、または $-C(O)NH-$ であり；

Yは、出現するごとに独立に、O、S、NH、 $N(C_1\sim C_3\text{アルキル})$ 、または $-C(O)NH-$ であり；

Qは、結合、NH、 $-C(O)NH-$ 、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-NHC(O)N(C_1\sim C_3\text{アルキル})-$ 、または $-NHC(O)NH-(CHR^{13})$ であり；mは、1～2の整数であり；

nは、1～4の整数であり；

r及びpは、出現するごとに独立に、0～8の整数であり；

sは、0～4の整数であり；

tは、0～4の整数であり；

uは、0～2の整数であり；

R^1 及び R^2 は独立に、H、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、N、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールであり、ここで、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1個または複数のハロゲン、OH、CN、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2-$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8S(O)R^9$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、複素環、アリール、またはヘテロアリールで任意選択で置換されているか；または

R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素と一緒に、N、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成してよく、ここで、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、1個または複

数のハロゲン、OH、CN、 $-\text{NO}_2$ 、オキソ、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{NHR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_4\sim\text{C}_8$ シクロアルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、複素環、アリアル、またはヘテロアリアルで任意選択で置換されており；

R^3 及び R^4 は独立に、ハロゲン、OH、CN、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルコキシ、または $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ であり；

R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は独立に、H、ハロゲン、OH、CN、 $-\text{NO}_2$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_4\sim\text{C}_8$ シクロアルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、N、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリアル、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{NHR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ であり；

R^9 及び R^{10} は独立に、H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_4\sim\text{C}_8$ シクロアルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはN、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリアルであり、

Xは、結合、H、N、O、 $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$ 、 CR^{11} 、C、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ 、または $\text{C}_3\sim\text{C}_6$ シクロアルキルであり；

R^{11} 及び R^{12} は独立に、H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、OH、 NH_2 、CN、または NO_2 であり；

R^{13} は、出現するごとに独立に、結合、H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_4\sim\text{C}_8$ シクロアルケニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルであり、ここで、各シクロアルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されており；

R^{14} は、出現するごとに独立に、H、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、または $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ ハロアルキルであるか；または

R^6 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わせさせて、出現するごとに独立に、5～6員ヘテロシクリルを形成してよく、ここで、各 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されているか；または

R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わせさせて、出現するごとに独立に、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはN、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリアルを形成してよく、ここで、各ヘテロシクリルまたはヘテロアリアルは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されており；

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、及び R^{18} は、出現するごとに独立に、H、OH、 NH_2 、または $\text{C}_1\sim\text{C}_3$ アルキルであり、前記アルキルは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されており；

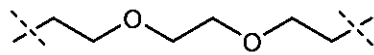
R^{19} は、出現するごとに独立に、H、OH、 NH_2 、オキソ、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ Hハロアルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルコキシであるが、ただし；

- (1) XがHである場合、nは1である；
- (2) Xが結合、O、または $\text{CR}^{11}\text{R}^{12}$ である場合、nは、2である；
- (3) nが3である場合、Xは、 CR^{11} またはNである；
- (4) nが4である場合、Xは、Cである；
- (5) このとき、QまたはXのうちの1個のみが、 $-\text{NHC}(\text{O})\text{NH}-$ である、

(6) R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素と一緒に、ピロリジニルを形成してはい

てはならない；
(7) R^1 及び R^2 がメチルであり、 R^3 及び R^4 がハロゲンであり、かつ R^5 及び R^8 が

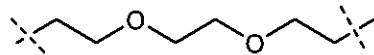
Hである場合、リンカーは、



ではない；

(8) R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素と一緒に、ピペリジニルを形成しており、 R^3 及び R^4 がハロゲンであり、かつ R^5 及び R^8 が H である場合、リンカーは、

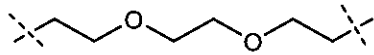
【化 8】



ではない；または

(9) R^1 及び R^2 が、それらが結合している窒素と一緒に、3-アミノピペリジン-1-イルを形成しており、 R^3 及び R^4 がハロゲンであり、かつ R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 が H である場合、リンカーは、

【化 9】



ではない

ことを条件とする]。

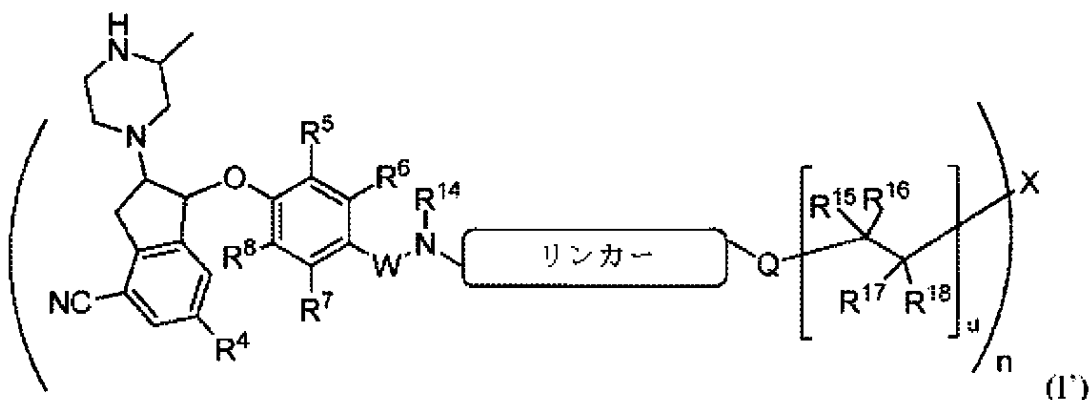
【0089】

一実施形態では、式 (I) の NHE 阻害化合物は、それらを実質的に不透過性なものか、または実質的に全身的に生体利用不可能なものとする総合的な物理化学的特性を持つ。

【0090】

一実施形態では、本発明の化合物は、式 I'

【化 10】



による構造またはその薬学的に許容される塩を有する

[式中、

リンカーは、 $-R^{13}-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-Z-R^{13}-(CH_2)_t-Z-$ であり；

Xは、結合、H、N、O、 $CR^{11}R^{12}$ 、 CR^{11} 、C、 $-NHC(O)NH-$ 、 $-(CHR^{13})_p-$ または $C_3\sim C_6$ シクロアルキルであり；

Wは、出現するごとに独立に、 $S(O)_2$ 、 $C(O)$ 、または $-(CH_2)_m-$ であり；

Zは、出現するごとに独立に、結合、C(O)、または-C(O)NH-であり；
 Yは、出現するごとに独立に、O、S、NH、N(C₁～C₃アルキル)、または-C(O)NH-であり；
 Qは、結合、NH、-C(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)N(C₁～C₃アルキル)-、または-NHC(O)NH-(CHR¹³)であり；
 mは、1～2の整数であり；
 nは、1～4の整数であり；
 r及びpは、出現するごとに独立に、0～8の整数であり；
 sは、0～4の整数であり；
 tは、0～4の整数であり；
 uは、0～2の整数であり；

10

R¹及びR²は独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₄～C₈シクロアルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、N、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールであり、ここで、各アルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1個または複数のハロゲン、OH、CN、-NO₂、オキソ、-SR⁹、-OR⁹、-NHR⁹、-NR⁹R¹⁰、-S(O)₂N(R⁹)₂、-S(O)₂R⁹、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰、-S(O)R⁹、-S(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸S(O)R⁹、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₄～C₈シクロアルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、複素環、アリール、またはヘテロアリールで任意選択で置換されているか；または

20

R¹及びR²は、それらが結合している窒素と一緒に、N、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成してよく、ここで、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、1個または複数のハロゲン、OH、CN、-NO₂、オキソ、-SR⁹、-OR⁹、-NHR⁹、-NR⁹R¹⁰、-S(O)₂N(R⁹)₂、-S(O)₂R⁹、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-C(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁹S(O)₂R¹⁰、-S(O)R⁹、-S(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸S(O)R⁹、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₄～C₈シクロアルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、複素環、アリール、またはヘテロアリールで任意選択で置換されており；

30

R³及びR⁴は独立に、ハロゲン、OH、CN、C₁～C₆アルキル、C₁～C₆アルコキシ、C₁～C₆ハロアルキル、C₁～C₆ハロアルコキシ、または-C(O)NR⁹R¹⁰であり；

R⁵、R⁶、R⁷、及びR⁸は独立に、H、ハロゲン、OH、CN、-NO₂、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₄～C₈シクロアルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、N、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリール、-SR⁹、-OR⁹、-NHR⁹、-NR⁹R¹⁰、-S(O)₂N(R⁹)₂、-S(O)₂R⁹、-C(O)R⁹、-C(O)OR⁹、-NR⁹S(O)₂R¹⁰、-S(O)R⁹、-S(O)NR⁹R¹⁰、-NR⁸S(O)R⁹であり；

40

R⁹及びR¹⁰は独立に、H、C₁～C₆アルキル、C₂～C₆アルケニル、C₄～C₈シクロアルケニル、C₂～C₆アルキニル、C₃～C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはN、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールであり、

R¹¹及びR¹²は独立に、H、C₁～C₆アルキル、OH、NH₂、CN、またはNO₂であり；

R¹³は、出現するごとに独立に、結合、H、C₁～C₆アルキル、C₄～C₈シクロアルケニル、C₃～C₈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、ここで、各シクロアルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、

50

またはヘテロアリールは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されており；

R^{14} は、出現するごとに独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルであるか；または

R^6 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わせあって、出現するごとに独立に、5～6員ヘテロシクリルを形成してよく、ここで、各 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、またはヘテロシクリルは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されているか；または

R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わせあって、出現するごとに独立に、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはN、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールを形成してよく、ここで、各ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されており；

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、及び R^{18} は、出現するごとに独立に、H、OH、 NH_2 、または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、前記アルキルは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されており；

R^{19} は、出現するごとに独立に、H、OH、 NH_2 、オキソ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ Hハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシである】。

【0091】

本明細書に例示される多くの構造において、様々な連結または結合はすべて、例ごとに示されるわけではないことに留意すべきである。しかしながら、これを限定的な意味で見なすべきではない。むしろ、得られるNHE阻害化合物が使用に好適である（すなわち、GI管において実質的に不透過性であるか、もしくは実質的に全身的に生体利用不可能である）ように、NHE阻害分子を、いくつかの方法で（例えば、結合またはリンカーによる）結合または接続すると理解されるべきである。

【0092】

また他の実施形態では、多価NHE阻害化合物は、オリゴマーまたはポリマー形態であってもよい。各式(I)における繰り返し単位は一般に、本明細書で言及されている方法によって任意選択で生成され得る、直鎖、分枝及び樹枝状構造の繰り返し単位を含む、様々なポリマー実施形態の繰り返し単位を包含することに留意すべきである。各ポリマー、またはより一般的な多価実施形態では、各繰り返し単位は同じか、または異なってもよく、リンカーによって「X」部分を介して連結していてもよいし、または連結していなくてもよく、次いで、そのリンカーは、存在する場合、同じでも、または異なってもよいことに留意すべきである。これに関して、本明細書で使用されている場合、「多価」は、複数（例えば、2、4、6、8、10以上）のNHE阻害分子を有する分子を指すことに留意すべきである。

【0093】

本発明の一実施形態では、リンカーは、 $-ヘテロシクリル-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-$ である。本発明の別の実施形態では、リンカーは、これに限定されないが、

10

20

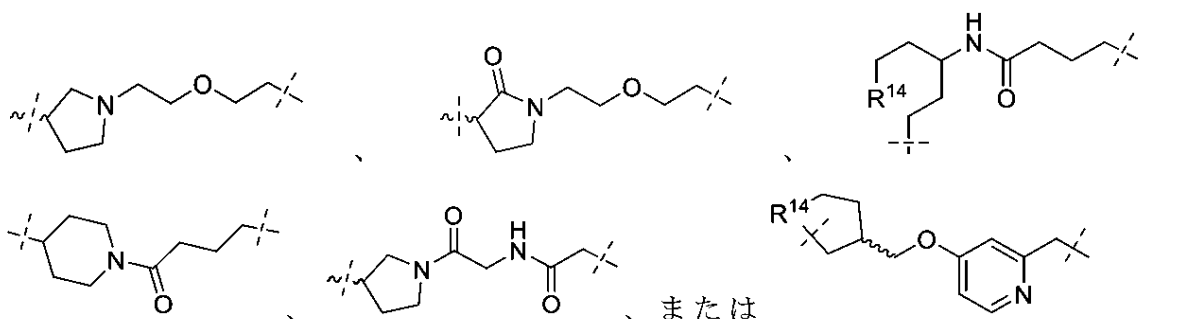
30

40

50

【 0 0 9 4 】

【化 1 2】



【 0 0 9 5 】

【 0 0 9 6 】

【 0 0 9 7 】

式Ⅰの化合物の他の実施形態では、 R^1 及び R^2 は、それらが結合している窒素と一緒に、複素環を形成していてもよい。式Ⅰの化合物の一部の実施形態では、 R^1 及び R^2 が、それらが結合している窒素と一緒に形成している複素環は、1個または複数のオキソで任意選択で置換されている。式Ⅰの化合物の他の実施形態では、 R^1 及び R^2 はまた、それらが結合している窒素と一緒に、ピペリジンまたはピペラジンを形成していてもよい。式Ⅰの化合物のさらなる実施形態では、ピペリジンまたはピペラジンは、1個または複数のオキソ、ハロゲン、 $-NR^9R^{10}$ 、または $C_1\sim C_6$ アルキルで任意選択で置換されて

いる。特定の一実施形態では、ピペラジンは、メチルで置換されている。

【0098】

式Iの化合物の一部の実施形態では、 R^9 及び R^{10} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。他の実施形態では、 R^9 及び R^{10} は、メチルである。式Iの化合物の一部の実施形態では、 R^3 は、ハロゲン、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。式Iの化合物の一部の実施形態では、 R^3 は、ハロゲン、CN、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一実施形態では、 R^3 は、CNである。一部の実施形態では、 R^3 は、F、Cl、CN、またはメチルである。

【0099】

式Iの化合物の一部の実施形態では、 R^4 は、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。式Iの化合物の一部の実施形態では、 R^4 は、F、Cl、またはメチルである。一実施形態では、 R^3 は、CNであり、 R^4 は、Clである。

【0100】

式Iの化合物の他の実施形態では、 R^5 は、H、ハロゲン、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または OR^9 である。また他の実施形態では、 R^5 は、H、F、またはメチルである。

【0101】

本発明の別の実施形態では、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は、H、ハロゲン、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。別の実施形態では、 R^6 、 R^7 、及び R^8 はすべて、Hである。ハロゲンまたはアルキル置換基が R^6 に組み込まれていて、 R^5 、 R^7 及び R^8 がそれぞれHである本発明の化合物は、シトクロム酵素と低い相互作用を示すことが観察されている。したがって、一実施形態では、 R^5 、 R^7 及び R^8 は、それぞれHであり、 R^6 は、ハロゲンまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一実施形態では、 R^5 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ、Hであり、 R^6 は、Fである。一実施形態では、 R^5 、 R^7 及び R^8 はそれぞれ、Hであり、 R^6 が、Meである。

【0102】

式Iの化合物の別の実施形態では、Qは、 $-NHC(O)NH-$ である。特定の一実施形態では、Qは、 $-NHC(O)NH-$ であり、リンカーは、 $-ヘテロシクリル-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-$ である。特定の一実施形態では、Qは、 $-NHC(O)NH-$ であり、リンカーは、 $-ヘテロシクリル-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-$ であり、uは、0である。特定の一実施形態では、Qは、 $-NHC(O)NH-$ であり、リンカーは、 $-ヘテロシクリル-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-$ であり、uは、0であり、nは、2である。特定の一実施形態では、Qは、 $-NHC(O)NH-$ であり、リンカーは、 $-ヘテロシクリル-(CHR^{13})_p-[Y-(CH_2)_r]_s-$ であり、uは、0であり、nは、2であり、Xは、 $-(CHR^{13})_p-$ または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。別の実施形態では、Qは、結合である。

【0103】

式Iの化合物の一実施形態では、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、及び R^{18} はすべて、Hである。式Iの化合物の一実施形態では、 R^{15} 及び R^{17} は、Hである。式Iの化合物の一実施形態では、 R^{16} 及び R^{18} は、OHである。式Iの化合物のまた別の実施形態では、 R^{15} 及び R^{17} は、Hであり、 R^{16} 及び R^{18} は、OHである。

【0104】

式Iの化合物の一実施形態では、Yは、Oであり、rは、2であり、sが1である。別の実施形態では、Yは、Oであり、rは、2であり、sは、2である。一部の実施形態では、sは、0である。一部の実施形態では、Zは、C(O)である。

【0105】

式Iの化合物の一部の実施形態では、 R^{13} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヘテロシクリルまたはヘテロアリアルである。式Iの化合物の一部の実施形態では、 R^{13} のヘテロシクリルまたはヘテロアリアルは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されている。一部の実施形態では、 R^{13} は、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されているヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^{19} は、オキソである。式Iの化合物の一部

10

20

30

40

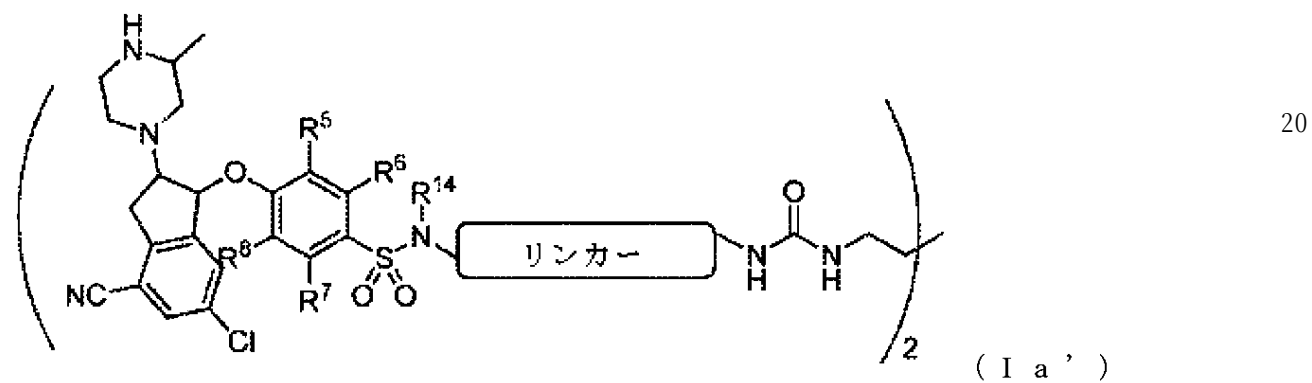
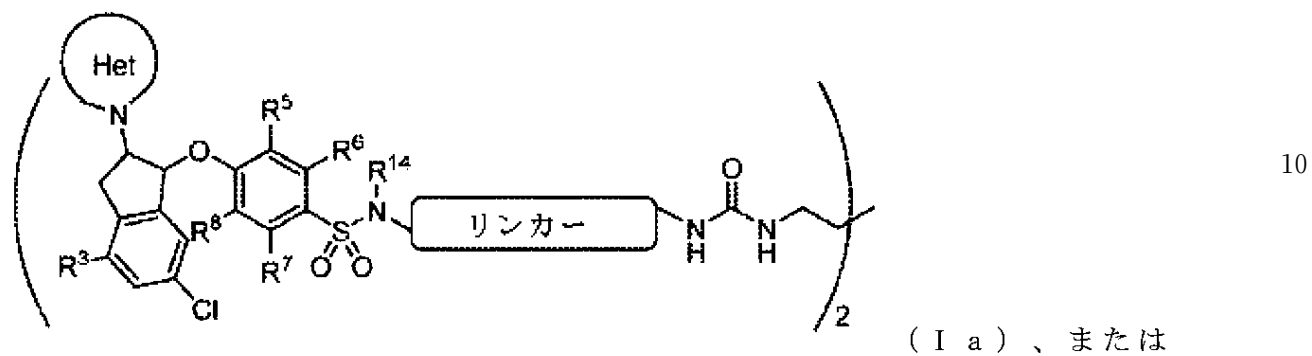
50

の実施形態では、 n は、2である。式Iの化合物の他の実施形態では、 n は、3または4である。

【0106】

本発明の一実施形態では、式Iの化合物は、式I aまたはI a'：

【化13】



を有する。

【0107】

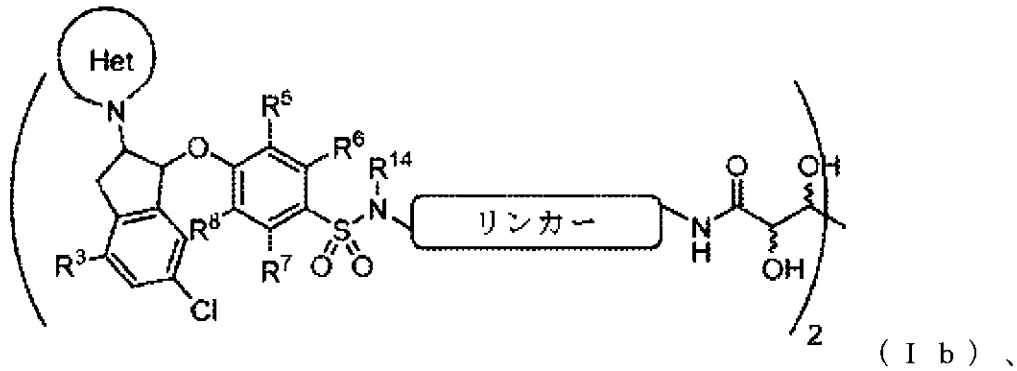
本発明の一実施形態では、式Iの化合物は、式I bまたはI b'：

30

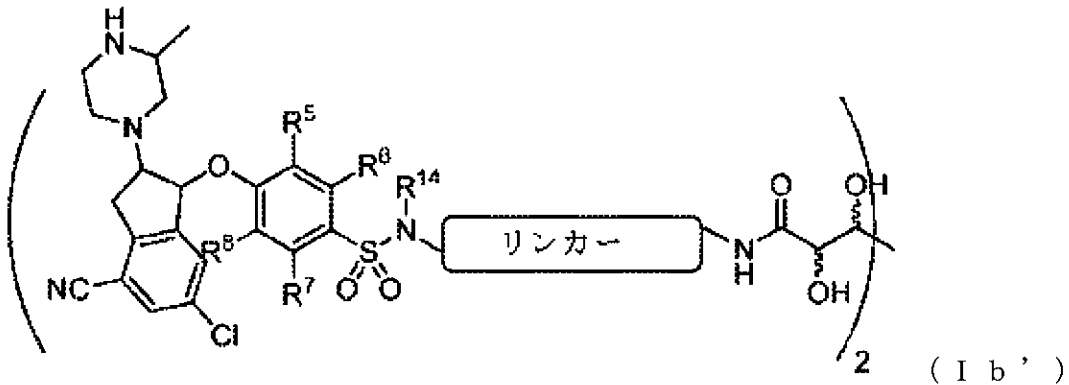
40

50

【化 1 4】



10



20

を有する

〔式中、

環 Het は、 R^1 及び R^2 がそれらが結合している窒素と一緒に、N、S、P 及び O からなる群から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含有するヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成してよいことを表し、ここで、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、1 個または複数のハロゲン、OH、CN、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$ 、 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)R^{10}$ 、 $C_1\sim C_6$ アルキル、 $C_2\sim C_6$ アルケニル、 $C_4\sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2\sim C_6$ アルキニル、 $C_3\sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、複素環、アリール、またはヘテロアリールで任意選択で置換されている〕。

30

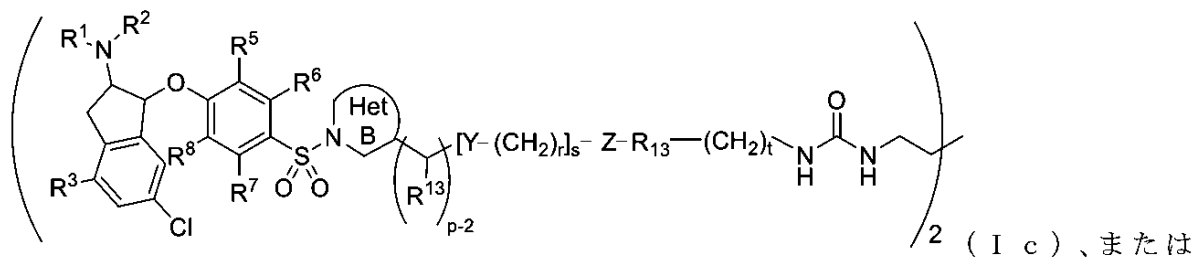
【0108】

本発明の一実施形態では、式 I の化合物は、式 Ic または Ic' :

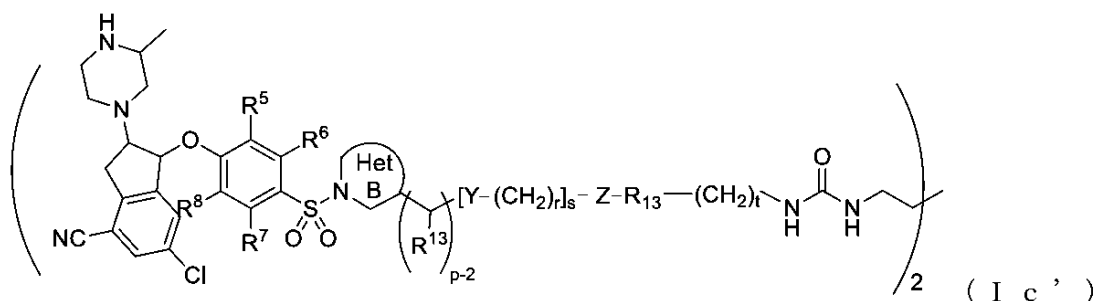
40

50

【化 1 5】



10



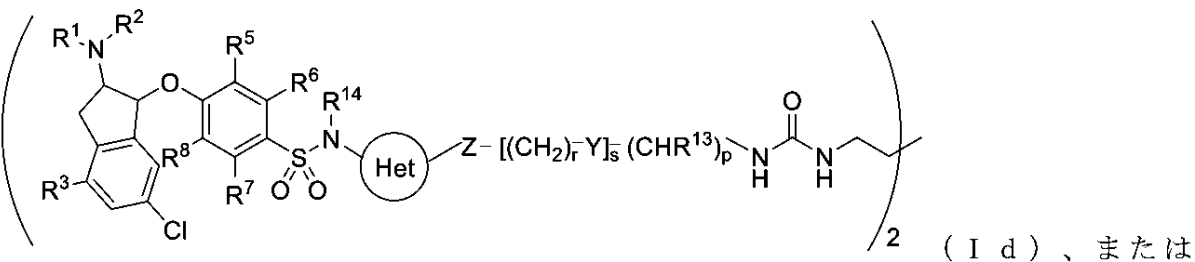
を有する〔式中、Het Bは、C₃～C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはN、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールを表し、ここで、各ヘテロシクリルまたはヘテロアリールは、1個または複数のR¹⁹で任意選択で置換されている〕。

20

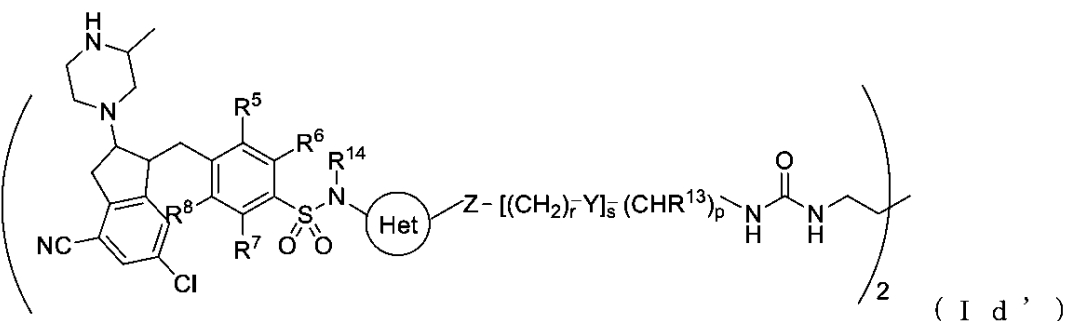
【0109】

本発明の一実施形態では、式Iの化合物は、式IdまたはId'：

【化 1 6】



30



40

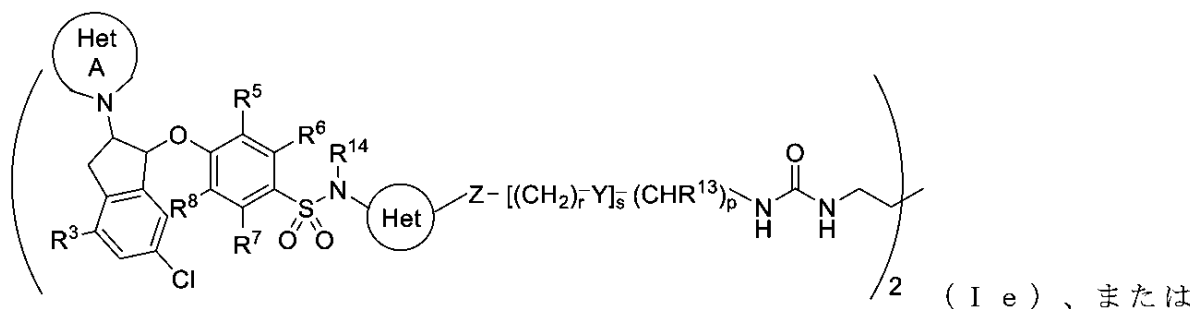
を有する〔式中、Hetは、C₄～C₈シクロアルケニル、C₃～C₈シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールを表すR¹³であり、ここで、各シクロアルケニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールは、1個または複数のR¹⁹で任意選択で置換されている〕。

【0110】

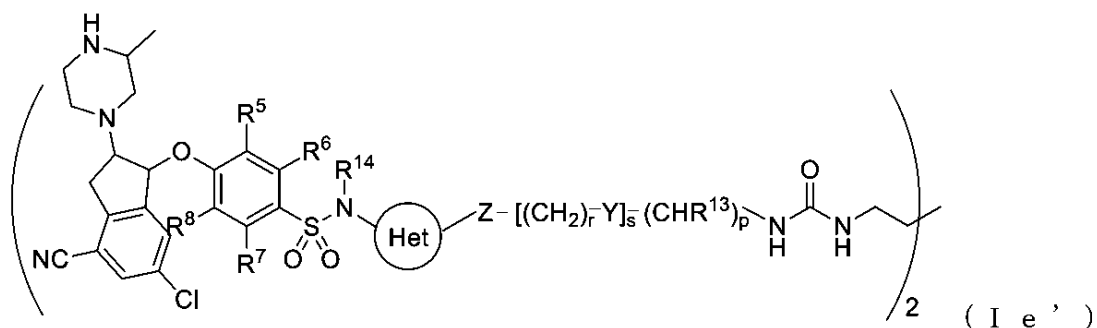
本発明の一実施形態では、式Iの化合物は、式IeまたはIe'：

50

【化 17】



10



を有する〔式中、環 Het A は、 R^1 及び R^2 が、それらが結合している窒素と一緒に、N、S、P 及び O からなる群から選択される 1～5 個のヘテロ原子を含有するヘテロシクリルまたはヘテロアリールを形成してよいことを表し、ここで、前記ヘテロシクリルまたはヘテロアリール基は、1 個または複数のハロゲン、OH、CN、 $-\text{NO}_2$ 、オキソ、 $-\text{SR}^9$ 、 $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{NHR}^9$ 、 $-\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^9)_2$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{OR}^9$ 、 $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})_2\text{R}^{10}$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{R}^9$ 、 $-\text{S}(\text{O})\text{NR}^9\text{R}^{10}$ 、 $-\text{NR}^9\text{S}(\text{O})\text{R}^{10}$ 、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_4\sim\text{C}_8$ シクロアルケニル、 $\text{C}_2\sim\text{C}_6$ アルキニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、複素環、アリール、またはヘテロアリールで任意選択で置換されており；

20

Het は、 $\text{C}_4\sim\text{C}_8$ シクロアルケニル、 $\text{C}_3\sim\text{C}_8$ 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を表す R^{13} であり、ここで、各シクロアルケニル、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は、1 個または複数の R^{19} で任意選択で置換されている〕。

30

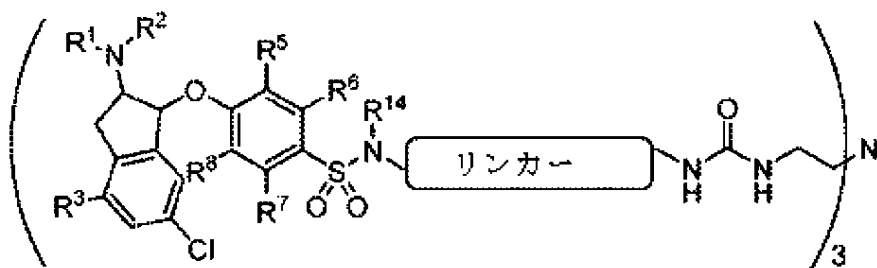
【0111】

本発明の一実施形態では、式 I の化合物は、式 If または If'：

40

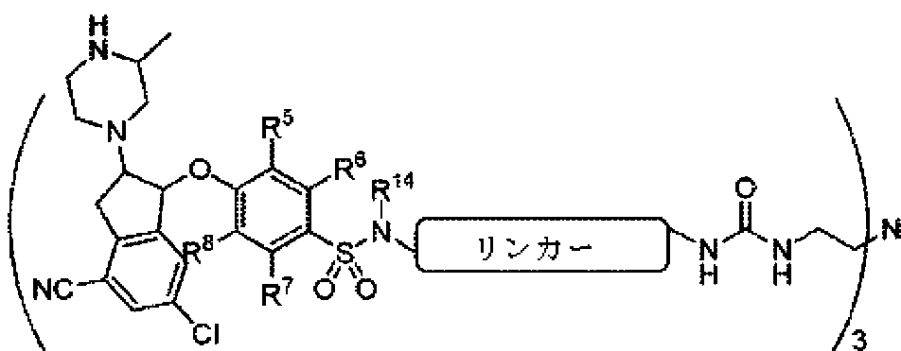
50

【化 1 8】



(I f) 、 または

10



(I f ')

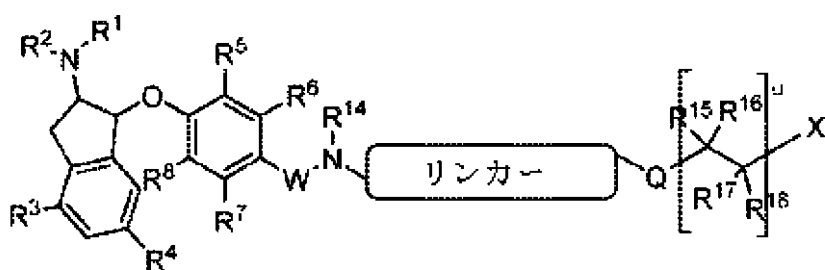
20

を有する。

【 0 1 1 2】

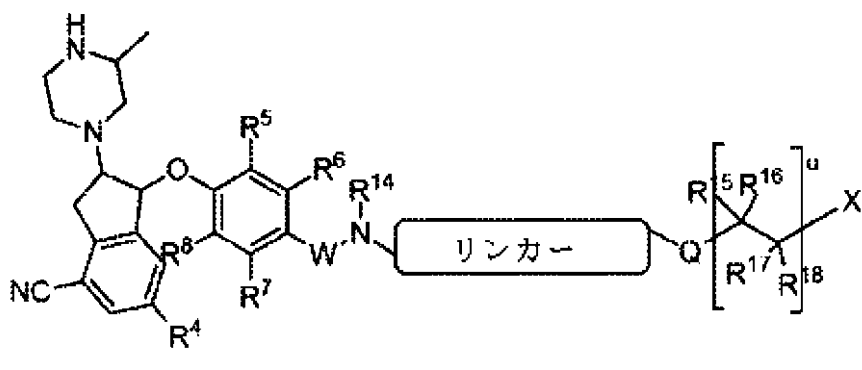
本発明の一実施形態では、式 I の化合物は、式 I g または I g ' :

【化 1 9】



(I g) 、 または

30



(I g ')

40

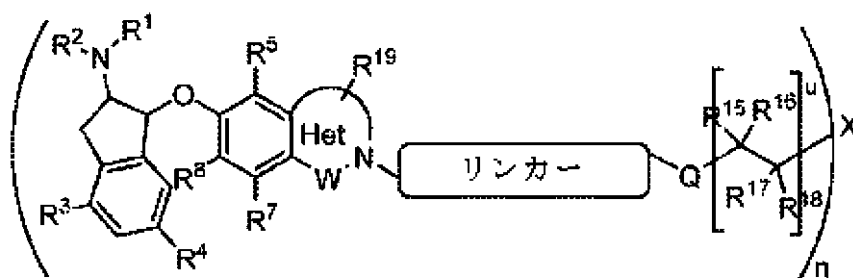
を有する。

【 0 1 1 3】

本発明の一実施形態では、式 I の化合物は、式 I h または I h ' :

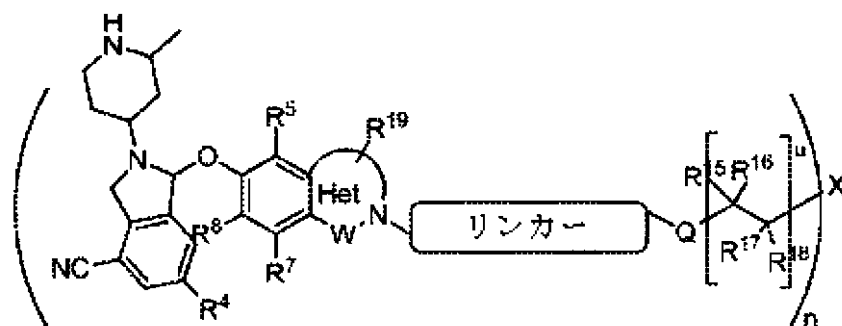
50

【化 2 0】



(I h)、または

10



(I h')

20

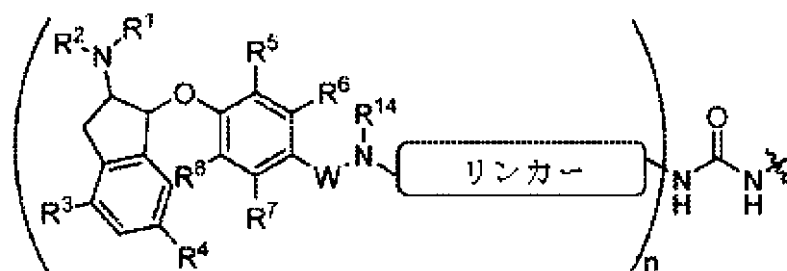
を有する〔式中、

Hetは、R⁶及びR¹⁴が、それらが結合している原子と一緒に、出現することに独立に、5～6員ヘテロシクリルを形成していることを表す〕。

【0114】

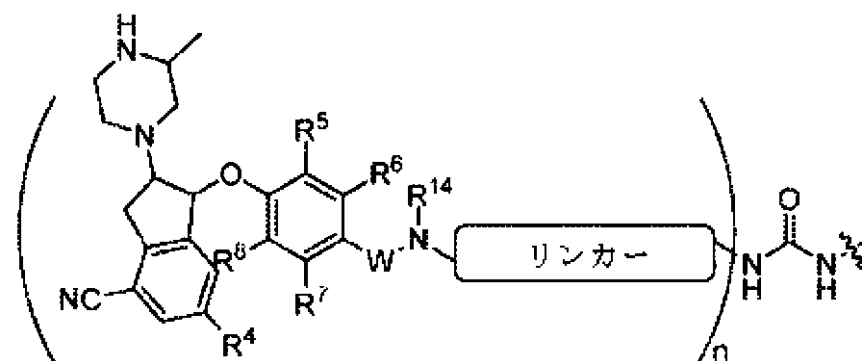
本発明の一実施形態では、式Iの化合物は、式I iまたはI i'：

【化 2 1】



(I i)、または

30



(I i')

40

を有する。

【0115】

他の実施形態では、式Iの化合物には、これに限定されないが、下記が含まれる：

50

3 - [2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 2 - [(3 R) - 3 - ア≡ノビペ

50

リジン-1-イル] -6-クロロ-4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -2-[(3R) -3-アミノピペリジン-1-イル] -6-クロロ-4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -2-[(3R) -3-アミノピペリジン-1-イル] -6-クロロ-4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -2-[(3R) -3-アミノピペリジン-1-イル] -6-クロロ-4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -2-[(3R) -3-アミノピペリジン-1-イル] -6-クロロ-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -2-[(3R) -3-アミノピペリジン-1-イル] -6-クロロ-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-2-(ジメチルアミノ) -4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-2-(ジメチルアミノ) -4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ) -2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ) -2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-2-(ジメチルアミノ) -4-(トリフルオロメチル) -2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-2-(ジメチルアミノ) -4-(トリフルオロメチル) -2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-2-(ジメチルアミノ) -4-(トリフルオロメトキシ) -2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-2-(ジメチルアミノ) -4-(トリフルオロメトキシ) -2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-2-(ジメチルアミノ) -4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -6-クロロ-2-(ジメチルアミノ) -4-メトキシ-2

10

20

30

40

50

3-〔2-(2-[2-〔(4-〔〔(1S, 2S)-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-メチルベンゼン)スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ)エチル〕-1-〔4-(〔2-(2-[2-〔(4-〔〔(1S, 2S)-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-4-フルオロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-メチルベンゼン)スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ)エチル〕カルバモイル〕アミノ)ブチル〕尿素；

10

20

30

40

50

ンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1 - [4 - ([[2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 4 , 6 - ジクロロ - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] - 3 - フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素 ;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素；

3 - [2 - (2 - [2 - [(4 - [(1 S, 2 S) - 4, 6 - ジクロロ - 2 - [(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ] エチル] - 1 - [4 - ([(2 - (2 - [2 - [(4 - [(1 S, 2 S) - 4, 6 - ジクロロ - 2 - [(3 R) - 3 - (ジメチルアミノ) ピペリジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ] エチル] カルバモイル] アミノ] ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 4, 6-ジクロロ-2- [(3 R) - 3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 4, 6-ジクロロ-2- [(3 R) - 3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3-〔2-〔2-〔2-〔(4-〔〔(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-〔(3R)-3-〔ジメチルアミノ〕ピペリジン-1-イル〕-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-フルオロベンゼン〕スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕-1-〔4-〔〔2-〔2-〔2-〔(4-〔〔(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-〔(3R)-3-〔ジメチルアミノ〕ピペリジン-1-イル〕-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-フルオロベンゼン〕スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕カルバモイル〕アミノ〕ブチル〕尿素；

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ]エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;

3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-

ークロロ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;
 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;
 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-クロロ-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-クロロ-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-クロロ-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-クロロ-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-クロロ-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-クロロ-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;

3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-アミノピペ

10

20

30

40

50

リジン-1-イル] - 6-クロロ-4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 6-クロロ-4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- [(3R) - 3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- [(3R) - 3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- [(3R) - 3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- [(3R) - 3- (ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [[(3S) - 1- [(4- [[(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] メトキシ] エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [[(3S) - 1- [(4- [[(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] メトキシ] エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [[(3R) - 1- [(4- [[(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] メトキシ] エチル]

10

20

30

40

50

－1－[4－（[[2－（2－[[（3 R）－1－[（4－[[（1 S， 2 S）－4， 6
 －ジクロロ－2－（ジメチルアミノ）－2， 3－ジヒドロ－1 H－インデン－1－イル]
 オキシ]－3－メチルベンゼン）スルホニル] ピロリジン－3－イル] メトキシ] エトキシ
 シ）エチル] カルバモイル] アミノ）ブチル] 尿素；

3－[2－（2－[[（3 S）－1－[（4－[[（1 S， 2 S）－6－クロロ－4－シア
 ノ－2－（ジメチルアミノ）－2， 3－ジヒドロ－1 H－インデン－1－イル] オキシ
]－3－メチルベンゼン）スルホニル] ピロリジン－3－イル] メトキシ] エトキシ] エ
 チル]－1－[4－（[[2－（2－[[（3 S）－1－[（4－[[（1 S， 2 S）－
 6－クロロ－4－シアノ－2－（ジメチルアミノ）－2， 3－ジヒドロ－1 H－インデ
 ン－1－イル] オキシ]－3－メチルベンゼン）スルホニル] ピロリジン－3－イル] メト
 キシ] エトキシ] エチル] カルバモイル] アミノ）ブチル] 尿素；

10

3－[2－（2－[[（3 R）－1－[（4－[[（1 S， 2 S）－6－クロロ－4－シア
 ノ－2－（ジメチルアミノ）－2， 3－ジヒドロ－1 H－インデン－1－イル] オキシ
]－3－メチルベンゼン）スルホニル] ピロリジン－3－イル] メトキシ] エトキシ] エ
 チル]－1－[4－（[[2－（2－[[（3 R）－1－[（4－[[（1 S， 2 S）－
 6－クロロ－4－シアノ－2－（ジメチルアミノ）－2， 3－ジヒドロ－1 H－インデ
 ン－1－イル] オキシ]－3－メチルベンゼン）スルホニル] ピロリジン－3－イル] メト
 キシ] エトキシ] エチル] カルバモイル] アミノ）ブチル] 尿素；

3－[（4－[[（3 S）－1－[（4－[[（1 S， 2 S）－4， 6－ジクロロ－2－
 （ジメチルアミノ）－2， 3－ジヒドロ－1 H－インデン－1－イル] オキシ]－3－メ
 チルベンゼン）スルホニル] ピロリジン－3－イル] メトキシ] ピリジン－2－イル）メ
 チル]－1－[4－（[[（4－[[（3 S）－1－[（4－[[（1 S， 2 S）－4，
 6－ジクロロ－2－（ジメチルアミノ）－2， 3－ジヒドロ－1 H－インデン－1－イル
] オキシ]－3－メチルベンゼン）スルホニル] ピロリジン－3－イル] メトキシ] ピリ
 ジン－2－イル）メチル] カルバモイル] アミノ）ブチル] 尿素；

20

3－[（4－[[（3 R）－1－[（4－[[（1 S， 2 S）－4， 6－ジクロロ－2－
 （ジメチルアミノ）－2， 3－ジヒドロ－1 H－インデン－1－イル] オキシ]－3－メ
 チルベンゼン）スルホニル] ピロリジン－3－イル] メトキシ] ピリジン－2－イル）メ
 チル]－1－[4－（[[（4－[[（3 R）－1－[（4－[[（1 S， 2 S）－4，
 6－ジクロロ－2－（ジメチルアミノ）－2， 3－ジヒドロ－1 H－インデン－1－イル
] オキシ]－3－メチルベンゼン）スルホニル] ピロリジン－3－イル] メトキシ] ピリ
 ジン－2－イル）メチル] カルバモイル] アミノ）ブチル] 尿素；

30

3－[（4－[[（3 S）－1－[（4－[[（1 S， 2 S）－6－クロロ－4－シアノ
 ノ－2－（ジメチルアミノ）－2， 3－ジヒドロ－1 H－インデン－1－イル] オキシ]－
 3－メチルベンゼン）スルホニル] ピロリジン－3－イル] メトキシ] ピリジン－2－イ
 ル）メチル]－1－[4－（[[（4－[[（3 S）－1－[（4－[[（1 S， 2 S）
 －6－クロロ－4－シアノ－2－（ジメチルアミノ）－2， 3－ジヒドロ－1 H－インデ
 ン－1－イル] オキシ]－3－メチルベンゼン）スルホニル] ピロリジン－3－イル] メ
 トキシ] ピリジン－2－イル）メチル] カルバモイル] アミノ）ブチル] 尿素；

3－[（4－[[（3 R）－1－[（4－[[（1 S， 2 S）－6－クロロ－4－シアノ
 ノ－2－（ジメチルアミノ）－2， 3－ジヒドロ－1 H－インデン－1－イル] オキシ]－
 3－メチルベンゼン）スルホニル] ピロリジン－3－イル] メトキシ] ピリジン－2－イ
 ル）メチル]－1－[4－（[[（4－[[（3 R）－1－[（4－[[（1 S， 2 S）
 －6－クロロ－4－シアノ－2－（ジメチルアミノ）－2， 3－ジヒドロ－1 H－インデ
 ン－1－イル] オキシ]－3－メチルベンゼン）スルホニル] ピロリジン－3－イル] メ
 トキシ] ピリジン－2－イル）メチル] カルバモイル] アミノ）ブチル] 尿素；

40

3－（2－[2－[（3 S）－3－[（4－[[（1 S， 2 S）－4， 6－ジクロロ－2
 －（ジメチルアミノ）－2， 3－ジヒドロ－1 H－インデン－1－イル] オキシ]－3－
 メチルベンゼン）スルホンアミド] ピロリジン－1－イル] エトキシ] エチル]－1－（
 4－[[（2－[2－[（3 S）－3－[（4－[[（1 S， 2 S）－4， 6－ジクロロ

50

－2－（ジメチルアミノ）－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル] オキシ] －3－メチルベンゼン) スルホンアミド] ピロリジン－1－イル] エトキシ] エチル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素；

3－（2－[2－[(3R)－3－[(4－[[(1S, 2S)－4, 6－ジクロロ－2－（ジメチルアミノ）－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル] オキシ] －3－メチルベンゼン) スルホンアミド] ピロリジン－1－イル] エトキシ] エチル) －1－(4－[[(2－[2－[(3R)－3－[(4－[[(1S, 2S)－4, 6－ジクロロ－2－（ジメチルアミノ）－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル] オキシ] －3－メチルベンゼン) スルホンアミド] ピロリジン－1－イル] エトキシ] エチル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素；

3－（2－[2－[(3S)－3－[(4－[[(1S, 2S)－6－クロロ－4－シアノ－2－（ジメチルアミノ）－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル] オキシ] －3－メチルベンゼン) スルホンアミド] ピロリジン－1－イル] エトキシ] エチル) －1－(4－[[(2－[2－[(3S)－3－[(4－[[(1S, 2S)－6－クロロ－4－シアノ－2－（ジメチルアミノ）－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル] オキシ] －3－メチルベンゼン) スルホンアミド] ピロリジン－1－イル] エトキシ] エチル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素；

3－（2－[2－[(3R)－3－[(4－[[(1S, 2S)－6－クロロ－4－シアノ－2－（ジメチルアミノ）－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル] オキシ] －3－メチルベンゼン) スルホンアミド] ピロリジン－1－イル] エトキシ] エチル) －1－(4－[[(2－[2－[(3R)－3－[(4－[[(1S, 2S)－6－クロロ－4－シアノ－2－（ジメチルアミノ）－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル] オキシ] －3－メチルベンゼン) スルホンアミド] ピロリジン－1－イル] エトキシ] エチル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素；

1－（[1－[2－(2－[2－[(4－[[(1S, 2S)－2－[(3R)－3－アミノピペリジン－1－イル] －4, 6－ジクロロ－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] －1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－イル] メチル) －3－(4－[[(1－[2－(2－[2－[(4－[[(1S, 2S)－2－[(3R)－3－アミノピペリジン－1－イル] －4, 6－ジクロロ－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] －1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－イル] メチル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素；

(2R, 3S, 4R, 5S)－N¹, N⁶－ビス（[1－[2－(2－[2－[(4－[[(1S, 2S)－2－[(3R)－3－アミノピペリジン－1－イル] －4, 6－ジクロロ－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] －1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－イル] メチル) －2, 3, 4, 5－テトラヒドロキシヘキサンジアミド；

3－[(1－[4－[(4－[[(1S, 2S)－2－[(3R)－3－アミノピペリジン－1－イル] －4, 6－ジクロロ－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] ブチル] －1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－イル] メチル] －1－[4－[[(1－[4－[(4－[[(1S, 2S)－2－[(3R)－3－アミノピペリジン－1－イル] －4, 6－ジクロロ－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] ブチル] －1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－イル] メチル] カルバモイル] アミノ] ブチル] 尿素；

3－[(1－[6－[(4－[[(1S, 2S)－2－[(3R)－3－アミノピペリジン－1－イル] －4, 6－ジクロロ－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] ヘキシル] －1H－1, 2, 3－トリアゾール－4－イル] メチル] －1－[4－[[(1－[6－[(4－[[(1S, 2S)－2－[(3R)－3－アミノピペリジン－1－イル] －4, 6－ジクロロ－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] ヘキシル] －1H－1,

10

20

30

40

50

2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;
 (4R, 4aS, 8S, 8aR) -N⁴, N⁸-ビス ([1-(4-[4-(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ) フェニル スルホンアミド] ブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル)-2, 2, 6, 6-テトラメチル-テトラヒドロ-[1, 3] ジオキシノ [5, 4-d] [1, 3] ジオキシシ-4, 8-ジカルボキサミド;

(4R, 4aS, 8S, 8aR) -N⁴, N⁸-ビス ([1-(6-[4-(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ) フェニル スルホンアミド] ヘキシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル)-2, 2, 6, 6-テトラメチル-テトラヒドロ-[1, 3] ジオキシノ [5, 4-d] [1, 3] ジオキシシ-4, 8-ジカルボキサミド;

10

3-[8-[4-[[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] オクチル]-1-[4-[([8-[4-[[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] オクチル] カルバモイル) アミノ] ブチル] 尿素;

3-[8-[4-[[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン) スルホンアミド] オクチル]-1-[4-[([8-[4-[[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン) スルホンアミド] オクチル] カルバモイル) アミノ] ブチル] 尿素;

20

3-[8-[4-[[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] オクチル]-1-[4-[([8-[4-[[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] オクチル] カルバモイル) アミノ] ブチル] 尿素;

30

3-[8-[4-[[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン) スルホンアミド] オクチル]-1-[4-[([8-[4-[[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン) スルホンアミド] オクチル] カルバモイル) アミノ] ブチル] 尿素;

3-[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-[(2R)-2-メチルピペリジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-1-[4-[([2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-[(2R)-2-メチルピペリジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル) アミノ] ブチル] 尿素;

40

3-[2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-[(2S)-2-メチルピペリジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-1-[4-[([2-(2-[2-[4-[[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-[(2S)-2-メチルピペリジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル) アミノ] ブチル] 尿素;

50

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 2- [2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 2- [2-アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタン-2-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

1- [2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 2- [2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 3- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 2- [2-アザビシクロ [2. 2. 2] オクタン-2-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 2- [8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 2- [8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

1- [2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 2- [9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-9-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 3- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 2- [9-アザビシクロ [3. 3. 1] ノナン-9-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 4, 6-ジクロロ-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 4, 6-ジクロロ-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 4, 6-ジクロロ-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 4, 6-ジクロロ-2- (4-メチルピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 2- (4-アセチルピペラジン-1-イル) - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 2- (4-アセチルピペラジン-1-イル) - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [2- [(4- [[(1 S, 2 S) - 2- (4-アセチルピペラジン-1-イル) - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4-

10

20

30

40

50

([[2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 2 - (4 - アセチルピペラジン - 1 - イル) - 4 , 6 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] - 3 - メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素 ;

4 - [(1 S , 2 S) - 4 , 6 - ジクロロ - 1 - [4 - [(2 - [2 - [2 - ([[4 - ([[2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 4 , 6 - ジクロロ - 2 - [4 - (ジメチルカルバモイル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] カルバモイル] アミノ) エトキシ] エトキシ] エチル) スルファモイル] フェノキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] - N , N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

10

4 - [(1 S , 2 S) - 4 , 6 - ジクロロ - 1 - [4 - [(2 - [2 - [2 - ([[4 - ([[2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 4 , 6 - ジクロロ - 2 - [4 - (ジメチルカルバモイル) ピペラジン - 1 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] - 3 - メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] カルバモイル] アミノ) エトキシ] エトキシ] エチル) スルファモイル] - 2 - メチルフェノキシ] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] - N , N - ジメチルピペラジン - 1 - カルボキサミド ;

3 - [2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 4 , 6 - ジクロロ - 2 - [(3 R) - 3 - [メチル (プロパン - 2 - イル) アミノ] ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1 - [4 - ([[2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 4 , 6 - ジクロロ - 2 - [(3 R) - 3 - [メチル (プロパン - 2 - イル) アミノ] ピペリジン - 1 - イル] - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素 ;

20

3 - [2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 2 - [(3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] - 4 , 6 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] - 3 , 5 - ジメチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1 - [4 - ([[2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 2 - [(3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] - 4 , 6 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] - 3 , 5 - ジメチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素 ; 塩酸塩 ;

30

1 - [2 - (2 - [2 - [(3 - [[(1 S , 2 S) - 4 , 6 - ジクロロ - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] - 2 , 4 - ジメチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 3 - [4 - ([[2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 4 , 6 - ジクロロ - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] - 3 , 5 - ジメチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素 ;

3 - [2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 2 - [(3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] - 4 , 6 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] - 2 , 5 - ジメチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1 - [4 - ([[2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 2 - [(3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] - 4 , 6 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] - 2 , 5 - ジメチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素 ;

40

3 - [2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 4 , 6 - ジクロロ - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] - 2 , 5 - ジメチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1 - [4 - ([[2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 4 , 6 - ジクロロ - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] - 2 , 5 - ジメチルベンゼン)

50

スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;
 1- [2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペ
 リジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル
] オキシ] - 3-フルオロ-5-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ
) エチル] - 3- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1
 H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-フルオロ-5-メチルベンゼン) スルホンアミ
 ド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素; 塩酸塩;
 1- [2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチ
 ルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-フルオロ-
 5-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 3- [4- ([
 [2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルア
 ミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-フルオロ-5-
 メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ
) ブチル] 尿素;
 3- [2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペ
 リジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル
] オキシ] - 3, 5-ジフルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチ
 ル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-イ
 ンデン-1-イル] オキシ] - 3, 5-ジフルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ
] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;
 4- ([(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒド
 ロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N- [2, 6- ([4- ([(1S, 2S) -
 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-
 イル] オキシ) - 3, 5-ジフルオロフェニル] スルホンアミド) - 10, 17-ジオキ
 ソ-3, 6, 21, 24-テトラオキサ-9, 11, 16, 18-テトラアザヘキサコシ
 ル] - 3, 5-ジフルオロベンゼン) スルホンアミド;
 3- [2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペ
 リジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル
] オキシ] - 5-フルオロ-2-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ
) エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1
 H-インデン-1-イル] オキシ] - 5-フルオロ-2-メチルベンゼン) スルホンアミ
 ド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;
 3- [2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチ
 ルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 5-フルオロ-
 2-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1- [4- ([
 [2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルア
 ミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 5-フルオロ-2-
 メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ
) ブチル] 尿素;
 3- [2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペ
 リジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル
] オキシ] - 2-フルオロ-5-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ
) エチル] - 1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1
 H-インデン-1-イル] オキシ] - 2-フルオロ-5-メチルベンゼン) スルホンアミ
 ド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;
 3- [2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチ

10

20

30

40

50

ルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 2-フルオロ-5-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エチル] - 1- [4- ([2- (2- [2- [(4- [(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 2-フルオロ-5-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ] エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

1- (2- [2- [(3S) - 3- [(4- [(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] - 2-オキソピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル) - 3- (4- [(2- [2- [(3S) - 3- [(4- [(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] - 2-オキソピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素;

1- (2- [2- [(3S) - 3- [(4- [(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] - 2-オキソピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル) - 3- (4- [(2- [2- [(3S) - 3- [(4- [(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ジメチルアミノ) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] - 2-オキソピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素;

3- [2- (2- [(3R) - 1- [(4- [(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] オキシ] エトキシ] エチル] - 1- [4- ([2- (2- [(3R) - 1- [(4- [(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] オキシ] エトキシ] エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [2- (2- [(3S) - 1- [(4- [(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] オキシ] エトキシ] エチル] - 1- [4- ([2- (2- [(3S) - 1- [(4- [(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] オキシ] エトキシ] エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素;

3- [2- [2- ([1- [(4- [(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホニル] ピペリジン-4-イル] オキシ] エトキシ] エチル] - 1- [4- ([2- [2- ([1- [(4- [(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホニル] ピペリジン-4-イル] オキシ] エトキシ] エチル] カルバモイル) アミノ] ブチル] 尿素;

1- (2- [2- [(2S) - 2- [(4- [(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] プロボキシ] エトキシ] エチル) - 3- (4- [(2- [2- [(2S) - 2- [(4- [(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] プロボキシ] エトキシ] エチル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素; 塩酸塩;

3- (2- [2- [(2R) - 2- [(4- [(1S, 2S) - 2- [(3R) - 3-アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン

10

20

30

40

50

ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -2-クロロフェニル] スルホンアミド) -10, 17-ジオキソ-3, 6, 21, 24-テトラオキサ-9, 11, 16, 18-テトラアザヘキサコシル] -2-クロロベンゼンスルホンアミド; 4-([(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[(R) -1-(20-[(R) -3-([4-([(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -3-フルオロフェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] -3-フルオロベンゼンスルホンアミド; テトラ(トリフルオロアセタート);

10

4-([(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[(S) -1-(20-[(S) -3-([4-([(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -3-フルオロフェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] -3-フルオロベンゼンスルホンアミド; テトラ(トリフルオロアセタート);

4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[(S) -1-(20-[(S) -3-([4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド; テトラ(トリフルオロアセタート);

20

4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[(R) -1-(20-[(R) -3-([4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド; テトラ(トリフルオロアセタート);

30

4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[(R) -1-(20-[(R) -3-[(4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -3-フルオロフェニル) スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] -3-フルオロベンゼンスルホンアミド; テトラ(トリフルオロアセタート);

4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[(S) -1-(20-[(S) -3-[(4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -3-フルオロフェニル) スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] -3-フルオロベンゼンスルホンアミド; テトラ(トリフルオロアセタート);

40

4-([(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[(S) -1-(20-[(S) -3-([4-([(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -3-フルオロフェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13,

50

15-テトラアザイコシル)ピロリジン-3-イル)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド;テトラ(トリフルオロアセタート);

4-([(1S, 2S)-4,6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S, 2S)-4,6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)-3-フルオロフェニル]スルホンアミド)ピロリジン-1-イル]-7,14-ジオキソ-3,18-ジオキサ-6,8,13,15-テトラアザイコシル)ピロリジン-3-イル)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド;テトラ(トリフルオロアセタート);

4-([(1S, 2S)-6-クロロ-2-[(R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S, 2S)-6-クロロ-2-[(R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)-3-メチルフェニル]スルホンアミド)ピロリジン-1-イル]-7,14-ジオキソ-3,18-ジオキサ-6,8,13,15-テトラアザイコシル)ピロリジン-3-イル]-3-メチルベンゼンスルホンアミド;テトラ(トリフルオロアセタート);

4-([(1S, 2S)-6-クロロ-2-[(R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S, 2S)-6-クロロ-2-[(R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)-3-メチルフェニル]スルホンアミド)ピロリジン-1-イル]-7,14-ジオキソ-3,18-ジオキサ-6,8,13,15-テトラアザイコシル)ピロリジン-3-イル]-3-メチルベンゼンスルホンアミド;テトラ(トリフルオロアセタート);

4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)-N-[1-(18-[4-([4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)フェニル]スルホンアミド)ピペリジン-1-イル]-6,13,18-トリオキソ-5,7,12,14-テトラアザオクタデカノイル)ピペリジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド;

4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)-N-[(S)-1-(14-[(S)-3-([4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)フェニル]スルホンアミド)ピロリジン-1-イル]-4,11,14-トリオキソ-3,5,10,12-テトラアザテトラデカノイル)ピロリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド;

4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)-N-[(S)-1-[(2S,13S)-14-[(S)-3-([4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)フェニル]スルホンアミド)ピロリジン-1-イル]-2,13-ジメチル-4,11,14-トリオキソ-3,5,10,12-テトラアザテトラデカノイル]ピロリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド;

N¹, N¹⁴-ビス(2-[(S)-3-([4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)フェニル]スルホンアミド)ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル)-4,11-ジオキソ-3,5,10,12-テトラアザテトラデカンジアミド;

N¹, N¹⁴-ビス(2-[(R)-3-([4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル

10

20

30

40

50

] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -2-オキソエチル) -
 4, 11-ジオキソ-3, 5, 10, 12-テトラアザテトラデカンジアミド;
 N¹, N¹⁸-ビス(1-([4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(
 ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェ
 ニル] スルホニル) ピペリジン-4-イル) -6, 13-ジオキソ-5, 7, 12, 14
 -テトラアザオクタデカンジアミド;
 4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-[(R) -3-(ジメチルアミ
 ノ) ピペリジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)
 -N-[26-([4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-[(R) -
 3-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-
 1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) -10, 17-ジオキソ-3, 6, 21
 , 24-テトラオキサ-9, 11, 16, 18-テトラアザヘキサコシル] ベンゼンスル
 ホンアミド;
 -([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-[(S) -3-(ジメチルアミノ
) ピペリジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -
 N-[26-([4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-[(S) -3
 -(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1
 -イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) -10, 17-ジオキソ-3, 6, 21,
 24-テトラオキサ-9, 11, 16, 18-テトラアザヘキサコシル] ベンゼンスルホ
 ンアミド;
 4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) -2
 , 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[1-(20-[4-([4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル) -2
 , 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド] ピペ
 リジン-1-イル) -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-
 テトラアザイコシル] ピペリジン-4-イル) ベンゼンスルホンアミド;
 N¹, N¹⁸-ビス([4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラ
 ジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル]
 スルホニル) -6, 13-ジオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカンジア
 ミド;
 N-([4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル
) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホニル)
 -1-[16-(4-[([4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(
 ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェ
 ニル] スルホニル) カルバモイル] ピペリジン-1-イル) -5, 12-ジオキソ-4,
 6, 11, 13-テトラアザヘキサデシル] ピペリジン-4-カルボキサミド;
 4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(1, 4-ジアゼパン-1-イル
) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[(S) -1-(
 20-[(S) -3-([4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(1
 , 4-ジアゼパン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ
) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18
 -ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼ
 ンスルホンアミド;
 4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(1, 4-ジアゼパン-1-イル
) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[(R) -1-(
 20-[(R) -3-([4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(1
 , 4-ジアゼパン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ
) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18
 -ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼ
 ンスルホンアミド;

10

20

30

40

50

4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N-[(S) - 1-(20-[(S) - 3-(4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N-[(R) - 1-(20-[(R) - 3-(4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(4-メチル-1, 4-ジアゼパン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

4-([(1S, 2S) - 2-[(1S, 4S) - 2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル] - 6-クロロ-4-シアノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N-[(S) - 1-(20-[(S) - 3-(4-([(1S, 2S) - 2-[(1S, 4S) - 2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル] - 6-クロロ-4-シアノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

4-([(1S, 2S) - 2-[(1S, 4S) - 2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル] - 6-クロロ-4-シアノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N-[(R) - 1-(20-[(R) - 3-(4-([(1S, 2S) - 2-[(1S, 4S) - 2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル] - 6-クロロ-4-シアノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-[(R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N-[(S) - 1-(20-[(S) - 3-(4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-[(R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-[(R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N-[(R) - 1-(20-[(R) - 3-(4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-[(R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド;

4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-[(S) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N-[(S) - 1-(20-[(S) - 3-(4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-[(S) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジ

10

20

30

40

50

ン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド；

4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- [(S) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [(R) - 1- (20- [(R) - 3- ([4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- [(S) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド；

4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- [(3S, 5R) - 3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [(S) - 1- (20- [(S) - 3- ([4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- [(3S, 5R) - 3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド；

10

4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- [(3S, 5R) - 3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [(R) - 1- (20- [(R) - 3- ([4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- [(3S, 5R) - 3, 5-ジメチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド；

20

4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [(S) - 1- (20- [(S) - 3- ([4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) -2-オキソピペリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) -2-オキソピペリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド；

4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [2- (2- [2- (3- [(1r, 4r) - 4- (3- [2- (2- [2- ([4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) エトキシ] エトキシ) エチル] ウレイド) シクロヘキシル] ウレイド) エトキシ] エトキシ) エチル] ベンゼンスルホンアミド；

30

4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [(R) - 1- (18- [(R) - 3- ([4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 6, 13, 18-トリオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカノイル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド；

40

4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) ベンゼンスルホンアミド；
N- (2- [2- (2-アミノエトキシ) エトキシ] エチル) -4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) ベンゼンスルホンアミド；

N- [1- (4-アミノブタノイル) ピペリジン-4-イル] -4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) ベンゼンスルホンアミド；

4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) - 2

50

， 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- (3-オキソ-7, 10-ジオキサ-2, 4-ジアザデカン-12-イル) ベンゼンスルホンアミド；

4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- (1- [4- (3-メチルウレイド) ブタノイル] ピペリジン-4-イル) ベンゼンスルホンアミド；

4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [(2S, 3R, 4S, 5R) -1, 3, 4, 5, 6-ペンタヒドロキシヘキサン-2-イル] ベンゼンスルホンアミド；

4- ([4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) -N- [(2S, 3R, 4S, 5R) -1, 3, 4, 5, 6-ペンタヒドロキシヘキサン-2-イル] ピペリジン-1-カルボキサミド；

4- (3- [4- ([4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) -4-オキソブチル] ウレイド) -N- ([4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホニル) ブタンアミド；

4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [1- (4- [3- (4- [4- ([4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピペリジン-1-イル] -4-オキソブチル) ウレイド] ブタノイル) ピペリジン-4-イル] ベンゼンスルホンアミド；

4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [19- ([4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) -10-オキソ-3, 6, 14, 17-テトラオキサ-9, 11-ジアザノナデシル] ベンゼンスルホンアミド；

4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-アミド-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [26- ([4- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-アミド-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) -10, 17-ジオキソ-3, 6, 21, 24-テトラオキサ-9, 11, 16, 18-テトラアザヘキサコシル] ベンゼンスルホンアミド；

4- ([(1S, 2S) -4-シアノ-6-メチル-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [26- ([4- ([(1S, 2S) -4-シアノ-6-メチル-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) -10, 17-ジオキソ-3, 6, 21, 24-テトラオキサ-9, 11, 16, 18-テトラアザヘキサコシル] ベンゼンスルホンアミド；

1, 1'- (ブタン-1, 4-ジイル) ビス [3- (4- [6- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル] -4-オキソブチル) 尿素] ；

1, 1'- (ブタン-1, 4-ジイル) ビス [3- (4- [7- ([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) -イル] -4-オキソブチル) 尿素] ；

10

20

30

40

50

N, N' - (6, 14-ジオキソ-10-オキサ-5, 7, 13, 15-テトラアザノナデカン-1, 19-ジイル) ビス [6 - ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) - カルボキサミド] ;

N, N' - (6, 14-ジオキソ-10-オキサ-5, 7, 13, 15-テトラアザノナデカン-1, 19-ジイル) ビス [7 - ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) - カルボキサミド] ;

4 - ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N - [(S) - 1 - (18 - [(S) - 3 - ([4 - ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 6, 13, 18-トリオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカノイル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N - [(R) - 1 - (18 - [(R) - 3 - ([4 - ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 6, 13, 18-トリオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカノイル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N - [1 - (18 - [4 - ([4 - ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピペリジン-1-イル] - 6, 13, 18-トリオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカノイル) ピペリジン-4-イル] ベンゼンスルホンアミド ;

N¹, N¹⁴ - ビス (2 - [(S) - 3 - ([4 - ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 2 - オキソエチル) - 4, 11-ジオキソ-3, 5, 10, 12-テトラアザテトラデカンジアミド ;

4 - ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N - [1 - (20 - [4 - ([4 - ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピペリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピペリジン-4-イル] ベンゼンスルホンアミド ;

4 - ([(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2 - [(R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N - [(S) - 1 - (20 - [(S) - 3 - ([4 - ([(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2 - [(R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド ;

N¹, N¹⁴ - ビス (2 - [(S) - 3 - ([4 - ([(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2 - [(R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデ

10

20

30

40

50

ン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -2-オキソエチル) -4, 11-ジオキソ-3, 5, 10, 12-テトラアザテトラデカンジアミド;

1, 1' - (ブタン-1, 4-ジイル) ビス (3 - [2 - (2 - [6 - ([(1 S, 2 S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル] エトキシ) エチル] 尿素); 及び

1, 1' - (ブタン-1, 4-ジイル) ビス (3 - [2 - (2 - [5 - ([(1 S, 2 S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル] エトキシ) エチル] 尿素)。

10

(1 S, 2 S) - 1 - (4 - { [(3 S) - 1 - [2 - (2 - { [(4 - { [(2 - {2 - [(3 S) - 3 - (4 - { [(1 S, 2 S) - 4-カルボキシ-6-クロロ-2 - [(3 R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) - 1-ヒドロキシ-1 λ^4 -ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} ブチル) カルバモイル] アミノ} エトキシ) エチル] - 1-ヒドロキシ-1 λ^4 -ピロリジン-3-イル] スルファモイル} フェノキシ) - 6-クロロ-2 - [(3 R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-4-カルボン酸;

3 - (2 - {2 - [(3 S) - 3 - (4 - { [(1 S, 2 S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(3 R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ} (2, 3, 5, 6- $^2\text{H}_4$) ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル) - 1 - (4 - { [(2 - {2 - [(3 S) - 3 - (4 - { [(1 S, 2 S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(3 R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ} (2, 3, 5, 6- $^2\text{H}_4$) ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} (1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4- $^2\text{H}_8$) ブチル) 尿素;

20

3 - (2 - {2 - [2 - (4 - { [(1 S, 2 S) - 4-シアノ-6-メチル-2 - [(3 R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) エトキシ} エトキシ} エチル) - 1 - (4 - { [(2 - {2 - [2 - (4 - { [(1 S, 2 S) - 4-シアノ-6-メチル-2 - [(3 R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) エトキシ} エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} ブチル) 尿素;

30

3 - (2 - {2 - [(3 S) - 3 - (4 - { [(1 S, 2 S) - 4, 6-ジクロロ-2 - [(3 R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル) - 1 - (4 - { [(2 - {2 - [(3 S) - 3 - (4 - { [(1 S, 2 S) - 4, 6-ジクロロ-2 - [(3 R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} ブチル) 尿素;

40

N - {2 - [(3 S) - 3 - (4 - { [(1 S, 2 S) - 4, 6-ジクロロ-2 - [(3 R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 2-オキソエチル} - 2 - ({ [4 - ({ [(2 - [(3 S) - 3 - (4 - { [(1 S, 2 S) - 4, 6-ジクロロ-2 - [(3 R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 2-オキソエチル} カルバモイル) メチル] カルバモイル} アミノ) ブチル] カルバモイル} アミノ) アセトアミド;

3 - (2 - {2 - [2 - (4 - { [(1 S, 2 S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - (ピ

50

ペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼン
スルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル)-1-[(1s, 4s)-4-{ [(2-
{2-[2-(4-{ [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼン
スルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} シクロヘキシル] 尿
素;

1, 3-ビス (2-{2-[2-(4-{ [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ
} ベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル) 尿素;

4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)-N-[19-([4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド)-10-オキソ-
3, 6, 14, 17-テトラオキサ-9, 11-ジアザノナデシル] ベンゼンスルホンア
ミド;

3-(2-{2-[2-(4-{ [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼ
ンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル)-1-[(1r, 4r)-4-{ [(2-
{2-[2-(4-{ [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼン
スルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} シクロヘキシル] 尿
素;

3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{ [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イン
デン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] エトキシ}
エチル)-1-(4-{ [(2- {2-[(3S)-3-(4-{ [(1S, 2S)-6-
クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼン
スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} (1, 1, 2, 2, 3, 3, 4,
4-²H₈) ブチル) 尿素;

3-{4-[(3S)-3-(4-{ [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イン
デン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル]-4-オキソブチ
ル}-1-{4-[({4-[(3S)-3-(4-{ [(1S, 2S)-6-クロロ-
4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イン
デン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル]-
4-オキソブチル} カルバモイル) アミノ} ブチル} 尿素;

3-{4-[4-(4-{ [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-
3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]
オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピペリジン-1-イル]-4-オキソブチル}-1-
{4-[({4-[4-(4-{ [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-イン
デン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピペリジン-1-イル]-4-オキソブチル}
カルバモイル) アミノ} ブチル} 尿素;

N-{2-[(3R)-3-(4-{ [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベ
ンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-2-({ [4-
({ [({2-[(3R)-3-(4-{ [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-
2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ
} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル} カルバモイル

10

20

30

40

50

メチル}カルバモイル}アミノ}ブチル}カルバモイル}アミノ}アセトアミド;
 3-(2-{2-[4-(4-{[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド)ピペリジン-1-イル]エトキシ}エチル)-1-(4-{[(2-{2-[4-(4-{[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド)ピペリジン-1-イル]エトキシ}エチル)カルバモイル}アミノ}ブチル)尿素;

3-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド)ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-1-{4-[(2-[(3S)-3-(4-{[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド)ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}カルバモイル)アミノ}ブチル}尿素;及び

(3S)-N-(4-{[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ}ベンゼンスルホニル)-1-[2-(2-{[(4-{[(2-{2-[(3S)-3-[(4-{[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ}ベンゼンスルホニル)カルバモイル]ピロリジン-1-イル]エトキシ}エチル)カルバモイル}アミノ}ブチル)カルバモイル}アミノ}エトキシ)エチル]ピロリジン-3-カルボキサミド。

【0116】

他の実施形態では、Wは、S(O)₂、C(O)、または-(CH₂)_m-である。他の実施形態では、Wは、S(O)₂である。他の実施形態では、Wは、C(O)である。他の実施形態では、Wは、-(CH₂)₂-である。他の実施形態では、Wは、-(CH₂)₁-である。

【0117】

一部の実施形態では、Yは、O、S、NH、N(C₁~C₃アルキル)、または-C(O)NH-である。一部の実施形態では、Yは、Oである。一部の実施形態では、Yは、Sである。一部の実施形態では、Yは、NHである。一部の実施形態では、Yは、N(C₁~C₃アルキル)である。一部の実施形態では、Yは、-C(O)NH-である。一部の実施形態では、Yは、O、S、NH、またはN(C₁~C₃アルキル)である。一部の実施形態では、Yは、O、S、またはNHである。一部の実施形態では、Yは、OまたはSである。

【0118】

一部の実施形態では、Qは、結合、NH、-C(O)NH-、-NHC(O)NH-、-NHC(O)N(CH₃)-、または-NHC(O)NH-(CHR¹³)である。一部の実施形態では、Qは、結合、NH、-C(O)NH-、-NHC(O)NH-、または-NHC(O)N(CH₃)-である。一部の実施形態では、Qは、結合、NH、-C(O)NH-、または-NHC(O)NH-である。一部の実施形態では、Qは、結合、NH、または-NHC(O)NH-である。一部の実施形態では、Qは、結合またはNHである。一部の実施形態では、Qは、結合である。一部の実施形態では、Qは、-NHC(O)NH-である。一部の実施形態では、Qは、-C(O)NH-である。一部の実施形態では、Qは、-NHC(O)NH-である。一部の実施形態では、Qは、-NHC(O)N(CH₃)-である。一部の実施形態では、Qは、-NHC(O)NH-(CHR¹³)である。

【0119】

一部の実施形態では、R¹及びR²は独立に、H、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₄~C₈シクロアルケニル、C₂~C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル

10

20

30

40

50

、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールである。一部の実施形態では、 R^1 及び R^2 は独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはア
 リールである。一部の実施形態では、 R^1 及び R^2 は独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シ
 クロアルキル、またはヘテロシクリルである。一部の実施形態では、 R^1 及び R^2 は独立
 に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロ
 アリールである。一部の実施形態では、 R^1 及び R^2 は独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、
 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、または C_3
 $\sim C_8$ シクロアルキルである。一部の実施形態では、 R^1 及び R^2 は独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、または $C_2 \sim C_6$ アル
 キニルである。一部の実施形態では、 R^1 及び R^2 は独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、または $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニルである。一部の実施形態では、 R^1 及び R^2 は独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_2 \sim C_6$ アルケニルである。一部の
 の実施形態では、 R^1 及び R^2 は独立に、H または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施
 形態では、 R^1 及び R^2 は独立に、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 C_4
 $\sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ 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、ここで、各アルキル、アルケニル、シク
 ロアルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロ
 アリールは、1 個または複数のハロゲン、OH、CN、 $-NO_2$ 、オキソ、 $-SR^9$ 、 $-$
 OR^9 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ 、 $-S(O)_2N(R^9)_2$ 、 $-S(O)_2R^9$ 、
 $-C(O)R^9$ 、 $-C(O)OR^9$ 、 $-C(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^9S(O)_2R^{10}$
 $-S(O)R^9$ 、 $-S(O)NR^9R^{10}$ 、 $-NR^8S(O)R^9$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル
 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$
 シクロアルキル、ヘテロシクリル、複素環、アリール、またはヘテロアリールで任意選
 択で置換されている。

【0120】

別の実施形態では、 R^3 は、ハロゲン、OH、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アル
 コキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-C(O)NR^9$
 R^{10} である。一実施形態では、 R^3 は、ハロゲン、OH、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アル
 コキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。
 一実施形態では、 R^3 は、ハロゲン、OH、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコ
 キシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。一実施形態では、 R^3 は、ハロゲン、OH、
 CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。一実施形態では、 R^3 は
 、ハロゲン、OH、CN、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。 R^3 は、ハロゲン、OH、ま
 たは CN である。一実施形態では、 R^3 は、ハロゲンまたは OH である。一実施形態では
 、 R^3 は、ハロゲンである。 R^3 は、OH である。一実施形態では、 R^3 は、CN である。
 一実施形態では、 R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一実施形態では、 R^3 は、 $C_1 \sim C_6$
 アルコキシである。一実施形態では、 R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。一実施形
 態では、 R^3 は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。一実施形態では、 R^3 は、 $-C(O)$
 NR^9R^{10} である。

【0121】

別の実施形態では、 R^4 は、ハロゲン、OH、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アル
 コキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシ、または $-C(O)NR^9$
 R^{10} である。一実施形態では、 R^4 は、ハロゲン、OH、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アル
 コキシ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルコキシである。
 一実施形態では、 R^4 は、ハロゲン、OH、CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_1 \sim C_6$ アルコ
 キシ、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。一実施形態では、 R^4 は、ハロゲン、OH、
 CN、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシである。一実施形態では、 R^4 は

【 0 1 2 2 】

50

$C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、N、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリール、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ 、 $-NR^9R^{10}$ である。一実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は独立に、H、ハロゲン、OH、CN、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、N、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリール、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ 、 $-NHR^9$ である。一実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は独立に、H、ハロゲン、OH、CN、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、N、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリール、 $-SR^9$ 、 $-OR^9$ である。一実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は独立に、H、ハロゲン、OH、CN、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、N、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリール、 $-SR^9$ である。一実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は独立に、H、ハロゲン、OH、CN、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはN、S、P及びOからなる群から選択される1～5個のヘテロ原子を含有するヘテロアリールである。一実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は独立に、H、ハロゲン、OH、CN、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはアリールである。一実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は独立に、H、ハロゲン、OH、CN、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、またはヘテロシクリルである。一実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は独立に、H、ハロゲン、OH、CN、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。一実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は独立に、H、ハロゲン、OH、CN、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_4 \sim C_8$ シクロアルケニル、または $C_2 \sim C_6$ アルキニルである。一実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は独立に、H、ハロゲン、OH、CN、 $-NO_2$ 、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_2 \sim C_6$ アルケニルである。一実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は独立に、H、ハロゲン、OH、CN、 $-NO_2$ 、または $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は独立に、H、ハロゲン、OH、CN、または $-NO_2$ である。一実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は独立に、H、ハロゲン、OH、またはCNである。一実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は独立に、H、ハロゲン、またはOHである。一実施形態では、 R^5 、 R^6 、 R^7 、及び R^8 は独立に、Hまたはハロゲンである。

【0123】

一実施形態では、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、及び R^{18} は、出現するごとに独立に、H、OH、 NH_2 、または $C_1 \sim C_3$ アルキルである。さらなる一実施形態では、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、及び R^{18} は、出現するごとに独立に、H、OH、または NH_2 である。さらなる一実施形態では、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、及び R^{18} は、出現するごとに独立に、HまたはOHである。さらなる一実施形態では、 R^{16} 、 R^{17} 、及び R^{18} は、出現するごとに独立に、H、OH、 NH_2 、または $C_1 \sim C_3$ アルキルであり、ここで、前記アルキルは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されている。

【0124】

一実施形態では、Xは、結合、H、N、O、 $CR^{11}R^{12}$ 、 CR^{11} 、C、 $-NHC(O)NH-$ 、または $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。一実施形態では、Xは、結合、H、N、O、 $CR^{11}R^{12}$ 、 CR^{11} 、C、または $-NHC(O)NH-$ である。一実施形態では、Xは、結合、H、N、O、 $CR^{11}R^{12}$ 、 CR^{11} 、またはCである。一実施形態では、Xは、結合、H、N、O、 $CR^{11}R^{12}$ 、または CR^{11} である。一実施形態では、Xは、結合、H、N、O、または $CR^{11}R^{12}$ である。一実施形態では、Xは、結合、H、N、またはOである。Xは、結合、H、またはNである。一実施形態では、Xは、結合またはHである。一実施形態では、Xは、結合である。別の実施形態では、Xは、Hであり、nは、1である。別の実施形態では、nが3である場合、Xは、Nである。別の実施形態では、Xは、Oであり、nは、2である。別の実施形態では、Xは、 $CR^{11}R^{12}$ であり、nは、2である。別の実施形態では、Xは、 CR^{11} であり、nは、3である。別の実施形態では、Xは、Cであり、nは、4である。別の実施形態では、Xは、 $-NHC(O)NH-$ である。別の実施形態では、Xは、 $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0125】

一部の実施形態では、 R^{14} は、H、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、または $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。一部の実施形態では、 R^{14} は、Hまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^{14} は、Hである。一部の実施形態では、 R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。一部の実施形態では、 R^{14} は、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキルである。

【0126】

また他の実施形態では、 R^6 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わさって、5～6員ヘテロシクリルを形成してよい。他の実施形態では、 R^6 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わさって、出現するごとに独立に、5～6員ヘテロシクリルを形成してよく、ここで、前記ヘテロシクリルは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されている。

【0127】

他の実施形態では、 R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わさって、出現するごとに独立に、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルを形成してよい。他の実施形態では、 R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わさって、出現するごとに独立に、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはアリアルを形成してよい。一部の実施形態では、 R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わさって、出現するごとに独立に、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成してよい。一部の実施形態では、 R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わさって、出現するごとに独立に、ヘテロシクリルを形成してよい。一部の実施形態では、 R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わさって、出現するごとに独立に、アリアルを形成してよい。一部の実施形態では、 R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わさって、出現するごとに独立に、ヘテロアリアルを形成してよい。

【0128】

他の実施形態では、 R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わさって、出現するごとに独立に、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリアル、またはヘテロアリアルを形成してよく、ここで、各ヘテロシクリルまたはヘテロアリアルは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されている。他の実施形態では、 R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わさって、出現するごとに独立に、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、ヘテロシクリル、またはアリアルを形成してよく、ここで、各ヘテロシクリルは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されている。一部の実施形態では、 R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わさって、出現するごとに独立に、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルまたはヘテロシクリルを形成して

いてよく、ここで、各ヘテロシクリルは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されている。一部の実施形態では、 R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わせあって、出現するごとに独立に、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルを形成してよい。一部の実施形態では、 R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わせあって、出現するごとに独立に、ヘテロシクリルを形成してよく、ここで、各ヘテロシクリルは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されている。一部の実施形態では、 R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わせあって、出現するごとに独立に、アリールを形成してよい。一部の実施形態では、 R^{13} 及び R^{14} は、それらが結合している原子と一緒に組み合わせあって、出現するごとに独立に、ヘテロアリールを形成してよく、ここで、各ヘテロアリールは、1個または複数の R^{19} で任意選択で置換されている。

10

【0129】

一部の実施形態では、 u は、0、1、または2である。一部の実施形態では、 u は、0または1である。一部の実施形態では、 u は、0である。一部の実施形態では、 u は、1である。一部の実施形態では、 u は、2である。

【0130】

一部の実施形態では、 n は、1、2、3、または4である。一部の実施形態では、 n は、1、2、または3である。一部の実施形態では、 n は、1または2である。一部の実施形態では、 n は、1である。一部の実施形態では、 n は、2である。一部の実施形態では、 n は、3である。一部の実施形態では、 n は、4である。

20

【0131】

一部の実施形態では、 s は、0、1、2、3、または4である。一部の実施形態では、 s は、0、1、2、または3である。一部の実施形態では、 s は、0、1、または2である。一部の実施形態では、 s は、0または1である。一部の実施形態では、 s は、0である。一部の実施形態では、 s は、1である。一部の実施形態では、 s は、2である。一部の実施形態では、 s は、3である。一部の実施形態では、 s は、4である。

【0132】

一部の実施形態では、 r は、0、1、2、3、4、5、6、7、または8である。一部の実施形態では、 r は、0、1、2、3、4、5、6、または7である。一部の実施形態では、 r は、0、1、2、3、4、5、または6である。一部の実施形態では、 r は、0、1、2、3、4、または5である。一部の実施形態では、 r は、0、1、2、3、または4である。一部の実施形態では、 r は、0、1、2、または3である。一部の実施形態では、 r は、0、1、または2である。一部の実施形態では、 r は、0または1である。一部の実施形態では、 r は、0である。一部の実施形態では、 r は、1である。一部の実施形態では、 r は、2である。一部の実施形態では、 r は、3である。一部の実施形態では、 r は、4である。一部の実施形態では、 r は、5である。一部の実施形態では、 r は、6である。一部の実施形態では、 r は、7である。一部の実施形態では、 r は、8である。

30

【0133】

一部の実施形態では、 p は、0、1、2、3、4、5、6、7、または8である。一部の実施形態では、 p は、0、1、2、3、4、5、6、または7である。一部の実施形態では、 p は、0、1、2、3、4、5、または6である。一部の実施形態では、 p は、0、1、2、3、4、または5である。一部の実施形態では、 p は、0、1、2、3、または4である。一部の実施形態では、 p は、0、1、2、または3である。一部の実施形態では、 p は、0、1、または2である。一部の実施形態では、 p は、0または1である。一部の実施形態では、 p は、0である。一部の実施形態では、 p は、1である。一部の実施形態では、 p は、2である。一部の実施形態では、 p は、3である。一部の実施形態では、 p は、4である。一部の実施形態では、 p は、5である。一部の実施形態では、 p は、6である。一部の実施形態では、 p は、7である。一部の実施形態では、 p は、8である。

40

50

【0134】

本開示に詳述される処置のために利用することができる本発明の実質的に不透過性な、または実質的に全身的に生体利用不可能なNHE阻害化合物を設計及び作製する際に。

【0135】

別の態様、長い炭化水素官能基を有する本発明の化合物は、分子内様式でひとりでに崩壊し、所望の生物標的との相互作用のためのエンタルピー障壁の増加をもたらすことがある。したがって、「X」及びリンカー部分を設計するとき、これらを疎水性崩壊に対して抵抗を有するように設計する。例えば、剛性単環、二環または多環などのコンフォメーション拘束を「X」及びリンカー部分に導入して、構造の剛性を上昇させることができる。また、または別法では、アルケン及びアルキンなどの不飽和結合を導入してもよい。そのような改変は、NHE阻害化合物がその標的との有効な結合に接近可能であることを確実にし得る。さらに、リンカーの親水性を、水素結合供与体もしくは受容体モチーフ、またはGI管中でプロトン化されるアミン、もしくは脱プロトン化される酸などのイオン性モチーフを付加することによって改善することができる。そのような改変は、「X」及びリンカー部分の親水性を上昇させ、疎水性崩壊を防止するために役立つであろう。さらに、そのような改変はまた、tPSAを増加させることによって得られる化合物の不透過性に寄与するであろう。

【0136】

当業者は、「X」部分及び／またはリンカーと、式Iの化合物の分子の残りの部分との容易で特異的な結合を可能にする様々な官能基を検討することができる。これらの官能基は、求核性基と反応し得る求電子試薬、及び／または求電子性「X」及びリンカー部分と反応し得る求核試薬を含んでもよい。同様に、式IのNHE阻害化合物を、例えば、ボロン酸基を用いて誘導体化してもよい。式IのNHE阻害化合物はまた、オレフィン複分解化学を介するオレフィン、または[2+3]付加環化を介して好適な他の「X」及びリンカーと反応し得るアルキンもしくはアジドを含有してもよい。

【0137】

当業者であれば、好適な求電子試薬または求核試薬を用いて官能化することができるいくつかの「X」及びリンカー部分を想定することができることに留意すべきである。以下に示すのは、溶解性、立体効果、及び好ましい構造活性相関を付与するか、またはそれと一致する能力などを含む、いくつかの設計考慮に基づいて選択された一連のそのような化合物である。しかしながら、これに関して、以下及び上記に提供している構造が、単に例示目的のためのものであり、したがって、限定的な意味で見られるべきではないことにさらに留意すべきである。

【0138】

例示的な求電子性及び求核性リンカー部分には、これに限定されないが、実施例及び以下に例示されているリンカー部分が含まれる：

【0139】

10

20

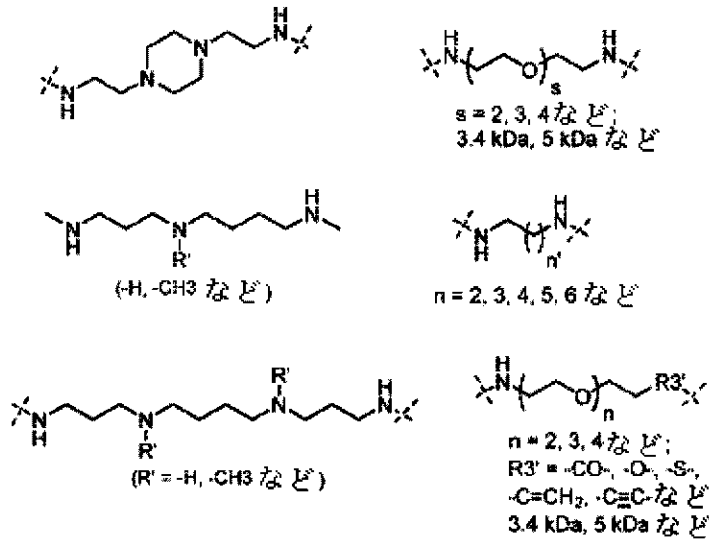
30

40

50

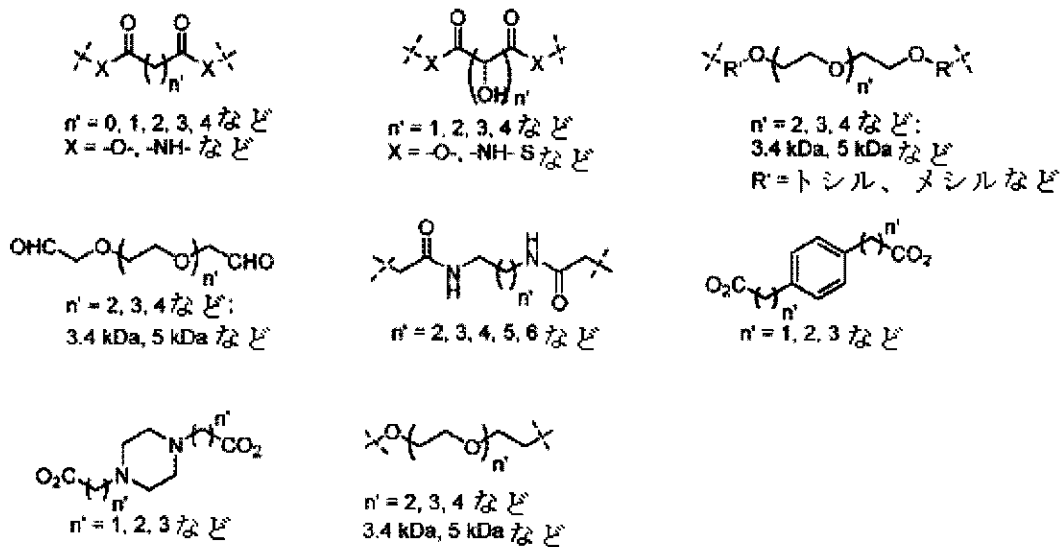
【化 2 2】

求核性リンカー



10

求電子性リンカー



20

30

記載の実施形態のそれぞれにおいて、連結部分、リンカーはまた、例えば、親水性及び／または疎水性であってよい化学結合または他の部分であってよい。一実施形態では、連結部分は、例えば、当技術分野で知られているリビングフリーラジカル重合手法を用いてポリマー主鎖上にグラフトされたポリマー部分であってよい。

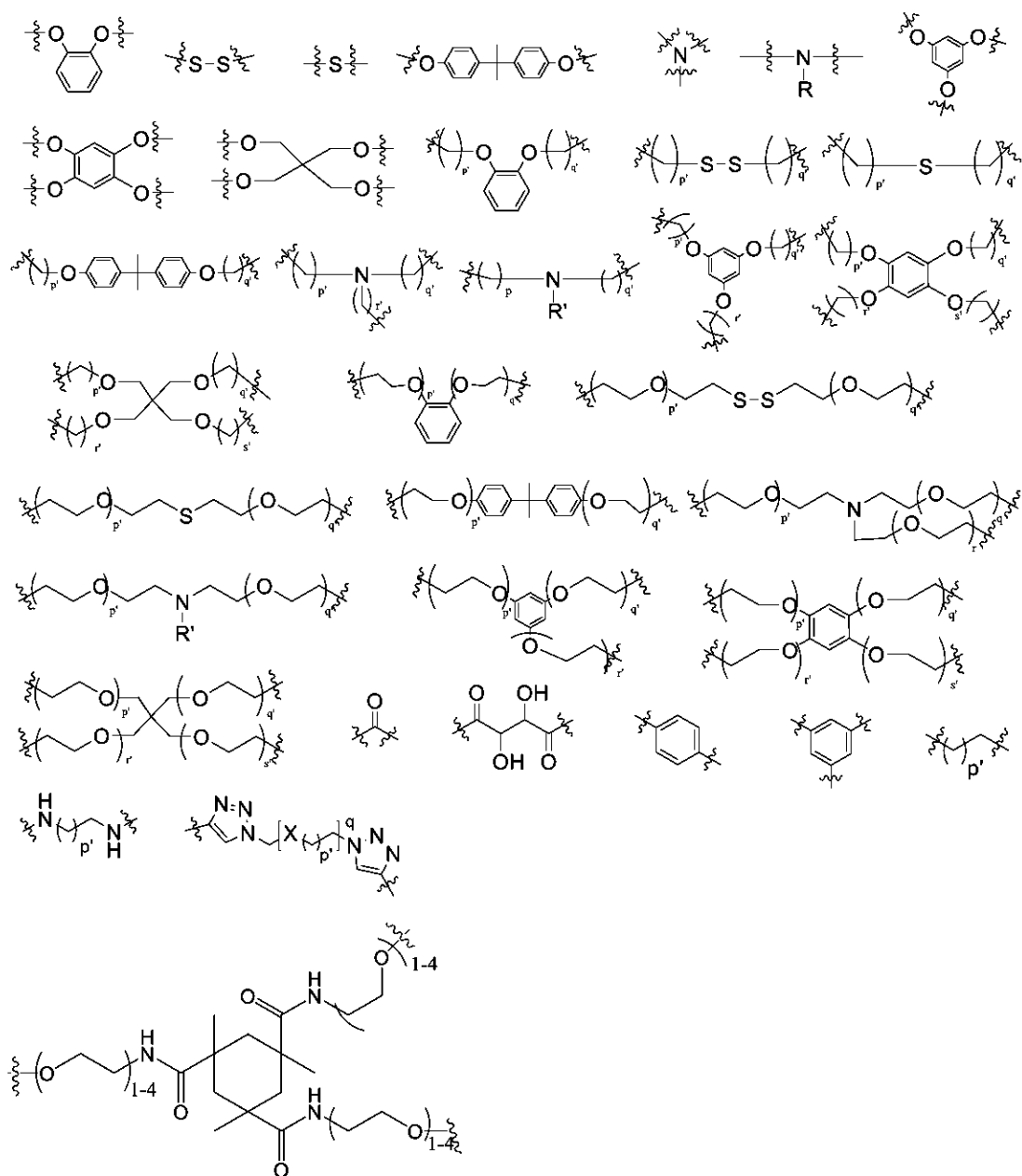
【0140】

別の実施形態では、式Ⅰの化合物に例示されている「X」部分はまた、これに限定されないが、例えば、以下のものなどのエーテル部分、エステル部分、スルフィド部分、ジスルフィド部分、アミン部分、アリール部分、アルコキシル部分などを含んでよい：

40

50

【化 2 3】



10

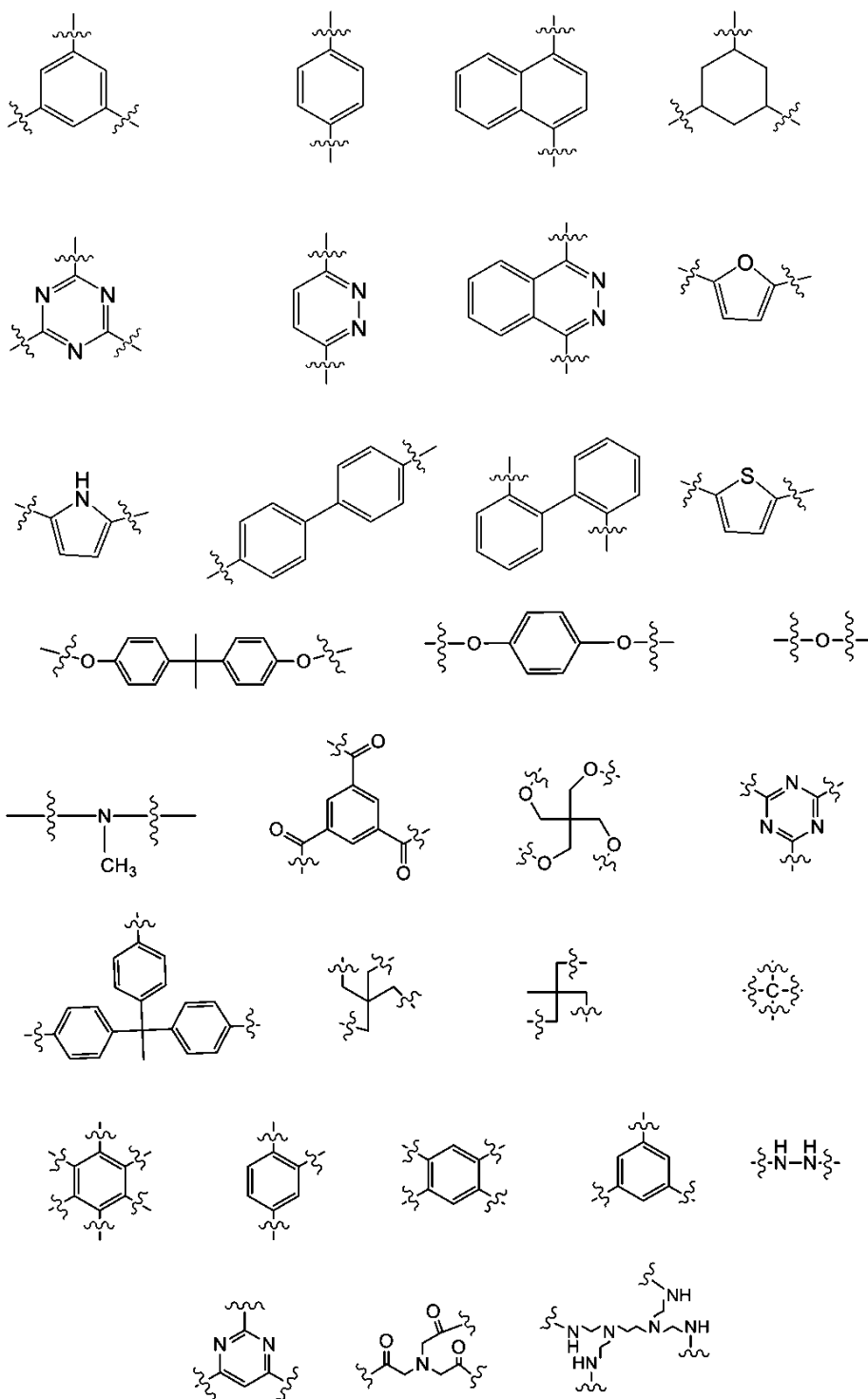
20

30

40

50

【化 2 4】



[式中、結合破断（すなわち、それらを通く波状の結合、

【化 2 5】



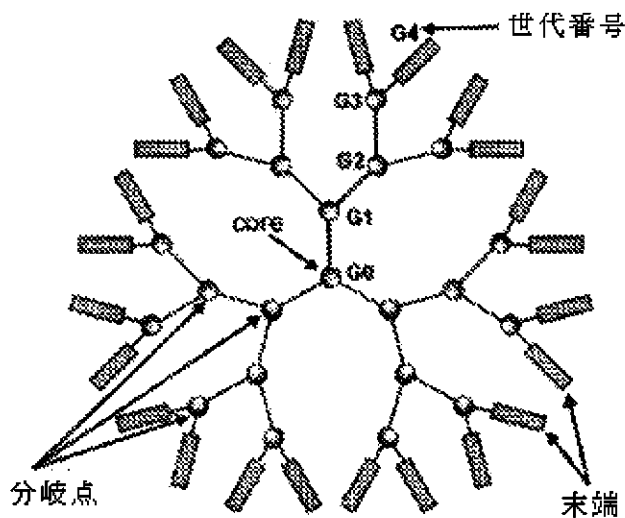
を有するもの)は、 $n > 1$ であるときには、式Ⅰの分子の残りに対する接続点であり、ここで、前記接続点は、医薬品化学の分野で知られている化学作用及び官能基を用いて作製することができ；さらに、各 p' 、 q' 、 r' 及び s' は、約 0～約 48、約 0～約 36、または約 0～約 24、または約 0～約 16 の範囲の独立に選択される整数である。一部の事例

では、各 p 、 q 、 r 及び s は、約 0 ～ 12 の範囲の独立に選択される整数であってよい。加えて、 R' は、ハライド、ヒドロキシル、アミン、チオール、エーテル、カルボニル、カルボキシル、エステル、アミド、炭素環、複素環、及びその組合せを含む部分から一般に選択される置換基部分であってよい。

【0141】

別の手法では、式 I の「X」部分は、繰り返しの分岐した分子として定義された（例えば、J. M. J. Frechet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, John Wiley & Sons, Ltd. NY, NY, 2001 を参照されたい）デンドリマーであってもよく、以下に示される：

【化26】



デンドリマー



デンドロン

【0142】

この手法では、NHE 阻害分子の残りを、リンカーを介して、デンドリマーの末端に位置する 1 個、数個または任意選択で全部の末端に結合させる。別の手法では、デンドロンと命名され、上記に例示されたデンドリマー構成単位を、NHE 阻害分子の残りをデンドロンの末端に位置する 1 個、数個または任意選択で全部の末端に結合させた「X」部分として用いる。本明細書の世代数は典型的には、約 0 ～ 約 6、かつ約 0 ～ 約 3 である（世代は、例えば、J. M. J. Frechet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, John Wiley & Sons, Ltd. NY, NY に定義されている）。デンドリマー及び／またはデンドロン構造は当技術分野でよく知られており、例えば、(i) J. M. J. Frechet, D. A. Tomalia, *Dendrimers and Other Dendritic Polymers*, John Wiley & Sons, Ltd. NY, NY; (ii) George R Newkome, Charles N. Moorefield and Fritz Vogtle, *Dendrimers and Dendrons: Concepts, Syntheses, Applications*, VCH Verlagsgesellschaft MbH; 及び (iii) Boas, U., Christensen, J. B., Heegaard, P. M. H., *Dendrimers in Medicine and Biotechnology: New Molecular Tools*, Springer, 2006 に示されているか、または例示されているものが含まれる。

【0143】

また別の手法では、「X」部分はポリマー部分またはオリゴマー部分であってもよい。ポリマーまたはオリゴマーを、それぞれ、独立に考慮してもよく、それは、アルキル（例えば、 $-CH_2-$ ）、置換アルキル（例えば、 $-CHR-$ 、（ここで、例えば、Rはヒドロキシである））、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、フェニル、アリール、複素環式、アミン、エーテル、スルフィド、ジスルフィド、ヒドラジン、ならびに酸素、硫黄、スルホニル、ホスホニル、ヒドロキシル、アルコキシル、アミン、チオール、エーテル、カルボニル、カルボキシル、エステル、アミド、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、複素環、さらにはその組合せを含む部分で置換された前記のいずれかから選択される繰り返し部分からなる繰り返し単位を含んでもよい。さらに別の手法では、「X」部分はエチレンモノマー（例えば、本明細書の以下の他の場所に列挙されるエチレンモノマーなど）の重合から生じる繰り返し単位を含む。

10

【0144】

本明細書に開示の様々な処置方法における使用のための、多価である実質的に不透過性な、または実質的に全身的に生体利用不可能なNHE阻害化合物の構築において有用なポリマー部分のための好ましいポリマーを、フリーラジカル重合、縮合重合、付加重合、開環重合などの任意の好適な技術によって調製し、及び／または糖ポリマーなどの天然に存在するポリマーから誘導体化することができる。さらに、一部の実施形態では、これらのポリマー部分のいずれかを官能化してもよい。

【0145】

そのような化合物の調製において有用な多糖の例には、これに限定されないが、セルロース材料、ヘミセルロース、アルキルセルロース、ヒドロキシアルキルセルロース、カルボキシメチルセルロース、スルホエチルセルロース、デンプン、キシラン、アミロペクチン、コンドロイチン、ヒアルロン酸、ヘパリン、グアー、キサントラン、マンナン、ガラクトマンナン、キチン、及び／またはキトサンを含む、植物または動物由来の材料が含まれる。より好ましいものは、少なくとも一部の事例では、GE管の生理的条件下で分解しないか、または有意に分解しないポリマー部分（例えば、カルボキシメチルセルロース、キトサン、及びスルホエチルセルロースなど）である。

20

【0146】

フリーラジカル重合を用いる場合、ポリマー部分を、例えば、アクリル酸、メタクリル酸、スチレン酸、ビニル酸、及びジエン酸を含む様々なクラスのモノマーから調製することができ、その典型的な例を以下に示す：スチレン、置換スチレン、アクリル酸アルキル、置換アクリル酸アルキル、メタクリル酸アルキル、置換メタクリル酸アルキル、アクリロニトリル、メタクリロニトリル、アクリルアミド、メタクリルアミド、N-アルキルアクリルアミド、N-アルキルメタクリルアミド、N,N-ジアルキルアクリルアミド、N,N-ジアルキルメタクリルアミド、イソプレン、ブタジエン、エチレン、酢酸ビニル、及びその組合せ。官能化型のこれらのモノマーを用いてもよく、これらのモノマーのいずれかをコモノマーとして他のモノマーと共に用いてもよい。例えば、本開示において用いることができる特定のモノマーまたはコモノマーには、メタクリル酸メチル、メタクリル酸エチル、メタクリル酸プロピル（すべての異性体）、メタクリル酸ブチル（すべての異性体）、メタクリル酸2-エチルヘキシル、メタクリル酸イソボミル、メタクリル酸、メタクリル酸ベンジル、メタクリル酸フェニル、メタクリロニトリル、 α -メチルスチレン、アクリル酸メチル、アクリル酸エチル、アクリル酸プロピル（すべての異性体）、アクリル酸ブチル（すべての異性体）、アクリル酸2-エチルヘキシル、アクリル酸イソボミル、アクリル酸、アクリル酸ベンジル、アクリル酸フェニル、アクリロニトリル、スチレン、メタクリル酸グリシジル、メタクリル酸2-ヒドロキシエチル、メタクリル酸ヒドロキシプロピル（すべての異性体）、メタクリル酸ヒドロキシブチル（すべての異性体）、メタクリル酸N,N-ジメチルアミノエチル、メタクリル酸N,N-ジエチルアミノエチル、メタクリル酸トリエチレングリコール、無水イタコン酸、イタコン酸、アクリル酸グリシジル、アクリル酸2-ヒドロキシエチル、アクリル酸ヒドロキシプロピル（すべての異性体）、アクリル酸ヒドロキシブチル（すべての異性体）、アクリル酸N,N-ジメチ

30

40

50

ルアミノエチル、アクリル酸 N, N-ジエチルアミノエチル、アクリル酸トリエチレンジ
 リコール、メタクリルアミド、N-メチルアクリルアミド、N, N-ジメチルアクリルア
 ミド、N-tert-ブチルメタクリルアミド、N-N-ブチルメタクリルアミド、N-
 メチルオルメタクリルアミド、N-エチルオルメタクリルアミド、N-tert-ブチル
 アクリルアミド、N-N-ブチルアクリルアミド、N-メチルオルアクリルアミド、N-
 エチルオルアクリルアミド、4-アクリルオルモルホリン、安息香酸ビニル（すべての異
 性体）、ジエチルアミノスチレン（すべての異性体）、 α -メチルビニル安息香酸（すべ
 ての異性体）、ジエチルアミノ α -メチルスチレン（すべての異性体）、p-ビニルベン
 ゼンスルホン酸、p-ビニルベンゼンスルホン酸ナトリウム塩、アルコキシ及びアルキ
 シラン官能性モノマー、マレイン酸無水物、N-フェニルマレイミド、N-ブチルマレイ
 ミド、ブタジエン、イソプレン、クロロプレン、エチレン、酢酸ビニル、ビニルホルムア
 ミド、アリルアミン、ビニルピリジン（すべての異性体）、フッ素化アクリラート、メ
 タクリラート、ならびにその組合せが含まれる。また、ポリエチレンオキシド及びポリ
 プロピレンオキシド、さらにはそのコポリマーなどのポリエチレンイミン及びポリエー
 テルを含む、主鎖ヘテロ原子ポリマー部分を用いてもよい。

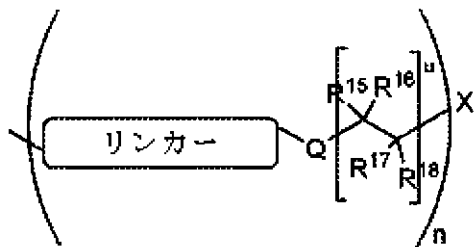
【0147】

特定の一実施形態では、NHE 阻害分子を結合させるポリマー、または別段にその一部
 は、ポリオール（例えば、 $-CH(OH)-$ などのヒドロキシル置換アルキルの繰り返し
 単位を有するポリマー）である。その上に還元末端基または還元可能末端基を有するか、
 または有さない、単糖類及び二糖類などのポリオールは、例えば、化合物を実質的に不
 透過性にすることができるさらなる官能基を導入するための良好な候補であり得る。

【0148】

特定の一実施形態では、NHE 阻害分子を、ポリマー鎖の一方または両方の末端に結合
 する。より具体的には、本開示の多価実施形態に対するまた別の代替的手法では、一般
 的な以下の例示的構造：

【化27】



を有する高分子（例えば、ポリマーまたはオリゴマー）を、部分：

10

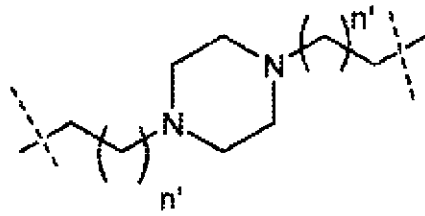
20

30

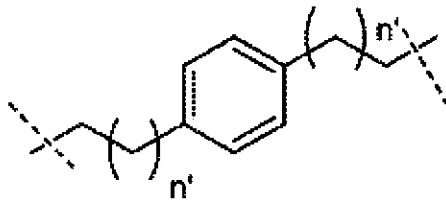
40

50

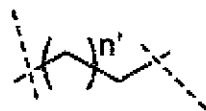
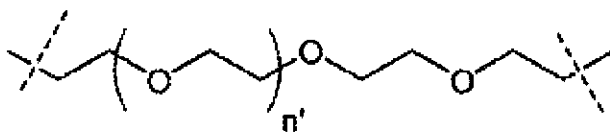
【化 2 8】

 $n' = 1, 2, 3-10$ 以上

10

 $n' = 0, 1, 2, 3-10$ 以上

20

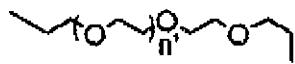
 $n' = 1, 2, 3-10$ 以上 $n' = 0, 1, 2, 3-10$ 以上

30

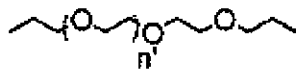
40

50

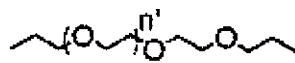
【化 2 9】


 $n' = 0, 1, 2, 3-10,$

または

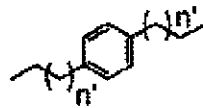

 $n' = 0, 1, 2, 3-10$

10

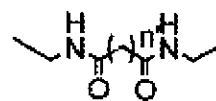

 $n' = 0, 1, 2, 3-10$

 $n' = 0, 1, 2, 3-10$ 以上

20


 $n' = 0, 1, 2, 3-10$ 以上

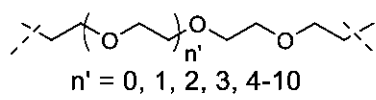
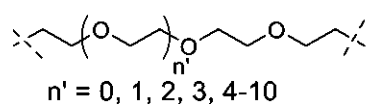
30


 $n' = 0, 1, 2, 3-10,$

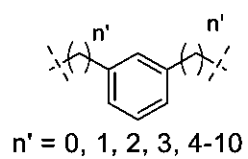
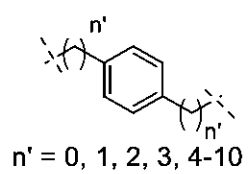
40

50

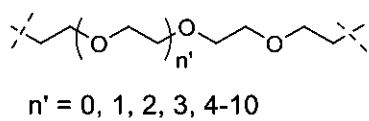
【化 3 0】



10



20

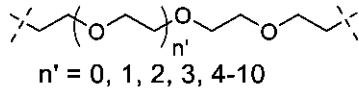
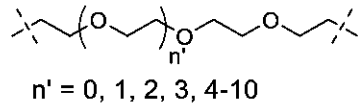


30

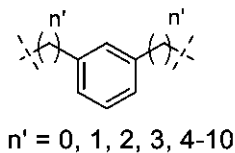
40

50

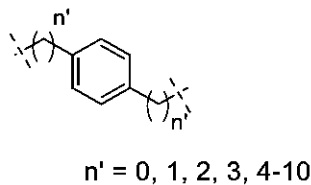
【化 3 1】



10



20



について、記載のとおり例示、設計及び／または構築してもよい。

【0149】

上述のとおりの本発明の化合物のいずれの実施形態も、及び上述のとおりそのような化合物において本明細書に記述するいずれの特定の置換基も、そのような化合物の他の実施形態及び／または置換基と独立に組み合わせて、上記で具体的に記述されていない本発明の実施形態を形成し得ることが理解される。加えて、置換基のリストが、特定の一実施形態及び／または請求項における任意の特定の置換基について列挙されている事象では、それぞれ個別の置換基を特定の実施形態及び／または請求項から除去してもよいこと、及び置換基の残りのリストが本発明の範囲内と考えられることが理解される。さらに、本記載では、示されている式の置換基及び／または変更の組み合わせは、そのような寄与が安定な化合物をもたらす場合にのみ許容されることが理解される。

30

【0150】

B. 透過性

これに関して、様々な実施形態において、化合物が実質的に全身的に生体利用不可能になる能力が、化合物の電荷、サイズ、及び／または他の物理化学的パラメーター（例えば、極性表面積、その中の水素結合供与体及び／または受容体の数、自由回転可能な結合の数など）に基づくことに留意すべきである。より具体的には、化合物の吸収特性を、薬力学の法則を適用することによって、例えば、「ルールオブファイブ」としても知られるリピンスキーの法則を適用することによって選択することができることに留意すべきである。法則ではなく、むしろ一連の指針であるが、リピンスキーは、特定の閾値よりも大きい、(i) 分子量、(ii) 複数の水素結合供与体、(iii) 複数の水素結合受容体、及び／または (iv) 水／オクタノールの分配係数 ($Moriguchi \log P$) を有する小分子薬物が、一般的には有意な全身濃度を示さない（すなわち、一般的には、有意な程度まで吸収されない）ことを示している（例えば、参照によって援用される *Lipinski*

40

50

nski et al., *Advanced Drug Delivery Reviews*, 46, 2001 3-26を参照されたい)。したがって、実質的に全身的に生体利用不可能な化合物（例えば、実質的に全身的に生体利用不可能なNHE阻害化合物）を、1つまたは複数のリピンスキーの閾値を超える分子構造を有するように設計することができる（また、参照によって本明細書に援用されるLipinski et al., *Experimental and Computational Approaches to Estimate Solubility and Permeability in Drug Discovery and Development Settings*, *Adv. Drug Delivery Reviews*, 46:3-26 (2001)；及びLipinski, *Drug-like Properties and the Causes of Poor Solubility and Poor Permeability*, *J. Pharm. & Toxicol. Methods*, 44:235-249 (2000)も参照されたい)。一部の実施形態では、例えば、本開示の実質的に不透過性な、または実質的に全身的に生体利用不可能なNHE阻害化合物を、以下の特性：(i) 約500Da、約1000Da、約2500Da、約5000Da、約10,000Da超、またはそれ以上のMW（非塩形態の化合物）；(ii) 約5、約10、約15超、またはそれ以上のNH及び／またはOH及び／または他の潜在的な水素結合供与体の総数；(iii) 約5、約10、約15超、またはそれ以上のO原子及び／またはN原子及び／または他の潜在的な水素結合受容体の総数；及び／または(iv) 約 10^5 を超える（すなわち、約5、約6、約7を超えるLog Pなど）、または別法では約10未満（すなわち、1、もしくはさらに0未満のLog P）の森口分配係数のうちの1つまたは複数を特徴とするように構築することができる。

【0151】

上記のパラメーターに加えて、極性原子に属する表面として特徴づけられ得る分子極性表面積（すなわち、「PSA」）は、膜を介する受動的輸送とよく相関し、したがって、薬物の輸送特性の予測を可能にすることも示された記述子である。それは、腸吸収の予測及びCaco2細胞単層浸透に成功裏に適用されてきた（Caco2細胞単層浸透試験の詳細については、例えば、その内容全体があらゆる関連する一貫した目的について参照によって本明細書に援用される米国特許第6,737,423号の実施例31、及び特に、例えば、本開示の化合物の評価もしくは試験に適用することができる、実施例31の本文で提示されているCaco2モデルの説明を参照されたい）。PSAはÅ²（オングストロームの2乗）で表され、三次元分子表示から計算される。デスクトップコンピューター及びChemDrawなどの市販の化学グラフィックツールパッケージを用いる、速い計算方法が現在利用可能である（例えば、その内容全体があらゆる関連する一貫した目的について参照によって本明細書に延長されるErtl et al., *Journal of Medicinal Chemistry*, 2000, 43, 3714-3717を参照されたい）。用語「位相幾何学的PSA」（tPSA）はこの速い計算方法のために作られている。tPSAは一般的な薬物でのヒト吸収データとよく相関する（例えば、以下の表1を参照されたい）：

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1

名称	% FA ^a	TPSA ^b
メトプロロール	102	50.7
ノルジアゼパム	99	41.5
ジアゼパム	97	32.7
オクスプレノロール	97	50.7
フェナゾン	97	26.9
オキサゼパム	97	61.7
アルプレノロール	96	41.9
プラクトロール	95	70.6
ピンドロール	92	57.3
シプロフロキサシン	69	74.6
メトラゾン	64	92.5
トラネキサム酸	55	63.3
アテノロール	54	84.6
スルピリド	36	101.7
マンニトール	26	121.4
ホスカルネット	17	94.8
スルファサラジン	12	141.3
オルサラジン	2.3	139.8
ラクツロース	0.6	197.4
ラフィノース	0.3	268.7

(出典: Ertl et al., J. Med. Chem., 2000, 43: 3714-3717)。したがって、一部の好ましい実施形態では、本開示の化合物が実質的に不透過性であるか、または実質的に全身的に生体利用不可能である(本明細書の他の箇所で定義されているように)ように、約100 Å²、約120 Å²、約130 Å²、もしくは約140 Å²、及びいくつかの例においては、約150 Å²、約200 Å²、約250 Å²、約270 Å²、約300 Å²、約400 Å²、もしくは約500 Å²よりも大きいtPSA値を示すように、本開示の化合物を構築することができる。

【0152】

リピンスキーの「法則」またはtPSAモデルに対する例外があるため、本開示の化合物の透過特性を実験的にスクリーニングすることができる。例えば、Caco-2細胞透過性アッセイによるもの、及び／または消化管上皮細胞のモデルとしての人工膜を用いるものを含めて、当業者には知られている方法によって、透過係数を決定することができる(上記のように、例えば、Caco-2モデルの説明については、参照によって本明細書に援用される米国特許第6,737,423号、実施例31を参照されたい)。胃腸粘膜の正味の透過特性を模倣する、例えば、レシチン及び／またはドデカンを含浸させた合成膜を、胃腸粘膜のモデルとして用いることができる。この膜を用いて、本開示の化合物を含む区分を、浸透速度をモニターする区分から分離することができる。また、平行人工膜透過性アッセイ(PAMPA)を実施することができる。そのようなin vitro測定法は、in vivoでの実際の透過性を合理的に示すことができる(例えば、参照によって本明細書に援用されるWohnsland et al., J. Med. Chem., 2001, 44: 923-930; Schmidt et al., Millipore Corp. Application Note, 2002, n AN1725EN00、及

び *n* AN1728EN00を参照されたい)。

【0153】

したがって、一部の実施形態では、本開示の方法において用いられる化合物は、当技術分野で知られている手段を用いて測定した場合、約 $100 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ 未満、または約 $10 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ 未満、または約 $1 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ 未満、または約 $0.1 \times 10^{-6} \text{ cm/s}$ 未満の透過係数 P_{app} を有してもよい（例えば、その内容が参照によって本明細書に援用される *Wohnsland et al., J. Med. Chem.*, 2001, 44.923-930 に記載の透過性実験など）。

【0154】

上記のように、本開示に従って、NHE 阻害化合物を上記のように改変して、腸上皮細胞層を介する正味の吸収を阻害し、得られた化合物を実質的に全身的に生体利用不可能にする。様々な実施形態で、本開示の化合物は、実質的に不透過性であるか、または実質的に全身的に生体利用不可能である。より具体的には、得られる化合物が実質的に不透過性であるか、または実質的に全身的に生体利用不可能であるように、NHE 阻害は、二量体、多量体、ポリマー部分である。二量体、多量体またはポリマーは、約 500 ダルトン (Da)、約 1000 Da、約 2500 Da、約 5000 Da、約 10,000 Da 超以上の分子量のものであってよく、特に、約 1000 ダルトン (Da) ~ 約 500,000 Da の範囲、または約 5000 ~ 約 200,000 Da の範囲の分子量を有してよく、前記化合物の腸上皮細胞層を介する任意の正味の吸収を本質的に妨げるために十分高い分子量を有してよい。

【0155】

C. 持続的阻害効果

他の実施形態では、本開示の処置方法において利用される実質的に不透過性な、または実質的に全身的に生体利用不可能な NHE 阻害化合物は加えて、持続的阻害効果を示し得る。この効果は、上皮細胞と平衡にある特定の濃度（例えば、その阻害濃度、IC、またはそれより高い濃度）の化合物の阻害作用が、内腔内容物の単純な洗浄によって化合物を枯渇させた後も基線に戻らない時に現れる（すなわち、阻害薬を用いないナトリウム輸送）。

【0156】

この効果を、腸上皮細胞の腸頂端側での NHE タンパク質への NHE 阻害化合物の密着結合の結果と解釈することができる。この結合を、化合物を腸上皮細胞と接触させ、続いて前記腸上皮細胞を洗浄除去した後、ナトリウム輸送の流動が、化合物を含まない対照におけるよりも依然として有意に低い程度に見かけ上不可逆的であると考えることができる。この持続的阻害効果は、上部 GI 管における活性物質の滞留時間が短い場合でも、及び腸-胆管再循環プロセスが作用部位の近くでの化合物濃度を補充するために有効でない場合、GI 管内の薬物活性を維持する明確な利点を有する。

【0157】

そのような持続的阻害効果は、患者の服薬遵守の点だけでなく、GI 管内での薬物曝露を制限するという点でも明らかな利点を有する。

【0158】

持続的効果を、*in vitro* での方法を用いて決定することができる；一事例では、NHE 輸送因子を発現する細胞系を、異なるバイアルに分割し、NHE 阻害化合物及びナトリウム溶液で処理して、ナトリウム取込みの速度を測定する。1 セットのバイアル中の細胞を、様々な時間にわたって洗浄して、阻害薬を除去し、洗浄後にナトリウム取込みの測定を繰り返す。複数の／長い洗浄ステップ後にもその阻害効果を維持する化合物（洗浄を行わないバイアル中で測定された阻害効果と比較した場合）は持続的阻害薬である。阻害薬を含む溶液で灌流させた GI の切り出された断片を用いて Na の輸送をモニターし、直後に阻害薬を含まないバッファー溶液で浴液を洗い流す反転嚢技術を使用することによって、持続的効果を *ex vivo* で特性評価することもできる。また、阻害薬処理を中断した場合にナトリウム平衡が正常に戻るために要する時間を観察することによって、

持続的効果を *in vivo* で特性評価することもできる。前記方法の限界は、頂端細胞（及びしたがって、頂端 NHE 輸送因子）が、腸上皮細胞の典型的な代謝回転時間である 3～4 日間後に剥がれ落ちるという事実にある。腸上皮細胞の頂端表面での活性化化合物の滞留時間を増加させることによって、持続的効果を達成することができる；いくつかの NHE 阻害分子またはオリゴマー（本明細書で用いられる「いくつか」とは、典型的には少なくとも約 2 個、約 4 個、約 6 個以上を意味する）を用いて NHE アンチポート阻害薬を設計することによって、これを得ることができる。抗生物質バンコマイシンの類似体との関連でのそのような構造の例は、Griffin et al., J. Am. Chem. Soc., 2003, 125, 6517-6531 に示されている。別法では、前記化合物は、腸上皮細胞表面との接触時間を増加させるための腸上皮細胞に対する親和性を増加させるように寄与する基を含む。そのような基は、「粘膜付着性」と称される。より具体的には、「X」及びリンカー部分を、ポリアクリラート、部分脱アセチル化キトサンまたはポリアルキレングリコールなどのそのような粘膜付着性基によって置換することができる（Patil, S. B. et al., Curr. Drug. Deliv., 2008, Oct. 5 (4), pp. 312-8 も参照されたい）。

【0159】

式 I のインダン環系の 4 位にシアノ基が組み込まれている本発明の化合物は予想外に、本明細書の実施例 181 に記載の細胞ベースのアッセイにおいて、前記 4 位及び 6 位に他の基が組み込まれている化合物と比較して、NHE 3 の優れた持続的阻害を示した。例えば、4-シアノ及び 6-クロロ基が組み込まれている化合物は、4, 6-ジクロロ置換インダン環系を有する類似の化合物と比較して、優れた持続的阻害を実証した。次の表を参照されたい。次の化合物対は、4 位の置換基においてのみ異なる（クロロ（X-Cl）またはシアノ（X-CN）のいずれか）：

(A-Cl) 3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{ [(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル)-1-(4-{ [(2-{2-[(3S)-3-(4-{ [(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} ブチル) 尿素；及び

(A-CN) 3-(2-{2-[(3R)-3-(4-{ [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル)-1-(4-{ [(2-{2-[(3R)-3-(4-{ [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} ブチル) 尿素。

(B-Cl) N-{2-[(3S)-3-(4-{ [(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-2-({ [4-({ [({2-[(3S)-3-(4-{ [(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル} カルバモイル) メチル] カルバモイル} アミノ} ブチル] カルバモイル} アミノ) アセトアミド；及び

(B-CN) N-{2-[(3S)-3-(4-{ [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル}-2-({ [4-({ [({2-[(3S)-3-(4-{ [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]

] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 2-オキソエチル} カルバモイル) メチル] カルバモイル} アミノ) ブチル] カルバモイル} アミノ) アセトアミド。

(C-Cl) 3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{ [(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} -3-フルオロベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル)-1-(4-{ [(2-{2-[(3S)-3-(4-{ [(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} -3-フルオロベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} ブチル) 尿素; 及び

10

(C-CN) 3-(2-{2-[2-(4-{ [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル)-1-(4-{ [(2-{2-[2-(4-{ [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} ブチル) 尿素。

(C-Cl) 3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{ [(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} -3-フルオロベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル)-1-(4-{ [(2-{2-[(3S)-3-(4-{ [(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} -3-フルオロベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} ブチル) 尿素; 及び

20

(C-CN) 3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{ [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} -3-フルオロベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル)-1-(4-{ [(2-{2-[(3S)-3-(4-{ [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} -3-フルオロベンゼンスルホンアミド) ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} ブチル) 尿素。

30

(D-Cl) 3-(2-{2-[2-(4-{ [(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} -3-フルオロベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル)-1-(4-{ [(2-{2-[2-(4-{ [(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} -3-フルオロベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} ブチル) 尿素; 及び

(D-CN) 3-(2-{2-[2-(4-{ [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} -3-フルオロベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル)-1-(4-{ [(2-{2-[2-(4-{ [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} -3-フルオロベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} ブチル) 尿素。

40

(E-Cl) 3-(2-{2-[2-(4-{ [(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル)-1-(4-{ [(2-{2-[2-(4-{ [(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル]-2, 3-ジヒド

50

ロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ
 } エチル) カルバモイル] アミノ} ブチル) 尿素; 及び

(E-CN) 3-(2-{2-[2-(4-{[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シア
 ノ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル]-2, 3-ジヒ
 ドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキ
 シ} エチル)-1-(4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S, 2S)-6-クロ
 ロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル]-2
 , 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) エトキ
 シ] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} ブチル) 尿素。

(F-Cl) 3-(2-{2-[2-(4-{[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-
 2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ
 } -3-メチルベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル)-1-(4-{
 [(2-{2-[2-(4-{[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ピペラジン
 -1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} -3-メチルベ
 ンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} ブチル)
 尿素; 及び

(F-CN) 3-(2-{2-[2-(4-{[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シ
 アノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]
 オキシ} -3-メチルベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル)-1-(
 4-{[(2-{2-[2-(4-{[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-
 (ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} -
 3-メチルベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミ
 ノ} ブチル) 尿素。

(G-Cl) 3-(2-{2-[2-(4-{[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-
 2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ
 } ベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル)-1-(4-{[(2-{2
 -[2-(4-{[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル)
 -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) エ
 トキシ] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} ブチル) 尿素; 及び

(G-CN) 3-(2-{2-[2-(4-{[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シ
 アノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]
 オキシ} ベンゼンスルホンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル)-1-(4-{[(2
 -[2-[2-(4-{[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン
 -1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} ベンゼンスルホ
 ンアミド) エトキシ] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} ブチル) 尿素。

10

20

30

40

50

【表 9】

化合物	p I C 5 0 (持 続 性)	標 準 偏 差	n	阻 害 パ ー セ ン ト
A - C 1	8 . 6	0 . 2	3	1 0 1
A - C N	9 . 2	0 . 1	2	1 0 1
B - C 1	9 . 2	0	2	1 0 2
B - C N	9 . 9	0 . 1	6	1 1 0
C - C 1	8 . 4	0 . 1	2	9 0
C - C N	9 . 3	0 . 3	3	1 0 6
D - C 1	8 . 4	0 . 1	2	—
D - C N	9 . 3	0 . 1	2	7 4
E - C 1	8 . 3	0 . 3	5	9 9
E - C N	8 . 9	0 . 8	4	3 6
F - C 1	7 . 7	0 . 2	5	1 0 4
F - C N	8 . 6	0 . 1	2	8 8
G - C 1	8 . 2	0 . 1	2	8 2
G - C N	9 . 0	0 . 2	2	—

【0160】

したがって、本発明の一実施形態では、式 (I') 及び (Ia') ~ (Ii') のいずれか 1 つによる構造を有する化合物を提供する。

【0161】

D. GI 酵素耐性

本開示の処置方法において用いられる化合物は、実質的に全身的に生体利用不可能であり、及び／または持続的阻害効果を示すため、腸におけるその長時間の滞留時間の間に、これらの化合物が上部 GI 管中に広がる加水分解条件を持続することも望ましい。そのような実施形態では、本開示の化合物は酵素的代謝に対して耐性である。例えば、投与される化合物は、腸粘膜における P 4 5 0 酵素、グルクロシルトランスフェラーゼ、スルホトランスフェラーゼ、グルタチオン S - トランスフェラーゼなどの活性、さらには当技術分野で一般的に知られている胃酵素（例えば、胃リパーゼ、及びペプシン）、膵臓酵素（例えば、トリプシン、トリグリセリド膵臓リパーゼ、ホスホリパーゼ A 2、エンドヌクレアーゼ、ヌクレオチダーゼ、及びアルファアミラーゼ）、及び刷子縁酵素（例えば、アルカリホスファターゼ、グリコシダーゼ、及びプロテアーゼ）の活性に対して耐性である。

【0162】

本開示の方法において用いられる化合物はまた、腸の細菌叢による代謝に対して耐性である；すなわち、前記化合物は細菌叢によって産生される酵素の基質ではない。加えて、本開示の方法に従って投与される化合物は、消化管微生物叢に対して実質的に不活性であってよく、細菌の増殖または生存を中断させない。結果として、本明細書における様々な実施形態では、GI 微生物叢に対する最小阻害濃度（または「MIC」）は望ましくは、約 15 µg/ml、約 30 µg/ml、約 60 µg/ml、約 120 µg/ml、またはさらには約 240 µg/ml を超え、様々な実施形態では、MIC は例えば、約 16 ~ 約 32 µg/ml、または約 64 ~ 約 128 µg/ml、または約 256 µg/ml 超である。

【0163】

医薬品化学業界の当業者にとっては、いくつかの方法で代謝安定性を達成することがで

きる。P 4 5 0を介する酸化を受けやすい官能基を、例えば、ハロゲンまたは他の官能基を用いて代謝点を遮断することによって保護することができる。別法では、電子求引基をコンジュゲート系に付加して、化合物の求電子性を低下させることによって酸化に対する保護を一般的に提供することができる。二次アミド結合を回避するか、または立体化学の変化もしくははさまなければ薬物が代謝酵素によって基質と認識されることを防止する他の改変を組込むことによって、タンパク質分解安定性を達成することができる。

【0164】

E. ナトリウム及び／または体液の出力

本開示の様々な実施形態では、本明細書で詳述するN H E 阻害化合物のうちの1種または複数は、それを必要とする患者に、単独で、または1種または複数の追加の薬学的活性化合物もしくはは作用物質（例えば、液体吸収ポリマーなど）と組み合わせて投与した場合、患者の毎日の糞便へのナトリウム出力を、少なくとも約20、約30 mmol、約40 mmol、約50 mmol、約60 mmol、約70 mmol、約80 mmol、約90 mmol、約100 mmol、約125 mmol、約150 mmol以上増加させるように作用することができ、その増加は、例えば、約20～約150 mmol／日、または約25～約100 mmol／日、または約30～約60 mmol／日の範囲内にあることにも留意すべきである。

【0165】

加えて、または別法では、本開示の様々な実施形態では、本明細書に詳述のN H E 阻害化合物のうちの1種または複数は、それを必要とする患者に、単独で、または1種または複数の追加の薬学的活性化合物もしくはは作用物質（例えば、液体吸収ポリマーなど）と組み合わせて投与した場合、患者の毎日の体液出力を、少なくとも約100 ml、約200 ml、約300 ml、約400 ml、約500 ml、約600 ml、約700 ml、約800 ml、約900 ml、約1000 ml以上増加させるように作用することができ、その増加は、例えば、約100～約1000 ml／日、または約150～約750 ml／日、または約200～約500 ml／日の範囲内にある（等張性体液と仮定）ことにも留意すべきである。

【0166】

F. C_{max}及びI C₅₀

本開示の様々な実施形態では、本明細書に詳述のN H E 阻害化合物のうちの1種または複数は、それを必要とする患者に、糞便の水分含分の少なくとも10%の上昇をもたらす用量で、単独で、または1種または複数の追加の薬学的活性化合物もしくはは作用物質（例えば、液体吸収ポリマーなど）と組み合わせて投与した場合、N H E - 3でのI C₅₀より低い、より具体的には、I C₅₀の約10×（10倍）未満である、及びさらにより具体的には、I C₅₀の約100×（100倍）未満であるC_{max}を有することにも留意すべきである。

【0167】

加えて、または別法では、本開示の様々な実施形態では、本明細書に詳述のN H E 阻害化合物のうちの1種または複数は、それを必要とする患者に、単独で、または1種または複数の追加の薬学的活性化合物もしくはは作用物質（例えば、液体吸収ポリマーなど）と組み合わせて投与した場合、約10 ng／ml、約7.5 ng／ml、約5 ng／ml、約2.5 ng／ml、約1 ng／ml、または約0.5 ng／ml未満のC_{max}を有してもよく、そのC_{max}は例えば、約1 ng／ml～約10 ng／ml、または約2.5 ng／ml～約7.5 ng／mlの範囲内にあることにも留意すべきである。

【0168】

加えて、または別法では、本開示の様々な実施形態では、本明細書に詳述のN H E 阻害化合物のうちの1種または複数は、それを必要とする患者に、単独で、または1種または複数の追加の薬学的活性化合物もしくはは作用物質（例えば、液体吸収ポリマーなど）と組み合わせて投与した場合、約10 μM、約7.5 μM、約5 μM、約2.5 μM、約1 μM、または約0.5 μM未満のI C₅₀を有してもよく、そのI C₅₀は例えば、約1 μM

～約10 μ M、または約2.5 μ M～約7.5 μ Mの範囲内にあることにも留意すべきである。

【0169】

加えて、または別法では、本開示の様々な実施形態では、本明細書に詳述のNHE阻害化合物のうちの1種または複数は、それを必要とする患者に投与した場合、少なくとも約10、約50、約100、約250、約500、約750、または約1000のIC₅₀ : C_{max}比（ここで、IC₅₀及びC_{max}は同じ単位で表される）を有してもよいことにも留意すべきである。

【0170】

加えて、または別法では、本開示の様々な実施形態では、本明細書に詳述のNHE阻害化合物のうちの1種または複数は、それを必要とする患者に治療域または濃度内で経口投与した場合、C_{max}と定義される、血清中で検出される最大化合物濃度は、前記化合物のNHE阻害濃度IC₅₀よりも低いことにも留意すべきである。上記のように、本明細書で使用されている場合、IC₅₀は、細胞ベースのアッセイにおいてNHE媒介性Na/Hアンチポート活性の50%を阻害するために必要とされる化合物の濃度を示す定量的尺度と定義される。

【0171】

III. 医薬組成物及び処置方法

A. 組成物及び方法

1. 体液貯留及び／または塩分過負荷障害

本発明の別の態様は、ナトリウム及び水素イオンのNHE媒介性アンチポートを阻害するための方法に関する。その方法は、それを必要とする哺乳類に、式Iの化合物または医薬組成物の薬学的有効量を投与することを含む。一実施形態では、その方法は、それを必要とする哺乳類に、化合物Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、もしくはIiまたはその組み合わせの薬学的有効量を投与することを含む。

【0172】

本発明の別の態様は、体液貯留または塩分過負荷に関連する障害を処置するための方法に関する。その方法は、それを必要とする哺乳類に、式Iの化合物または医薬組成物の薬学的有効量を投与することを含む。一実施形態では、体液貯留または塩分過負荷に関連する障害を処置する方法は、それを必要とする哺乳類に、化合物Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、もしくはIiまたはその組み合わせの薬学的有効量を投与することを含む。

【0173】

一実施形態では、心不全（鬱血性心不全など）、慢性腎疾患、末期腎疾患、肝臓疾患、及びペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）ガンマアゴニスト誘導性体液貯留からなる群から選択される障害を処置するための方法であって、それを必要とする哺乳類に、上述のとおり化合物または医薬組成物の薬学的有効量を投与することを含む前記方法を提供する。別の実施形態では、障害は、これに限定されないが、胃腸運動障害、過敏性腸症候群、慢性便秘、慢性特発性便秘、嚢胞性線維症患者で起こる慢性便秘、慢性腎疾患患者で起こる慢性便秘、骨粗鬆症患者で起こるカルシウム誘導性便秘、オピオイド誘導性便秘、機能性消化管障害、胃食道逆流疾患、機能性胸やけ、消化不良、機能性消化不良、非潰瘍性消化不良、胃不全麻痺、慢性腸管偽性閉塞、クローン病、潰瘍性大腸炎及び炎症性腸症候群と称される関連疾患、結腸偽性閉塞、胃潰瘍、感染性下痢、がん（結腸直腸）、「リーキーガット症候群」、嚢胞性線維症胃腸疾患、多臓器不全、顕微鏡的大腸炎、壊死性全腸炎、アレルギーアトピー、食物アレルギー、感染（呼吸器）、急性炎症（例えば、敗血症、全身性炎症反応症候群）、慢性炎症（関節炎）、肥満誘導性代謝性疾患（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎、I型糖尿病、II型糖尿病、心臓血管疾患）、腎疾患、糖尿病性腎疾患、硬変、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪酸肝疾患、脂肪症、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、門脈高血圧、自己免疫疾患（例えば、1型糖尿病、強直性脊椎炎、狼瘡、円形脱毛症、関節リウマチ、リウマチ性多発性筋

10

20

30

40

50

痛、線維筋痛症、慢性疲労症候群、シェーングレン症候群、白斑、甲状腺炎、脈管炎、蕁麻疹（じんま疹）、レイノー症候群）、統合失調症、自閉症スペクトラム障害、肝性脳症、慢性アルコール中毒などである。

【0174】

別の実施形態では、高血圧を処置するための方法であって、それを必要とする哺乳類に、上述のとおり化合物または医薬組成物の薬学的有効量を投与することを含む前記方法を提供する。

【0175】

さらなる実施形態では、前記方法は、哺乳類に前記化合物の薬学的有効量を投与して、ナトリウム及び／または体液の哺乳類の毎日の糞便中出量を増加させることを含む。さらなる実施形態では、前記方法は、哺乳類に前記化合物の薬学的有効量を投与して、少なくとも約30mmolのナトリウム、及び／または少なくとも約200mlの体液の哺乳動物の毎日の糞便中出量を増加させることを含む。さらなる実施形態では、ナトリウム及び／または体液の哺乳類の糞便中出量を、イオン交換プロセスを介して化学量論的様式または近化学量論的様式で別の型の陽イオンを導入することなく増加させる。さらなる実施形態では、前記方法は、哺乳類に、ナトリウムイオン及び水素イオンのNH₄⁺媒介性アンチポートを阻害するための消化管において実質的に活性である化合物の使用から生じる糞便液を吸収する液体吸収ポリマーを投与することをさらに含む。

【0176】

さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、高血圧を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、食事性塩分摂取と関連する高血圧を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物の投与によって、哺乳類はより味の良い食事を摂取することができる。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、体液過負荷を処置するために投与する。さらなる実施形態では、体液過負荷は、鬱血性心不全と関連する。さらなる実施形態では、体液過負荷は末期腎疾患と関連する。さらなる実施形態では、体液過負荷はペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）ガンマアゴニスト療法と関連する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、ナトリウム過負荷を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、ESRD患者における透析間の体重増加を減少させるために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、浮腫を処置するために投与する。さらなる実施形態では、浮腫は、化学療法、月経前体液過負荷または子癇前症に起因する。

【0177】

さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、胃潰瘍を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、感染性下痢を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、がん（結腸直腸）を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、「リーキーガット症候群」を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、嚢胞性線維症胃腸疾患を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、多臓器不全を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、顕微鏡的大腸炎を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、壊死性全腸炎を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、アトピーを処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を食物アレルギーを処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、呼吸器感染を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、急性炎症（例えば、敗血症、全身性炎症反応症候群）を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、慢性炎症（例えば、関節炎）を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、肥満誘導性代謝性疾患（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎、I型糖尿病、II型糖尿病、心臓血管疾患）を処置するために投与する。さらなる実

10

20

30

40

50

実施形態では、前記化合物または組成物を、腎疾患を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、糖尿病性腎疾患を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、硬変を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、脂肪性肝炎を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、非アルコール性脂肪酸肝疾患を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、脂肪症を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、原発性硬化性胆管炎を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、原発性胆汁性胆管炎を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、門脈高血圧を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、自己免疫疾患（例えば、1型糖尿病、強直性脊椎炎、狼瘡、円形脱毛症、関節リウマチ、リウマチ性多発性筋痛、線維筋痛症、慢性疲労症候群、シェーングレン症候群、白斑、甲状腺炎、脈管炎、蕁麻疹（じんま疹）、またはレイノー症候群）を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、統合失調症を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、自閉症スペクトラム障害を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、肝性脳症を処置するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、慢性アルコール中毒を処置するために投与する。

10

【0178】

さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、経口で、直腸坐剤、または浣腸剤によって投与する。

20

【0179】

さらなる実施形態では、前記方法は、前記化合物または組成物の薬学的有効量を、1種または複数の追加の薬学的活性化合物または薬剤と組み合わせて投与することを含む。さらなる実施形態では、1種または複数の追加の薬学的活性化合物または薬剤は、利尿薬、強心性配糖体、ACE阻害薬、アンジオテンシン-2受容体アンタゴニスト、アルドステロンアンタゴニスト、アルドステロンシンターゼ阻害薬、レニン阻害薬、カルシウムチャネル遮断薬、ベータ遮断薬、アルファ遮断薬、中枢性アルファアゴニスト、血管拡張薬、抗凝血薬、抗血小板薬、脂質低下薬、及びペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）ガンマアゴニスト薬からなる群から選択される。さらなる実施形態では、利尿薬は、強ループ利尿薬、ベンゾチアジド利尿薬、カリウム保持性利尿薬、及び浸透圧利尿薬からなる群から選択される。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物の薬学的有効量及び1種また複数の追加の薬学的活性化合物または薬剤を、単一の医薬製剤の一部として投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物の薬学的有効量及び1種また複数の追加の薬学的活性化合物または薬剤を、個々の医薬製剤として投与する。さらなる実施形態では、個々の医薬製剤を連続的に投与する。さらなる実施形態では、個々の医薬製剤を同時に投与する。

30

【0180】

別の実施形態では、消化管障害を処置するための方法であって、それを必要とする哺乳類に、上述のとおり化合物または医薬組成物の薬学的有効量を投与することを含む前記方法を提供する。

40

【0181】

さらなる実施形態では、消化管障害は、胃腸運動障害である。さらなる実施形態では、消化管障害は、過敏性腸症候群である。さらなる実施形態では、消化管障害は、慢性便秘である。さらなる実施形態では、消化管障害は、慢性特発性便秘である。さらなる実施形態では、消化管障害は、嚢胞性線維症患者で起こる慢性便秘である。さらなる実施形態では、消化管障害は、オピオイド誘導性便秘である。さらなる実施形態では、消化管障害は、機能性消化管障害である。さらなる実施形態では、消化管障害は、慢性腸管偽性閉塞及び結腸偽性閉塞からなる群から選択される。さらなる実施形態では、消化管障害は、クローン病である。さらなる実施形態では、消化管障害は、潰瘍性大腸炎である。さらなる実

50

施形態では、消化管障害は、炎症性腸疾患と称される疾患である。さらなる実施形態では、消化管障害は、慢性腎疾患（ステージ 4 または 5）と関連する。さらなる実施形態では、消化管障害は、カルシウム補助食品によって誘導される便秘である。さらなる実施形態では、消化管障害は、便秘であり、処置すべき便秘は、治療薬の使用と関連する。さらなる実施形態では、消化管障害は、便秘であり、処置すべき便秘は、神経障害性障害と関連する。さらなる実施形態では、消化管障害は、便秘であり、処置すべき便秘は、手術後便秘（手術後イレウス）である。さらなる実施形態では、消化管障害は、便秘であり、処置される便秘は、特発性である（機能的便秘または遅延通過便秘）。さらなる実施形態では、消化管障害は、便秘であり、処置すべき便秘は、神経障害性、代謝障害または内分泌障害（例えば、糖尿病、腎不全、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、低カルシウム血症、多発性硬化症、パーキンソン病、脊髄病変、神経線維腫症、自律性ニューロパシー、シャガス病、ヒルシュスプルング病または嚢胞性線維症など）と関連する。さらなる実施形態では、消化管障害は、便秘であり、処置すべき便秘は、鎮痛薬（例えば、オピオイド）、降圧薬、抗痙攣薬、抗鬱薬、鎮痙薬及び抗精神病薬から選択される薬物の使用によるものである。

10

【0182】

他の実施形態では、消化管障害は、胃潰瘍、感染性下痢、がん（結腸直腸）、「リーキーガット症候群」、嚢胞性線維症胃腸疾患、多臓器不全、顕微鏡的大腸炎、壊死性全腸炎、アレルギーアトピー、食物アレルギー、感染（呼吸器）、急性炎症（例えば、敗血症、全身性炎症反応症候群）、慢性炎症（関節炎）、肥満誘導性代謝性疾患（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎、I 型糖尿病、II 型糖尿病、心臓血管疾患）、腎疾患、糖尿病性腎疾患、硬変、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪酸肝疾患、脂肪症、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、門脈高血圧、自己免疫疾患（例えば、1 型糖尿病、強直性脊椎炎、狼瘡、円形脱毛症、関節リウマチ、リウマチ性多発性筋痛、線維筋痛症、慢性疲労症候群、シェーングレン症候群、白斑、甲状腺炎、脈管炎、蕁麻疹（じんま疹）、またはレイノー症候群）、統合失調症、自閉症スペクトラム障害、肝性脳症、小腸内細菌異常増殖、または慢性アルコール中毒と関連する。

20

【0183】

別の実施形態では、過敏性腸症候群を処置するための方法であって、それを必要とする哺乳類に、上述のとおり化合物または医薬組成物の薬学的有効量を投与することを含む前記方法を提供する。

30

【0184】

上記実施形態のさらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、消化管障害と関連する疼痛を処置するか、または緩和するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、消化管障害と関連する内臓過敏を処置するか、または緩和するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、消化管の炎症を処置するか、または緩和するために投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、胃腸通過時間を減少させるために投与する。

【0185】

本発明の化合物は、一過性受容器電位カチオンチャネルサブファミリー C、メンバー 6（TRPC6）を阻害する。したがって、本発明の化合物は、不粘着（adherent）TRPC6 活性で媒介される疾患、障害及び状態、例えば、心臓肥大腎疾患、特に、糸球体疾患を処置するために有用である。

40

【0186】

さらなる実施形態では、前記化合物または組成物を、経口で、または直腸坐剤によって投与する。

【0187】

さらなる実施形態では、前記方法は、前記化合物または組成物の薬学的有効量を、1 種または複数の追加の薬学的活性化合物または薬剤と組み合わせて投与することを含む。さらなる実施形態では、1 種または複数の追加の薬学的活性薬剤または化合物は、鎮痛性ペ

50

ブチドまたは薬剤である。さらなる実施形態では、1種または複数の追加の薬学的活性薬剤または化合物は、膨張性下剤（例えば、オオバコ殻（Metamucil）、メチルセルロース（Citrucel）、ポリカルボフィル、食事性繊維、リンゴ、便柔軟剤／界面活性剤（例えば、ドクサート、Colace、Diocto）、水和剤もしくは浸透圧調節剤（例えば、二塩基リン酸ナトリウム、クエン酸マグネシウム、水酸化マグネシウム（マグネシアのミルク）、硫酸マグネシウム（Epsom塩である）、リン酸二水素ナトリウム、重リン酸ナトリウム）、及び高浸透圧剤（例えば、グリセリン坐剤、ソルビトール、ラクツロース、及びポリエチレングリコール（PEG））から選択される緩下薬からなる群から選択される。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物の薬学的有効量、及び1種または複数の追加の薬学的活性化合物または薬剤を、単一医薬製剤の一部として投与する。さらなる実施形態では、前記化合物または組成物の薬学的有効量、及び1種または複数の追加の薬学的活性化合物または薬剤を、個々の医薬製剤として投与する。さらなる実施形態では、個々の医薬製剤を連続的に投与する。さらなる実施形態では、個々の医薬調製物を同時に投与する。

【0188】

本発明の別の態様は、式Iの化合物及び薬学的に許容される担体を含む医薬組成物に関する。一実施形態では、前記医薬組成物は、式Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、またはIiの化合物及び薬学的に許容される担体を含む。別の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、ナトリウム及び水素イオンのNHE媒介性アンチポートを阻害するために使用することができる。別の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、体液貯留または塩分過負荷と関連する障害を処置するために使用することができる。

【0189】

消化管における体液貯留及び／または塩分過負荷と関連する様々な障害（例えば、高血圧、心不全（特に、鬱血性心不全）、慢性腎臓疾患、末期腎疾患、肝臓疾患及び／またはペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）ガンマアゴニスト誘導性体液貯留）の処置のために本開示に従って用いることができる医薬組成物または製剤は、一般に、実質的に不透過性な、または実質的に全身的に生体利用不可能な本開示のNHE阻害化合物、さらには本明細書の下記でさらに詳述するような様々な他の任意選択の成分（例えば、薬学的に許容される添加剤など）を含む。したがって、本開示の処置方法で用いられる化合物、さらにはそれを含む医薬組成物を、単独で、または他の有益な化合物の投与もしくは使用（本明細書の他の箇所でさらに詳述するとおり）を含む処置プロトコルもしくは計画の一部として投与することができる。一部の特定の実施形態では、その化合物を含む任意の医薬組成物を含めて、NHE阻害化合物を、液体吸収ポリマー（下記でより完全に記載するとおり）と共に投与する。

【0190】

本開示の化合物を用いる「処置を必要とする」対象、または「NHE阻害を必要とする」対象には、有益な治療的及び／または予防的結果を達成するために、液体吸収ポリマーを用いて、または用いずに、実質的に不透過性な、または実質的に全身的に生体利用不可能なNHE阻害化合物を用いて処置することができる疾患及び／または状態を有する対象が含まれる。有益な結果には、症状の重症度の低下または症状の開始の遅延、寿命の増加及び／または疾患もしくは状態のより迅速な、もしくはより完全な消散が含まれる。例えば、処置を必要とする対象は、高血圧；食事性塩分摂取から生じ得る塩分感受性高血圧；高血圧から生じる心臓血管障害（例えば、心筋梗塞、鬱血性心不全など）の危険性；体液もしくは塩分過負荷をもたらす心不全（例えば、鬱血性心不全）；体液もしくは塩分過負荷をもたらす慢性腎疾患、体液もしくは塩分過負荷をもたらす末期腎疾患；体液もしくは塩分過負荷をもたらす肝疾患；ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）ガンマアゴニスト誘導性体液貯留；または鬱血性心不全もしくは末期腎疾患から生じる浮腫を患っていてもよい。様々な実施形態では、処置を必要とする対象は、典型的には、鬱血性心不全、腎不全または肝硬変の一般的な特徴である塩分及び体液貯留から生じる循環血液量過多の兆候を示す。息切れ、浮腫、腹水または透析間の体重増加の発生によっても、体液

10

20

30

40

50

貯留及び塩分貯留が現れる。前記処置から利益を得るであろう対象の他の例は、鬱血性心不全に罹患している対象及び高血圧患者ならびに特に、利尿薬を用いる処置に対して耐性である対象、すなわち、利用できる治療選択肢が非常に少ない患者である。また、「治療を必要とする」対象には、高血圧、塩分感受性血圧を有する対象及び約130～139／85～89 mmHgよりも高い収縮期／拡張期血圧を有する対象も含まれる。

【0191】

液体吸収ポリマーの投与を含む、または含まないNHE阻害化合物の投与は、中性またはわずかにマイナスのナトリウム平衡を維持しながら（すなわち、塩分の全体の取込みが分泌された塩分以下である）、その食事を自由化するために、「塩分非添加」食事計画（すなわち、1日あたり60～100 mmolのNa）に置かれた患者にとって有益な場合がある。その文脈において、「その食事を自由化する」は、処置される患者がその食事に塩分を添加して、その食事をより美味しくするか、または／及び塩分を含有する食品を用いてその食事を多様化し、そうして、生活の質を改善しながら、良好な栄養状態を維持することができることを意味する。

【0192】

本明細書に記載の処置方法はまた、化学療法に関連する浮腫、月経前体液過負荷及び子癇前症（妊娠誘導性高血圧）を有する患者を救うことができる。

【0193】

したがって、本開示はさらに、本開示の化合物、またはそのような化合物を含む医薬組成物の投与を含む処置方法に関することに留意すべきである。そのような方法は、例えば、高血圧を処置する方法であって、患者に、実質的に不透過性であるか、もしくは実質的に全身的に生体利用不可能なNHE阻害化合物、またはそれを含む医薬組成物を投与することを含む前記方法を含んでもよい。前記方法は、心不全（特に、鬱血性心不全）に関連する体液過負荷を減少させるためのものであってよく、その方法は、患者に、実質的に不透過性であるか、もしくは実質的に全身的に生体利用不可能なNHE阻害化合物、またはそれを含む医薬組成物を投与することを含む。前記方法は、末期腎疾患に関連する体液過負荷を減少させるためのものであってよく、その方法は、患者に、実質的に不透過性であるか、もしくは実質的に全身的に生体利用不可能なNHE阻害化合物、またはそれを含む組成物を投与することを含む。前記方法は、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）ガンマアゴニスト療法に関連する体液過負荷を減少させるためのものであってよく、前記方法は、患者に、実質的に不透過性であるか、もしくは実質的に全身的に生体利用不可能なNHE阻害化合物、またはそれを含む組成物を投与することを含む。加えて、または別法では、前記方法は、患者における腸のNHE輸送因子の活性を低下させるためのものであってよく、その方法は、患者に、実質的に不透過性であるか、もしくは実質的に全身的に生体利用不可能なNHE阻害化合物、またはそれを含む組成物を投与することを含む。別の実施形態では、処置されるべき疾患には、これに限定されないが、心不全（鬱血性心不全など）、慢性腎疾患、末期腎疾患、肝臓疾患、及びペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）ガンマアゴニスト誘導性体液貯留、胃腸運動障害、過敏性腸症候群、慢性便秘、慢性特発性便秘、嚢胞性線維症患者で起こる慢性便秘、慢性腎疾患患者で起こる慢性便秘、骨粗鬆症患者で起こるカルシウム誘導性便秘、オピオイド誘導性便秘、機能性消化管障害、胃食道逆流疾患、機能性胸やけ、消化不良、機能性消化不良、非潰瘍性消化不良、胃不全麻痺、慢性腸管偽性閉塞、クローン病、潰瘍性大腸炎及び炎症性腸症候群と称される関連疾患、結腸偽性閉塞、胃潰瘍、感染性下痢、がん（結腸直腸）、「リーキーガット症候群」、嚢胞性線維症胃腸疾患、多臓器不全、顕微鏡的大腸炎、壊死性全腸炎、アレルギーーアトピー、食物アレルギー、感染（呼吸器）、急性炎症（例えば、敗血症、全身性炎症反応症候群）、慢性炎症（関節炎）、肥満誘導性代謝性疾患（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎、I型糖尿病、II型糖尿病、心臓血管疾患）、腎疾患、糖尿病性腎疾患、硬変、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪酸肝疾患、脂肪症、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、門脈高血圧、自己免疫疾患（例えば、1型糖尿病、強直性脊椎炎、狼瘡、円形脱毛症、関節リウマチ、リウマチ性多発性筋痛、線

10

20

30

40

50

維筋痛症、慢性疲労症候群、シェーングレン症候群、白斑、甲状腺炎、脈管炎、蕁麻疹（じんま疹）、レイノー症候群）、統合失調症、自閉症スペクトラム障害、肝性脳症、小腸内細菌異常増殖、及び慢性アルコール中毒などが含まれる。

【0194】

2. 消化管障害

本発明の別の態様は、消化管と関連する障害を処置するための方法に関する。前記方法は、それを必要とする哺乳類に、式Ⅰの化合物または医薬組成物の薬学的有効量を投与することを含む。一実施形態では、消化管と関連する障害を処置する方法は、それを必要とする哺乳類に、化合物Ⅰa、Ⅰb、Ⅰc、Ⅰd、Ⅰe、Ⅰf、Ⅰg、Ⅰh、もしくはⅠi またはその組み合わせの薬学的有効量を投与することを含む。

【0195】

消化管障害に関連する疼痛の処置または緩和を含む、様々な消化管障害の処置のために本開示に従って用いることができる医薬組成物または製剤は、実質的に不透過性な、または実質的に全身的に生体利用不可能な本開示のNHE阻害化合物、さらには本明細書の本明細書において以下でさらに詳述されるような様々な他の任意選択の成分（例えば、薬学的に許容される添加剤など）を含む。したがって、本開示の処置方法において用いられる化合物、さらにはそれらを含む医薬組成物を、単独で、または他の有益な化合物（本明細書の他の箇所ですらに詳述される）の投与もしくは使用を含む治療プロトコルもしくは計画の一部として投与することができる。一部の特定の実施形態では、NHE阻害化合物を含む任意の医薬組成物を含む、NHE阻害化合物を、液体吸収ポリマー（以下により完全に説明するとおり）と共に投与する。

【0196】

本開示の化合物を用いる「処置を必要とする」対象、または「NHE阻害を必要とする」対象には、有益な治療的及び／または予防的結果を達成するために、液体吸収ポリマーを用いて、または用いずに、実質的に不透過性な、または実質的に全身的に生体利用不可能なNHE阻害化合物を用いて処置することができる疾患及び／または状態を有する対象が含まれる。有益な結果には、症状の重症度の低下または症状の開始の遅延、寿命の増加及び／または疾患もしくは状態のより迅速な、もしくはより完全な消散が含まれる。例えば、処置を必要とする対象は、消化管障害に罹患しており；患者は、胃腸運動障害、過敏性腸症候群、慢性便秘、慢性特発性便秘、嚢胞性線維症患者で起こる慢性便秘、慢性腎疾患患者で起こる慢性便秘、骨粗鬆症患者で起こるカルシウム誘導性便秘、オピオイド誘導性便秘、機能性消化管障害、胃食道逆流疾患、機能性胸やけ、消化不良、機能性消化不良、非潰瘍性消化不良、胃不全麻痺、慢性腸管偽性閉塞、クローン病、潰瘍性大腸炎及び炎症性腸症候群と称される関連疾患、結腸偽性閉塞、胃潰瘍、感染性下痢、がん（結腸直腸）、「リーキーガット症候群」、嚢胞性線維症胃腸疾患、多臓器不全、顕微鏡的大腸炎、壊死性全腸炎、アトピー、食物アレルギー、感染（呼吸器）、急性炎症（例えば、敗血症、全身性炎症反応症候群）、慢性炎症（関節炎）、肥満誘導性代謝性疾患（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎、Ⅰ型糖尿病、Ⅱ型糖尿病、心臓血管疾患）、腎疾患、糖尿病性腎疾患、硬変、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪酸肝疾患、脂肪症、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、門脈高血圧、自己免疫疾患（例えば、Ⅰ型糖尿病、強直性脊椎炎、狼瘡、円形脱毛症、関節リウマチ、リウマチ性多発性筋痛、線維筋痛症、慢性疲労症候群、シェーングレン症候群、白斑、甲状腺炎、脈管炎、蕁麻疹（じんま疹）、レイノー症候群）、統合失調症、自閉症スペクトラム障害、肝性脳症、小腸内細菌異常増殖、及び慢性アルコール中毒などからなる群から選択される障害に罹患している。

【0197】

様々な好ましい実施形態では、処置されるべき便秘は、治療薬の使用と関連する；神経障害性障害；手術後便秘（手術後イレウス）と関連する；消化管障害；特発性（機能性便秘または遅延通過便秘）と関連する；神経障害性、代謝または内分泌障害（例えば、糖尿病、腎不全、甲状腺機能低下症、甲状腺機能亢進症、低カルシウム血症、多発性硬化症、パーキンソン病、脊髄病変、神経線維腫症、自律性ニューロパシー、シャガス病、ヒルシ

10

20

30

40

50

ュスブルング病または嚢胞性線維症など）と関連する。便秘はまた、外科手術の結果（手術後イレウス）であるか、または鎮痛薬（例えば、オピオイド）、降圧薬、抗痙攣薬、抗鬱薬、鎮痙薬及び抗精神病薬などの薬物の使用によるものであり得る。

【0198】

また他の実施形態では、便秘は、胃潰瘍、感染性下痢、がん（結腸直腸）、「リーキーガット症候群」、嚢胞性線維症胃腸疾患、多臓器不全、顕微鏡的大腸炎、壊死性全腸炎、アトピー、食物アレルギー、感染（呼吸器）、急性炎症（例えば、敗血症、全身性炎症反応症候群）、慢性炎症（関節炎）、肥満誘導性代謝性疾患（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎、Ⅰ型糖尿病、Ⅱ型糖尿病、心臓血管疾患）、腎疾患、糖尿病性腎疾患、硬変、非アルコール性脂肪性肝炎、非アルコール性脂肪酸肝疾患、脂肪症、原発性硬化性胆管炎、原発性胆汁性胆管炎、門脈高血圧、自己免疫疾患（例えば、Ⅰ型糖尿病、強直性脊椎炎、狼瘡、円形脱毛症、関節リウマチ、リウマチ性多発性筋痛、線維筋痛症、慢性疲労症候群、シェーングレン症候群、白斑、甲状腺炎、脈管炎、蕁麻疹（じんま疹）、レイノー症候群）、統合失調症、自閉症スペクトラム障害、肝性脳症、小腸内細菌異常増殖、及び慢性アルコール中毒などと関連する。

【0199】

したがって、本開示はさらに、本開示の化合物、またはそのような化合物を含む医薬組成物の投与を含む処置方法に関することに留意すべきである。そのような方法は、例えば、患者における胃腸運動を増加させるための方法であって、患者に、実質的に非透過性な、もしくは実質的に生体利用不可能なNHE阻害化合物、またはそれを含む医薬組成物を投与することを含む前記方法を含んでもよい。加えて、または別法では、前記方法は、患者における腸のNHE輸送因子の活性を低下させるためのものであってよく、その方法は、患者に、実質的に非透過性な、もしくは実質的に生体利用不可能なNHE阻害化合物、またはそれを含む医薬組成物を投与することを含む。加えて、または別法では、前記方法は、消化管障害、胃腸運動障害、過敏性腸症候群、骨粗鬆症患者におけるカルシウム誘導性便秘、嚢胞性線維症患者において生じる慢性便秘、慢性腎疾患患者において生じる慢性便秘、機能的消化管障害、胃食道逆流疾患、機能的胸焼け、消化不良、機能的消化不良、非潰瘍性消化不良、胃不全麻痺、慢性腸偽閉塞、結腸偽閉塞、クローン病、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患を処置するためのものであってよく、その方法は、経口で、または直腸坐剤によって、腸のNHEのアンタゴニスト、及びより具体的には、実質的に非透過性な、もしくは実質的に生体利用不可能なNHE阻害化合物、またはそれを含む医薬組成物を投与することを含む。加えて、または別法では、前記方法は、内臓痛、消化管障害と関連する疼痛またはいくつかの他の障害と関連する疼痛を含む疼痛を処置または緩和するためのものであってよく、その方法は、患者に、実質的に非透過性な、もしくは実質的に生体利用不可能なNHE阻害化合物、またはそれを含む医薬組成物を投与することを含む。加えて、または別法では、前記方法は、消化管の炎症、例えば、消化管障害もしくは感染またはいくつかの他の障害と関連する炎症を含む炎症を処置するためのものであってよく、その方法は、患者に、実質的に非透過性な、もしくは実質的に生体利用不可能なNHE阻害化合物、またはそれを含む医薬組成物を投与することを含む。

【0200】

3. 代謝障害

Ⅱ型糖尿病（T2DM）、代謝症候群、及び／またはそのような障害と関連する症状の処置または緩和を含む、様々な代謝障害の処置のために本開示に従って用いることができる医薬組成物または製剤は、一般に、実質的に不透過性な、または実質的に全身的に生体利用不可能な本開示のNHE阻害化合物、さらには、本明細書の下記でさらに詳述するような様々な他の任意選択の成分（例えば、薬学的に許容される添加剤など）を含む。したがって、本開示の処置方法で用いられる化合物、さらにはそれを含む医薬組成物は、単独で、または他の有益な化合物（本明細書の他の箇所ですらに詳述するような）の投与もしくは使用を含む処置プロトコルもしくは計画の一部として投与することができる。別の実施形態では、医薬組成物は、非アルコール性脂肪性肝炎、Ⅰ及びⅡ型糖尿病、ならび

に心臓血管疾患などの他の代謝性疾患を処置するために使用することができる。

【0201】

肥満は、全世界的な流行になりつつある。米国では、人口のおよそ2／3が過体重（肥満指数 [BMI] 25～29.9）または肥満（BMI≥30）である（Ogden, C L et al, “Prevalence of overweight and obesity in the united states, 1999–2004” JAMA 2006, 295, 1549–1555）。肥満は、糖尿病ならびに心臓血管疾患及び慢性腎臓疾患（CKD）を含む関連合併症の発生についての主要な危険因子である。米国では、T2DMの有病数が驚くほど増加している。米国糖尿病学会（ADA）は、2300万人超の20歳以上の成人米国人が糖尿病であり、T2DMは、これらの症例のほぼ95%を占めていると推定している。世界保健機関（WHO）は、糖尿病を有する人数を、全世界でほぼ1億7000万人と見積もっている（Campbell, R. K. “Type 2 diabetes: where we are today: an overview of disease burden, current treatments, and treatment strategies” Journal of the American Pharmacists Association 2009, 49 (5), S3–S9）。

10

【0202】

肥満はまた、代謝症候群の発症、続く、CKDの発症についての主な危険因子である。X症候群、多代謝異常症候群、代謝異常症候群として、及び他の名称で以前は知られていた代謝症候群は、腹部肥満、高トリグリセリド血症、低レベルの高密度リポタンパク質（HDL）コレステロール、血圧上昇（BP）、及び空腹時グルコースの上昇または糖尿病を含む代謝異常の集積からなる（Townsend, R. R. et al “Metabolic Syndrome, Components, and Cardiovascular Disease Prevalence in Chronic Kidney Disease: Findings from the Chronic Renal Insufficiency Cohort (CRIC) Study” American Journal of Nephrology 2011, 33, 477–484）。代謝症候群は、CKDを有する患者において一般的であり、CKDの発症及び進行についての重要な危険因子である。

20

【0203】

血行力学的因子は、肥満誘導性腎機能障害において重大な役割を果たしているようである。肥満と密接に関連している高血圧は、肥満患者における腎機能障害の主な原因であるようである（Wahba, I. M. et al “Obesity and obesity-initiated metabolic syndrome: mechanistic links to chronic kidney disease” Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2007, 2, 550–562）。動物及びヒトにおける研究によって、肥満は、糸球体濾過率（GFR）の上昇及び腎臓血流の増加と関連していることが示されている。これは、近位塩再吸収の結果としての求心性細動脈拡張によって生じ、アンジオテンシンIIレベルの上昇の結果としての遠心性腎細動脈血管狭窄と相まっている可能性がある。これらの作用は、超濾過、糸球体肥大、及び後期巣状糸球体硬化症に寄与し得る。GFRが肥満では上昇するにも関わらず、生理食塩水負荷に応答した尿ナトリウム排出が多くの場合に遅延し、個体は、異常な圧ナトリウム利尿を示すが、これは、貪欲な近位尿細管ナトリウム再吸収を示している。加えて、脂肪分布の増加は、腹腔内圧の上昇をもたらし、腎静脈の圧縮、したがって、腎静脈圧の上昇及び腎灌流の減少につながり得る。脂肪の増加は、様々な機序を介して、腎臓間質液静水の上昇をもたらす得、腎ナトリウム貯留を刺激し、それによって、高血圧に寄与し得る（Wahba 2007）。

30

40

【0204】

上記を考慮して、腎臓を回避するか、または正常な腎機能に依存しない機序を介して、対象から、ナトリウム及び体液を排除することができる薬剤が、当技術分野で必要とされ

50

ている。T2DM、代謝症候群などを含む代謝性疾患を有する対象は、ヒトであるが、本開示の化合物での処置を必要とする動物、例えば、コンパニオン動物（例えば、イヌ、ネコなど）、家畜（例えば、ウシ、ブタ、ウマなど）及び実験動物（例えば、ラット、マウス、モルモットなど）であってもよい。

【0205】

したがって、本開示の処置方法で用いられる化合物、さらには、それを含む医薬組成物を、単独で、またはT2DM及び代謝症候群などの代謝障害の処置に関連する他の治療用化合物の投与または使用を含む併用療法または計画の一部として投与してもよい。一部の特定の実施形態では、NHE阻害化合物を、その化合物を含む任意の医薬組成物を含めて、液体吸収ポリマーと共に投与する。

【0206】

3. 尿タンパク質排出

本明細書に記載の化合物は、用量依存的に、尿タンパク質（例えば、アルブミン）排出を減少させることが示されている。図2は、ラットにおける尿アルブミン排出に対する、2種のNHE3阻害薬、NHE3-1及びNHE3-2、本開示の化合物の作用を示している。したがって、本発明の別の態様は、哺乳類における尿タンパク質排出及び尿タンパク質排出の増加と関連する障害を減少させるための方法に関する。前記方法は、それを必要とする哺乳類に、式Iの化合物または医薬組成物の薬学的有効量を投与することを含む。一実施形態では、尿タンパク質排出の増加と関連する障害を処置する方法は、それを必要とする哺乳類に、化合物Ia、Ib、Ic、Id、Ie、If、Ig、Ih、もしくはIiまたはその組み合わせの薬学的有効量を投与することを含む。一実施形態では、タンパク質は、アルブミンである。

【0207】

B. 併用療法

1. 体液貯留及び／または塩分過負荷障害

前記のように、本明細書に記載の化合物を、単独で、または他の薬剤と組み合わせで用いることができる。例えば、前記化合物を、利尿薬（すなわち、強ループ利尿薬、ベンゾチアジド利尿薬、カリウム保持性利尿薬、浸透圧利尿薬）、強心配糖体、ACE阻害薬、アンジオテンシン-2受容体アンタゴニスト、アルドステロンアンタゴニスト、アルドステロンシンターゼ阻害薬、レニン阻害薬、カルシウムチャネル遮断薬、ベータ遮断薬、アルファ遮断薬、中枢性アルファアゴニスト、血管拡張薬、抗凝血薬、抗血小板薬、脂質低下薬、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体（PPAR）ガンマアゴニスト薬もしくは化合物と共に、または以下でより完全に説明される液体吸収ポリマーと一緒に投与することができる。前記薬剤を、本明細書に記載の化合物に共有結合させることができるか、またはそれは併用療法において本明細書に記載の化合物と一緒に、またはそれと共に連続的に投与される別々の薬剤であってもよい。

【0208】

2種以上の薬剤、例えば、本明細書に記載の実質的に非透過性な、または実質的に全身的に生体利用不可能なNHE阻害化合物と、利尿薬、強心配糖体、ACE阻害薬、アンジオテンシン-2受容体アンタゴニスト、アルドステロンアンタゴニスト、アルドステロンシンターゼ阻害薬、レニン阻害薬、カルシウムチャネル遮断薬、ベータ遮断薬、アルファ遮断薬、中枢性アルファアゴニスト、血管拡張薬、抗凝血薬、抗血小板薬または化合物とを、それぞれ別々に製剤化及び投与するか、または単一の製剤中の2種以上の薬剤を投与することによって、併用療法を達成することができる。他の組合せも併用療法に包含される。例えば、2種の薬剤と一緒に製剤化し、第3の薬剤を含む別個の製剤と併せて投与することができる。併用療法では2種以上の薬剤を同時に投与してもよいが、必ずしもそうする必要はない。例えば、第1の薬剤（もしくは薬剤の組合せ）の投与は、第2の薬剤（もしくは薬剤の組合せ）の投与の数分前、数時間前、数日前、または数週間前であってもよい。したがって、2種以上の薬剤を、互いに数分以内に、または互いに1、2、3、6、9、12、15、18、もしくは24時間以内に、または互いに1、2、3、4、5、

6、7、8、9、10、12、14日以内に、または互いに2、3、4、5、6、7、8、9週間以上以内に投与してもよい。場合によっては、さらにより長い間隔も可能である。多くの場合、併用療法で用いられる2種以上の薬剤が同時に患者の体内に存在することが望ましいが、これは必ずしもそうである必要はない。

【0209】

併用療法は、組合わせて用いられる1種または複数の薬剤の2回以上の投与を含んでもよい。例えば、薬剤Xと薬剤Yを組合わせて用いる場合、それらを1回または複数回、任意の組合せで連続的に、例えば、X-Y-X、X-X-Y、Y-X-Y、Y-Y-X、X-X-Y-Yなどの順序で投与することができる。

【0210】

本明細書に記載の化合物を、利尿薬との併用療法で用いることができる。有用な利尿薬には、例えば、強ループ利尿薬〔フロセミド (Lasix)、エタクリン酸 (Edecrin)、ブメタニド (Bumex)〕、ベンゾチアジド利尿薬〔ヒドロクロチアジド (Hydrodiuril)、クロロチアジド (Diuril)、クロルタリドン (Hygroton)、ベンズチアジド (Aguapres)、ベンドロフルメチアジド (Naturetin)、メチクロチアジド (Aguatensen)、ポリチアジド (Renese)、インダパミド (Lozol)、シクロチアジド (Anhydron)、ヒドロフルメチアジド (Diucardin)、メトラゾン (Diulo)、キネタゾン (Hydromox)、トリクロルメチアジド (Naqua)〕、カリウム保持性利尿薬〔スピロノラクトン (Aldactone)、トリウムテレン (Dyrenium)、アミロリド (Midamor)〕、及び浸透圧利尿薬〔マンニトール (Osmitrol)〕がある。様々なクラスの利尿薬が知られており、文献に記載されている。

【0211】

強心配糖体 (カルデノリド) または他のジギタリス製剤を、同時療法において本開示の化合物と共に投与することができる。有用な強心配糖体には、例えば、ジギトキシン (Crytodiagin)、ジゴキシン (Lanoxin) またはデスラノシド (Cedilanid-D) がある。様々なクラスの強心配糖体が文献に記載されている。

【0212】

アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACE阻害薬) を、同時療法において本開示の化合物と共に投与することができる。有用なACE阻害薬には、例えば、カプトプリル (Capoten)、エナラプリル (Vasotec)、リシノプリル (Prinivil) がある。様々なクラスのACE阻害薬が文献に記載されている。

【0213】

アンジオテンシン-2受容体アンタゴニスト (AT₁-アンタゴニストもしくはアンジオテンシン受容体遮断薬、もしくはARBとも称される) を、同時療法において本開示の化合物と共に投与することができる。有用なアンジオテンシン-2受容体アンタゴニストには、例えば、カンデサルタン (Atacand)、エプロサルタン (Teveten)、イルベサルタン (Avapro)、ロサルタン (Cozaar)、テルミサルタン (Micardis)、バルサルタン (Diovan) がある。様々なクラスのアンジオテンシン-2受容体アンタゴニストが文献に記載されている。

【0214】

カルシウムチャネル遮断薬、例えば、アムロジピン (Norvasc、Lotrel)、ベプリジル (Vascor)、ジルチアゼム (Cardizem、Tiazac)、フェロジピン (Plendil)、ニフェジピン (Adalat、Procardia)、ニモジピン (Nimotop)、ニソルジピン (Sular)、ベラパミル (Calan、Isoptin、Verelan) ならびに例えば、欧州特許第625162B1号、米国特許第5,364,842号、米国特許第5,587,454号、米国特許第5,824,645号、米国特許第5,859,186号、米国特許第5,994,305号、米国特許第6,087,091号、米国特許第6,136,786号、WO93/13128A1、欧州特許第1336409A1号、欧州特許第835126A1号、欧州特許

10

20

30

40

50

第 8 3 5 1 2 6 B 1 号、米国特許第 5, 7 9 5, 8 6 4 号、米国特許第 5, 8 9 1, 8 4 9 号、米国特許第 6, 0 5 4, 4 2 9 号、WO 9 7 / 0 1 3 5 1 A 1 に記載の関連化合物（その内容全体が、あらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用される）を、本開示の化合物と共に使用することができる。

【0215】

ベータ遮断薬を、同時療法において本開示の化合物と共に投与することができる。有用なベータ遮断薬には、例えば、アセプトロール（Sectral）、アテノロール（Tenormin）、ベタキソロール（Kerlone）、ビソプロロール／ヒドロクロチアジド（Ziac）、ビソプロロール（Zebeta）、カルテオロール（Cartrol）、メトプロロール（Lopressor、Toprol XL）、ナドロール（Corgard）、プロプラノロール（Inderal）、ソタロール（Betapace）、チモロール（Blocadren）がある。様々なクラスのベータ遮断薬が文献に記載されている。

10

【0216】

チアゾリジンジオン（グリタゾンとも呼ばれる）などのPPARガンマアゴニストを、同時療法において本開示の化合物と共に投与することができる。有用なPPARアゴニストには、例えば、ロシグリタゾン（Avandia）、ピオグリタゾン（Actos）及びリボグリタゾンがある。

【0217】

アルドステロンアンタゴニストを、同時療法において本開示の化合物と共に投与することができる。特に有用なアルドステロンアンタゴニストには、例えば、エプレレノン、スピロノラクトン、及びカンレノンがある。

20

【0218】

レニン阻害薬を、同時療法において本開示の化合物と共に投与することができる。特に有用なレニン阻害薬には、例えば、アリスキレンがある。

【0219】

アルファ遮断薬を、同時療法において本開示の化合物と共に投与することができる。有用なアルファ遮断薬には、例えば、メシル酸ドキサゾシン（Cardura）、塩酸プラゾシン（Minipress）、プラゾシン及びポリチアジド（Minizide）、塩酸テラゾシン（Hytrin）がある。様々なクラスのアルファ遮断薬が文献に記載されている。

30

【0220】

中枢性アルファアゴニストを、同時療法において本開示の化合物と共に投与することができる。有用な中枢性アルファアゴニストには、例えば、塩酸クロニジン（Catapres）、塩酸クロニジン及びクロルタリドン（Clorpres、Combipres）、酢酸グアナベンズ（Wytenzin）、塩酸グアンファシン（Tenex）、メチルドーパ（Aldomet）、メチルドーパ及びクロロチアジド（Aldochlor）、メチルドーパ及びヒドロクロチアジド（Aldoril）がある。様々なクラスの中枢性アルファアゴニストが文献に記載されている。

【0221】

血管拡張薬を、同時療法において本開示の化合物と共に投与することができる。有用な血管拡張薬には、例えば、二硝酸イソソルビド（Isordil）、ネシリチド（Natreacor）、ヒドララジン（Apresoline）、硝酸／ニトログリセリン、ミノキシジル（Loniten）がある。様々なクラスの血管拡張薬が文献に記載されている。

40

【0222】

抗凝血薬を、同時療法において本開示の化合物と共に投与することができる。有用な抗凝血薬には、例えば、ワルファリン（Coumadin）及びヘパリンがある。様々なクラスの抗凝血薬が文献に記載されている。

【0223】

抗血小板薬を、同時療法において本開示の化合物と共に投与することができる。有用な

50

抗血小板薬には、例えば、シクロオキシゲナーゼ阻害薬（アスピリン）、アデノシン二リン酸（ADP）受容体阻害薬〔クロピドグレル（Plavix）、チクロピジン（Ticlid）〕、ホスホジエステラーゼ阻害薬〔シロスタゾール（Pletal）〕、糖タンパク質IIb/IIIa阻害薬〔アブシキシマブ（Reopro）、エプチフィバチド（Integrilin）、チロフィバン（Aggrastat）、デフィプロチド〕、アデノシン再取込み阻害薬〔ジピリダモール（Persantine）〕がある。様々なクラスの抗血小板薬が文献に記載されている。

【0224】

脂質低下薬を、同時療法において本開示の化合物と共に投与することができる。有用な脂質低下薬には、例えば、スタチン（HMG CoA還元酵素阻害薬）、〔アトルバスタチン（Lipitor）、フルバスタチン（Lescol）、ロバスタチン（Mevacor、Altoprev）、プラバスタチン（Pravachol）、ロスバスタチンカルシウム（Crestor）、シンバスタチン（Zocor）〕、選択的コレステロール吸収阻害薬〔エゼチミブ（Zetia）〕、樹脂（胆汁酸抑制薬もしくは胆汁酸結合薬）〔コレスチラミン（Questran、Questran Light、Prevalite、Locholest、Locholest Light）、コレスチポール（Colestid）、塩酸コレセベラム（WelChol）〕、フィブラート（フィブリン酸誘導体）〔ゲンフィブロジル（Lopid）、フェノフィブラート（Antara、Lofibra、Tricor、及びTriglide）、クロフィブラート（Atromid-S）〕、ナイアシン（ニコチン酸）がある。様々なクラスの脂質低下薬が文献に記載されている。

【0225】

本開示の化合物を、腸中のグアニル酸シクラーゼ受容体を活性化し、細胞内の第2メッセンジャー、もしくは環状グアノシンーリン酸（cGMP）の上昇を、腸内腔への塩化物及び炭酸水素塩の分泌の増加ならびにそれに付随する体液分泌の増加と共にもたらすペプチドもしくはペプチド類似体と組み合わせて用いることができる。そのようなペプチドの例は、リナクロチド（MD-1100酢酸塩）、内因性ホルモンであるグアニリン及びウログアニリンならびに熱安定性腸毒素ファミリーの腸内細菌ペプチド（STペプチド）ならびにその内容全体があらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用される米国特許第5140102号、同第5489670号、同第5969097号、WO2006/001931A2、WO2008/002971A2、WO2008/106429A2、US2008/0227685A1及び米国特許第7041786号に記載のものである。

【0226】

本開示の化合物を、アミチザ（Lubiprostone）及びその内容全体があらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用される米国特許第6414016号に記載の他の関連化合物などの2型塩化物チャネルアゴニストと組み合わせて用いることができる。

【0227】

本明細書に記載の化合物を、肥満、T2DM、代謝症候群などの処置のために使用される薬剤と共に併用療法で用いることができる。有用な薬剤には、インスリン；スルホニル尿素などのインスリン分泌促進物質；メトホルミンなどのグルコース低下作用薬；チアゾリジンジオンなどのペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ （PPAR γ ）の活性化因子；シタグリブチンなどのジペプチジルペプチダーゼ-4阻害薬、ならびにリラグルチド及びエクセナチドなど合成インクレチン模倣物質を含むインクレチンベースの薬剤；アカルボースなどのアルファ-グルコシダーゼ阻害薬；レパグリニド及びナテグリニドなどのグリニドなどが含まれる。

【0228】

本開示の化合物を、その内容全体があらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用される欧州特許第1196396B1号及び米国特許第6624150

10

20

30

40

50

号に記載のものなどの P 2 Y 2 受容体アゴニストと組み合わせて用いることができる。

【0229】

他の薬剤には、ネシリチド、組換え型の脳ナトリウム利尿ペプチド (BNP) 及び心房性ナトリウム利尿ペプチド (ANP) などのナトリウム利尿ペプチドが含まれる。トルバプタン及びコニバプタンなどのバソプレンシン受容体アンタゴニスト、さらにはレナゲル、レンレバ、ホスロ及びフォスレノールなどのリン酸結合薬を同時投与してもよい。他の薬剤には、リン酸輸送阻害薬 (米国特許第 4, 806, 532 号; 同第 6, 355, 823 号; 同第 6, 787, 528 号; 同第 7, 119, 120 号; 同第 7, 109, 184 号; 米国特許出願公開第 2007/021509 号; 同第 2006/028071 号; 同第 2006/021742 号; 国際特許出願公開 WO2001/005398 号、WO2001/087294 号、WO2001/082924 号、WO2002/028353 号、WO2003/048134 号、WO2003/057225 号、第 WO2003/080630 号、WO2004/085448 号、WO2004/085382 号; 欧州特許第 1465638 号及び同第 1485391 号; ならびに日本国特許第 2007131532 号に記載)、またはニコチンアミドなどのリン酸輸送アンタゴニストが含まれる。

【0230】

2. 消化管障害

以前に記載のように、本明細書に記載の化合物を、単独で、または他の薬剤と組み合わせて用いることができる。例えば、前記化合物を、鎮痛ペプチドまたは化合物と一緒に投与することができる。鎮痛ペプチドまたは化合物を、本明細書に記載の化合物に共有結合させてもよいし、またはそれは併用療法において本明細書に記載の化合物と一緒に、もしくはは連続的に投与される別の薬剤であってもよい。

【0231】

2 種以上の薬剤、例えば、それぞれ、別々に製剤化され、投与される、本明細書に記載の実質的に非透過性な、または実質的に生体利用不可能な NHE 阻害化合物と、鎮痛ペプチドもしくは化合物とを投与することによって、または単一の製剤中の 2 種以上の薬剤を投与することによって、併用療法を達成することができる。他の組合せも、併用療法に包含される。例えば、2 種の薬剤と一緒に製剤化し、第 3 の薬剤を含有する別の製剤と共に投与することができる。併用療法における 2 種以上の薬剤を同時に投与してもよいが、それらは必要であるわけではない。例えば、第 1 の薬剤 (または薬剤の組合せ) の投与は、第 2 の薬剤 (または薬剤の組合せ) の投与の数分前、数時間前、数日前、または数週間前であってもよい。したがって、2 種以上の薬剤を、互いに数分以内に、または互いに 1、2、3、6、9、12、15、18、もしくは 24 時間以内に、または互いに 1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、12、14 日以内に、または互いに 2、3、4、5、6、7、8、9 週間以上以内に投与してもよい。いくつかの場合、さらにより長い間隔も可能である。多くの場合、併用療法において用いられる 2 種以上の薬剤は同時に患者の体内に存在するのが望ましいが、これは必ずしもそうである必要はない。

【0232】

併用療法はまた、組合せ物中で用いられる 1 種または複数の薬剤の 2 回以上の投与を含んでもよい。例えば、薬剤 X と薬剤 Y を組合せて用いる場合、それらを任意の組合せで 1 回以上、連続的に、例えば、X-Y-X、X-X-Y、Y-X-Y、Y-Y-X、X-X-Y-Y などの順序で投与することができる。

【0233】

本明細書に記載の化合物を、鎮痛薬、例えば、鎮痛化合物または鎮痛ペプチドとの併用療法において用いることができる。任意選択で、鎮痛薬を本明細書に記載の化合物に共有結合させることができる。有用な鎮痛薬には、例えば、Ca チャネル遮断薬、5HT₃ アゴニスト (例えば、MCK-733)、5HT₄ アゴニスト (例えば、テガセロド、プルカロプリド)、及び 5HT₁ 受容体アンタゴニスト、オピオイド受容体アゴニスト (ロペラミド、フェドトジン、及びフェンタニル)、NK₁ 受容体アンタゴニスト、CCK 受容

体アゴニスト（例えば、ロキシグルミド）、NK1受容体アンタゴニスト、NK3受容体アンタゴニスト、ノルエピネフリン-セロトニン再取り込み阻害薬（NSR1）、バニロイド及びカナバノイド受容体アゴニスト、及びシアロルフィンがある。様々なクラスの鎮痛薬が文献に記載されている。

【0234】

オピオイド受容体アンタゴニスト及びアゴニストを、同時療法において本開示の化合物と共に投与するか、または例えば、共有結合によって、本開示の化合物に連結することができる。例えば、ナロキソン、ナルトレキソン、メチルナロゾン、ナルメフェン、シプリジム、ベータフナルトレキサミン、ナロキソナジン、ナルトリンドール、及びノルービナルトルフィミンなどのオピオイド受容体アンタゴニストは、オピオイド誘導性便秘（OIC）の処置において有用であると考えられる。それは、アンタゴニストの初期放出が小腸中央部から小腸末端部及び／または上行結腸で起こるような、遅延または持続放出製剤中でこの型のオピオイドアンタゴニストを製剤化するためにも有用であり得る。そのようなアンタゴニストは、その内容全体があらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用される米国特許第6,734,188号（WO01/32180 A2）に記載されている。エンケファリンペプチド（HOE825；Tyr-D-Lys-Gly-Phe-L-ホモセリン）は、 μ -及び γ -オピオイド受容体のアゴニストであり、腸運動を増加させるために有用であると考えられ（Eur. J. Pharm., 219:445, 1992）、このペプチドを本開示の化合物と共に用いることができる。また、ミュー／デルタ／カッパオピオイド受容体に結合し、モチリンの放出を活性化し、ならびにガストリン、血管作動性腸管ペプチド、ガストリン及びグルカゴンの放出を調節すると考えられるトリメプチンも有用である。フェドトジン、ケトシクラゾシン、及びその内容全体があらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用されるUS2005/0176746（WO03/097051 A2）に記載の化合物などの κ オピオイド受容体アゴニストを、本開示の化合物と共に用いるか、またはそれに連結することができる。加えて、モルヒネ、ジフェニルオキシレート、フラケファミド（H-Tyr-D-Ala-Phe(F)-Phe-NH₂；その内容全体があらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用されるWO01/019849 A1に開示）及びロペラミドなどの μ -オピオイド受容体アゴニストを用いることができる。

【0235】

Tyr-Arg（キョートルフィン）は、met-エンケファリンの放出を刺激して鎮痛効果を引き出すことによって作用するジペプチドである（J. Biol. Chem. 262:8165, 1987）。キョートルフィンを、本開示の化合物と共に用いるか、またはそれに連結することができる。両生類及び他の種に由来するセルレインなどのCCK受容体アゴニストは、本開示の化合物と共に用いるか、またはそれに連結することができる有用な鎮痛薬である。

【0236】

コノトキシンペプチドは、電位依存性Caチャンネルで作用する鎮痛ペプチド、NMDA受容体またはニコチン受容体の大クラスである。これらのペプチドを、本開示の化合物と共に用いるか、またはそれに連結することができる。

【0237】

サイムリンのペプチド類似体（その内容全体があらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用される米国特許第7,309,690号または仏国特許第2830451号）は鎮痛活性を有し、本開示の化合物と共に用いるか、またはそれに連結することができる。

【0238】

ロキシグルミド及びデキスロキシグルミド（ロキシグルミドのR異性体）（その内容全体があらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用される米国特許第5,130,474号またはWO88/05774）を含むCCK（CCKaまたはCCKb）受容体アンタゴニストは鎮痛活性を有し、本開示の化合物と共に用いるか、また

はそれに連結することができる。

【0239】

他の有用な鎮痛薬には、テガセロド／ゼルノーム及びリレキサプリドなどの5-HT₄アゴニストが含まれる。そのようなアゴニストは、その内容全体があらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用される欧州特許第1321142A1号、WO03/053432A1、欧州特許第505322A1号、欧州特許第505322B1号、欧州特許第507672A1号、欧州特許第507672B1号、米国特許第5,510,353号及び米国特許第5,273,983号に記載されている。

【0240】

ジコノチドならびに例えば、その内容全体があらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用される欧州特許第625162B1号、米国特許第5,364,842号、米国特許第5,587,454号、米国特許第5,824,645号、米国特許第5,859,186号、米国特許第5,994,305号、米国特許第6,087,091号、米国特許第6,136,786号、WO93/13128A1、欧州特許第1336409A1号、欧州特許第835126A1号、欧州特許第835126B1号、米国特許第5,795,864号、米国特許第5,891,849号、米国特許第6,054,429号、WO97/01351A1に記載の関連化合物などのカルシウムチャネル遮断薬を、本開示の化合物と共に用いるか、またはそれに連結することができる。

【0241】

NK-1、NK-2、及びNK-3受容体の様々なアンタゴニスト（概説については、Giardina et al, 2003 Drugs 6:758を参照されたい）を、本開示の化合物と共に用いるか、またはそれに連結することができる。

【0242】

アプレピタント（Merck & Co Inc.）、ボフォピタント、エズロピタント（Pfizer, Inc.）、R-673（Hoffmann-La Roche Ltd）、SR-14033及び例えば、その内容全体があらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用される欧州特許第873753A1号、米国特許出願公開第20010006972A1号、米国特許公開第20030109417A1号、WO01/52844A1に記載の関連化合物などのNK1受容体アンタゴニストを、本開示の化合物と共に用いるか、またはそれに連結することができる。

【0243】

ナパデュタント（Menarini Ricerche SpA）、サレデュタント（Sanofi-Synthelabo）、SR-144190（Sanofi-Synthelabo）及びUK-290795（Pfizer Inc）などのNK-2受容体アンタゴニストを、本開示の化合物と共に用いるか、またはそれに連結することができる。

【0244】

オサネタント（Sanofi-Synthelabo）、タルネタントならびに例えば、その内容全体があらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用されるWO02/094187 A2、欧州特許第876347A1号、WO97/21680A1、米国特許第6,277,862号、WO98/11090、WO95/28418、WO97/19927、及びBoden et al. (J Med. Chem. 39:1664-75, 1996)に記載の関連化合物などのNK3受容体アンタゴニストを、本開示の化合物と共に用いるか、またはそれに連結することができる。

【0245】

ミルナシブラン及びその内容全体があらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用されるWO03/077897A1に記載の関連化合物などのノルエピネフリン-セロトニン再取込み阻害薬を、本開示の化合物と共に用いるか、またはそれに連結することができる。

【0246】

アルバニル及びその内容全体があらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本

10

20

30

40

50

明細書に援用されるWO 01/64212 A1に記載の関連化合物などのバニロイド受容体アンタゴニストを、本開示の化合物と共に用いるか、またはそれに連結することができる。

【0247】

前記化合物を、ホスホジエステラーゼ阻害薬（そのような阻害薬の例を、その内容全体があらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用される米国特許第6,333,354号に見出すことができる）との併用療法において用いることができる。

【0248】

前記化合物を、単独で、または併用療法において用いて、便秘を誘導し得る塩化物または炭酸水素塩分泌と関連する障害、例えば、嚢胞性線維症を処置することができる。

【0249】

また、または別法では、前記化合物を単独で、または併用療法において用いて、カルシウム誘導性便秘作用を処置することもできる。便秘は、高齢者集団、特に、カルシウム補助食品を摂取しなければならない骨粗鬆症患者において一般的に認められる。カルシウム補助食品は、骨密度を回復するためには骨粗鬆症患者において有益であるが、それに関連する便秘作用のため、服薬遵守が悪いことが示されている。

【0250】

本開示の化合物を、オピオイドと組み合わせて用いることができる。オピオイドの使用は主に、疼痛の緩和に向けられているが、その顕著な副作用はGI障害、例えば、便秘である。これらの薬剤は、主に中枢神経系及び消化管に認められるオピオイド受容体に結合することによって作用する。これらの2つの器官系における受容体は、有益な効果と、望ましくない副作用（例えば、腸運動性の低下及びその後の便秘）の両方を媒介する。使用に好適なオピオイドは、典型的には、以下の例示的クラスのうちの1つに属する：モルヒネ、コデイン及びテバインを含むケシの樹脂に含まれるアルカロイドである天然オピエート；ヒドロモルホン、ヒドロコドン、オキシコドン、オキシモルホン、デソモルヒネ、ジアセチルモルヒネ（ヘロイン）、ニコモルヒネ、ジプロパノイルモルヒネ、ベンジルモルヒネ及びエチルモルヒネなどの天然オピオイドから作られる半合成オピエート；フェンタニル、ペチジン、メタドン、トラマドール及びプロポキシフェンなどの完全合成オピオイド；エンドルフィン、エンケファリン、ダイノルフィン、及びエンドモルヒネなどの、体内で天然に産生される内因性オピオイドペプチド。

【0251】

本開示の化合物を、単独で、または併用療法において用いて、腎不全（段階3～5）を有する患者が直面するGI障害を軽減することができる。便秘は、そのカテゴリーの患者において2番目に多く報告される症候である（Murtagh et al., 2006；Murtagh et al., 2007a；Murtagh et al., 2007b）。理論によって束縛されないが、腎不全は腸のナトリウム再吸収の刺激を伴うと考えられる（Hatch and Freel, 2008）。本開示の化合物の投与によるそのような輸送の全体的または部分的阻害は、GI通過を改善し、腹部疼痛を緩和する治療効果を有し得る。その関連で、本開示の化合物を、アンジオテンシン調節薬：アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬（例えば、カプトプリル、エナロプリル、リシノプリル、ラミプリル）及びアンジオテンシンII受容体アンタゴニスト療法（AT₁-アンタゴニストもしくはアンジオテンシン受容体遮断薬、もしくはARBとも称される）；ループ利尿薬（例えば、フロセミド、ブメタニド）、チアジド利尿薬（例えば、ヒドロクロロチアジド、クロルタリドン、クロルチアジド）及びカリウム保持性利尿薬などの利尿薬：アミロリド；ベータ遮断薬：ピソプロロール、カルベジロール、ネビボロール及び徐放性メトプロロール；強心薬：ジゴキシン、ドブタミン；ミルリノンなどのホスホジエステラーゼ阻害薬；代用血管拡張薬：二硝酸イソソルビド／ヒドララジンの組合せ；アルドステロン受容体アンタゴニスト：スピロノラクトン、エプレレノン；ナトリウム利尿ペプチド：ネシリチド、組換え型脳ナトリウム利尿ペプチド（BNP）、心房性ナトリウム利尿ペプチド（ANP）；バソプレッシン受容体アンタゴニスト：トルバプタン及びコニバプタン

10

20

30

40

50

；リン酸結合薬（レナゲル、レンレバ、ホスロ、フォスレノール）；その内容全体があらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用される米国特許第4806532号、米国特許第6355823号、米国特許第6787528号、WO2001/005398、WO2001/087294、WO2001/082924、WO2002/028353、WO2003/048134、WO2003/057225、米国特許第7119120号、欧州特許第1465638号、米国特許出願公開第2007/021509号、WO2003/080630、米国特許第7109184号、米国特許出願公開第2006/0280719号、欧州特許第1485391号、WO2004/085448、WO2004/085382、米国特許出願公開第2006/0217426号、日本国特許第2007/131532号に記載のものなどのリン酸輸送阻害薬、またはリン酸輸送アンタゴニスト（ニコチンアミド）と組み合わせて用いることができる。

【0252】

10

本開示の化合物を、腸中のグアニル酸シクラーゼ受容体を活性化し、細胞内の第2メッセンジャー、または環状グアノシンーリン酸（cGMP）の上昇を、腸内腔への塩化物及び炭酸水素塩分泌の増加及びそれに付随する体液分泌と共にもたらすペプチドまたはペプチド類似体と組み合わせて用いることができる。そのようなペプチドの例は、リナクロチド（MD-1100酢酸塩）、内因性ホルモンであるグアニリン及びウログアニリンならびに熱安定性腸毒素ファミリーの腸内細菌ペプチド（STペプチド）ならびにその内容全体があらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用される米国特許第5140102号、同第5489670号、同第5969097号、WO2006/001931A2、WO2008/002971A2、WO2008/106429A2、米国特許出願公開第2008/0227685A1号及び米国特許第7041786号に記載のものである。

20

【0253】

本開示の化合物を、アミチザ（ルビプロストン）及びその内容全体があらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用される米国特許第6414016号に記載の他の関連化合物などの2型塩化物チャネルアゴニストと組み合わせて用いることができる。

【0254】

本開示の化合物を、その内容全体があらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用される欧州特許第1196396B1号及び米国特許第6624150号に記載のものなどのP2Y2受容体アゴニストと組み合わせて用いることができる。

30

【0255】

本開示の化合物を、膨張性下剤、例えば、オオバコ殻（Metamucil）、メチルセルロース（Citrucel）、ポリカルボフィル、食事性繊維、リンゴ、ドクサート（Colace、Diocto）などの便柔軟剤／界面活性剤；二塩基リン酸ナトリウム、クエン酸マグネシウム、水酸化マグネシウム（マグネシアのミルク）、硫酸マグネシウム（Epsom塩である）、一塩基リン酸ナトリウム、重リン酸ナトリウムなどの水和剤（等張剤）；高浸透圧剤：グリセリン坐剤、ソルビトール、ラクツロース、及びポリエチレングリコール（PEG）などの緩下薬と組み合わせて用いることができる。また、本開示の化合物を、ピサコジル錠（Dulcolax）、カサントラノール、センナ及びアロエベラ（Aloe Vera）由来アロインなどの腸の蠕動を刺激する薬剤と組み合わせて用いることもできる。

40

【0256】

一実施形態では、本開示の化合物は、胃での滞留時間に実質的に影響することなく、すなわち、胃内容排出時間に対する有意な効果がなく、胃腸通過、及びより具体的には結腸における通過を促進する。さらにより具体的には、本発明の化合物は、悪心などの、胃内容排出時間の遅延と関連する副作用なしに結腸通過を回復する。GI及び結腸通過を、例えば、Burton DD, Camilleri M, Mullan BP et al., J. Nucl. Med., 1997; 38:1807-1810; Cremonini

50

F, Mullan BP, Camilleri M et al., Aliment. Pharmacol. Ther., 2002; 16: 1781-1790; Camilleri M, Zinsmeister AR, Gastroenterology, 1992; 103: 36-42; Bouras EP, Camilleri M, Burton DD et al., Gastroenterology, 2001; 120: 354-360; Coulie B, Szarka LA, Camilleri M et al., Gastroenterology, 2000; 119: 41-50; Prather CM, Camilleri M, Zinsmeister AR, et al., Gastroenterology, 2000; 118: 463-468; 及び Camilleri M, McKinzie S, Fox J et al., Clin. Gastroenterol. Hepatol., 2004; 2: 895-904 に報告された方法を用いて患者において測定する。

【0257】

C. ポリマー併用療法

本明細書に記載の NHE 阻害化合物を、それを必要とする患者に、液体吸収ポリマー（「FAP」）と共に投与することができる。本開示の実施形態に従う投与に有用な腸液体吸収ポリマーを、非吸収性 NHE 阻害薬（例えば、NHE-3 阻害薬）と組み合わせて経口投与して、ナトリウム輸送阻害薬の作用から生じる腸液を吸収させることができる。そのようなポリマーは結腸中で膨張し、体液に結合して、患者にとって許容し得る稠度を糞便に与える。本明細書に記載の液体吸収ポリマーを、膨張性薬剤とも呼ばれる緩下薬特性を有するポリマー（すなわち、糞便中に多少の腸液を保持し、糞便中により高い程度の水和を与え、通過を容易にするポリマー）から選択することができる。任意選択で、液体吸収ポリマーを、抗下痢機能を有する医薬用ポリマー、すなわち、糞便に対する多少の稠度を維持して、水っぽい糞便や潜在的な失禁を回避する薬剤から選択することもできる。

【0258】

高い液体含量を有する糞便中で特定の稠度を維持するポリマーの能力を、その「水分保持力」によって特性評価することができる。Wenzlら（Determinants of decreased fecal consistency in patients with diarrhea; Gastroenterology, v. 108, no. 6, p. 1729-1738 (1995)）は、下痢を有する患者の糞便の稠度を制御する決定因子を研究し、それらが糞便の水分保持力と狭く相関することを見出した。水分保持力を、再構成された糞便材料を特定の g 数で遠心分離した後、特定のレベルの稠度を達成する所与の糞便の水分含量として決定する（「形成された糞便」の稠度に一致する）。いかなる特定の理論にも束縛されないが、糞便の水分保持力は、所与の液体吸収プロファイルを有する特定のポリマーの摂取によって増加することが見出された。より具体的には、前記ポリマーの水分保持力が、負荷時のその液体吸収性（AUL）と相関することが見出された；さらにより具体的には、前記ポリマーの AUL は、5 kPa の静圧下で、または 10 kPa の静圧下で、1 g のポリマーあたり等張液 15 g を超える。

【0259】

本開示の処置方法において用いられる FAP はまた、約 5 kPa、または約 10 kPa の静圧下で、1 g のポリマーあたり等張液少なくとも約 10 g、約 15 g、約 20 g、約 25 g 以上の AUL を有し、当技術分野で一般的に知られている手段を用いて決定した場合、約 20 g、約 25 g 以上の液体吸収性を有してもよい。加えて、または別法では、FAP は、糞便材料に最小の稠度ならびに、一部の実施形態では、糞便の非水溶性固体画分が 10%～20% である場合、及びポリマー濃度が糞便の重量の 1%～5% である場合、以下の試験方法に記載の規模で「柔らかい」と等級付けられる稠度を与えてもよい。糞便の非水溶性固体画分の決定は Wenz et al. に記載されている。前記ポリマーは非荷電であるか、または低い電荷密度（例えば、1～2 meq/g r）を有してもよい。別法では、または加えて、前記ポリマーを、知られている送達方法を用いて結腸に直接送達して、食道での時期尚早の膨張を回避することができる。

【0260】

本開示の一実施形態では、FAPは「超吸収性」ポリマー（すなわち、幼児用オムツ、女性用衛生用品、農業用添加物などに用いられるものと同様の、軽度に架橋した、部分的に中和された高分子電解質ヒドロゲル）である。超吸収性ポリマーを、軽度に架橋されたポリアクリル酸ヒドロゲルから作製することができる。ポリマーの膨張を、本質的には2つの効果：（i）ポリマー主鎖の水和及び混合のエントロピーならびに（ii）ゲル内の対抗イオン（例えば、Naイオン）から生じる浸透圧によって駆動する。平衡でのゲルの膨潤比は、ポリマーネットワークに固有の弾性抵抗によって、及び浴液の化学ポテンシャルによって制御される、すなわち、バックグラウンド電解質が、ポリマー上の見かけの電荷密度を低下させ、浸透圧を駆動するゲルの内側と外側の遊離イオン濃度差を減少させるため、ゲルはより高い塩濃度で脱膨張するであろう。膨潤比SR（乾燥ポリマー1gあたりの液体（g）及び「液体吸収性」と同義）は、純水中での1000から、生理食塩水（すなわち、等張性）の代わりとなる0.9%NaCl溶液中では30まで変動し得る。SRは、中和度と共に増加し、架橋密度と共に低下し得る。SRは一般的には、ゲルの強度、すなわち架橋密度に依存する還元度で適用される負荷と共に減少する。ゲル内の塩濃度は、内部電位に起因するDonnan効果の結果として、外部溶液と比べて低くてもよい。

10

【0261】

液体吸収ポリマーは、モノカルボン酸、ポリカルボン酸、アクリルアミド及びその誘導体などの、 α 、 β -エチレン不飽和モノマーから調製されたものなどの液体吸収性である架橋ポリアクリル酸を含んでもよい。これらのポリマーは、アクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸の金属塩、アクリルアミド、及びアクリルアミド誘導体（例えば、2-アクリルアミド-2-メチルプロパンスルホン酸）の繰り返し単位と、コポリマーとしてのそのような繰り返し単位の様々な組合せとを有してもよい。そのような誘導体には、ポリビニルアルコールなどのポリマーの親水性グラフトを含むアクリル酸ポリマーが含まれる。好適なポリマーと、そのようなポリマーを調製するための、ゲル重合プロセスを含むプロセスの例は、あらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用される米国特許第3,997,484号；同第3,926,891号；同第3,935,099号；同第4,090,013号；同第4,093,776号；同第4,340,706号；同第4,446,261号；同第4,683,274号；同第4,459,396号；同第4,708,997号；同第4,076,663号；同第4,190,562号；同第4,286,082号；同第4,857,610号；同第4,985,518号；同第5,145,906号；同第5,629,377号及び同第6,908,609号に開示されている（加えて、これもあらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用されるBuchholz, F. L. and Graham, A. T., "Modern Superabsorbent Polymer Technology," John Wiley & Sons (1998)を参照されたい）。NHE阻害薬と組合わせた治療のための好ましいポリマーのクラスは、高分子電解質である。

20

30

【0262】

架橋の程度は、特異的なポリマー材料に大きく依存して変化してもよい；しかしながら、多くの用途においては、対象となる超吸収性ポリマーは軽度にのみ架橋されている、すなわち、架橋の程度は、ポリマーが生理食塩水（すなわち、0.9%塩水）中でその重量の10倍以上を依然として吸収できるようなものである。例えば、そのようなポリマーは、典型的には、約0.2モル%未満の架橋剤を含む。

40

【0263】

一部の実施形態では、治療に用いられるFAPは、カルシウムカルボフィル（登録番号：9003-97-8、カーボポールEX-83とも呼ばれる）、及びカーボポール934Pである。

【0264】

一部の実施形態では、液体吸収ポリマーを、高内相乳化（「HIPE」）プロセスによって調製する。HIPEプロセスは、内部接続された大きい空隙の非常に大きな多孔性画

50

分（約100 μm）（すなわち、開放セル構造）を有するポリマー気泡スラブを誘導する。この技術は、並外れた吸気圧力及び液体吸収性を有する可撓性かつ崩壊性の気泡材料を製造する（あらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用される米国特許第5,650,222号；同第5,763,499号及び同第6,107,356号を参照されたい）。このポリマーは疎水性であり、したがって、その表面を、水性液体によって湿るように改変すべきである。これを、界面張力を低下させるための界面活性剤によって気泡材料を後処理することによって達成する。これらの材料は、負荷に対してあまり迎合しない、すなわち、静圧下であまり脱膨張しないと主張されている。

【0265】

一部の実施形態では、液体吸収ゲルを、水中でのアクリルアミドもしくはその誘導体、架橋剤（例えば、メチレンビスアクリルアミド）及びフリーラジカル酸化還元開始系の水性フリーラジカル重合によって調製する。この材料をスラブとして取得する。典型的には、低架橋密度（例えば、メチレンビスアクリルアミドの重量%として表した場合、2%～4%）での架橋ポリアクリルアミドの膨潤比は、25～40である（F. Horkay, *Macromolecules*, 22, pp. 2007-09 (1989)）。これらのポリマーの膨張特性は広く研究されており、高塩濃度での架橋ポリアクリル酸のものと本質的には同じである。これらの条件下で、浸透圧は対抗イオンの存在に起因してゼロであり、膨張は混合の自由エネルギーとネットワークの弾性エネルギーによって制御される。言い方を変えると、中和されたポリアクリル酸と同じ架橋密度の架橋ポリアクリルアミドゲルは、同じ膨潤比（すなわち、液体吸収特性）を示すであろうし、それは高い塩分含量（例えば、1M）の架橋高分子電解質と同程度の圧力下脱膨張性であると考えられる。中性ヒドロゲルの特性（例えば、膨張）は、ポリマーが良好な溶媒条件に残存する限り、塩分環境に対して感受性ではないであろう。いかなる特定の理論にも束縛されないが、ゲル内に含まれる液体は、周囲の液体と同じ塩分組成を有する（すなわち、Donnan効果に起因する塩分の分配は存在しない）と考えられる。

【0266】

用いることができる別のサブクラスの液体吸収ポリマーは、N-アルキルアクリルアミドポリマー（例えば、N-イソプロピルアクリルアミド（NIPAM））を含むヒドロゲル材料である。対応する水性ポリNIPAMヒドロゲルは、約35℃で温度遷移を示す。この温度を超えると、ヒドロゲルは崩壊し得る。その機構は一般的には可逆的であり、温度が室温に戻った時、ゲルはその元の膨潤比まで再膨張する。これによって、エマルジョン重合によるナノ粒子の製造が可能になる（R. Pelton, *Advances in Colloid and Interface Science*, 85, pp. 1-33, (2000)）。遷移温度以下でのポリNIPAMナノ粒子の膨張特性が報告されており、ポリNIPAMのバルクゲルについて報告されたものと類似し、ポリアクリルアミドについて見出されたものと同様である（すなわち、30～50 g/g）（W. McPhee, *Journal of Colloid and Interface Science*, 156, pp. 24-30 (1993)；及びK. Oh, *Journal of Applied Polymer Science*, 69, pp. 109-114 (1997)）。

【0267】

一部の実施形態では、NHE阻害薬と組合わせて処置に用いられるFAPは、肥満の処置のために（J. Chen, *Journal of Controlled Release*, 65, pp. 73-82 (2000)）、またはタンパク質を送達するために、胃内容排出を遅延させることができる超多孔性ゲルである。マクロ多孔性構造を有するポリアクリル酸ベースのSAPを用いてもよい。マクロ多孔性SAP及び超多孔性ゲルは、多孔性構造が超多孔性ゲルについては乾燥状態でもほぼ無傷のままであるのに対して、マクロ多孔性SAPについては乾燥の際に消失する点で異なる。調製の方法は異なるが、両方の方法が発泡剤（例えば、重合の間にCO₂の泡を生成する炭酸塩）を使用する。超多孔性材料の典型的な膨潤比SRは、約10である。超多孔性ゲルは乾燥状態で大きい内部孔体積を保持する。

【0268】

マクロ多孔性ヒドロゲルを、ポリマー相分離を非溶媒によって誘導する方法を用いて形成させることもできる。このポリマーはポリ-NIPAMであってよく、用いられる非溶媒はグルコース（例えば、Z. Zhang, J. Org. Chem., 69, 23 (2004) を参照されたい）またはNaCl（例えば、Cheng et al., Journal of Biomedical Materials Research-Part A, Vol. 67, Issue 1, 1 October 2003, Pages 96-103 を参照されたい）であってよい。NaClの存在によって誘導される相分離は、膨潤比の増加をもたらす。材料の膨潤比、SRが塩等張溶液中で維持される場合、及びゲルが負荷下でも崩壊しない場合、これらの材料が好ましい。「サービス」の温度を、例えば、遷移温度現象を欠くモノマーを有するポリマー中でNIPAMを希釈することによって、体温より下にシフトさせるべきである。

10

【0269】

一部の実施形態では、液体吸収ポリマーを、炭水化物部分を含むものなどの特定の天然ポリマーから選択することができる。好ましい一実施形態では、そのような炭水化物含有ヒドロゲルは非消化性であり、低画分の可溶性材料と高画分のゲル形成材料とを有する。一部の実施形態では、液体吸収ポリマーを、キサンタン、グアー、ウェラン、ヘミセルロース、アルキルセルロース、ヒドロアルキルセルロース、カルボキシアルキルセルロース、カラゲナン、デキストラン、ヒアルロン酸及びアガロースから選択する。好ましい一実施形態では、ゲル形成ポリマーは、オオバコである。オオバコ（または「イスパキュラ」）は、植物オオバコ属（Plantago）のいくつかのメンバーに用いられる一般名であり、その種子はゴムのりの製造に商業的に用いられている。液体吸収ポリマーは、オオバコのゲル形成画分中にある、すなわち、（J. Marlett, Proceedings of the Nutrition Society, 62, pp. 2-7-209 (2003) ; 及びM. Fischer, Carbohydrate Research, 339, 2009-2012 (2004)）で特性評価され、さらにそれぞれあらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用される米国特許第6, 287, 609号；同第7, 026, 303号；同第5, 126, 150号；同第5, 445, 831号；同第7, 014, 862号；同第4, 766, 004号；同第4, 999, 200号に記載されたアラビノース（25%）及びキシロース（75%）の中性糖類コポリマー、ならびに商品名Metamucil（The Procter and Gamble社）の下で販売されているものなどの店頭のオオバコ含有薬剤中にある。オオバコ含有剤形はまた、噛むのに好適であり、噛む動作が飲み込む前に錠剤をより小さい別個の粒子に崩壊させるが、口中で最小のゲル化を受け、患者によって了解されるような許容し得る食感と良好な美的感覚を有する。

20

30

【0270】

オオバコ含有剤形は、それぞれ所望の治療効果をもたらすように計算された所定量の活性材料（例えば、ゲル形成多糖類）を含有する、ヒト対象及び他の哺乳類にとって単位剤形として好適な物理的に別個の単位を含む。本組成物に好適である固体経口剤形には、錠剤、丸剤、カプセル剤、ロゼンジ剤、チュアブル錠、トローチ剤、カシェ剤、ペレット剤、ウェハー剤などが含まれる。

40

【0271】

一部の実施形態では、FAPは、多糖成分がキシロースとアラビノースを含む多糖粒子である。キシロース対アラビノースの比率は、そのそれぞれがあらゆる関連する一貫した目的のために本明細書に援用される米国特許第6, 287, 609号；同第7, 026, 303号及び同第7, 014, 862号に記載のように、重量で少なくとも約3:1であってよい。

【0272】

本明細書に記載の液体吸収ポリマーを、NHE阻害化合物またはそれを含む医薬組成物と組み合わせて用いることができる。NHE阻害薬及びFAPを、本開示の範囲から逸脱

50

することなく、「併用療法」の表題の下に記載されたものを含む他の薬剤と共に投与してもよい。上記のように、NHE阻害化合物を、液体吸収ポリマーの同時投与を必要とし得る重大な下痢または糞便中への体液分泌を引き出すことなく症状を解決するために、液体吸収ポリマーを用いることなく単独で投与してもよい。

【0273】

本明細書に記載の液体吸収ポリマーを、NHE阻害化合物またはそれを含む医薬組成物との任意の実質的な相互作用を誘導しないように選択することができる。本明細書で使用されている場合、「実質的な相互作用がない」とは、一般的には、FAPポリマーの同時投与が、単独で投与されたNHE阻害化合物の薬理学的特性を実質的に変化させない（すなわち、実質的に減少も、実質的に増加もさせない）ことを意味する。例えば、カルボン酸、スルホン酸などの負の電荷をもつ官能基を含有するFAPは、正の電荷をもつNHE阻害化合物と潜在的にイオンの相互作用し、阻害薬がその薬理学的標的に到達することを妨げ得る。加えて、FAP中の官能基の形状及び配置が、分子認識エレメントとして作用し、所与の阻害薬の特異的水素結合及び／または疎水性領域の認識を介する「ホスト-ゲスト」相互作用を介してNHE阻害化合物を隔離することがある。したがって、本開示の様々な実施形態では、本開示の化合物との同時投与または使用のために、FAPポリマーを選択して、(i)それが本開示の化合物とイオンの相互作用しないか、もしくはそれと結合しないこと（例えば、化合物自体の部分のものと反対の電荷を有する、その中に存在する部分による）、及び／または(ii)それが本開示の化合物との「ホスト-ゲスト」相互作用を確立させることができる電荷及び／または構造的コンフォメーション（または形状もしくは配置）を有さないこと（例えば、分子認識エレメントとして作用し、NHE阻害薬もしくは前記化合物の阻害部分を隔離することができる、その中に存在する部分による）を確保することができる。

【0274】

D. 投薬量

本明細書で使用されている場合、本明細書に開示の化合物の「有効量」（または「薬学的有効量」）は、処置が存在しない場合と比較して、前記化合物を用いて処置される状態の有益な臨床成果をもたらす量であることに留意すべきである。投与される化合物または複数の化合物の量は、疾患もしくは状態の程度、重篤度、及び型、望ましい療法の量、ならびに医薬製剤の放出特性に依存するであろう。また、それは対象の健康、体格、体重、年齢、性別及び薬物への耐性にも依存するであろう。典型的には、前記化合物を、所望の治療効果を達成するために十分な期間にわたって投与する。

【0275】

NHE阻害化合物及び液体吸収ポリマーの両方を治療プロトコルにおいて用いる実施形態では、NHE阻害化合物及びFAPと一緒に投与しても、または2種の治療薬を別々に投与する「二重計画」において投与してもよい。NHE阻害化合物と液体吸収ポリマーを別々に投与する場合、NHE阻害化合物を必要とする対象に投与される典型的な投薬量は、典型的には約5mg/日～約5000mg/日であり、他の実施形態では、約50mg/日～約1000mg/日である。そのような投薬量は、約10mmol～約250mmol/日、約20mmol～約70mmol/日またはさらには約30mmol～約60mmol/日のナトリウム（及びそれに付随する陰イオン）の糞便への排出を誘導し得る。

【0276】

液体吸収ポリマーの典型的な用量は、非吸収性NHE阻害化合物によって誘導される糞便分泌の程度の関数である。典型的には、用量を、腸運動の頻度及び糞便の稠度に従って調整する。より具体的には、液体糞便を回避し、「柔らかい」または半形成された、もしくは形成された糞便稠度を維持するように、用量を調整する。所望の糞便稠度を達成し、患者に対して腹部の軽減を提供するために、NHE阻害化合物と組み合わせて投与される液体吸収ポリマーの典型的な投薬量範囲は、約2g～約50g/日、約5g～約25g/日またはさらには約10g～約20g/日である。NHE阻害化合物及びFAPを単一投与計画として投与する場合、1日摂取量は、約2g～約50g/日、約5g～約25g/

日、または約10g～約20g／日であってよく、NHE阻害化合物対液体吸収ポリマーの重量比は、約1：1000～1：10またはさらには約1：500～1：5または約1：100～1：5である。

【0277】

FAPを用いずに単独で用いる場合、実質的に不透過性な、または実質的に全身的に生体利用不可能なNHE阻害化合物の典型的な投薬量は、約0.2mg／日～約2g／日、または約1mg／日～約1g／日、または約5mg／日～約500mg／日、または約10mg／日～約250mg／日であってよく、これを、処置を必要とする対象に投与する。

【0278】

本明細書に記載の治療薬の投与頻度は、1日1回(QD)～1日2回(BID)または1日3回(TID)などで変化してもよく、投与の正確な頻度は、例えば、患者の状態、投薬量などに応じて変化する。例えば、二重計画の場合、NHE阻害化合物を1日1回摂取してもよいが、液体吸収ポリマーは毎食(TID)時に摂取してもよい。さらに、2012年1月9日出願の米国特許出願公開第61／584,753号に開示のとおり、NHE阻害化合物を、1日2回(BID)、または1日3回(TID)で投与し、より具体的な実施形態では、NHE阻害化合物を、BID用量あたり2～200mg、またはTID用量あたり2～100mgの範囲の量で投与する。より具体的な実施形態では、NHE阻害化合物を、用量あたり約15mg、用量あたり約30mg、または用量あたり約45mgの量で、より具体的な実施形態では、用量あたり15mg、用量あたり30mg、または用量あたり45mgの量で投与する。

【0279】

E. 投与の様式

本明細書に記載の液体吸収ポリマーを含むか、または含まない実質的に不透過性な、または実質的に全身的に生体利用不可能な本開示のNHE阻害化合物を、任意の好適な経路によって投与することができる。前記化合物を、カプセル剤、懸濁剤、錠剤、ビル剤、糖衣錠、液剤、ゲル剤、シロップ剤、スラリー剤などで経口的に(例えば、食事的に)投与する。組成物を(硬質ゼラチンもしくはシクロデキストランのコーティングなどの中に)カプセル化するための方法は、当技術分野で知られている(Baker et al., "Controlled Release of Biological Active Agents", John Wiley and Sons, 1986)。前記化合物を、対象に、医薬組成物の一部として許容される医薬担体と併せて投与することができる。医薬組成物の製剤は、選択される投与経路に応じて変化するであろう。好適な医薬担体は、前記化合物と相互作用しない不活性成分を含んでもよい。この担体は、生体適合性、すなわち、非毒性、非炎症性、非免疫原性であり、投与部位での他の望ましくない反応を欠いている。薬学的に許容される担体の例には、例えば、塩水、市販の不活性ゲル、またはアルブミン、メチルセルロースもしくはコラーゲンマトリックスを補給した液体が含まれる。Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Paに記載のものなどの、標準的な医薬製剤化技術を用いることができる。

【0280】

他の実施形態では、NHE-3阻害化合物を全身投与することができる。一実施形態では、本発明の化合物を、腎臓においてNHE-3を阻害するために全身投与する。いかなる特定の理論にも束縛されないが、本開示の不透過性のNHE阻害化合物(例えば、NHE-3、-2及び／または-8阻害薬)を、腎臓においてNHE3を阻害するために、非経口で、静脈内、皮下もしくは筋肉内注射または輸液によって投与することもできる。NHE3は、腎臓の近位尿細管の頂端面で高レベルで発現され、管腔Na再吸収を細胞内プロトンの分泌につなげる。NHE3が、腎臓におけるナトリウム再吸収のうちのほぼ60～80%の原因であるので、NHE阻害は、かなりの量の全身体液及びナトリウムの除去を可能にして、浮腫を予防し、鬱血性心不全症状を解消し得ると予想される。この作用は、他の利尿薬、具体的にはフロセミドなどのループ利尿薬と組み合わせてNHEを阻害し

て、尿細管系球体フィードバックを阻害することによって達成され得る。加えて、近位尿細管におけるNHE3によるナトリウム再吸収は、近位尿細管細胞のエネルギー要求の大部分を担うので、腎臓におけるNHE阻害は、エネルギー要求を減少させ、急性腎臓損傷で生じる腎臓虚血再灌流障害においてなど、腎臓低酸素症の結果として生じるものなど、近位尿細管へのエネルギー利用性の低下の状況において近位尿細管細胞を保護することによって有益であり得ると予想される。

【0281】

本開示の化合物と、固体添加剤とを混合し、任意選択で、得られた混合物を粉砕し、所望の場合には好適な補助剤を添加した後、顆粒の混合物を加工して、錠剤または糖衣錠コアを得ることによって、経口使用のための医薬製剤を取得することができる。好適な添加剤は、特に、ラクトース、スクロース、マンニトール、もしくはソルビトールを含む糖類；例えば、トウモロコシデンプン、小麦デンプン、コメデンプン、バレイショデンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロースなどのセルロース調製物、及び／またはポリビニルピロリドン（PVP）などの充填剤である。所望の場合には、架橋ポリビニルピロリドン、寒天、またはアルギン酸もしくはアルギン酸ナトリウムなどのその塩などの崩壊剤を添加してもよい。

【0282】

糖衣錠コアを、好適なコーティングと共に提供する。この目的のために、任意選択で、アラビアゴム、タルク、ポリビニルピロリドン、カーボポールゲル、ポリエチレングリコール、及び／または二酸化チタン、ラッカー溶液、ならびに好適な有機溶媒もしくは溶媒混合物を含んでもよい、濃縮した糖溶液を用いることができる。識別のため、または活性化化合物の用量の様々な組合せを特性評価するために、染料または色素を錠剤または糖衣錠コーティングに添加してもよい。

【0283】

経口で用いることができる医薬製剤には、ゼラチンなどの好適な材料から作られた押し込み型カプセル、さらには好適な材料、例えば、ゼラチン、及びグリセロールもしくはソルビトールなどの可塑剤から作られた柔らかい密閉されたカプセルが含まれる。押し込み型カプセルは、ラクトースなどの充填剤、デンプンなどの結合剤、及び／またはタルクもしくはステアリン酸マグネシウムなどの滑沢剤ならびに任意選択で、安定剤と混合した活性成分を含んでもよい。軟カプセル剤では、活性化化合物を、脂肪油、流動パラフィン、または液体ポリエチレングリコールなどの好適な液体中に溶解または懸濁させることができる。加えて、安定剤を添加してもよい。経口投与のためのすべての製剤は、そのような投与にとって好適な投薬量にあるべきである。

【0284】

本開示の特定の化合物を、異なる立体異性体（例えば、ジアステレオマー及びエナンチオマー）として、または同位体として取得することができ、本開示が、開示の化合物のすべての異性体型、ラセミ混合物及びアイソトープならびに純粋な異性体と、ラセミ混合物を含むその混合物の両方、さらには同位体を用いて対象を処置する方法を含むことが理解されるであろう。立体異性体を、クロマトグラフィーなどの任意の好適な方法を用いて分離及び単離することができる。

【0285】

F. 遅延放出

NHEタンパク質は、組織発現、膜局在化及び機能的役割のそのパターンにおいてかなりの多様性を示す（例えば、The sodium-hydrogen exchanger-From molecule To Its Role In Disease, Kar mazy n, M., Avkiran, M. 及びFliegel, L. eds., Kluwer Academic s（2003）を参照されたい）。

【0286】

哺乳類では、9個の別個のNHE遺伝子（NHE-1～-9）が記載されている。これ

10

20

30

40

50

らの9個のうち、5個（NHE-1～-5）は主に形質膜で活性であるが、NHE-6、-7及び-9は主に細胞内区画内に存在する。

【0287】

NHE-1は普遍的に発現され、主に細胞質ゾルの酸性化後の安定状態の細胞内pHの回復及び細胞体積の維持を担う。最近の知見は、NHE-1が器官の機能と生存にとって重要であることを示している（例えば、NHE-1無効マウスは、運動異常性、てんかん様発作及び離乳前のかかりの死亡率を示す）。

【0288】

ネフロン及び腸上皮細胞の基底外側で発現されるNHE-1とは対照的に、NHE-2～-4は主に腎臓及び消化管の上皮の頂端側で発現される。いくつかの系列の証拠が、NHE-3が近位尿細管による腎臓の大量のNa⁺及び体液再吸収の主要な寄与因子であることを示している。NHE-3によるH⁺の尿細管腔への関連する分泌も、腎臓のHCO₃⁻再吸収の約2/3にとって必須である。マウスにおけるNHE-3機能の完全な破壊は、腎臓におけるHCO₃⁻、Na⁺及び体液の再吸収の鋭い低下をもたらし、それは常に血液量減少及びアシドーシスと関連する。

【0289】

一実施形態では、本開示の化合物は、腸上皮細胞層にわたる実質的な透過性を有さず、及び／または主にGI管に存在しないNHEに対する実質的な活性を有さずに、頂端NHEアンチポーター（例えば、NHE-3、NHE-2及びNHE-8）を標的化することが意図される。本発明は、GI頂端NHEアンチポーターを選択的に阻害し、便秘状態を誘導する異常な体液ホメオスターシスを補正する塩分及び体液吸収阻害の望ましい効果を提供する方法を提供する。それらの全身曝露がないため、前記化合物は、上記で強調されたNHEの他の主要な生理学的役割を妨害しない。例えば、本開示の化合物は、例えば、他の障害のうちでも特に低ナトリウム血症及びアシドーシスを誘導する塩分消耗または炭酸水素塩喪失などの望ましくない全身作用を引き出すことなく、便秘の処置をそれが必要な患者において行うことが期待される。

【0290】

別の実施形態では、本開示の化合物を、胃の一部及び十二指腸などの上部GIとほとんど相互作用させないか、または全く相互作用させずに小腸に送達する。本出願人は、胃または十二指腸での前記化合物の早期放出が、胃分泌または炭酸水素塩分泌に対して有害な作用（「炭酸水素塩ダンプ」とも呼ばれる）を有し得ることを見出した。この実施形態では、十二指腸を過ぎて活性形態で放出されるように前記化合物を設計する。これを、プロドラッグ手法によって、または特異的薬剤送達系によって達成することができる。

【0291】

本明細書で使用されている場合、「プロドラッグ」は、上部GI中では不活性である（または有意に活性が低い）が、一度投与されたら、*in vivo*で例えば、十二指腸を通過した後に活性代謝物に代謝される、改変形態の本明細書に詳述の化合物を指すと理解されるべきである。そうして、プロドラッグ手法では、NHE阻害化合物の活性を、所望の胃の一部を化合物が通過した後に遊離される一過性保護基で隠すことができる。例えば、NHE阻害化合物の必須グアニジニル官能基のアシル化またはアルキル化はそれを生化学的に不活性にするが；しかしながら、腸内アミダーゼ、エステラーゼ、ホスファターゼなど、ならびに結腸細菌叢に存在する酵素によるこれらの官能基の切断は活性親化合物を遊離させるであろう。特異的酵素による認識のためにプロドラッグの構造を注意深く最適化することによって、そのようなI相代謝酵素の相対的発現及び局在化を活用するように、プロドラッグを設計することができる。例として、抗炎症薬スルファサラジンは、腸内細菌によるジアゾ結合の還元によって結腸中で5-アミノサリチル酸に変換される。

【0292】

薬物送達手法では、本開示のNHE阻害化合物を、GIの標的領域、すなわち、空腸、回腸もしくは結腸、遠位回腸及び結腸、または結腸で活性物質を放出する経口投与のための特定の医薬組成物中で製剤化する。

10

20

30

40

50

【0293】

当技術分野で知られている方法が適用可能である（例えば、Kumar, P. and Mishra, B., Colon Targeted Drug Delivery Systems—An Overview, Curr. Drug Deliv., 2008, 5 (3), 186–198; Jain, S. K. and Jain, A., Target-specific Drug Release to the Colon., Expert Opin. Drug Deliv., 2008, 5 (5), 483–498; Yang, L., Biorelevant Dissolution Testing of Colon-Specific Delivery Systems Activated by Colonic Microflora, J. Control Release, 2008, 125 (2), 77–86; Siepmann, F.; Siepmann, J.; Walther, M.; MacRae, R. J.; and Bodmeier, R., Polymer Blends for Controlled Release Coatings, J. Control Release 2008, 125 (1), 1–15; Patel, M.; Shah, T.; and Amin, A., Therapeutic Opportunities in Colon-Specific Drug-Delivery Systems, Crit. Rev. Ther. Drug Carrier Syst., 2007, 24 (2), 147–202; Jain, A.; Gupta, Y.; Jain, S. K., Perspectives of Biodegradable Natural Polysaccharides for Site-specific Drug Delivery to the Colon., J. Pharm. Sci., 2007, 10 (1), 86–128; Van den, M. G., Colon Drug Delivery, Expert Opin. Drug Deliv., 2006, 3 (1), 111–125; Basit, A. W., Advances in Colonic Drug Delivery, Drugs 2005, 65 (14), 1991–2007; Chourasia, M. K.; Jain, S. K., Polysaccharides for Colon-Targeted Drug Delivery, Drug Deliv. 2004, 11 (2), 129–148; Shareef, M. A.; Khar, R. K.; Ahuja, A.; Ahmad, F. J.; and Raghava, S., Colonic Drug Delivery: An Updated Review, AAPS Pharm. Sci. 2003, 5 (2), E17; Chourasia, M. K.; Jain, S. K., Pharmaceutical Approaches to Colon Targeted Drug Delivery Systems, J. Pharm. Sci. 2003, 6 (1), 33–66; 及び Sinha, V. R.; Kumria, R., Colonic Drug Delivery: Prodrug Approach, Pharm. Res. 2001, 18 (5), 557–564を参照されたい）。典型的には、医薬品活性成分（API）を、環境（例えば、pH、酵素活性、温度など）に応じて、または時間に応じて、前記APIを放出するように設計された錠剤／カプセル中に含有させる。この手法の一例は、API含有コア錠剤が特定の解離プロファイルを有する様々なポリマーコーティングと共に重ねられたEudracol（商標）（Pharma Polymers Business Line of Degussa's Specialty Acrylics Business Unit）である。第1層は、錠剤が胃を無傷のまま通過し、それが小腸まで続くことを確保する。胃での酸性環境から、小腸でのアルカリ性環境への変化によって、保護外層の放出が開始する。それが結腸を通過して進むにつれて、次の層がアルカリ性及び腸液によって透過性になる。これによって、体液が内部層に浸透し、活性成分を放出することができるようになり、コアから外側に拡散し、そこでそれは腸壁によって吸収される。他の方法は、本開示の範囲から逸脱することなく想定される。

【0294】

別の例では、本発明の医薬組成物を、両方とも結腸細菌酵素によって分解される多糖類

10

20

30

40

50

であるペクチン及びガラクトマンナンを含む薬物担体と共に用いることができる（例えば、その内容全体があらゆる関連する一貫した目的のために参照によって本明細書に援用される米国特許第6,413,494号を参照されたい）。薬物担体として単独で用いる場合、ペクチンまたはガラクトマンナンは、シミュレートされた胃液及びシミュレートされた腸液中に容易に溶解し、約7以上のpHで調製されたこれらの2種の多糖類の混合物は、強力で弾力性があり、不溶性のゲルをもたらし、それはシミュレートされた胃液及び腸液中に溶解しないか、またはその中で崩壊せず、そうして、前記混合物でコーティングされた薬物が上部GI管中に放出されないように保護する。ペクチン及びガラクトマンナンの混合物が結腸に到着したとき、それは結腸の細菌酵素の相乗作用によって急速に分解される。また別の態様では、本発明の組成物を、結腸酵素によって分解され得る、ゼラチンと陰イオン性多糖類（例えば、ペクチナート、ペクチン酸塩、アルギン酸塩、硫酸コンドロイチン、ポリガラクトuron酸、トラガカントゴム、アラビアゴム、及びその混合物）の複合体の医薬マトリックスと共に用いることができる（米国特許第6,319,518号）。

【0295】

また他の実施形態では、本開示の処置方法に従って投与される液体吸収ポリマーを、食感、味などの許容し得る／心地よい感覚刺激特性を提供し、及び／または口及び食道での時期尚早の膨張／ゲル化を回避し、窒息もしくは閉塞を誘発することを回避するように製剤化する。この製剤を、GI管でのFAPの完全な水和及び膨張を確保し、塊の形成を回避するような方法で設計することができる。FAPの経口剤形は、例えば、粉末、顆粒、錠剤、ウェハー、クッキーを含む様々な形態を取ってよく、または胃の一部及び十二指腸などの上部GI管とほとんど相互作用させないか、または全く相互作用させずに小腸に送達する。

【0296】

上記手法または方法は、腸の下方部分に活性物質を選択的に送達するために報告された多くの方法のうちのいくつかに過ぎず、したがって、本開示の範囲を拘束するか、または制限すると見なされるべきではない。

【0297】

IV. 化合物の調製

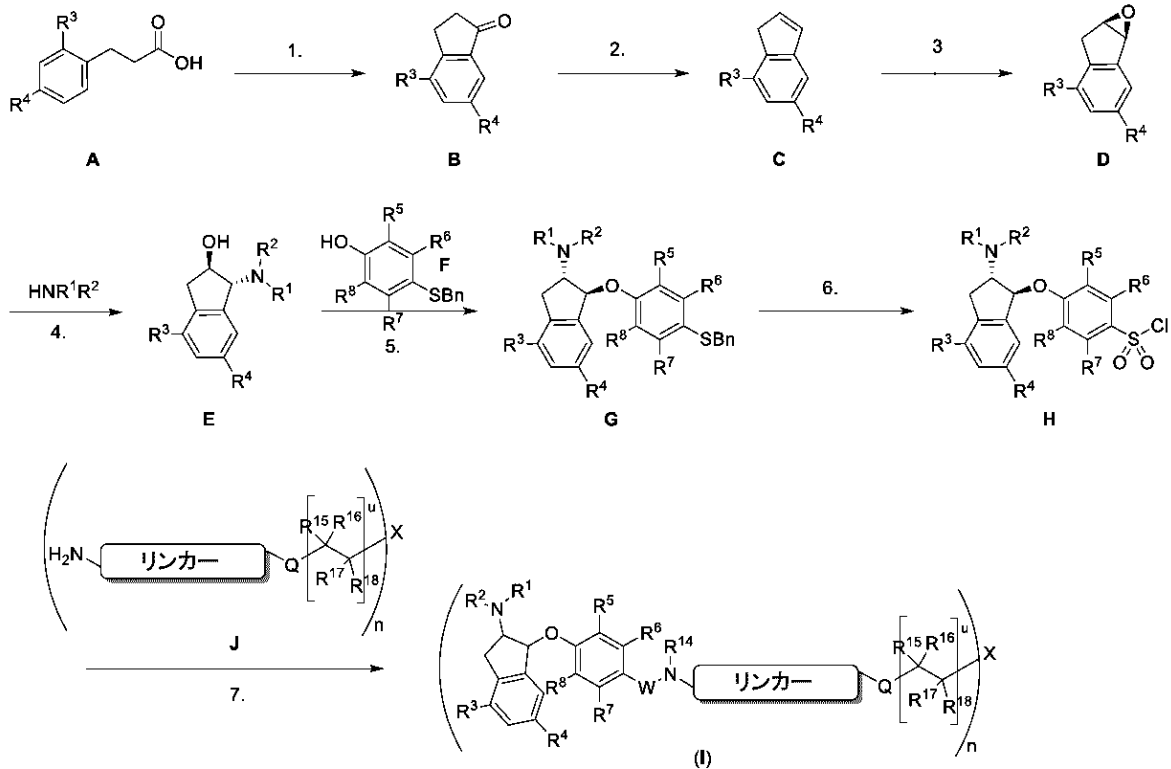
次の反応スキームI～IVで、本発明の化合物、すなわち、式(I)の化合物を作製するための方法を例示する。当業者であれば、同様の方法によって、または当業者に知られている他の方法を組み合わせることによって、これらの化合物を作製することができる。当業者であれば、下記と同様の手法で、下記に具体的に例示されていない他の式(I)の化合物を、適切な出発成分を用い、かつ必要に応じて合成のパラメーターを変えることによって作製することができるであろうとも理解される。本明細書に記載の化合物は、市販の出発物質から作製するか、または知られている有機、無機、及び／または酵素プロセスを用いて合成することができる。一般に、出発成分は、Sigma Aldrich、Lancaster Synthesis, Inc.、Maybridge, Matrix Scientific、TCI、及びFluorochem USAなどの供給元から得ることができるか、または当業者に知られている情報源に従って合成することができる（例えば、Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition (Wiley, December 2000)を参照されたい）、または本発明に記載のとおり調製することができる。下に示す前駆体、中間体、及び最終生成物の一般合成スキームは、調製方法の例示に過ぎない。下のスキーム中のそれぞれの一般式または下位一般式に添えられている様々なラジカル（例えば、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 など）は、上記一般式I及びI'の化合物において、対応する位置のラジカルを表すものと理解される。言い換えると、下のスキームでは、合成スキームの解釈において、その標識ではなく、構造式中のラジカルの位置のみが重要となる。例えば、ラジカル R^1 、 R^2 、及び R^3 は、必ずしも同じ意味を持たずに、あるスキームと別のスキームとで互換的に使用され得る。一般

構造式 I 及び I' におけるそれらの位置だけが、合成のためのそれらの実際の置換基を決定することとなる。

【0298】

一般反応スキーム I

【化32】



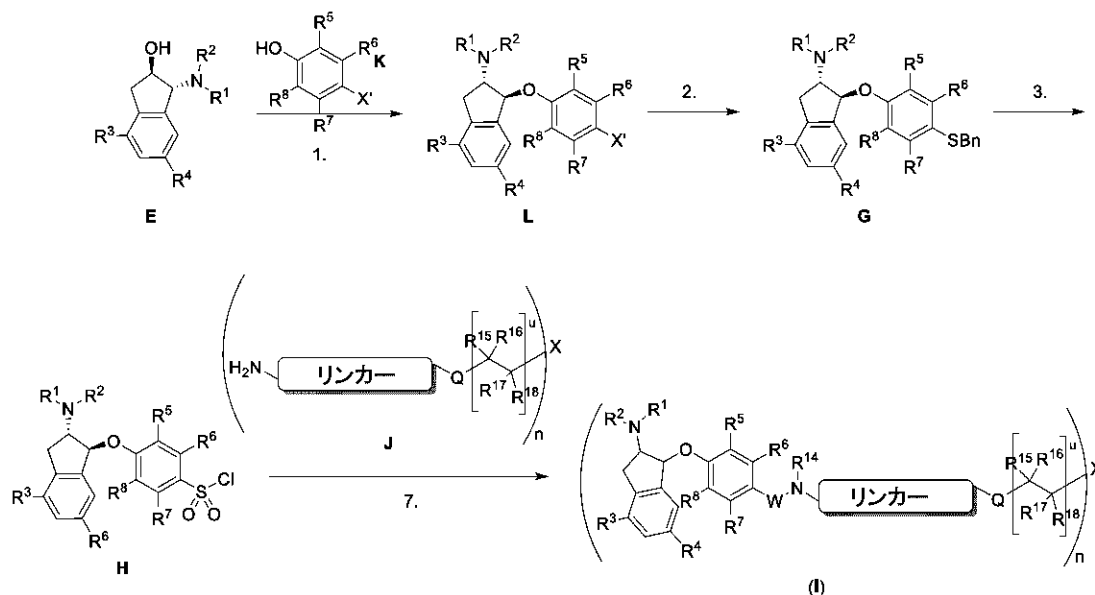
【0299】

一般反応スキーム I を参照すると、適切なヒドロキシ酸 A、インダノン B、またはインデン C は、商業的に得るか、または当技術分野で知られている方法に従って合成することができ、Jacobsen エポキシ化条件を介して、エナンチオ純粋なエポキシド D に変換することができる。次いで、得られたキラル化合物（いずれのエナンチオマーも使用することができる）をアミン HNR²R³（式中、R² 及び R³ は、すでに定義したとおりである）と反応させて、アミノインダノール E を得る。フェノール F とのさらなる反応を、E のメシラートまたは他の活性化中間体の形成によって、またはトリフェニルホスフィン及びアゾジカルボキシラート、例えば、ジイソプロピルアゾカルボキシラート、ジエチルアゾジカルボキシラート、ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシラートなどを用いる活性化を介して促進して、再配列アミノインダノール G を得る。酸化及び塩素化を、N-クロロスクシンイミドなどの塩素化試薬を用いることを介して達成して、スルホニルクロリド H を得る。H とアミン二量体 J との反応を含めて、ホモ二量体化合物 (I) を生産する多数の方法が存在する。

【0300】

一般反応スキーム II

【化 3 3】

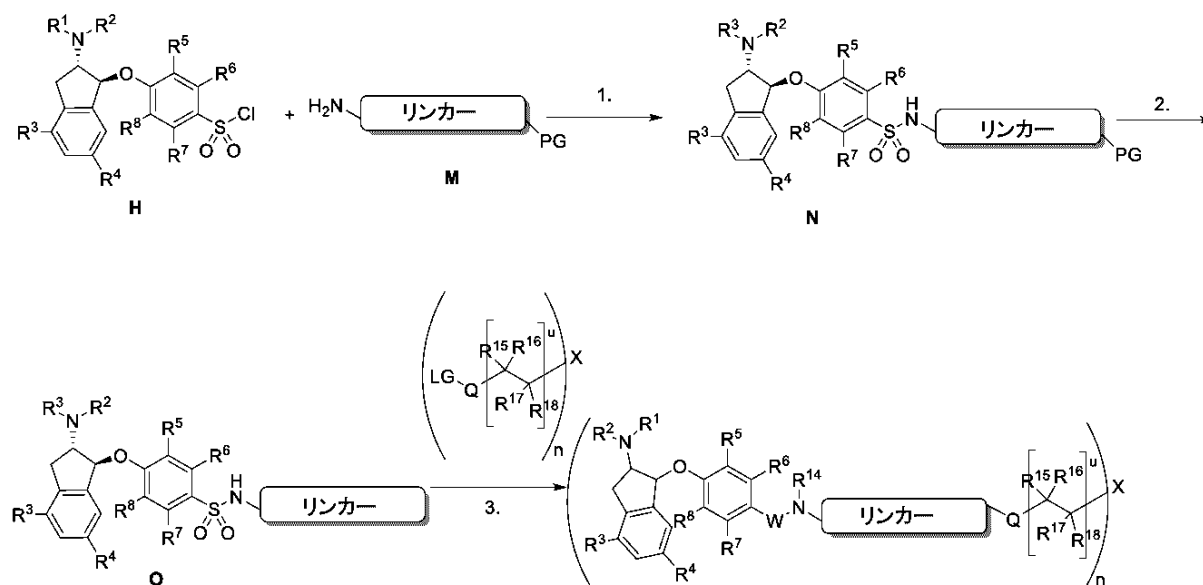


式 (I) の化合物は、一般反応スキーム I I に従って調製することもできる。予め得たとおりのアミノインダノール E を、一般反応スキーム I に記載の条件を用いてフェノール K (商業的に、または標準的な手順を介する合成で入手可能、式中、X' = ブロモまたはヨード) と反応させて、エーテル生成物 L を得る。ハライドからチオエーテル G への変換を、ベンジルメルカプタンとのパラジウム媒介カップリングを介して達成する。構造式 (I) の化合物へのさらなる生成は、一般反応スキーム I に記載のとおりである。

【0301】

一般反応スキーム I I I

【化 3 4】

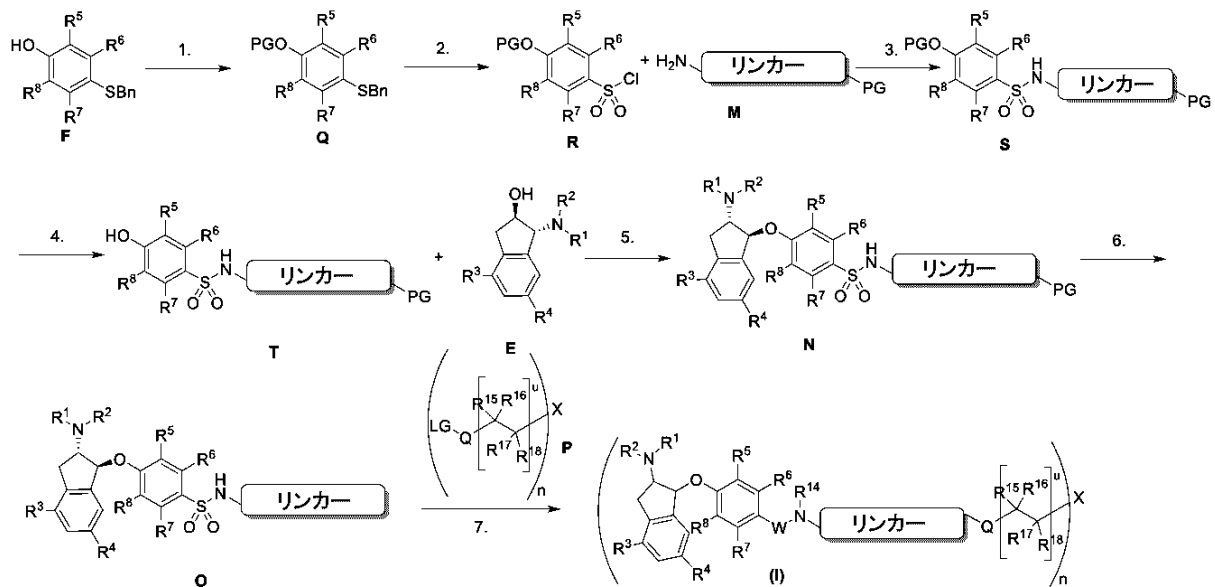


式 (I) の化合物はまた、一般反応スキーム I I I に従って調製される。スルホニルクロリド H から出発して、生成物スルホンアミド N を、アミン M との反応から形成し、その際、Y (Y が第一級または第二級アミンである場合には、保護基「PG」を有する) は、保護またはマスクされたアミン官能基または他の官能性ハンドルである。その後、保護基を除去して、スルホンアミドモノマー O を得、続いて、二官能性「X」部分 P と二量化して、構造式 (I) の化合物を生成する。

【0302】

一般反応スキーム I V

【化 3 5】



10

式 (I) の化合物は、一般反応スキーム I V に従って調製することもできる。フェノール F を保護して、チオエーテル Q を得、次いでこれを、酢酸中で N-クロロスクシンイミドなどの試薬を用いて酸化させて、スルホニルクロリド R にする。続いて、これらのスルホニルクロリド R をアミン M とカップリングさせて、別個に保護された誘導体 S を得ることができる。脱保護によって、フェノール T を得、次いで、これを、E のメシラートまたは他の活性化中間体の形成によって、またはトリフェニルホスフィン及びアゾジカルボキシラート、例えば、ジイソプロピルアゾジカルボキシラート、ジエチルアゾジカルボキシラート、ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシラートなどを用いることによって活性化されている E と反応させて、再配列アミノインダノール N を得る。中間体を脱保護してモノマー O を得、続いて、脱離基を有するコア P と二量体を形成して、構造式 (I) の化合物を得る。

20

【 0 3 0 3 】

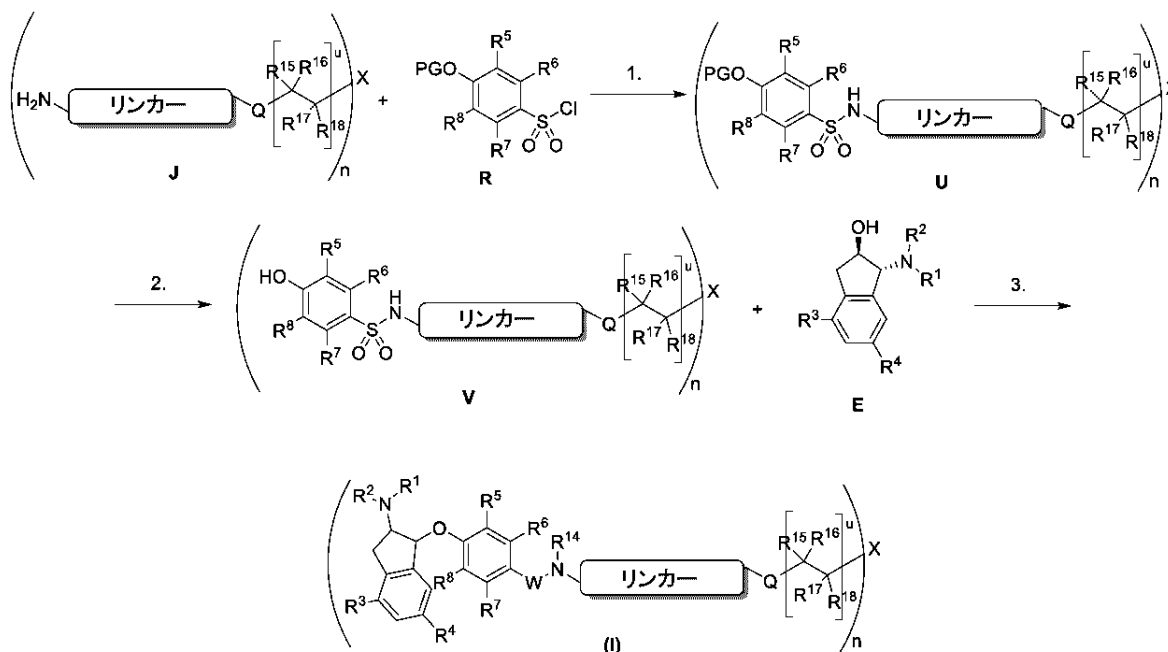
一般反応スキーム V

30

40

50

【化 3 6】



一般反応スキーム I V と同様に、式 (I) の化合物を、完全二量化フェノールカップリングパートナーとの反応を介して調製することができる。ピリジンまたはトリメチルアミンなどの弱塩基を用いる標準条件下で、二量体アミン J とスルホニルクロリド R とを反応させて、二量体 U を得ることができる。保護基を除去して、フェノール V を得る。E の中間体を、メシラートの形成によって、またはトリフェニルホスフィン及びアゾジカルボキシレート、例えば、ジイソプロピルアゾカルボキシレート、ジエチルアゾジカルボキシレート、ジ-tert-ブチルアゾジカルボキシレートなどの使用によって活性化させ、次いで、フェノール V と反応させて、構造式 (I) の再配列最終化合物を得る。

【0304】

一般反応スキーム I ~ I V に関して、典型的なカルボキシレート活性化試薬には、DCC、EDCI、HATU、塩化オキサリル、塩化チオニルなどが含まれる。典型的な塩基には、TEA、DIEA、ピリジン、 K_2CO_3 、NaHなどが含まれる。典型的なアシル化触媒には、HOBt、HOAt、4-ジメチルアミノピリジンなどが含まれる。水素化のための典型的な触媒には、炭素上のパラジウム、炭素上のロジウム、炭素上の白金、ランネーニッケルなどが含まれる。

【0305】

当業者は、反応スキームに関連して論述したステップの順序及び試薬を変化させることが可能であることを認めるであろう。式 (I) の化合物を調製する方法を、次の非限定的な例示的スキームにおいて、より詳細に記載する。

【0306】

当業者は、本明細書に記載のプロセスにおいて、中間体化合物の官能基を好適な保護基によって保護することが必要なことがあることも分かるであろう。そのような官能基には、ヒドロキシ、アミノ、メルカプト及びカルボン酸が含まれる。ヒドロキシに好適な保護基には、トリアルキルシリルまたはジアルキルアルキルシリル（例えば、tert-ブチルジメチルシリル、tert-ブチルジフェニルシリルまたはトリメチルシリル）、テトラヒドロピラン、ベンジルなどが含まれる。アミノ、アミジノ及びグアニジノのための好適な保護基には、tert-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシカルボニル、トリフルオロアセチルなどが含まれる。カルボン酸のための好適な保護基には、アルキル、アリールまたはアリールアルキルエステルが含まれる。当業者に知られていて、本明細書に記載のとおり標準的な技術に従って、保護基を付加または除去することができる。保護基の使用は、Greene

n, T. W. and P. G. M. Wutz, Protective Groups in Organic Synthesis (1999), 3rd Ed., Wileyに詳細に記載されている。当業者であれば分かるように、保護基は、Wang樹脂、Rink樹脂または2-クロロトリチルクロリド樹脂などのポリマー樹脂であってもよい。

【0307】

当業者であれば、本発明の化合物のそのような保護誘導体は、そのままでは薬理活性を持たなくてもよいが、それらは哺乳類に投与されて、その後に、体内で代謝されて、薬理的に活性な本発明の化合物を形成し得ることも分かるであろう。したがって、そのような誘導体は「プロドラッグ」と記載されることもある。本発明の化合物のプロドラッグはすべて、本発明の範囲内に含まれる。

【0308】

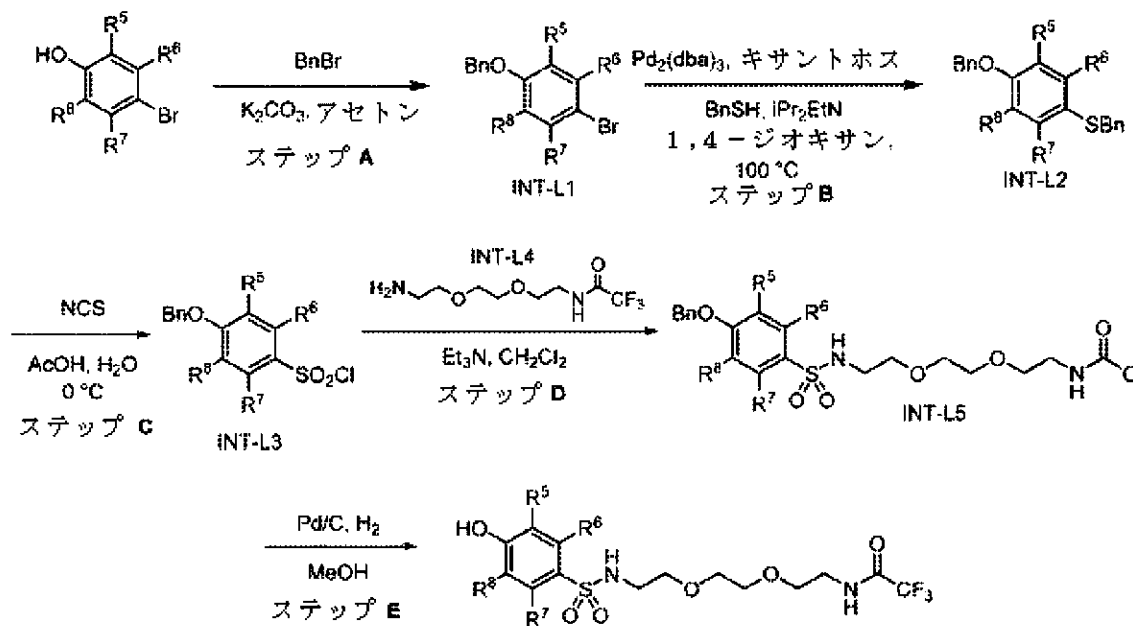
本開示をさらに例示するために、次の非限定的実施例を提供する。

【実施例】

【0309】

I リンカーを合成するための一般スキーム

【化37】



ステップA：250 mL 丸底フラスコに、所望の置換ブロモフェノール（1当量）、アセトン（0.45 M）、炭酸カリウム（5当量）、及び臭化ベンジル（2.5当量）を添加した。得られた溶液を、4時間にわたって室温で撹拌した。得られた溶液を、H₂O 30 mLで希釈した。得られた混合物を真空下で濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、3×H₂O及び1×ブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテルを含むシリカゲルカラム上に施与し、所望のベンジルエーテルINT-L1を得た。

【0310】

ステップB：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持された丸底フラスコに、ベンジルエーテルINT-L1（1当量）、1,4-ジオキサン（0.16 M）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（2当量）、ベンジルメルカプタン（2当量）、Pd₂(dba)₃・CHCl₃（0.05当量）、及びキサントホス（0.10当量）を添加した。得られた溶液を終夜、100 °Cで撹拌した。得られたスラリーを真空下で濃縮し、H₂Oで希釈した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、3×H₂O及び1×ブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテルを含むシリカゲルカラム上に施与して、所望のチ

オエーテル I N T - L 2 を得た。

【0311】

ステップ C：丸底フラスコに、チオエーテル I N T - L 2（1 当量）、酢酸（0.25 M）、及び水（3 当量）を添加した。これに続けて、N-クロロスクシンイミド（NCS、5 当量）を数回のバッチで 0℃で添加した。得られた溶液を 1 時間にわたって室温で撹拌した。得られたスラリーを真空下で濃縮し、H₂O で希釈した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、3×H₂O 及び 1×ブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテルを含むシリカゲルカラム上に施与して、スルホニルクロリド I N T - L 3 を得た。

【0312】

ステップ D：丸底フラスコに、スルホニルクロリド I N T - L 3（1 当量）、CH₂Cl₂（0.2 M）、トリエチルアミン（5 当量）、及び N-〔2-〔2-（2-アミノエトキシ）エトキシ〕エチル〕-2,2,2-トリフルオロアセトアミド（I N T - L 4、2 当量）を添加した。得られた溶液を終夜、室温で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、H₂O で希釈した。得られたスラリーを CH₂Cl₂ で抽出し、有機層を合わせ、3×H₂O 及び 1×ブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール（30：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、スルホンアミド I N T - L 5 を得た。

【0313】

ステップ E：パージされ、H₂ の不活性雰囲気で維持されている丸底フラスコに、スルホンアミド I N T - L 5（1 当量）、メタノール（0.1 M）、及び炭素上のパラジウム（約 10～20%）を添加した。得られたスラリーを 1 時間にわたって室温で撹拌した。固体を濾別し、得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル（1：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、所望のフェノール I N T - L 6 を得た。

【0314】

次の中間体を、上記手順を適切なフェノールに適用することによって作製した：

10

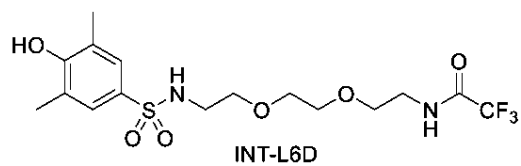
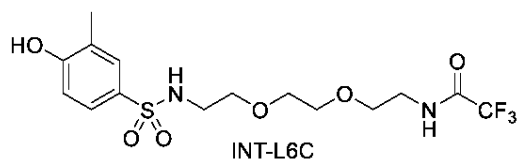
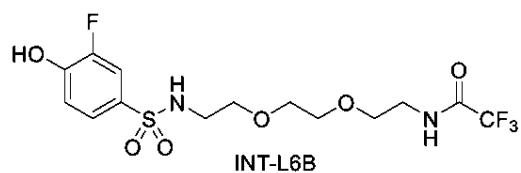
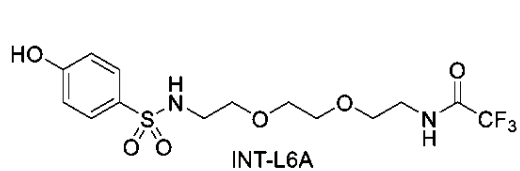
20

30

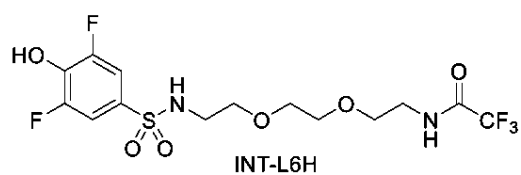
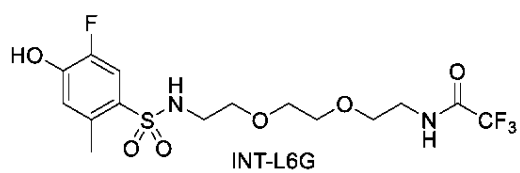
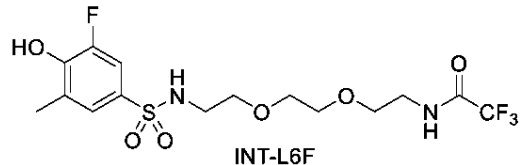
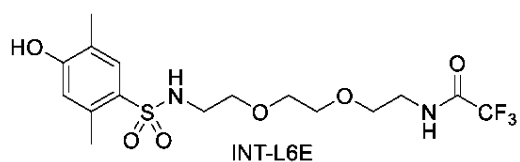
40

50

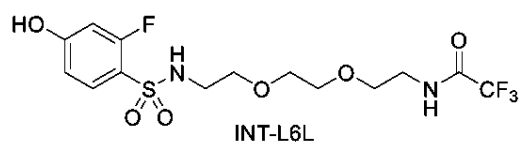
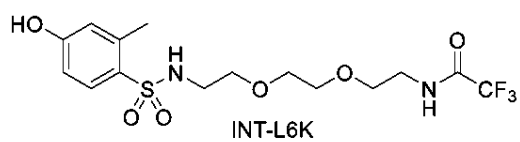
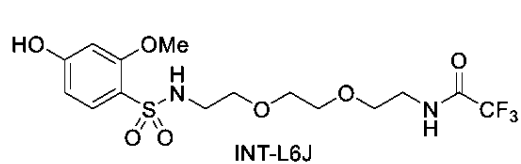
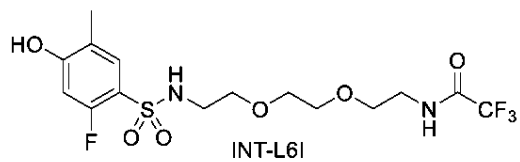
【化 3 8】



10



20



30

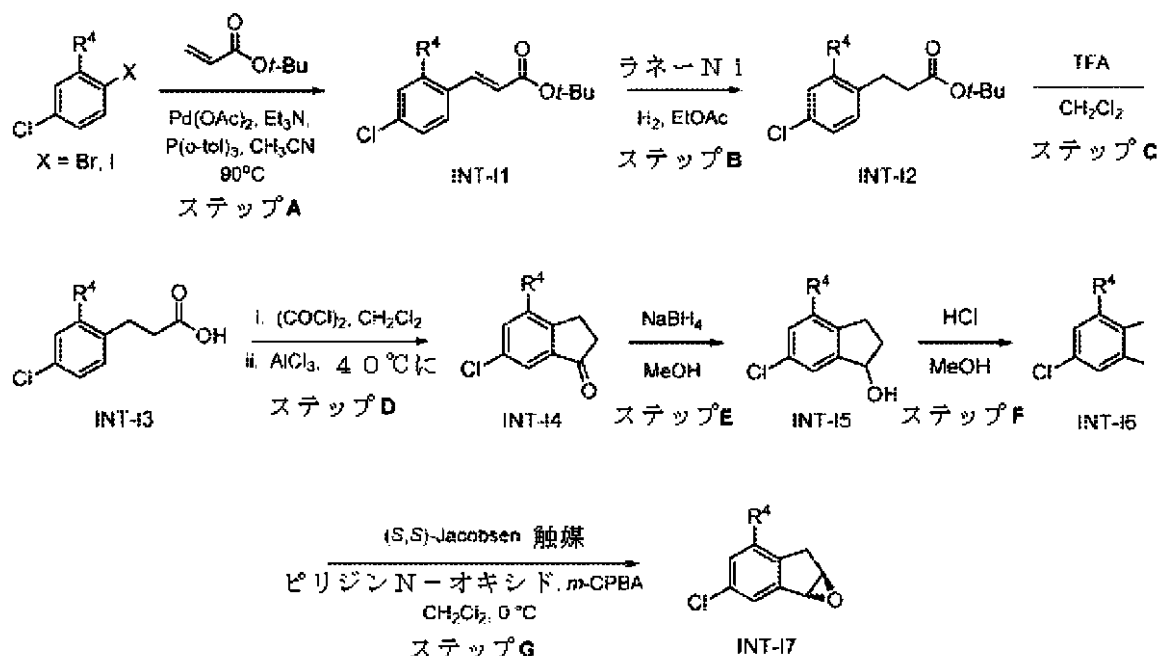
【 0 3 1 5】

インダンエポキシドを合成するための一般スキーム

40

50

【化 3 9】



ステップ A：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている丸底フラスコに、所望の R⁴-置換ブロミド／ヨージド（1当量）、CH₃CN（0.25M）、tert-ブチルプロパー-2-エノート（当量）、ジイソプロピルエチルアミン（3当量）、P(o-tol)₃（0.20当量）、及び Pd(OAc)₂（0.10当量）を添加した。得られた溶液を終夜、95°Cで攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮した。得られたスラリーを水で希釈し、3×CH₂Cl₂で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1：500）を含むシリカゲルカラム上に施与して、シンナマートINT-I1を得た。

【0316】

ステップ B：丸底フラスコに、シンナマートINT-I1（1当量）、酢酸エチル（0.1M）、及びラネー-Niを添加した。フラスコをパージし、それにH₂（g）を充填し、3回繰り返して、陽圧のH₂雰囲気を残した。得られた溶液を2時間にわたって室温で攪拌した。固体を濾別し、得られた混合物を真空下で濃縮して、ヒドロシンナマートINT-I2を得た。

【0317】

ステップ C：丸底フラスコに、ヒドロシンナマートINT-I2（1当量）及び2：1のCH₂Cl₂：TFA（0.4M）を添加した。得られたスラリーを1時間にわたって室温で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（0～10%）を含むシリカゲルカラム上に施与した。収集した画分を合わせ、真空下で濃縮して、ヒドロケイ皮酸INT-I3を得た。

【0318】

ステップ D：三口丸底フラスコに、ヒドロケイ皮酸INT-I3（1当量）及びCH₂Cl₂（0.4M）を添加した。反応スラリーを0°Cに冷却し、(COCl)₂（2当量）で滴下処理した。得られた溶液を2時間にわたって室温で攪拌した。得られた溶液を真空下で濃縮した。三口丸底フラスコに、AlCl₃（2当量）及びCH₂Cl₂（0.4M）を添加した。第1のステップの生成物をCH₂Cl₂に溶解し、このAlCl₃スラリーに滴下添加した。得られた溶液を油浴内で、2時間にわたって40°Cで攪拌した。次いで、反応を、2N HCl(aq)を添加することによってクエンチした。得られた溶液を3×CH₂Cl₂で抽出し、有機層を合わせ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（0～1：10）を含むシリカゲルカラム上に施与した。収集した画分を合

わせ、真空下で濃縮して、インダノンINT-I 4を得た。

【0319】

ステップE：丸底フラスコに、インダノンINT-I 4（1当量）、メタノール（0.7 M）、及びNaBH₄（2当量）を添加した。得られた溶液を1時間にわたって室温で攪拌した。次いで、反応を、水20 mLを添加することによってクエンチし、3×CH₂Cl₂で抽出した。有機層を合わせ、3×ブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、インダノールINT-I 5を得た。

【0320】

ステップF：丸底フラスコに、インダノールINT-I 5（1当量）、メタノール（0.5 M）、及びHCl（メタノールの半分の体積）を添加した。得られた溶液を1時間にわたって室温で攪拌した。得られた混合物をメタノールでクエンチし、真空下で濃縮した。得られたスラリーを3×n-ヘキサンで抽出し、有機層を合わせた。残渣を、n-ヘキサンを含むシリカゲルカラム上に施与して、インデンINT-I 6を得た。

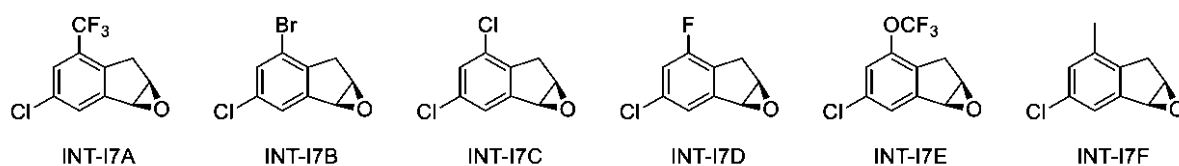
【0321】

ステップG：三ツ口丸底フラスコに、インデンINT-I 6（1当量）、CH₂Cl₂（0.08 M、硫酸マグネシウム上で乾燥させた）、ピリジンN-オキシド（硫酸マグネシウム上で乾燥させたCH₂Cl₂溶液中の5当量）、及び（S，S）-Jacobsen触媒（0.05当量）を添加した。得られた溶液を10分間にわたって0℃で攪拌し、続いて、m-CPBA（2当量）を少しずつ0℃で添加した。得られたスラリーを追加の1時間にわたって0℃で攪拌した。次いで、反応を、水酸化ナトリウム（3 M（aq）、約13当量）の添加によってクエンチした。得られたスラリーを1×H₂O及び1×ブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1：30～1：15）を含むシリカゲルカラム上に施与して、エポキシドINT-I 7を得た。

【0322】

次の中間体を、上記の手順を適切な出発アリール化合物に適用することによって作製した（このシーケンスの種々の段階で、出発物質が商業的に入手可能である）：

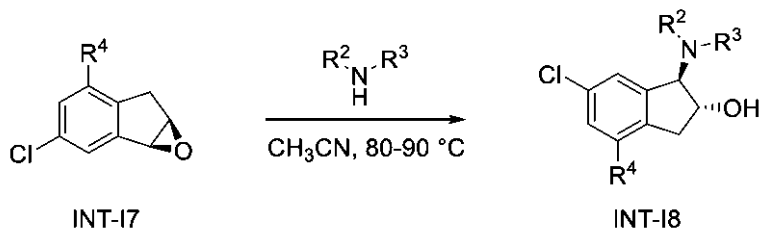
【化40】



【0323】

アミノインダノールを合成するための一般スキーム

【化41】

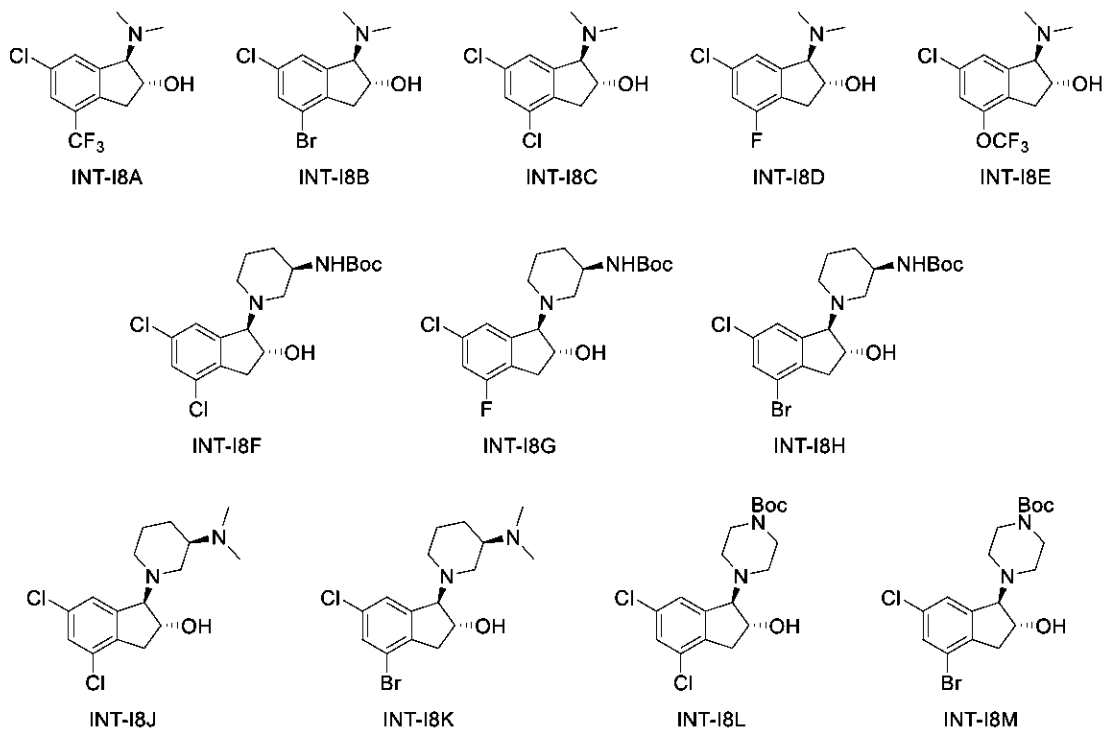


丸底フラスコに、エポキシドINT-I 7（1当量）、所望のアミンR²R³NH（2当量）、及びCH₃CN（0.16 M）を添加した。得られた溶液を、16時間にわたって還流加熱した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1：3～1：2）を含むシリカゲルカラム上に施与して、アミノインダノールINT-I 8を得た。

【0324】

次の中間体を、上記手順を、適切な出発エポキシド及びアミンに適用することによって作製する：

【化42】

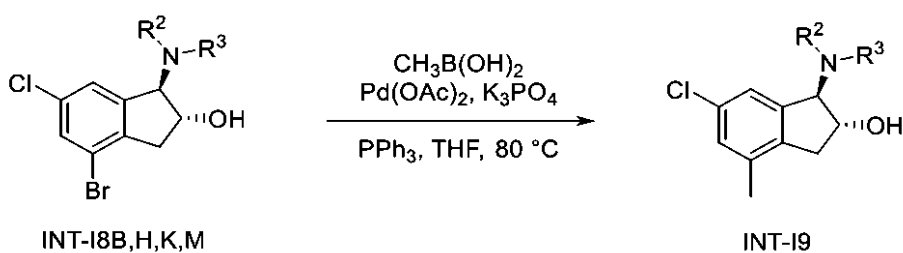


【0325】

アミノインダノールの後続の置換

スキーム1：

【化43】



ページされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている丸底フラスコに、INT-I8ブロミド（1当量）、 $\text{CH}_3\text{B}(\text{OH})_2$ （1.5当量）、 PPh_3 （0.10当量）、 K_3PO_4 （4当量）、テトラヒドロフラン（0.3M）、及び $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （0.05当量）を添加した。得られた溶液を、2時間にわたって80℃で撹拌した。次いで、反応を H_2O の添加によってクエンチし、3×酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、 CH_2Cl_2 /メタノール（10：1）を含むシリカゲルカラム上に施与した。収集した画分を合わせ、真空下で濃縮して、4-メチル置換アミノインダノールINT-I9を得た。

【0326】

次の中間体を、上記手順を適切な出発4-ブロモアミノインダノールに適用することによって作製する：

10

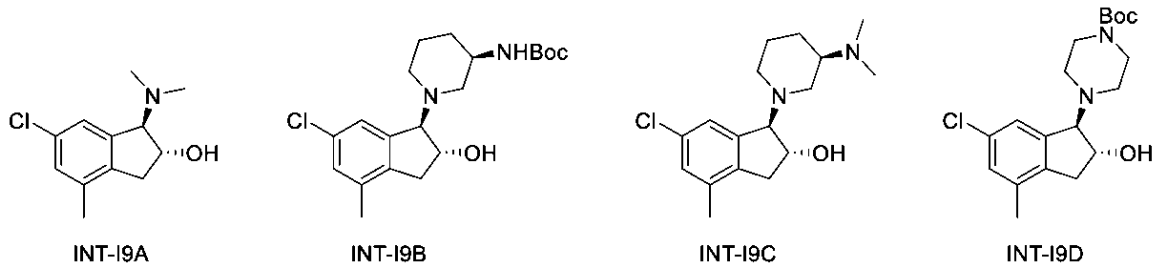
20

30

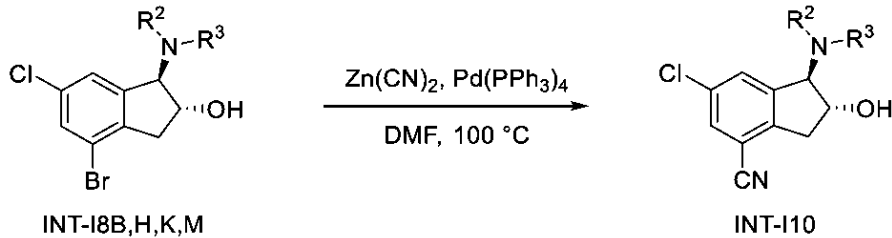
40

50

【化 4 4】



スキーム 2 :

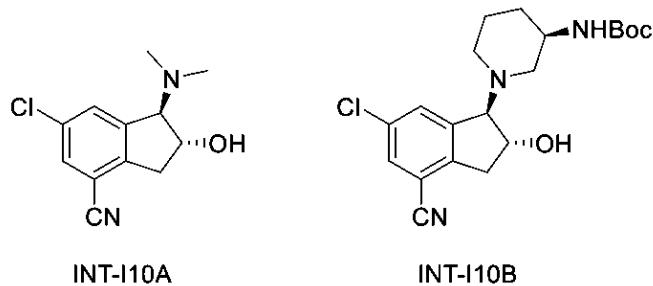


パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている丸底フラスコに、4-ブロモアミノインダノールINT-I8（1当量）、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ （0.60当量）、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （0.10当量）、及びNMP（スキームではDMF）（0.4M）を添加した。得られたスラリーを終夜、95℃で撹拌した。反応スラリーを冷却し、3×酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を3×ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、4-シアノ置換アミノインダノールINT-I10を得た。

【0327】

次の中間体を、上記手順を適切な出発4-ブロモアミノインダノールに適用することによって作製する：

【化 4 5】



【0328】

スキーム 3 :

10

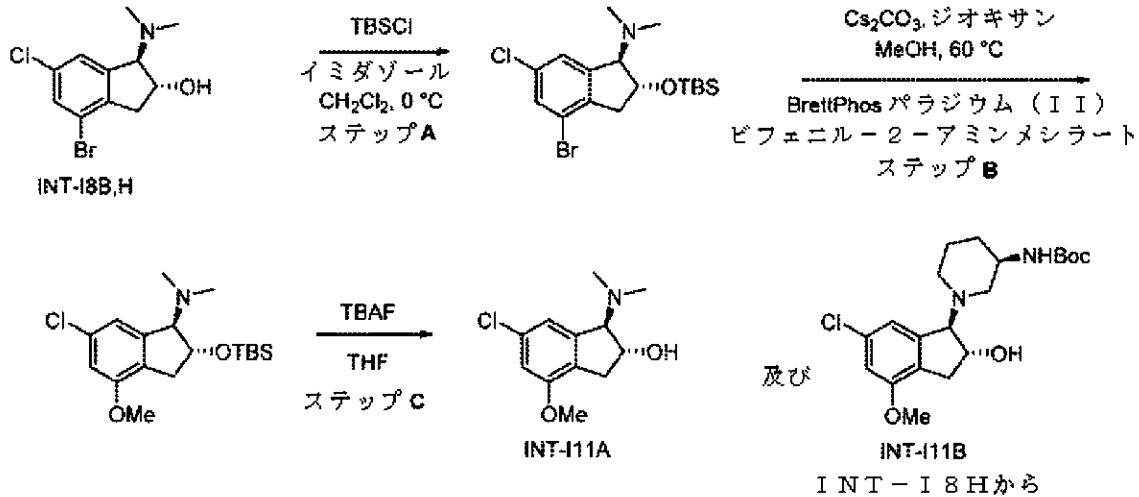
20

30

40

50

【化 4 6】



【 0 3 2 9 】

ステップ A：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている丸底フラスコに、4-ブ
ロモアミノインダノール INT-I 8 B（または INT-I 8 H）（1 当量）、CH₂Cl₂（0.25 M）、及びイミダゾール（3 当量）を添加した。これに続いて、TBSCl（1.5 当量）を複数回のバッチで 0℃で添加した。得られたスラリーを終夜、室温で
20 攪拌した。反応を H₂O の添加によってクエンチし、3×酢酸エチルで抽出した。有機層
を合わせ、1×ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で
濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1／10）を含むシリカゲルカラム上に
施与して、TBS 保護された中間体を得た。

【 0 3 3 0 】

ステップ B：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている丸底フラスコに、TBS
保護されたアミノインダノール（1 当量）、Cs₂CO₃（3 当量）、及びメタノール（
8 当量）を添加した。ジオキサン中の第 3 世代 BrettPhos プレ触媒（0.05 当
量）の溶液（0.5 M）を添加した。得られたスラリーを油浴内で、2 時間にわたって 6
0℃で攪拌した。反応を H₂O の添加によってクエンチし、3×酢酸エチルで抽出した。
30 有機層を合わせ、1×ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真
空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1／5）を含むシリカゲルカラム
上に施与して、4-メトキシ置換アミノインダノール TBS-エーテルを得た。

【 0 3 3 1 】

ステップ C：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている丸底フラスコに、4-メ
トキシ置換アミノインダノール TBS-エーテル（1 当量）及びテトラヒドロフラン（0
.5 M）を添加した。TBAF（1.5 当量、1 M THF 溶液）を添加し、得られた溶
液を 1 時間にわたって室温で攪拌した。反応スラリーを、1：1 の EtOAc：Et₂O
で希釈し、3×H₂O で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、
40 真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1／1）を含むシリカゲルカ
ラム上に施与して、4-メトキシ置換アミノインダノール INT-I 1 1 A 及び B を得た。

【 0 3 3 2 】

モノマーを合成するための一般スキーム：

10

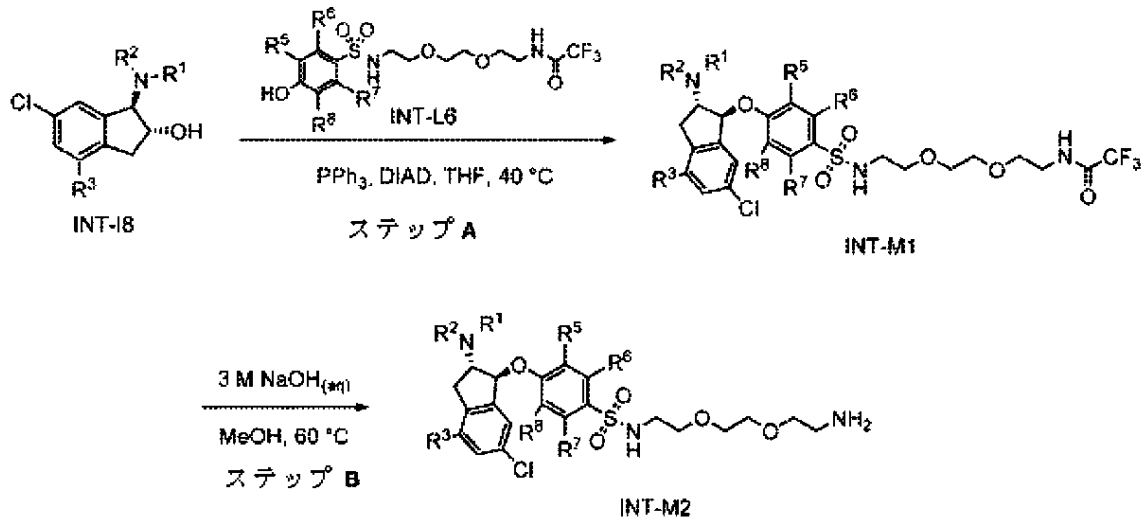
20

30

40

50

【化 4 7】



ステップ A：丸底フラスコに、アミノインダノール INT-I 8（1 当量）及びテトラヒドロフラン（0.2 M）を添加し、続いて、フェノールリンカー INT-L 6（1.1 当量）を添加し、40 °C に加熱した。このスラリーに、PPh₃（2 当量）及び DIAD（1.5 当量）を添加した。得られた溶液を 1.5 時間にわたって 40 °C で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、CH₂Cl₂ で希釈した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、インダンモノマー INT-M 1 を得た。

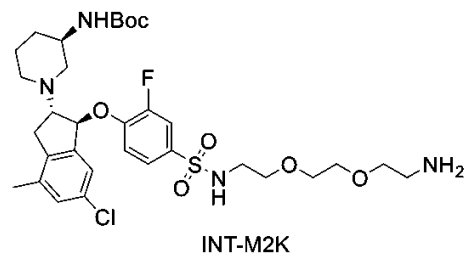
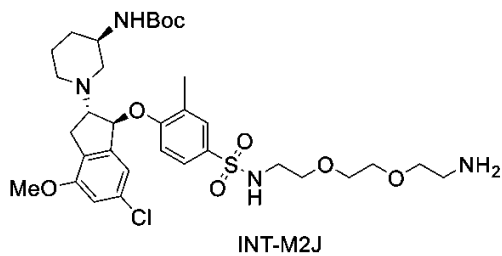
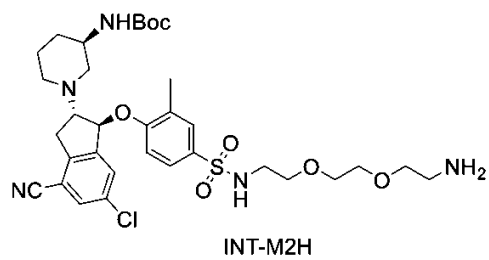
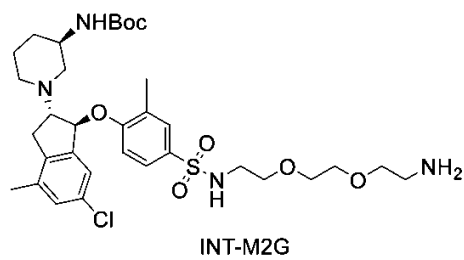
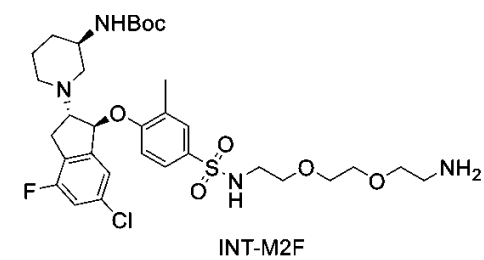
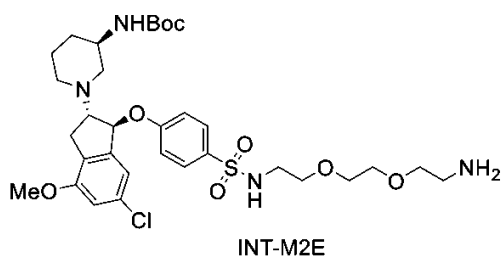
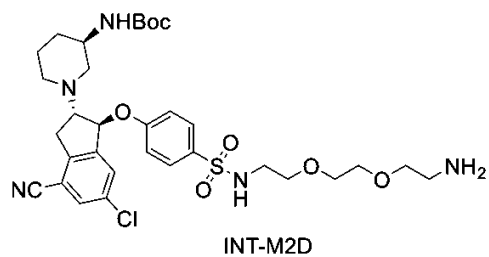
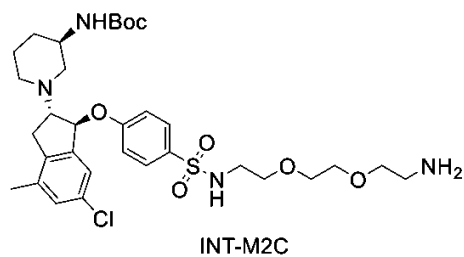
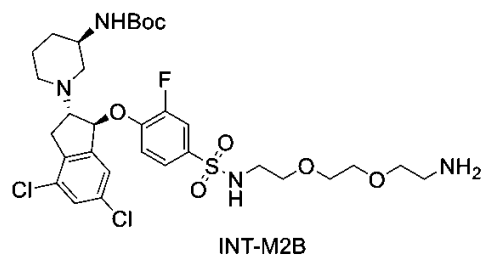
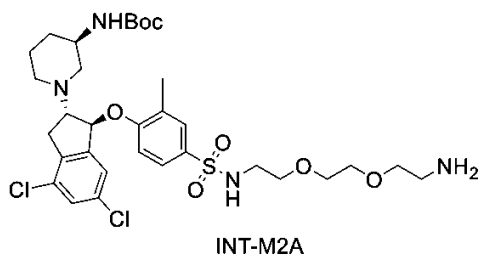
【0333】

ステップ B：丸底フラスコに、インダンモノマー INT-M 1（1 当量）、メタノール（0.1 M）、及び水酸化ナトリウム（3 M (aq)、3 当量）を添加した。得られた溶液を 1.5 時間にわたって 60 °C で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、CH₂Cl₂ で希釈した。残渣を、酢酸エチル（100 %）を含むシリカゲルカラム上に施与して、インダンアミンモノマー INT-M 2 を得た。

【0334】

次の中間体を、上記手順を適切な出発アミノインダノール INT-I 8 及びリンカー INT-L 6 に適用することによって作製する：

【化 4 8】



10

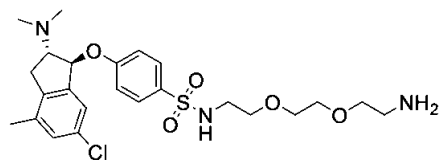
20

30

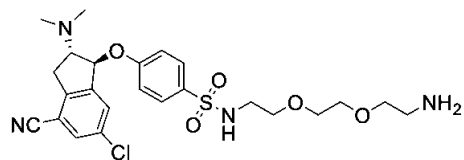
40

50

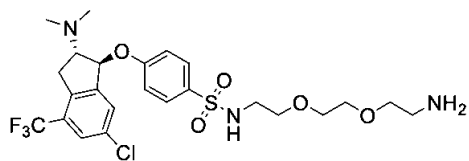
【化 4 9】



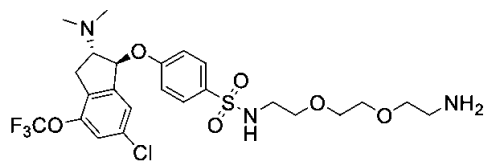
INT-M2L



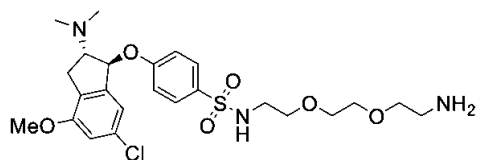
INT-M2M



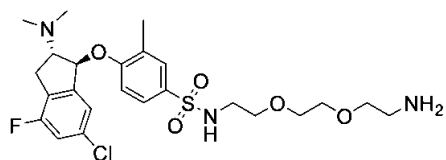
INT-M2N



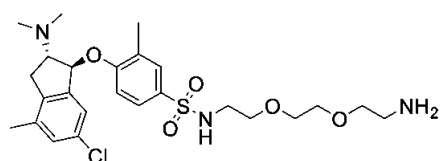
INT-M2O



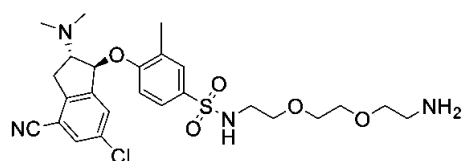
INT-M2P



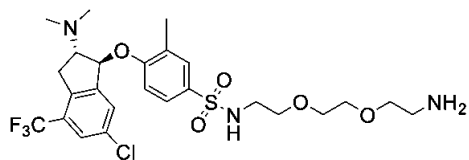
INT-M2Q



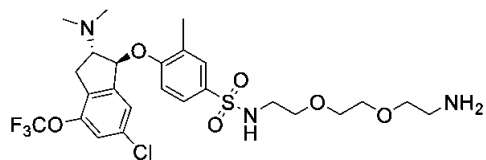
INT-M2R



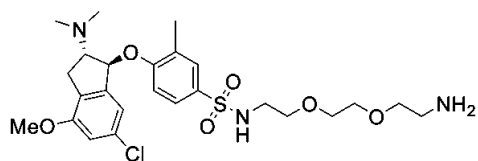
INT-M2S



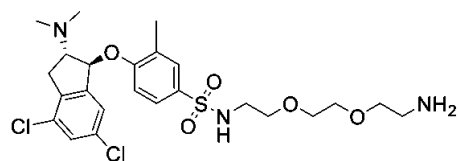
INT-M2T



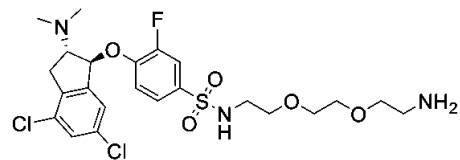
INT-M2U



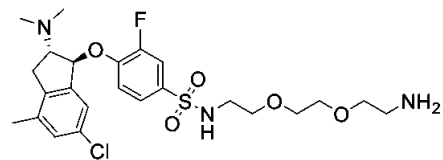
INT-M2V



INT-M2W



INT-M2X



INT-M2Y

10

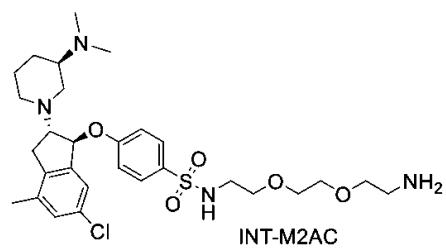
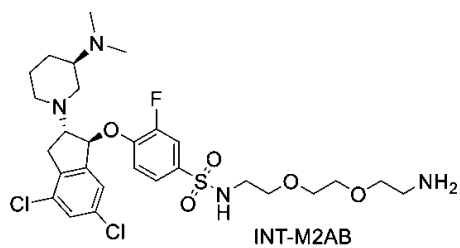
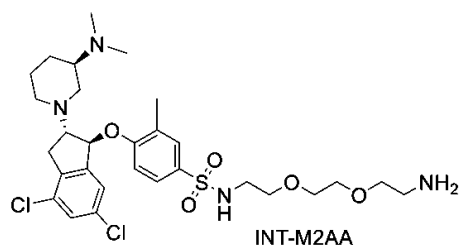
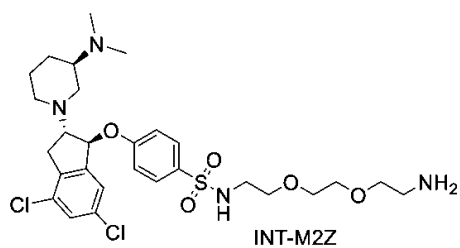
20

30

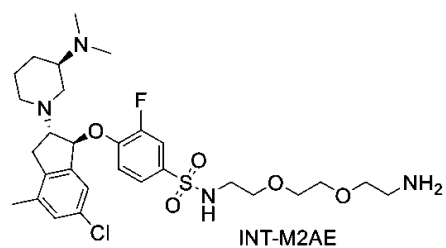
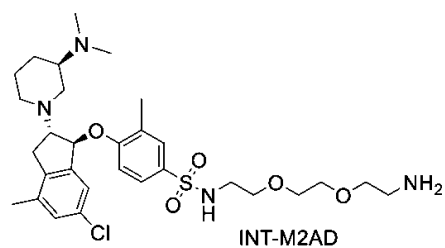
40

50

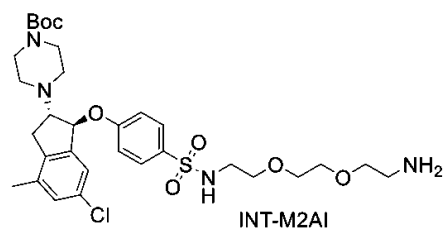
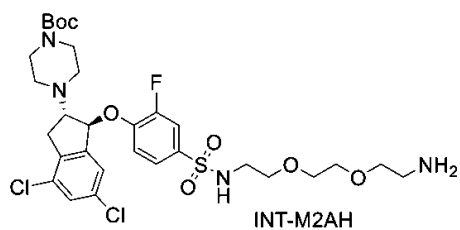
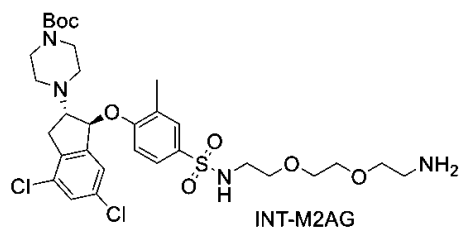
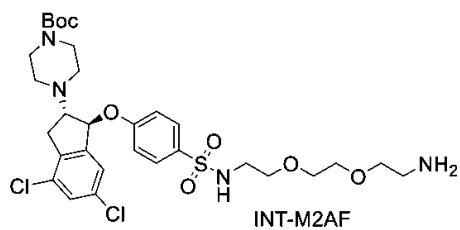
【化 5 0】



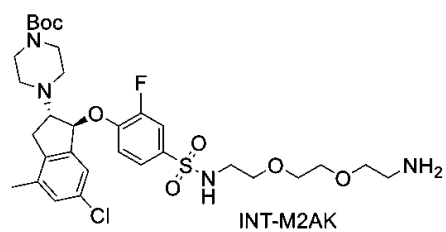
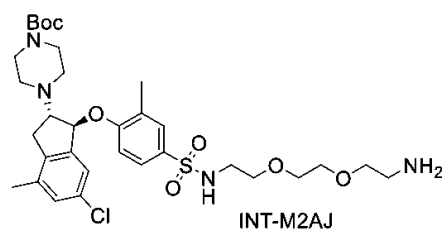
10



20



30

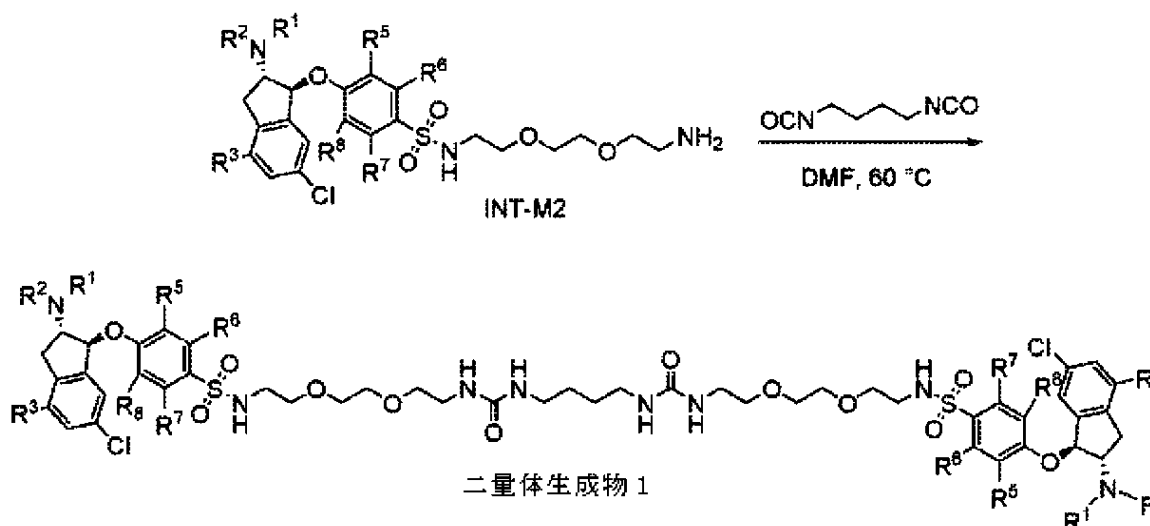


40

【 0 3 3 5】

二量体を形成するための一般スキーム（非保護類似体）：

【化51】

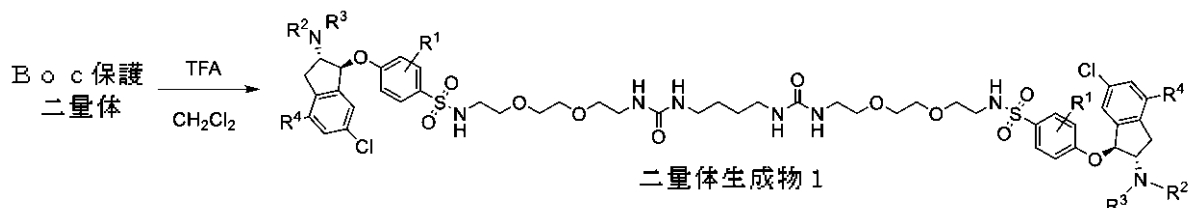


丸底フラスコに、INT-M2（1当量）、N，N-ジメチルホルムアミド（DMF、0.12M）、及び1，4-ジイソシアナトブタン（0.40当量）を添加した。得られた溶液を2時間にわたって60℃で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、CH₂Cl₂で希釈した。残渣を、クロロホルム／メタノール（10：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、所望の二量体生成物1を得た。最終生成物を、次の条件を用いる分取HPLCによって精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm；移動相、水（0.05% TFA）及びCH₃CN（8分で10.0% CH₃CNから70.0%へ）；検出器、UV254nm。最終生成物を一般に、TFA塩として単離するか、または塩酸塩に変換した。

【0336】

二量体を脱保護するための一般スキーム

【化52】



丸底フラスコに、Boc保護二量体（1当量）及び3：1のCH₂Cl₂：TFA（約0.05M）を添加した。得られた溶液を2時間にわたって室温で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、次の条件を用いる分取HPLCによって精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm；移動相、水（0.05% TFA）及びCH₃CN（8分で10.0% CH₃CNから70.0%へ）；検出器、UV254nm。最終二量体生成物1を一般に、TFA塩として単離するか、または塩酸塩に変換した。

【0337】

リンカーを合成するための一般スキーム

10

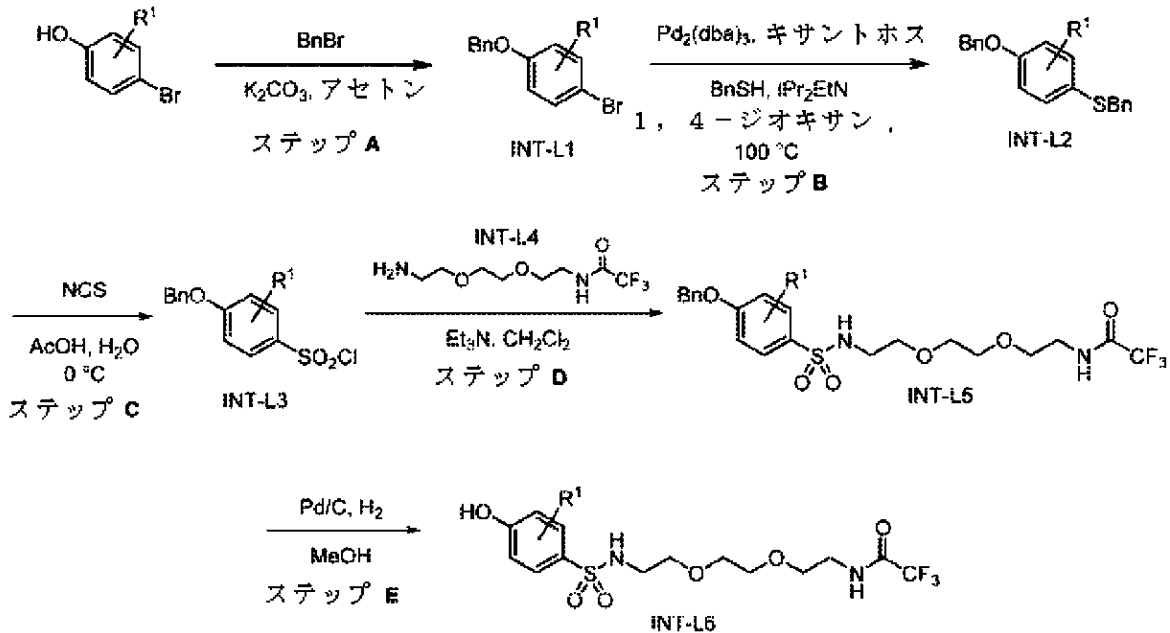
20

30

40

50

【化 5 3】



ステップ A：250 mL 丸底フラスコに、所望の置換ブロモフェノール（1 当量）、アセトン（0.45 M）、炭酸カリウム（5 当量）、及び臭化ベンジル（2.5 当量）を添加した。得られた溶液を 4 時間にわたって室温で撹拌した。得られた溶液を、 H_2O 30 mL で希釈した。得られた混合物を真空下で濃縮し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、 $3 \times H_2O$ 及び $1 \times$ ブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテルを含むシリカゲルカラム上に施与して、所望のベンジルエーテル INT-L1 を得た。

【0338】

ステップ B：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている丸底フラスコに、ベンジルエーテル INT-L1（1 当量）、1,4-ジオキサン（0.16 M）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（2 当量）、ベンジルメルカプタン（2 当量）、 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ （0.05 当量）、及びキサントホス（0.10 当量）を添加した。得られた溶液を終夜、 $100^\circ C$ で撹拌した。得られたスラリーを真空下で濃縮し、 H_2O で希釈した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、 $3 \times H_2O$ 及び $1 \times$ ブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテルを含むシリカゲルカラム上に施与して、所望のチオエーテル INT-L2 を得た。

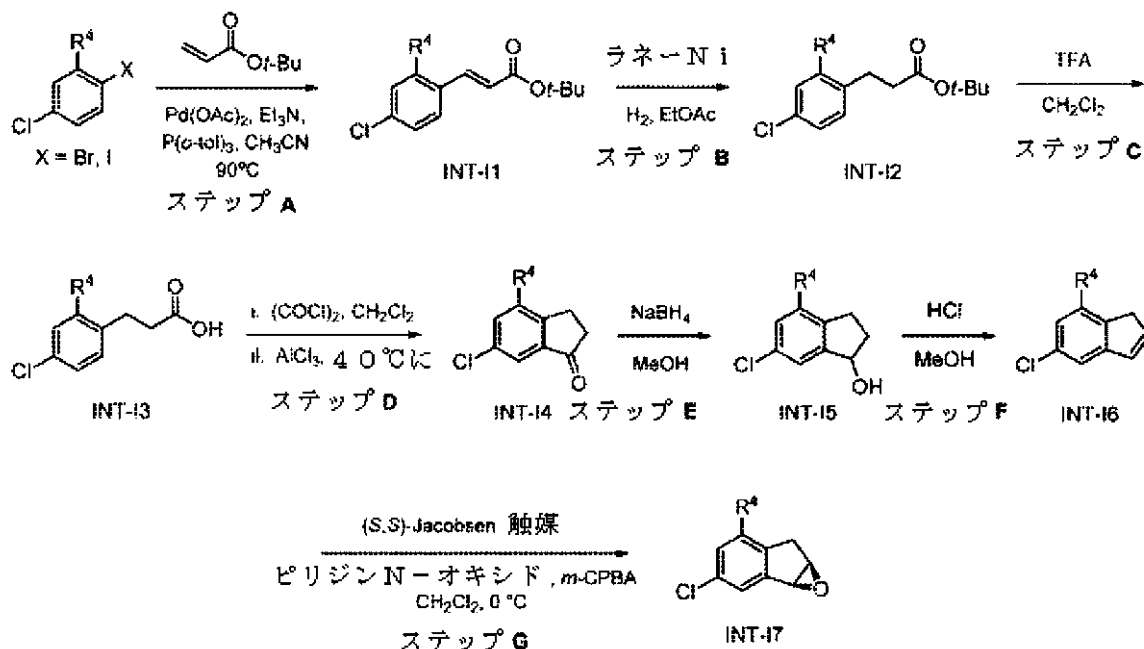
【0339】

ステップ C：丸底フラスコに、チオエーテル INT-L2（1 当量）、酢酸（0.25 M）、及び水（3 当量）を添加した。これに続いて、N-クロロスクシンイミド（NCS、5 当量）を複数回のバッチで $0^\circ C$ で添加した。得られた溶液を 1 時間にわたって室温で撹拌した。得られたスラリーを真空下で濃縮し、 H_2O で希釈した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、 $3 \times H_2O$ 及び $1 \times$ ブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテルを含むシリカゲルカラム上に施与して、スルホニルクロリド INT-L3 を得た。

【0340】

ステップ D：丸底フラスコに、スルホニルクロリド INT-L3（1 当量）、 CH_2Cl_2 （0.2 M）、トリエチルアミン（5 当量）、及び N-[2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド（INT-L4、2 当量）を添加した。得られた溶液を終夜、室温で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、 H_2O で希釈した。得られたスラリーを CH_2Cl_2 で抽出し、有機層を合わせ、 $3 \times$

【化 5 5】



ステップ A：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている丸底フラスコに、所望の R^4 -置換ブロミド／ヨージド（1当量）、 CH_3CN （0.25M）、*tert*-ブチルプロパー-2-エノート（当量）、ジイソプロピルエチルアミン（3当量）、 $P(o-tol)_3$ （0.20当量）、及び $Pd(OAc)_2$ （0.10当量）を添加した。得られた溶液を終夜、95℃で撹拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮した。得られたスラリーを水で希釈し、 $3 \times CH_2Cl_2$ で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1：500）を含むシリカゲルカラム上に施与して、シンナマートINT-I1を得た。

【0344】

ステップ B：丸底フラスコに、シンナマートINT-I1（1当量）、酢酸エチル（0.1M）、及びラネー-Niを添加した。フラスコをパージし、 H_2 （g）を充填し、3回繰り返す、陽圧の H_2 雰囲気を残した。得られた溶液を2時間にわたって室温で撹拌した。固体を濾別し、得られた混合物を真空下で濃縮して、ヒドロシンナマートINT-I2を得た。

【0345】

ステップ C：丸底フラスコに、ヒドロシンナマートINT-I2（1当量）及び2：1の CH_2Cl_2 ：TFA（0.4M）を添加した。得られたスラリーを1時間にわたって室温で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（0～10%）を含むシリカゲルカラム上に施与した。収集した画分を合わせ、真空下で濃縮して、ヒドロケイ皮酸INT-I3を得た。

【0346】

ステップ D：三ツ口丸底フラスコに、ヒドロケイ皮酸INT-I3（1当量）及び CH_2Cl_2 （0.4M）を添加した。反応スラリーを0℃に冷却し、 $(COCl)_2$ （2当量）で滴下処理した。得られた溶液を2時間にわたって室温で撹拌した。得られた溶液を真空下で濃縮した。三ツ口丸底フラスコに、 $AlCl_3$ （2当量）及び CH_2Cl_2 （0.4M）を添加した。第1のステップの生成物を CH_2Cl_2 に溶解し、この $AlCl_3$ スラリーに滴下添加した。得られた溶液を2時間にわたって、油浴内で40℃で撹拌した。次いで、反応を2N HCl （aq）の添加によってクエンチした。得られた溶液を $3 \times CH_2Cl_2$ で抽出し、有機層を合わせ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（0～1：10）を含むシリカゲルカラム上に施与した。収集した画分を合わせ、真空

下で濃縮して、インダノン **INT-I 4** を得た。

【0347】

ステップ E：丸底フラスコに、インダノン **INT-I 4**（1 当量）、メタノール（0.7 M）、及び NaBH_4 （2 当量）を添加した。得られた溶液を 1 時間にわたって室温で攪拌した。次いで、反応を水 20 mL の添加によってクエンチし、 $3 \times \text{CH}_2\text{Cl}_2$ で抽出した。有機層を合わせ、 $3 \times$ ブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、インダノール **INT-I 5** を得た。

【0348】

ステップ F：丸底フラスコに、インダノール **INT-I 5**（1 当量）、メタノール（0.5 M）、及び HCl （メタノールの半分の体積）を添加した。得られた溶液を 1 時間にわたって室温で攪拌した。得られた混合物を、メタノールでクエンチし真空下で濃縮した。得られたスラリーを、 $3 \times n$ -ヘキサンで抽出し、有機層を合わせた。残渣を、 n -ヘキサンを含むシリカゲルカラム上に施与して、インデン **INT-I 6** を得た。

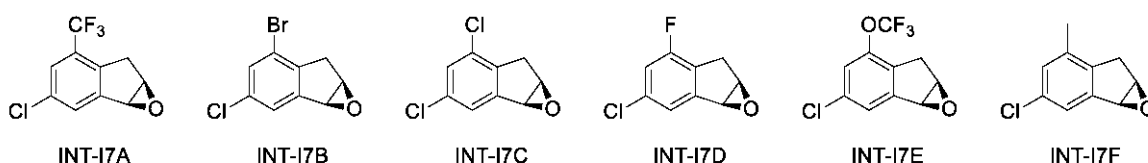
【0349】

ステップ G：三ツ口丸底フラスコに、インデン **INT-I 6**（1 当量）、 CH_2Cl_2 （0.08 M、硫酸マグネシウム上で乾燥させた）、ピリジン N -オキシド（硫酸マグネシウム上で乾燥させた CH_2Cl_2 溶液で 5 当量）、及び（ S, S ）-*Jacobsen* 触媒（0.05 当量）を添加した。得られた溶液を 10 分間にわたって 0°C で攪拌し、続いて、 m -CPBA（2 当量）を少しずつ 0°C で添加した。得られたスラリーを追加の 1 時間にわたって 0°C で攪拌した。次いで、反応を水酸化ナトリウム（3 M (aq)、約 1.3 当量）の添加によってクエンチした。得られたスラリーを $1 \times \text{H}_2\text{O}$ 及び $1 \times$ ブラインで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1：30～1：15）を含むシリカゲルカラム上に施与して、エポキシド **INT-I 7** を得た。

【0350】

次の中間体を、上記の手順を適切な出発アリール化合物に適用することによって作製した（このシーケンスの種々の段階で、出発物質が商業的に入手可能である）：

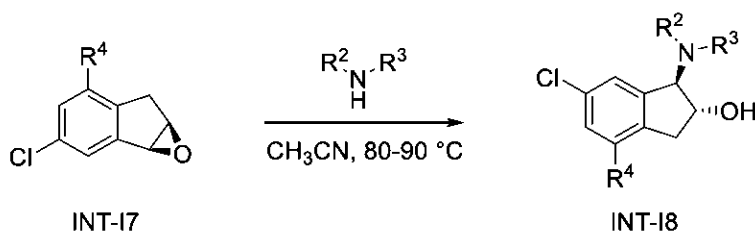
【化 56】



【0351】

アミノインダノールを合成するための一般スキーム

【化 57】



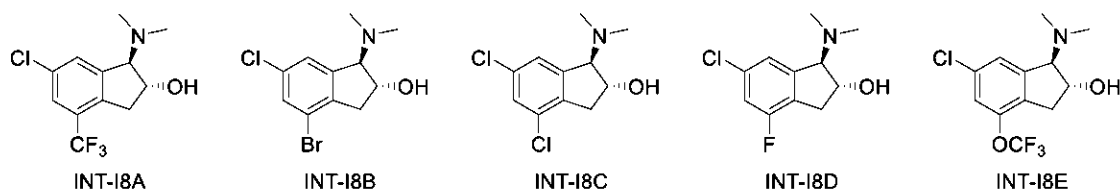
丸底フラスコに、エポキシド **INT-I 7**（1 当量）、所望のアミン $\text{R}^2\text{R}^3\text{NH}$ （2 当量）、及び CH_3CN （0.16 M）を添加した。得られた溶液を、16 時間にわたって還流加熱した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1：3～1：2）を含むシリカゲルカラム上に施与して、アミノインダノール **INT**

ー I 8 を得た。

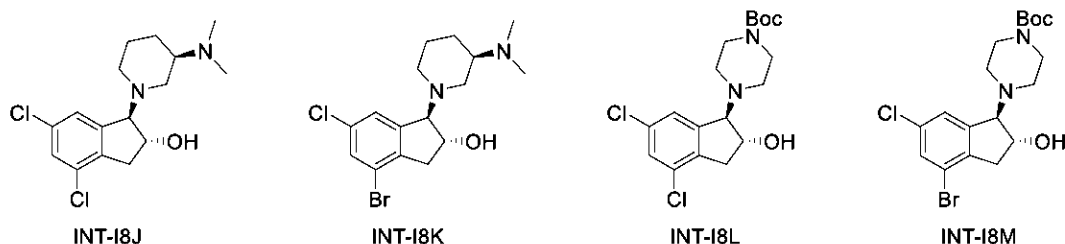
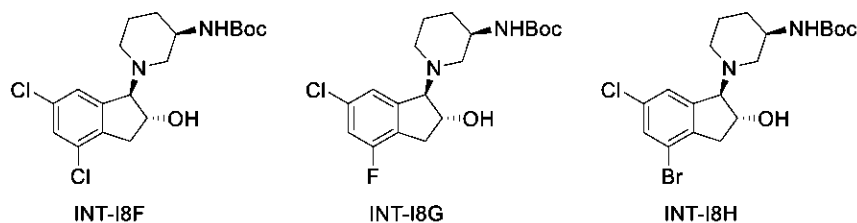
【 0 3 5 2 】

次の中間体を、上記手順を適切な出発エポキシド及びアミンに適用することによって作製する：

【化 5 8】



10



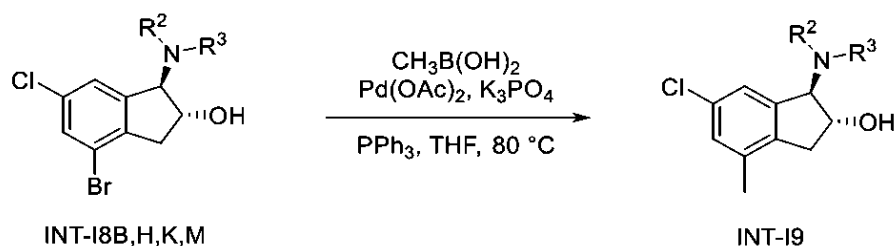
20

【 0 3 5 3 】

アミノインダノールの後続の置換

スキーム 1：

【化 5 9】



30

ページされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている丸底フラスコに、INT-I 8 ブロミド（1 当量）、 $\text{CH}_3\text{B}(\text{OH})_2$ （1.5 当量）、 PPh_3 （0.10 当量）、 K_3PO_4 （4 当量）、テトラヒドロフラン（0.3 M）、及び $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ （0.05 当量）を添加した。得られた溶液を、2 時間にわたって 80 °C で攪拌した。次いで、反応を H_2O の添加によってクエンチし、3 × 酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、 CH_2Cl_2 / メタノール（10 : 1）を含むシリカゲルカラム上に施与した。収集した画分を合わせ、真空下で濃縮して、4-メチル置換アミノインダノール INT-I 9 を得た。

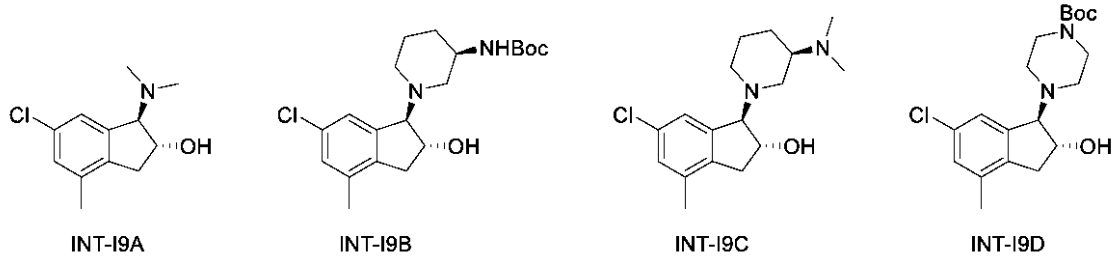
40

【 0 3 5 4 】

次の中間体を、上記手順を適切な出発 4-ブロモアミノインダノールに適用することによって作製する：

50

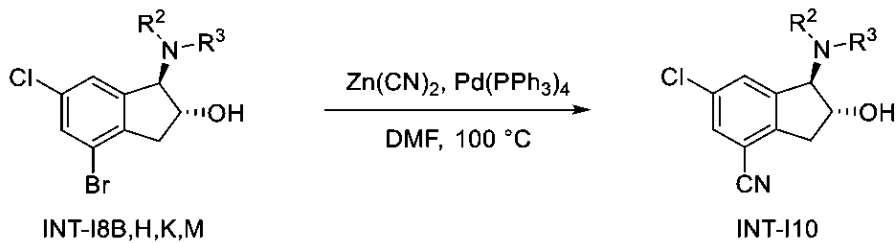
【化 6 0】



【 0 3 5 5】

スキーム 2 :

【化 6 1】

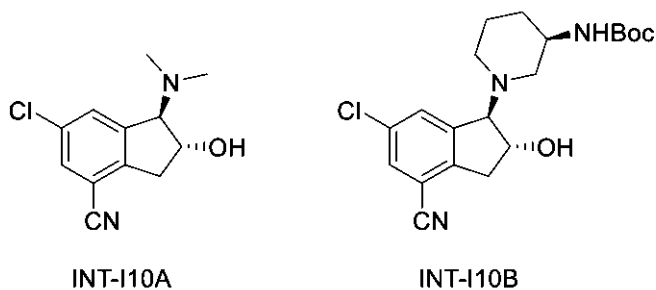


ページされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている丸底フラスコに、4-ブromoアミノインダノールINT-I8（1当量）、 $Zn(CN)_2$ （0.60当量）、 $Pd(PPh_3)_4$ （0.10当量）、及びNMP（スキームではDMF）（0.4M）を添加した。得られたスラリーを終夜、95℃で撹拌した。反応スラリーを冷却し、3×酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を3×ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、4-シアノ置換アミノインダノールINT-I10を得た。

【 0 3 5 6】

次の中間体を、上記手順を適切な出発4-ブromoアミノインダノールに適用することによって作製する：

【化 6 2】



【 0 3 5 7】

スキーム 3 :

10

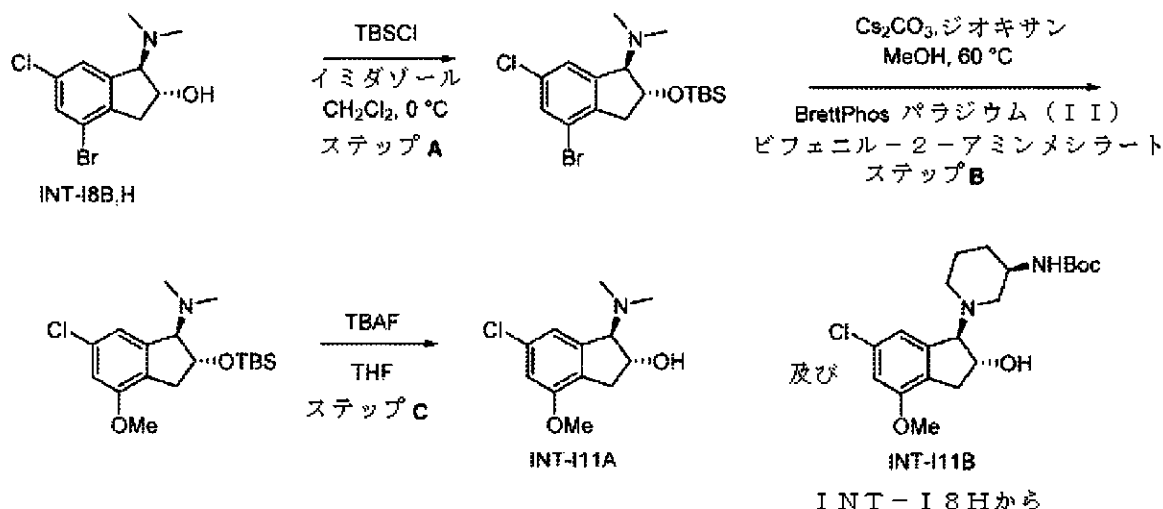
20

30

40

50

【化 6 3】



ステップ A：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている丸底フラスコに、4-ブ
ロモアミノインダノール INT-I 8B（または INT-I 8H）（1 当量）、 CH_2Cl_2 （0.25 M）、及びイミダゾール（3 当量）を添加した。これに続いて、TBSCl（1.5 当量）を複数回のバッチで 0°C で添加した。得られたスラリーを終夜、室温で
20 攪拌した。反応を H_2O の添加によってクエンチし、3×酢酸エチルで抽出した。有機層
を合わせ、1×ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で
濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1／10）を含むシリカゲルカラム上に
施与して、TBS 保護中間体を得た。

【0358】

ステップ B：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている丸底フラスコに、TBS
保護アミノインダノール（1 当量）、 Cs_2CO_3 （3 当量）、及びメタノール（8 当量）
を添加した。ジオキサン中の第3世代の BrettPhos プレ触媒（0.05 当量）
の溶液（0.5 M）を添加した。得られたスラリーを2時間にわたって、油浴内で 60°C
30 で攪拌した。反応を H_2O の添加によってクエンチし、3×酢酸エチルで抽出した。有機
層を合わせ、1×ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下
で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1／5）を含むシリカゲルカラム上に
施与して、4-メトキシ置換アミノインダノール TBS-エーテルを得た。

【0359】

ステップ C：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている丸底フラスコに、4-メ
トキシ置換アミノインダノール TBS-エーテル（1 当量）及びテトラヒドロフラン（0
.5 M）を添加した。TBAF（1.5 当量、1 M THF 溶液）を添加し、得られた溶
液を1時間にわたって室温で攪拌した。反応スラリーを、1：1の EtOAc：Et₂O
で希釈し、3× H_2O で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、
40 真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1／1）を含むシリカゲルカ
ラム上に施与して、4-メトキシ置換アミノインダノール INT-I 11A 及び B を得た。

【0360】

モノマーを合成するための一般スキーム：

10

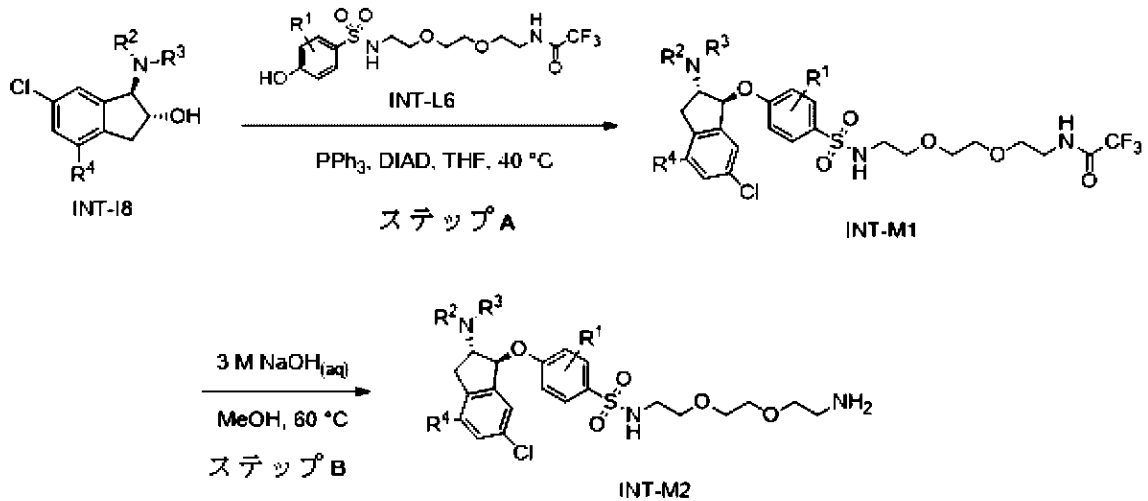
20

30

40

50

【化 6 4】



10

ステップ A：丸底フラスコに、アミノインダノール INT-I 8（1 当量）及びテトラヒドロフラン（0.2 M）を添加し、続いて、フェノールリンカー INT-L 6（1.1 当量）を添加し、40 °C に加熱した。このスラリーに、PPh₃（2 当量）及び DIAD（1.5 当量）を添加した。得られた溶液を 1.5 時間にわたって 40 °C で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、CH₂Cl₂ で希釈した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、インダンモノマー INT-M 1 を得た。

20

【0361】

ステップ B：丸底フラスコに、インダンモノマー INT-M 1（1 当量）、メタノール（0.1 M）、及び水酸化ナトリウム（3 M（aq）、3 当量）を添加した。得られた溶液を、1.5 時間にわたって 60 °C で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、CH₂Cl₂ で希釈した。残渣を、酢酸エチル（100 %）を含むシリカゲルカラム上に施与して、インダンアミンモノマー INT-M 2 を得た。

【0362】

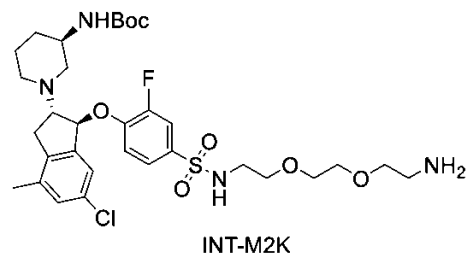
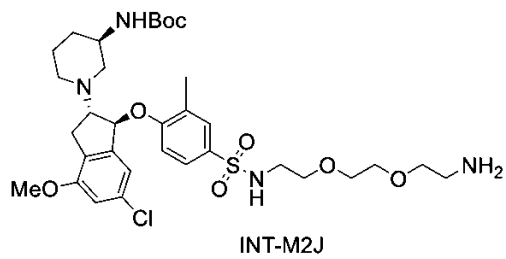
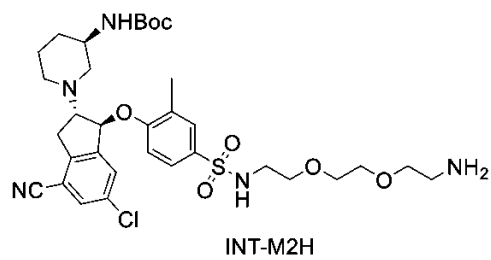
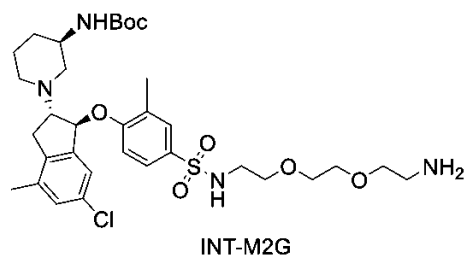
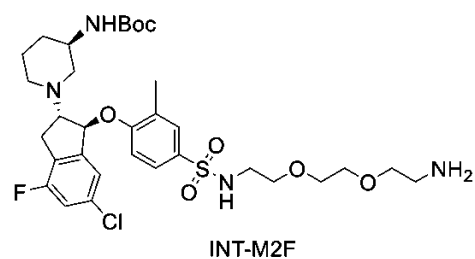
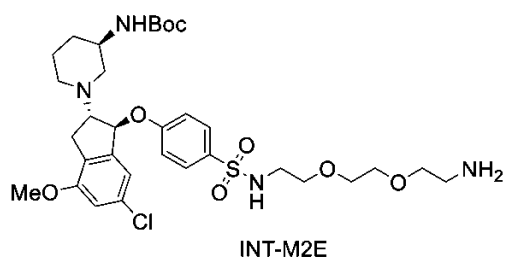
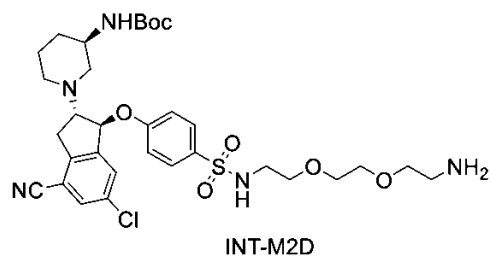
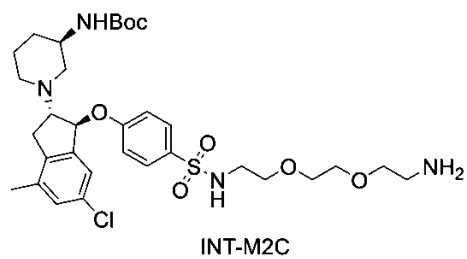
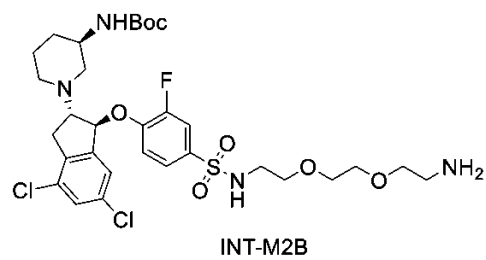
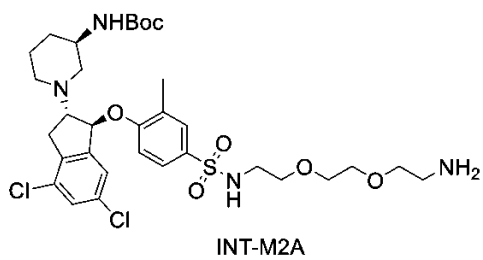
次の中間体を、上記手順を適切な出発アミノインダノール INT-I 8 及びリンカー INT-L 6 に適用することによって作製する：

30

40

50

【化 6 5】



10

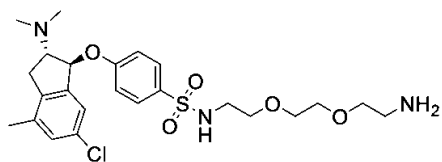
20

30

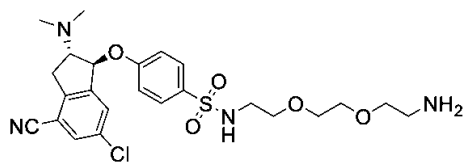
40

50

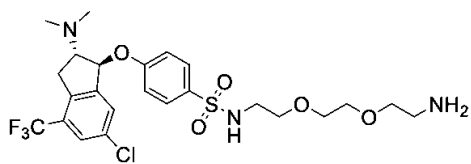
【化 6 6】



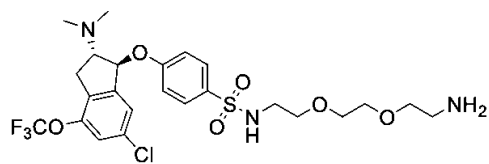
INT-M2L



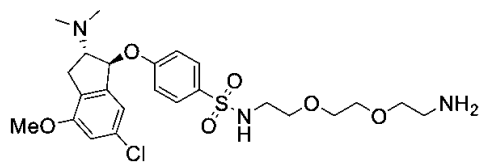
INT-M2M



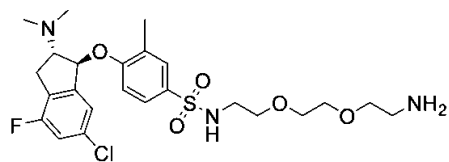
INT-M2N



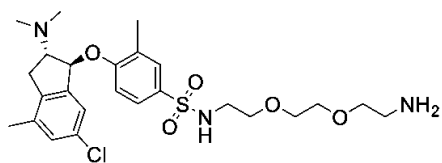
INT-M2O



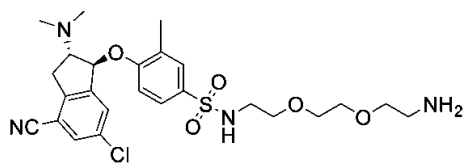
INT-M2P



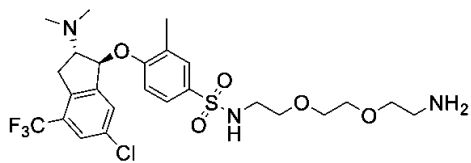
INT-M2Q



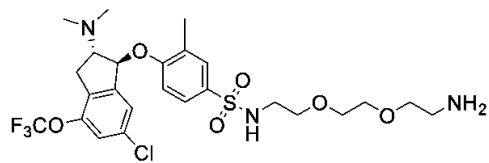
INT-M2R



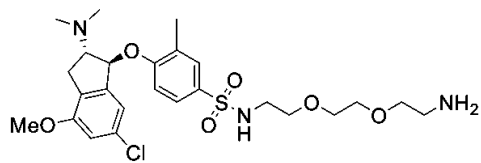
INT-M2S



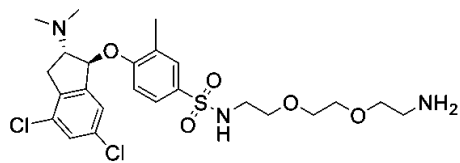
INT-M2T



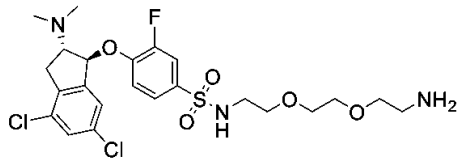
INT-M2U



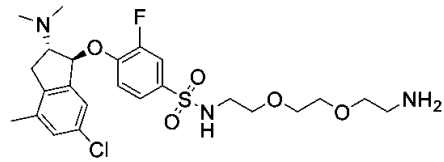
INT-M2V



INT-M2W



INT-M2X



INT-M2Y

10

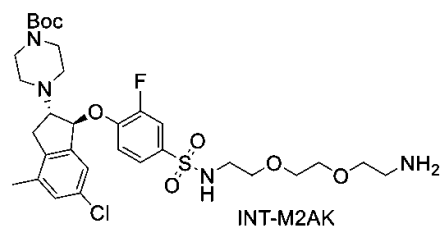
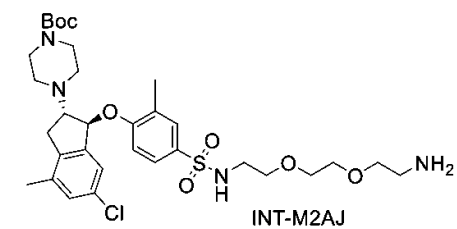
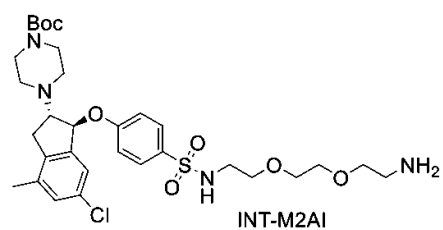
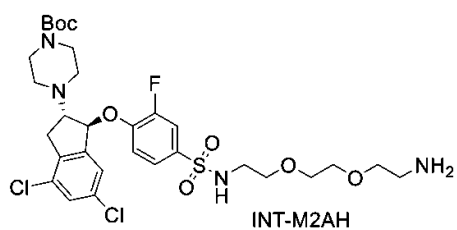
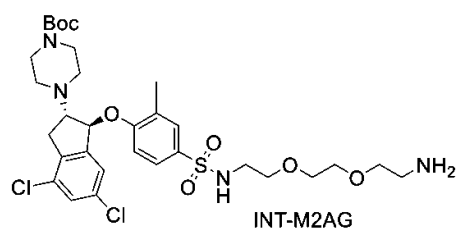
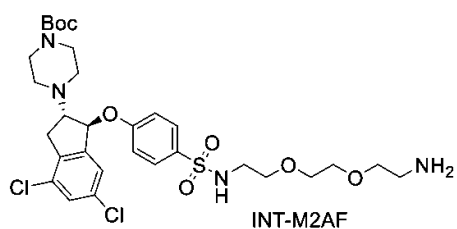
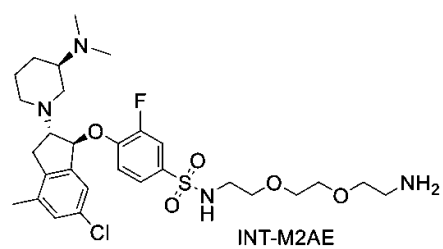
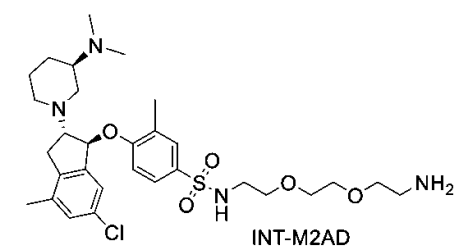
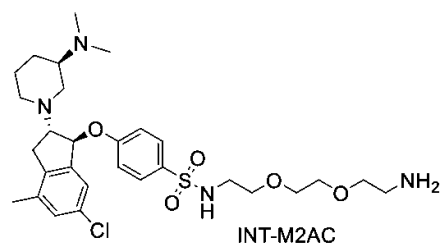
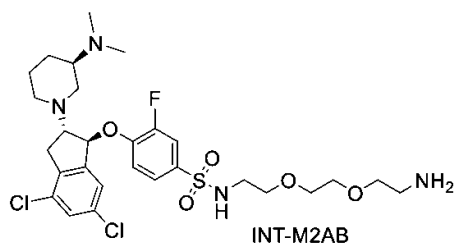
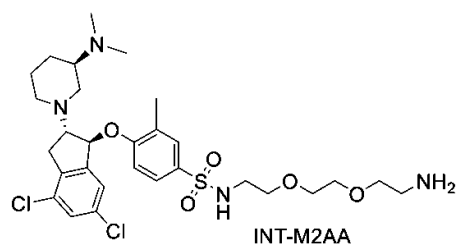
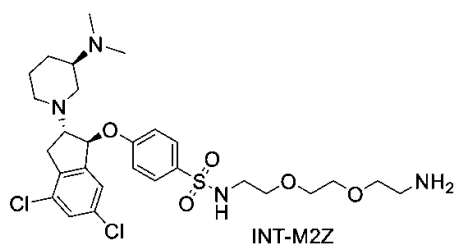
20

30

40

50

【化 6 7】



【 0 3 6 3】

二量体を形成するための一般スキーム（非保護類似体）：

10

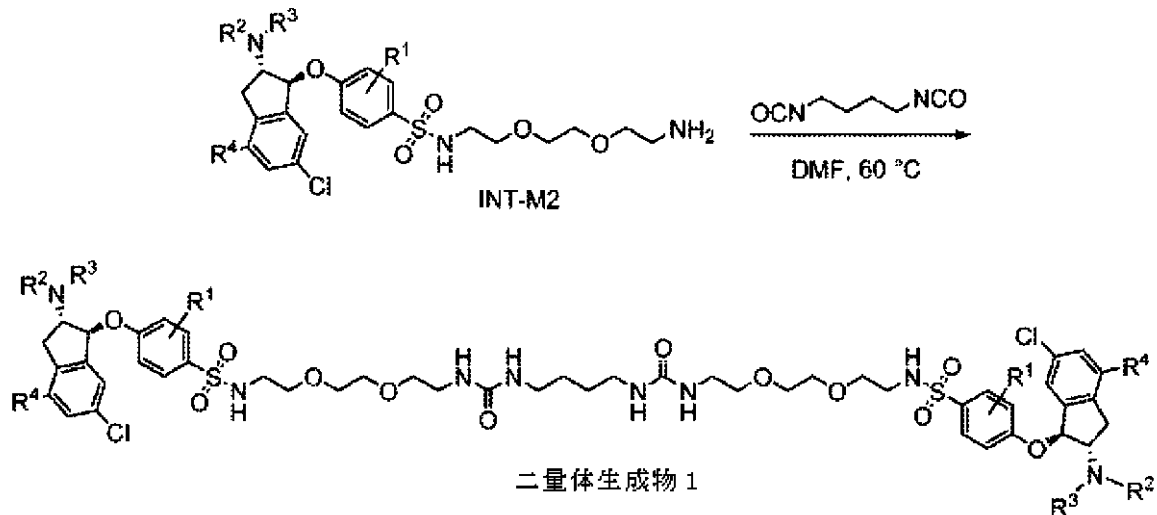
20

30

40

50

【化 6 8】

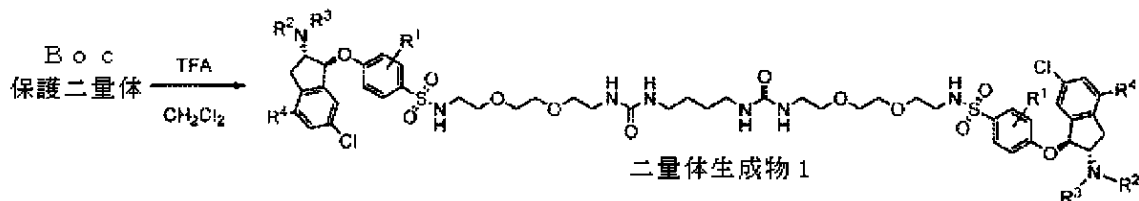


丸底フラスコに、INT-M2（1当量）、N，N－ジメチルホルムアミド（DMF、0．12M）、及び1，4－ジイソシアナトブタン（0．40当量）を添加した。得られた溶液を2時間にわたって60℃で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、CH₂Cl₂で希釈した。残渣を、クロロホルム／メタノール（10：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、所望の二量体生成物1を得た。最終生成物を、分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm；移動相、水（0．05％TFA）及びCH₃CN（8分で10．0％CH₃CNから70．0％へ）；検出器、UV254nm。最終生成物を一般にTFA塩として単離するか、または塩酸塩に変換した。

【0364】

二量体を脱保護するための一般スキーム：

【化 6 9】

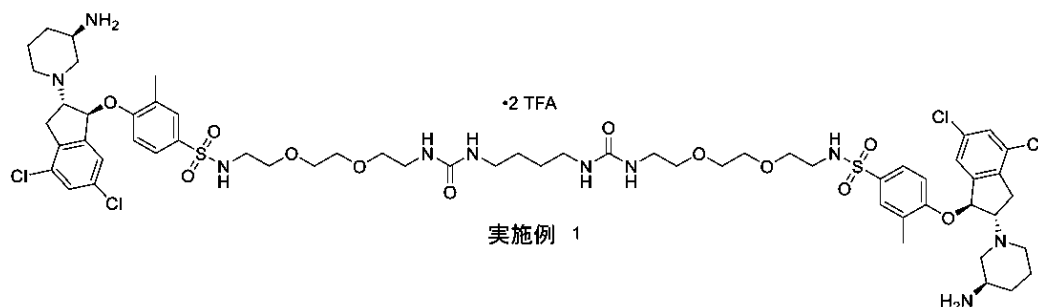


丸底フラスコに、Boc保護二量体（1当量）及び3：1のCH₂Cl₂：TFA（約0．05M）を添加した。得られた溶液を2時間にわたって室温で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm；移動相、水（0．05％TFA）及びCH₃CN（8分で10．0％CH₃CNから70．0％へ）；検出器、UV254nm。最終二量体生成物1を一般に、TFA塩として単離するか、または塩酸塩に変換した。

【0365】

実施例1：1－[2－（2－[2－[（4－[[（1S，2S）－2－[（3R）－3－アミノピペリジン－1－イル]－4，6－ジクロロ－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル]オキシ]－3－メチルベンゼン）スルホンアミド]エトキシ]エトキシ）エチル]－3－[4－（[[2－（2－[2－[（4－[[（1S，2S）－2－[（3R）－3－アミノピペリジン－1－イル]－4，6－ジクロロ－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル]オキシ]－3－メチルベンゼン）スルホンアミド]エトキシ]エトキシ）エチル]カルバモイル]アミノ）ブチル]尿素

【化 70】



10

上記一般スキームに従って、INT-M2Aから調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge Shield RP18 OBDカラム、 19×250 mm、 $10 \mu\text{m}$ ；移動相、水（ $0.05\% \text{HCl}$ ）及び CH_3CN （8分で $26.0\% \text{CH}_3\text{CN}$ から 47.0% へ）；検出器、UV254 nm。これによって、標題化合物 695.3 mg （ 38% ）を薄黄色の固体として得た。MS (m/z): 1343.4 [$M+H$] $^+$ 。 ^1H NMR (メタノール- d_4 , 400 MHz) δ 7.74 (s, 2H), 7.82 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2H), 7.49 (t, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 4H), 7.12 (s, 2H), 6.31 (s, 2H), 4.01 (s, 2H), 3.68–3.42 (m, 20H), 3.33–3.29 (m, 6H), 3.28–3.00 (m, 12H), 2.85 (s, 4H), 2.26 (s, 6H), 2.01 (s, 4H), 1.82 (s, 2H), 1.67 (d, $J = 9.6 \text{ Hz}$, 2H), 1.50 (s, 2H)。

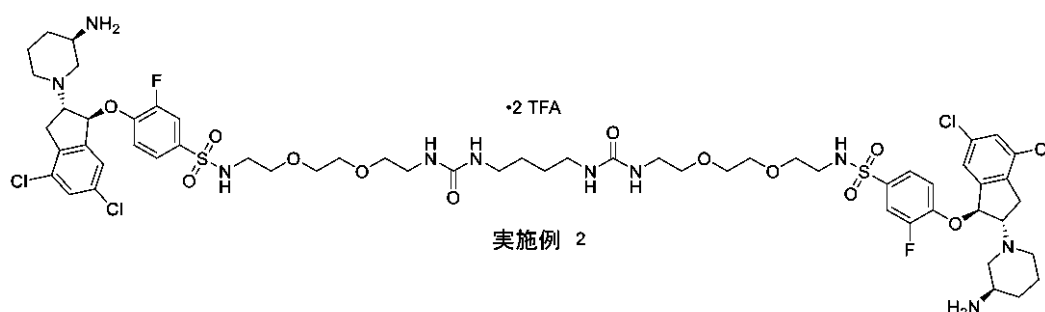
20

【0366】

実施例2：3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素、ビス(トリフルオロ酢酸)

30

【化 71】



40

上記一般スキームに従って、INT-M2Bから、二量体形成及びBoc保護によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XSelect CSH分取C18 OBDカラム、 19×150 mm、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相、水（ $0.05\% \text{TFA}$ ）及び CH_3CN （8分で $15\% \text{CH}_3\text{CN}$ から 45% へ）；検出器、UV254 nm。これによって、標題化合物 192.6 mg （ 56% ）を白色の固体として得た。MS (m/z): 1351 [$M+H$] $^+$ 。 ^1H NMR (メタノール- d_4 , 400 MHz) δ 8.50 (s, 2H), 7.76–7.56 (m, 6H), 7.45 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 2H), 7.20 (d, $J = 1.7 \text{ Hz}$, 2H), 6.01 (d, $J = 5.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.71 (td,

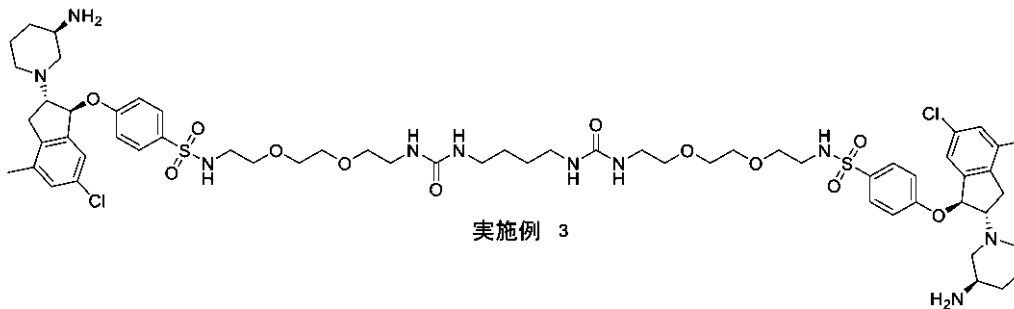
50

$J = 7.1, 5.1 \text{ Hz}, 2\text{H}$), $3.62 - 3.46 \text{ (m, } 16\text{H)}$, $3.31 - 3.17 \text{ (m, } 6\text{H)}$, $3.09 \text{ (dd, } J = 6.2, 4.3 \text{ Hz, } 8\text{H)}$, $2.99 \text{ (dd, } J = 16.8, 6.8 \text{ Hz, } 2\text{H)}$, $2.88 \text{ (d, } J = 11.4 \text{ Hz, } 2\text{H)}$, $2.65 \text{ (s, } 2\text{H)}$, $2.60 - 2.48 \text{ (m, } 4\text{H)}$, $1.97 - 1.87 \text{ (m, } 2\text{H)}$, $1.87 - 1.77 \text{ (m, } 2\text{H)}$, $1.68 - 1.42 \text{ (m, } 8\text{H)}$ 。

【0367】

実施例3：3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-6-クロロ-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ] エチル]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-6-クロロ-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ] エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素

【化72】



上記一般スキームに従って、INT-M2Cから、二量体形成及びBoc保護によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、 $19 \times 250 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相、水（0.05% TFA）及び CH_3CN （8分で10.0% CH_3CN から70.0%へ）；検出器、UV 254 nm。これによって、標題化合物42.3 mg（26%）を白色の固体として得た。MS（ m/z ）：1273 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 $^1\text{H NMR}$ （メタノール- d_4 ，400 MHz） δ 7.91 - 7.83（m，4H），7.32 - 7.25（m，4H），7.18（d， $J = 1.7 \text{ Hz}$ ，2H），7.00（d， $J = 1.7 \text{ Hz}$ ，2H），6.00（s，2H），3.68（s，2H），3.61 - 3.46（m，16H），3.38（s，1H），3.27（d， $J = 5.4 \text{ Hz}$ ，3H），3.19（d， $J = 17.9 \text{ Hz}$ ，4H），3.09（d， $J = 5.2 \text{ Hz}$ ，8H），2.93（s，4H），2.78（s，2H），2.63（s，4H），2.30（s，6H），1.92（s，3H），1.86（s，1H），1.69（s，3H），1.59（d， $J = 10.3 \text{ Hz}$ ，2H），1.50 - 1.42（m，4H）。

【0368】

実施例4：3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-6-クロロ-4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ] エチル]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-6-クロロ-4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ] エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素；ビス（トリフルオロ酢酸）

10

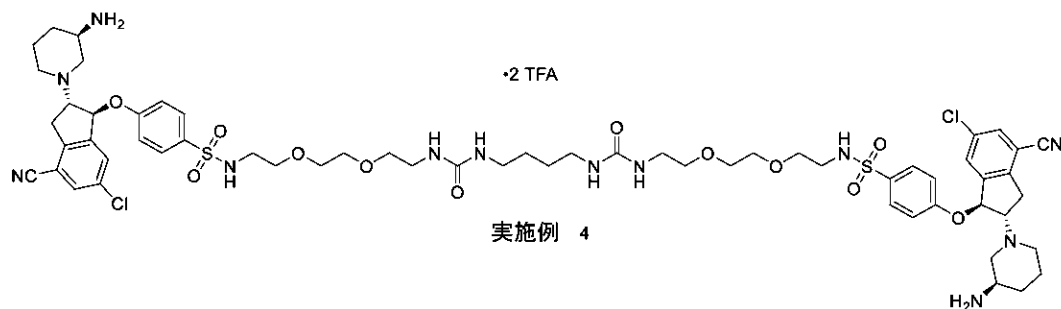
20

30

40

50

【化 7 3】



10

上記一般スキームに従って、INT-M2Dから、二量体形成及びBoc保護によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm、5μm；移動相、水（0.05% TFA）及びCH₃CN（8分で25.0% CH₃CNから45.0%へ）；検出器、UV 254 nm。これによって、標題化合物143.9 mg（71%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1296 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，400 MHz）δ 7.85（d，J = 8.6 Hz，4H），7.75（d，J = 1.9 Hz，2H），7.47（d，J = 1.8 Hz，2H），7.29（d，J = 8.7 Hz，4H），6.02（d，J = 5.5 Hz，2H），3.72（d，J = 6.5 Hz，2H），3.59 – 3.42（m，16H），3.41 – 3.29（m，1H），3.24（d，J = 5.4 Hz，3H），3.20 – 2.99（m，11H），2.89（d，J = 11.5 Hz，2H），2.66 – 2.52（m，7H），1.87（s，4H），1.44（s，4H）。

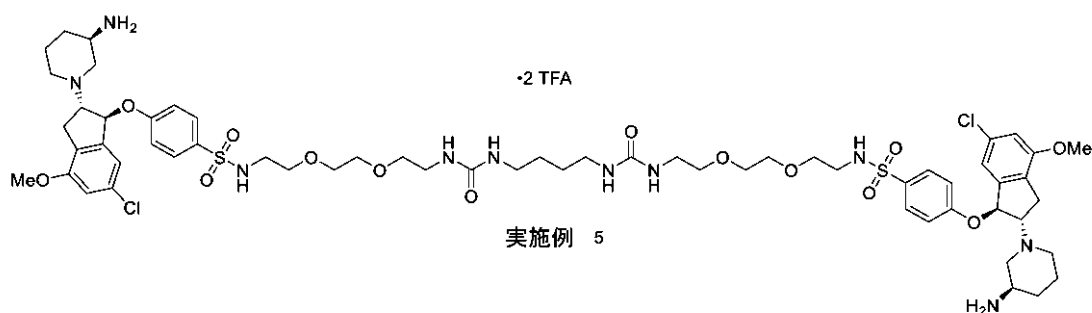
20

【0369】

実施例5：3-〔2-〔2-〔4-〔〔(1S, 2S)-2-〔(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル〕-6-クロロ-4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン〕スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕-1-〔4-〔〔2-〔2-〔2-〔4-〔〔(1S, 2S)-2-〔(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル〕-6-クロロ-4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン〕スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕カルバモイル〕アミノ〕ブチル〕尿素；ビス（トリフルオロ酢酸）

30

【化 7 4】



40

上記一般スキームに従って、INT-M2Eから、二量体形成及びBoc保護によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm、5μm；移動相、水（0.05% TFA）及びCH₃CN（8分で18.0% CH₃CNから32.0%へ）；検出器、UV 254 nm。これによって、標題化合物227.2 mg（74%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：135 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，400 MHz）

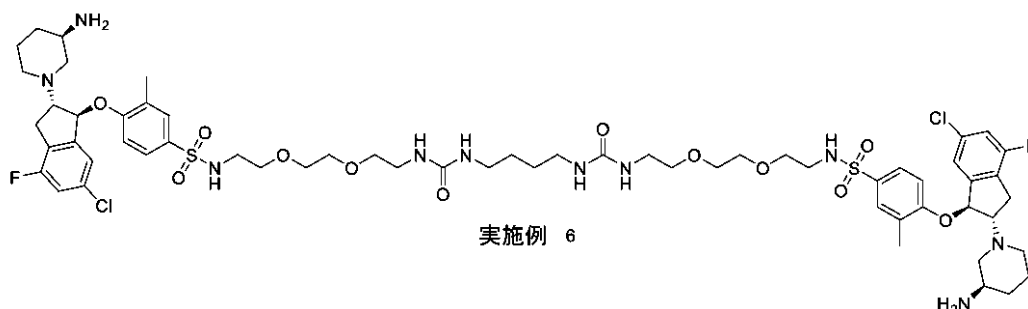
50

δ 7.88 (d, $J = 8.3$ Hz, 4H), 7.34 – 7.26 (m, 4H), 6.96 (s, 2H), 6.77 (s, 2H), 6.09 (d, $J = 19.2$ Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.61 – 3.46 (m, 17H), 3.42 (s, 2H), 3.28 (t, $J = 5.4$ Hz, 4H), 3.13 – 3.04 (m, 8H), 2.72 (s, 6H), 1.96 (s, 4H), 1.74 (s, 2H), 1.61 (s, 2H), 1.50 – 1.42 (m, 4H)。

【0370】

実施例6：1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-6-クロロ-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-6-クロロ-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素

【化75】



上記一般スキームに従って、INT-M2Fから、二量体形成及びBoc保護によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm；移動相、水（0.05% HCl）及びCH₃CN（8分で34% CH₃CNから54%へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物168.1mg（51%）を薄黄色の固体として得た。MS（ m/z ）：1311.45 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄, 400 MHz） δ 7.85 (d, $J = 2.4$ Hz, 2H), 7.82 (s, 2H), 7.55 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 7.27 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 6.91 (s, 2H), 6.77 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.54 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 3.89–3.70 (m, 8H), 3.57–3.49 (m, 17H), 3.31–3.23 (m, 10H), 3.18–3.08 (m, 9H), 2.30 (s, 6H), 2.19–2.07 (m, 6H), 1.75 (s, 2H), 1.48 (s, 4H)。

【0371】

実施例7：3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-6-クロロ-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-6-クロロ-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素

10

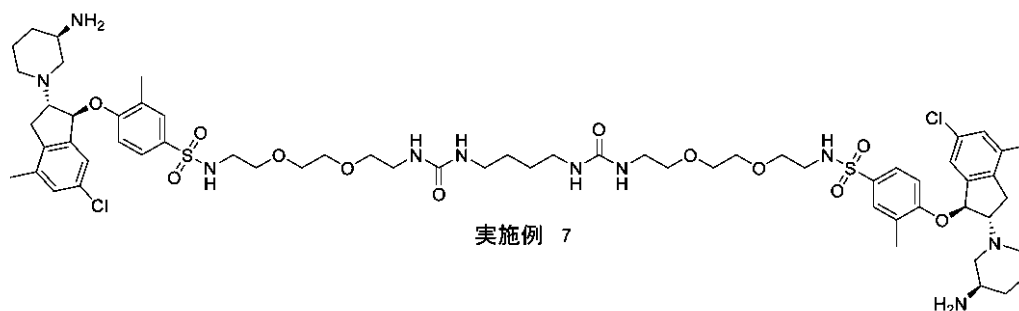
20

30

40

50

【化 7 6】



10

上記一般スキームに従って、INT-M2Gから、二量体形成及びBoc保護によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XSelect CSH分取C18 OBDカラム、19×150mm、5μm；移動相、水（0.05% TFA）及びCH₃CN（8分で16.0% CH₃CNから40.0%へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物157mg（52%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1301 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，400 MHz）δ 7.77（d，J = 9.0 Hz，2H），7.70（s，2H），7.44（d，J = 8.5 Hz，2H），7.18（s，2H），6.97（d，J = 6.5 Hz，2H），3.28（t，J = 5.4 Hz，6H），3.08（dt，J = 10.9，5.5 Hz，10H），2.94（s，4H），2.73（s，5H），3.61 - 3.46（m，16H），2.27（d，J = 22.7 Hz，13H），1.95（s，5H），1.67（d，J = 49.5 Hz，5H），1.50 - 1.42（m，4H）。

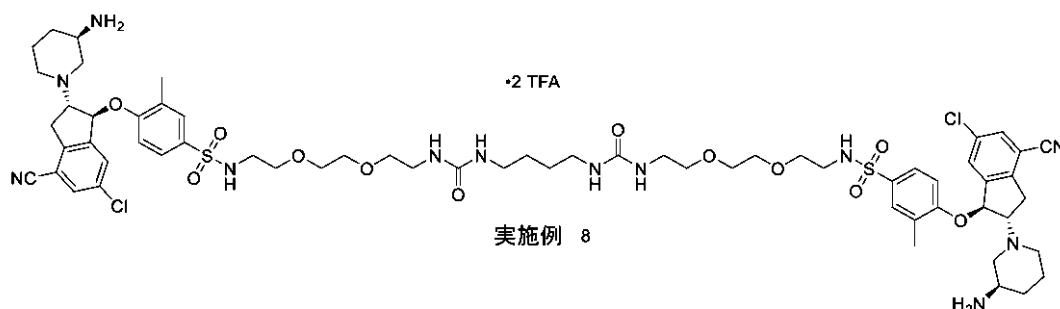
20

【0372】

実施例8：3-〔2-（2-〔2-〔（4-〔〔（1S，2S）-2-〔（3R）-3-アミノピペリジン-1-イル〕-6-クロロ-4-シアノ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-メチルベンゼン）スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ）エチル〕-1-〔4-（〔〔2-（2-〔2-〔（4-〔〔（1S，2S）-2-〔（3R）-3-アミノピペリジン-1-イル〕-6-クロロ-4-シアノ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-メチルベンゼン）スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ）エチル〕カルバモイル〕アミノ〕ブチル〕尿素；ビス（トリフルオロ酢酸）

30

【化 7 7】



40

上記一般スキームに従って、INT-M2Hから、二量体形成及びBoc保護によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm、5μm；移動相、水（0.05% TFA）及びCH₃CN（7分で24.0% CH₃CNから41.0%へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物30.1mg（25%）を白色の固体として得た。MS（m

50

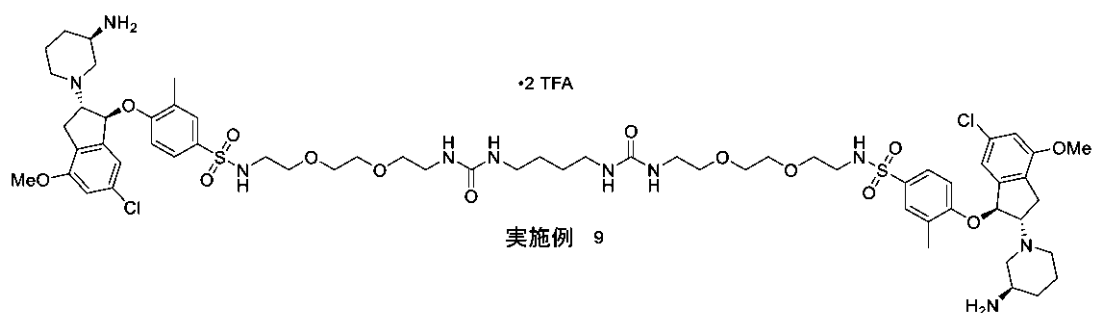
／z) : 661.7 [M/2+H]⁺. ¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.81 – 7.68 (m, 6H), 7.50 – 7.42 (m, 4H), 6.08 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.78 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 3.53 (dtd, J = 22.6, 5.4, 2.5 Hz, 16H), 3.45 – 3.33 (m, 6H), 3.27 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 3.18 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.13 – 3.02 (m, 8H), 2.92 (s, 2H), 2.66 (d, J = 27.7 Hz, 6H), 2.25 (s, 6H), 1.83 (s, 4H), 1.69 – 1.55 (m, 4H), 1.46 (p, J = 3.2 Hz, 4H).
【0373】

10

実施例9：3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-6-クロロ-4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-6-クロロ-4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;ビス(トリフルオロ酢酸)

【化78】

20



上記一般スキームに従って、INT-M2Jから、二量体形成及びBoc保護によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム，19×250mm、5μm；移動相、水（0.05%TFA）及びCH₃CN（12分で30.0%CH₃CNから38.0%へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物19.5mg（13%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1334 [M+H]⁺. ¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.81 – 7.73 (m, 2H), 7.70 (dd, J = 2.4, 1.0 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.94 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 6.75 (d, J = 1.5 Hz, 2H), 6.03 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.86 (s, 6H), 3.75 – 3.67 (m, 2H), 3.61 – 3.46 (m, 15H), 3.38 (dd, J = 7.9, 4.4 Hz, 2H), 3.32 – 3.16 (m, 5H), 3.08 (dt, J = 11.0, 5.7 Hz, 8H), 2.98 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.92 – 2.78 (m, 4H), 2.71 – 2.62 (m, 4H), 2.24 (s, 6H), 1.93 (s, 4H), 1.86 (s, 2H), 1.70 (s, 2H), 1.59 (s, 2H), 1.50 – 1.42 (m, 4H).

30

40

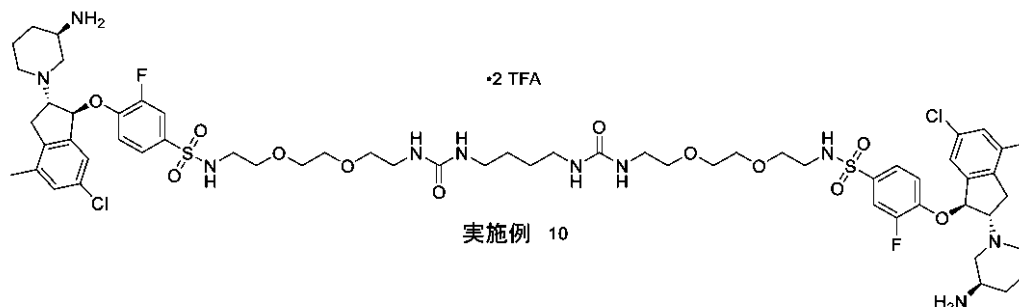
【0374】

実施例10：3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-6-クロロ-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エ

50

トキシ) エチル] -1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) -2- [(3R) -3-アミノピペリジン-1-イル] -6-クロロ-4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素; ビス(トリフルオロ酢酸)

【化79】

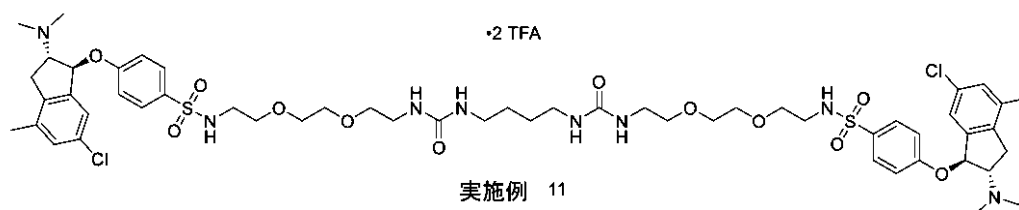


上記一般スキームに従って、INT-M2Kから、二量体形成及びBoc保護によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm、5μm；移動相、水（0.05%TFA）及びCH₃CN（10分で29.0%CH₃CNから33.0%へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物302.6mg（59%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1309 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄, 400 MHz）δ 7.77 - 7.55（m, 6H），7.21（d, J = 1.8 Hz, 2H），7.00（d, J = 1.8 Hz, 2H），6.15（s, 2H），4.89（s, 2H），3.89（s, 2H），3.62 - 3.46（m, 15H），3.41（s, 3H），3.28（t, J = 5.4 Hz, 4H），3.10（q, J = 5.4 Hz, 8H），3.03 - 2.94（m, 3H），2.73（s, 4H），2.31（s, 5H），1.98（s, 2H），1.92（s, 1H），1.74（s, 2H），1.60（d, J = 10.8 Hz, 2H），1.50 - 1.42（m, 4H）。

【0375】

実施例11：3- [2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) -6-クロロ-2- (ジメチルアミノ) -4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -1- [4- ([[2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) -6-クロロ-2- (ジメチルアミノ) -4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素; ビス(トリフルオロ酢酸)

【化80】



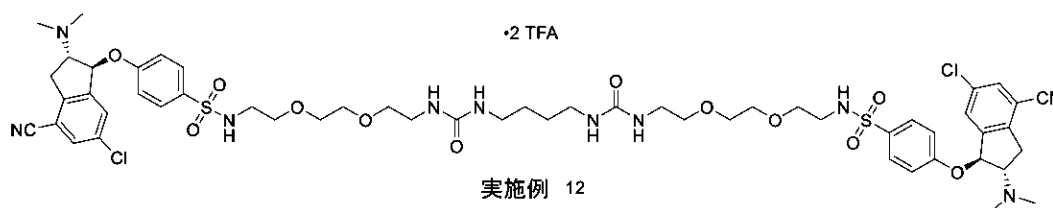
上記一般スキームに従って、INT-M2Lから、二量体形成によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XSelect CSH分取C18 OBDカラム、19×150mm、5μm；移動相、水（0.05%TFA）及びCH₃CN（12分で25.0%CH₃CNから32.0%へ）；検出器、UV254nm。これに

よって、標題化合物 278.8 mg (21%) を白色の固体として得た。MS (m/z): 1163.45) $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (メタノール- d_4 , 400 MHz) δ 7.96 – 7.88 (m, 4H), 7.39 – 7.30 (m, 4H), 7.26 (s, 2H), 6.98 (s, 2H), 6.39 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.35 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 3.62 – 3.45 (m, 18H), 3.27 (t, J = 5.4 Hz, 4H), 3.18 – 3.01 (m, 22H), 2.33 (s, 6H), 1.45 (p, J = 3.4 Hz, 4H)。

【0376】

実施例 12: 3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) プチル] 尿素; ビス(トリフルオロ酢酸)

【化 81】



上記一般スキームに従って、INT-M2Mから、二量体形成によって調製した。分取 HPLC によって次の条件で精製した: カラム、XBridge C18 OBD 分取カラム、19×250 mm, 5 μ m; 移動相、水 (0.05% TFA) 及び CH_3CN (9分 で 25% CH_3CN から 45% へ); 検出器、UV 254 nm。これによって、標題化合物 165.8 mg (41%) を白色の固体として得た。MS (m/z): 1185 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (メタノール- d_4 , 400 MHz) δ 7.98 – 7.86 (m, 6H), 7.45 (s, 2H), 7.43 – 7.34 (m, 4H), 6.48 (s, 1H), 4.50 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 3.79 (dd, J = 16.6, 8.4 Hz, 2H), 3.61 – 3.37 (m, 18H), 3.27 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 3.07 (d, J = 12.7 Hz, 20H), 1.50 – 1.42 (m, 4H)。

【0377】

実施例 13: 3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-4-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) プチル] 尿素

10

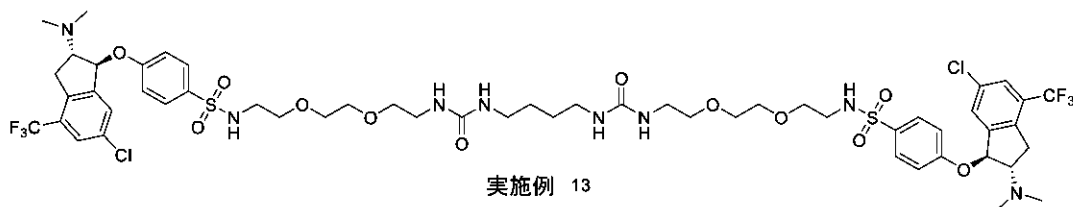
20

30

40

50

【化 8 2】

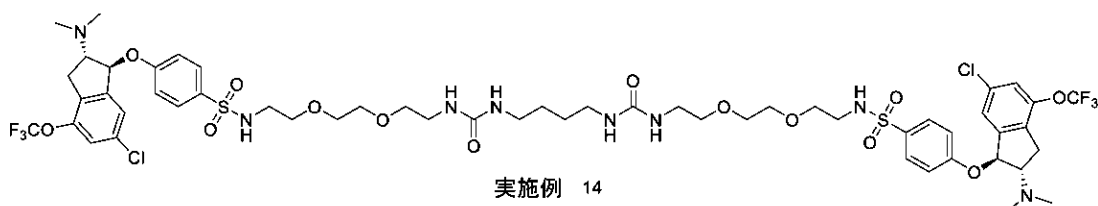


上記一般スキームに従って、INT-M2Nから、二量体形成によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm；移動相、水（10mmol/L NH₄HCO₃）及びCH₃CN（10分で80.0%CH₃CNから90.0%へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物41.6mg（7%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1371.2 [M+100]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，400 MHz）δ 8.01（s，2H），7.91-7.88（m，4H），7.38-7.33（m，6H），5.97（d，J = 5.6 Hz，2H），3.71（q，J = 8.0 Hz，2H），3.60-3.50（m，19H），3.33-3.26（m，5H），3.12-3.08（m，8H），2.37（s，12H），1.50-1.31（m，5H）。

【0378】

実施例14：1-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-4-(トリフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-4-(トリフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素

【化 8 3】



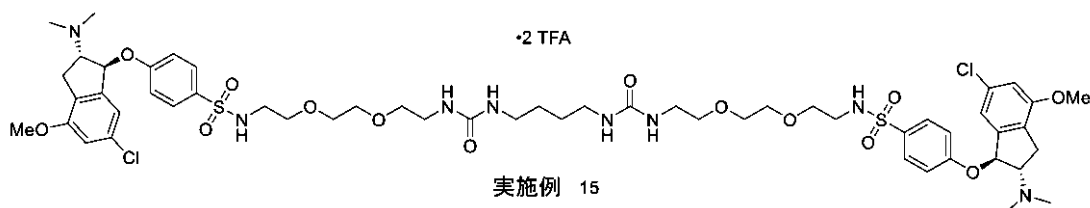
上記一般スキームに従って、INT-M2Oから、二量体形成によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm、5μm；移動相、水（10mmol/L NH₄HCO₃）及びCH₃CN（10分で80.0%CH₃CNから90.0%へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物26.5mg（13%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1403.15 [M+100]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，400 MHz）δ 7.87（d，J = 8.8 Hz，4H），7.61（s，2H），7.32（d，J = 8.8 Hz，4H），7.19（s，2H），5.97（d，J = 6.0 Hz，2H），3.93（q，J = 8.1 Hz，2H），3.57-3.47（m，19H），3.30（s，6H），3.15-3.05（m，9H），2.34（s，12H），1.47（s，4H）。¹⁹F NMR（メタノール-d₄，376 MHz）δ：76.92（s，6F）。

【0379】

実施例15：3-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-2-(

ジメチルアミノ) - 4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -1- [4- ([2- (2- [2- [(4- [(1S, 2S) - 6-クロロ-2- (ジメチルアミノ) - 4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素; ビス(トリフルオロ酢酸)

【化84】

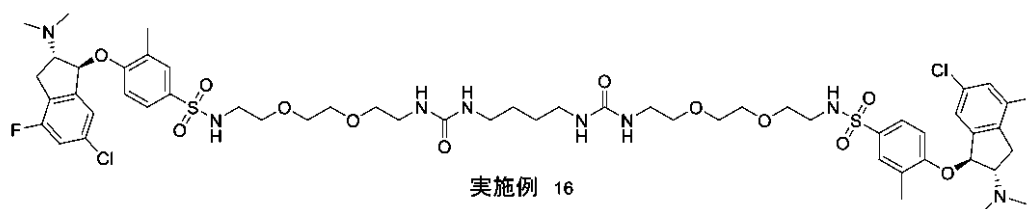


上記一般スキームに従って、INT-M2Pから、二量体形成によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XSelect CSH分取C18 OBDカラム、19×150mm、5μm；移動相、水（0.05% TFA）及びCH₃CN（10分で24.0% CH₃CNから33.0%へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物159.1mg（34%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1195 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄, 400 MHz）δ 7.96 - 7.88（m, 4H），7.38 - 7.31（m, 4H），7.04（d, J = 1.5 Hz, 2H），6.76（s, 2H），6.36（d, J = 6.6 Hz, 2H），4.91（d, J = 10.0 Hz, 4H），4.42 - 4.31（m, 2H），3.89（s, 6H），3.61 - 3.46（m, 17H），3.28（t, J = 5.4 Hz, 4H），3.13 - 3.00（m, 21H），1.45（s, 5H）。

【0380】

実施例16：3- [2- (2- [2- [(4- [(1S, 2S) - 6-クロロ-2- (ジメチルアミノ) - 4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -1- [4- ([2- (2- [2- [(4- [(1S, 2S) - 6-クロロ-2- (ジメチルアミノ) - 4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] - 3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素

【化85】



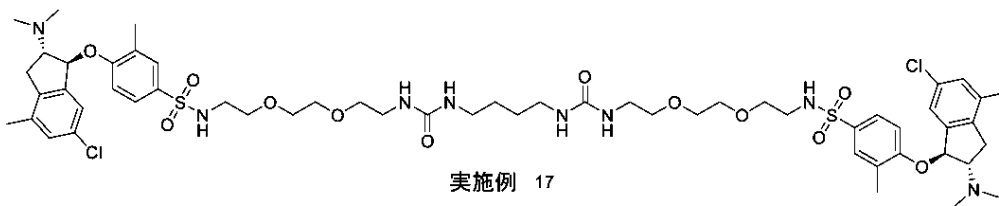
上記一般スキームに従って、INT-M2Qから、二量体形成によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge分取OBD C18カラム、19×250mm、5μm；移動相、水（0.05% HCl）及びCH₃CN（8分で20.0% CH₃CNから50.0%へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物255mg（29%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1201.35 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄, 400 MHz）δ 7.84（q, J = 3.6 Hz, 2H），7.77（d, J = 1.6 Hz, 2H），7.52（d, J = 8.8 Hz, 2H），7.30（q, J

= 3.2 Hz, 2H), 6.99 (s, 2H), 6.59 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.54–4.48 (m, 2H), 3.73 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 3.62–3.51 (m, 16H), 3.51–3.35 (m, 4H), 3.34–3.33 (m, 2H), 3.30 (s, 4H), 3.17–2.92 (m, 16H), 2.36–2.33 (m, 6H), 1.53 (s, 1H)。

【0381】

実施例17：3-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素

【化86】



上記一般スキームに従って、INT-M2Rから、二量体形成によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge分取C18 OBDカラム、19×150mm、5μm；移動相、水（0.05% NH₄OH）及びCH₃CN（1分で5.0% CH₃CNから70.0%へ、6分で77.0%へ）；検出器、UV254/220nm。これによって、標題化合物109.9mg（12%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1191 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄, 400 MHz）δ 7.80 – 7.67 (m, 4H), 7.40 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 6.93 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 5.91 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.61 – 3.37 (m, 19H), 3.32 – 3.15 (m, 6H), 3.08 (dt, J = 14.5, 5.7 Hz, 8H), 2.79 (dd, J = 15.9, 7.9 Hz, 2H), 2.45 – 2.13 (m, 25H), 1.47 (p, J = 3.3 Hz, 4H)。

【0382】

実施例18：3-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素；ビス(トリフルオロ酢酸)

10

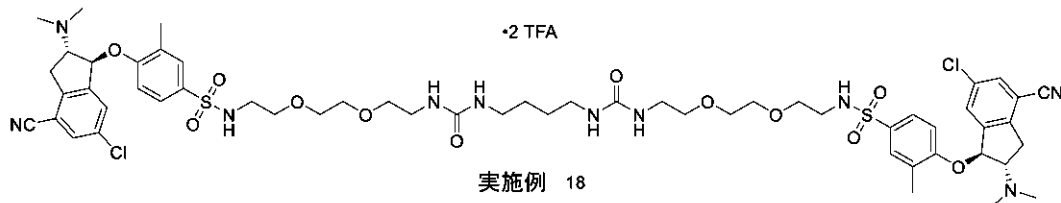
20

30

40

50

【化 8 7】

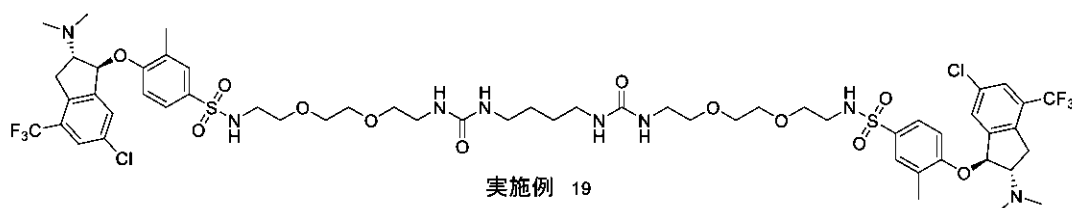


上記一般スキームに従って、INT-M2Sから、二量体形成によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XSelect CSH分取C18 OBDカラム、 $19 \times 150 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相、水（ $0.05\% \text{ TFA}$ ）及び CH_3CN （8分で $22.0\% \text{ CH}_3\text{CN}$ から 38.0% へ）；検出器、 254 nm 。これによって、標題化合物 75.8 mg （ 24% ）を白色の固体として得た。MS（ m/z ）： 1213 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR（メタノール- d_4 ， 300 MHz ） δ $7.94 - 7.75$ （m， 6 H ）， $7.56 - 7.39$ （m， 4 H ）， 6.54 （d， $J = 6.7 \text{ Hz}$ ， 2 H ）， $4.64 - 4.49$ （m， 2 H ）， 3.84 （dd， $J = 16.7, 8.5 \text{ Hz}$ ， 2 H ）， $3.65 - 3.39$ （m， 18 H ）， 3.29 （d， $J = 5.4 \text{ Hz}$ ， 3 H ）， $3.16 - 3.05$ （m， 21 H ）， 2.34 （s， 6 H ）， $1.54 - 1.43$ （m， 4 H ）。

【0383】

実施例19：3-〔2-（2-〔2-〔（4-〔〔（1S，2S）-6-クロロ-2-（ジメチルアミノ）-4-（トリフルオロメチル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-メチルベンゼン）スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕-1-〔4-（〔〔2-（2-〔2-〔（4-〔〔（1S，2S）-6-クロロ-2-（ジメチルアミノ）-4-（トリフルオロメチル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-メチルベンゼン）スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕カルバモイル〕アミノ〕ブチル〕尿素

【化 8 8】

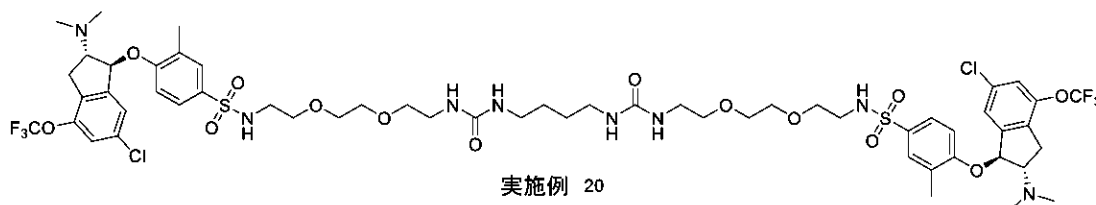


上記一般スキームに従って、INT-M2Tから、二量体形成によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge分取C18 OBDカラム、 $19 \times 150 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相、水（ $10 \text{ mmol/L NH}_4\text{HCO}_3$ ）及び CH_3CN （8分で $75\% \text{ CH}_3\text{CN}$ から 80% へ）；検出器、 220 nm 。これによって、標題化合物 42.5 mg （ 16% ）を白色の固体として得た。MS（ m/z ）： 1399.36 $[\text{M}+100]^+$ 。 ^1H NMR（メタノール- d_4 ， 400 MHz ） δ 8.00 （d， $J = 1.6 \text{ Hz}$ ， 2 H ）， 7.80 （d， $J = 2.0 \text{ Hz}$ ， 2 H ）， 7.78 （d， $J = 2.0 \text{ Hz}$ ， 2 H ）， 7.49 （d， $J = 8.8 \text{ Hz}$ ， 2 H ）， 7.34 （s， 2 H ）， 5.98 （d， $J = 5.6 \text{ Hz}$ ， 2 H ）， 3.75 （q， $J = 8.0 \text{ Hz}$ ， 2 H ）， $3.59 - 3.50$ （m， 18 H ）， $3.33 - 3.26$ （m， 8 H ）， $3.12 - 3.07$ （m， 8 H ）， 2.38 （s， 12 H ）， 1.49 （s， 4 H ）， 1.31 （s， 1 H ）。 ^{19}F NMR（メタノール- d_4 ， 400 MHz ） δ ： -76.94 （s， 6 F ）。

【0384】

実施例20：1-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-4-(トリフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-4-(トリフルオロメトキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素

【化89】



実施例 20

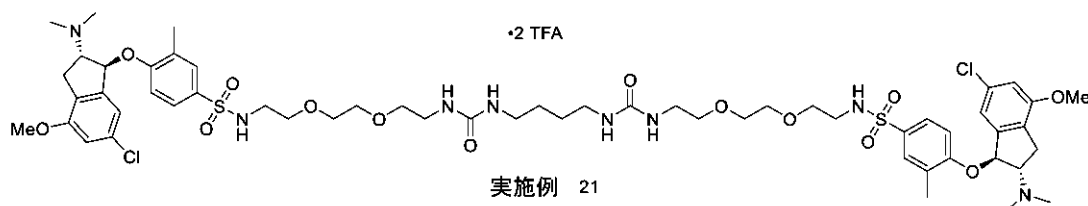
上記一般スキームに従って、INT-M2Uから、二量体形成によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm、5μm；移動相、水（10mmol/L、NH₄HCO₃）及びCH₃CN（90.0%CH₃CNを10分保持）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物64.5mg（39%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1431.30 [M+100]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，400 MHz）δ 7.80（d，J = 2.4 Hz，2H），7.78（s，2H），7.63（s，2H），7.48（d，J = 8.8 Hz，2H），7.19（s，2H），6.01（d，J = 6.0 Hz，2H），3.63-3.60（m，4H），3.59-3.50（m，14H），3.38-3.33（m，4H），3.32-3.30（m，4H），3.19-3.12（m，4H），3.10-3.07（m，4H），2.97（q，J = 7.8 Hz，2H），2.37（s，12H），2.28（s，6H），1.49（s，4H）。

¹⁹F NMR（メタノール-d₄，376 MHz）δ：-75.47（s，6F）。

【0385】

実施例21：3-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-4-メトキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素；ビス（トリフルオロ酢酸）

【化90】



実施例 21

上記一般スキームに従って、INT-M2Vから、二量体形成によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム

ム、 19×250 mm、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相、水（ 0.05% TFA）及び CH_3CN （ 8 分で 15% CH_3CN から 33% へ）；検出器、 $UV 254$ nm。これによって、標題化合物 69.6 mg（ 16% ）を白色の固体として得た。MS（ m/z ）： 1225 [$M+H$] $^+$ 。 ^1H NMR（メタノール- d_4 ， 400 MHz） δ $7.81 - 7.68$ （m， 4 H）， 7.41 （d， $J = 8.7$ Hz， 2 H）， 6.94 （d， $J = 1.6$ Hz， 2 H）， 6.70 （d， $J = 1.3$ Hz， 2 H）， 6.01 （d， $J = 6.2$ Hz， 2 H）， 4.61 （s， 7 H）， 3.86 （s， 6 H）， $3.66 - 3.45$ （m， 18 H）， 3.27 （d， $J = 5.7$ Hz， 3 H）， 3.08 （dt， $J = 10.8$ ， 5.0 Hz， 9 H）， 2.80 （dd， $J = 16.2$ ， 8.0 Hz， 2 H）， 2.49 （s， 12 H）， 2.26 （s， 6 H）， $1.51 - 1.43$ （m， 4 H）。

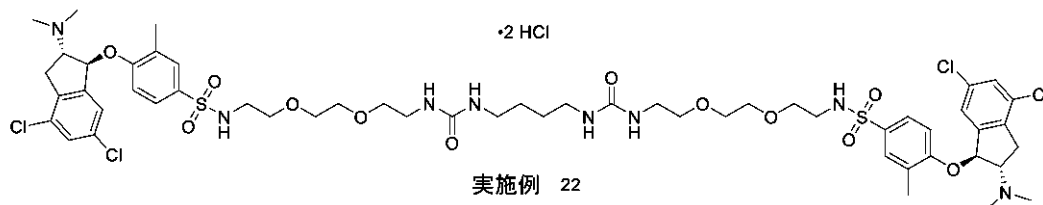
10

【0386】

実施例 22：3-〔2-（2-〔2-〔（4-〔〔（1S，2S）-4，6-ジクロロ-2-（ジメチルアミノ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-メチルベンゼン〕スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕-1-〔4-（〔〔2-（2-〔2-〔（4-〔〔（1S，2S）-4，6-ジクロロ-2-（ジメチルアミノ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-メチルベンゼン〕スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕カルバモイル〕アミノ〕ブチル〕尿素二塩酸塩

20

【化91】



上記一般スキームに従って、INT-M2Wから、二量体形成によって調製した。分取 HPLC によって次の条件で精製した：カラム、XBridge C_{18} OBD 分取カラム、 19×250 mm、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相、水（ 0.05% NH_4OH ）及び CH_3CN （ 8 分で 80.0% CH_3CN から 90.0% へ）；検出器、 $UV 220$ nm。生成物を塩化水素で処理し、凍結乾燥させた。これによって、標題化合物 566 mg（ 62% ）を白色の固体として得た。MS（ m/z ）： 1233.53 [$M+H$] $^+$ 。 ^1H NMR（メタノール- d_4 ， 400 MHz） δ $7.87 - 7.75$ （m， 4 H）， 7.53 （t， $J = 3.6$ Hz， 4 H）， 7.11 （s， 2 H）， 6.64 （d， $J = 6.8$ Hz， 2 H）， 4.51 （td， $J = 8.4$ ， 6.7 Hz， 2 H）， 3.72 （dd， $J = 16.4$ ， 8.4 Hz， 2 H）， $3.65 - 3.48$ （m， 16 H）， $3.41 - 3.31$ （m， 6 H）， 3.16 （s， 4 H）， 3.10 （t， $J = 12.4$ Hz， 10 H）， 3.01 （s， 6 H）， 2.33 （s， 6 H）， 1.53 （dt， $J = 6.4$ ， 3.6 Hz， 4 H）。

30

40

【0387】

実施例 23：3-〔2-（2-〔2-〔（4-〔〔（1S，2S）-4，6-ジクロロ-2-（ジメチルアミノ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-フルオロベンゼン〕スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕-1-〔4-（〔〔2-（2-〔2-〔（4-〔〔（1S，2S）-4，6-ジクロロ-2-（ジメチルアミノ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-フルオロベンゼン〕スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕カルバモイル〕アミノ〕ブチル〕尿素；ビス（トリフルオロ酢酸）

50

20

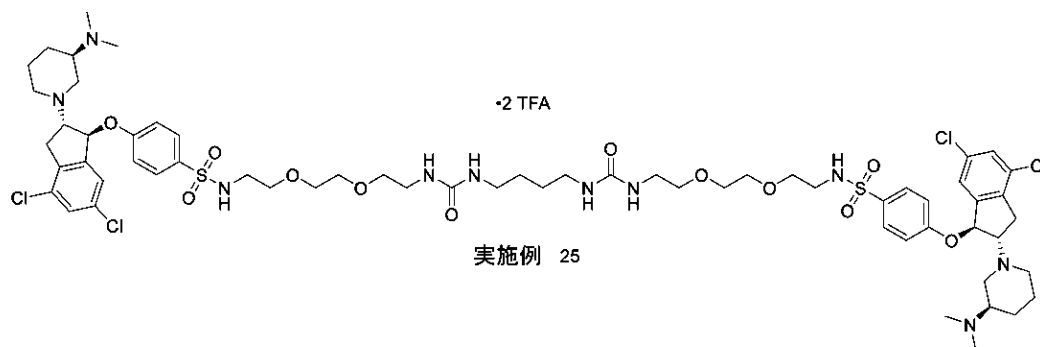
実施例 24: 3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([(2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素

实施例 24

40

50

2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-ジクロロ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;ビス(トリフルオロ酢酸)
【化94】



上記一般スキームに従って、INT-M2Zから、二量体形成によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm、5μm；移動相、水（0.05%TFA）及びCH₃CN（8分で30.0%CH₃CNから62.0%へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物203.4mg（58%）を黄色の油状物として得た。MS（m/z）：1371 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，400 MHz）δ 7.93 - 7.85（m，4H），7.46（t，J = 2.1 Hz，2H），7.34（d，J = 8.6 Hz，4H），7.16 - 7.10（m，2H），6.29（dd，J = 15.1，6.7 Hz，2H），4.00（q，J = 7.6 Hz，2H），3.62 - 3.24（m，23H），3.20 - 2.99（m，14），2.92（s，5），2.83（s，8），2.73（s，1H），2.11（s，2H），1.96（d，J = 12.8 Hz，2H），1.79（dd，J = 10.9，9.1 Hz，4H），1.41 - 1.51（m，4H）。

【0390】

実施例26：3-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-ジクロロ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-ジクロロ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;ビス(トリフルオロ酢酸)

10

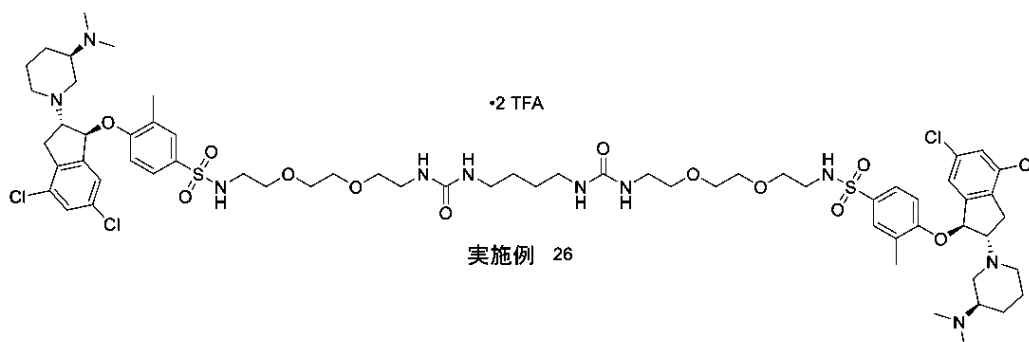
20

30

40

50

【化 9 5】



10

上記一般スキームに従って、INT-M2AAから、二量体形成によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した（カラム、XBridge Shield RP18 OBDカラム、19×150mm、5μm；移動相、水（0.05%NH₄OH）及びCH₃CN（10分の定組成61.0%CH₃CN）；検出器、UV254/220nm。これによって、標題化合物90.6mg（13%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1398.9 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，400MHz）δ 7.80 – 7.67（m，4H），7.50 – 7.38（m，4H），7.16 – 7.10（m，2H），5.99（d，J = 6.0 Hz，2H），3.62 – 3.46（m，18H），3.32 – 3.23（m，6H），3.07（dt，J = 29.7，5.8 Hz，10H），2.91（dd，J = 16.4，8.0 Hz，4H），2.27（s，8H），2.14（s，16H），1.95（d，J = 12.6 Hz，2H），1.84 – 1.75（m，2H），1.64 – 1.52（m，2H），1.52 – 1.44（m，4H），1.28 – 1.15（m，2H）。

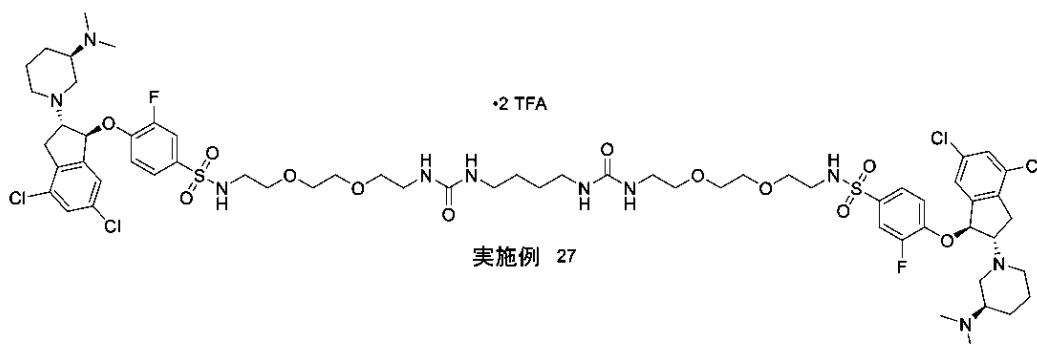
20

【0391】

実施例27：3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素；ビス(トリフルオロ酢酸)

30

【化 9 6】



40

上記一般スキームに従って、INT-M2ABから、二量体形成によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム，19×250mm、5μm；移動相、水（0.05%TFA）及びCH₃CN（10分で29.0%CH₃CNから33.0%へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物267mg（65%）を無色の油状物として得た。MS（m/z）：1

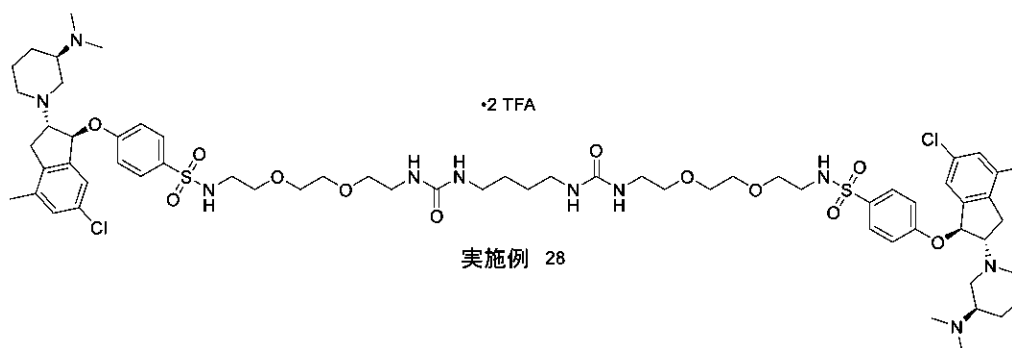
50

407 [M+H]⁺. ¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.76 – 7.57 (m, 6H), 7.45 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.22 – 7.17 (m, 2H), 6.11 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.86 (td, J = 7.7, 5.8 Hz, 2H), 3.54 (dtd, J = 21.8, 5.5, 2.6 Hz, 17H), 3.31 – 3.21 (m, 5H), 3.17 – 2.99 (m, 13H), 2.87 (s, 16H), 2.52 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 2.03 (s, 2H), 1.88 (dd, J = 11.2, 6.6 Hz, 2H), 1.78 – 1.61 (m, 4H), 1.51 – 1.41 (m, 4H)。

【0392】

実施例28：3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S, 2S)-6-クロロ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S, 2S)-6-クロロ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;ビス(トリフルオロ酢酸)

【化97】



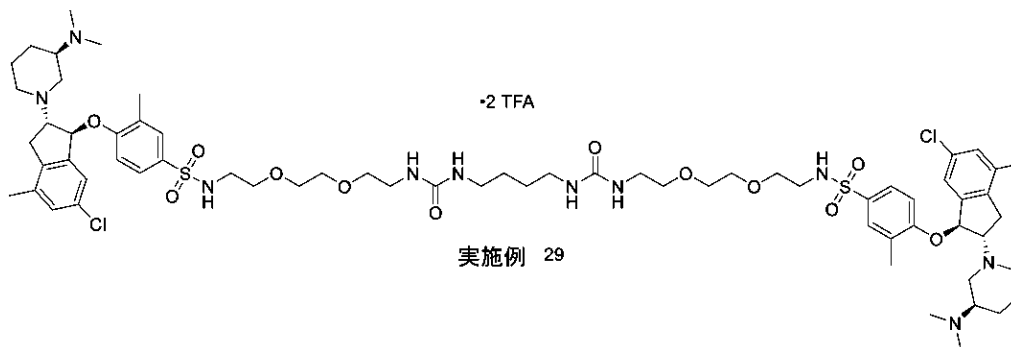
上記一般スキームに従って、INT-M2ACから、二量体形成によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm、5μm；移動相、水（0.05% TFA）及びCH₃CN（9分で30.0% CH₃CNから34.0%へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物210.2mg（18%）を白色の固体として得た。MS (m/z)：1331.7 [M+H]⁺. ¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.94 – 7.85 (m, 4H), 7.38 – 7.30 (m, 4H), 7.24 – 7.19 (m, 2H), 6.97 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.36 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.15 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 3.66 – 3.33 (m, 24H), 3.32 – 3.20 (m, 6H), 3.16 – 3.04 (m, 10H), 2.82 (s, 14H), 2.31 (s, 6H), 2.18 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.13 – 2.03 (m, 2H), 1.94 – 1.73 (m, 4H), 1.47 (h, J = 3.0 Hz, 4H)。

【0393】

実施例29：3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S, 2S)-6-クロロ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S, 2S)-6-クロロ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]

－４－メチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル］オキシ］－３－メチルベンゼン）スルホンアミド］エトキシ］エトキシ］エチル］カルバモイル］アミノ）ブチル］尿素；ビス（トリフルオロ酢酸）

【化９８】

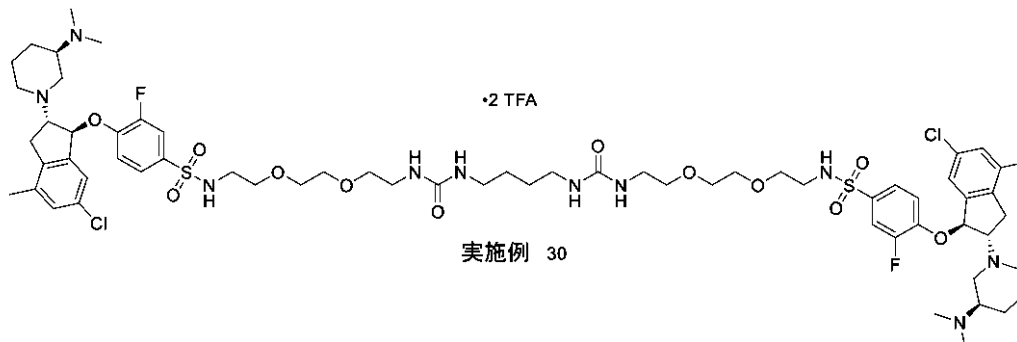


上記一般スキームに従って、INT-M2ADから、二量体形成によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm、5μm；移動相、水（0.05% TFA）及びCH₃CN（10分で31.0% CH₃CNから36.0%へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物163.7mg（52%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1359.75 [M+H]⁺。1H NMR（メタノール-d₄，300 MHz）δ 7.80 – 7.65（m，4H），7.43（d，J = 8.6 Hz，2H），7.21 – 7.14（m，2H），6.92（d，J = 1.3 Hz，2H），6.23（d，J = 5.7 Hz，2H），4.00（q，J = 7.2 Hz，2H），3.50（dt，J = 16.7，4.6 Hz，19H），3.41 – 3.29（m，4H），3.24（d，J = 5.4 Hz，3H），3.16（s，2H），3.03（tt，J = 12.2，6.5 Hz，15H），2.80（s，14H），2.26（d，J = 14.0 Hz，12H），2.10（s，2H），1.96（s，2H），1.77（s，4H），1.49 – 1.38（m，4H）。

【0394】

実施例30：3－[2－（2－[2－[（4－[[（1S，2S）－6－クロロ－2－[（3R）－3－（ジメチルアミノ）ピペリジン－1－イル]－4－メチル－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル]オキシ]－3－フルオロベンゼン）スルホンアミド]エトキシ]エトキシ]エチル]－1－[4－（[[2－（2－[2－[（4－[[（1S，2S）－6－クロロ－2－[（3R）－3－（ジメチルアミノ）ピペリジン－1－イル]－4－メチル－2，3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル]オキシ]－3－フルオロベンゼン）スルホンアミド]エトキシ]エトキシ]エチル]カルバモイル]アミノ）ブチル]尿素；ビス（トリフルオロ酢酸）

【化９９】

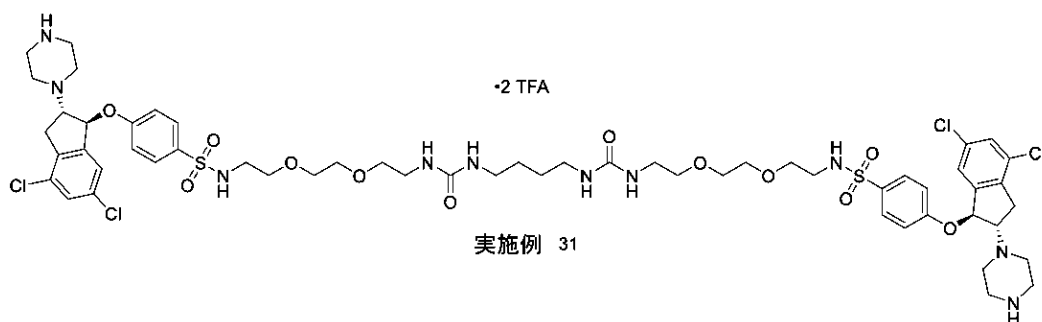


上記一般スキームに従って、INT-M2AEから、二量体形成によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、 $19 \times 250 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相、水（ $0.05\% \text{ TFA}$ ）及び CH_3CN （ 10 分で $31.0\% \text{ CH}_3\text{CN}$ から 36.0% へ）；検出器、 $\text{UV } 254 \text{ nm}$ 。これによって、標題化合物161.2mg（ 61% ）を白色の固体として得た。MS（ m/z ）： 1368 [M+H]^+ 。 $^1\text{H NMR}$ （メタノール- d_4 ， 300 MHz ） δ 7.65（dt， $J = 19.4$ ， 8.6 Hz ， 6H ），7.23 – 7.16（m， 2H ），6.98（d， $J = 1.9 \text{ Hz}$ ， 2H ），6.22（s， 2H ），4.02（s， 2H ），3.60 – 3.20（m， 23H ），3.07（t， $J = 5.5 \text{ Hz}$ ， 12H ），2.84（s， 12H ），2.71（s， 2H ），2.29（s， 6H ），2.09（s， 2H ），1.95（s， 2H ），1.75（s， 5H ），1.44（dd， $J = 4.1$ ， 2.7 Hz ， 4H ）。

【0395】

実施例31：3-〔2-（2-〔2-〔（4-〔〔（1S，2S）-4，6-ジクロロ-2-（ピペラジン-1-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン）スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕-1-〔4-（〔〔2-（2-〔2-〔（4-〔〔（1S，2S）-4，6-ジクロロ-2-（ピペラジン-1-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン）スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕カルバモイル〕アミノ〕ブチル〕尿素；ビス（トリフルオロ酢酸）

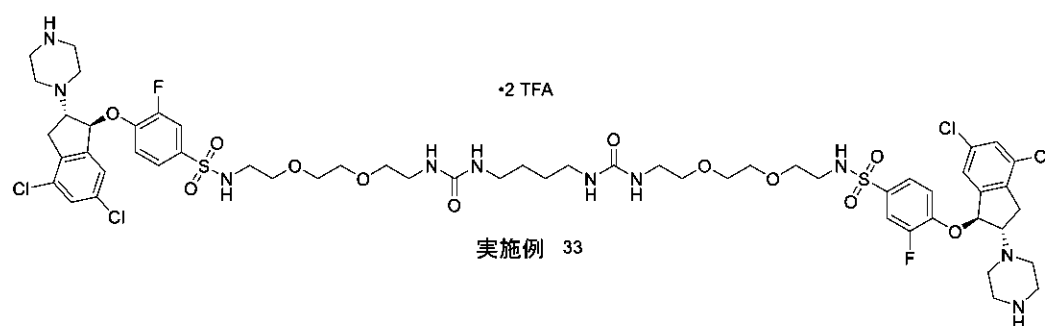
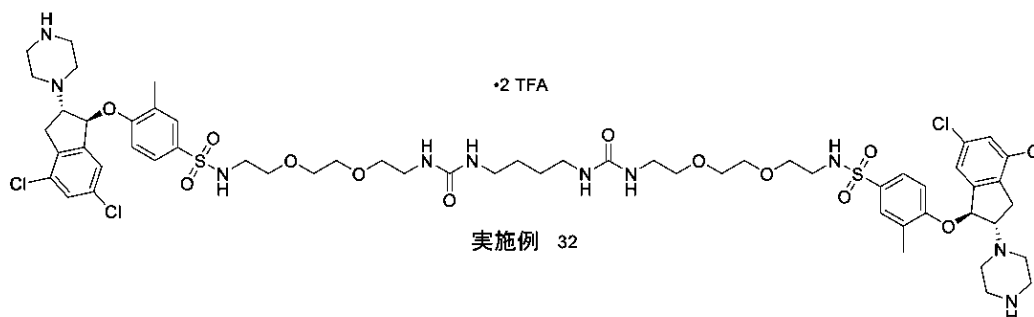
【化100】



上記一般スキームに従って、INT-M2AFから、二量体形成及びBoc保護によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、 $19 \times 250 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相、水（ $0.05\% \text{ TFA}$ ）及び CH_3CN （ 8 分で $30.0\% \text{ CH}_3\text{CN}$ から 52.0% へ）；検出器、 $\text{UV } 254 \text{ nm}$ 。これによって、標題化合物122.7mg（ 40% ）を白色の固体として得た。MS（ m/z ）： 1287 [M+H]^+ 。 $^1\text{H NMR}$ （メタノール- d_4 ， 300 MHz ） δ 7.95 – 7.84（m， 4H ），7.46（d， $J = 1.8 \text{ Hz}$ ， 2H ），7.39 – 7.29（m， 4H ），7.21 – 7.13（m， 2H ），6.09（d， $J = 6.0 \text{ Hz}$ ， 2H ），3.77 – 3.48（m， 19H ），3.28（dd， $J = 11.7$ ， 6.7 Hz ， 6H ），3.14 – 2.86（m， 10H ），1.55 – 1.44（m， 4H ）。

【0396】

実施例32：3-〔2-（2-〔2-〔（4-〔〔（1S，2S）-4，6-ジクロロ-2-（ピペラジン-1-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-メチルベンゼン）スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕-1-〔4-（〔〔2-（2-〔2-〔（4-〔〔（1S，2S）-4，6-ジクロロ-2-（ピペラジン-1-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-メチルベンゼン）スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕カルバモイル〕アミノ〕ブチル〕尿素；ビス（トリフルオロ酢酸）



上記一般スキームに従って、INT-M2AHから、二量体形成及びBoc保護によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm；移動相、水（0.05% TFA）及びCH₃CN（11分で22.0% CH₃CNから42.0%へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物419.2mg（69%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1323 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，300 MHz）δ 7.75 – 7.52（m，6H），7.42（d，J = 1.7 Hz，2H），7.20 – 7.12（m，2H），6.04（d，J = 5.9 Hz，2H）。

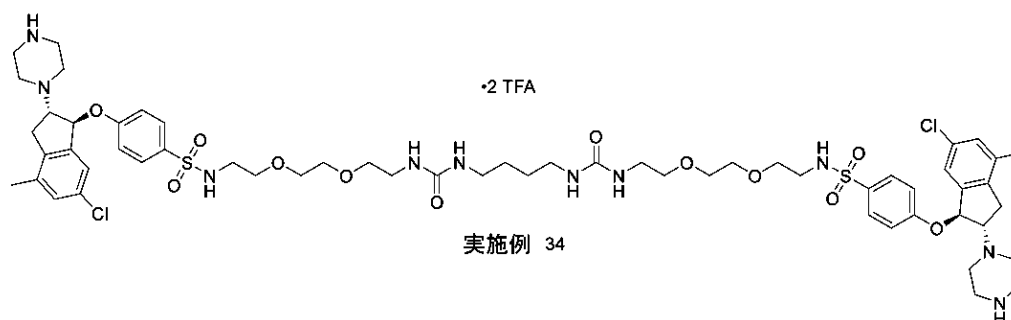
z, 2H), 3.72 (td, J = 7.7, 5.8 Hz, 2H), 3.60 – 3.43 (m, 16H), 3.29 – 3.12 (m, 13H), 3.13 – 2.72 (m, 19H), 1.44 (p, J = 3.3 Hz, 4H)。

【0398】

実施例34：3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素；ビス(トリフルオロ酢酸)

10

【化103】



20

上記一般スキームに従って、INT-M2AIから、二量体形成及びBoc保護によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm、5μm；移動相、水(0.05% TFA)及びCH₃CN(8分で20% CH₃CNから38%へ)；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物288.6mg(64%)を白色の固体として得た。MS (m/z)：1245 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.91 – 7.82 (m, 4H), 7.34 – 7.25 (m, 4H), 7.20 – 7.14 (m, 2H), 6.98 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 6.00 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.69 – 3.46 (m, 18H), 3.32 – 3.03 (m, 22H), 2.97 – 2.79 (m, 10H), 2.29 (s, 6H), 1.47 (p, J = 3.3 Hz, 4H)。

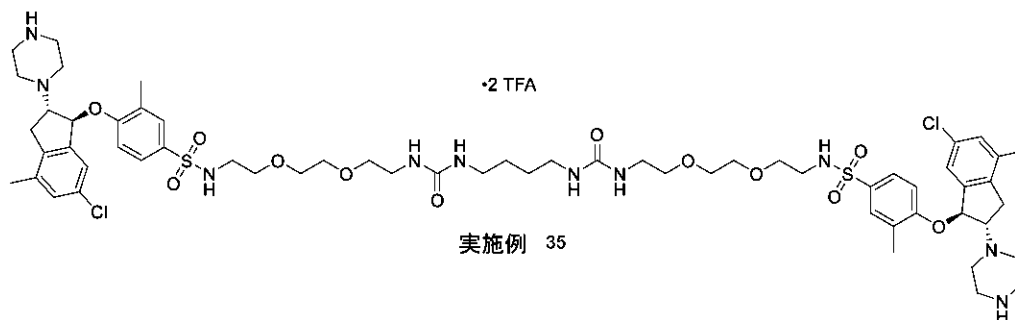
30

【0399】

実施例35：3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素；ビス(トリフルオロ酢酸)

40

【化104】

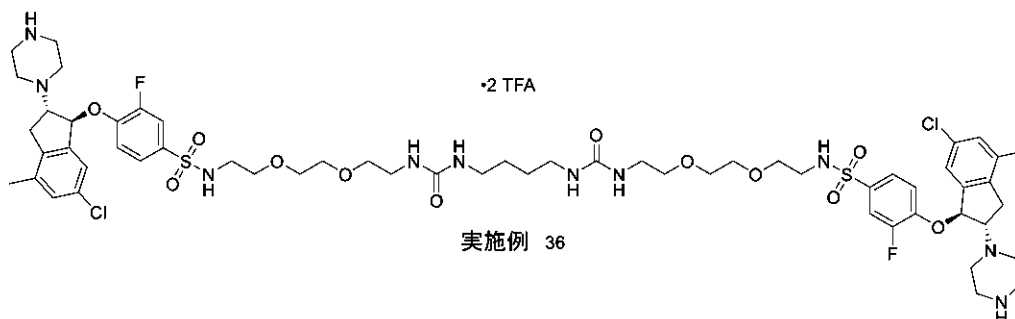


上記一般スキームに従って、INT-M2AJから、二量体形成及びBoc保護によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm、5μm；移動相、水（0.05% TFA）及びCH₃CN（10分で22% CH₃CNから38%へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物303.9mg（66%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：638.15 [M/2+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，400 MHz）δ 7.80 – 7.67（m，4H），7.43（d，J = 8.7 Hz，2H），7.20 – 7.14（m，2H），6.96（d，J = 1.8 Hz，2H），6.02（d，J = 5.9 Hz，2H），3.71 – 3.61（m，2H），3.61 – 3.46（m，16H），3.32 – 3.15（m，14H），3.08（dt，J = 15.4，5.7 Hz，8H），2.89（ddt，J = 22.8，13.6，6.0 Hz，10H），2.28（d，J = 16.7 Hz，12H），1.47（p，J = 3.2 Hz，4H）。

【0400】

実施例36：3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-クロロ-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S,2S)-6-クロロ-4-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素；ビス(トリフルオロ酢酸)

【化105】



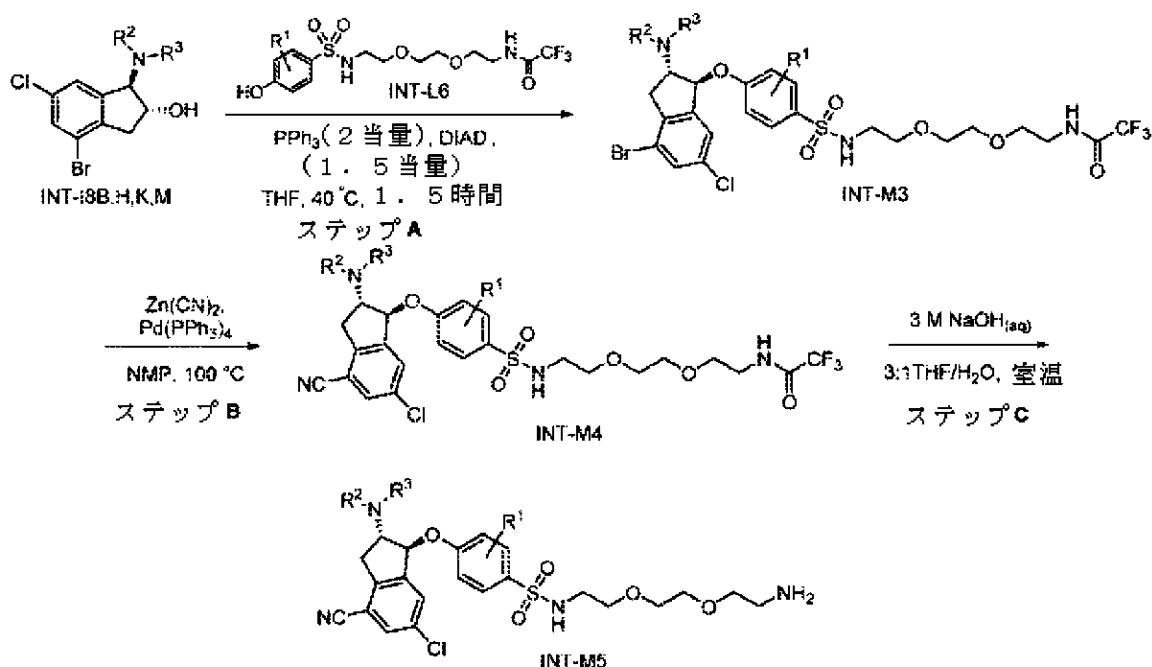
上記一般スキームに従って、INT-M2AKから、二量体形成及びBoc保護によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm、5μm；移動相、水（0.05% TFA）及びCH₃CN（11分で30.0% CH₃CNから38.0%へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物358.1mg（59%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1281 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，300 MHz

z) δ 7.74 – 7.51 (m, 6H), 7.20 – 7.13 (m, 2H), 6.99 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 6.01 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.69 (td, $J = 7.6, 5.6$ Hz, 2H), 3.60 – 3.42 (m, 16H), 3.29 – 3.01 (m, 2H), 2.88 (tq, $J = 11.5, 6.9, 5.7$ Hz, 10H), 2.27 (s, 6H), 1.50 – 1.39 (m, 4H)。

【0401】

モノマー合成のための代替経路

【化106】



ステップA：丸底フラスコに、ブromoアミノインダノールINT-I8（1当量）、フェノールINT-L6（1.2当量）、テトラヒドロフラン（0.43M）、及びPPh₃（1.5当量）を添加した。フラスコを40～45℃に加熱し、続いて、DIAD（1.5当量）を15～20分かけて滴下添加した。得られたスラリーを1時間にわたって油浴内で40℃で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、CH₂Cl₂で希釈した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（0～80％）を含むシリカゲルカラム上に施与して、スルホンアミドINT-M3を得た。

【0402】

ステップB：丸底フラスコに、INT-M3（1当量）、NMP（0.1M）、Pd(PPh₃)₄（0.1当量）、及びZn(CN)₂（0.6当量）を添加した。得られた溶液を終夜、100℃で、油浴内で撹拌した。得られた溶液を3×酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、3×ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（0～80％）を含むシリカゲルカラム上に施与して、4-シアノアミノインダノールINT-M4を得た。

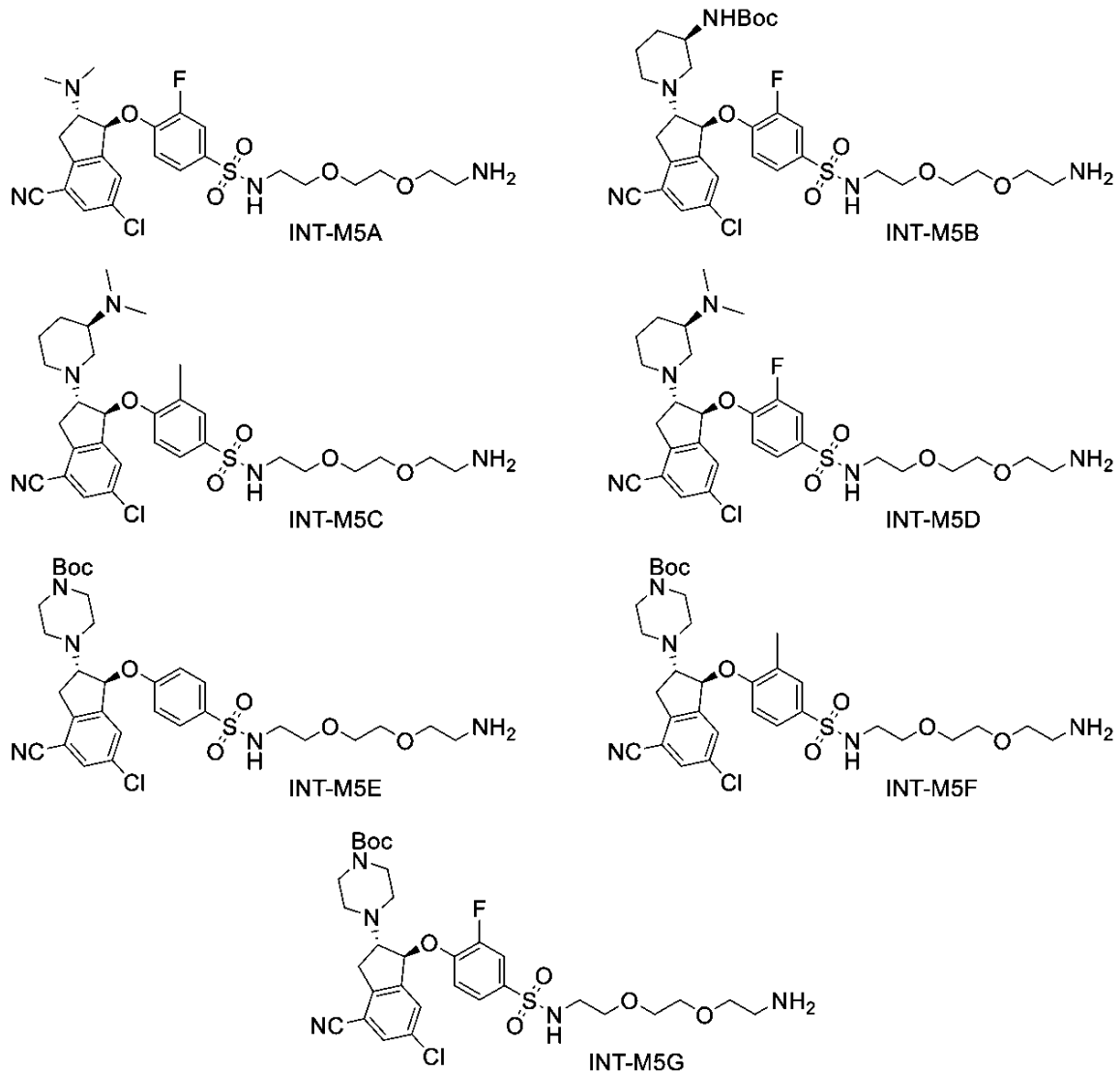
【0403】

ステップC：丸底フラスコに、アミノインダノールINT-M4（1当量）、テトラヒドロフラン（0.066M）、及び水酸化ナトリウム（3M、7.5当量）を添加した。得られたスラリーを1時間にわたって室温で撹拌した。得られた溶液を4×酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂／メタノール（5：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、アミンモノマーINT-M5を得た。

【0404】

次の中間体を、上記手順を適切な出発アミノインダノール **INT-I 8** 及びリンカー **INT-L 6** に適用することによって作製する：

【化 107】



10

20

30

【0405】

二量体生成物を合成するための一般手順：モノマー **INT-M 5** の変換は、所望の二量体生成物 1 への **INT-M 2** の変換と同じシーケンスを経て進行した（必要に応じて、後続の **Boc** 脱保護を含むか、または含まない）。

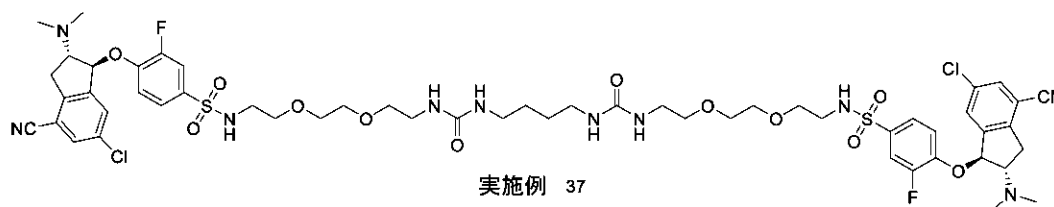
【0406】

実施例 37：3-〔2-（2-〔2-〔（4-〔〔（1S, 2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ジメチルアミノ）-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-フルオロベンゼン）スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕-1-〔4-（〔〔2-（2-〔2-〔（4-〔〔（1S, 2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ジメチルアミノ）-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-フルオロベンゼン）スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕カルバモイル〕アミノ〕ブチル〕尿素

40

50

【化108】

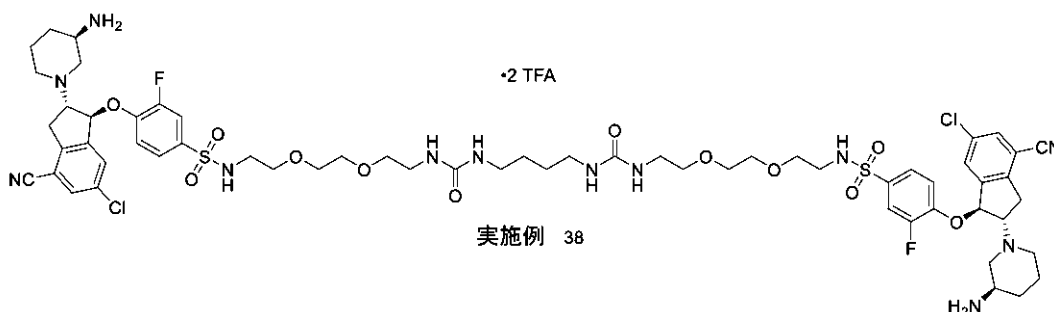


上記一般スキームに従って、INT-M5Aから、二量体形成によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge分取C18 OBDカラム、19×150mm 5μm；移動相、水（0.05% NH₄OH）及びCH₃CN（7分で55.0% CH₃CNから59.0%へ）；検出器、UV254/220nm。これによって、標題化合物64.8mg（6%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1223.6 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，400 MHz）δ 7.77（d，J = 1.8 Hz，2H），7.75 - 7.62（m，6H），7.53 - 7.47（m，2H），6.00（d，J = 5.8 Hz，2H），3.65（q，J = 7.3 Hz，2H），3.60 - 3.52（m，8H），3.50（td，J = 5.5，2.1 Hz，8H），3.31（m，4H），3.28（d，J = 5.4 Hz，3H），3.15 - 3.04（m，10H），2.36（s，12H），1.47（p，J = 3.2 Hz，4H）。

【0407】

実施例38：3-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-6-クロロ-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-6-クロロ-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素；ビス(トリフルオロ酢酸)

【化109】



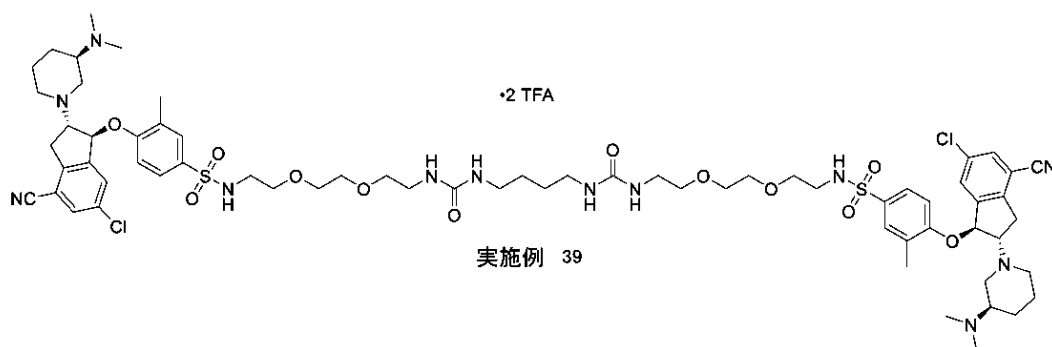
上記一般スキームに従って、INT-M5Bから、二量体形成及びBoc保護によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm、5μm；移動相、水（0.05% TFA）及びCH₃CN（10分で29.0% CH₃CNから33.0%へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物302.6mg（59%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1331 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，400 MHz）δ 7.80（d，J = 1.9 Hz，2H），7.77 - 7.58（m，7H），7.54（d，J = 2.3 Hz，2H），6.14 - 6.04（m，2H），3.84（d，J = 16.5 Hz，2H），3.

54 (dtd, $J = 23.1, 5.3, 3.1$ Hz, 17H), 3.38 (dd, $J = 18.7, 7.4$ Hz, 5H), 3.19 (dt, $J = 7.5, 5.4$ Hz, 15H), 2.98 (s, 3H), 2.76 (s, 2H), 2.61 (s, 5H), 1.93 (s, 3H), 1.85 (s, 2H), 1.65 (s, 2H), 1.56 (s, 3H), 1.47 (p, $J = 3.3$ Hz, 4H)。

【0408】

実施例39：3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素；ビス(トリフルオロ酢酸)

【化110】



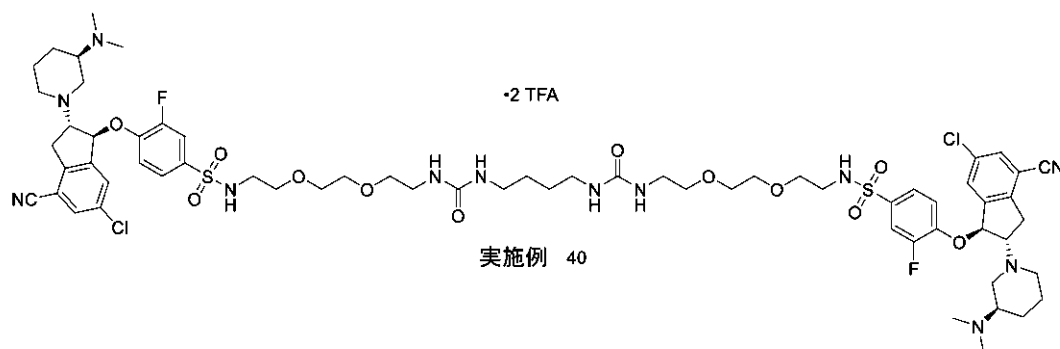
上記一般スキームに従って、INT-M5Cから、二量体形成によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した(カラム、XBridge Shield RP18 OBDカラム、 19×150 mm、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相、水(0.05% NH_4OH)及び CH_3CN (15分で47.0% CH_3CN から48.0%へ)；検出器、UV254/220 nm。これによって、標題化合物52.9 mg (10%)を白色の固体として得た。MS (m/z): 1381.85 [$M+H$]⁺。¹H NMR (メタノール- d_4 , 400 MHz) δ 7.80 – 7.67 (m, 6H), 7.53 – 7.44 (m, 4H), 6.02 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.69 – 3.46 (m, 20H), 3.39 (dd, $J = 16.7, 8.0$ Hz, 2H), 3.28 (d, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.15 – 2.99 (m, 12H), 2.92 (d, $J = 11.1$ Hz, 2H), 2.28 (s, 8H), 2.15 (s, 16H), 1.95 (d, $J = 12.9$ Hz, 2H), 1.80 (dt, $J = 13.8, 3.4$ Hz, 2H), 1.65 – 1.43 (m, 6H), 1.23 (ddt, $J = 20.4, 12.3, 6.6$ Hz, 2H)。

【0409】

実施例40：3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブ

チル] 尿素；ビス（トリフルオロ酢酸）

【化 1 1 1】



10

上記一般スキームに従って、INT-M5Dから、二量体形成によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、 $19 \times 250 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相、水（0.05% TFA）及び CH_3CN （8分で30.0% CH_3CN から40.0%へ）；検出器、UV254 nm。これによって、標題化合物334 mg（73%）を白色の固体として得た。MS（ m/z ）：1387 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR（メタノール- d_4 ，400 MHz） δ 7.80（d， $J = 1.9 \text{ Hz}$ ，2H），7.77 – 7.59（m，6H），7.54（dd， $J = 1.8$ ，0.8 Hz，2H），6.16（d， $J = 6.0 \text{ Hz}$ ，2H），3.97（q， $J = 7.6 \text{ Hz}$ ，2H），3.54（dtd， $J = 22.5$ ，5.4，2.9 Hz，17H），3.46 – 3.17（m，13H），3.14 – 3.05（m，8H），2.87（s，16H），2.55（t， $J = 9.8 \text{ Hz}$ ，2H），2.06（t， $J = 11.1 \text{ Hz}$ ，2H），1.90（dd， $J = 10.2$ ，5.1 Hz，2H），1.69（q， $J = 10.9$ ，10.0 Hz，4H），1.53 – 1.41（m，4H）。

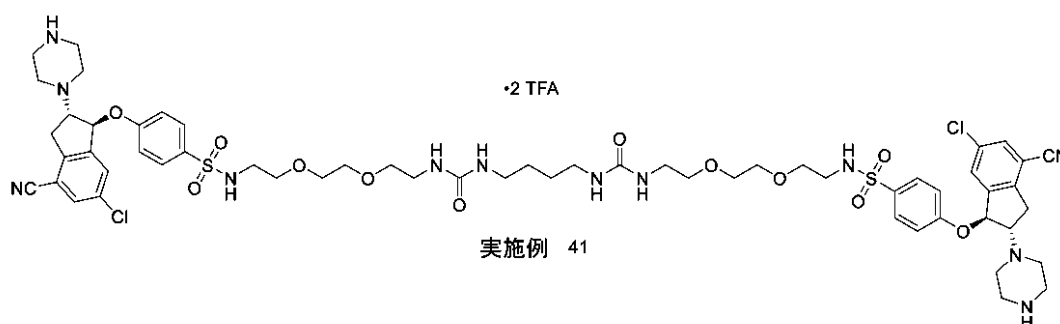
20

【0410】

実施例41：3-[2-(2-[2-[(4-[[1S, 2S]-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[1S, 2S]-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル)カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素；ビス（トリフルオロ酢酸）

30

【化 1 1 2】



40

上記一般スキームに従って、INT-M5Eから、二量体形成及びBoc保護によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge分取C18 OBDカラム、 $19 \times 150 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相、水（0.05% TFA）及び CH_3CN （7分で28.0% CH_3CN から29.0%へ）；検出器、UV254/220

50

nm。これによって、標題化合物326.1mg (53%)を白色の固体として得た。MS (m/z): 1267 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.92 – 7.89 (m, 4H), 7.77 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.47 (dd, J = 1.8, 0.9 Hz, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 4H), 6.09 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.76 (td, J = 7.9, 6.0 Hz, 2H), 3.62 – 3.46 (m, 16H), 3.38 (dd, J = 16.8, 8.0 Hz, 2H), 3.26 (dt, J = 14.7, 5.2 Hz, 11H), 3.20 – 3.03 (m, 10H), 2.88 (qt, J = 12.8, 4.5 Hz, 8H), 1.51 – 1.43 (m, 4H)。

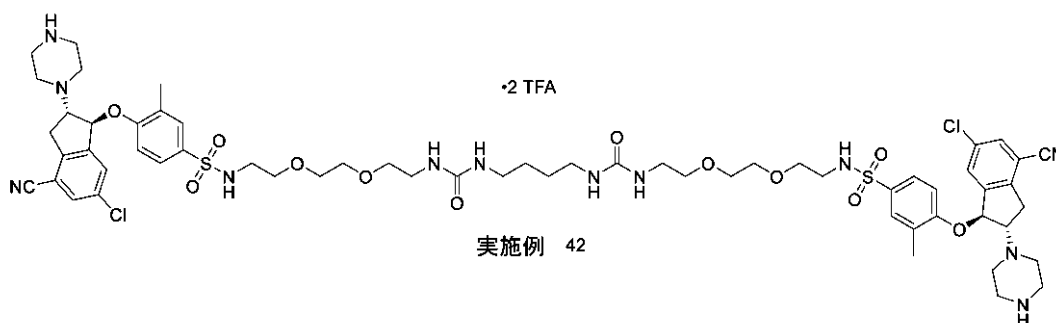
10

【0411】

実施例42: 3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;ビス(トリフルオロ酢酸)

【化113】

20



上記一般スキームに従って、INT-M5Fから、二量体形成及びBoc保護によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した: カラム、XSelect CSH分取C18 OBDカラム、19×150mm、5μm; 移動相、水(0.05% TFA)及びCH₃CN(10分で20.0% CH₃CNから40.0%へ); 検出器、UV254nm。これによって、標題化合物361.4mg (59%)を白色の固体として得た。MS (m/z): 1297.70 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 300 MHz) δ 7.79 – 7.64 (m, 6H), 7.48 – 7.39 (m, 4H), 6.08 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.76 (td, J = 7.9, 6.0 Hz, 2H), 3.60 – 3.30 (m, 19H), 3.29 – 2.75 (m, 29H), 2.24 (s, 6H), 1.50 – 1.39 (m, 4H)。

30

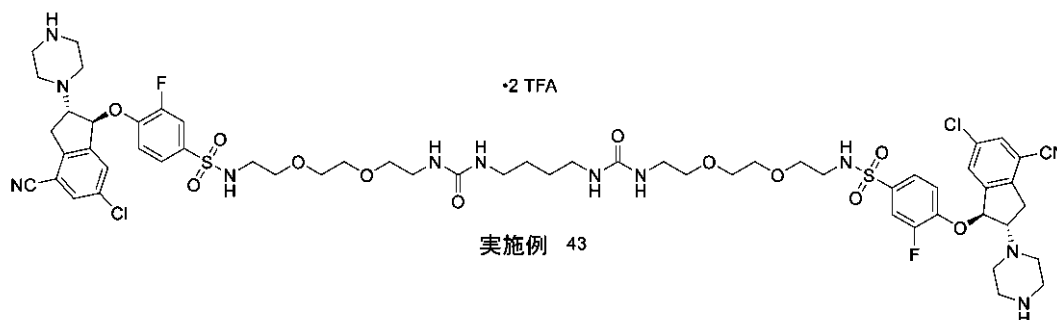
【0412】

実施例43: 3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-フルオロベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;ビス(トリフルオロ酢酸)

40

50

【化 1 1 4】



10

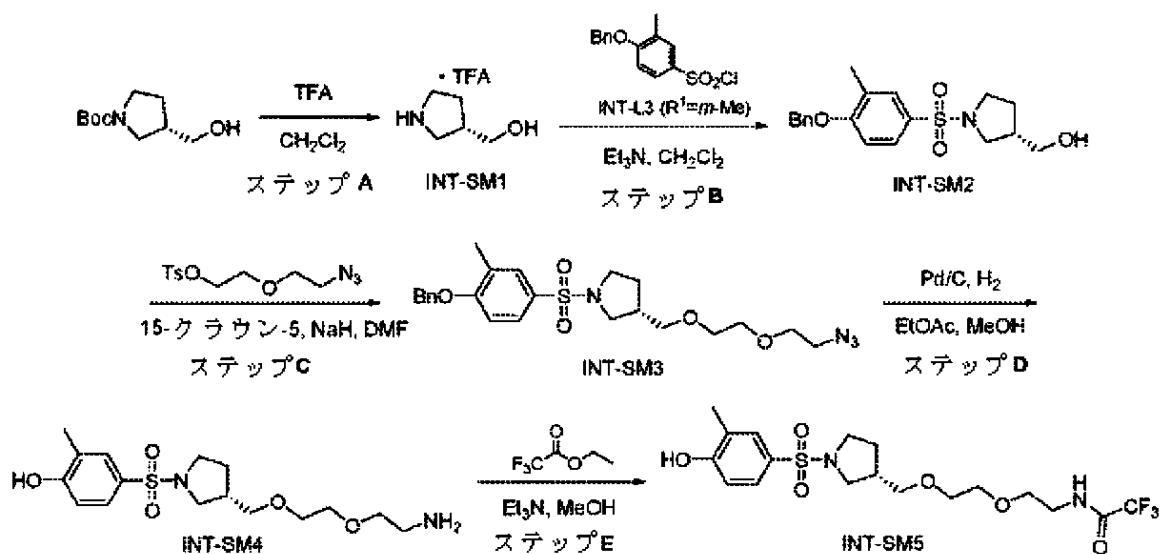
上記一般スキームに従って、INT-M5Gから、二量体形成及びBoc保護によって調製した。分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm、5μm；移動相、水（0.05% TFA）及びCH₃CN（8分で20.0% CH₃CNから42.0%へ）；検出器、UV 254nm。これによって、標題化合物355.1mg（81%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1303 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，300 MHz）δ 7.80 – 7.47（m，10H），6.06（d，J = 6.1 Hz，2H），3.80（td，J = 7.9，6.0 Hz，2H），3.51（dtd，J = 17.3，5.2，2.4 Hz，16H），3.42 – 3.01（m，24H），2.86（tq，J = 13.2，7.8，6.3 Hz，8H），1.50 – 1.39（m，4H）。

20

【0413】

ヒドロキシメチルピロリジンリンカーを合成するためのスキーム：

【化 1 1 5】



30

40

ステップA：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている250mL丸底フラスコに、tert-ブチル（3S）-3-（ヒドロキシメチル）ピロリジン-1-カルボキシレート（500mg、2.48mmol、1当量）、CH₂Cl₂（5mL）、及びトリフルオロ酢酸（1mL）を添加した。得られた溶液を1時間にわたって室温で油浴内で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これによって、（3S）-ピロリジン-3-イルメタノールトリフルオロ酢酸塩250mg（99%）を茶色の油状物として得、これをそのまま、ステップBで使用した。

【0414】

ステップB：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている50mL丸底フラスコに

50

、(3S)-ピロリジン-3-イルメタノール(125mg、1.24mmol、1当量)、CH₂Cl₂(5mL)、及びトリメチルアミン(0.5mL、3当量)を添加した。これに続いて、CH₂Cl₂(5mL)中の4-(ベンジルオキシ)-3-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド(INT-L3、ここで、R¹=m-メチル、360mg、1.21mmol、0.98当量)の溶液を滴下添加した。得られた溶液を1時間にわたって室温で攪拌した。得られたスラリーを酢酸エチル3×20mLで抽出した。有機層を合わせ、ブライン1×20mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1/10)を含むシリカゲルカラム上に施与して、[(3S)-1-[[4-(ベンジルオキシ)-3-メチルベンゼン]スルホニル]ピロリジン-3-イル]メタノール400mg(90%)を黄色の油状物として得た。

10

【0415】

ステップC：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている250mL丸底フラスコに、水素化ナトリウム(763mg、31.79mmol、3当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(60mL)、INT-SM2(2.3g、6.36mmol、1当量)、15-クラウン-5(3.8mL、3当量)、及び1-[2-(2-アジドエトキシ)エトキシ]スルホニル-4-メチルベンゼン(2.7g、9.46mmol、1.5当量)を添加した。得られた溶液を終夜、室温で攪拌した。次いで、反応を水の添加によってクエンチし、酢酸エチル3×50mLで抽出した。有機層を合わせ、ブライン4×100mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1/3)を含むシリカゲルカラム上に施与して、(3S)-3-[[2-(2-アジドエトキシ)エトキシ]メチル]-1-[[4-(ベンジルオキシ)-3-メチルベンゼン]スルホニル]ピロリジン(INT-SM3)1.2g(40%)を黄色の油状物として得た。

20

【0416】

ステップD：パージされ、水素の不活性雰囲気で維持されている100mL丸底フラスコに、アジドINT-SM3(1.2g、2.53mmol、1当量)、酢酸エチル(6mL)、メタノール(6mL)、及び炭素上のパラジウム(500mg)を添加した。得られたスラリーを2時間にわたって室温で攪拌した。得られた混合物を濾過して、パラジウムを除去し、濾液を真空下で濃縮した。これによって、4-[(3S)-3-[[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]メチル]ピロリジン-1-スルホニル]-2-メチルフェノール(INT-SM4)740mg(82%)を黄色の油状物として得た。

30

【0417】

ステップE：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている50mL丸底フラスコに、アミンINT-SM4(740mg、2.06mmol、1当量)、メタノール(8mL)、トリエチルアミン(41.7mg、0.41mmol、0.20当量)、及びエチル2,2,2-トリフルオロアセタート(0.75mL、3当量)を添加した。得られた溶液を2時間にわたって室温で攪拌した。得られたスラリーを真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1/1)を含むシリカゲルカラム上に施与して、2,2,2-トリフルオロ-N-[2-(2-[(3S)-1-[(4-ヒドロキシ-3-メチルベンゼン)スルホニル]ピロリジン-3-イル]メトキシ)エトキシ)エチル]アセトアミド(INT-SM5)800mg(85%)を黄色の油状物として得た。

40

【0418】

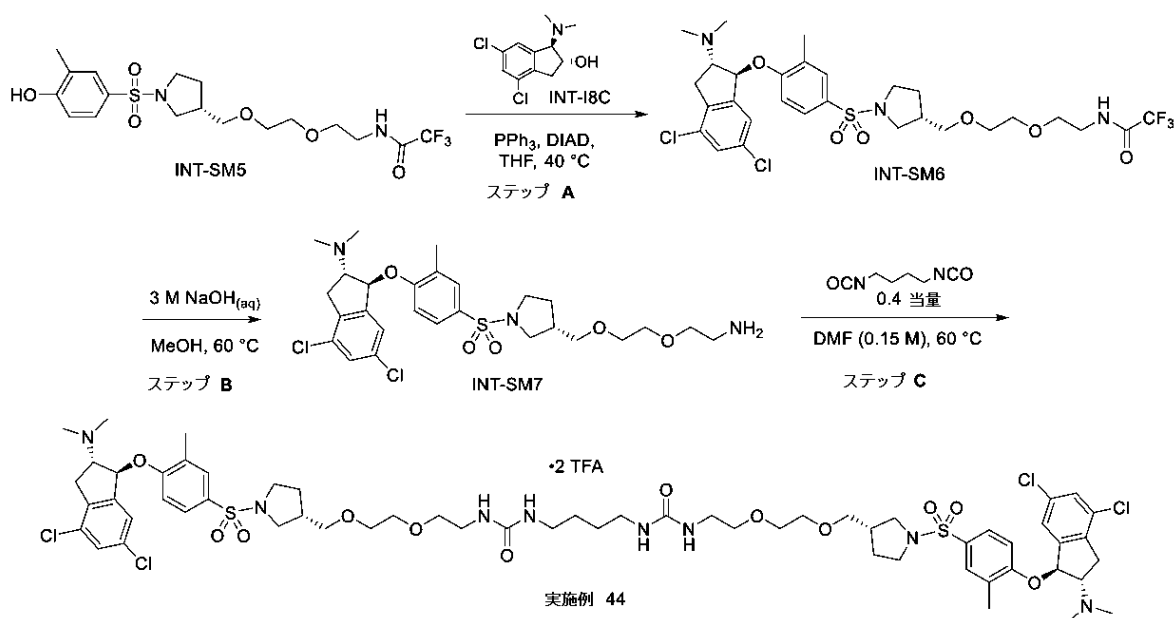
INT-SM5のR-エナンチオマーをtert-ブチル(3R)-3-(ヒドロキシメチル)ピロリジン-1-カルボキシラートから始める類似の手順から生成した。これによって、INT-RM5を：

50

INT-RM5

【 0 4 1 9 】

【化 1 1 7】



【 0 4 2 0 】

ステップB：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている250mL丸底フラスコに、INT-SM6（400mg、0.59mmol、1当量）及びメタノール（4mL）を添加し、続いて、水酸化ナトリウム（3M、1mL）を添加した。得られたスラリーを1時間にわたって油浴内で60℃で攪拌した。得られた溶液を酢酸エチル3×20mLで抽出した。有機層を合わせ、ブライン1×20mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール（5/1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、（1S，2S）-1-[4-[(3S)-3-[

【 0 4 2 1 】

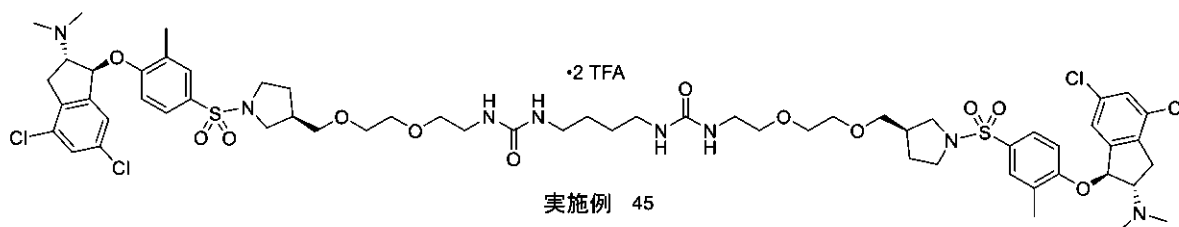
10

20

30

40

【化 1 1 8】



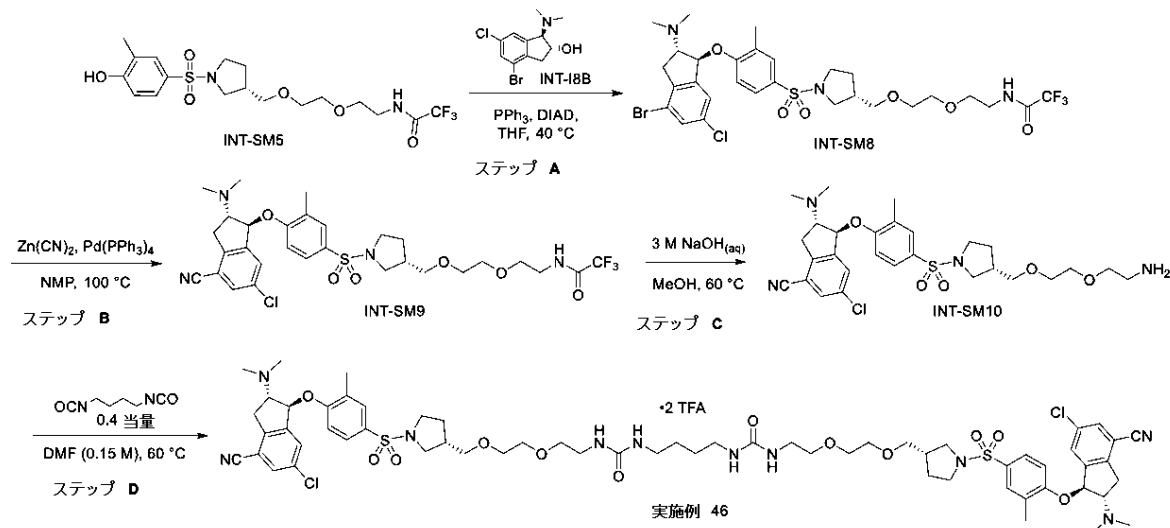
R-エナンチオマーINT-RM5及びINT-I8Cから開始して、ステップA～Cによって、標題化合物306mg(67%)を白色の固体として得た。MS (m/z) : 1314 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.82 – 7.70 (m, 4H), 7.56 – 7.48 (m, 4H), 7.10 – 7.04 (m, 2H), 6.51 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.49 (td, J = 8.5, 6.6 Hz, 2H), 3.70 (dd, J = 16.5, 8.6 Hz, 2H), 3.59 – 3.44 (m, 12H), 3.41 – 3.03 (m, 33H), 2.32 (s, 8H), 1.99 – 1.86 (m, 2H), 1.58 (dq, J = 14.5, 7.4 Hz, 2H), 1.49 – 1.41 (m, 4H)。

【0424】

シアノ含有ヒドロキシメチルピロリジン二量体生成物を合成するためのスキーム：

実施例46：3-[2-(2-[[(3S)-1-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホニル]ピロリジン-3-イル]メトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[[(3S)-1-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホニル]ピロリジン-3-イル]メトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素；ビス(トリフルオロ酢酸)。

【化119】



ステップA：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている50mL丸底フラスコに、フェノールINT-SM5(500mg、1.1mmol、1当量)、アミノインダノールINT-I8B(320mg、1.1mmol、1当量)、テトラヒドロフラン(2.5mL)、及びPPh₃(433mg、1.65mmol、1.5当量)を添加した。油浴内で40℃で加熱して、DIAD(0.33mL、1.5当量)を攪拌しながら滴下添加した。得られた溶液を1時間にわたって攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(2/1)を含むシリカゲルカラム上に施与して、N-[2-(2-[[(3S)-1-[(4-[[(1S, 2S)-4-ブromo-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホニル]ピロリジン-3-イル]メトキシ]エトキシ)エチル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(INT-SM8)700mg(88%)を黄色の油状物として得た。

【0425】

ステップB：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている50 mL丸底フラスコに、ブromoアミノインドノールINT-SM8 (640 mg、0.88 mmol、1.00当量)、NMP (7 mL)、Zn(CN)₂ (62 mg、0.60当量)、及びPd(PPh₃)₄ (102 mg、0.09 mmol、0.10当量)を添加した。得られた溶液を終夜、油浴内で100℃で攪拌した。得られたスラリーを水で希釈し、酢酸エチル3×20 mLで抽出した。有機層を合わせ、ブライン3×20 mLで洗浄し、炉内で減圧下で乾燥させた。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル(1／5)を含むシリカゲルカラム上に施与して、N-[2-(2-[[(3S)-1-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホニル]ピロリジン-3-イル]メトキシ]エトキシ)エチル]-2,2,2-トリフルオロアセトアミド(INT-SM9) 550 mg (93%)を黄色の油状物として得た。

【0426】

ステップC：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている100 mL丸底フラスコに、INT-SM9 (550 mg、0.82 mmol、1当量)及びメタノール7 mL)を添加し、続いて、水酸化ナトリウム(3 M(aq)、1 mL)を添加した。得られた溶液を5時間にわたって室温で攪拌した。次いで、反応を水の添加によってクエンチし、酢酸エチル3×20 mLで抽出した。有機層を合わせ、ブライン1×20 mLで洗浄し、濾過し、真空下で固体に濃縮した。固体を炉内で減圧下で乾燥させた。残渣を、CH₂Cl₂／メタノール(5／1)を含むシリカゲルカラム上に施与して、(1S, 2S)-1-[4-[(3S)-3-[[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]メチル]ピロリジン-1-スルホニル]-2-メチルフェノキシ]-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル(INT-SM10) 460 mg (98%)を黄色の油状物として得た。

【0427】

ステップD：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている50 mL丸底フラスコに、アミンINT-SM10 (460 mg、0.80 mmol、1当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(5.5 mL)、及び1,4-ジイソシアナトブタン(52.4 mg、0.37 mmol、0.47当量)を添加した。得られた溶液を1時間にわたって油浴内で60℃で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250 mm、5 µm；移動相、水(0.05% TFA)及びCH₃CN(8分で32.0% CH₃CNから54.0%へ)；検出器、UV 254 nm。

【0428】

実施例46：3-[2-(2-[[(3S)-1-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホニル]ピロリジン-3-イル]メトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[[(3S)-1-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホニル]ピロリジン-3-イル]メトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素；ビス(トリフルオロ酢酸)。

ステップA～Dによって、標題化合物130.6 mg (11%)を白色の固体として得た。MS (m/z)：1295 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.89 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.85 - 7.70 (m, 4H), 7.54 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.44 - 7.37 (m, 2H), 6.56 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 4.63 - 4.49 (m, 2H), 3.83 (dd, J = 16.7, 8.5 Hz, 2H), 3.61 - 3.04 (m, 46H), 2.33 (s, 8H), 1.94 (dt, J = 13.5, 6.8 Hz, 2H), 1.

【 0 4 2 9 】

10

【化 1 2 0】



20

【 0 4 3 0 】

30

【化 1 2 1】



50

〔(3S)‐1‐〔〔4‐(ベンジルオキシ)‐3‐メチルベンゼン〕スルホニル〕ピロリジン‐3‐イル〕メトキシ〕ピリジン‐2‐カルボニトリル (INT‐SP1) 570 mg (44%) を白色の固体として得た。

【0431】

ステップB：パージされ、H₂の不活性雰囲気で維持されている100mL丸底フラスコに、INT‐SP1 (660mg、1.42mmol、1当量)、エタノール (20mL)、及びラネ‐Ni (660mg) を添加した。得られた溶液を終夜、室温で攪拌した。得られた混合物を濾過し、真空下で濃縮して、(4‐〔〔(3S)‐1‐〔〔4‐(ベンジルオキシ)‐3‐メチルベンゼン〕スルホニル〕ピロリジン‐3‐イル〕メトキシ〕ピリジン‐2‐イル)メタンアミン (INT‐SP2) 520mg (78%) を茶色の固体として得た。

【0432】

ステップC：100mL丸底フラスコに、アミンINT‐SP2 (520mg、1.11mmol、1当量)、1：1のテトラヒドロフラン：H₂O (20mL)、及び炭酸ナトリウム (588.3mg、5.55mmol、5当量) を添加した。これに続いて、テトラヒドロフラン (5mL) 中のBoc₂O (485mg、2.22mmol、2当量) の溶液を攪拌しながら5～10℃で5分で滴下添加した。得られた溶液を2時間にわたって室温で攪拌した。得られたスラリーを酢酸エチル3×100mLで抽出した。有機層を合わせ、ブライン1×100mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール (5：1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert‐ブチルN‐〔(4‐〔〔(3S)‐1‐〔〔4‐(ベンジルオキシ)‐3‐メチルベンゼン〕スルホニル〕ピロリジン‐3‐イル〕メトキシ〕ピリジン‐2‐イル)メチル〕カルバマート (INT‐SP3) 520mg (82%) を白色の固体として得た。

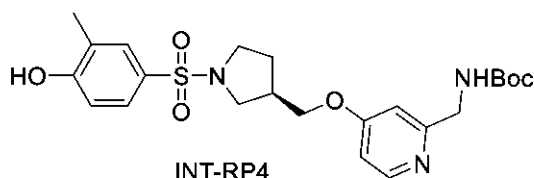
【0433】

ステップD：パージされ、水素の不活性雰囲気で維持されている100mL丸底フラスコに、INT‐SP3 (520mg、0.92mmol、1当量)、酢酸エチル (10mL)、及び10%Pd/C (520mg) の溶液を添加した。得られたスラリーを1時間にわたって室温で攪拌した。固体を濾別し、濾液を真空下で濃縮して、tert‐ブチルN‐〔(4‐〔〔(3S)‐1‐〔(4‐ヒドロキシ‐3‐メチルベンゼン)スルホニル〕ピロリジン‐3‐イル〕メトキシ〕ピリジン‐2‐イル)メチル〕カルバマート (INT‐SP4) 420mg (96%) を白色の固体として得た。

【0434】

INT‐SP4のR‐エナンチオマーを、tert‐ブチル(3R)‐3‐(ヒドロキシメチル)ピロリジン‐1‐カルボキシラートから開始する類似の手順から生成した。これによって、INT‐RP4：

【化122】



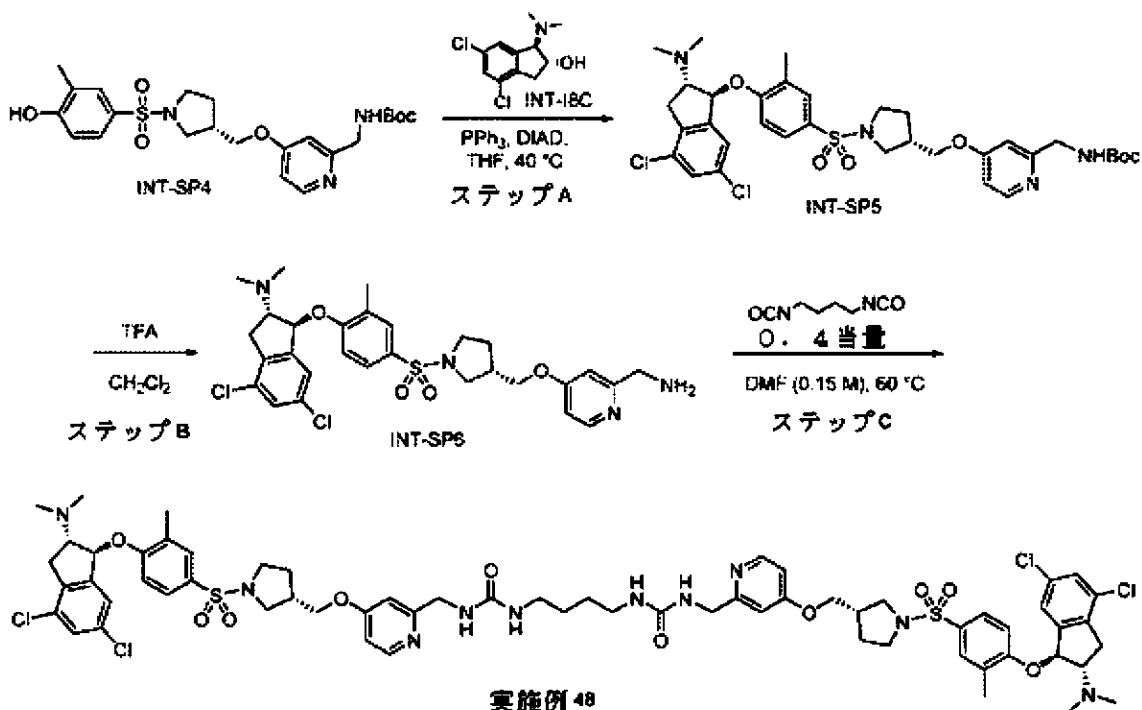
を得た。

【0435】

ピリジニル二量体生成物を合成するためのスキーム：

実施例48：3‐〔(4‐〔〔(3S)‐1‐〔(4‐〔〔(1S, 2S)‐4, 6‐ジクロロ‐2‐(ジメチルアミノ)‐2, 3‐ジヒドロ‐1H‐インデン‐1‐イル〕オキシ〕‐3‐メチルベンゼン)スルホニル〕ピロリジン‐3‐イル〕メトキシ〕ピリジン‐

2-イル)メチル]-1-[4-([[(4-[(3S)-1-[(4-[(1S, 2S)-4,6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホニル]ピロリジン-3-イル]メトキシ]ピリジン-2-イル)メチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素
【化123】



ステップA：7 mL 丸底フラスコに、フェノールINT-SP4 (170 mg、0.36 mmol、1当量)、アミノインダノールINT-IBC (96.4 mg、0.39 mmol、1.1当量)、テトラヒドロフラン (0.83 mL)、及びPPh₃ (140.1 mg、0.53 mmol、1.50当量)を添加した。油浴内で40 °Cで加熱して、DIAD (0.11 mL)を攪拌しながら15分かけて滴下添加した。得られた溶液を1時間にわたって油浴内で40～45 °Cで攪拌した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル (100%)を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチルN-[(4-[(3S)-1-[(4-[(1S, 2S)-4,6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホニル]ピロリジン-3-イル]メトキシ]ピリジン-2-イル)メチル]カルバマート (INT-SP5) 200 mg (80%)を黄色の油状物として得た。

【0436】

ステップB：100 mL 丸底フラスコに、INT-SP5 (200 mg、0.28 mmol、1当量)、CH₂Cl₂ (15 mL)、及びトリフルオロ酢酸 (5 mL)を添加した。得られた溶液を1時間にわたって室温で攪拌した。溶液のpH値を、炭酸水素ナトリウム (100%)で9.0～10.0に調節し、スラリーを酢酸エチル3×100 mLで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂／メタノール (5：1)を含むシリカゲルカラム上に施与して、(1S, 2S)-1-[4-[(3S)-3-([2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル]オキシ)メチル]ピロリジン-1-スルホニル]-2-メチルフェノキシ]-4,6-ジクロロ-N,N-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-アミン (INT-SP6) 153 mg (89%)を白色の固体として得た。

【0437】

ステップC：25 mL 丸底フラスコに、アミンINT-SP6 (153 mg、0.25 mmol、2.08当量)、1,4-ジイソシアナトブタン (17 mg、0.12 mmol

、1当量)、及びN,N-ジメチルホルムアミド(1.7mL)を添加した。得られた溶液を1時間にわたって油浴内で60℃で攪拌した。固体を濾別した。粗生成物を、分取HPLCによって次の条件で精製した:カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm、5µm;移動相、水(0.05%NH₄OH)及びCH₃CN(8分で85%CH₃CNから90%へ);検出器、UV254nm。

【0438】

実施例48:3-[(4-[[[(3S)-1-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホニル]ピロリジン-3-イル]メトキシ]ピリジン-2-イル)メチル]-1-[4-([[(4-[[[(3S)-1-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホニル]ピロリジン-3-イル]メトキシ]ピリジン-2-イル)メチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素。10

ステップA~Cによって、標題化合物62.3mg(38%)を白色の固体として得た。MS(m/z):1351[M+H]⁺。¹H NMR(メタノール-d₄, 300 MHz) δ 8.15(d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.77 - 7.60(m, 4H), 7.49 - 7.34(m, 4H), 7.06(d, J = 1.1 Hz, 2H), 6.82(d, J = 2.5 Hz, 2H), 6.67(dd, J = 5.9, 2.5 Hz, 2H), 5.93(d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.29(s, 4H), 4.00(s, 2H), 3.88(dd, J = 9.4, 6.0 Hz, 2H), 3.73(t, J = 8.7 Hz, 2H), 3.50 - 3.29(m, 10H), 3.28 - 3.10(m, 6H), 2.87(dd, J = 16.4, 7.7 Hz, 1H), 2.58(s, 4H), 2.29(s, 11H), 2.16(s, 6H), 1.49(s, 4H)。20

【0439】

【化124】



実施例49:3-[(4-[[[(3R)-1-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホニル]ピロリジン-3-イル]メトキシ]ピリジン-2-イル)メチル]-1-[4-([[(4-[[[(3R)-1-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホニル]ピロリジン-3-イル]メトキシ]ピリジン-2-イル)メチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素。R-エナントイマーINT-RP4及びINT-IBから開始40

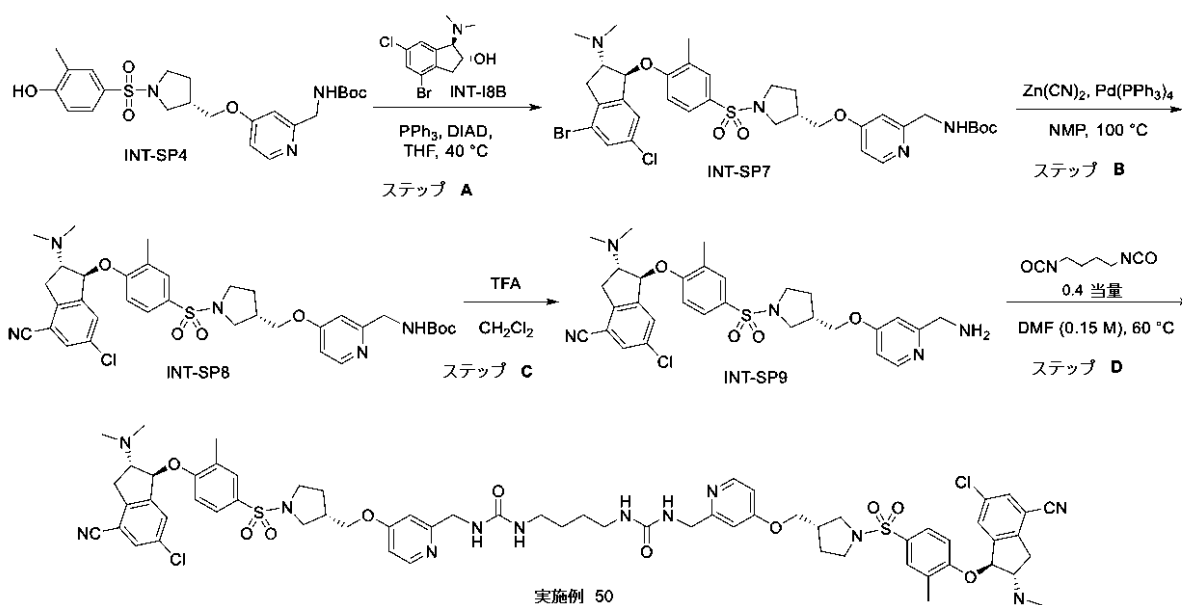
ステップA~Cによって、標題化合物54.3mg(31%)を白色の固体として得た。MS(m/z):1351[M+H]⁺。¹H NMR(メタノール-d₄, 300 MHz) δ 8.18(d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.77 - 7.61(m, 2H), 7.49 - 7.33(m, 2H), 7.04(d, J = 1.1 Hz, 1H), 6.83(d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.71(dd, J = 5.9, 2.5 Hz, 1H), 5.92(d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.56(s, 5H), 4.30(s, 2H), 50

3.96 – 3.73 (m, 2H), 3.51 – 3.32 (m, 3H) 3.27 – 3.08 (m, 5H), 2.87 (dd, J = 16.6, 7.7 Hz, 1H), 2.30 (s, 7H), 2.63 – 2.52 (m, 1H), 2.19 (s, 4H), 2.00 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 1.67 (dd, J = 13.2, 7.1 Hz, 1H), 1.50 (s, 4H), 1.30 (d, J = 25.9 Hz, 6H), 0.86 (d, J = 6.2 Hz, 2H)。

【0440】

シアノ含有ピリジニル二量体生成物を合成するためのスキーム：

実施例50：3-[(4-[[[(3S)-1-[(4-[[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホニル]ピロリジン-3-イル]メトキシ]ピリジン-2-イル)メチル]-1-[4-([[(4-[[[(3S)-1-[(4-[[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホニル]ピロリジン-3-イル]メトキシ]ピリジン-2-イル)メチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素【化125】



ステップA：7mL丸底フラスコに、フェノールINT-SP4（250mg、0.52mmol、1当量）、アミノインダノールINT-I8B（167.36mg、0.58mmol、1.1当量）、テトラヒドロフラン（1.22mL）、及びPPh₃（206.2mg、0.79mmol、1.50当量）を添加した。油浴内で40℃で加熱して、DIAD（0.16mL）を攪拌しながら滴下添加した。得られた溶液を1時間にわたって油浴内で40～45℃で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（5：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチルN-[(4-[[[(3S)-1-[(4-[[[(1S, 2S)-4-ブプロモ-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホニル]ピロリジン-3-イル]メトキシ]ピリジン-2-イル)メチル]カルバマート（INT-SP7）300mg（76%）を白色の固体として得た。

【0441】

ステップB：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている50mL丸底フラスコに、ブプロアミノインダノールINT-SP7（300mg、0.40mmol、1当量）

、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (28.16 mg、0.24 mmol、0.60 当量)、NMP (5 mL)、及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (46.22 mg、0.04 mmol、0.10 当量) を添加した。得られた溶液を終夜、油浴内で 100°C で攪拌した。得られた溶液を酢酸エチル 3×100 mL で抽出した。有機層を合わせ、ブライン 3×100 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール (10:1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチル N-[(4-[(3S)-1-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] メトキシ] ピリジン-2-イル) メチル] カルバマート (INT-SP8) 300 mg (粗製) を白色の固体として得、さらに精製せずにステップ C で使用した。

10

【0442】

ステップ C: 100 mL 丸底フラスコに、INT-SP8 (220 mg、0.32 mmol、1 当量) 及び 3:1 の CH_2Cl_2 :TFA (20 mL) を添加した。得られた溶液を 1 時間にわたって室温で攪拌した。溶液の pH 値を、炭酸水素ナトリウムで 9.0~10.0 に調節し、酢酸エチル 3×100 mL で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、 CH_2Cl_2 /メタノール (5:1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、(1S, 2S)-1-[4-[(3S)-3-([2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル] オキシ)メチル]ピロリジン-1-スルホニル]-2-メチルフェノキシ]-6-クロロ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-4-カルボニトリル (INT-SP9) 187 mg (粗製) を白色の固体として得た。

20

【0443】

ステップ D: 7 mL 丸底フラスコに、アミン INT-SP9 (187 mg、0.31 mmol、2.22 当量)、N,N-ジメチルホルムアミド (2.1 mL)、及び 1, 4-ジオシアナトブタン (19.8 mg、0.14 mmol、1 当量) を添加した。得られた溶液を 1 時間にわたって油浴内で 60°C で攪拌した。固体を濾別した。粗生成物を、分取 HPLC によって次の条件で精製した: カラム、XBridge C18 OBD 分取カラム、19×250 mm、5 µm; 移動相、水 (0.05% NH_4OH) 及び CH_3CN (8 分で 55% CH_3CN から 57% へ); 検出器、UV 254 nm。

30

【0444】

実施例 50: 3-[(4-[(3S)-1-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] メトキシ] ピリジン-2-イル) メチル]-1-[4-([4-[(3S)-1-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] メトキシ] ピリジン-2-イル) メチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素。

ステップ A~D によって、標題化合物 64.5 mg (34%) を白色の固体として得た。MS (m/z): 1333 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 300 MHz) δ 8.16 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.77 - 7.61 (m, 6H), 7.52 - 7.36 (m, 4H), 6.82 (d, J = 2.3 Hz, 2H), 6.73 - 6.64 (m, 2H), 5.95 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.29 (s, 4H), 3.88 (dd, J = 9.5, 6.0 Hz, 2H), 3.74 (dd, J = 9.5, 7.7 Hz, 2H), 3.61 - 3.28 (m, 7H), 3.28 - 2.97 (m, 11H), 2.57 (dt, J = 14.1, 7.0 Hz, 2H), 2.30 (s, 12H), 2.18 (s, 6H), 2.10 - 1.92 (m, 2H), 1.68 (dq, J = 14.0, 7.2 Hz, 2

40

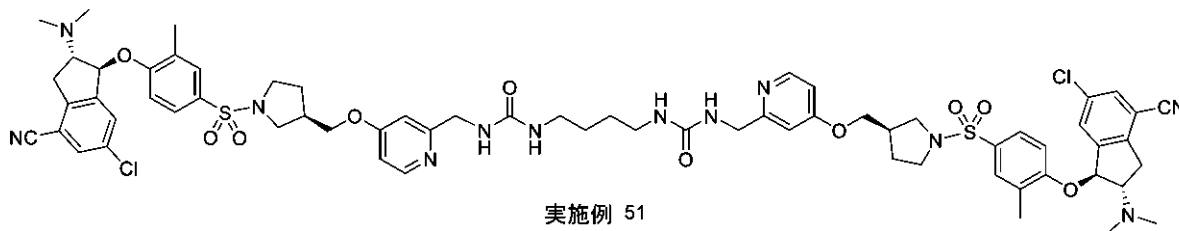
50

H), 1.55 – 1.44 (m, 4H)。

【0445】

実施例 51 : 3-[(4-[[[(3R)-1-[(4-[[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホニル]ピロリジン-3-イル]メトキシ]ピリジン-2-イル)メチル]-1-[4-([[(4-[[[(3R)-1-[(4-[[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホニル]ピロリジン-3-イル]メトキシ]ピリジン-2-イル)メチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素【化126】

10



R-エナンチオマーINT-RP4及びINT-I8Bから開始して、ステップA～Dによって、標題化合物39.6mg(37%)を白色の固体として得た。MS (m/z) : 1333 [M+H]⁺。¹H NMR (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.23 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 7.99 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.70 – 7.60 (m, 4H), 7.58 – 7.49 (m, 4H), 6.76 – 6.66 (m, 4H), 6.32 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 6.09 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 5.93 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 4.18 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 3.80 (ddd, J = 32.6, 9.6, 6.8 Hz, 4H), 3.52 (dd, J = 7.7, 5.8 Hz, 2H), 3.36 – 2.93 (m, 16H), 2.49 (s, 2H), 2.16 (d, J = 11.9 Hz, 18H), 1.91 (dt, J = 13.1, 6.6 Hz, 2H), 1.58 (dq, J = 14.2, 7.4 Hz, 2H), 1.38 – 1.29 (m, 4H)。

20

30

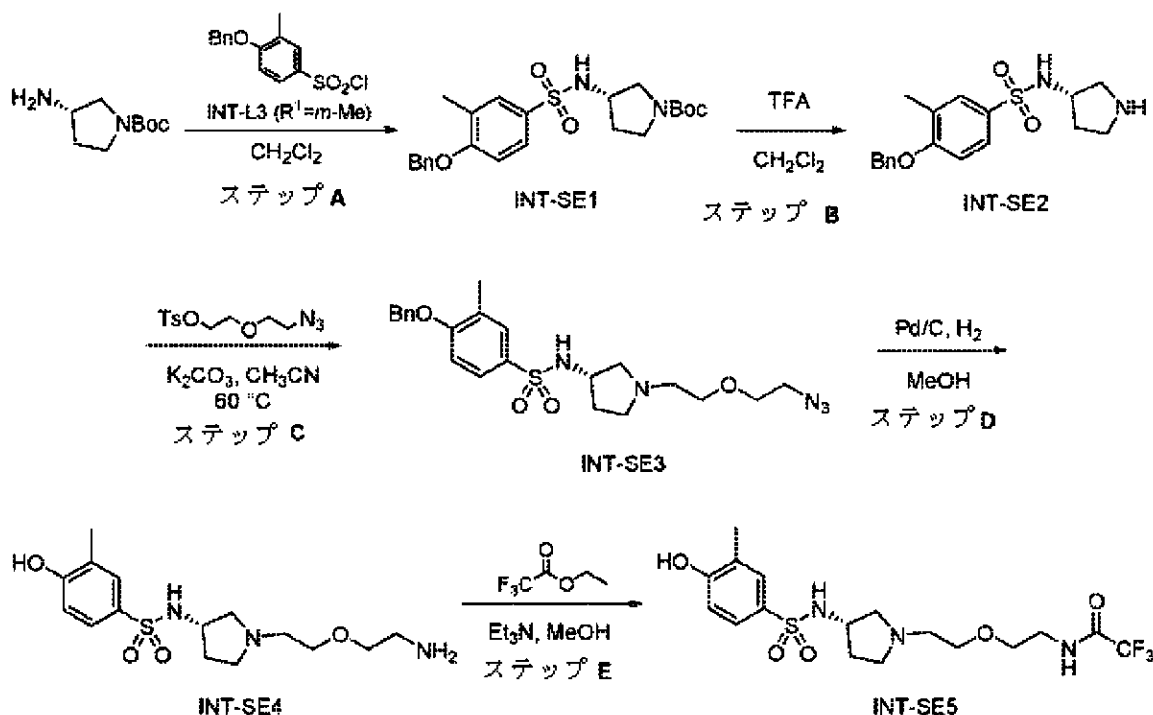
【0446】

ヒドロキシエチルピロリジンリンカーを合成するためのスキーム：

40

50

【化 1 2 7】



ステップ A：100 mL 丸底フラスコに、tert-ブチル (3S) - 3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート (2.5 g、13.42 mmol、1 当量)、CH₂Cl₂ (20 mL)、及びスルホンクロリド INT-L3 (ここで、R¹=m-メチル、4.72 g、15.90 mmol、3 当量) を添加した。得られた溶液を終夜、室温で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1/100~100/1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチル (3S) - 3-[[4-(ベンジルオキシ)-3-メチルベンゼン]スルホンアミド]ピロリジン-1-カルボキシレート (INT-SE1) 3.0 g (50%) を黄色の油状物として得た。

【0447】

ステップ B：100 mL 丸底フラスコに、スルホンアミド INT-SE1 (3.0 g、6.72 mmol、1 当量)、CH₂Cl₂ (15 mL)、及びトリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加した。得られた溶液を 1.5 時間にわたって室温で撹拌した。溶液の pH 値を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 9~10 に調節し、酢酸エチル 3×100 mL で抽出した。有機層を合わせ、真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール (10:1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、4-(ベンジルオキシ)-3-メチル-N-[(3S)-ピロリジン-3-イル]ベンゼン-1-スルホンアミド (INT-SE2) 2.1 g (90%) をオフホワイト色の固体として得た。

【0448】

ステップ C：100 mL 丸底フラスコに、アミン INT-SE2 (2.41 g、6.96 mmol、1 当量)、CH₃CN (20 mL)、炭酸カリウム (2.5 g、18.09 mmol、3 当量)、及び 1-[2-(2-アジドエトキシ)エトキシ]スルホンル-4-メチルベンゼン (1.9 g、6.66 mmol、1.1 当量) を添加した。得られたスラリーを終夜、60℃で撹拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチル 3×100 mL で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1:100-100:1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、N-[(3S)-1-[2-(2-アジドエトキシ)エチル]ピロリジン-3-イル]-4-(ベンジルオキシ)-3-メチルベンゼン-1-スルホンアミド (INT-SE3) 2.4 g (75%) を黄色の油状物として得た。

【0449】

ステップD：パージされ、水素の不活性雰囲気で維持されている100mL丸底フラスコに、アジドINT-SE3（1.0g、2.18mmol、1当量）、酢酸エチル（5mL）、メタノール（5mL）、及び炭素上の10%パラジウム（500mg）を添加した。得られたスラリーを2時間にわたって室温で攪拌した。固体を濾別した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール（8：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、N-[(3S)-1-[2-(2-アミノエトキシ)エチル]ピロリジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-3-メチルベンゼン-1-スルホンアミド（INT-SE4）420mg（56%）をオフホワイト色の固体として得た。

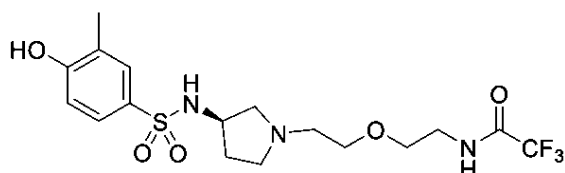
【0450】

ステップE：25mL丸底フラスコに、アミンINT-SE4（400mg、1.16mmol、1当量）、メタノール（5mL）、トリエチルアミン（24mg、0.24mmol、0.20当量）、及びエチル2,2,2-トリフルオロアセタート（653mg、4.60mmol、4当量）を添加した。得られた溶液を1.5時間にわたって室温で攪拌した。得られたスラリーを水で希釈し、酢酸エチル3×100mLで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール（10：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、2,2,2-トリフルオロ-N-(2-[2-[(3S)-3-[(4-ヒドロキシ-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]ピロリジン-1-イル]エトキシ]エチル)アセトアミド（INT-SE5）400mg（78%）を黄色の油状物として得た。

【0451】

INT-SE5のR-エナンチオマーを、tert-ブチル(3R)-3-アミノピロリジン-1-カルボキシラートから開始する類似の手順から生成した。これによって、INT-RE5：

【化128】



INT-RE5

を得た。

【0452】

ヒドロキシエチルピロリジン二量体生成物を合成するためのスキーム：

実施例52：3-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]ピロリジン-1-イル]エトキシ]エチル)-1-(4-[[[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[[(1S,2S)-4,6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]ピロリジン-1-イル]エトキシ]エチル)カルバモイル]アミノ]ブチル)尿素

10

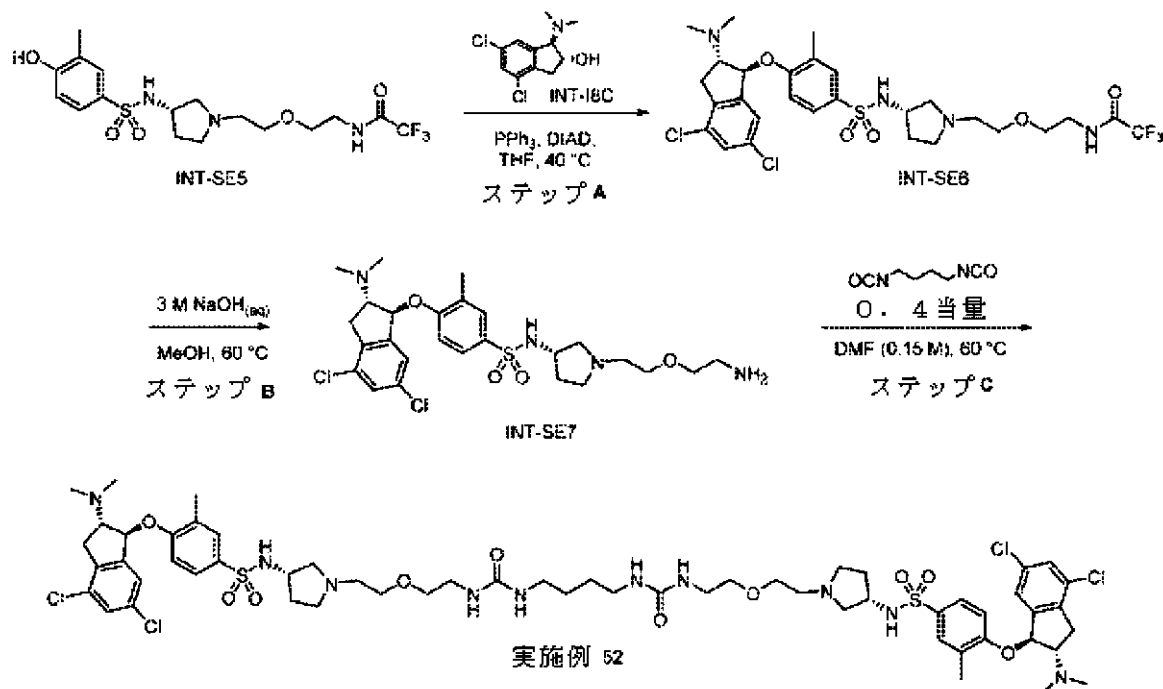
20

30

40

50

【化 1 2 9】



ステップ A：7 mL 丸底フラスコに、アミノインドノール INT-18C (92.4 mg、0.38 mmol、1.1 当量)、テトラヒドロフラン (1 mL)、フェノール INT-SE5 (150 mg、0.34 mmol、1 当量)、及び PPh₃ (178.9 mg、0.68 mmol、2 当量) を添加した。油浴内で 40 °C で加熱して、DIAD (103.4 mg、0.51 mmol、1.5 当量) を攪拌しながら 15 分かけて滴下添加した。得られたスラリーを 1 時間にわたって油浴内で 40 ~ 45 °C で攪拌した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール (10 : 1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、N-〔2-〔2-〔(3S)-3-〔4-〔[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ〕-3-メチルベンゼン〕スルホンアミド〕ピロリジン-1-イル〕エトキシ〕エチル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド (INT-SE6) 200 mg (88%) を黄色の油状物として得た。

【0453】

ステップ B：25 mL 丸底フラスコに、INT-SE6 (200 mg、0.30 mmol、1 当量)、メタノール (5 mL)、及び水酸化ナトリウム (3 M (aq)、1 mL) を添加した。得られた溶液を 1.5 時間にわたって 60 °C で攪拌した。得られた溶液を室温に冷却し、酢酸エチル 3 × 50 mL で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール (8 : 1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、N-〔(3S)-1-〔2-(2-アミノエトキシ)エチル〕ピロリジン-3-イル〕-4-〔[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ〕-3-メチルベンゼン-1-スルホンアミド (INT-SE7) 100 mg (58%) を黄色の油状物として得た。

【0454】

ステップ C：25 mL 丸底フラスコに、アミン INT-SE7 (100 mg、0.17 mmol、1 当量)、N, N-ジメチルホルムアミド (1 mL)、及び 1, 4-ジイソシアナトブタン (0.0945 mL、0.45 当量) を添加した。得られた溶液を 1.5 時間にわたって 60 °C で攪拌した。粗生成物を、分取 HPLC によって次の条件で精製した：カラム、XBridge Shield RP18 OBD カラム、19 × 150 mm、5 μm；移動相、水 (0.05% TFA) 及び CH₃CN (8 分で 24.0% CH₃CN から 40.0% へ)；検出器、UV 220 nm。

【0455】

実施例52：3-（2-〔2-〔（3S）-3-〔（4-〔〔（1S，2S）-4，6-ジクロロ-2-（ジメチルアミノ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-メチルベンゼン）スルホンアミド〕ピロリジン-1-イル〕エトキシ〕エチル）-1-（4-〔〔（2-〔2-〔（3S）-3-〔（4-〔〔（1S，2S）-4，6-ジクロロ-2-（ジメチルアミノ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-メチルベンゼン）スルホンアミド〕ピロリジン-1-イル〕エトキシ〕エチル）カルバモイル〕アミノ〕ブチル）尿素。

ステップA～Cによって、標題化合物42.1mg（19%）を無色の粘稠性油状物として得た。MS（m/z）：1283.7 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，400 MHz）δ 7.88 - 7.82（m，2H），7.79（s，2H），7.56 - 7.48（m，4H），7.06（d，J = 1.3 Hz，2H），6.55（d，J = 6.7 Hz，2H），4.48（q，J = 8.2 Hz，2H），4.09 - 3.59（m，13H），3.54（t，J = 5.3 Hz，4H），3.50 - 3.35（m，8H），3.33（s，3H），3.13（m，6H），3.04（s，12H），2.32（m，8H），2.09 - 1.88（m，2H），1.50（s，4H）。

【0456】

実施例53：3-（2-〔2-〔（3R）-3-〔（4-〔〔（1S，2S）-4，6-ジクロロ-2-（ジメチルアミノ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-メチルベンゼン）スルホンアミド〕ピロリジン-1-イル〕エトキシ〕エチル）-1-（4-〔〔（2-〔2-〔（3R）-3-〔（4-〔〔（1S，2S）-4，6-ジクロロ-2-（ジメチルアミノ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-メチルベンゼン）スルホンアミド〕ピロリジン-1-イル〕エトキシ〕エチル）カルバモイル〕アミノ〕ブチル）尿素

【化130】



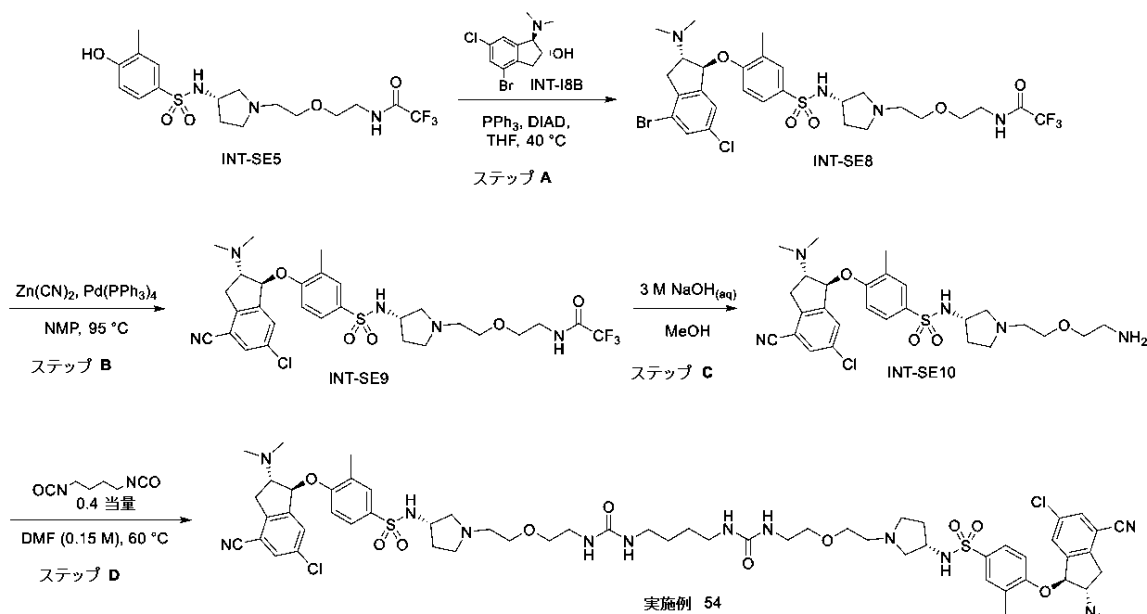
R-エナンチオマーINT-RE5及びINT-IE8Cから開始して、ステップA～Cによって、標題化合物19.4mg（21%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1283.6 [M+H]⁺。¹H NMR（DMSO-d₆，300 MHz）δ 7.68 - 7.45（m，10H），7.12（d，J = 1.8 Hz，2H），5.98 - 5.81（m，4H），5.73（t，J = 5.6 Hz，2H），3.54（s，2H），3.48 - 3.21（m，10H），3.16 - 2.99（m，6H），2.94 - 2.74（m，6H），2.56（s，2H），2.39（s，5H），2.16（d，J = 6.0 Hz，19H），1.80（s，2H），1.40（d，J = 7.8 Hz，2H），1.29 - 1.15（m，8H）。

【0457】

シアノ含有ヒドロキシアチルピロリジン二量体生成物を合成するためのスキーム：

実施例54：3-（2-〔2-〔（3S）-3-〔（4-〔〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ジメチルアミノ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-メチルベンゼン）スルホンアミド〕ピロリジン-1-イル〕エトキシ〕

〕エチル)－1－(4－[[(2－[2－[(3S)－3－[(4－[[(1S, 2S)－6－クロロ－4－シアノ－2－(ジメチルアミノ)－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル] オキシ]－3－メチルベンゼン) スルホンアミド] ピロリジン－1－イル] エトキシ] エチル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素
【化131】



ステップ A：8 mL 丸底フラスコに、アミノインダノール INT-I 8 B (181.84 mg、0.63 mmol、1.1 当量)、テトラヒドロフラン (1 mL)、フェノール INT-SE 5 (250 mg、0.57 mmol、1 当量)、及び PPh₃ (298.1 mg、1.14 mmol、2 当量) を添加した。油浴内で 40 °C で加熱して、DIAD (172.4 mg、0.85 mmol、1.5 当量) を、攪拌しながら 15 分かけて滴下添加した。得られた溶液を 1 時間にわたって油浴内で 40 ~ 45 °C で攪拌した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール (10 : 1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、N－(2－[2－[(3S)－3－[(4－[[(1S, 2S)－4－ブromo－6－クロロ－2－(ジメチルアミノ)－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル] オキシ]－3－メチルベンゼン) スルホンアミド] ピロリジン－1－イル] エトキシ] エチル)－2, 2, 2－トリフルオロアセトアミド (INT-SE 8) 200 mg (49%) をオフホワイト色の固体として得た。

【0458】

ステップ B：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている 25 mL 丸底フラスコに、ブromoアミノインダノール INT-SE 8 (200 mg、0.28 mmol、1 当量)、NMP (2 mL)、Zn(CN)₂ (19.72 mg、0.60 当量)、及び Pd(PPh₃)₄ (32.5 mg、0.03 mmol、0.10 当量) を添加した。得られた溶液を終夜、95 °C で攪拌した。得られたスラリーを室温に冷却し、水で希釈し、酢酸エチル 3 × 50 mL で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール (25 : 1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、N－(2－[2－[(3S)－3－[(4－[[(1S, 2S)－6－クロロ－4－シアノ－2－(ジメチルアミノ)－2, 3－ジヒドロ－1H－インデン－1－イル] オキシ]－3－メチルベンゼン) スルホンアミド] ピロリジン－1－イル] エトキシ] エチル)－2, 2, 2－トリフルオロアセトアミド (INT-SE 9) 150 mg (81%) を黄色の油状物として得た。

【0459】

ステップ C：50 mL 丸底フラスコに、INT-SE 9 (150 mg、0.23 mmol

、1当量)、メタノール(5 mL)、及び水酸化ナトリウム(3 M水溶液、1 mL)を添加した。得られた溶液を1.5時間にわたって室温で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル(100%)を含むシリカゲルカラム上に施与して、N-[(3S)-1-[2-(2-アミノエトキシ)エチル]ピロリジン-3-イル]-4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン-1-スルホンアミド(INT-SE10) 60 mg (47%)を黄色の油状物として得た。

【0460】

ステップD: 25 mL丸底フラスコに、アミンINT-SE10(60 mg、0.11 mmol、1当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)、及び1, 4-ジイソシアナトブタン(0.00672 mL)を添加した。得られた溶液を1時間にわたって60°Cで攪拌した。粗生成物を、分取HPLCによって次の条件で精製した: カラム、XBridge分取C18 OBDカラム、19×150 mm、5 µm; 移動相、水(0.05% NH₄OH)及びCH₃CN(7分で40.0% CH₃CNから77.0%へ); 検出器、UV254/220 nm。

【0461】

実施例54: 3-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]ピロリジン-1-イル]エトキシ]エチル)-1-(4-[[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]ピロリジン-1-イル]エトキシ]エチル)カルバモイル]アミノ]ブチル)尿素。

ステップA~Dによって、標題化合物9.8 mg (7%)を白色の固体として得た。MS (m/z): 1265.4 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.79 - 7.74 (m, 4H), 7.72 - 7.68 (m, 2H), 7.48 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 6.00 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.60 (s, 5H), 3.76 (s, 2H), 3.66 - 3.49 (m, 6H), 3.49 - 3.39 (m, 5H), 3.37 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 3.32 - 3.21 (m, 4H), 3.15 - 3.03 (m, 6H), 2.83 - 2.74 (m, 2H), 2.63 (t, J = 16.1 Hz, 8H), 2.41 (m, 2H), 2.35 (s, 12H), 2.26 (s, 6H), 2.11 - 1.96 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.52 - 1.44 (m, 4H)。

【0462】

実施例55: 3-(2-[2-[(3R)-3-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]ピロリジン-1-イル]エトキシ]エチル)-1-(4-[[(2-[2-[(3R)-3-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]ピロリジン-1-イル]エトキシ]エチル)カルバモイル]アミノ]ブチル)尿素

10

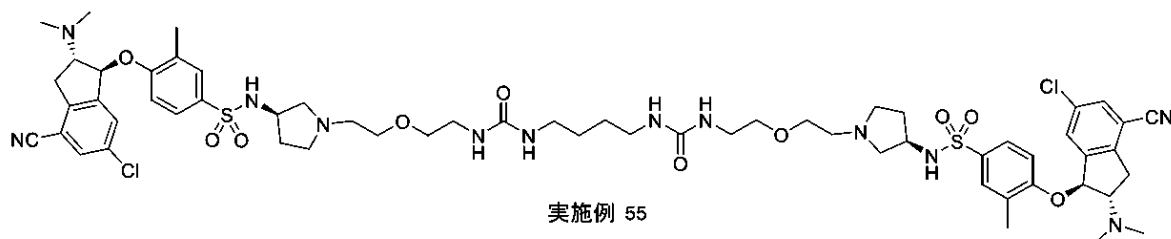
20

30

40

50

【化 1 3 2】



10

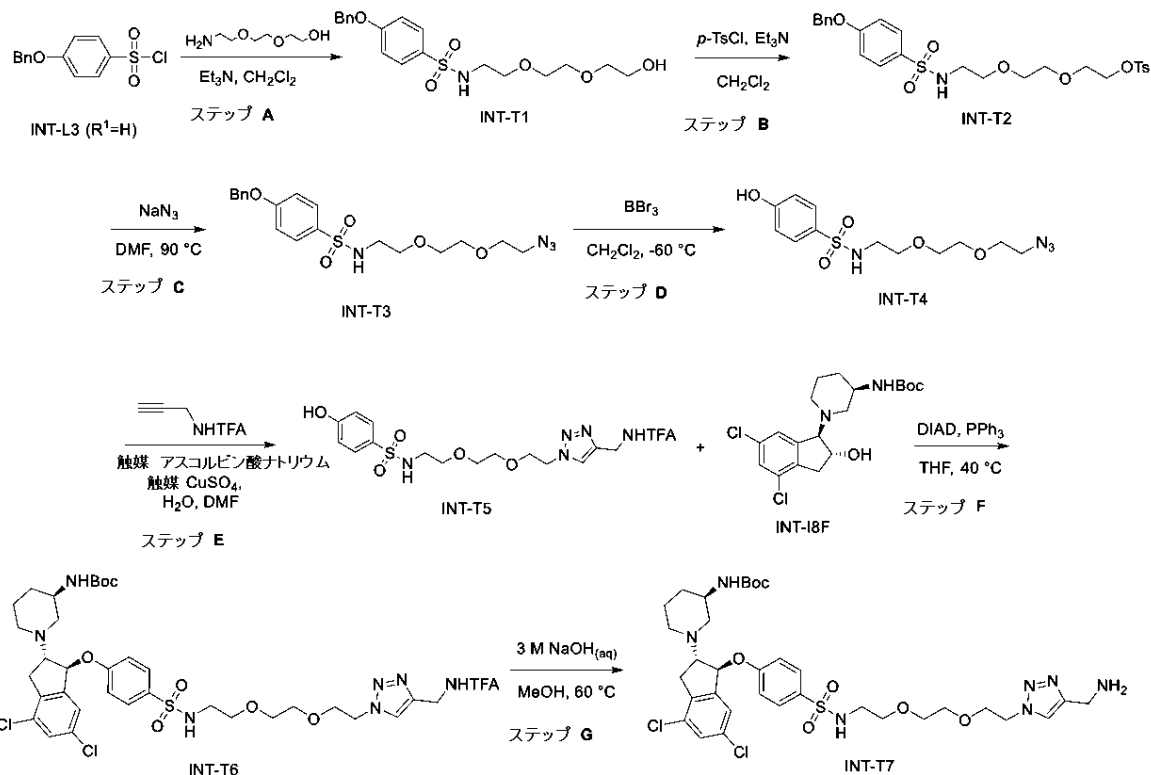
R-エナンチオマー INT-RE 5 及び INT-I 8 B から開始して、ステップ A~D によって、標題化合物 30.3 mg (27%) を白色の固体として得た。MS (m/z): 1263 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 8.00 (d, $J = 1.9$ Hz, 2H), 7.69 – 7.58 (m, 6H), 7.57 – 7.47 (m, 4H), 5.92 (dd, $J = 29.5$, 5.7 Hz, 4H), 5.76 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.58 – 3.45 (m, 5H), 3.38 (t, $J = 6.2$ Hz, 4H), 3.31 – 3.18 (m, 8H), 3.12 – 2.87 (m, 13H), 2.59 (s, 2H), 2.42 (s, 5H), 2.18 (d, $J = 10.9$ Hz, 18H), 1.83 (t, $J = 10.5$ Hz, 2H), 1.43 (s, 2H), 1.32 – 1.19 (m, 5H)。

20

【0 4 6 3】

トリアゾール型リンカー化合物を合成するためのスキーム

【化 1 3 3】



30

40

ステップ A: 250 mL 丸底フラスコに、2-[2-(2-(2-アミノエトキシ)エトキシ)エタン-1-オール (5.3 g、35.53 mmol、2 当量)、 CH_2Cl_2 (50 mL)、トリエチルアミン (5.37 g、53.07 mmol、3 当量)、及び INT-L

50

3 (R¹=H、5 g、17.7 mmol、1当量)を添加した。得られた溶液を終夜撹拌した。次いで、反応を水50 mLの添加によってクエンチし、酢酸エチル3×50 mLで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール(0~55%)を含むシリカゲルカラム上に施与して、2-[2-(2-[4-(ベンジルオキシ)ベンゼン]スルホンアミド]エトキシ)エトキシ]エタン-1-オール(INT-T1) 6.4 g (92%)を白色の固体として得た。

【0464】

ステップB: 250 mL丸底フラスコに、INT-T1 (6.4 g、16.2 mmol、1当量)、CH₂Cl₂ (50 mL)、トリエチルアミン (3.3 g、32.6 mmol、2当量)、及びp-TsCl (4.6 g、24.13 mmol、1.5当量)を添加した。得られた溶液を終夜、撹拌した。反応を水50 mLの添加によってクエンチし、CH₂Cl₂ 3×50 mLで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル/酢酸エチル(0~50%)を含むシリカゲルカラム上に施与して、2-[2-(2-[4-(ベンジルオキシ)ベンゼン]スルホンアミド]エトキシ)エトキシ]エチル4-メチルベンゼン-1-スルホナート(INT-T2) 8.3 g (93%)を白色の固体として得た。

【0465】

ステップC: 250 mL丸底フラスコに、INT-T2 (8.3 g、15.1 mmol、1当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)、及びNaN₃ (1.47 g、22.6 mmol、1.5当量)を添加した。得られたスラリーを、5時間にわたって90℃で撹拌した。次いで、反応を水50 mLの添加によってクエンチし、酢酸エチル3×50 mLで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル/酢酸エチル(0~50%)を含むシリカゲルカラム上に施与して、2-[2-(2-アジドエトキシ)エトキシ]-S-[4-(ベンジルオキシ)フェニル]エタン-1-スルホンアミド(INT-T3) 6 g (94%)を白色の固体として得た。

【0466】

ステップD: 100 mL丸底フラスコに、INT-T3 (6.6 g、15.70 mmol、1当量)及びCH₂Cl₂ (20 mL)を添加し、続いて、BBr₃ (11.8 g、47.1 mmol、3当量)を撹拌しながら-60℃で滴下添加した。得られた溶液を30分間にわたって-60℃で撹拌した。次いで、反応を水/氷50 mLの添加によって慎重にクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル3×50 mLで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル/酢酸エチル(0~50%)を含むシリカゲルカラム上に施与して、2-[2-(2-アジドエトキシ)エトキシ]-S-(4-ヒドロキシフェニル)エタン-1-スルホンアミド(INT-T4) 5 g (粗製)を黄色の油状物として得た。

【0467】

ステップE: 7 mL丸底フラスコに、INT-T4 (100 mg、0.30 mmol、1当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(2 mL)、2,2,2-トリフルオロ-N-(プロパー-2-yn-1-イル)アセトアミド(55 mg、0.36 mmol、1.2当量)、アスコルビン酸ナトリウム(11.97 mg)、及びCuSO₄·5H₂O(7.54 mg)を添加した。得られたスラリーを3時間にわたって室温で撹拌した。得られた溶液を、酢酸エチル20 mLで希釈し、水20 mLの添加によってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル3×20 mLで抽出した。有機層を合わせ、ブライン3×50 mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル/酢酸エチル(100%)を含むシリカゲルカラム上に施与して、2,2,2-トリフルオロ-N-([1-[2-(2-[2-[(4-ヒドロキシベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル]メチル)アセトアミド(INT-T5) 80 mg (55%)を無色の油状物として得た。

【0468】

ステップF：25mL丸底フラスコに、アミノインダノールINT-I8F（693mg、1.73mmol、1当量）、フェノールINT-T5（1.0g、2.08mmol、1.2当量）、PPh₃（682mg、2.60mmol、1.51当量）、及びTHF（4mL）を添加した。油浴内で40℃で加熱して、DIAD（526mg、2.60mmol、1.51当量）を少しずつ20分かけて添加した。得られた溶液を1時間にわたって油浴内で40℃で撹拌した。得られたスラリーを真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（100%）を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチルN-〔（3R）-1-〔（1S，2S）-4，6-ジクロロ-1-〔4-〔2-〔2-（2-〔4-〔（トリフルオロアセトアミド）メチル〕-1H-1，2，3-トリアゾール-1-イル〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕スルファモイル〕フェノキシ〕-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル〕ピペリジン-3-イル〕カルバマート（INT-T6）2.0g（粗製）を黄色の油状物として得た。

10

【0469】

ステップG：100mL丸底フラスコに、INT-T6（2.0g、2.31mmol、1当量）、メタノール（25mL）、及び水酸化ナトリウム（3M（aq）、3mL）を添加した。得られたスラリーを2時間にわたって油浴内で60℃で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。得られた溶液を酢酸エチル3×100mLで抽出した。有機層を合わせ、ブライン1×100mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂／メタノール（10：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチルN-〔（3R）-1-〔（1S，2S）-1-〔4-〔〔2-（2-〔2-〔4-（アミノメチル）-1H-1，2，3-トリアゾール-1-イル〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕スルファモイル〕フェノキシ〕-4，6-ジクロロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル〕ピペリジン-3-イル〕カルバマート1.06g（60%）をオフホワイト色の固体として得た。

20

【0470】

トリアゾール型二量体生成物を合成するためのスキーム：

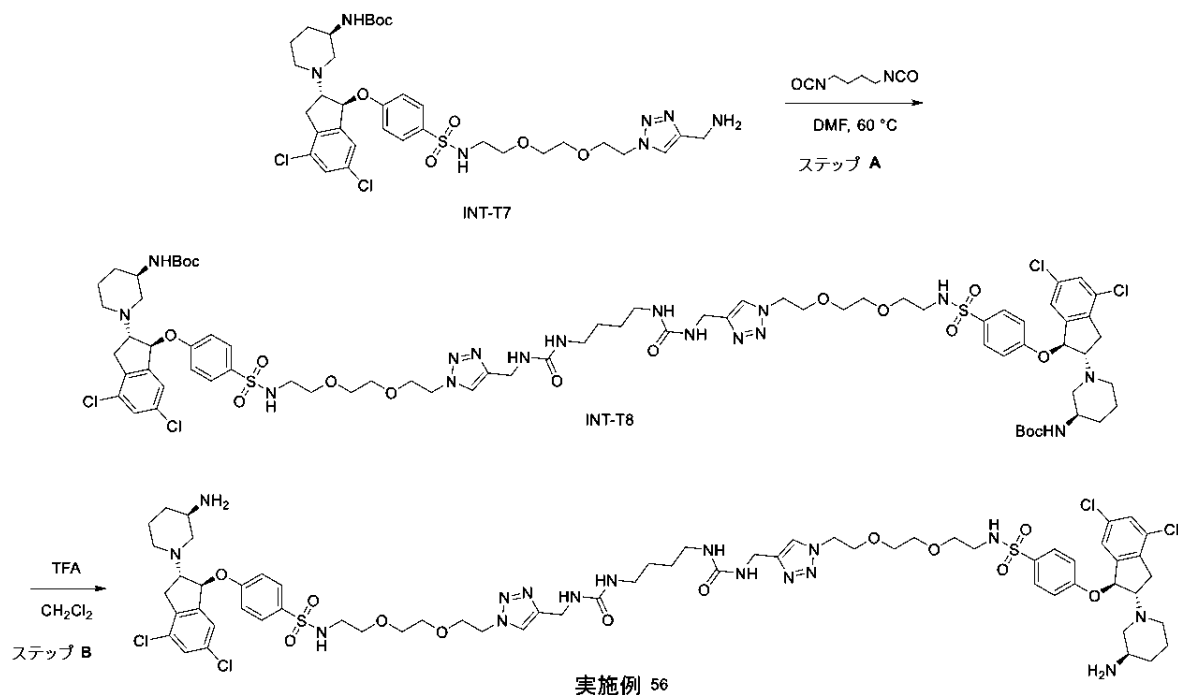
実施例56：1-〔〔1-〔2-（2-〔2-〔〔4-〔〔（1S，2S）-2-〔（3R）-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4，6-ジクロロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン〕スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕-1H-1，2，3-トリアゾール-4-イル〕メチル〕-3-〔〔〔〔1-〔2-（2-〔2-〔〔4-〔〔（1S，2S）-2-〔（3R）-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4，6-ジクロロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン〕スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕-1H-1，2，3-トリアゾール-4-イル〕メチル〕カルバモイル〕アミノ〕ブチル〕尿素

30

40

50

【化 1 3 4】



ステップ A：7 mL 丸底フラスコに、アミン INT-T7（400 mg、0.52 mmol、1 当量）、DMF（3 mL）、及び 1,4-ジイソシアナトブタン（29 mg、0.21 mmol、0.4 当量）を添加した。得られた溶液を 2 時間にわたって油浴内で 60 °C で攪拌した。得られた溶液を水 50 mL で希釈した。得られた溶液を酢酸エチル 3 × 50 mL で抽出した。有機層を合わせ、ブライン 3 × 50 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール（10 : 1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチル N-〔（3R）-1-〔（1S, 2S）-1-〔4-〔〔2-（2-〔2-〔4-（〔〔4-〔〔（〔1-〔2-（2-〔2-〔（4-〔〔（1S, 2S）-2-〔（3R）-3-〔〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕アミノ〕ピペリジン-1-イル〕-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン）スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ）エチル〕-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル〕メチル）カルバモイル〕アミノ〕ブチル）カルバモイル〕アミノ〕メチル〕-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル〕エトキシ〕エトキシ）エチル〕スルファモイル〕フェノキシ〕-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル〕ピペリジン-3-イル〕カルバマート（INT-T8）320 mg（37%）を茶色の固体として得た。

【0471】

ステップ B：25 mL 丸底フラスコに、INT-T8（320 mg、0.19 mmol、1 当量）及び CH₂Cl₂ 中 20% TFA（10 mL）を添加した。得られた溶液を 1 時間にわたって室温で攪拌した。得られた溶液を CH₂Cl₂ 20 mL で希釈した。溶液の pH 値を飽和炭酸水素ナトリウムで 9~10 に調節し、酢酸エチル 3 × 100 mL で抽出した。有機層を合わせ、ブライン 1 × 100 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC によって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD 分取カラム、19 × 250 mm、5 μm；移動相、水（0.05% TFA）及び CH₃CN（8 分で 28.0% CH₃CN から 52.0% へ）；検出器、UV 254 nm。

【0472】

実施例 56：1-〔〔1-〔2-（2-〔2-〔（4-〔〔（1S, 2S）-2-〔（3R）-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H

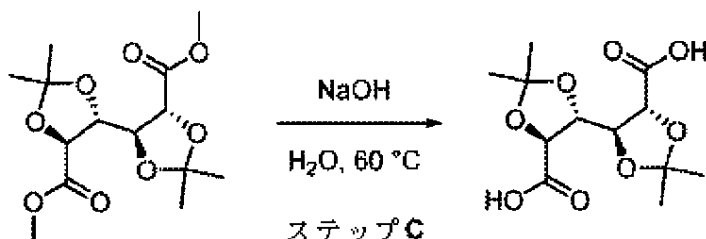
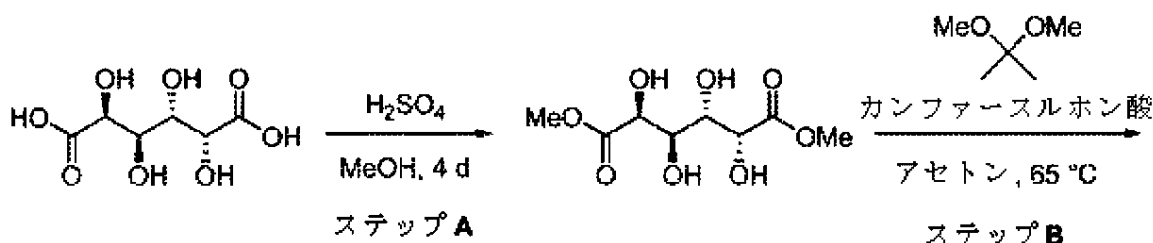
ーインデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] メチル) -3- (4- [[([1- [2- (2- [2- [(4- [[(1S, 2S) -2- [(3R) -3-アミノピペリジン-1-イル] -4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] メチル) カルバモイル] アミノ] プチル) 尿素。

ステップA及びBによって、標題化合物137.6mg (49%) をオフホワイト色の固体として得た。MS (m/z) : 1477 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 300 MHz) δ 7.90 - 7.79 (m, 6H), 7.44 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.31 - 7.21 (m, 4H), 7.11 - 7.04 (m, 2H), 6.31 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.51 (t, J = 4.9 Hz, 4H), 4.31 (s, 4H), 4.03 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 5.0 Hz, 4H), 3.59 - 3.36 (m, 18H), 3.22 - 2.98 (m, 12H), 2.87 (dt, J = 20.0, 10.8 Hz, 4H), 2.00 (s, 2H), 1.83 (s, 1H), 1.63 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 1.43 (s, 4H)。

【0473】

保護ガラクトル酸を合成するためのスキーム

【化135】



ステップA：1 L 丸底フラスコに、(2R, 3S, 4R, 5S) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシヘキサン二酸 (ガラクトル酸、20g、95.2mmol、1当量)、メタノール (386mL)、及び硫酸 (5.08mL、1当量) を添加した。得られた溶液を96時間にわたって70℃で攪拌した。得られた溶液を攪拌しながら、さらに36時間にわたって室温で反応させた。固体を濾取した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これによって、1, 6-ジメチル (2R, 3S, 4R, 5S) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシヘキサジオアート20.3g (90%) を白色の固体として得た。

【0474】

ステップB：250mL 丸底フラスコに、1, 6-ジメチル (2R, 3S, 4R, 5S) -2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシヘキサジオアート (5.0g、21mmol、1当量)、2, 2-ジメトキシプロパン (26mL、0.01当量)、アセトン (50mL)、及び [(1R, 4S) -7, 7-ジメチル-2-オキソビシクロ [2.2.1] ヘプタン-1-イル] メタンスルホン酸 (カンファースルホン酸、1.105g、4.76mmol、0.2当量) を添加した。混合物を1時間にわたって65℃で攪拌した。次いで

、反応を K_2CO_3 (3 M (aq)) の添加によってクエンチし、真空下で濃縮した。得られたスラリーを CH_2Cl_2 3×100 mLで抽出した。有機層を合わせ、ブライン1×100 mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物をメタノールからの再結晶化によって精製した。固体を濾取して、メチル (4 R、5 S) - 5 - [(4 R、5 S) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル] - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-カルボキシラート 2.9 g (43%) を白色の固体として得た。

【0475】

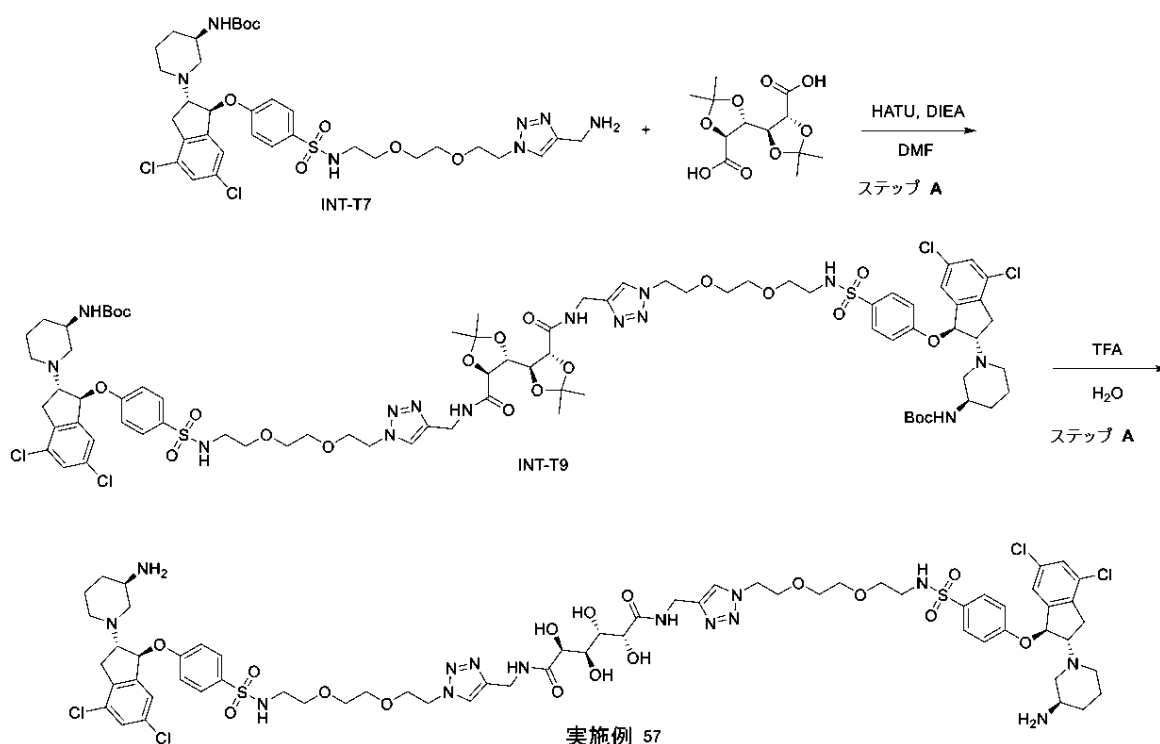
ステップC：100 mL 丸底フラスコに、メチル (4 R、5 S) - 5 - [(4 R、5 S) - 5 - (メトキシカルボニル) - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル] - 2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-カルボキシラート (2.5 g、7.85 mmol、1 当量)、水 (30 mg)、及び水酸化ナトリウム (785 mg、19.63 mmol、5 当量) を添加した。得られた溶液を終夜、60℃で撹拌した。次いで、反応を氷中の塩化水素 (1 M (aq)) 50 mL の添加によってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル 3×100 mL で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、(4 R、4' S、5 S、5' R) - 2, 2, 2', 2' - テトラメチル- [4, 4' - ビ (1, 3-ジオキサラン)] - 5, 5' - ジカルボン酸 2.0 g (80%) を白色の固体として得た。

【0476】

ガラクトール酸コアを含むトリアゾール型二量体生成物を合成するためのスキーム：

実施例 57：(2 R、3 S、4 R、5 S) - N^1 , N^6 - ビス ([1 - [2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S、2 S) - 2 - [(3 R) - 3 - アミノピペリジン-1-イル] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1 H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1 H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] メチル) - 2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシヘキサンジアミド

【化136】



ステップA：25 mL 丸底フラスコに、アミンINT-T7 (300 mg、0.39 mmol、2.2 当量)、(4 R、5 S) - 5 - [(4 R、5 S) - 5 - カルボキシ - 2, 2

ージメチルー1, 3-ジオキソラン-4-イル]-2, 2-ジメチルー1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸 (51.54 mg、0.18 mmol、1当量)、DMF (8 mL)、ジイソプロピルエチルアミン (115 mg、0.89 mmol、5当量)、及び HATU (202.92 mg、0.53 mmol、3当量) を添加した。得られた溶液を2時間にわたって室温で撹拌した。反応を水20 mLの添加によってクエンチし、得られた溶液を酢酸エチル3×50 mLで抽出した。有機層を合わせ、ブライン3×100 mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール (10:1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、INT-T9 (340 mg) (粗製) を白色の固体として得た。

【0477】

ステップB: 25 mL 丸底フラスコに、INT-T9 (450 mg、0.25 mmol、1当量) 及び TFA/H₂O (7/0.35 mL) を添加した。得られた溶液を3時間にわたって室温で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって次の条件で精製した: カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250 mm、5 µm; 移動相、水 (0.05% TFA) 及び CH₃CN (12分で28.0% CH₃CNから45.0%へ); 検出器、UV 254 nm。

【0478】

実施例57: (2R, 3S, 4R, 5S)-N¹, N⁶-ビス ([1-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル] メチル)-2, 3, 4, 5-テトラヒドロキシヘキサンジアミド。

ステップA及びBによって、標題化合物72.3 mg (19%) を白色の固体として得た。MS (m/z): 1511 [M+H]⁺. ¹H NMR (メタノール-d₄, 300 MHz) δ 7.94 - 7.79 (m, 6H), 7.42 (s, 2H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 4H), 7.08 (s, 2H), 6.21 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.56 - 4.44 (m, 8H), 4.39 (d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.93 - 3.78 (m, 6H), 3.59 - 3.27 (m, 17H), 3.03 (t, J = 5.4 Hz, 10H), 2.85 - 2.71 (m, 4H), 1.92 (d, J = 18.5 Hz, 3H), 1.76 (s, 2H), 1.59 (d, J = 9.8 Hz, 2H)。

【0479】

脂肪族トリアゾール型中間体を合成するためのスキーム:

10

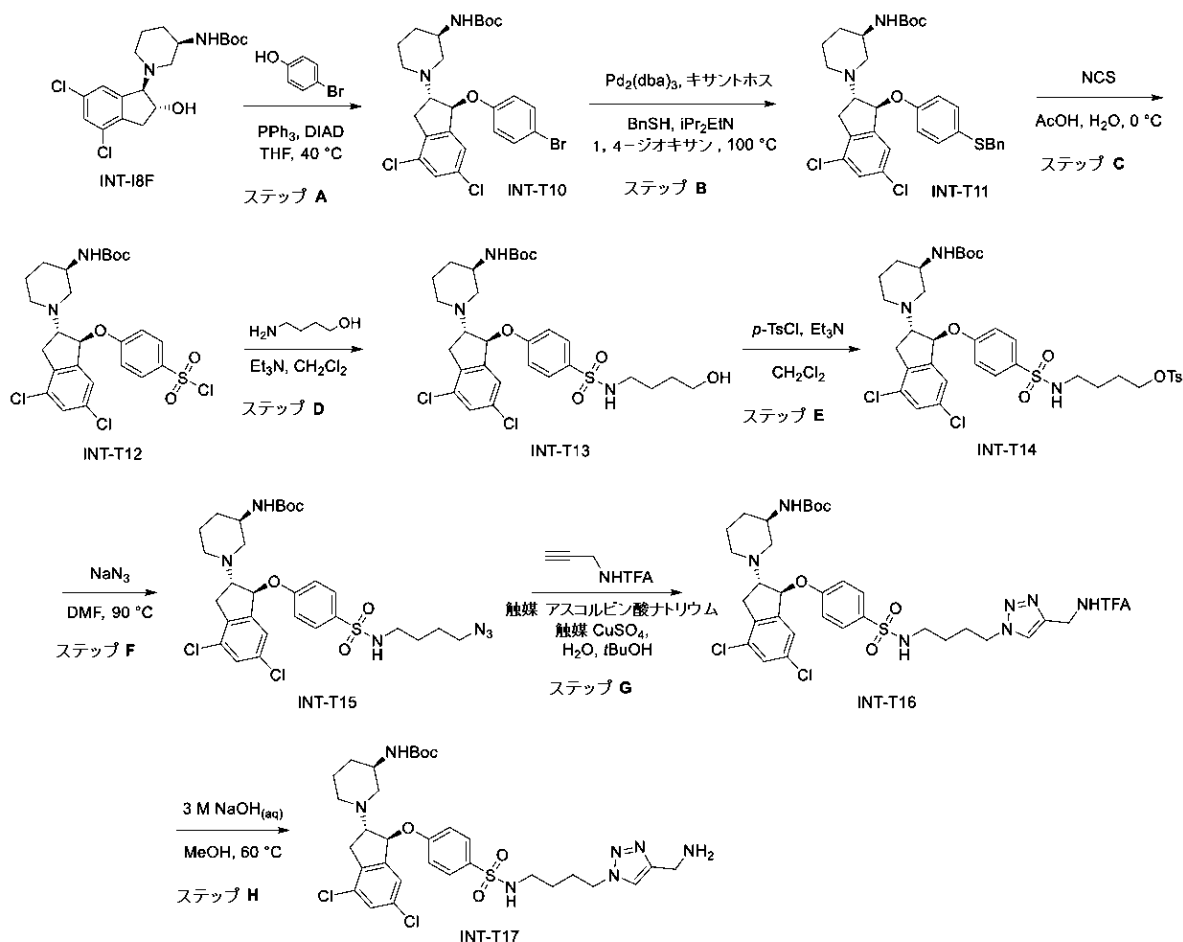
20

30

40

50

【化 1 3 7】



ステップ A：250 mL 丸底フラスコに、アミノインダノール INT-I8F (2.0 g、5 mmol、1 当量)、4-ブロモフェノール (1.3 g、7.5 mmol、1.5 当量)、PPh₃ (2.62 g、10 mmol、2 当量)、及びテトラヒドロフラン (100 mL) を添加した。油浴内で 40 °C で加熱して、DIAD (2.02 g、10 mmol、1.5 当量) を攪拌しながら 20 分かけて滴下添加した。得られた溶液を 3 時間にわたって 40 °C で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル (10 : 1 ~ 8 : 1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチル N-[(3R)-1-[(1S, 2S)-1-(4-ブロモフェノキシ)-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]ピペリジン-3-イル]カルバマート (INT-T10) 2.5 g (90%) を薄黄色の固体として得た。

【0480】

ステップ B：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている 250 mL 丸底フラスコに、ブロミド INT-T10 (2.5 g、4.14 mmol、1 当量)、1,4-ジオキサン (100 mL)、ベンジルメルカプタン (1.12 g、9 mmol、2 当量)、キサントホス (260 mg、0.45 mmol、0.10 当量)、及びジイソプロピルエチルアミン (1.46 g、11.3 mmol、2.73 当量) を添加した。これに続いて、Pd₂(dba)₃・CHCl₃ (240 mg、0.23 mmol、0.05 当量) を少しずつ室温で添加した。得られた溶液を 14 時間にわたって 100 °C で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、残渣を酢酸エチル 150 mL に溶解した。得られた混合物を水 3 × 80 mL 及び飽和塩化ナトリウム水溶液 1 × 80 mL で洗浄した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル (10 : 1 ~ 3 : 1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチル N-[(3R)-1-[(1S, 2S)-1-[4-(ベンジルスルファニル)フェノキ

シ] - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] ピペリジン-3-イル] カルバマート (INT-T11) 2.5 g (93%) を茶色の固体として得た。

【0481】

ステップC: 100 mL 丸底フラスコに、チオエーテルINT-T11 (2.5 g、4.17 mmol、1当量)、酢酸 (24 mL)、及び水 (8 mL) を添加した。これに続いて、NCS (1.93 g、14.45 mmol、3.5当量) を少しずつ0℃で添加した。得られた溶液を4時間にわたって室温で攪拌した。得られたスラリーを水30 mLで希釈した。溶液のpH値を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で8に調節し、酢酸エチル3×80 mLで抽出した。有機層を合わせ、水1×100 mL及びブライン1×100 mLで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。これによって、粗製のtert-ブチルN-[(3R)-1-[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-1-[4-(クロロスルホニル)フェノキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]ピペリジン-3-イル]カルバマート2.0 g (83%) を茶色の固体として得た。

【0482】

ステップD: 250 mL 丸底フラスコに、スルホニルクロリドINT-T12 (2.0 g、3.47 mmol、1当量)、CH₂Cl₂ (50 mL)、トリエチルアミン (1.4 mL、3当量)、及び4-アミノブタン-1-オール (0.64 mL、2当量) を添加した。得られた溶液を終夜、室温で攪拌した。得られたスラリーを水で希釈し、CH₂Cl₂ 3×150 mLで抽出した。有機層を合わせ、水1×100 mL及びブライン1×100 mLで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル/酢酸エチル (1:2) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチルN-[(3R)-1-[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-1-[4-[(4-ヒドロキシブチル)スルファモイル]フェノキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]ピペリジン-3-イル]カルバマート (INT-T13) 1.47 g (67%) を黄色の油状物として得た。

【0483】

ステップE: 250 mL 丸底フラスコに、アルコールINT-T13 (1.47 g、2.34 mmol、1当量)、CH₂Cl₂ (30 mL)、トリエチルアミン (1.3 mL、4当量)、及びp-トルエンスルホニルクロリド (1.34 g、7.03 mmol、3当量) を添加した。得られた溶液を終夜、室温で攪拌した。得られたスラリーを水で希釈し、CH₂Cl₂ 3×150 mLで抽出した。有機層を合わせ、水1×100 mL及びブライン1×100 mLで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル/酢酸エチル (1:1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチルN-[(3R)-1-[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-1-[4-[(4-[(4-メチルベンゼン)スルホニル]オキシ]ブチル)スルファモイル]フェノキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]ピペリジン-3-イル]カルバマート (INT-T14) 1.46 g (80%) を黄色の固体として得た。

【0484】

ステップF: 100 mL 丸底フラスコに、トシラートINT-T14 (1.46 g、1.87 mmol、1当量)、DMF (10 mL)、及びアジ化ナトリウム (182 mg、2.80 mmol、1.5当量) を添加した。得られた溶液を終夜、90℃で攪拌した。得られたスラリーを水で希釈し、酢酸エチル3×150 mLで抽出した。有機層を合わせ、水1×100 mL及びブライン1×100 mLで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル/酢酸エチル (1:1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチルN-[(3R)-1-[(1S, 2S)-1-[4-[(4-アジドブチル)スルファモイル]フェノキシ]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]ピペリジン-3-イル]カルバマート (INT-T15) 1.06 g (87%) を黄色の油状物として得た。

【0485】

ステップG：50 mL 丸底フラスコに、アジドINT-T15（500 mg、0.76 mmol、1当量）、2, 2, 2-トリフルオロ-N-（プロパー2-イン-1-イル）アセトアミド（280 mg、1.85 mmol、2.4当量）、2-メチルプロパン-2-オール（12 mL）、水（5 mL）、アスコルビン酸ナトリウム（30 mg、0.15 mmol、0.2当量）、及びCuSO₄・5H₂O（20 mg、0.08 mmol、0.1当量）を添加した。得られた溶液を終夜、室温で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。得られた溶液を水で希釈し、CH₂Cl₂ 3×100 mLで抽出した。有機層を合わせ、水1×100 mL及びブライン1×100 mLで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（1：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチルN-〔（3R）-1-〔（1S, 2S）-4, 6-ジクロロ-1-〔4-〔（4-〔（トリフルオロアセトアミド）メチル〕-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル〕ブチル〕スルファモイル〕フェノキシ〕-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル〕ピペリジン-3-イル〕カルバマート（INT-T16）480 mg（78%）を白色の固体として得た。

10

【0486】

ステップH：100 mL 丸底フラスコに、INT-T16（432 mg、0.54 mmol、1当量）、メタノール（20 mL）、及び水酸化ナトリウム（3 M（aq）、0.4 mL）を添加した。得られた溶液を1時間にわたって60℃で撹拌した。得られた溶液をCH₂Cl₂ 3×100 mLで抽出した。有機層を合わせ、水1×50 mL及びブライン1×50 mLで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂／メタノール（10：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチルN-〔（3R）-1-〔（1S, 2S）-1-〔4-〔（4-〔4-（アミノメチル）-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル〕ブチル〕スルファモイル〕フェノキシ〕-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル〕ピペリジン-3-イル〕カルバマート（INT-T17）356 mg（94%）を白色の固体として得た。

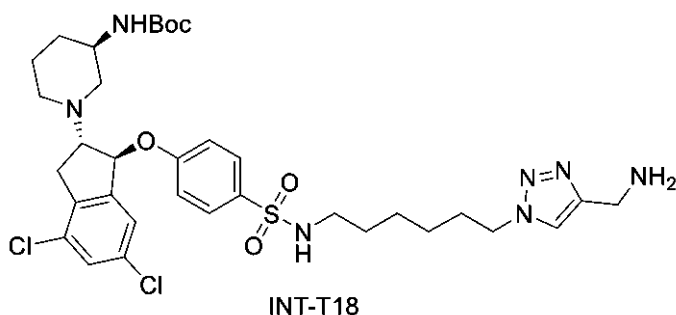
20

【0487】

6-炭素中間体を、6-アミノヘキサン-1-オールから開始する類似の手順から生成した。これによって、INT-T18：

30

【化138】



40

を得た。

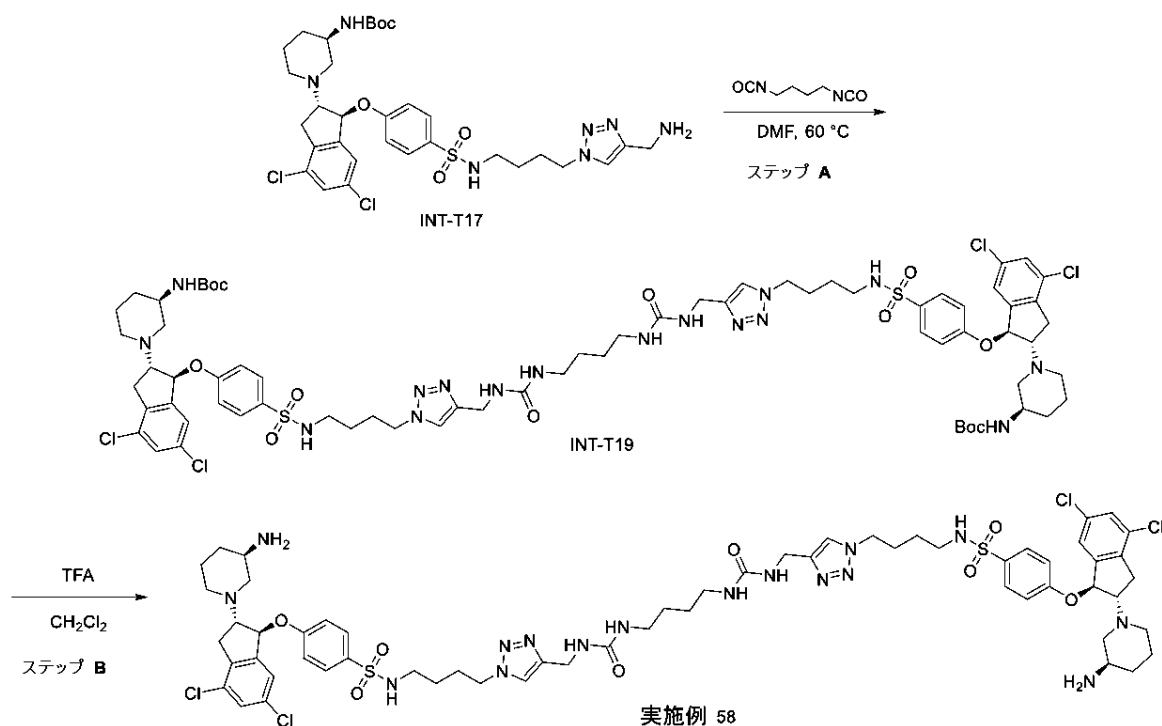
【0488】

脂肪族トリアゾール型二量体生成物のための一般スキーム：

実施例58：3-〔（1-〔4-〔（4-〔〔（1S, 2S）-2-〔（3R）-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン）スルホンアミド〕ブチル〕-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル）メチル〕-1-〔4-〔〔〔（1-〔4-〔（4-〔〔（1S, 2S）-2-〔（3R）-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン）スルホンアミド〕ブチル〕-1

50

H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素
【化139】



ステップA：50 mL 丸底フラスコに、アミンINT-T17（394 mg、0.56 mmol、1当量）、DMF（4.7 mL）、及び1,4-ジイソシアナトブタン（39 mg、0.28 mmol、0.5当量）を添加した。得られた溶液を1時間にわたって60 °Cで攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール（10：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチルN-[(3R)-1-[(1S,2S)-1-[[4-[(4-[[4-[[[4-[(1-[[4-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]ブチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-4-イル)メチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]カルバモイル]アミノ)メチル]-1H-1,2,3-トリアゾール-1-イル]ブチル)スルファモイル]フェノキシ]-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]ピペリジン-3-イル]カルバマート(INT-T19) 455 mg（粗製）を黄色の油状物として得た。

【0489】

ステップB：50 mL 丸底フラスコに、二量体INT-T19（455 mg、0.29 mmol、1当量）、CH₂Cl₂（10 mL）、及びトリフルオロ酢酸（1.5 mL）を添加した。得られた溶液を1時間にわたって室温で攪拌した。溶液のpH値を飽和炭酸カリウム水溶液で8に調節し、CH₂Cl₂ 3×150 mLで抽出した。有機層を合わせ、水1×100 mL及びブライン1×100 mLで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250 mm、5 µm；移動相、水（NH₄HCO₃ 10 mmol/L）及びCH₃CN（8分で50.0% CH₃CNから65.0%へ）；検出器、UV 254 nm。

【0490】

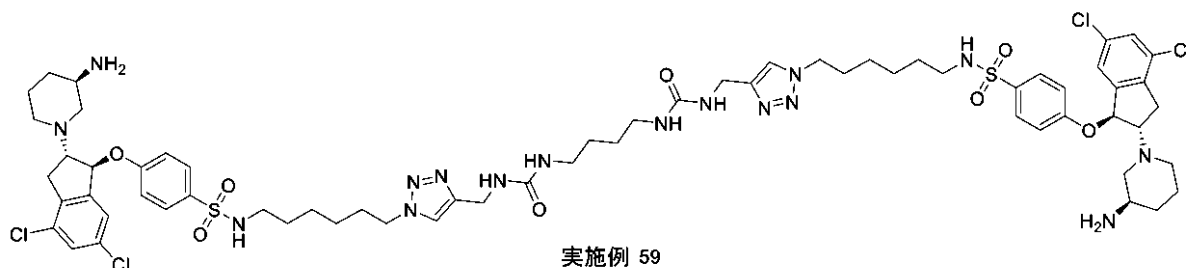
実施例58：3-[(1-[[4-[(4-[[[1S,2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-

1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] ブチル] -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル] -1- [4- ([[(1- [4- [(4- [[(1S, 2S) -2- [(3R) -3-アミノピペリジン-1-イル] -4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] ブチル] -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素。

ステップA及びBによって、標題化合物94mg (24%) を白色の固体として得た。MS (m/z) : 1357.05 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400MHz) δ 7.80 (t, J = 3.6 Hz, 6H), 7.40 - 7.15 (m, 8H), 5.95 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 4.35 (t, J = 7.0 Hz, 8H), 3.59 (q, J = 6.6 Hz, 2H), 3.22 - 3.10 (m, 6H), 3.04 - 2.92 (m, 2H), 2.85 (q, J = 6.6 Hz, 8H), 2.72 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 2.25 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.15 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 1.95 - 1.79 (m, 6H), 1.79 - 1.70 (m, 2H), 1.60 - 1.50 (m, 2H), 1.49 - 1.40 (m, 8H), 1.29 (d, J = 18.4 Hz, 3H), 1.18 (q, J = 5.4 Hz, 2H)。

[0491]

[化140]



実施例59：3- [(1- [6- [(4- [[(1S, 2S) -2- [(3R) -3-アミノピペリジン-1-イル] -4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] ヘキシル] -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル] -1- [4- ([[(1- [6- [(4- [[(1S, 2S) -2- [(3R) -3-アミノピペリジン-1-イル] -4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] ヘキシル] -1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル) メチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素。INT-T18から開始。

ステップA及びBによって、標題化合物221mg (55%) を白色の固体として得た。MS (m/z) : 1413 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.96 - 7.87 (m, 6H), 7.54 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.45 - 7.37 (m, 4H), 7.08 - 7.02 (m, 2H), 6.74 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 4.52 - 4.36 (m, 10H), 3.79 (s, 2H), 3.70 (q, J = 7.8 Hz, 6H), 3.42 (dd, J = 16.3, 8.4 Hz, 2H), 3.30 - 3.09 (m, 8H), 2.89 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.18 (d, J = 15.1 Hz, 4H), 2.08 (d, J = 14.3 Hz, 2H), 1.88 (p, J = 7.2 Hz, 4H), 1.81 - 1.68 (m, 2H), 1.57 - 1.42 (m, 8H), 1.39 - 1.19 (m, 10H)。

[0492]

10

20

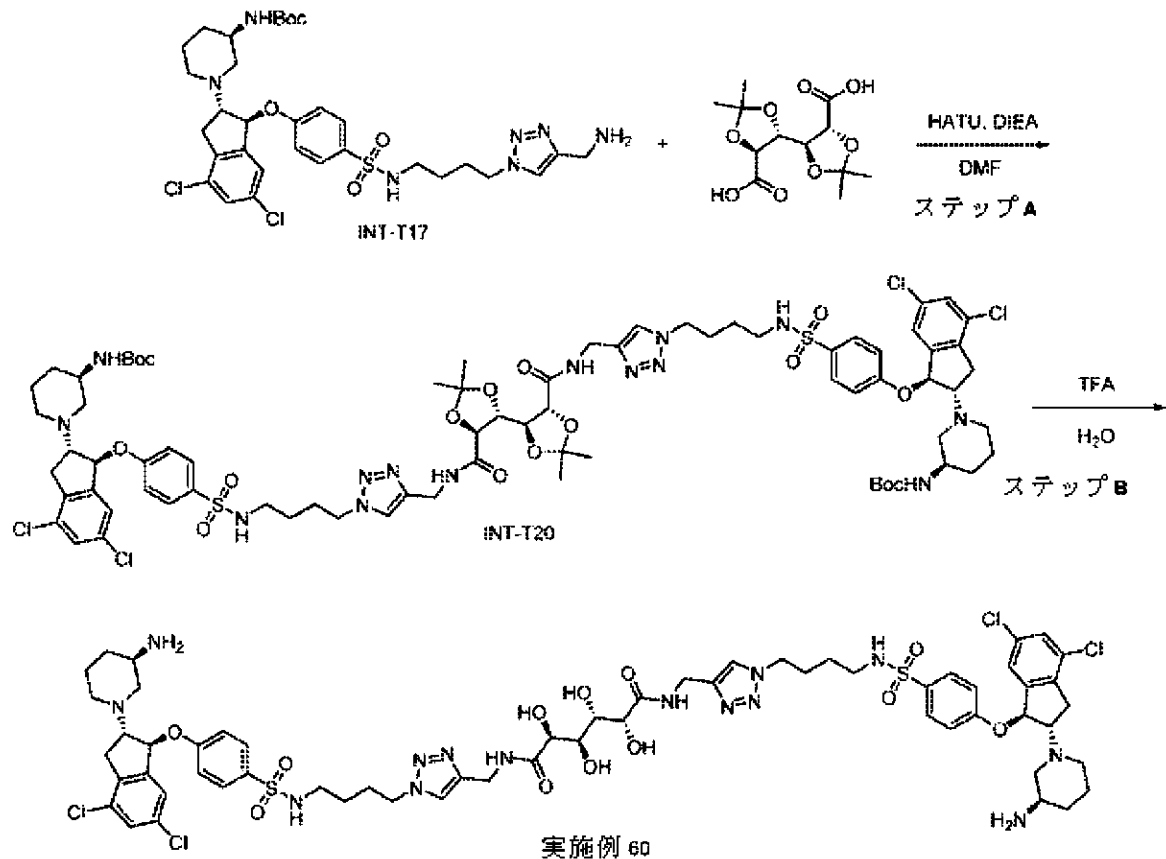
30

40

50

ガラクトル酸コアを含む脂肪族トリアゾール型二量体生成物を合成するための一般スキーム：

【化 1 4 1】



ステップ A：25 mL 丸底フラスコに、アミン INT-T17 (300 mg、0.42 mmol、2.2 当量)、(4R, 5S)-5-[(4R, 5S)-5-カルボキシ-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル]-2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-カルボン酸 (55.9 mg、0.19 mmol、1 当量)、DMF (8 mL)、ジイソプロピルエチルアミン (124.5 mg、0.96 mmol、5 当量)、及び HATU (220.02 mg、0.58 mmol、3 当量) を添加した。得られた溶液を 2 時間にわたって室温で攪拌した。反応を水 20 mL の添加によってクエンチし、酢酸エチル 3×50 mL で抽出した。有機層を合わせ、ブライン 3×100 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール (10:1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチル N-[(3R)-1-[(1S, 2S)-1-[4-([4-([4-([[(4S, 4aR, 8R, 8aS)-8-[[1-[[4-[(4-[[[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-[[[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]ブチル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メチル]カルバモイル]-2, 2, 6, 6-テトラメチル-ヘキサヒドロ-[1, 3]ジオキシノ[5, 4-d][1, 3]ジオキシノ-4-イル]ホルムアミド]メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]ブチル]スルファモイル)フェノキシ]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]ピペリジン-3-イル]カルバマート (INT-T20) 350 mg (粗製) を白色の固体として得た。

【0493】

ステップ B：25 mL 丸底フラスコに、二量体 INT-T20 (480 mg、0.29 mmol、1 当量) を添加した。得られた溶液を 2 時間にわたって室温で攪拌した。反応を水 20 mL の添加によってクエンチし、酢酸エチル 3×50 mL で抽出した。有機層を合わせ、ブライン 3×100 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール (10:1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチル N-[(3R)-1-[(1S, 2S)-1-[4-([4-([4-([[(4S, 4aR, 8R, 8aS)-8-[[1-[[4-[(4-[[[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-[[[(tert-ブトキシ)カルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]ブチル]-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メチル]カルバモイル]-2, 2, 6, 6-テトラメチル-ヘキサヒドロ-[1, 3]ジオキシノ[5, 4-d][1, 3]ジオキシノ-4-イル]ホルムアミド]メチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-1-イル]ブチル]スルファモイル)フェノキシ]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]ピペリジン-3-イル]カルバマート (INT-T20) 350 mg (粗製) を白色の固体として得た。

mol、1当量)、及びTFA/H₂O (7/0.35mL)を添加した。得られた溶液を3時間にわたって室温で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を、分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm、5µm；移動相、水 (0.05% TFA) 及びCH₃CN (8分で28.0% CH₃CNから43.0%へ)；検出器、UV 254 nm。

【0494】

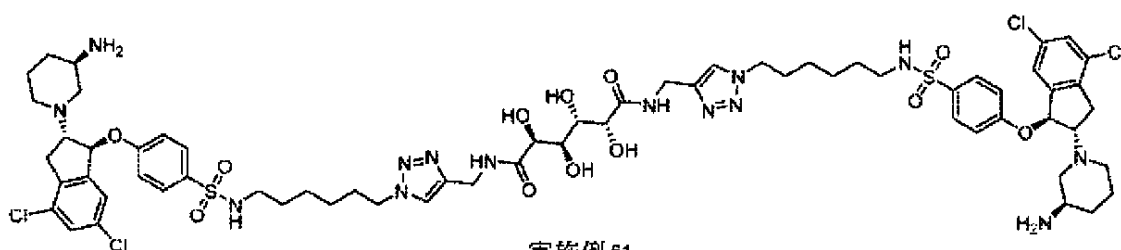
実施例60：(4R, 4aS, 8S, 8aR)-N⁴, N⁸-ビス([1-(4-[4-(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)フェニルスルホンアミド]ブチル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル]メチル)-2, 2, 6, 6-テトラメチル-テトラヒドロ-[1, 3]ジオキシノ[5, 4-d][1, 3]ジオキシシ-4, 8-ジカルボキサミド。

ステップA及びBによって、標題化合物190.0mg (48%)を白色の固体として得た。MS (m/z) : 1389 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 300 MHz) δ 7.85 - 7.76 (m, 6H), 7.45 - 7.38 (m, 2H), 7.27 (d, J = 8.7 Hz, 4H), 7.13 - 7.06 (m, 2H), 6.13 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.61 - 4.26 (m, 10H), 4.00 (s, 2H), 3.82 (s, 2H), 3.37 (d, J = 18.5 Hz, 4H), 3.03 (dd, J = 16.6, 7.7 Hz, 4H), 2.86 (dt, J = 7.2, 3.6 Hz, 6H), 2.68 (s, 4H), 1.88 (dd, J = 14.5, 7.1 Hz, 8H), 1.72 (s, 2H), 1.57 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 1.40 (t, J = 7.5 Hz, 4H)。

【0495】

実施例61：(4R, 4aS, 8S, 8aR)-N⁴, N⁸-ビス([1-(6-[4-(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イルオキシ)フェニルスルホンアミド]ヘキシル)-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル]メチル)-2, 2, 6, 6-テトラメチル-テトラヒドロ-[1, 3]ジオキシノ[5, 4-d][1, 3]ジオキシシ-4, 8-ジカルボキサミド

【化142】



実施例61

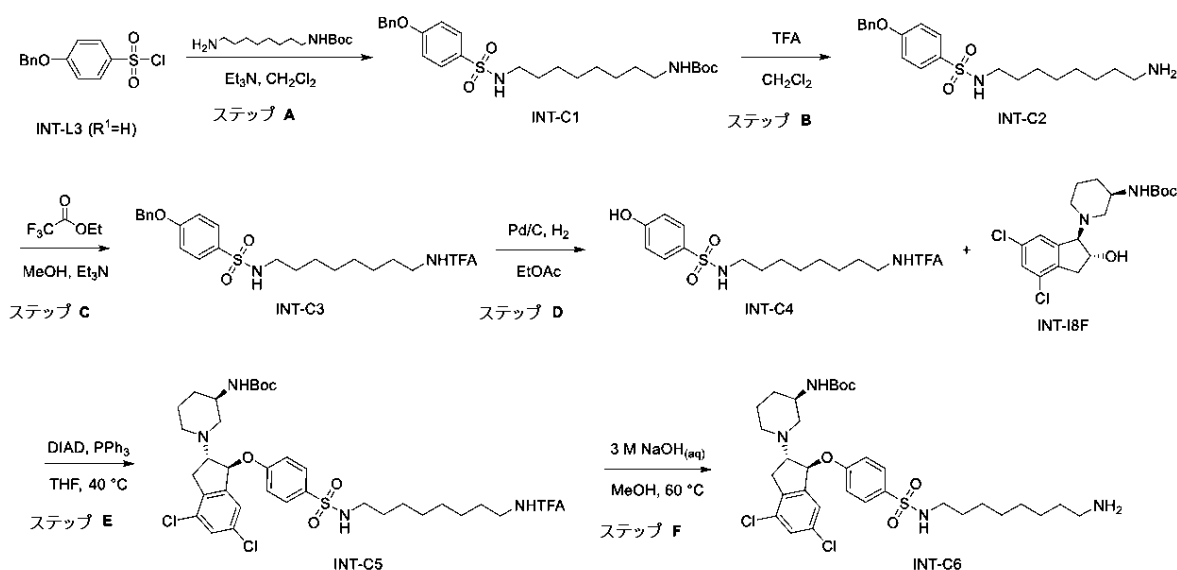
INT-T18から開始して、ステップA及びBによって、標題化合物130.8mg (52%)を白色の固体として得た。MS (m/z) : 1445 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.84 (dd, J = 6.9, 1.9 Hz, 6H), 7.44 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.34 - 7.26 (m, 4H), 7.15 - 7.09 (m, 2H), 6.08 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 4.61 - 4.39 (m, 5H), 4.34 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 4.02 (s, 2H), 3.74 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 3.42 - 3.35 (m, 2H), 3.31 - 3.22 (m, 2H), 3.08 - 2.93 (m, 4H), 2.85 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.76 (s, 2H), 2.70 - 2.60 (m, 4H), 1.87 (tt, J = 14.4, 8

・ 2 H z , 8 H) , 1 . 6 9 (s , 2 H) , 1 . 5 8 (s , 2 H) , 1 . 4 8 - 1 . 2 0 (m , 1 3 H) 。

【 0 4 9 6 】

アルキルリンカーモノマーを合成するための一般スキーム：

【 化 1 4 3 】



ステップ A：250 mL 丸底フラスコに、tert-ブチル N-（8-アミノオクチル）カルバマート（2 g、8.18 mmol、1.1 当量）、CH₂Cl₂（30 mL）、及びトリエチルアミン（3 mL、3 当量）を添加した。これに続いて、4-（ベンジルオキシ）ベンゼン-1-スルホニルクロリド（INT-L3、ここで、R¹=H、2.1 g、7.43 mmol、1 当量）を複数回に分けて添加した。得られた溶液を終夜、室温で撹拌した。得られた溶液を水で希釈し、CH₂Cl₂ 3×100 mL で抽出した。有機層を合わせ、ブライン 2×150 mL で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（2：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチル N-（8-[[4-（ベンジルオキシ）ベンゼン]スルホンアミド]オクチル）カルバマート（INT-C1）3.3 g（91%）を白色の固体として得た。

【 0 4 9 7 】

ステップ B：250 mL 丸底フラスコに、スルホンアミド INT-C1（2.7 g、5.50 mmol、1 当量）、CH₂Cl₂（30 mL）、及びトリフルオロ酢酸（4 mL）を添加した。得られた溶液を 1 時間にわたって室温で撹拌した。溶液の pH 値を飽和 NaHCO₃ 水溶液で 9 に調節した。固体を濾取した。これによって、N-（8-アミノオクチル）-4-（ベンジルオキシ）ベンゼン-1-スルホンアミド（INT-C2）1.8 g（84%）を白色の固体として得た。

【 0 4 9 8 】

ステップ C：250 mL 丸底フラスコに、アミン INT-C2（1.68 g、4.30 mmol、1 当量）、メタノール（20 mL）、及びトリエチルアミン（2.3 mL、4 当量）を添加した。これに続いて、エチルトリフルオロアセタート（1.2 mL、2 当量）を撹拌しながら室温で滴下添加した。得られた溶液を 1 時間にわたって室温で撹拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチル 100 mL で抽出した。有機層を合わせ、ブライン 2×150 mL で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（2：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、N-（8-[[4-（ベンジルオキシ）ベンゼン]スルホンアミド]オクチル）-2,2,2-トリフルオロアセトアミド（INT-C3）2 g（96%）を白色の

固体として得た。

【0499】

ステップD：250mL丸底フラスコに、ベンジルエーテルINT-C3（2g、4.11mmol、1当量）、メタノール（20mL）、及び炭素上の10%パラジウム（1g）を添加した。上記に、H₂（g）を導入し、得られたスラリーを1時間にわたって室温で攪拌した。固体を濾別し、得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（1：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、2，2，2-トリフルオロ-N-〔8-〔（4-ヒドロキシベンゼン）スルホンアミド〕オクチル〕アセトアミド（INT-C4）1.6g（98%）を白色の固体として得た。

【0500】

ステップE：50mL丸底フラスコに、フェノールINT-C4（1.6g、4.04mmol、1当量）、THF（18mL）、及びアミノインダノールINT-I8F（1.78g、4.44mmol、1.1当量）を添加した。これに続いて、PPh₃（1.79g、6.82mmol、1.7当量）を複数のバッチで、加熱しながら40℃で添加した。これに、DIAD（1.27mL、1.6当量）を攪拌しながら40℃で30分かけて滴下添加した。得られた溶液を1時間にわたって40℃で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（2：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチル（3R）-1-（（1S，2S）-4，6-ジクロロ-1-（4-（N-（8-（2，2，2-トリフルオロアセトアミド）オクチル）スルファモイル）フェノキシ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）ピペリジン-3-イルカルバマート（INT-C5）2.8g（89%）を黄色の固体として得た。

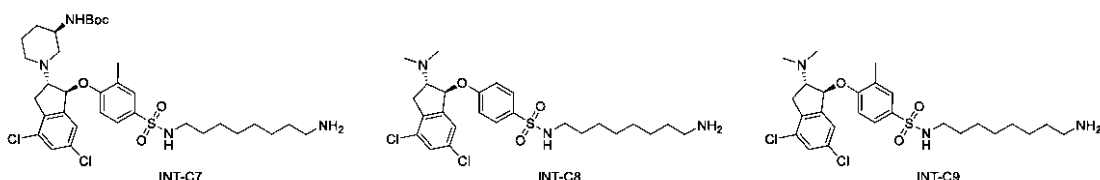
【0501】

ステップF：250mL丸底フラスコに、INT-C5（2.8g、3.59mmol、1当量）、メタノール（30mL）、及び水酸化ナトリウム（3M（aq）、4mL）を添加した。得られた溶液を1時間にわたって60℃で攪拌した。得られた溶液を酢酸エチル3×100mLで抽出した。有機層を合わせ、ブライン2×150mLで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂／メタノール（5：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチルN-〔（3R）-1-〔（1S，2S）-1-〔4-〔（8-アミノオクチル）スルファモイル〕フェノキシ〕-4，6-ジクロロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル〕ピペリジン-3-イル〕カルバマート（INT-C6）2.2g（90%）を黄色の固体として得た。

【0502】

次の中間体を、上記手順を適切な出発アミノインダノールINT-I8及びスルホニルクロリドINT-L3に適用することによって作製する：

【化144】

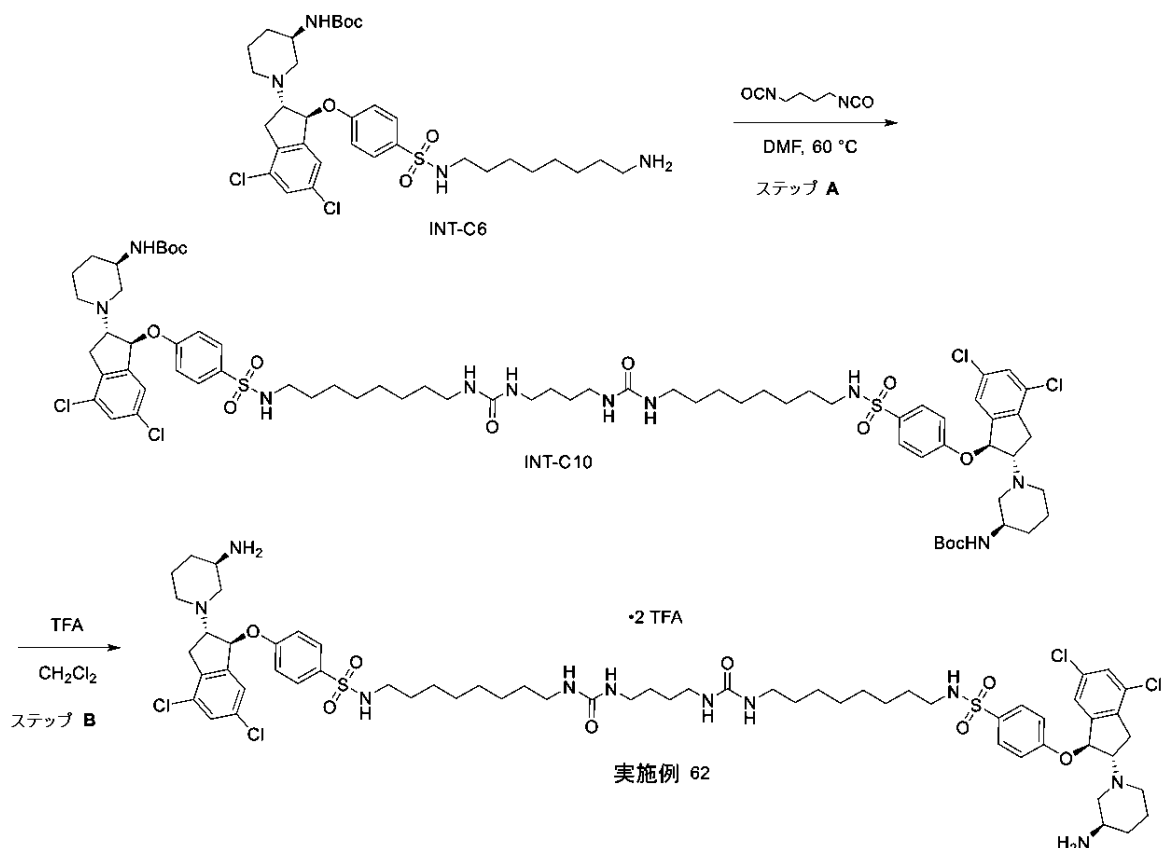


【0503】

アルキルリンカー二量体生成物を合成するための一般スキーム：

実施例62：3-〔8-〔（4-〔〔（1S，2S）-2-〔（3R）-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4，6-ジクロロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン）スルホンアミド〕オクチル〕-1-〔4-〔（〔8-〔（4-〔〔（1S，2S）-2-〔（3R）-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4，6-ジクロロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン）スルホンアミド〕オクチル〕カルバモイル）アミノ〕ブチル〕尿素；ビス（トリフルオロ酢酸）

【化 1 4 5】



ステップ A：50 mL 丸底フラスコに、アミン INT-C6（300 mg、0.44 mmol、1 当量）、DMF（3 mL）、及び 1,4-ジイソシアナトブタン（25 mL、0.45 当量）を添加した。得られた溶液を 1 時間にわたって 60 °C で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。得られた溶液を CH₂Cl₂（2 mL）で希釈した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール（8：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチル N-〔（3R）-1-〔（1S, 2S）-1-〔4-〔（8-〔（4-〔（8-〔（4-〔（（1S, 2S）-2-〔（3R）-3-〔〔（tert-ブトキシ）カルボニル〕アミノ〕ピペリジン-1-イル〕-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン〕スルホンアミド〕オクチル〕カルバモイル〕アミノ〕ブチル〕カルバモイル〕アミノ〕オクチル〕スルファモイル〕フェノキシ〕-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル〕ピペリジン-3-イル〕カルバマート（INT-C10）260 mg（39%）を黄色の固体として得た。

【0504】

ステップ B：25 mL 丸底フラスコに、二量体 INT-C10（260 mg、0.17 mmol、1 当量）、CH₂Cl₂（8 mL）、及びトリフルオロ酢酸（1.5 mL）を添加した。得られた溶液を 1 時間にわたって室温で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、メタノール 4 mL で希釈した。固体を濾別した。粗生成物を、分取 HPLC によって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD 分取カラム、19×250 mm、5 μm；移動相、水（0.05% TFA）及び CH₃CN（8 分で 18.0% CH₃CN から 32.0% へ）；検出器、UV 254 nm。

【0505】

実施例 62：3-〔8-〔（4-〔〔（1S, 2S）-2-〔（3R）-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン〕スルホンアミド〕オクチル〕-1-〔4-〔（8-〔（4-〔〔（1S, 2S）-2-〔（3R）-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4, 6-ジクロ

ロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] オクチル] カルバモイル) アミノ] ブチル] 尿素; ビス (トリフルオロ酢酸)。

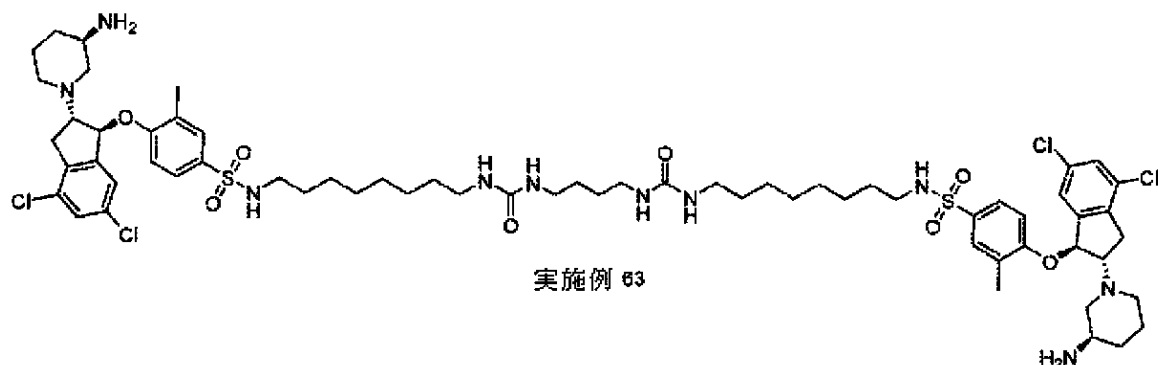
ステップA及びBによって、標題化合物136.5mg (52%) を白色の固体として得た。MS (m/z): 1307 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.92 – 7.83 (m, 4H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.37 – 7.28 (m, 4H), 7.17 (dd, J = 1.9, 0.8 Hz, 2H), 6.08 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 3.75 (dt, J = 13.6, 7.4 Hz, 2H), 3.39 (dt, J = 9.8, 5.0 Hz, 4H), 3.33 – 3.24 (m, 2H), 3.16 – 2.93 (m, 13H), 2.88 (t, J = 7.0 Hz, 4H), 2.77 (s, 2H), 2.71 – 2.61 (m, 5H), 1.92 (s, 4H), 1.71 (s, 2H), 1.61 (d, J = 8.8 Hz, 3H), 1.48 (dp, J = 11.6, 4.4, 3.8 Hz, 12H), 1.33 – 1.27 (m, 16H)。

【0506】

実施例63: 3-[8-[(4-[(1S, 2S) -2-[(3R) -3-アミノピペリジン-1-イル] -4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-メチルベンゼン) スルホンアミド] オクチル] -1-[4-[([8-[(4-[(1S, 2S) -2-[(3R) -3-アミノピペリジン-1-イル] -4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] -3-メチル

ベンゼン) スルホンアミド] オクチル] カルバモイル) アミノ] ブチル] 尿素

【化146】



実施例 63

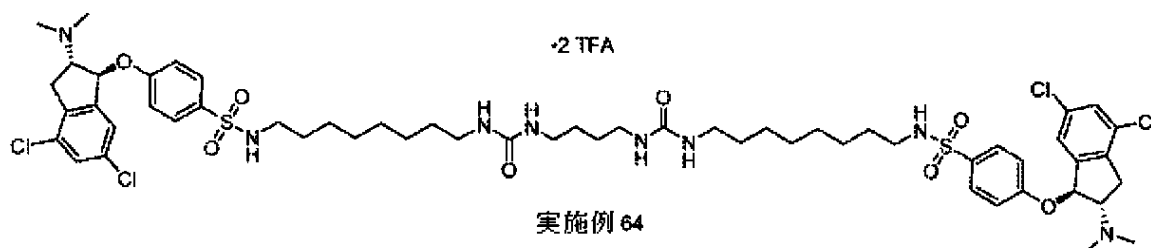
INT-C7及びINT-I8Fから開始して、ステップA及びBによって、標題化合物73.6mg (24%) をピンク色の固体として得た。MS (m/z): 1335.95 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.87 – 7.74 (m, 4H), 7.63 – 7.52 (m, 4H), 7.02 (s, 2H), 6.87 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 7.6 Hz, 2H), 3.92 – 3.70 (m, 7H), 3.49 (dd, J = 24.0, 11.8 Hz, 2H), 3.35 (s, 4H), 3.19 – 3.06 (m, 8H), 2.90 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.33 (s, 6H), 2.30 – 2.05 (m, 6H), 1.79 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.55 – 1.44 (m, 12H), 1.30 (s, 16H)。

【0507】

実施例64: 3-[8-[(4-[(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] オクチル] -1-[4-[([8-[(4-[(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] オクチル] カルバモイル) アミノ] ブチル] 尿素; ビス

(トリフルオロ酢酸)

【化147】



10

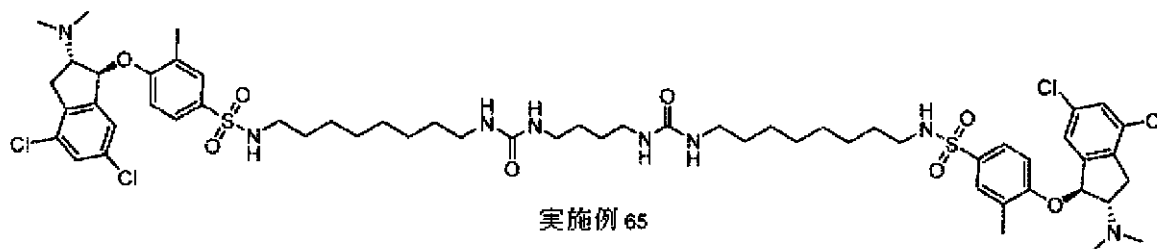
INT-C8及びINT-I8Cから開始して、ステップAによって、標題化合物185mg(48%)を白色の固体として得た。MS (m/z): 1197 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400MHz) δ 7.95 – 7.87 (m, 4H), 7.57 – 7.51 (m, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 4H), 7.11 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 6.44 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.44 (td, J = 8.6, 6.9 Hz, 2H), 3.67 (dd, J = 16.5, 8.5 Hz, 2H), 3.23 (dd, J = 16.4, 8.5 Hz, 2H), 3.14 – 3.02 (m, 21H), 2.88 (t, J = 6.9 Hz, 4H), 1.45 (dt, J = 14.2, 5.0 Hz, 13H), 1.27 (s, 15H)。

20

【0508】

実施例65: 3-[8-[(4-[(1S, 2S)-4,6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]オクチル]-1-[4-[(8-[(4-[(1S, 2S)-4,6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-3-メチルベンゼン)スルホンアミド]オクチル]カルバモイル)アミノ]ブチル]尿素

【化148】



30

INT-C9及びINT-I8Cから開始して、ステップAによって、標題化合物100.3mg(14%)を白色の固体として得た。MS (m/z): 1227.65 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400MHz) δ 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.77 (s, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.49 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.09 (s, 2H), 6.48 (s, 2H), 4.50 – 4.40 (m, 2H), 3.75 – 3.65 (m, 2H), 3.35 – 3.20 (m, 2H), 3.17 – 2.96 (m, 20H), 2.92 – 2.83 (m, 4H), 2.33 (s, 6H), 1.53 – 1.40 (m, 12H), 1.28 (s, 18H)。

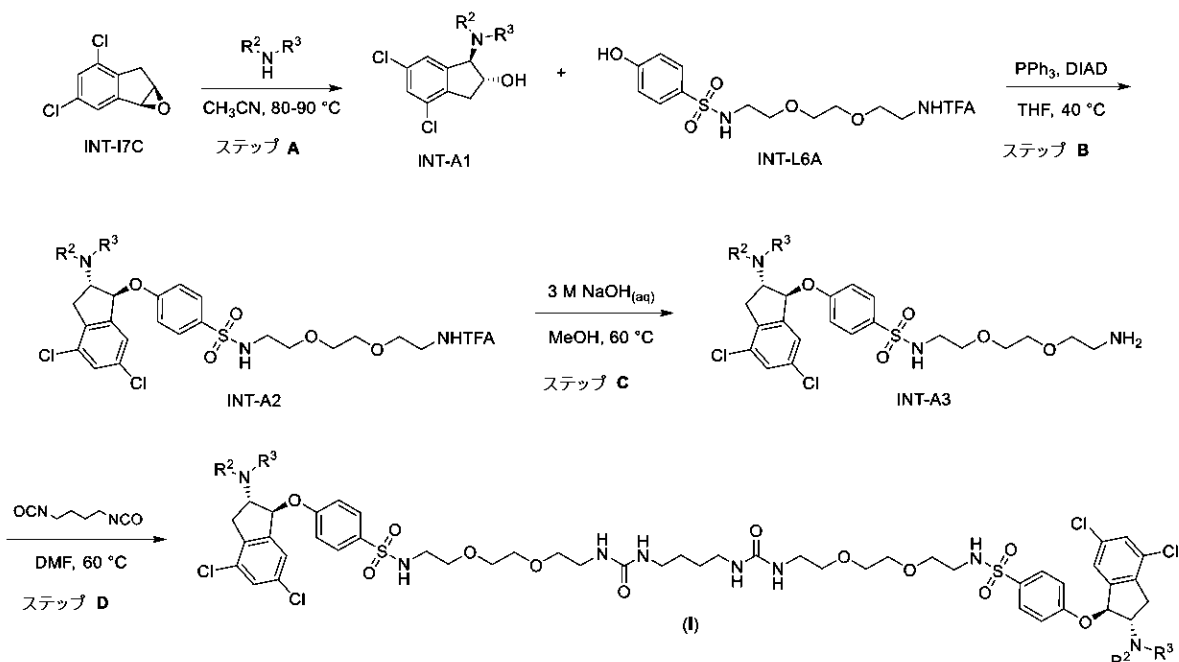
40

【0509】

多様なアミン二量体生成物を合成するための一般スキーム:

50

【化 1 4 9】



ステップ A：丸底フラスコに、エポキシド INT-I7C（1 当量）、所望のアミン $\text{R}^2\text{R}^3\text{NH}$ （2 当量）、及び CH_3CN （0.16 M）を添加した。得られた溶液を 16 時間にわたって還流加熱した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1：3～1：2）を含むシリカゲルカラム上に施与して、アミノインダノール INT-A1 を得た。

【0510】

ステップ B：丸底フラスコに、アミノインダノール INT-A1（1 当量）及びテトラヒドロフラン（0.2 M）を添加し、続いて、フェノールリンカー INT-L6A（1.1 当量）を添加し、40 °C に加熱した。このスラリーに、 PPh_3 （2 当量）及び DIAD（1.5 当量）を添加した。得られた溶液を 1.5 時間にわたって 40 °C で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、 CH_2Cl_2 で希釈した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、インダンモノマー INT-A2 を得た。

【0511】

ステップ C：丸底フラスコに、インダンモノマー INT-A2（1 当量）、メタノール（0.1 M）、及び水酸化ナトリウム（3 M (aq)、3 当量）を添加した。得られた溶液を 1.5 時間にわたって 60 °C で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、 CH_2Cl_2 で希釈した。残渣を、酢酸エチル（100%）を含むシリカゲルカラム上に施与して、インダンアミンモノマー INT-A3 を得た。

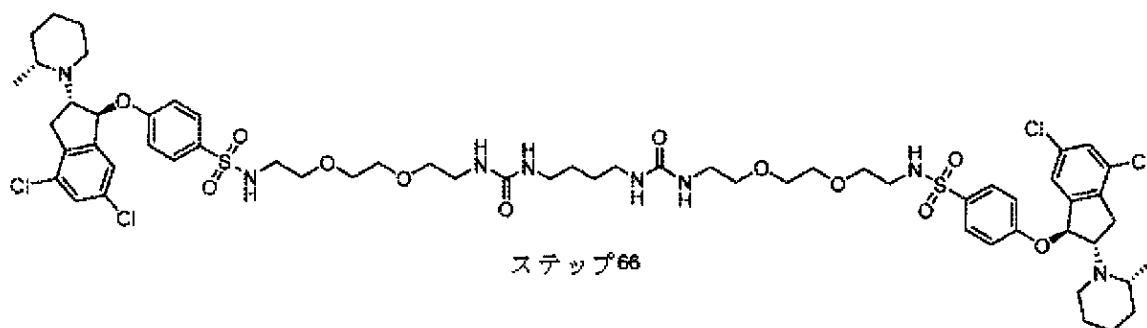
【0512】

ステップ D：丸底フラスコに、INT-A3（1 当量）、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF、0.12 M）、及び 1,4-ジイソシアナトブタン（0.40 当量）を添加した。得られた溶液を 2 時間にわたって 60 °C で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、 CH_2Cl_2 で希釈した。残渣を、クロロホルム／メタノール（10：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、構造式 (I) の化合物を得た。最終生成物を、分取 HPLC によって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD 分取カラム、19 × 250 mm、5 μm ；移動相、水（0.05% TFA）及び CH_3CN （8 分で 10.0% CH_3CN から 70.0% へ）；検出器、UV 254 nm。最終生成物を一般に、遊離塩基、TFA 塩、または塩酸塩として単離した。

【0513】

実施例66：3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2-[(2R)-2-メチルピペリジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2-[(2R)-2-メチルピペリジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素

【化150】

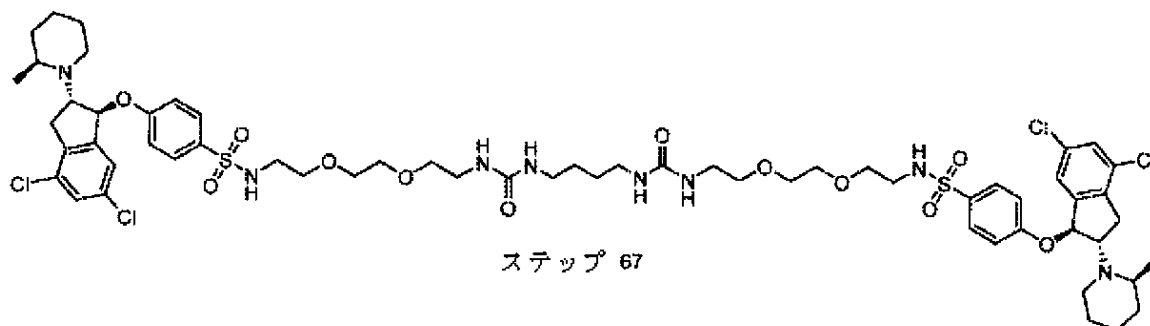


一般スキームに従って、(2R)-2-メチルピペリジンを用いて、ステップA～Dによって、標題化合物112.8mg(15%)を白色の固体として得た。MS (m/z) : 1313.5 [M+H]⁺. ¹H NMR (メタノール-d₄, 400MHz) : δ 7.86 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 7.39 (s, 2H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 7.13 (s, 2H), 6.12 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.16 - 4.04 (m, 2H), 3.60 - 3.46 (m, 16H), 3.40 - 3.20 (m, 8H), 3.16 - 3.04 (m, 8H), 2.98 - 2.90 (m, 2H), 2.87 - 2.78 (m, 2H), 2.76 - 2.65 (m, 2H), 2.32 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 1.40 - 1.26 (m, 12H), 1.16 (d, J = 6.0 Hz, 6H)。

【0514】

実施例67：3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2-[(2S)-2-メチルピペリジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2-[(2S)-2-メチルピペリジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素

【化151】



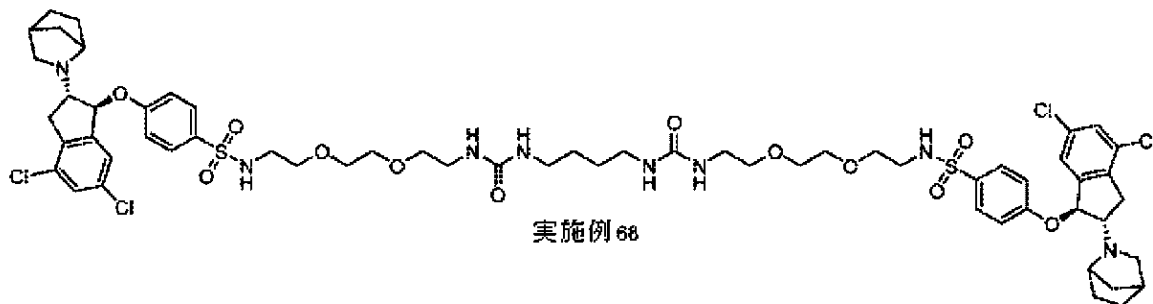
一般スキームに従って、(2S)-2-メチルピペリジンを用いて、ステップA～Dに

よって、標題化合物 46.8 mg (26%) を白色の固体として得た。MS (m/z): 1313.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (メタノール- d_4 , 400 MHz) δ 7.73 (d, $J = 6.8$ Hz, 4H), 7.34 (q, $J = 4.8$ Hz, 6H), 7.16 (d, $J = 1.2$ Hz, 2H), 5.80 (d, $J = 4.0$ Hz, 2H), 3.95 (q, $J = 4.8$ Hz, 2H), 3.50 – 3.36 (m, 16H), 3.20 – 3.15 (m, 4H), 3.05 – 2.95 (m, 10H), 2.90 – 2.80 (m, 2H), 2.52 (d, $J = 7.4$ Hz, 4H), 2.10 (t, $J = 3.8$ Hz, 2H), 1.62 (d, $J = 9.6$ Hz, 4H), 1.54 – 1.43 (m, 4H), 1.39 – 1.32 (m, 4H), 1.31 – 1.20 (m, 4H), 1.18 (s, 2H), 1.00 (q, $J = 6.4$ Hz, 6H)。

【0515】

実施例 68: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-2-[2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-2-[2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素

【化152】



一般スキームに従って、2-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタンを用いて、ステップ A~D によって、標題化合物 76.6 mg (14%) を白色の固体として得た。MS (m/z): 1309.5 $[M+H]^+$. ^1H NMR (メタノール- d_4 , 400 MHz) δ 7.90 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.42 (s, 2H), 7.35 – 7.26 (m, 4H), 7.09 (s, 2H), 6.00 (s, 2H), 3.93 – 3.20 (m, 28H), 3.18 – 3.04 (m, 8H), 3.00 – 2.83 (m, 3H), 2.70 – 2.60 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 2.13 – 1.80 (m, 2H), 1.80 – 1.35 (m, 15H)。

【0516】

実施例 69: 1-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-2-[2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル]-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-2-[2-アザビシクロ[2.2.2]オクタン-2-イル]-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素

10

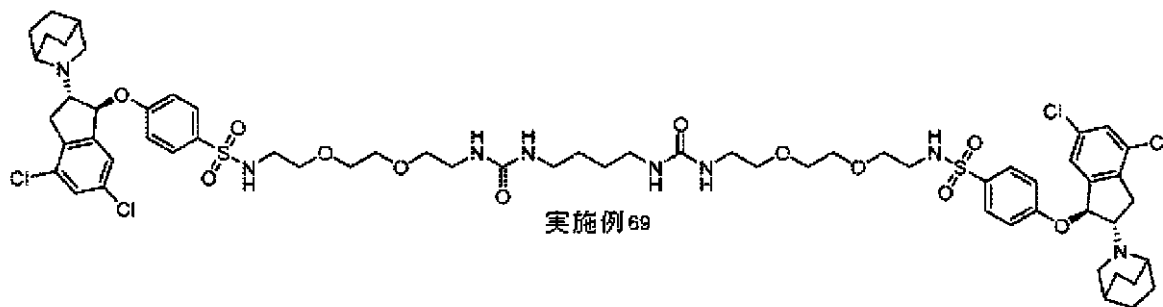
20

30

40

50

【化 1 5 3】



10

一般スキームに従って、2-アザビシクロ[2.2.2]オクタンを用いて、ステップA～Dによって、標題化合物46.7mg(18%)を白色の固体として得た。MS (m/z): 1337.5 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz): δ 7.86 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 7.38 (s, 2H), 7.27 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 7.04 (s, 2H), 5.91 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.76 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 3.57 – 3.46 (m, 18H), 3.30 – 3.27 (m, 4H), 3.13 – 3.06 (m, 8H), 3.01 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 2.86 – 2.72 (m, 6H), 2.05 – 1.93 (m, 4H), 1.65 – 1.46 (m, 18H)。

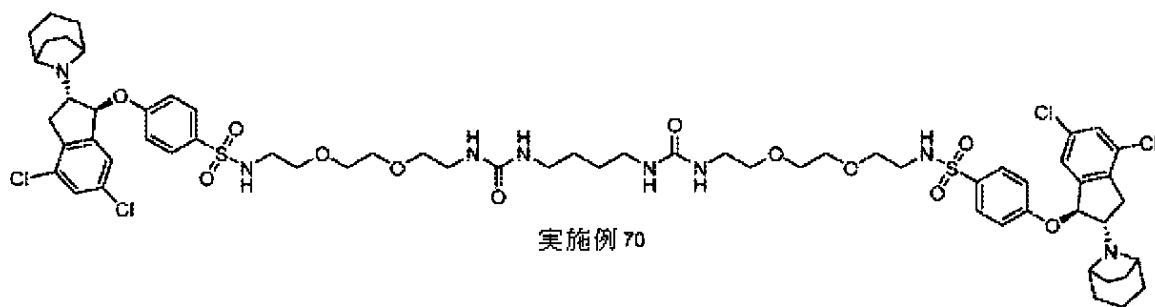
20

【0517】

実施例70: 3-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-2-[8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-2-[8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エチル)カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素。

【化 1 5 4】

30



一般スキームに従って、8-アザビシクロ[3.2.1]オクタンを用いて、ステップA～Dによって、標題化合物59.1mg(30%)を白色の固体として得た。MS (m/z): 1337.0 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz): δ 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 7.29 (s, 2H), 7.17 (d, J = 9.2 Hz, 4H), 6.93 (s, 2H), 5.85 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.75 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.50 – 3.47 (m, 3H), 3.47 – 3.35 (m, 11H), 3.29 – 3.22 (m, 6H), 3.21 – 3.18 (m, 3H), 2.98 (t, J = 5.6 Hz, 7H), 2.69 (q, J = 8.2 Hz, 2H), 2.00 – 1.83 (m, 8H), 1.72 (d, J = 2.8 Hz, 2H), 1.65 – 1.55 (m, 6H), 1

40

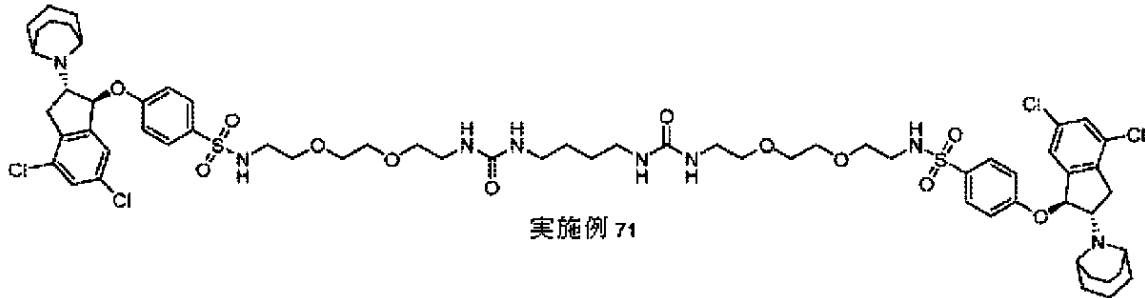
50

. 43 - 1.31 (m, 6H), 1.29 - 1.15 (m, 6H)。

【0518】

実施例71：1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-2-[9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル]-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-2-[9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-9-イル]-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素

【化155】

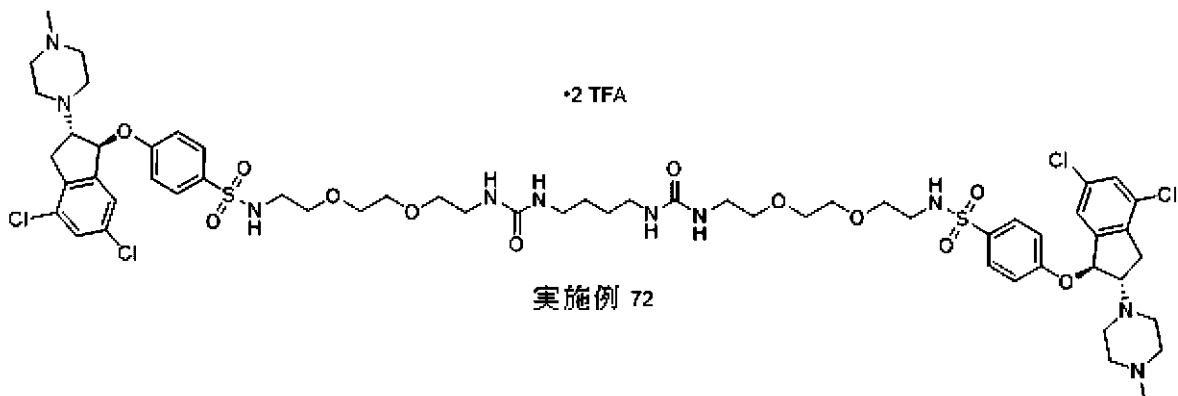


一般スキームに従って、9-アザビシクロ[3.3.1]ノナンヒドロクロリド（及び追加の水酸化ナトリウム）を用いて、ステップA～Dによって、標題化合物59.8mg（16%）を白色の固体として得た。MS (m/z): 1365.5 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 7.29 (s, 2H), 7.16 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 6.93 (s, 2H), 5.81 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.34 (q, J = 8.0 Hz, 2H), 3.48 - 3.37 (m, 16H), 3.27 - 3.17 (m, 6H), 3.03 - 2.96 (m, 8H), 2.86 (s, 4H), 2.62 (q, J = 8.2 Hz, 2H), 2.13 - 1.96 (m, 12H), 1.65 - 1.52 (m, 4H), 1.45 - 1.37 (m, 12H)。

【0519】

実施例72：3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-4,6-ジクロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-4,6-ジクロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素a；ビス(トリフルオロ酢酸)

【化156】

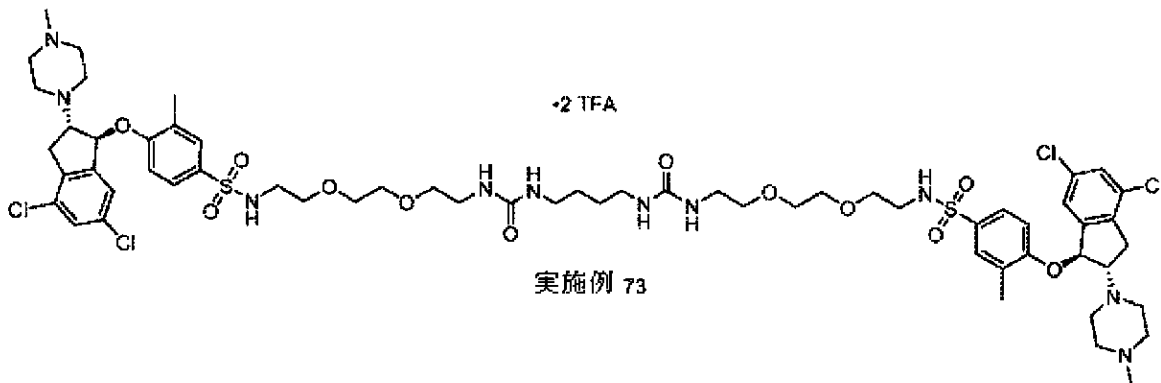


一般スキームに従って、1-メチルピペラジンをを用いて、ステップA～Dによって、標題化合物72.8mg(56%)を薄黄色の固体として得た。MS (m/z): 1315 [$M+H$]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 300 MHz) δ 7.94 – 7.82 (m, 4H), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.37 – 7.25 (m, 4H), 7.18 – 7.10 (m, 2H), 6.06 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.70 (td, J = 7.8, 5.9 Hz, 2H), 3.64 – 3.46 (m, 17H), 3.37 (s, 4H), 3.32 – 3.20 (m, 6H), 3.16 – 2.83 (m, 20H), 2.80 (s, 6H), 1.53 – 1.42 (m, 4H)。

【0520】

実施例73: 3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素; ビス(トリフルオロ酢酸)

【化157】



一般スキームに従って、1-メチルピペラジン及びINT-L6Cを用いて、ステップA～Dによって、標題化合物50.4mg(39%)を薄黄色の固体として得た。MS (m/z): 672.5 [$M/2+H$]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 300 MHz) δ 7.82 – 7.67 (m, 4H), 7.43 (dd, J = 5.4, 3.5 Hz, 4H), 7.12 (s, 2H), 6.07 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.72 (q, J = 7.3 Hz, 3H), 3.53 (dt, J = 15.9, 4.7 Hz, 17H), 3.38 (s, 3H), 3.33 – 2.79 (m, 27H), 2.70 (s, 4H), 2.27 (s, 6H), 1.46 (d, J = 5.5 Hz, 4H)。

【0521】

実施例74: 3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -2-(4-アセチルピペラジン-1-イル)-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素

10

20

30

40

50

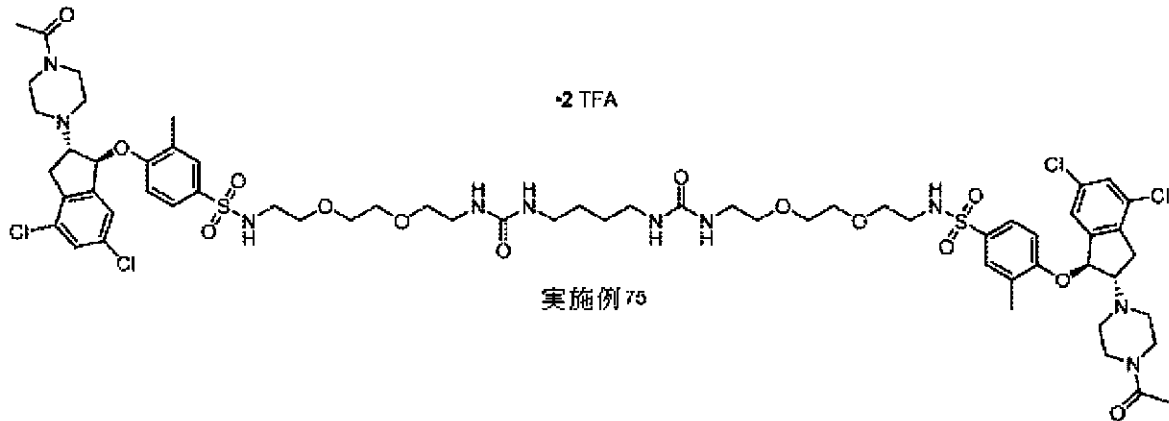
实施例 31

实施例 74

実施例 75: 3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-2-(4-アセチル
ピペラジン-1-イル)]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-
イル] オキシ]-3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]
-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-2-(4-アセチル
ピペラジン-1-イル)]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-
イル] オキシ]-3-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]
カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素; ビス(トリフルオロ酢酸)

50

【化159】

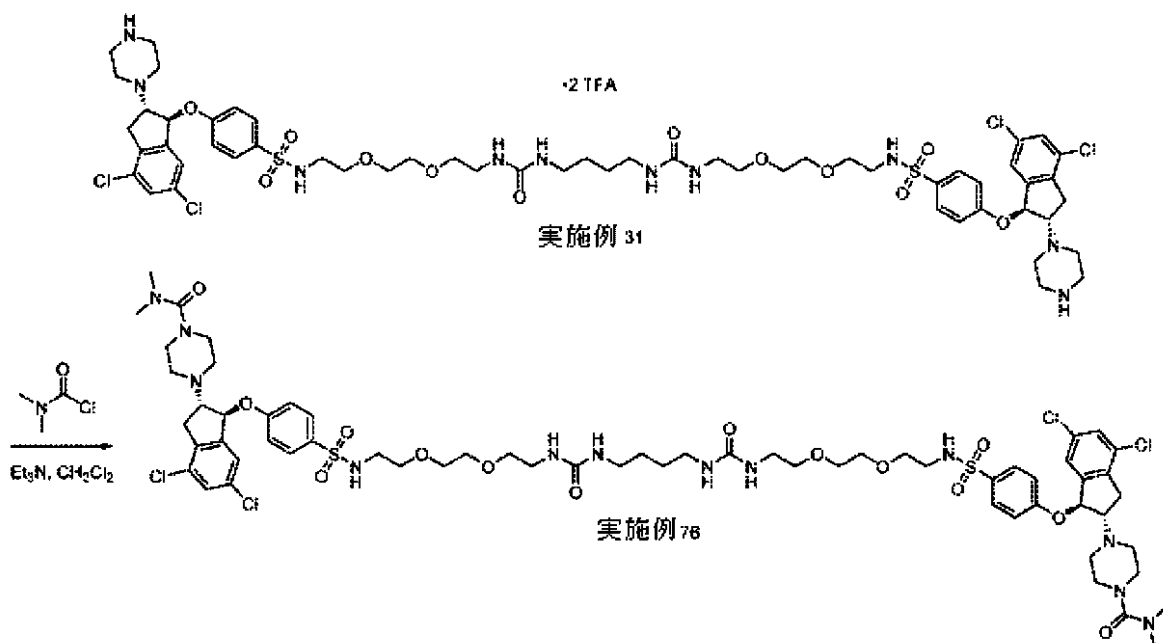


実施例 32 の化合物から開始して、実施例 74 の合成のための手順を使用して、標題化合物 150 (9 mg (41%)) を白色の固体として得た。MS (m/z): 1399 [$M+H$]⁺. ¹H NMR (メタノール- d_4 , 300 MHz) δ 7.82 – 7.67 (m, 4H), 7.51 – 7.40 (m, 4H), 7.09 – 7.01 (m, 2H), 6.43 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.26 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.77 (s, 9H), 3.66 – 3.42 (m, 18H), 3.28 – 3.12 (m, 6H), 3.05 (q, $J = 5.8$ Hz, 8H), 2.26 (s, 6H), 2.10 (s, 6H), 1.49 – 1.38 (m, 4H)。

【0523】

実施例 76: 4-[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-1-[4-[(2-[[2-[[2-[[4-[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-[4-(ジメチルカルバモイル)ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ]エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]カルバモイル]アミノ)エトキシ]エトキシ]エチル)スルファモイル]フェノキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-N, N-ジメチルピペラジン-1-カルボキサミド

【化160】



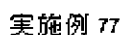
50 mL 丸底フラスコに、実施例 31 からの化合物 (300 mg、0.23 mmol、

10

20

20

30



40

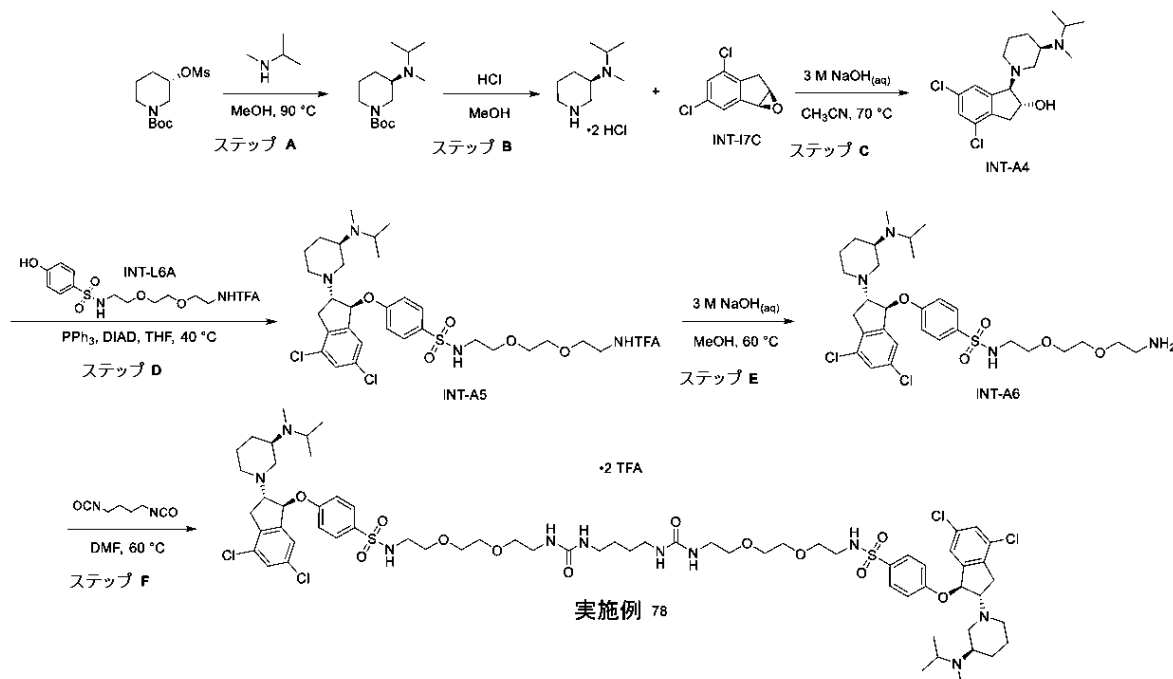
50

50

実施例 78 : 3 - [2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 4 , 6 - ジクロロ -

2-[(3R)-3-[メチル(プロパン-2-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-4,6-ジクロロ-2-[(3R)-3-[メチル(プロパン-2-イル)アミノ]ピペリジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素;ビス(トリフルオロ酢酸)

【化162】



ステップA：50 mL 密閉管に、tert-ブチル(3S)-3-(メタンスルホニルオキシ)ピペリジン-1-カルボキシラート(5 g、17.9 mmol、1当量)、メタノール(15 mL)、及びメチル(プロパン-2-イル)アミン(3.9 g、53.3 mmol、3当量)を添加した。得られた溶液を72時間にわたって90℃で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール(0~5%)を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチル(3R)-3-[メチル(プロパン-2-イル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシラート2 g(44%)を黄色の油状物として得た。

【0526】

ステップB：100 mL 丸底フラスコに、tert-ブチル(3R)-3-[メチル(プロパン-2-イル)アミノ]ピペリジン-1-カルボキシラート(1.7 g、6.63 mmol、1当量)及びメタノール中の塩化水素(40 mL)を添加した。最終反応混合物を終夜、室温で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮して、(3R)-N-イソプロピル-N-メチルピペリジン-3-アミンジヒドロクロリド1.52 g(100%)を白色の固体として得た。

【0527】

ステップC：50 mL 丸底フラスコに、エポキシドINT-I7C(300 mg、1.49 mmol、1当量)、(3R)-N-イソプロピル-N-メチルピペリジン-3-アミンジヒドロクロリド(684 mg、2.98 mmol、2当量)、MeCN(10 mL)、及び水酸化ナトリウム(3 M(aq)、3 mL)を添加した。得られた溶液を1時間にわたって油浴内で70℃で攪拌した。得られた溶液を酢酸エチル3×50 mLで抽出し、有機層を合わせ、真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール(8:1)を含むシリカゲルカラム上に施与して、(1R,2R)-4,6-ジクロロ-1-[(3R)-

3- [メチル (プロパン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-オール (INT-A4) 530mg (99%) を赤色の油状物として得た。

【0528】

ステップD: 50mL 丸底フラスコに、アミノインダノール INT-A4 (570mg、1.60mmol、1当量)、フェノール INT-L6A (716mg、1.77mmol、1.1当量)、THF (3.7mL)、及び PPh₃ (627mg、2.39mmol、1.5当量) を添加した。油浴内で 40℃ で加熱して、DIAD (0.47mL、1.5当量) を攪拌しながら 30 分かけて滴下添加した。得られた溶液を 1 時間にわたって油浴内で 40℃ で攪拌した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール (10:1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチル N- [2- (2- [2- [(4- [(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2- [(3R) -3- [メチル (プロパン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ] エチル] カルバマート (INT-A5) 600mg (51%) を黄色の油状物として得た。

【0529】

ステップE: 100mL 丸底フラスコに、INT-A5 (600mg、0.81mmol、1当量)、CH₂Cl₂ (10mL)、及び TFA (2mL) を添加した。得られた溶液を 1 時間にわたって室温で攪拌した。溶液の pH 値を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 8 に調節して、CH₂Cl₂ 3×50mL で抽出した。有機層を合わせ、真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール (8:1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、N- [2- [2- (2-アミノエトキシ) エトキシ] エチル] -4- [(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2- [(3R) -3- [メチル (プロパン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン-1-スルホンアミド (INT-A6) 420mg (81%) を黄色の油状物として得た。

【0530】

ステップF: 50mL 丸底フラスコに、アミン INT-A6 (400mg、0.62mmol、1当量)、DMF (5mL)、及び 1, 4-ジイソシアナトブタン (68mg、0.25mmol、0.40当量) を添加した。得られた溶液を 1 時間にわたって油浴内で 60℃ で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC によって次の条件で精製した: カラム、XBridge C18 OBD 分取カラム、19×250mm、5μm; 移動相、水 (0.05% TFA) 及び CH₃CN (8分で 25.0% CH₃CN から 45.0% へ); 検出器、UV 254nm。

【0531】

実施例 78: 3- [2- (2- [2- [(4- [(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2- [(3R) -3- [メチル (プロパン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ] エチル] -1- [4- [(2- (2- [2- [(4- [(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2- [(3R) -3- [メチル (プロパン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ] エチル] カルバモイル] アミノ] ブチル] 尿素; ビス (トリフルオロ酢酸)。

ステップ A~F によって、標題化合物 203.1mg (20%) を白色の固体として得た。MS (m/z): 714.5 [M/2+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 300 MHz) δ 7.91 - 7.81 (m, 4H), 7.42 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.30 (d, J = 8.5 Hz, 4H), 7.11 (d, J = 2.4 Hz, 2H), 6.18 (m, 2H), 3.98 - 3.66 (m, 4H), 3.54 (dq, J = 5.6, 2.0 Hz, 8H), 3.47 (t, J = 5.5 Hz, 10H), 3.29 (m,

10

20

30

40

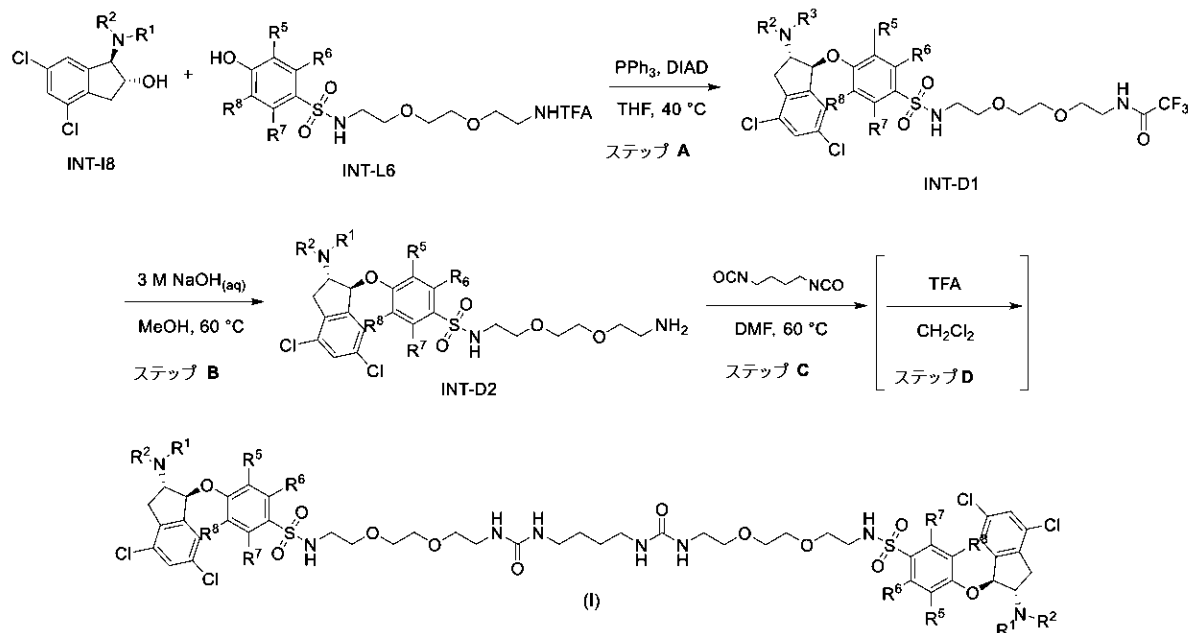
50

3 H), 3.27 – 3.23 (m, 4 H), 3.12 – 2.99 (m, 10 H), 2.94 (m, 4 H), 2.77 – 2.62 (m, 6 H), 2.58 (m, 3 H), 2.08 (m, 2 H), 1.89 (m, 2 H), 1.70 (m, 4 H), 1.49 – 1.38 (m, 4 H), 1.31 (m, 10 H), 1.20 (d, $J = 6.5$ Hz, 2 H)。

【0532】

二置換スルホンアミド二量体生成物を合成するための一般スキーム：

【化163】



ステップA：丸底フラスコに、アミノインダノールINT-I8（1当量）及びテトラヒドロフラン（0.2 M）を添加し、続いて、フェノールリンカーINT-L6（1.1当量）を添加し、40 °Cに加熱した。このスラリーに、 PPh_3 （2当量）及びDIAD（1.5当量）を添加した。得られた溶液を1～3時間にわたって40 °Cで攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、 CH_2Cl_2 で希釈した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（1：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、インダンモノマーINT-D1を得た。

【0533】

ステップB：丸底フラスコに、インダンモノマーINT-D1（1当量）、メタノール（0.1 M）、及び水酸化ナトリウム（3 M (aq)、3～5当量）を添加した。得られた溶液を1～2時間にわたって60 °Cで攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、 CH_2Cl_2 で希釈した。残渣を、 CH_2Cl_2 ／メタノール（10：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、インダンアミンモノマーINT-D2を得た。

【0534】

ステップC：丸底フラスコに、INT-D2（1当量）、N,N-ジメチルホルムアミド（DMF、0.1 M）、及び1,4-ジイソシアナトブタン（0.4～0.5当量）を添加した。得られた溶液を2時間にわたって60 °Cで攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、 CH_2Cl_2 で希釈した。残渣を、クロロホルム／メタノール（10：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、所望の構造式（I）の二量体を得た。最終生成物を分取HPLCによって精製した。最終生成物を一般に、遊離塩基アミン、TFA塩、または塩酸塩として単離した。

【0535】

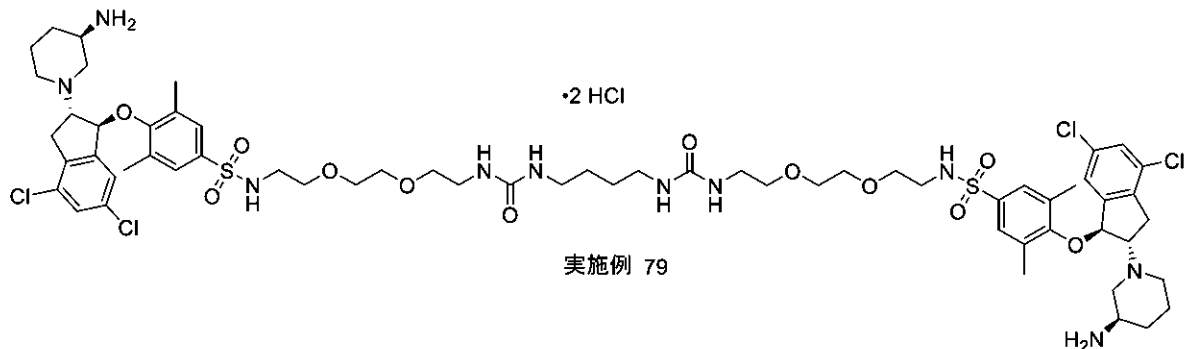
ステップD（Boc保護中間体のため）：丸底フラスコに、Boc保護二量体（I）（1

当量) 及び 5 : 1 の CH_2Cl_2 : TFA (約 0.05 M) を添加した。得られた溶液を 2 時間にわたって室温で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC によって精製した。最終生成物を一般に、遊離塩基アミン、TFA 塩、または塩酸塩として単離した。

【0536】

実施例 79 : 3 - [2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 2 - [(3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] - 4 , 6 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] - 3 , 5 - ジメチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 1 - [4 - ([[2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 2 - [(3 R) - 3 - アミノピペリジン - 1 - イル] - 4 , 6 - ジクロロ - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] - 3 , 5 - ジメチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素 ; 塩酸塩

【化 164】

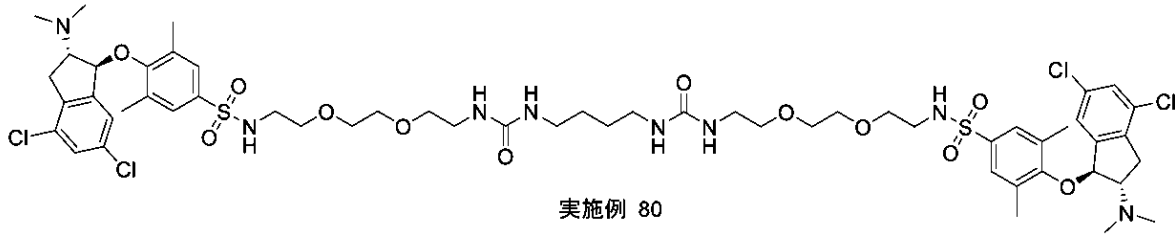


INT-L6D 及び INT-I8F から開始して、ステップ A ~ D によって、実施例 79 を得、これを分取 HPLC によって次の条件で精製した：カラム、XBridge 分取 OBD C18 カラム、 $19 \times 250 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相、水 (0.05% HCl) 及び CH_3CN (8 分で 40.0% CH_3CN から 70.0% へ)；検出器、UV254 nm。これによって、標題化合物 129.2 mg (48%) を黄色の固体として得た。MS (m/z) : 1370.85 [$M+H$] $^+$ 。 ^1H NMR (メタノール- d_4 , 400 MHz) δ 7.60 (d, $J = 15.2 \text{ Hz}$, 6H), 6.45 (s, 2H), 6.30 (s, 2H), 4.70 (d, $J = 3.2 \text{ Hz}$, 2H), 3.95 - 3.80 (m, 6H), 3.70 - 3.50 (m, 20H), 3.40 - 3.35 (m, 8H), 3.17 (s, 4H), 3.05 (t, $J = 5.4 \text{ Hz}$, 4H), 2.30 - 2.10 (m, 18H), 1.88 (s, 2H), 1.54 (s, 4H)。

【0537】

実施例 80 : 1 - [2 - (2 - [2 - [(3 - [[(1 S , 2 S) - 4 , 6 - ジクロロ - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] - 2 , 4 - ジメチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] - 3 - [4 - ([[2 - (2 - [2 - [(4 - [[(1 S , 2 S) - 4 , 6 - ジクロロ - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ] - 3 , 5 - ジメチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素

【化 1 6 5】

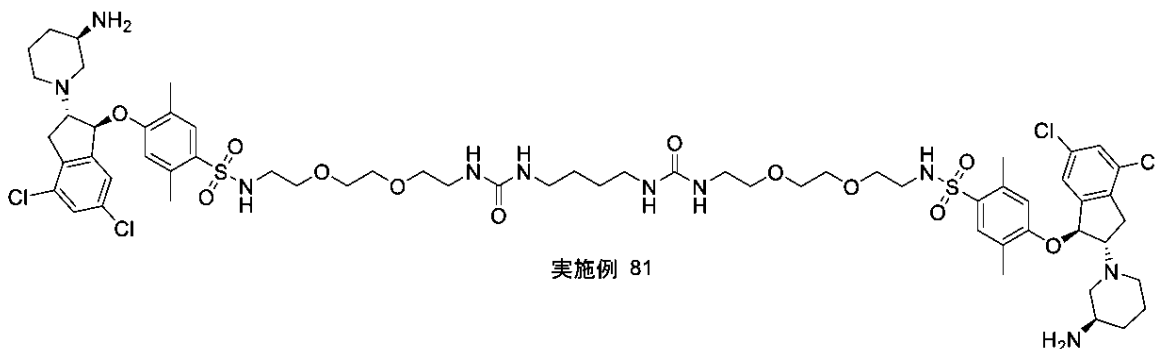


INT-L 6 D 及び INT-I 8 C から開始して、ステップ A ~ C によって、実施例 80 を得、これを分取 HPLC によって次の条件で精製した：カラム、X Bridge BEH 130 分取 C18 OBD カラム、19×150 mm、5 μm；移動相、水（0.05% NH₄OH）及び CH₃CN（9 分で 75.0% CH₃CN から 84.0% へ）；検出器、UV 254 nm。これによって、標題化合物 91.5 mg（28%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1261.20 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，400 MHz）δ 7.56（s，4H），7.43（d，J = 1.6 Hz，2H），6.50（d，J = 1.2 Hz，2H），5.68（d，J = 2.4 Hz，2H），4.82 - 4.78（m，2H），3.58（q，J = 5.0 Hz，8H），3.55 - 3.50（m，8H），3.42 - 3.37（m，2H），3.35 - 3.30（m，4H），3.13（s，4H），3.08 - 2.96（m，6H），2.30（s，12H），2.15（d，J = 9.6 Hz，12H），1.50（s，4H）。

【0 5 3 8】

実施例 81：3-〔2-〔2-〔2-〔（4-〔〔（1S，2S）-2-〔（3R）-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4，6-ジクロロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-2，5-ジメチルベンゼン）スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕-1-〔4-〔〔2-〔2-〔2-〔（4-〔〔（1S，2S）-2-〔（3R）-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4，6-ジクロロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-2，5-ジメチルベンゼン）スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕カルバモイル〕アミノ〕ブチル〕尿素

【化 1 6 6】



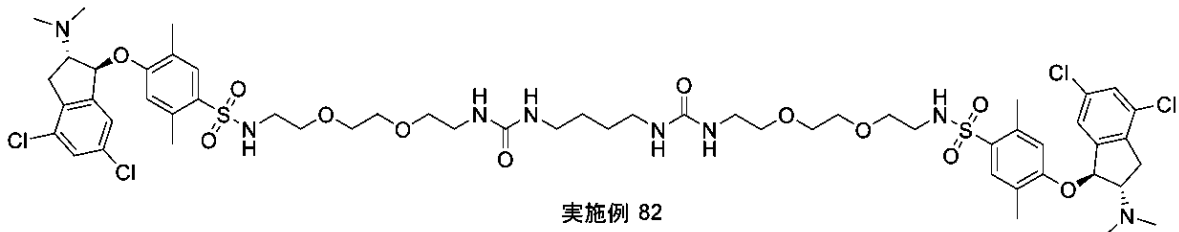
INT-L 6 E 及び INT-I 8 F から開始して、ステップ A ~ D によって、実施例 81 を得、これを分取 HPLC によって次の条件で精製した：カラム、X Bridge 分取 OBD C₁₈ カラム、19×250 mm，5 μm；移動相、水（10 mmol/L NH₄HCO₃ + 0.1% NH₄OH）及び CH₃CN（13 分で 50.0% CH₃CN から 60.0% へ）；検出器、UV 254 nm。これによって、標題化合物 113.6 mg（30%）を薄黄色の固体として得た。MS（m/z）：1371.75 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，400 MHz）δ 7.83（s，2H），

7.54 (s, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.01 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 4.61 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 3.87 – 3.71 (m, 8H), 3.70 – 3.51 (m, 20H), 3.50 – 3.33 (m, 8H), 3.21 (d, J = 6.0 Hz, 4H), 3.11 (t, J = 5.6 Hz, 4H), 2.71 (s, 6H), 2.30 – 2.11 (m, 10H), 1.83 (s, 2H), 1.56 (s, 5H)。

【0539】

実施例82：3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-2, 5-ジメチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-2, 5-ジメチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素

【化167】



INT-L6E及びINT-I8Cから開始して、ステップA～Cによって、実施例82を得、これを分取HPLCによって次の条件で精製した(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10))：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19×250mm、5μm；移動相、水(0.05%NH₄OH)及びCH₃CN(11分で85.0%CH₃CNから89.0%へ)；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物74.8mg(14%)を白色の固体として得た。MS (m/z)：1261.55 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400MHz) δ 7.77 (s, 2H), 7.42 (s, 2H) 7.30 (s, 2H), 7.09 (s, 2H), 5.99 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 3.63 – 3.42 (m, 18H), 3.30 (q, J = 5.6 Hz, 6H), 3.20 – 3.04 (m, 8H), 2.91 (dd, J = 16.4, 8.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 6H), 2.37 (s, 12H), 2.22 (s, 6H), 1.53 (s, 4H)。

【0540】

実施例83：1-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -2-[(3R) -3-アミノピペリジン-1-イル] -4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-フルオロ-5-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-3-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S) -2-[(3R) -3-アミノピペリジン-1-イル] -4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-フルオロ-5-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素；塩酸塩

10

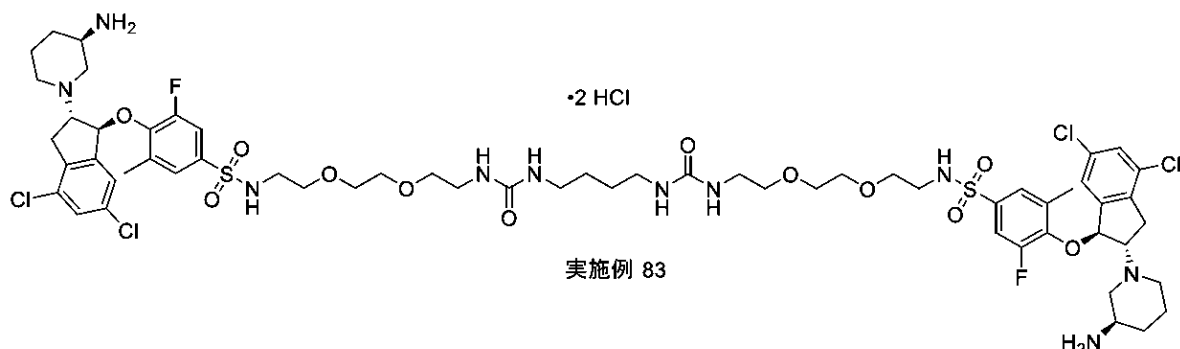
20

30

40

50

【化 1 6 8】



10

INT-L6F 及び INT-I8F から開始して、ステップ A～D によって、実施例 83 を得、これを分取 HPLC によって次の条件で精製した：カラム、XBridge 分取 OBD C18 カラム、19×250mm、5μm；移動相、水（0.05% HCl）及び CH₃CN（8 分で 20.0% CH₃CN から 70.0% へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物 317.6mg（64%）を薄黄色の固体として得た。MS（m/z）：1380.80 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，400MHz）δ 7.66（d，J = 11.2 Hz，2H），7.65（s，2H），7.62（s，2H），6.70（s，4H），4.67（s，2H），3.99 - 3.80（m，8H），3.68 - 3.48（m，19H），3.46 - 3.28（m，7H），3.21（s，4H），3.11（t，J = 5.2 Hz，4H），2.14（s，6H），2.30 - 2.10（m，6H），1.93 - 1.78（m，2H），1.57（s，4H）。

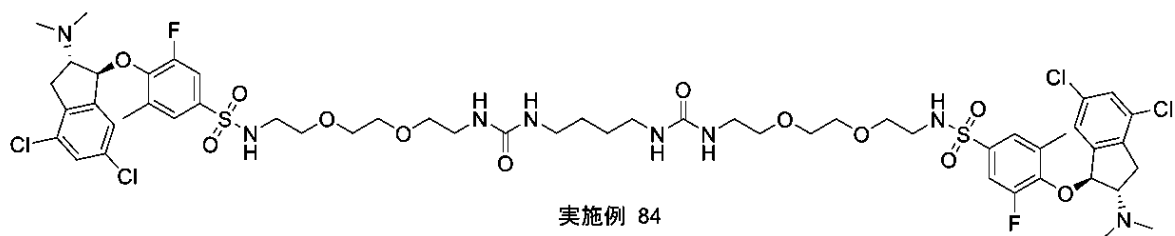
20

【0541】

実施例 84：1-〔2-（2-〔2-〔（4-〔〔（1S，2S）-4，6-ジクロロ-2-（ジメチルアミノ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-フルオロ-5-メチルベンゼン〕スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕-3-〔4-（〔〔2-（2-〔2-〔（4-〔〔（1S，2S）-4，6-ジクロロ-2-（ジメチルアミノ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-フルオロ-5-メチルベンゼン〕スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕カルバモイル〕アミノ〕ブチル〕尿素

30

【化 1 6 9】



40

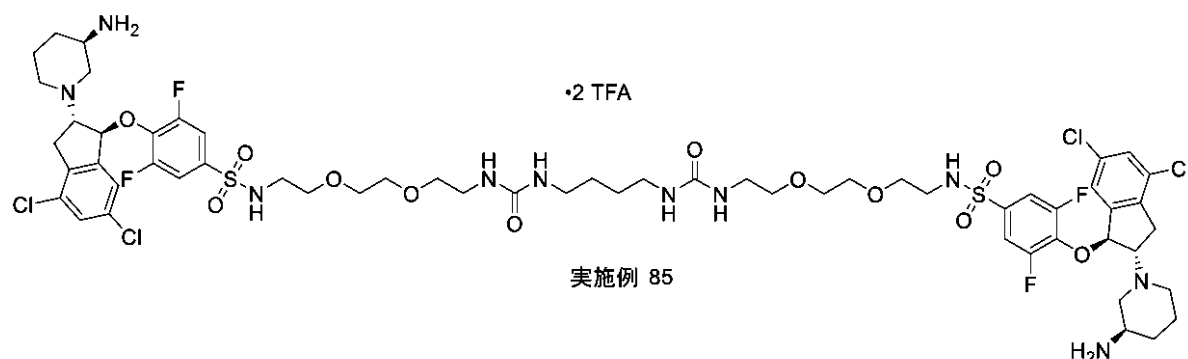
INT-L6F 及び INT-I8C から開始して、ステップ A～C によって、実施例 84 を得、これを分取 HPLC によって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD 分取カラム、19×250mm、5μm；移動相、水（0.05% TFA）及び CH₃CN（8 分で 45.0% CH₃CN から 65.0% へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物 109.6mg（30%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1269.45 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，400MHz）δ 7.59（t，J = 13.4 Hz，4H），7.44（s，2H），6.93（s，2H），5.92（d，J = 4.0 Hz，2

50

H), 3.72 – 3.65 (m, 3H), 3.60 – 3.50 (m, 16H), 3.38 – 3.29 (m, 5H), 3.13 – 3.08 (m, 8H), 2.93 (dd, J = 16.8, 5.6 Hz, 2H), 2.32 (s, 12H), 2.15 (s, 6H), 1.49 (s, 4H)。

【0542】

【化170】



実施例85：3-〔2-〔2-〔2-〔〔(1S,2S)-2-〔(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3,5-ジフルオロベンゼン〕スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ)エチル〕-1-〔4-〔〔2-〔2-〔2-〔〔(1S,2S)-2-〔(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3,5-ジフルオロベンゼン〕スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ)エチル〕カルバモイル〕アミノ)ブチル〕尿素；ビス(トリフルオロ酢酸)。

INT-16H及びINT-18Fから開始して、ステップA～Dによって、実施例85を得、これを分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム，19mm×250mm、5μm；移動相、水(0.05% TFA)及びCH₃CN(8分で25%CH₃CNから65%へ)；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物192.3mg(57%)を白色の固体として得た。MS (m/z)：1387 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 7.46 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.22 – 7.16 (m, 2H), 5.89 (d, J = 4.9 Hz, 2H), 3.89 (q, J = 6.4 Hz, 2H), 3.62 – 3.47 (m, 17H), 3.31 – 3.22 (m, 5H), 3.20 – 3.06 (m, 10H), 3.04 – 2.93 (m, 4H), 2.69 (s, 2H), 2.56 – 2.40 (m, 4H), 1.97 – 1.88 (m, 2H), 1.78 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 1.54 – 1.36 (m, 8H)。

【0543】

実施例86：4-〔〔(1S,2S)-4,6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-N-〔26-〔〔4-〔〔(1S,2S)-4,6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3,5-ジフルオロフェニル〕スルホンアミド〕-10,17-ジオキソ-3,6,21,24-テトラオキサ-9,11,16,18-テトラアザヘキサコシル〕-3,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド；ビス(トリフルオロ酢酸)

10

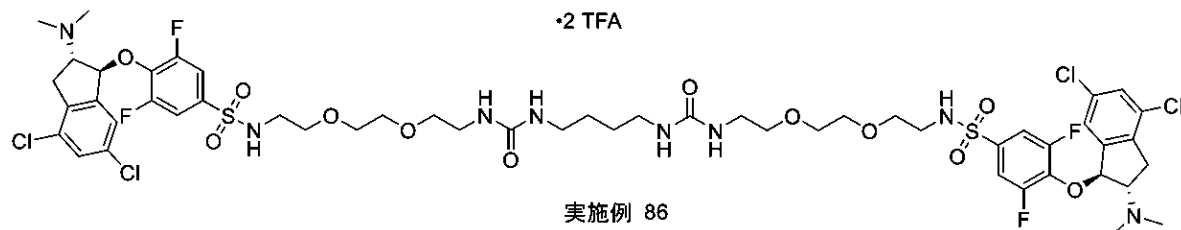
20

30

40

50

【化 1 7 1】

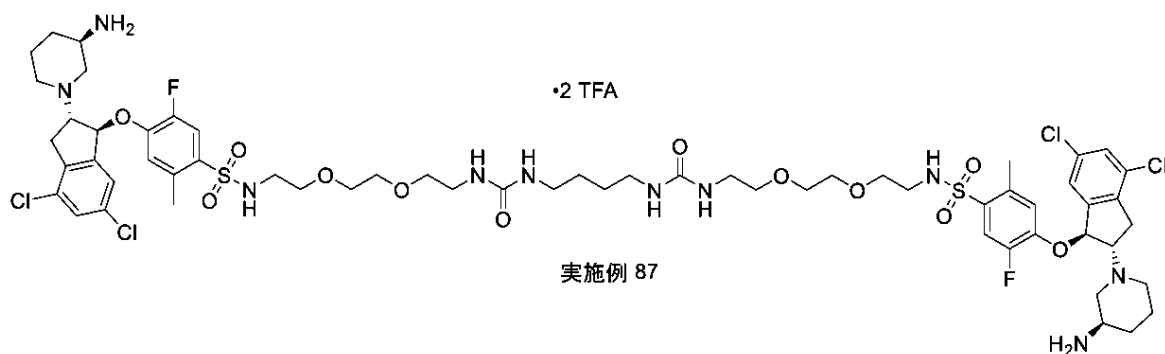


INT-L 6 H 及び INT-I 8 C から開始して、ステップ A ~ C によって、実施例 8 6 を得、これを分取 HPLC によって次の条件で精製した：カラム、X Bridge C 18 OBD 分取カラム、19×250mm、5µm；移動相、水（0.05% TFA）及び CH₃CN（9分で25.0% CH₃CN から38.0%へ）；検出器、UV 254 nm。これによって、標題化合物 225.1mg（52%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1277 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，400 MHz）δ 7.70 – 7.59（m，4H），7.57（d，J = 1.8 Hz，2H），7.07 – 7.01（m，2H），6.31（d，J = 4.1 Hz，2H），4.54（ddd，J = 8.4，5.7，4.1 Hz，2H），3.72（dd，J = 17.5，8.5 Hz，2H），3.61 – 3.46（m，17H），3.27（t，J = 5.4 Hz，5H），3.16 – 3.05（m，8H），3.02（s，12H），1.47（p，J = 3.3 Hz，4H）。

【0544】

実施例 87：3-〔2-〔2-〔2-〔（4-〔〔（1S，2S）-2-〔（3R）-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4，6-ジクロロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-5-フルオロ-2-メチルベンゼン）スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕-1-〔4-〔〔2-〔2-〔2-〔（4-〔〔（1S，2S）-2-〔（3R）-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4，6-ジクロロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-5-フルオロ-2-メチルベンゼン）スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕カルバモイル〕アミノ〕ブチル〕尿素；ビス（トリフルオロ酢酸）

【化 1 7 2】

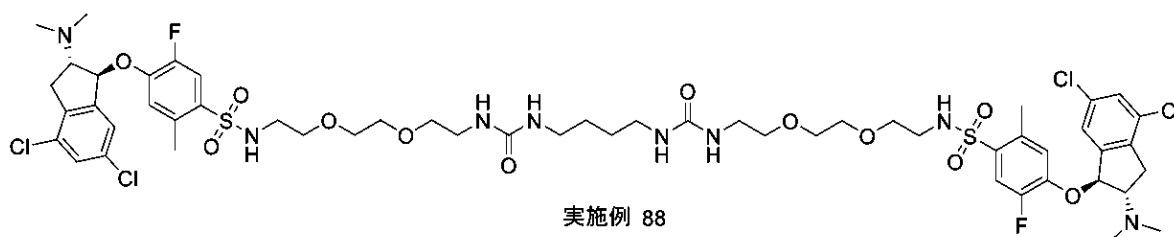


INT-L 6 G 及び INT-I 8 F から開始して、ステップ A ~ D によって、実施例 8 7 を得、これを分取 HPLC によって次の条件で精製した：カラム、X Bridge C 18 OBD 分取カラム，19mm×250mm，5µm；移動相、水（0.05% TFA）及び CH₃CN（8分で15.0% CH₃CN から65.0%へ）；検出器、UV 254 nm。これによって、標題化合物 254mg（50%）を白色の固体として得た。M

S (m/z) : 1379 [M+H]⁺. ¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.74 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 4H), 7.17 – 7.12 (m, 2H), 6.17 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.86 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.62 – 3.42 (m, 16H), 3.41 – 3.24 (m, 8H), 3.15 – 2.98 (m, 13H), 2.88 (s, 2H), 2.64 (s, 8H), 1.97 (s, 3H), 1.88 (s, 1H), 1.58 (dd, J = 12.8, 8.9 Hz, 2H), 1.51 – 1.42 (m, 4H).
【0545】

実施例 88 : 3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-4,6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-5-フルオロ-2-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-4,6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-5-フルオロ-2-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素

【化173】



INT-16G及びINT-18Cから開始して、ステップA～Cによって、実施例 88を得、これを分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge分取C18 OBDカラム、19×150mm、5μm；移動相、水（0.05% NH₄OH）及びCH₃CN（1分で5.0% CH₃CNから75.0%へ、6分で86.0%へ）；検出器、UV254/220nm。これによって、標題化合物80.2mg（18%）を白色の固体として得た。MS (m/z) : 1269 [M+H]⁺. ¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.72 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 7.50 – 7.39 (m, 4H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 5.97 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.61 – 3.41 (m, 19H), 3.37 – 3.20 (m, 6H), 3.10 (t, J = 5.4 Hz, 9H), 2.90 (dd, J = 16.6, 7.4 Hz, 2H), 2.63 (s, 6H), 2.34 (s, 12H), 1.51 – 1.43 (m, 4H)。

【0546】

実施例 89 : 3-[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル] -4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-2-フルオロ-5-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-1-[4-([[2-(2-[2-[(4-[[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル] -4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-2-フルオロ-5-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素；ビス(トリフルオロ酢酸)

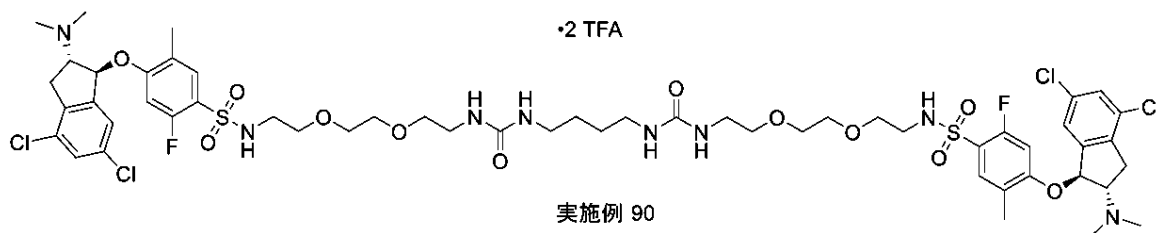
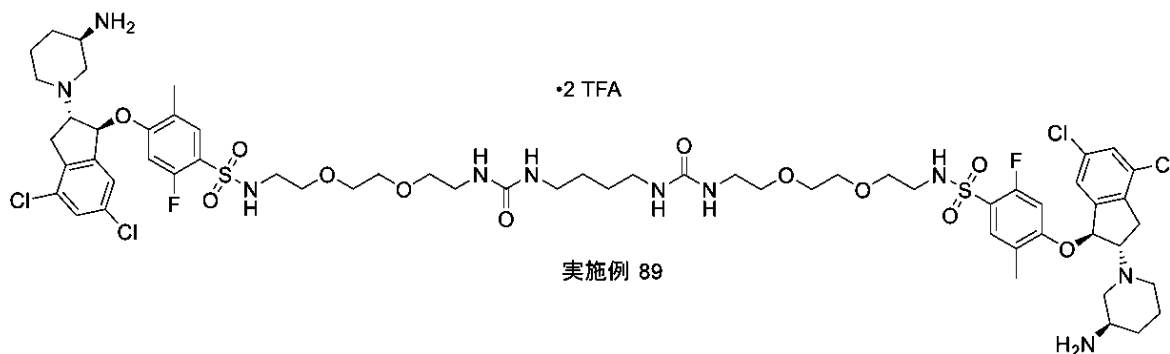
10

20

30

40

50



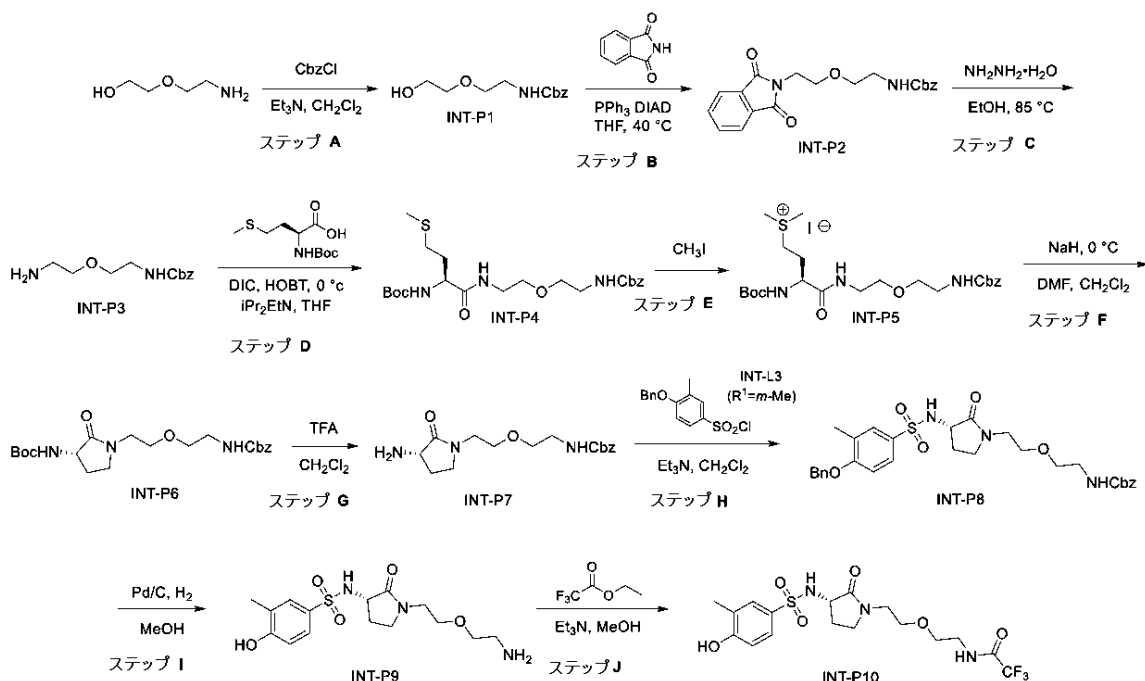
INT-16I及びINT-18Cから開始して、ステップA～Cによって、実施例90を得、これを分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XSelect CSH分取C18 OBDカラム、19×250mm、5µm；移動相、水（0.05% TFA）及びCH₃CN（10分で25.0% CH₃CNから40.0%へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物216.8mg（58%）を白色の固体として

得た。MS (m/z) : 1291 [M+Na]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.75 – 7.67 (m, 2H), 7.55 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.41 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 7.17 – 7.07 (m, 2H), 6.46 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 4.50 (td, J = 8.5, 6.6 Hz, 2H), 3.74 – 3.63 (m, 3H), 3.61 – 3.46 (m, 18H), 3.31 – 3.20 (m, 6H), 3.20 – 3.01 (m, 25H), 2.26 (d, J = 7.6 Hz, 7H), 1.46 (td, J = 6.4, 3.2 Hz, 4H)。

【0548】

ピロリジノンリンカーを合成するためのスキーム：

【化176】



ステップA：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている500mL丸底フラスコに、2-（2-アミノエトキシ）エタン-1-オール（16.1g、153mmol、1当量）、CH₂Cl₂（160mL）、及びトリエチルアミン（22.4mL、1.05当量）を添加した。これに続いて、CbzCl（28.7g、168.24mmol、1.1当量）を攪拌しながら5～10℃で滴下添加した。得られた溶液を終夜、室温で攪拌した。次いで、反応を水100mLの添加によってクエンチし、CH₂Cl₂ 3×100mLで抽出した。有機層を合わせ、ブライン1×100mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。固体を炉内で減圧下で乾燥させた。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（1：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、ベンジルN-〔2-（2-ヒドロキシエトキシ）エチル〕カルバマート（INT-P1）32g（87%）を黄色の油状物として得た。

【0549】

ステップB：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている250mL丸底フラスコに、アルコールINT-P1（5g、20.90mmol、1当量）、フタルイミド（3.07g、20.9mmol、1当量）、及びテトラヒドロフラン（49mL）を添加した。これに続いて、PPh₃（8.22g、31.34mmol、1.5当量）を複数回に分けて40℃で添加した。これに、DIAD（6.17mL、1.5当量）を攪拌しながら40℃で30分かけて滴下添加した。得られた溶液を1時間にわたって油浴内で40

℃で撹拌した。得られたスラリーを水で希釈し、酢酸エチル 3 × 100 mL で抽出した。有機層を合わせ、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（1：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、ベンジル N - [2 - [2 - (1, 3 - ジオキソ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - イソインドール - 2 - イル) エトキシ] エチル] カルバマート (INT - P 2) 6.5 g (84%) を黄色の油状物として得た。

【0550】

ステップ C：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている 1 L 丸底フラスコに、フタルイミド INT - P 2 (6.5 g、17.6 mmol、1 当量)、エタノール (500 mL)、及び NH₂NH₂ · H₂O (8.8 g、10 当量) を添加した。得られた溶液を 3 時間にわたって油浴内で 85℃で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂／メタノール (5：1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、ベンジル N - [2 - (2 - アミノエトキシ) エチル] カルバマート (INT - P 3) 4 g (95%) を黄色の油状物として得た。

【0551】

ステップ D：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている 250 mL 丸底フラスコに、Boc - Me t - OH (3.77 g、15.1 mmol、1 当量)、アミン INT - P 3 (3.6 g、15.1 mmol、1 当量)、THF (54 mL)、HOBT (2.04 g、15.1 mmol、1 当量)、及びジイソプロピルエチルアミン (5 mL、2 当量) を添加した。これに続いて、DIC (2.5 mL、1.05 当量) を撹拌しながら 0℃で滴下添加した。得られた溶液を 1 時間にわたって室温で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、H₂O／CH₃CN (3：2) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert - ブチル N - [(1S) - 1 - [[2 - (2 - [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] エトキシ) エチル] カルバモイル] - 3 - (メチルスルファニル) プロピル] カルバマート (INT - P 4) 5.2 g (73%) を黄色の油状物として得た。

【0552】

ステップ E：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている 250 mL 丸底フラスコに、INT - P 4 (5.2 g、11.07 mmol、1 当量) 及びヨードメタン (50 mL) を添加した。得られた溶液を 3 日にわたって室温で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これによって、tert - ブチル N - [(1S) - 1 - [[2 - (2 - [[(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ] エトキシ) エチル] カルバモイル] - 3 - (ジメチルスルファニル) プロピル] カルバマート (INT - P 5) 5.3 g (99%) を薄黄色の油状物として得た

【0553】

ステップ F：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている 250 mL 丸底フラスコに、INT - P 5 (5.3 g、11.8 mmol、1 当量)、DMF (60 mL)、CH₂Cl₂ (60 mL)、及び最後に水素化ナトリウム (900 mg、37.5 mmol、3.2 当量) を少しずつ添加した。得られたスラリーを 2.5 時間にわたって 0℃で、氷／塩浴内で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を CH₂Cl₂ で希釈し、ブライン 3 × 100 mL で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、ベンジル N - (2 - [2 - [(3S) - 3 - [(tert - ブトキシ) カルボニル] アミノ] - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル] エトキシ] エチル) カルバマート (INT - P 6) 4.6 g (93%) を黄色の油状物として得た。

【0554】

ステップ G：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている 250 mL 丸底フラスコに、ピロリジノン INT - P 6 (4.5 g、10.68 mmol、1 当量)、CH₂Cl₂ (50 mL)、及びトリフルオロ酢酸 (8 mL) を添加した。得られた溶液を 3 時間にわたって室温で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。反応を水 100 mL の添加によってクエンチした。溶液の pH を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 8 に調節し、酢酸エチル 5 × 100 mL で抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。これによって、ベンジル N - (2 - [2 - [(3S) - 3 -

10

20

30

40

50

アミノ-2-オキソピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル) カルバマート (INT-P7) 3.4 g (100%) を黄色の油状物として得た。

【0555】

ステップH: パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている250 mL 丸底フラスコに、CH₂Cl₂ (20 mL)、トリエチルアミン (4.6 mL、2.9 当量)、及びアミンINT-P7 (3.3 g、10.3 mmol、0.9 当量) を添加した。この混合物に、CH₂Cl₂ (30 mL) 中の4-(ベンジルオキシ)-3-メチルベンゼン-1-スルホンクロリド (INT-L3 (ここで、R¹=m-Me)、3.4 g、11.5 mmol、1 当量) の溶液を攪拌しながら20分かけて滴下添加した。得られた溶液を2時間にわたって室温で攪拌した。反応を水100 mLの添加によってクエンチし、酢酸エチル3×200 mLで抽出した。有機層を合わせ、ブライン1×100 mLで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル/酢酸エチル (3:7) を含むシリカゲルカラム上に施与して、ベンジルN-(2-[2-[(3S)-3-[4-(ベンジルオキシ)-3-メチルベンゼン] スルホンアミド]-2-オキソピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル) カルバマート (INT-P8) 4.2 g (63%) を黄色の油状物として得た。

10

【0556】

ステップI: パージされ、水素の不活性雰囲気で維持されている500 mL 丸底フラスコに、ベンジルエーテルINT-P8 (4.2 g、7.22 mmol、1 当量) 及びメタノール (50 mL) を添加した。これに続いて、炭素上のパラジウム (2.1 g、水60%) を添加した。得られたスラリーを2日間にわたって室温で攪拌した。固体を濾別した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。これによって、N-[(3S)-1-[2-(2-アミノエトキシ) エチル]-2-オキソピロリジン-3-イル]-4-ヒドロキシ-3-メチルベンゼン-1-スルホンアミド (INT-P9) 2.3 g (88%) を白色の固体として得た。

20

【0557】

ステップJ: パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている500 mL 丸底フラスコに、アミンINT-P9 (2.3 g、6.43 mmol、1 当量)、メタノール (30 mL)、トリエチルアミン (0.2 mL、0.20 当量)、及びエチル2,2,2-トリフルオロアセタート (2.35 mL、3 当量) を添加した。得られた溶液を3時間にわたって室温で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、ヘキサン/酢酸エチル (3:7) を含むシリカゲルカラム上に施与して、2,2,2-トリフルオロ-N-(2-[2-[(3S)-3-[4-ヒドロキシ-3-メチルベンゼン] スルホンアミド]-2-オキソピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル) アセトアミド (INT-P10) 2 g (69%) を白色の固体として得た。

30

【0558】

ピロリジノン二量体生成物を合成するためのスキーム:

実施例91: 1-(2-[2-[(3S)-3-[4-[[(1S,2S)-4,6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン] スルホンアミド]-2-オキソピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル)-3-(4-[[(2-[2-[(3S)-3-[4-[[(1S,2S)-4,6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン] スルホンアミド]-2-オキソピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル) カルバモイル] アミノ] プチル) 尿素

40

【 0 5 6 1 】

実施例 91: 1-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン) スルホンアミド]-2-オキソピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル)-3-(4-[[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン) スルホンアミド]-2-オキソピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素。

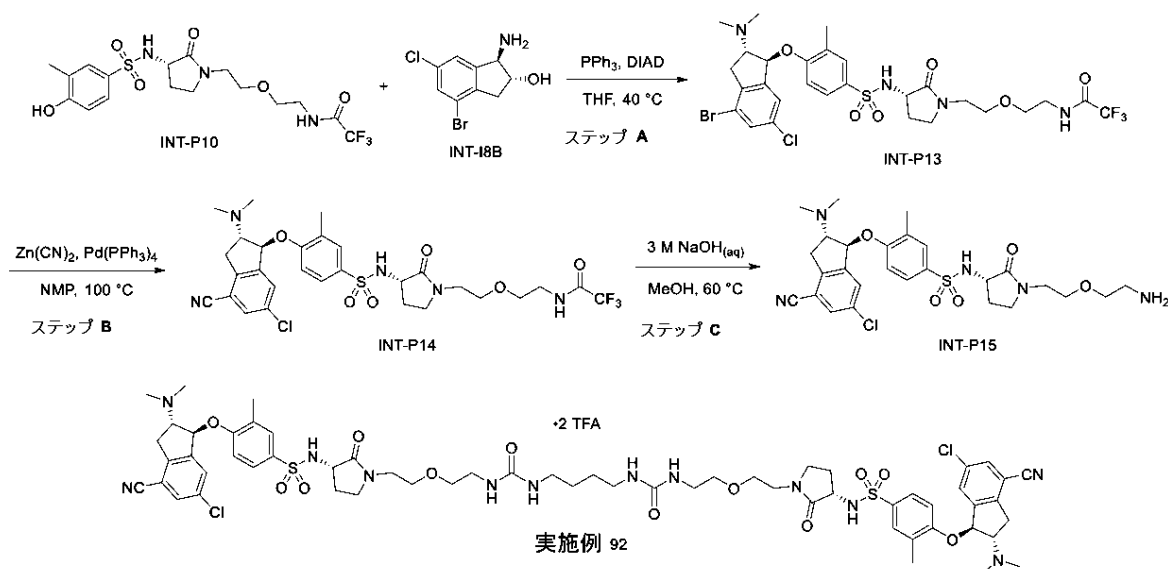
ステップ A~C の粗製の化合物を分取 HPLC によって次の条件で精製した: カラム、X Bridge 分取 OBD C18 カラム、19×250mm、5 μm; 移動相、水 (0.05% NH₄OH) 及び CH₃CN (8 分で 73.0% CH₃CN から 86.0% へ); 検出器、UV 220 nm。これによって、標題化合物 139 mg (19%) を白色の固体として得た。MS (m/z): 1311 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.85 – 7.74 (m, 4H), 7.46 – 7.37 (m, 4H), 7.11 – 7.06 (m, 2H), 5.96 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 4.05 (dd, J = 9.8, 8.5 Hz, 2H), 3.60 – 3.31 (m, 18H), 3.31 – 3.20 (m, 6H), 3.12 (t, J = 5.3 Hz, 4H), 2.89 (dd, J = 16.5, 7.8 Hz, 2H), 2.34 (s, 12H), 2.25 (s, 8H), 1.78 (dq, J = 12.4, 9.3 Hz, 2H), 1.49 (p, J = 3.2 Hz, 4H)。

[0562]

シアノ含有ピロリジノン二量体生成物を合成するためのスキーム:

実施例 92: 1-(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン) スルホンアミド]-2-オキソピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル)-3-(4-[[(2-[2-[(3S)-3-[(4-[[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ジメチルアミノ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-3-メチルベンゼン) スルホンアミド]-2-オキソピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素; ビス(トリフルオロ酢酸)

[化 178]



ステップ A: パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている 50 mL 丸底フラスコに、フェノール INT-P10 (500 mg、1.1 mmol、1 当量)、アミノインダノール INT-I8B (320 mg、1.1 mmol、1 当量)、及び THF (2.6 mL

）を添加した。これに続いて、 PPh_3 （434 mg、1.65 mmol、1.5 当量）を40℃で添加した。このスラリーに、DIAD（0.33 mL）を攪拌しながら40℃で30分かけて滴下添加した。得られた溶液を1時間にわたって油浴内で40℃で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（2／1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、 $\text{N}-\left(2-\left[2-\left[(3\text{S})-3-\left[(4-\left[(1\text{S}, 2\text{S})-4-\text{ブロモ}-6-\text{クロロ}-2-\left(\text{ジメチルアミノ}\right)-2,3-\text{ジヒドロ}-1\text{H}-\text{インデン}-1-\text{イル}\right]\text{オキシ}\right]-3-\text{メチルベンゼン}\right)\text{スルホンアミド}\right]-2-\text{オキソピロリジン}-1-\text{イル}\right]\text{エトキシ}\right]\text{エチル}-2,2,2-\text{トリフルオロアセトアミド}$ （INT-P13）570 mg（71%）を黄色の油状物として得た。

【0563】

ステップB：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている50 mL 丸底フラスコに、INT-P13（570 mg、0.79 mmol、1.00 当量）、NMP（6 mL）、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ （55.4 mg、0.6 当量）、及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （91 mg、0.08 mmol、0.1 当量）を添加した。得られた溶液を終夜、油浴内で100℃で攪拌した。次いで、反応を水10 mLの添加によってクエンチし、酢酸エチル3×20 mLで抽出した。有機層を合わせ、ブライン3×50 mLで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1／1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、 $\text{N}-\left(2-\left[2-\left[(3\text{S})-3-\left[(4-\left[(1\text{S}, 2\text{S})-6-\text{クロロ}-4-\text{シアノ}-2-\left(\text{ジメチルアミノ}\right)-2,3-\text{ジヒドロ}-1\text{H}-\text{インデン}-1-\text{イル}\right]\text{オキシ}\right]-3-\text{メチルベンゼン}\right)\text{スルホンアミド}\right]-2-\text{オキソピロリジン}-1-\text{イル}\right]\text{エトキシ}\right]\text{エチル}-2,2,2-\text{トリフルオロアセトアミド}$ （INT-P14）400 mg（76%）を黄色の油状物として得た。

【0564】

ステップC：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている100 mL 丸底フラスコに、INT-P14（400 mg、0.60 mmol、1 当量）、メタノール（7 mL）、及び水酸化ナトリウム（3 M（aq）、1 mL）を添加した。得られた溶液を2時間にわたって室温で攪拌した。得られた溶液を酢酸エチル3×50 mLで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブライン1×50 mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、 CH_2Cl_2 ／メタノール（5／1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、 $\text{N}-\left[(3\text{S})-1-\left[2-\left(2-\text{アミノエトキシ}\right)\text{エチル}\right]-2-\text{オキソピロリジン}-3-\text{イル}\right]-4-\left[\left[(1\text{S}, 2\text{S})-6-\text{クロロ}-4-\text{シアノ}-2-\left(\text{ジメチルアミノ}\right)-2,3-\text{ジヒドロ}-1\text{H}-\text{インデン}-1-\text{イル}\right]\text{オキシ}\right]-3-\text{メチルベンゼン}-1-\text{スルホンアミド}$ （INT-P15）300 mg（87%）を黄色の油状物として得た。

【0565】

ステップD：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている50 mL 丸底フラスコに、アミンINT-P15（144 mg、0.25 mmol、1 当量）、DMF（2 mL）、及び1,4-ジイソシアナトブタン（0.012 mL、0.4 当量）を添加した。得られた溶液を2時間にわたって油浴内で60℃で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、分取HPLCによって、下記のとおり精製した。

【0566】

実施例92：1-（2-〔2-〔（3S）-3-〔（4-〔〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ジメチルアミノ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-メチルベンゼン〕スルホンアミド〕-2-オキソピロリジン-1-イル〕エトキシ〕エチル）-3-（4-〔〔（2-〔2-〔（3S）-3-〔（4-〔〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ジメチルアミノ）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-3-メチルベンゼン〕スルホンアミド〕-2-オキソピロリジン-1-イル〕エトキシ〕エチル）カルバモイル〕アミノ〕ブチル）尿素；ビス（トリフルオロ酢酸）。

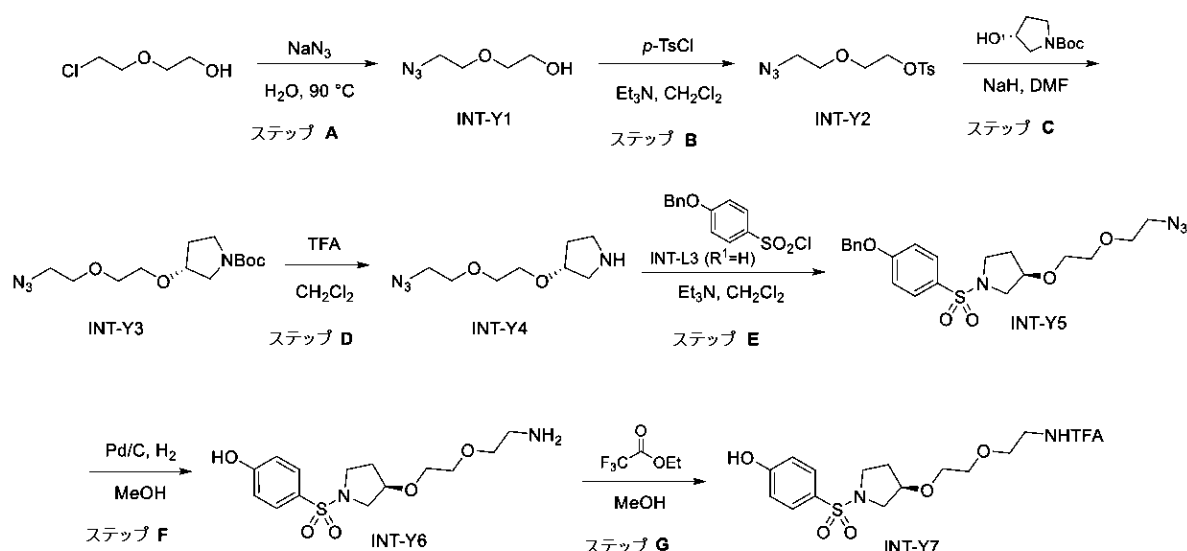
ステップA～Dの粗製の化合物を分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、

X B r i d g e S h i e l d R P 1 8 O B D カラム、 19×150 mm、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相、水（ 0.05% TFA）及び CH_3CN （ 10 分で 15.0% CH_3CN から 40.0% へ）；検出器、 $UV 254$ nm。これによって、標題化合物 51.5 mg（ 14% ）を白色の固体として得た。MS（ m/z ）： 1293 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR（メタノール- d_4 ， 400 MHz） δ $7.91 - 7.79$ （m， 6H ）， 7.49 （d， $J = 8.8$ Hz， 2H ）， $7.45 - 7.39$ （m， 2H ）， 6.52 （d， $J = 6.7$ Hz， 2H ）， 4.54 （td， $J = 8.5$ ， 6.6 Hz， 2H ）， 4.07 （dd， $J = 9.9$ ， 8.5 Hz， 2H ）， 3.81 （dd， $J = 16.7$ ， 8.5 Hz， 2H ）， $3.59 - 3.32$ （m， 19H ）， 3.22 （t， $J = 5.4$ Hz， 4H ）， 3.07 （s， 17H ）， 2.31 （s， 8H ）， 1.80 （dq， $J = 12.6$ ， 9.3 Hz， 2H ）， $1.52 - 1.44$ （m， 4H ）。

【0567】

環式置換スルホンアミドリリンカーを合成するための代表的なスキーム：

【化179】



ステップ A：250 mL 丸底フラスコに、2-（2-クロロエトキシ）エタン-1-オール（7.8 g、62.62 mmol、1 当量）及び水（300 mL）を添加した。これに続いて、水（40 mL）中のアジ化ナトリウム（7.7 g、118.4 mmol、2 当量）の溶液を攪拌しながら滴下添加した。得られた溶液を終夜、 80°C で攪拌した。反応混合物を水／氷浴で 0°C に冷却し、 CH_2Cl_2 3×500 mLで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、及び真空中で濃縮して、2-（2-アジドエトキシ）エタン-1-オール（INT-Y1）10 g（粗製）を無色の油状物として得た。

【0568】

ステップ B：500 mL 丸底フラスコに、アジドアルコール INT-Y1（ステップ A からの粗製物 10 g、理論 62.6 mmol、1 当量）、ジクロロメタン（300 mL）、4-メチルベンゼン-1-スルホンクロリド（18 g、94.42 mmol、1.3 当量）、及びトリエチルアミン（10 mL、1.15 当量）を添加した。得られた溶液を2時間にわたって室温で攪拌した。次いで、反応を水 50 mL の添加によってクエンチし、ジクロロメタン 3×300 mLで抽出した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（1：3）を含むシリカゲルカラム上に施与して、1-[[2-（2-アジドエトキシ）エトキシ]スルホンル]-4-メチルベンゼン（INT-Y2）15 g（69%）を無色の油状物として得た。

【0569】

ステップC：100mL丸底フラスコに、tert-ブチル(3R)-3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシラート(700mg、3.74mmol、1当量)、DMF(30mL)、及びトシラートINT-Y2(900mg、3.15mmol、0.84当量)を添加した。これに続いて、水素化ナトリウム(300mg、12.50mmol、3.34当量)を複数回に分けて、0℃で添加した。得られたスラリーを終夜、40℃で撹拌した。得られた混合物を酢酸エチル50mLで希釈し、水50mLの添加によってクエンチした。得られた溶液を酢酸エチル2×150mLで抽出し、有機層を合わせた。得られた混合物をブライン2×150mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。これによって、tert-ブチル(3R)-3-[2-(2-アジドエトキシ)エトキシ]ピロリジン-1-カルボキシラート(INT-Y3)940mg(84%)を薄茶色の固体として得た。

10

【0570】

ステップD：100mL丸底フラスコに、アジドINT-Y3(940mg、3.13mmol、1当量)、CH₂Cl₂(50mL)、及びトリフルオロ酢酸(12mL)を添加した。得られた溶液を30分間にわたって室温で撹拌した。溶液のpH値を飽和炭酸カリウム水溶液で12に調節し、CH₂Cl₂2×150mLで抽出した。合わせた有機層をブライン2×150mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。これによって、(3R)-3-[2-(2-アジドエトキシ)エトキシ]ピロリジン(INT-Y4)630mg(粗製)を薄茶色の油状物として得た。

20

【0571】

ステップE：250mL丸底フラスコに、アミンINT-Y4(702mg、3.5mmol、1当量)、CH₂Cl₂(50mL)、4-(ベンジルオキシ)ベンゼン-1-スルホニルクロリド(INT-L3(ここで、R¹=H、1g、3.5mmol、1当量)、及びトリエチルアミン(2.8mL)を添加した。得られた溶液を30分間にわたって室温で撹拌した。得られた溶液を水で希釈し、CH₂Cl₂3×200mLで抽出した。合わせた有機層をブライン2×200mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル/酢酸エチル(3:1)を含むシリカゲルカラム上に施与して、(3R)-3-[2-(2-アジドエトキシ)エトキシ]-1-[[4-(ベンジルオキシ)ベンゼン]スルホニル]ピロリジン(INT-Y5)380mg(24%)を薄黄色の油状物として得た。

30

【0572】

ステップF：パージされ、H₂の不活性雰囲気で維持されている250mL丸底フラスコに、アジドINT-Y5(700mg、1.57mmol、1当量)、メタノール(40mL)、及び炭素上のパラジウム(200mg)を添加した。得られたスラリーを終夜、室温で撹拌した。得られた溶液をメタノール200mLで希釈し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂:メタノール:トリエチルアミン(100:10:1)を含むシリカゲルカラム上に施与して、4-[(3R)-3-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]ピロリジン-1-スルホニル]フェノール(INT-Y6)380mg(73%)を薄茶色の油状物として得た。

40

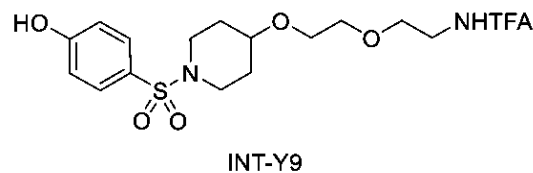
【0573】

ステップG：250mL丸底フラスコに、アミンINT-Y6(380mg、1.15mmol、1当量)、メタノール(30mL)、及びエチル2,2,2-トリフルオロアセタート(817.6mg、6.48mmol、5.6当量)を添加した。得られた溶液を終夜、室温で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル/酢酸エチル(1:2)を含むシリカゲルカラム上に施与した。これによって、2,2,2-トリフルオロ-N-[2-(2-[(3R)-1-[(4-ヒドロキシベンゼン)スルホニル]ピロリジン-3-イル]オキシ)エチル]アセトアミド(INT-Y7)390mg(80%)を薄茶色の油状物として得た。

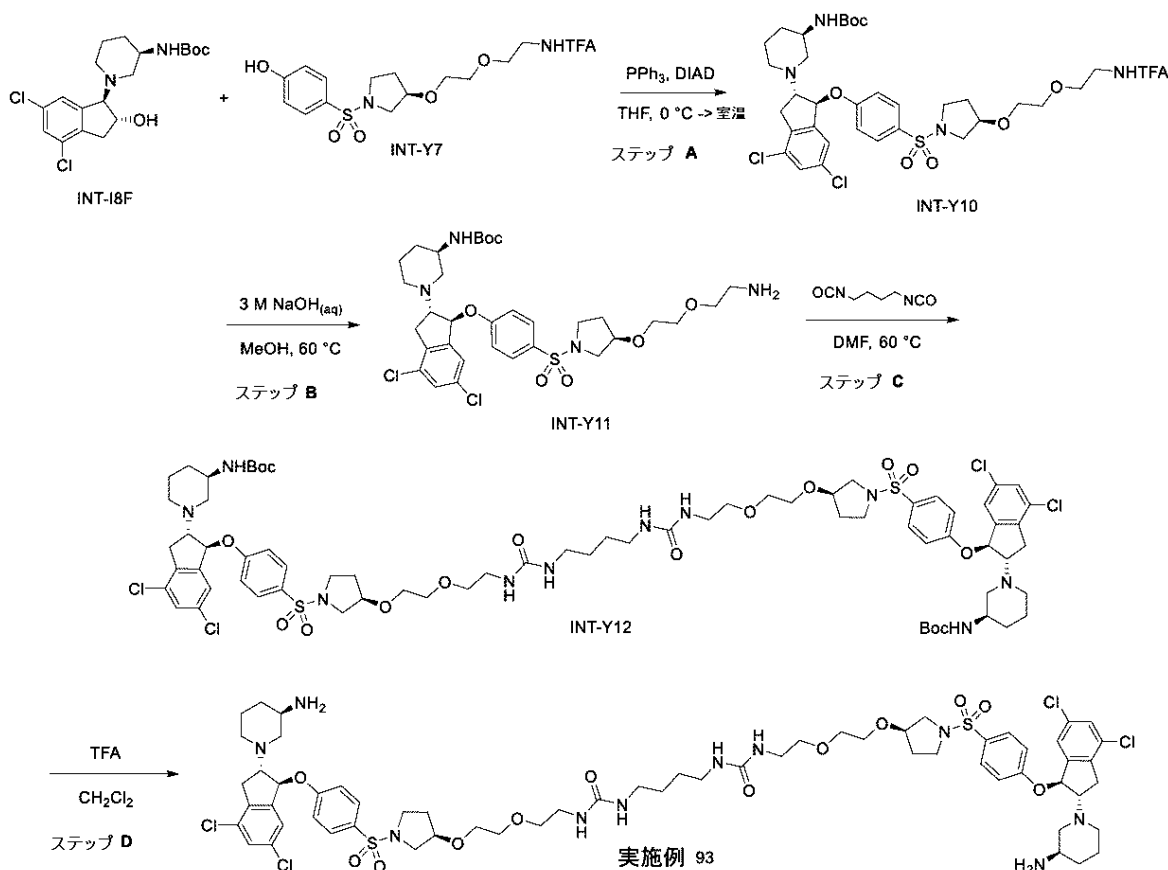
【0574】

50

【化 1 8 0】



実施例 93 : 3-[2-(2-[[(3R)-1-[(4-[[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] オキシ] エトキシ] エチル]-1-[4-([(2-(2-[[(3R)-1-[(4-[[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホニル] ピロリジン-3-イル] オキシ] エトキシ] エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素 [化181]



50

2 C l₂ : メタノール : トリエチルアミン (100 : 10 : 1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチルN-[(3R)-1-[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-1-[4-[(3R)-3-[2-[2-(トリフルオロアセトアミド)エトキシ]エトキシ]ピロリジン-1-スルホニル]フェノキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]ピペリジン-3-イル]カルバマート (INT-Y10) 2 g を暗色の油状物として得た。

【0576】

ステップB : 250 mL 丸底フラスコに、INT-Y10 (2 g、2.47 mmol、1 当量) 及びメタノール (60 mL) を添加した。これに続いて、水酸化ナトリウム (3 M (aq)、10 mL) を添加した。得られた溶液を1時間にわたって60℃で撹拌した。得られた溶液をCH₂Cl₂ 2×200 mL で抽出した。合わせた有機層をブライン1×150 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (150 : 120) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチルN-[(3R)-1-[(1S, 2S)-1-[4-[(3R)-3-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]ピロリジン-1-スルホニル]フェノキシ]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]ピペリジン-3-イル]カルバマート (INT-Y11) 370 mg (21%) を薄茶色の油状物として得た。

【0577】

ステップC : 100 mL 丸底フラスコに、アミンINT-Y11 (370 mg、0.52 mmol、1 当量)、DMF (15 mL)、及び1, 4-ジイソシアナトブタン (36.3 mg、0.26 mmol、0.5 当量) を添加した。得られた溶液を1時間にわたって60℃で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂ : メタノール : トリエチルアミン (100 : 10 : 1) を含むシリカゲルカラム上に施与した。これによって、tert-ブチルN-[(3R)-1-[(1S, 2S)-1-[4-[(3R)-3-[2-[2-([4-([2-([2-([3R)-1-[(4-[(1S, 2S)-2-[(3R)-3-[[tert-ブトキシ]カルボニル]アミノ]ピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホニル]ピロリジン-3-イル]オキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]カルバモイル]アミノ)エトキシ]エトキシ]ピロリジン-1-スルホニル]フェノキシ]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]ピペリジン-3-イル]カルバマート (INT-Y12) 210 mg (26%) をオフホワイト色の固体として得た。

【0578】

ステップD : 100 mL 丸底フラスコに、二量体INT-Y12 (210 mg、0.13 mmol、1 当量)、CH₂Cl₂ (10 mL)、及びトリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を添加した。得られた溶液を1時間にわたって室温で撹拌した。溶液のpH値を飽和炭酸カリウム水溶液で12に調節し、CH₂Cl₂ 2×200 mL で抽出した。合わせた有機層をブライン1×200 mL で洗浄し、真空下で濃縮して、粗製の化合物実施例93を得た。

【0579】

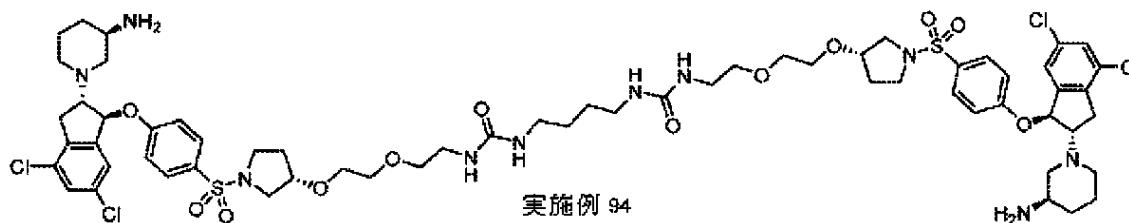
実施例93 : 3-[2-(2-[[3R)-1-[(4-[[1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホニル]ピロリジン-3-イル]オキシ]エトキシ)エチル]-1-[4-([2-(2-[[3R)-1-[(4-[[1S, 2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホニル]ピロリジン-3-イル]オキシ]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素。

ステップA～Dの粗生成物を分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XB

ridge Shield RP18 OBDカラム、 19×150 mm、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相、水（ 0.05% TFA）及び CH_3CN （ 10 分で 28.0% CH_3CN から 39.0% へ）；検出器、 254 nm。これによって、標題化合物 81.4 g（ 38% ）をオフホワイト色の固体として得た。MS（ m/z ）： 1367.33 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR（メタノール- d_4 ， 400 MHz） δ 7.86 （d， $J = 8.8$ Hz， 4H ）， 7.45 （s， 2H ）， 7.34 （d， $J = 8.8$ Hz， 4H ）， 7.15 （s， 2H ）， 6.14 （d， $J = 5.6$ Hz， 2H ）， 4.06 （s， 2H ）， $3.88 - 3.84$ （m， 2H ）， $3.50 - 3.40$ （m， 16H ）， $3.40 - 3.37$ （m， 6H ）， $3.29 - 3.22$ （m， 7H ）， $3.09 - 3.03$ （m， 8H ）， 2.86 （s， 2H ）， $2.75 - 2.67$ （m， 4H ）， $1.99 - 1.87$ （m， 8H ）， $1.79 - 1.68$ （m， 2H ）， $1.64 - 1.62$ （m， 2H ）， 1.60 （s， 4H ）， 1.29 （s， 1H ）。

【0580】

実施例 94：3-〔2-〔2-〔〔（3S）-1-〔（4-〔〔（1S，2S）-2-〔（3R）-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4，6-ジクロロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン〕スルホニル〕ピロリジン-3-イル〕オキシ〕エトキシ〕エチル〕-1-〔4-〔〔〔2-〔2-〔〔（3S）-1-〔（4-〔〔（1S，2S）-2-〔（3R）-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4，6-ジクロロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン〕スルホニル〕ピロリジン-3-イル〕オキシ〕エトキシ〕エチル〕カルバモイル〕アミノ〕ブチル〕尿素【化182】



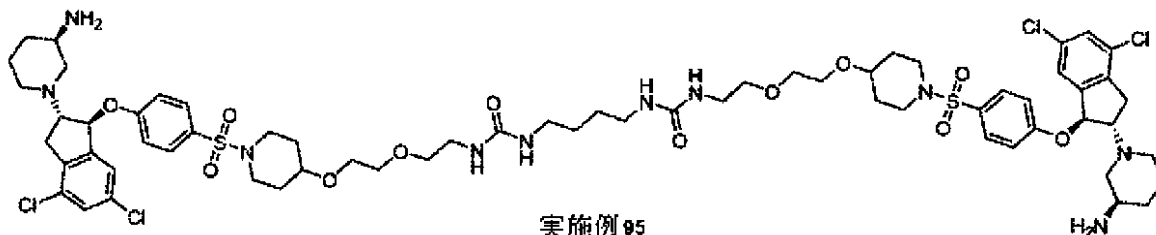
INT-I8F及びINT-Y8から開始して、ステップA～Dの粗生成物を分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、 19×250 mm、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相、水（ 0.05% TFA）及び CH_3CN （ 9 分で 30.0% CH_3CN から 36.0% へ）；検出器、 220 nm。これによって、標題化合物 22 mg（ 13% ）を茶色の固体として得た。MS（ m/z ）： 1368 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR（メタノール- d_4 ， 400 MHz）： δ 7.87 （d， $J = 8.8$ Hz， 5H ）， 7.46 （s， 2H ）， 7.35 （d， $J = 8.8$ Hz， 5H ）， 7.20 （s， 2H ）， 6.03 （d， $J = 7.8$ Hz， 2H ）， 4.08 （s， 2H ）， 3.70 （s， 2H ）， 3.55 （s， 3H ）， $3.51 - 3.49$ （m， 11H ）， $3.49 - 3.35$ （m， 8H ）， $3.19 - 2.91$ （m， 10H ）， $2.90 - 2.80$ （m， 2H ）， $2.70 - 2.61$ （m， 7H ）， $1.95 - 1.80$ （m， 8H ）， $1.70 - 1.48$ （m， 5H ）， 1.40 （s， 4H ）， 1.32 （s， 2H ）。

【0581】

実施例 95：3-〔2-〔2-〔〔1-〔（4-〔〔（1S，2S）-2-〔（3R）-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4，6-ジクロロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン〕スルホニル〕ピペリジン-4-イル〕オキシ〕エトキシ〕エチル〕-1-〔4-〔〔〔2-〔2-〔〔1-〔（4-〔〔（1S，2S）-2-〔（3R）-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4，6-ジクロロ-2，3-ジヒド

ロー1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホニル] ピペリジン-4-イル] オキシ) エトキシ] エチル] カルバモイル) アミノ] ブチル] 尿素。

【化183】



10

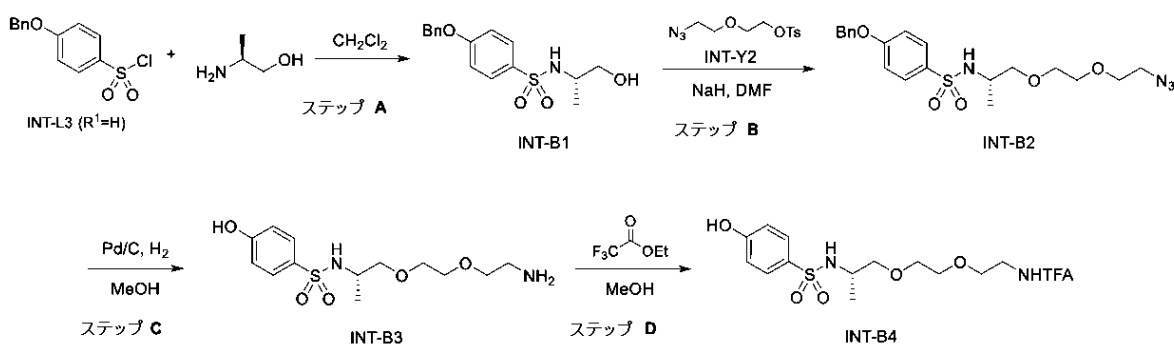
INT-I 8 F 及び INT-Y 9 から開始して、ステップ A ~ D の粗生成物を分取 HPLC によって次の条件で精製した：カラム、XBridge Shield RP18 OBD カラム、5 μ m、19 $\times$ 150 mm、5 μ m；移動相、水（0.05% TFA）及び CH₃CN（13 分で 29.0% CH₃CN から 36.0% へ）；検出器、UV 254 nm。これによって、標題化合物 112、8 mg（28%）をオフホワイト色の固体として得た。MS（m/z）：1395.4 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄, 400 MHz）： δ 7.80（d, J = 6.8 Hz, 4H）, 7.44（s, 2H）, 7.34（d, J = 8.8 Hz, 4H）, 7.17（s, 2H）, 6.04（d, J = 5.2 Hz, 2H）, 3.75 – 3.72（m, 2H）, 3.69（s, 8H）, 3.55 – 3.35（m, 6H）, 3.31 – 3.21（m, 11H）, 3.13 – 3.01（m, 6H）, 2.99 – 2.72（m, 7H）, 2.71（s, 2H）, 2.65 – 2.60（m, 6H）, 1.93 – 1.84（m, 8H）, 1.70 – 1.46（m, 8H）, 1.29（s, 4H）。

20

【0582】

α -アルキル置換スルホンアミドリリンカーを合成するための代表的なスキーム：

【化184】



30

ステップ A：250 mL 丸底フラスコに、(2S)-2-アミノプロパン-1-オール（2.1 g、28 mmol、4 当量）及び CH₂Cl₂（50 mL）を添加した。これに続いて、CH₂Cl₂（50 mL）中の 4-（ベンジルオキシ）ベンゼン-1-スルホニルクロリド（INT-L 3（ここで、R¹=H）、2 g、7.07 mmol、1 当量）の溶液を滴下添加した。得られた溶液を 40 分間にわたって室温で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル（100%）を含むシリカゲルカラム上に施与して、(S)-4-（ベンジルオキシ）-N-（1-ヒドロキシプロパン-2-イル）ベンゼンスルホンアミド（INT-B 1）2.33 g を白色の固体として得た。

【0583】

ステップ B：250 mL 丸底フラスコに、アルコール INT-B 1（960 mg、3 mmol）

40

50

ol、1当量)、アジドトシラートINT-Y2 (870mg、3mmol、1当量)、DMF (40mL)、及び最後に水素化ナトリウム (360mg、15.00mmol、5当量) を少しずつ添加した。得られたスラリーを終夜、室温で攪拌した。反応を水100mLの添加によってクエンチし、酢酸エチル3×150mLで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル (1:1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、N-[(2S)-1-[2-(2-アジドエトキシ)エトキシ]プロパン-2-イル]-4-(ベンジルオキシ)ベンゼン-1-スルホンアミド (INT-B2) 300mg (23%) を黄色の油状物として得た。

【0584】

ステップC: 250mL丸底フラスコに、アジドINT-B2 (200mg、0.46mmol、1当量)、メタノール (20mL)、及び炭素上のパラジウム (100mg) を添加した。水素ガスをフラスコに導入した。得られたスラリーを3時間にわたって室温で攪拌した。固体を濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル (100%) を含むシリカゲルカラム上に施与して、N-[(2S)-1-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]プロパン-2-イル]-4-ヒドロキシベンゼン-1-スルホンアミド (INT-B3) 100mg (68%) を無色の油状物として得た。

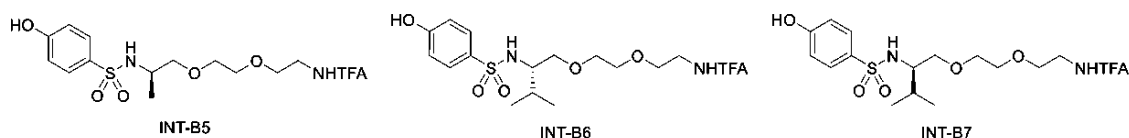
【0585】

ステップD: 250mL丸底フラスコに、アミンINT-B3 (400mg、1.26mmol、1当量)、メタノール (35mL)、及びエチル2,2,2-トリフルオロアセタート (892mg) を添加した。得られた溶液を30分間にわたって室温で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル (1:2) を含むシリカゲルカラム上に施与して、(S)-2,2,2-トリフルオロ-N-(2-[2-(2-[(4-ヒドロキシフェニル)スルホンアミド]プロポキシ)エトキシ]エチル)アセトアミド (INT-B4) 430mg (83%) を薄黄色の油状物として得た。

【0586】

他のα-アルキル置換スルホンアミド中間体を、適切なアミノアルコール出発物質から出発する類似の手順から生成した。

【化185】



【0587】

これらのα-アルキル置換スルホンアミドリンカーの初期のジメチルバージョンを次の手順によって作製した。

10

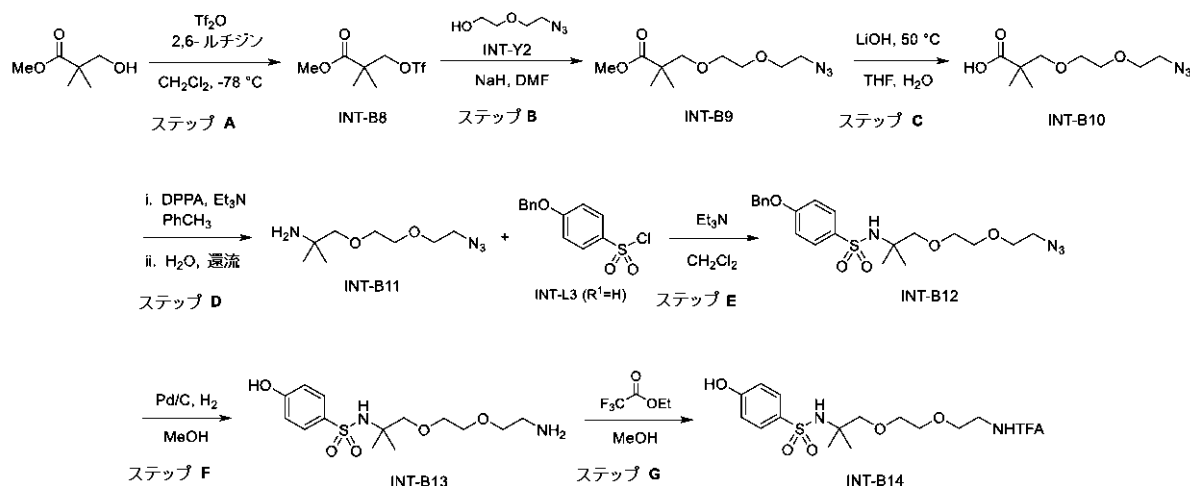
20

30

40

50

【化 1 8 6】



10

【0 5 8 8】

ステップ A：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている 100 mL 三ツ口丸底フラスコに、メチル 3-ヒドロキシ-2, 2-ジメチルプロパノアート (1.32 g、10 mmol、1 当量)、CH₂Cl₂ (40 mL)、及び 2, 6-ルチジン (1.6 g、15 mmol、1.5 当量) を添加した。これに続いて、トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (Tf₂O、3.39 g、12 mmol、1.2 当量) を -78 °C で滴下添加した。得られた溶液を 15 分間にわたって -78 °C で攪拌し、次いで、3 時間かけて徐々に室温に加温した。得られた溶液を酢酸エチル 100 mL で希釈し、水 1 × 50 mL、2 M 塩化水素 2 × 40 mL、及びブライン 2 × 40 mL で順に洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。これによって、メチル 2, 2-ジメチル-3-[(トリフルオロメタン) スルホニルオキシ] プロパノアート INT-B8 2.64 g (粗製物 100%) を茶色の油状物として得た。

20

【0 5 8 9】

ステップ B：100 mL 丸底フラスコに、トリフラート INT-B8 (2.64 g、10 mmol、2 当量)、2-(2-アジドエトキシ) エタン-1-オール (INT-Y2、650 mg、5 mmol、1 当量)、及び DMF (40 mL) を添加した。これに続いて、水素化ナトリウム (油中 60%、400 mg、10 mmol、2 当量) を 0 °C で少しずつ添加した。得られたスラリーを 14 時間にわたって室温で攪拌した。反応を水 100 mL をゆっくり添加することによってクエンチし、酢酸エチル 3 × 50 mL で抽出した。合わせた有機層を水 1 × 100 mL 及びブライン 1 × 100 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。これによって、メチル 3-[2-(2-アジドエトキシ) エトキシ]-2, 2-ジメチルプロパノアート (INT-B9) 1.23 g (100% 粗製物) を茶色の油状物として得た。

30

【0 5 9 0】

ステップ C：100 mL 丸底フラスコに、エステル INT-B9 (3.68 g、15 mmol、1 当量)、テトラヒドロフラン (30 mL)、及び水 (20 mL) を添加した。これに続いて、LiOH-H₂O (1.26 g、30 mmol、2 当量) を室温で少しずつ添加した。得られた溶液を 4 時間にわたって 50 °C で攪拌した。反応混合物を室温に冷却し、水で希釈した。揮発性物質を真空下で除去し、得られた混合物を石油エーテル 2 × 30 mL で洗浄した。水層の pH を 3 M 塩化水素水溶液で 1~2 に調節し、CH₂Cl₂ 3 × 40 mL で抽出した。合わせた有機層を水 1 × 50 mL 及びブライン 1 × 50 mL で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。これによって、3-[2-(2-アジドエトキシ) エトキシ]-2, 2-ジメチルプロパン酸 (INT-B10) 2.4 g (69% 粗製物) を薄黄色の油状物として得た。

40

50

【0591】

ステップD：100mL丸底フラスコに、カルボン酸INT-B10（2.4g、10.4mmol、1当量）、トルエン（30mL）、及びトリエチルアミン（2.1g、20.8mmol、2当量）を添加した。これに続いて、DPPA（4.1g、14.9mmol、1.5当量）を攪拌しながら室温で滴下添加した。得られた溶液を1時間にわたって室温で攪拌した。水（10mL）を添加し、得られたスラリーを攪拌しながら、さらに14時間にわたって還流状態で反応させた。得られた溶液を水40mL及び塩化水素（3M（aq）、20mL）で希釈した。得られた混合物を石油エーテル1×50mLで洗浄した。水層のpH値を水酸化ナトリウムで13～14に調節し、CH₂Cl₂ 3×50mLで抽出した。合わせた有機層を水1×50mL及びブライン1×50mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。これによって、1-（2-アミノ-2-メチルプロポキシ）-2-（2-アジドエトキシ）エタン（INT-B11）1.5g（71%粗製物）を薄黄色の油状物として得た。

【0592】

ステップE：100mL丸底フラスコに、アミンINT-B11（1.5g、7.42mmol、1.5当量）、CH₂Cl₂（40mL）、及びトリエチルアミン（1.5g、14.8mmol、2当量）を添加した。これに続いて、4-（ベンジルオキシ）ベンゼン-1-スルホニルクロリド（R¹=HのINT-L3、1.41g、5mmol、1当量）を室温で少しずつ添加した。得られた溶液を終夜、室温で攪拌した。得られた溶液を酢酸エチル200mLで希釈し、水2×100mL及びブライン1×100mLで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（8：1～2：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、N-[1-[2-（2-アジドエトキシ）エトキシ]-2-メチルプロパン-2-イル]-4-（ベンジルオキシ）ベンゼン-1-スルホンアミド（INT-B12）1.8g（80%）を薄黄色の油状物として得た。

【0593】

ステップF：100mL丸底フラスコに、アジドINT-B12（1.8g、4.0mmol、1当量）、メタノール（40mL）、及び炭素上のパラジウム（180mg、0.10当量）を添加した。上記に、水素（1atm）を導入し、得られたスラリーを終夜、室温で攪拌した。固体を濾別した。得られた混合物を真空下で濃縮して、N-[1-[2-（2-アミノエトキシ）エトキシ]-2-メチルプロパン-2-イル]-4-ヒドロキシベンゼン-1-スルホンアミド（INT-B13）1.33g（100%）を無色の油状物として得た。

【0594】

ステップG：100mL丸底フラスコに、アミンINT-B13（1.33g、4.0mmol、1当量）及びCH₂Cl₂（40mL）を添加し、続いて、エチル2,2,2-トリフルオロアセタート（2.84g、20mmol、5当量）を室温で滴下添加した。これに、トリエチルアミン（40mg、0.40mmol、0.1当量）を添加した。得られた溶液を1時間にわたって室温で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（4：1～2：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、2,2,2-トリフルオロ-N-[2-（2-[2-[(4-ヒドロキシベンゼン)スルホンアミド]-2-メチルプロポキシ]エトキシ)エチル]アセトアミド（INT-B14）1.57g（92%）を薄黄色の油状物として得た。

【0595】

α-アルキル置換二量体生成物を合成するための代表的なスキーム：

実施例96：1-（2-[2-[(2S)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]プロポキシ]エトキシ]エチル)-3-(4-[[[(2-[2-[(2S)-2-[(4-[[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒ

10

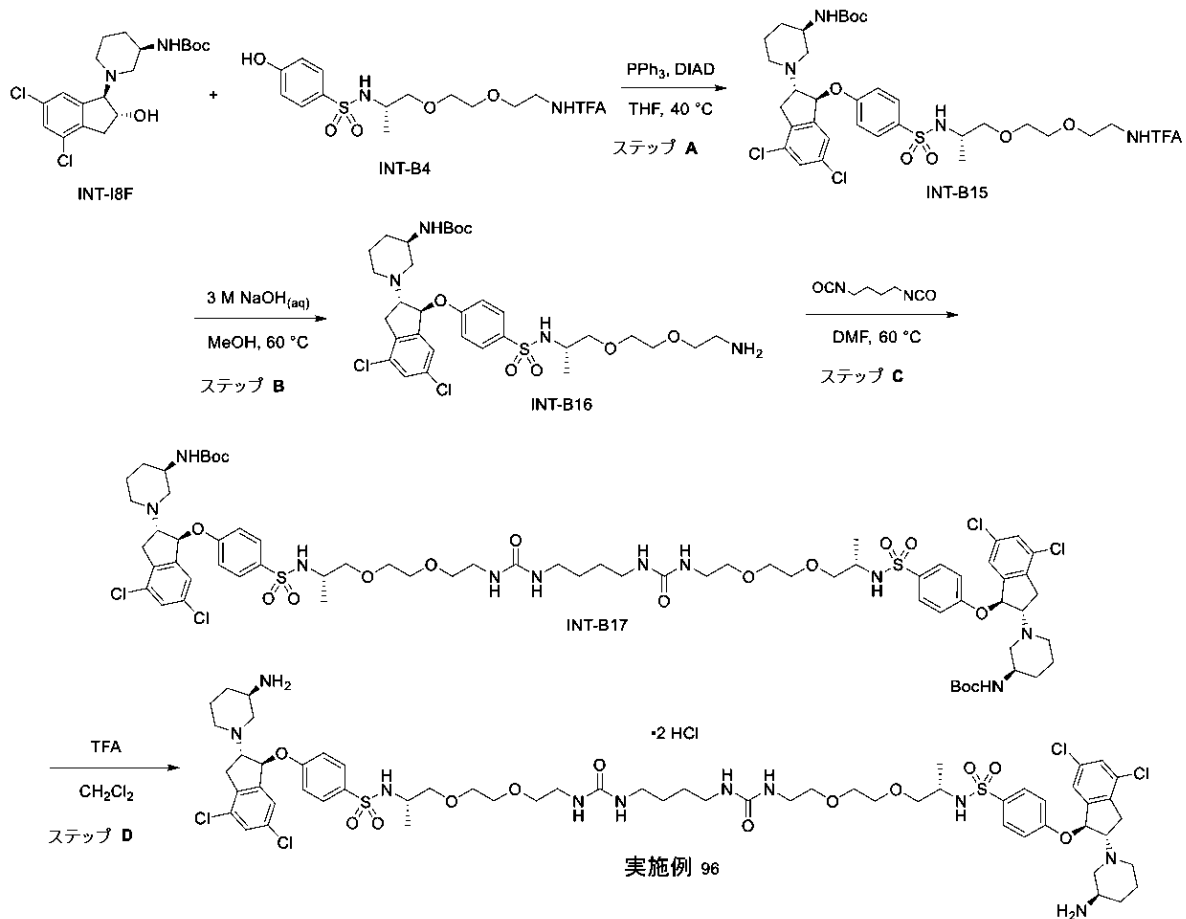
20

30

40

50

ドロー１Ｈ－インデン－１－イル〕オキシ〕ベンゼン〕スルホンアミド〕プロボキシ〕エトキシ〕エチル〕カルバモイル〕アミノ〕ブチル〕尿素；塩酸塩
【化１８７】



ステップ A：100 mL 丸底フラスコに、フェノール INT-B4 (430 mg、1.04 mmol、1 当量)、テトラヒドロフラン (25 mL)、アミノインダノール INT-I8F (416 mg、1.04 mmol、1 当量)、及び PPh₃ (408 mg、1.56 mmol、1.5 当量) を添加した。これに続いて、テトラヒドロフラン (2 mL) 中の DIAD (314 mg、1.55 mmol、1.5 当量) の溶液を 20 分かけて滴下添加した。得られた溶液を 40 分間にわたって 40℃ で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル (100%) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチル N-[(3R)-1-[(1S, 2S)-4,6-ジクロロ-1-(4-[[(2S)-1-[2-(2-(トリフルオロアセトアミド)エトキシ]エトキシ]プロパン-2-イル]スルファモイル]フェノキシ)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]ピペリジン-3-イル]カルバマート (INT-B15) 1 g を茶色の油状物として得た。

【0596】

ステップ B：250 mL 丸底フラスコに、INT-B15 (1 g、1.25 mmol、1 当量) 及びメタノール (50 mL) を添加し、続いて、水酸化ナトリウム (3 M (aq)、8 mL) を添加した。得られた溶液を 45 分間にわたって 60℃ で攪拌した。得られたスラリーを CH₂Cl₂ 3 × 150 mL で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。これによって、tert-ブチル N-[(3R)-1-[(1S, 2S)-1-(4-[[(2S)-1-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]プロパン-2-イル]スルファモイル]フェノキシ)-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]ピペリジン-3-イル]カルバマート

(INT-B16) 230 mg (26%) を薄黄色の固体として得た。

【0597】

ステップC: 100 mL 丸底フラスコに、アミンモノマーINT-B16 (230 mg、0.33 mmol、1当量)、DMF (20 mL)、及び1,4-ジイソシアナトブタン (23 mg、0.16 mmol、0.5当量) を添加した。得られた溶液を1時間にわたって60℃で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール (10:1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチルN-[(3R)-1-[(1S,2S)-1-(4-[[(2S)-1-[2-(2-[[(4-[[(2-[[2-[(2S)-2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-[[(tert-ブトキシ) カルボニル] アミノ] ピペリジン-1-イル]-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] プロポキシ] エトキシ] エチル) カルバモイル] アミノ] ブチル) カルバモイル] アミノ] エトキシ] エトキシ] プロパン-2-イル] スルファモイル] フェノキシ)-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] ピペリジン-3-イル] カルバマート (INT-B17) 150 mg (30%) を薄茶色の固体として得た。

【0598】

ステップD: 100 mL 丸底フラスコに、Boc-二量体B17 (150 mg、0.10 mmol、1当量)、CH₂Cl₂ (10 mL)、及びトリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を添加した。得られた溶液を1時間にわたって室温で攪拌した。溶液のpH値を飽和炭酸カリウム水溶液で12に調節し、CH₂Cl₂ 100 mLで抽出した。有機層をブライン2×100 mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗製の化合物実施例96を得た。

【0599】

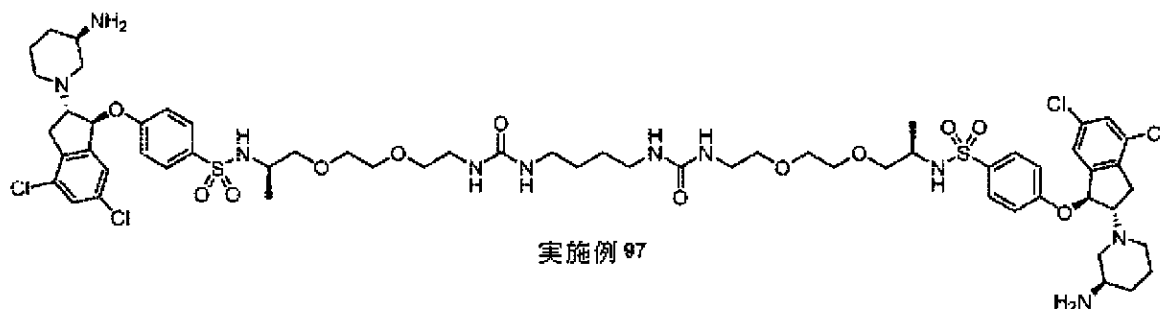
実施例96: 1-(2-[2-[(2S)-2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] プロポキシ] エトキシ] エチル)-3-(4-[[(2-[[2-[(2S)-2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] プロポキシ] エトキシ] エチル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素; 塩酸塩。

ステップA~Dの粗生成物を分取HPLCによって次の条件で精製した: カラム、XBridge分取C18 OBDカラム、19×150 mm、5 µm; 移動相、水 (0.05% HCl) 及びCH₃CN (10分で25.0% CH₃CNから55.0%へ); 検出器、UV254 nm。これによって、標題化合物20.8 mg (16%) を薄黄色の固体として得た。MS (m/z): 1343.7 [M+H]⁺. ¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.96 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 7.52 (s, 2H), 7.40 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 7.04 (s, 2H), 6.78 (d, J = 4.0 Hz, 2H), 4.60 - 4.42 (m, 2H), 3.90 - 3.66 (m, 8H), 3.55 - 3.49 (m, 18H), 3.32 - 3.10 (m, 10H), 3.09 (s, 4H), 2.28 - 2.00 (m, 6H), 1.78 - 1.66 (m, 2H), 1.46 (s, 4H), 1.30 - 1.28 (m, 1H), 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

【0600】

実施例97: 3-(2-[2-[(2R)-2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] プロポキシ] エトキシ] エチル)-1-(4-[[(2-[[2-[(2R)-2-[(4-[[(1S,2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ] ベンゼン) スルホンアミド] プロポキシ] エ

トキシ] エチル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素
【化188】



10

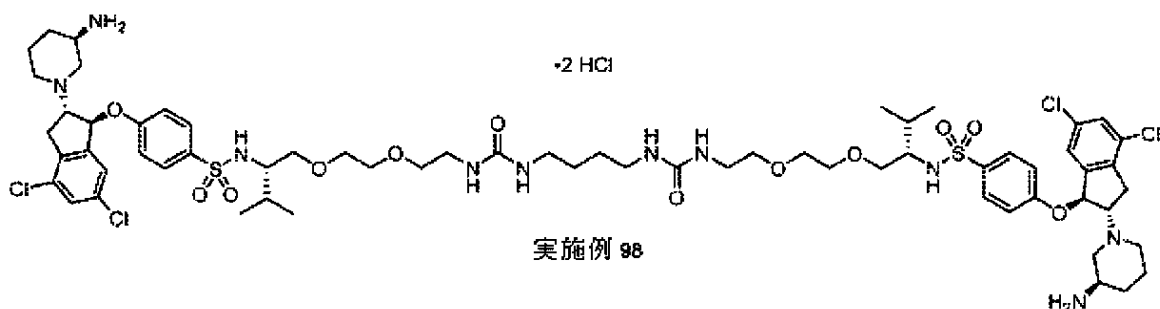
INT-I8F及びINT-B5から開始して、ステップA～Dの粗生成物を分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、 19×250 mm、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相、水（ 0.05% TFA）及び CH_3CN （8分で 17.0% CH_3CN から 60.0% へ）；検出器、UV254 nm。これによって、標題化合物 150.7 mg （ 43% ）を白色の固体として得た。MS（ m/z ）： 1343.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR（メタノール- d_4 ， 400 MHz ） δ 7.96 – 7.86（m，4H），7.45（d， $J = 1.6 \text{ Hz}$ ，2H），7.30（d， $J = 8.8 \text{ Hz}$ ，4H），7.12（s，2H），6.20（d， $J = 5.6 \text{ Hz}$ ，2H），3.92 – 3.78（m，2H），3.56 – 3.50（m，12H），3.50 – 3.30（m，8H），3.29 – 3.26（m，6H），3.13 – 3.04（m，8H），3.04 – 2.82（m，2H），2.78 – 2.73（m，4H），1.96 – 1.88（m，4H），1.63 – 1.61（m，2H），1.61 – 1.55（m，2H），1.44（s，4H），1.06（d， $J = 6.4 \text{ Hz}$ ，6H）。

20

【0601】

実施例98：3-（2-〔2-〔（2S）-2-〔（4-〔〔（1S，2S）-2-〔（3R）-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4，6-ジクロロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン）スルホンアミド〕-3-メチルブトキシ〕エトキシ〕エチル）-1-（4-〔〔（2-〔2-〔（2S）-2-〔（4-〔〔（1S，2S）-2-〔（3R）-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4，6-ジクロロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン）スルホンアミド〕-3-メチルブトキシ〕エトキシ〕エチル）カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素二塩酸塩
【化189】

30



40

INT-I8F及びINT-B6から開始して、ステップA～Dの粗生成物を分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge分取C18 OBDカラム、 19×150 mm、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相、水（ 0.05% HCl）及び CH_3CN （10分で 40.0% CH_3CN から 60.0% へ）；検出器、UV254 nm。これによって、標題化合物 82.8 mg （ 18% ）を白色の固体として得た。MS（ m/z ）： 1400

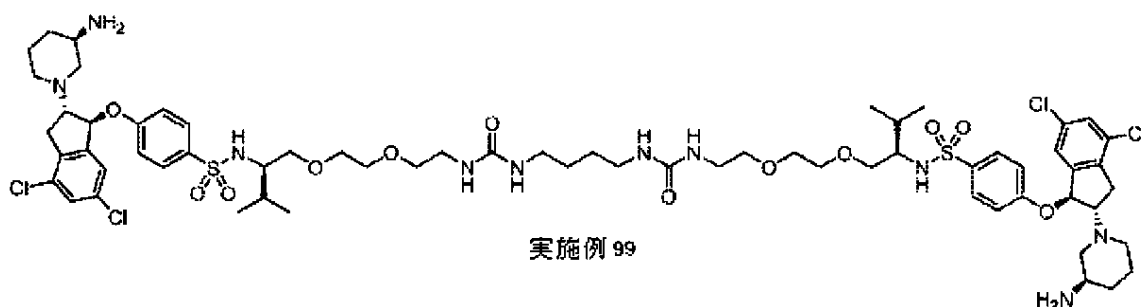
50

$[M+H]^+$. ^1H NMR (メタノール- d_4 , 400 MHz) δ 7.98 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.55 (s, 2H), 7.42 (d, $J = 8.4$ Hz, 4H), 7.05 (s, 2H), 6.86 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 4.57 (q, $J = 8.0$ Hz, 2H), 3.84 – 3.71 (m, 8H), 3.59 – 3.27 (m, 24H), 3.22 (q, $J = 5.4$ Hz, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.33 – 2.19 (m, 6H), 1.97 – 1.69 (m, 4H), 1.50 (s, 4H), 0.90 (t, $J = 6.4$ Hz, 12H)。

【0602】

実施例99：3-〔2-〔2-〔(2R)-2-〔(4-〔〔(1S, 2S)-2-〔(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン〕スルホンアミド〕-3-メチルブトキシ〕エトキシ〕エチル〕-1-〔4-〔〔(2-〔2-〔(2R)-2-〔(4-〔〔(1S, 2S)-2-〔(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン〕スルホンアミド〕-3-メチルブトキシ〕エトキシ〕エチル〕カルバモイル〕アミノ〕ブチル〕尿素。

【化190】



INT-I8F及びINT-B7から開始して、ステップA～Dの粗生成物を分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge Shield RP18 OBDカラム, 19×150mm、5 μ m；移動相、水(0.05% TFA)及びCH₃CN(8分で30.0% CH₃CNから47.0%へ)；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物48.6mg(56%)を白色の固体として得た。MS (m/z)：1400 $[M+H]^+$. ^1H NMR (メタノール- d_4 , 400 MHz)： δ 7.95 – 7.87 (d, $J = 9.2$ Hz, 4H), 7.46 (d, $J = 1.6$ Hz, 2H), 7.30 (d, $J = 6.4$ Hz, 4H), 7.14 (s, 2H), 6.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 2H), 3.80 (q, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.56 – 3.34 (m, 18H), 3.34 – 3.26 (m, 4H), 3.22 – 3.18 (m, 2H), 3.13 – 2.99 (m, 8H), 2.83 (s, 2H), 2.78 – 2.66 (m, 4H), 2.03 – 1.82 (m, 6H), 1.79 – 1.57 (m, 4H), 1.46 (s, 4H), 0.89 (t, $J = 6.4$ Hz, 12H)。

【0603】

実施例100：1-〔2-〔2-〔2-〔(4-〔〔(1S, 2S)-2-〔(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン〕スルホンアミド〕-2-メチルプロポキシ〕エトキシ〕エチル〕-3-〔4-〔〔2-〔2-〔2-〔(4-〔〔(1S, 2S)-2-〔(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン〕スルホンアミド〕-2-メチルプロポキシ〕エトキシ〕エチル〕カルバモイル〕アミノ〕ブチル〕尿素；塩酸塩

10

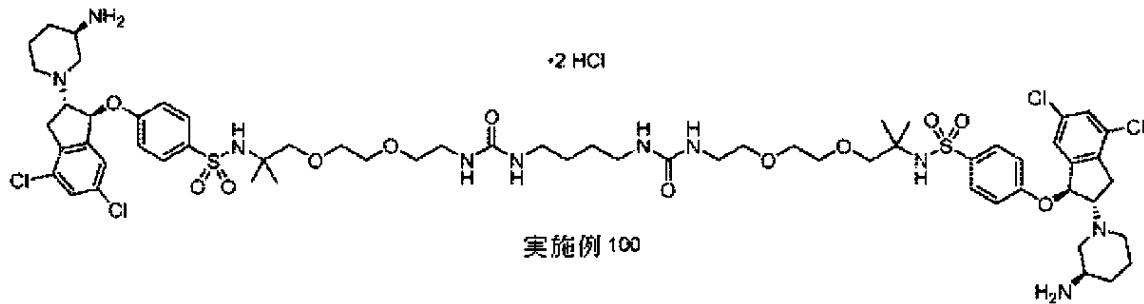
20

30

40

50

【化191】



10

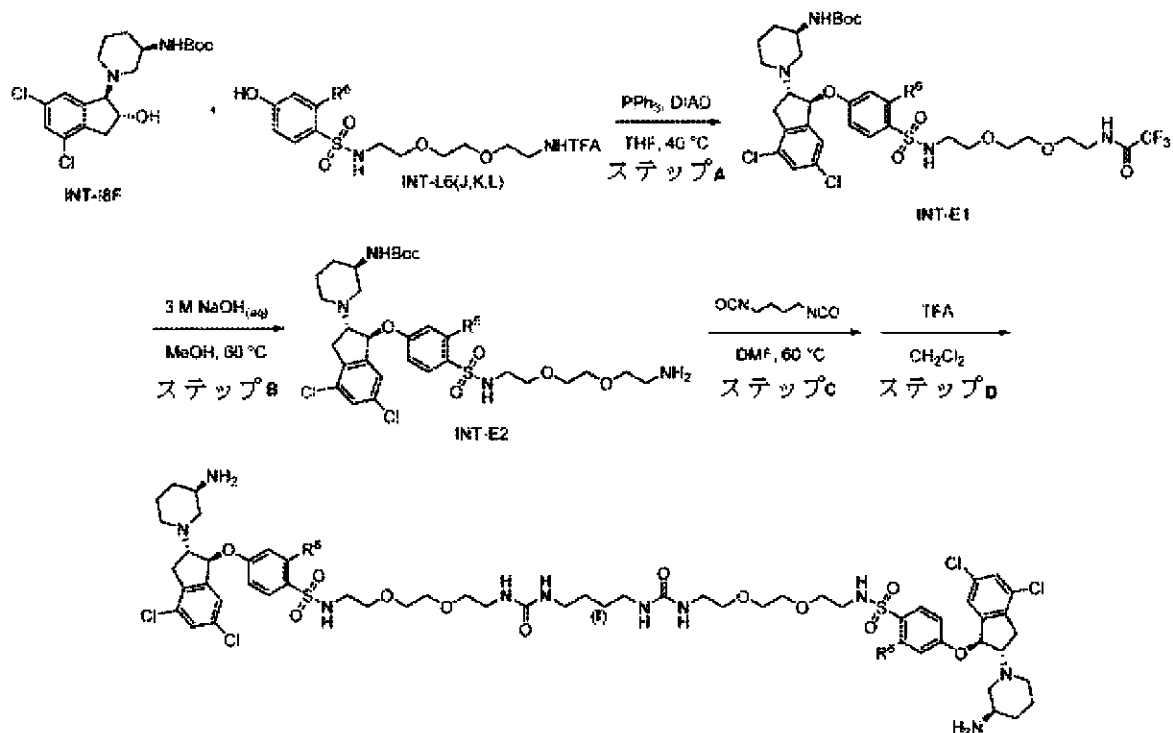
INT-I8F及びINT-B14から開始して、ステップA～Dの粗生成物を分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge分取C18 OBDカラム、 $19 \times 150 \text{ mm}$ 、 $5 \mu\text{m}$ ；移動相、水（ $0.05\% \text{ HCl}$ ）及び CH_3CN （10分で $30\% \text{ CH}_3\text{CN}$ から $60\% \text{ CH}_3\text{CN}$ へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物217、 6 mg （ 45% ）を薄黄色の固体として得た。MS（ m/z ）： 1371.25 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。 ^1H NMR（メタノール- d_4 ， 400 MHz ） δ 7.99（d， $J = 8.8 \text{ Hz}$ ， 4H ），7.54（s， 2H ），7.42（d， $J = 8.8 \text{ Hz}$ ， 4H ），7.05（s， 2H ），6.85（d， $J = 6.0 \text{ Hz}$ ， 2H ），4.55（q， $J = 7.8 \text{ Hz}$ ， 2H ），3.92 – 3.73（m， 8H ），3.64 – 3.56（m， 12H ），3.47（q， $J = 8.2 \text{ Hz}$ ， 2H ），3.42 – 3.29（m， 14H ），3.10（s， 4H ），2.26 – 2.12（m， 6H ），1.85 – 1.70（m， 2H ），1.48（s， 4H ），1.23（s， 12H ）。

20

【0604】

オルト置換スルホンアミド二量体生成物を合成するための一般スキーム：

【化192】



30

40

ステップA：丸底フラスコに、アミノインドノールINT-I8F（1当量）及びテトラヒドロフラン（ 0.2 M ）を添加し、続いて、フェノールリンカーINT-L6（ 1.1 当量）を添加し、 40°C に加熱した。このスラリーに、 PPh_3 （2当量）及びDIAD

50

(1.5当量)を添加した。得られた溶液を1～3時間にわたって40℃で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、CH₂Cl₂で希釈した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル(1:1)を含むシリカゲルカラム上に施与して、インダンモノマーINT-E1を得た。

【0605】

ステップB：丸底フラスコに、インダンモノマーINT-E1(1当量)、メタノール(0.1M)、及び水酸化ナトリウム(3M(aq)、3～5当量)を添加した。得られた溶液を1～2時間にわたって60℃で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、CH₂Cl₂で希釈した。残渣を、CH₂Cl₂／メタノール(10:1)を含むシリカゲルカラム上に施与して、インダンアミンモノマーINT-D2を得た。

10

【0606】

ステップC：丸底フラスコに、INT-E2(1当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF、0.1M)、及び1,4-ジイソシアナトブタン(0.4～0.5当量)を添加した。得られた溶液を2時間にわたって60℃で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、CH₂Cl₂で希釈した。残渣を、クロロホルム／メタノール(10:1)を含むシリカゲルカラム上に施与して、所望の構造式(I)の二量体を得た。最終生成物を分取HPLCによって精製した。最終生成物を一般に、遊離塩基アミン、TFA塩、または塩酸塩として単離した。

【0607】

ステップD：丸底フラスコに、Boc保護二量体(I)(1当量)及び5:1のCH₂Cl₂:TFA(約0.05M)を添加した。得られた溶液を2時間にわたって室温で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって精製した。最終生成物を一般に、遊離塩基アミン、TFA塩、または塩酸塩として単離した。

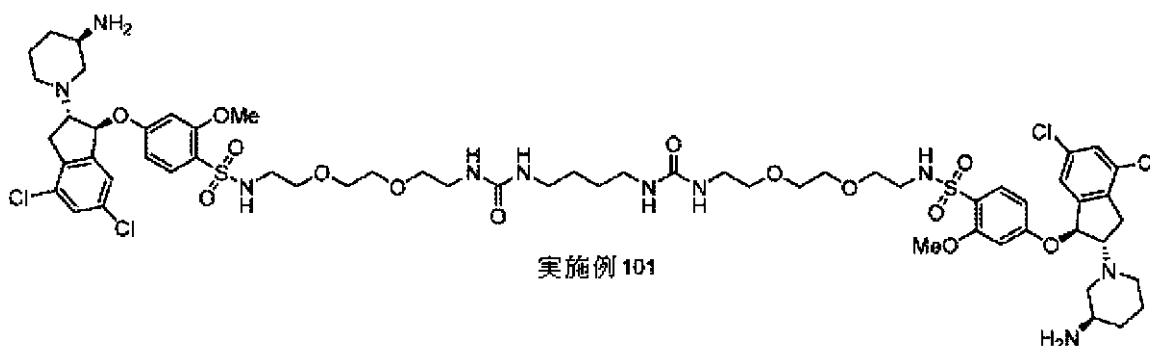
20

【0608】

実施例101：1-[2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-2-メトキシベンゼン)スルホンアミド]エトキシ)エチル]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[(1S,2S)-2-[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]-2-メトキシベンゼン)スルホンアミド]エトキシ)エチル]カルバモイル]アミノ)ブチル]尿素

30

【化193】



40

INT-L6J及びINT-I8Fから開始して、ステップA～Dによって、実施例101を得、これを、分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge Shield RP18 OBDカラム、19×150mm、5μm；移動相、水(0.05%TFA)及びCH₃CN(8分で15.0%CH₃CNから50.0%へ)；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物0.146g(100%)を白色の固体として得た。MS(m/z):1375.80[M+H]⁺。¹H NMR(メタノール-d₄, 400 MHz): δ 7.83(d, J=8.8 Hz, 2H), 7.44(s, 2H), 7.18(s, 2H), 6.93-6.86(m

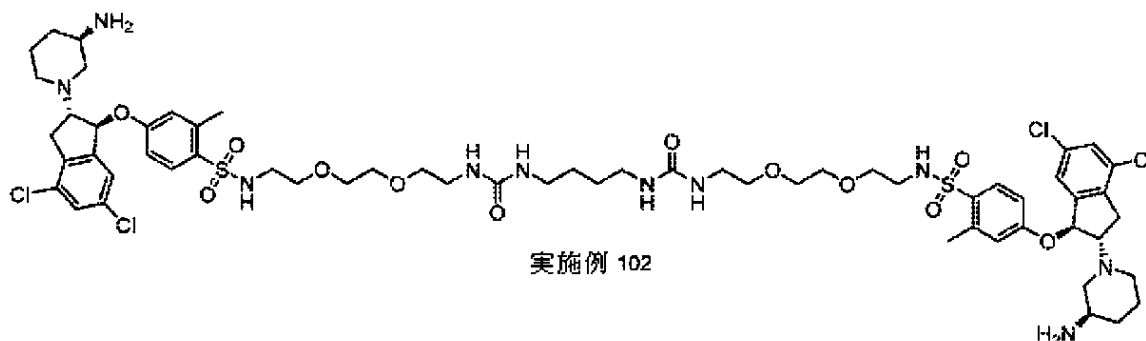
50

, 4H), 6.05 (s, 2H), 3.96 (s, 6H), 3.70 (s, 2H), 3.60 – 3.53 (m, 9H), 3.51 – 3.48 (m, 9H), 3.40 – 3.31 (m, 8H), 3.12 – 3.09 (m, 6H), 3.03 (t, J = 5.4 Hz, 6H), 2.71 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.62 – 2.58 (m, 4H), 1.96 – 1.91 (m, 2H), 1.84 (s, 2H), 1.80 – 1.68 (m, 2H), 1.65 – 1.50 (m, 2H), 1.46 (s, 4H)。

【0609】

実施例102: 3-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S, 2S)-2-[[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-2-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-1-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S, 2S)-2-[[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-2-メチルベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素

【化194】



INT-L6K及びINT-I8Fから開始して、ステップA～Dによって、実施例102を得、これを分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XSelect CSH分取C18 OBDカラム、19×150mm、5μm；移動相、水（0.05% TFA）及びCH₃CN（10分で25.0% CH₃CNから37.0%へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物30.4mg（20%）を固体として得た。MS (m/z) : 1343.4 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400MHz) δ 7.95 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.19 – 7.11 (m, 6H), 6.12 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.78 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.63 – 3.45 (m, 17H), 3.41 – 3.35 (m, 2H), 3.35 – 3.25 (m, 8H), 3.13 – 3.05 (m, 8H), 3.05 – 2.98 (m, 4H), 2.85 (s, 2H), 2.70 – 2.60 (m, 9H), 2.00 – 1.85 (m, 4H), 1.73 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 1.59 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 1.46 (s, 4H), 1.33 (t, J = 8.8 Hz, 2H)。

【0610】

実施例103: 1-[2-(2-[2-[(4-[[[(1S, 2S)-2-[[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-2-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル]-3-[4-([2-(2-[2-[(4-[[[(1S, 2S)-2-[[(3R)-3-アミノピペリジン-1-イル]-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ]-2-フルオロベンゼン) スルホンアミド] エトキシ] エトキシ) エチル] カルバモイル] アミノ) ブチル] 尿素

10

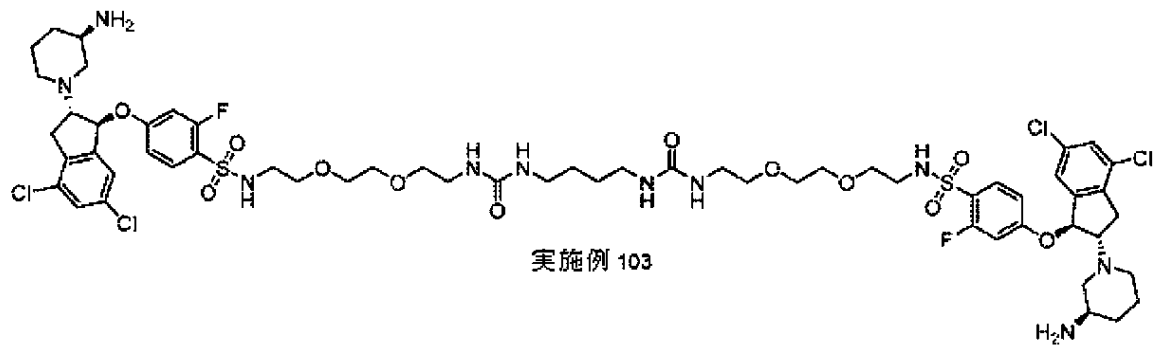
20

30

40

50

【化 195】



10

INT-L6L及びINT-I8Fから開始して、ステップA～Dによって、実施例103を得、これを分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XSelect CSH分取C18 OBDカラム、19×150mm、5μm；移動相、水（0.05% TFA）及びCH₃CN（8分で23.0% CH₃CNから41.0%へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物53.2mg（69%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1351.75 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，400MHz）δ 7.88（t，J = 8.6 Hz，2H），7.47（d，J = 1.8 Hz，2H），7.23 - 7.10（m，6H），6.11（d，J = 16.4 Hz，2H），3.76（s，2H），3.63 - 3.49（m，16H），3.42 - 3.36（m，4H），3.36 - 3.29（m，6H），3.29 - 3.20（m，4H），3.20 - 3.10（m，4H），3.10 - 2.96（m，4H），2.96 - 2.56（m，6H），1.94（d，J = 32.2 Hz，4H），1.66（d，J = 46.6 Hz，4H），1.49（s，4H）。

20

【0611】

実施例104を合成するためのスキーム：

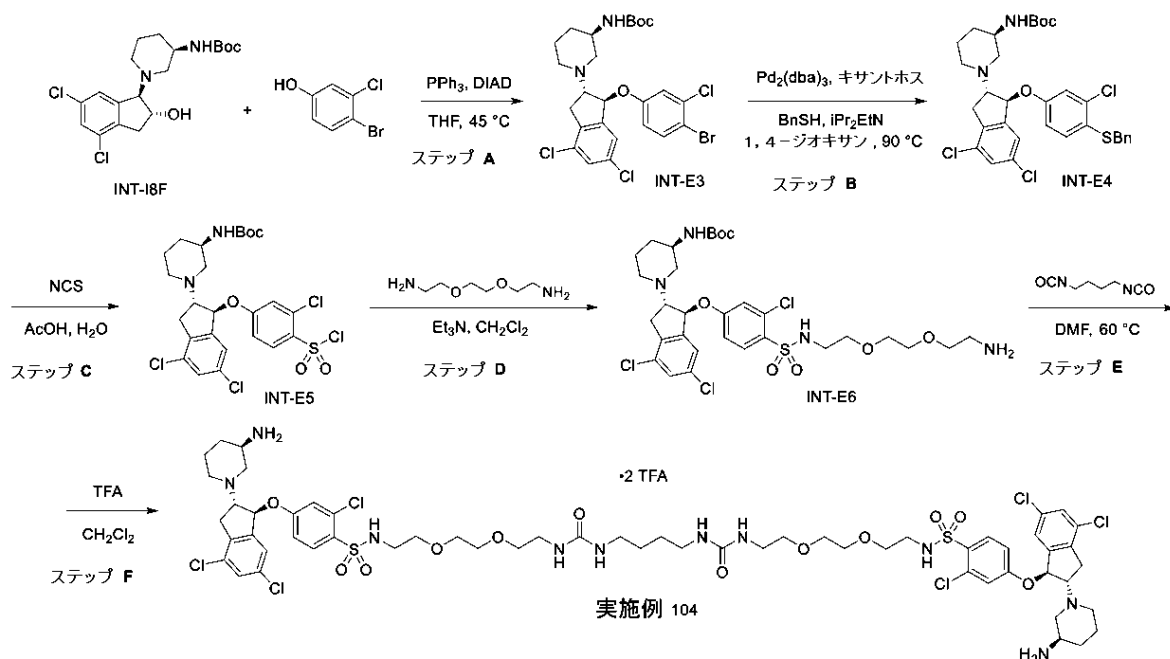
実施例104：4-（〔（1S，2S）-2-〔（R）-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4，6-ジクロロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）-N-〔26-（〔4-（〔（1S，2S）-2-〔（R）-3-アミノピペリジン-1-イル〕-4，6-ジクロロ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）-2-クロロフェニル〕スルホンアミド）-10，17-ジオキソ-3，6，21，24-テトラオキサ-9，11，16，18-テトラアザヘキサコシル〕-2-クロロベンゼンスルホンアミド；ビス（トリフルオロ酢酸）

30

40

50

【化 196】



ステップ A：丸底フラスコに、アミノインドノール INT-I8F (0.602 g、1.5 mmol、1 当量) 及びテトラヒドロフラン (3.5 mL) を添加し、続いて、4-ブromo-3-クロロフェノール (0.374 g、1.8 mmol、1.2 当量) を添加し、45℃に加熱した。このスラリーに、PPh₃ (0.590 g、2.25 mmol、1.5 当量) を、続いて、DIAD (0.443 mL、2.25 mmol、1.5 当量) を滴下添加した。得られた溶液を3時間にわたって40℃で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、CH₂Cl₂で希釈した。残渣を、ヘキサン／酢酸エチル (0～50%) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチル [(R)-1-[(1S, 2S)-1-(4-ブromo-3-クロロフェノキシ)-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]ピペリジン-3-イル]カルバマート (INT-E3) 0.886 g (99%) を淡ピンク色の泡状物として得た。

【0612】

ステップ B：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている丸底フラスコに、アリアルブロミド INT-E3 (0.870 g、1.47 mmol、1 当量)、1,4-ジオキサン (7.4 mL)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.381 g、2.95 mmol、2 当量)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (33.7 mg、0.037 mmol、0.025 当量)、及びキサントホス (38.9 mg、0.067 mmol、0.05 当量) を添加した。溶液を窒素のバブリングで5分間にわたって脱気し、その後、ベンジルメルカプタン (0.219 g、1.76 mmol、1.2 当量) を一度に添加した。得られた溶液を終夜、90℃で撹拌した。得られたスラリーを真空下で濃縮した。残渣を、ヘキサン／アセトン (0～20%) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチル [(R)-1-[(1S, 2S)-1-(4-(ベンジルチオ)-3-クロロフェノキシ)-4,6-ジクロロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]ピペリジン-3-イル]カルバマート (INT-E4) 0.607 g (65%) を薄オレンジ色の固体として得た。

【0613】

ステップ C：丸底フラスコに、チオエーテル INT-E4 (0.607 g、0.95 mmol、1 当量)、酢酸 (3 mL)、及び水 (1 mL) を添加した。これに続いて、N-クロロスクシンイミド (0.384 g、2.87 mmol、3 当量) を複数のバッチで室温で添加した。得られた溶液を2時間にわたって室温で撹拌した。得られたスラリーを酢酸エチル 50 mL で希釈し、炭酸水素ナトリウム 4.6 g で処理した。水 (50 mL) を添加

し、層を分離した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 $1 \times 50 \text{ mL}$ 及びブライン $1 \times 50 \text{ mL}$ で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。これによって、粗製の *tert*-ブチル [(R)-1-[(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-1-[3-クロロ-4-(クロロスルホニル)フェノキシ]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]ピペリジン-3-イル]カルバマート (INT-E 5) 740 mg がペースト状の固体として得られ、これをさらに精製せずに使用した。

【0614】

ステップD：丸底フラスコに、ステップCからの粗製のスルホニルクロリド INT-E 5 (理論 0.95 mmol) 及び CH_2Cl_2 (1 mL) を添加した。この混合物に、2, 2'-(エタン-1, 2-ジイルビス(オキシ))ビス(エタン-1-アミン) (1.04 g , 7 mmol , 7当量) を2分間にわたって滴下添加した。反応溶液を終夜、室温で撹拌した。反応スラリーを CH_2Cl_2 15 mL 及び酢酸エチル 10 mL で希釈した。有機層を水 $3 \times 30 \text{ mL}$ 及びブライン $2 \times 30 \text{ mL}$ で洗浄した。得られた混合物を真空下で濃縮し、 CH_2Cl_2 で希釈した。残渣を、 CH_2Cl_2 /メタノール (0~15%) を含むシリカゲルカラム上に施与して、*tert*-ブチル [(R)-1-[(1S, 2S)-1-(4-[N-(2-[2-(2-アミノエトキシ)エトキシ]エチル)スルファモイル]-3-クロロフェノキシ)-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]ピペリジン-3-イル]カルバマート (INT-E 6) 0.335 g (2ステップで49%) を白色の泡として得た。

【0615】

ステップE：丸底フラスコに、INT-E 6 (0.181 g , 0.25 mmol , 1当量)、DMF (5 mL)、及び1, 4-ジイソシアナトブタン (15.8 mg , 0.113 mmol , 0.45当量) を添加した。得られた溶液を4時間にわたって室温で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮し、そのままステップFで使用した。

【0616】

ステップF：ステップEからの粗製の物質 (理論 0.113 mmol) を3:1の CH_2Cl_2 :TFA (4 mL) で希釈した。得られた溶液を1時間にわたって室温で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって精製した。

【0617】

ステップA~Fによって、実施例104が得られ、これを分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、Atlantis T3 OBDカラム、 $19 \times 150 \text{ mm}$ 、 $10 \mu\text{m}$ ；移動相、水 (0.1% TFA) 及び CH_3CN (0.1% TFA、40分で20% CH_3CN から70.0%へ)；検出器、UV 254 nm。これによって、標題化合物 0.174 g (100%) を白色の固体として得た。MS (m/z): 1383 [M+H]⁺。¹H NMR (メタノール- d_4 , 400 MHz): δ 8.06 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 7.48 – 7.40 (m, 4H), 7.27 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 2H), 7.16 (s, 2H), 6.20 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.89 (dd, J = 13.4, 7.3 Hz, 2H), 3.74 – 3.43 (m, 19H), 3.43 – 3.28 (m, 15H), 3.20 – 3.10 (m, 16H), 2.95 (s, 2H), 2.84 – 2.58 (m, 4H), 2.00 (s, 2H), 1.92 (s, 2H), 1.77 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 1.74 – 1.30 (m, 7H)。

【0618】

リンカーアミン二量体を合成するための代表的なスキーム：

10

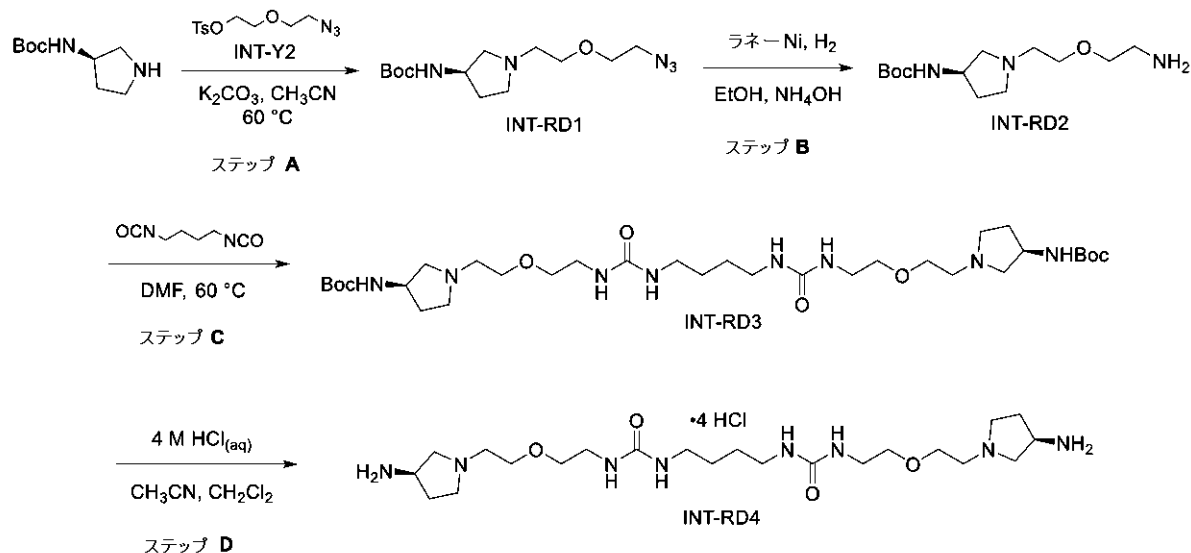
20

30

40

50

【化 197】



10

ステップ A：500 mL 丸底フラスコに、tert-ブチル N-[(3R)-ピロリジン-3-イル] カルバマート (10 g、53.7 mmol、1 当量)、1-[[2-(2-アジドエトキシ)エトキシ]スルホニル]-4-メチルベンゼン (INT-Y2、16.85 g、59.1 mmol、1.1 当量)、CH₃CN (100 mL)、及び炭酸カリウム (22.26 g、161 mmol、3 当量) を添加した。得られた溶液を終夜、60℃で攪拌した。固体を濾別し、得られた混合物を真空下で濃縮して、tert-ブチル N-[(3R)-1-[2-(2-アジドエトキシ)エチル]ピロリジン-3-イル] カルバマート (INT-RD1) 13 g (81%) を黄色の油状物として得た。

20

【0619】

ステップ B：N₂ でフラッシュした 250 mL 丸底フラスコに、エタノール (100 mL)、ラネー Ni (10 g)、アジド INT-RD1 (6 g、20 mmol、1 当量)、及び NH₄OH (28%、10 mL) を添加した。上記に、H₂ (g) を導入し、ページ／充填サイクルを続け、スラリーを H₂ (g) の雰囲気下に放置した。得られたスラリーを 2 時間にわたって室温で攪拌した。固体を濾別し、得られた混合物を真空下で濃縮して、tert-ブチル N-[(3R)-1-[2-(2-アミノエトキシ)エチル]ピロリジン-3-イル] カルバマート (INT-RD2) 4.8 g (88%) を黄色の油状物として得た。

30

【0620】

ステップ C：ページされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている 500 mL 丸底フラスコに、アミン INT-RD2 (10 g、36.6 mmol、1 当量)、DMF (250 mL)、及び 1,4-ジイソシアナトブタン (2.6 mL、0.45 当量) を添加した。得られた溶液を 2 時間にわたって 60℃で攪拌した。得られたスラリーを真空下で濃縮した。残渣を、CH₃CN：H₂O (35：65) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチル N-[(3R)-1-[2-(2-[[4-[[2-[2-[(3R)-3-[[tert-ブトキシ]カルボニル]アミノ]ピロリジン-1-イル]エトキシ]エチル)カルバモイル]アミノ]ブチル)カルバモイル]アミノ]エトキシ]エチル]ピロリジン-3-イル] カルバマート (INT-RD3) 9.0 g を白色の固体として得た。

40

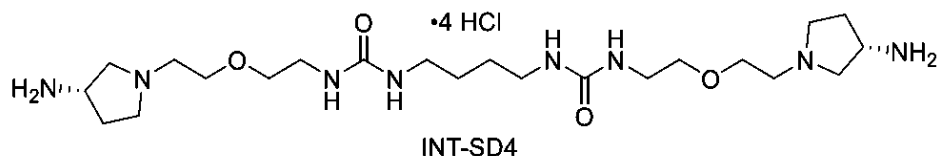
【0621】

ステップ D：3-(2-[2-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]エトキシ]エチル)-1-(4-[[2-[2-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル]エトキシ]エチル)カルバモイル]アミノ]ブチル)尿素塩酸塩。250 mL 丸底フラスコに、Boc-ジアミン INT-RD3 (3.0 g、4.37 mmol、1 当量)、C

50

H_2Cl_2 (15 mL)、 CH_3CN (15 mL)、及び塩化水素 (4 M (aq)、15 mL) を添加した。得られた溶液を2時間にわたって室温で撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。これによって、標題化合物 2.2099 g (91%) を茶色の油状物として得た。MS (m/z): 487 [$M+H$]⁺。¹H NMR (メタノール- d_4 , 300 MHz) δ 4.29 – 4.12 (m, 3H), 4.01 – 3.73 (m, 7H), 3.75 – 3.48 (m, 10H), 3.40 (t, J = 4.9 Hz, 6H), 3.19 (d, J = 5.8 Hz, 4H), 2.70 (tt, J = 24.7, 11.1 Hz, 2H), 2.30 (qd, J = 8.0, 3.7 Hz, 2H), 1.60 – 1.49 (m, 4H)。
 [0622]
 [化198]

10

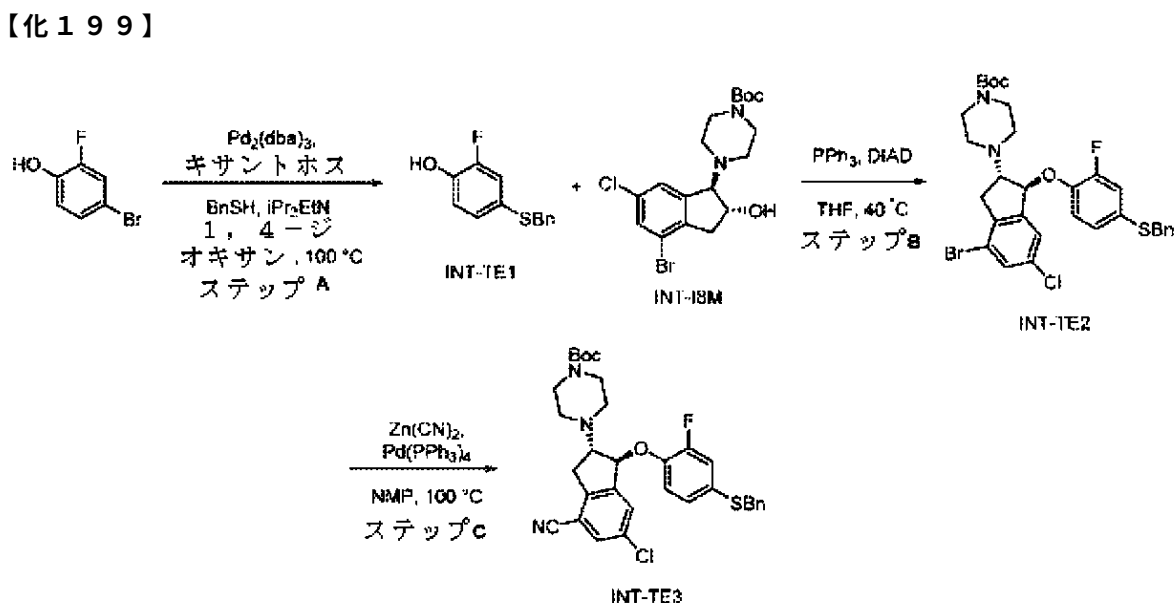


ステップA～Dによって、3-(2-[2-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]エトキシ]エチル)-1-(4-[[2-[2-[(3S)-3-アミノピロリジン-1-イル]エトキシ]エチル]カルバモイル]アミノ]ブチル)尿素塩酸塩 (INT-SD4) 2.2449 g (92%) を茶色の固体として調製した。MS (m/z): 487 [$M+1$]⁺。¹H NMR (メタノール- d_4 , 300 MHz) δ 4.26 (s, 2H), 4.18 (s, 1H), 3.98 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 3.83 (t, J = 4.5 Hz, 5H), 3.77 – 3.50 (m, 10H), 3.41 (t, J = 5.2 Hz, 5H), 3.26 – 3.16 (m, 4H), 2.74 (s, 2H), 2.31 (ddd, J = 13.8, 8.4, 5.0 Hz, 2H), 1.62 – 1.51 (m, 4H)。
 [0623]

20

チオエーテルインダンスキャフォールドを合成するための代表的なスキーム:

30



40

ステップA: パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている1000 mL 丸底フラスコに、4-ブロモ-2-フルオロフェノール (20 g、104.7 mmol、1当量)、ジオキサン (240 mL)、キサントホス (7.28 g、12.6 mmol、0.12当

50

量)、ジイソプロピルエチルアミン (34.6 mL)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (6.52 g)、及びベンジルメルカプタン (24.6 mL) を添加した。得られた溶液を終夜、油浴内で100℃で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。得られた残渣を水中でスラリー化し、酢酸エチル3×500 mLで抽出した。合わせた有機層をブライン3×500 mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、ヘキサン/酢酸エチル (0~10%) を含むシリカゲルカラム上に施与して、4-(ベンジルスルファニル)-2-フルオロフェノール (INT-TE1) 14 g (57%) を黄色の固体として得た。

【0624】

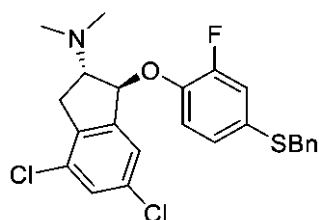
ステップB：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている100 mL 丸底フラスコに、アミノインドノール INT-I8M (3 g、6.95 mmol、1当量)、テトラヒドロフラン (16.2 mL)、フェノール INT-TE1 (1.71 g、7.30 mmol、1.05当量)、及び PPh_3 (2.92 g、11.1 mmol、1.6当量) を添加した。これに続いて、DIAD (2.12 g、10.5 mmol、1.55当量) を40℃で45分かけて滴下添加した。得られた溶液を1時間にわたって油浴内で40℃で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1:40) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチル4-[(1S, 2S)-1-[4-(ベンジルスルファニル)-2-フルオロフェノキシ]-4-プロモ-6-クロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] ピペラジン-1-カルボキシラート (INT-TE2) 3.3 g (73%) を紫色の固体として得た。

【0625】

ステップC：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている100 mL 丸底フラスコに、アリールブロミド INT-TE2 (3.3 g、5.09 mmol、1当量)、NMP (33 mL)、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (312 mg、0.52当量)、及び $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (589 mg、0.10当量) を添加した。得られた溶液を終夜、油浴内で100℃で攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチル3×30 mLで抽出した。合わせた有機層をブライン3×30 mLで洗浄し、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル/酢酸エチル (7:1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチル4-[(1S, 2S)-1-[4-(ベンジルスルファニル)-2-フルオロフェノキシ]-6-クロロ-4-シアノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル] ピペラジン-1-カルボキシラート (INT-TE3) 2.05 g (68%) を灰色の固体として得た。MS (m/z): 594 [M+1]⁺. ¹H NMR (メタノール-d₄, 300 MHz) δ 7.71 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 - 7.41 (m, 1H), 7.33 - 7.02 (m, 8H), 5.80 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.70 - 3.56 (m, 1H), 3.34 (t, J = 4.8 Hz, 4H), 3.02 (dd, J = 16.7, 7.8 Hz, 1H), 2.51 (qd, J = 11.6, 5.3 Hz, 4H), 1.42 (s, 9H)。

【0626】

【化200】

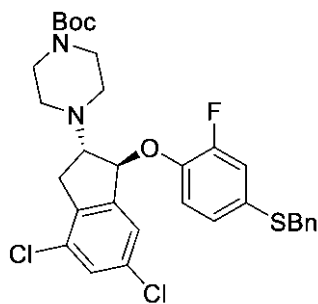


INT-TE4

INT-I8Cを使用して、ステップA及びBによって、粗製のINT-TE4を得た

。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１０）を含むシリカゲルカラム上に施与して、（１Ｓ，２Ｓ）－１－〔４－（ベンジルスルファニル）－２－フルオロフェノキシ〕－４，６－ジクロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－アミン（ＩＮＴ－ＴＥ４）３．２ｇ（６２％）を白色の固体として得た。ＭＳ（ m/z ）：４６２〔 $M+H$ 〕⁺。¹H NMR（メタノール－ d_4 ，４００ MHz） δ ７．４０（ d ， J ＝１．７ Hz，１Ｈ），７．３０－７．１５（ m ，６Ｈ），７．１７－７．０４（ m ，３Ｈ），５．７８（ d ， J ＝５．７ Hz，１Ｈ），４．０９（ s ，２Ｈ），３．４６（ td ， J ＝７．７，５．８ Hz，１Ｈ），３．２６（ dd ， J ＝１６．６，８．１ Hz，１Ｈ），２．８５（ dd ， J ＝１６．６，７．４ Hz，１Ｈ），２．３１（ s ，６Ｈ）。
【０６２７】

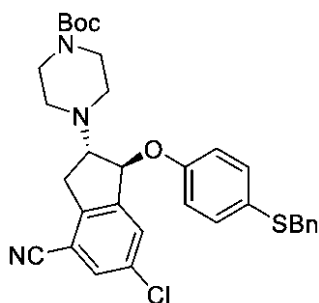
【化２０１】



INT-TE5

ＩＮＴ－Ｉ８Ｌを使用して、ステップＡ～Ｃによって、粗製のＩＮＴ－ＴＥ５を得た。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１：１０）を含むシリカゲルカラム上に施与して、*tert*-ブチル４－〔（１Ｓ，２Ｓ）－１－〔４－（ベンジルスルファニル）－２－フルオロフェノキシ〕－４，６－ジクロロ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル〕ピペラジン－１－カルボキシラート（ＩＮＴ－ＴＥ５）２．３１ｇ（５９％）を薄紫色の固体として得た。ＭＳ（ m/z ）：６０３〔 $M+H$ 〕⁺。¹H NMR（ $DMSO-d_6$ ，４００ MHz） δ ７．５７（ d ， J ＝１．８ Hz，１Ｈ），７．４５（ t ， J ＝８．８ Hz，１Ｈ），７．３３－７．０９（ m ，８Ｈ），５．８９（ d ， J ＝５．６ Hz，１Ｈ），４．１９（ s ，２Ｈ），３．６１－３．５１（ m ，１Ｈ），３．３０（ s ，４Ｈ），３．０８（ dd ， J ＝１６．７，８．０ Hz，１Ｈ），２．８３（ dd ， J ＝１６．７，７．１ Hz，１Ｈ），２．４０（ dp ， J ＝２１．７，５．６，４．９ Hz，４Ｈ），１．３６（ s ，９Ｈ）。
【０６２８】

【化２０２】



INT-TE6

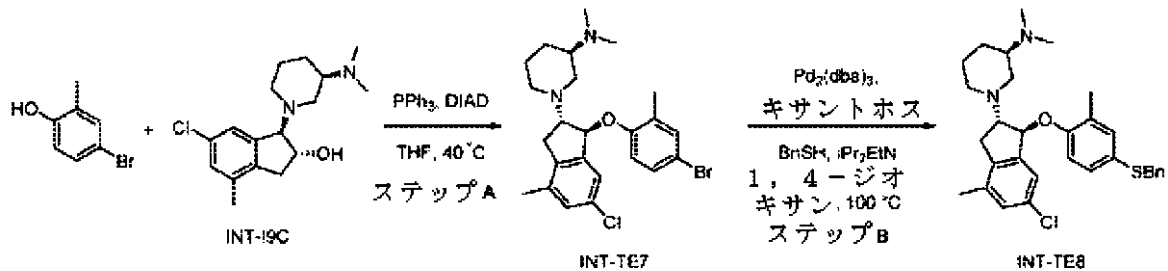
ＩＮＴ－Ｉ８Ｍ及び４－ブロモフェノールを使用して、ステップＡ～Ｃによって、粗製のＩＮＴ－ＴＥ６を得た。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１０％）を含むシリカゲルカラム上に施与して、*tert*-ブチル４－〔（１Ｓ，２Ｓ）－１－〔４－（ベンジル

スルファニル) フェノキシ] - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 2 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシラート (INT-TE6) 2.05 g (79%) を灰色の固体として得た。MS (m/z): 576 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (メタノール- d_4 , 300 MHz) δ 8.10 - 8.01 (m, 1H), 7.46 (d, $J = 8.5$ Hz, 1H), 3.94 (t, $J = 6.2$ Hz, 1H), 3.05 (t, $J = 6.9$ Hz, 1H), 2.64 (d, $J = 13.8$ Hz, 1H), 2.22 (d, $J = 11.8$ Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.73 (q, $J = 13.3, 9.8$ Hz, 3H), 1.43 (d, $J = 13.6$ Hz, 3H), 1.33 - 1.11 (m, 2H), 0.86 (s, 1H)。

【0629】

チオエーテルINT-TE8を合成するためのスキーム

【化203】



チオエーテルINT-TE8を、上のスキームに示されているとおりの先行方法からのステップを逆にすることによって合成した。

【0630】

ステップA：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている100 mL三口丸底フラスコに、アミノインダノールINT-I9C (2.5 g、8 mmol、1当量)、4-ブロモ-2-メチルフェノール (1.82 g、9.73 mmol、1.2当量)、テトラヒドロフラン (19 mL)、及び PPh_3 (3.2 g、12.2 mmol、1.5当量) を添加した。これに続いて、DIAD (2.4 mL) を40~45°Cで15分かけて滴下添加した。得られた溶液を2時間にわたって油浴内で40~45°Cで撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、 CH_2Cl_2 /メタノール (5:1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、(3R)-1-[(1S, 2S)-1-(4-ブロモ-2-メチルフェノキシ)-6-クロロ-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-N,N-ジメチルピペリジン-3-アミン (INT-TE7) 3.25 g (84%) を赤色の油状物として得た。

【0631】

ステップB：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている250 mL丸底フラスコに、アリールブロミドINT-TE7 (4.58 g、9.58 mmol、1当量)、ジオキサン (66 mL)、ベンジルメルカプタン (2.38 g、19.2 mmol、2当量)、キサントホス (665 mg、1.15 mmol、0.12当量)、及びジイソプロピルエチルアミン (2.48 g、19.2 mmol、2当量)、及び $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (595 mg) を添加した。得られた溶液を終夜、油浴内で100°Cで撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチル3×100 mLで抽出した。合わせた有機層をブライン2×200 mLで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、ヘキサン/酢酸エチル (10%) を含むシリカゲルカラム上に施与して、(3R)-1-[(1S, 2S)-1-[4-(ベンジルスルファニル)-2-メチルフェノキシ]-6-クロロ-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル]-N,N-ジメチルピペリジン-3-アミン (INT-TE8) 2.07 g (42%) を薄赤色の油状物として得た。MS (m/z):

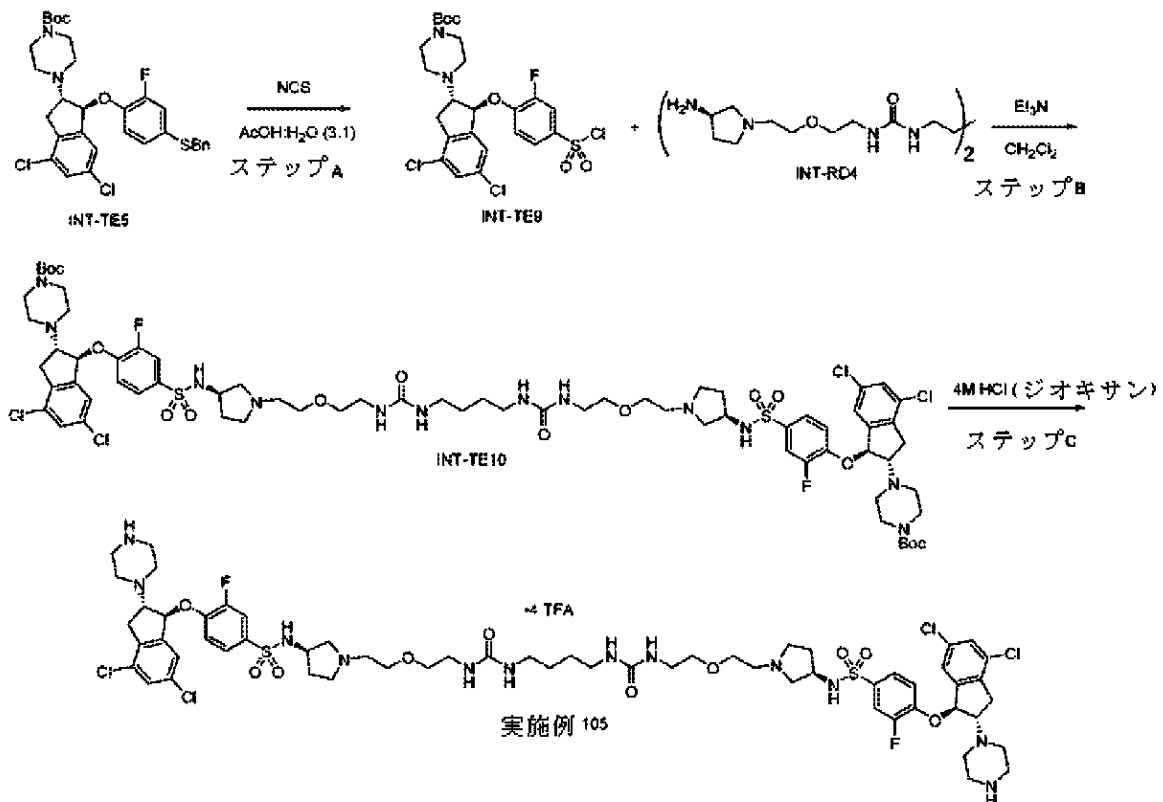
521 $[M+H]^+$. ^1H NMR (メタノール- d_4 , 300 MHz) δ 7.33 – 7.08 (m, 9H), 6.95 (d, $J = 1.1$ Hz, 1H), 5.79 (d, $J = 6.3$ Hz, 1H), 4.04 (s, 2H), 3.43 (td, $J = 8.1, 6.2$ Hz, 1H), 3.24 (dd, $J = 15.8, 8.1$ Hz, 1H), 3.06 (dd, $J = 30.1, 11.1$ Hz, 2H), 2.77 (dd, $J = 15.9, 8.1$ Hz, 1H), 2.30 (s, 5H), 2.20 – 1.88 (m, 12H), 1.88 – 1.77 (m, 1H), 1.62 (t, $J = 12.8$ Hz, 1H), 1.28 (ddd, $J = 14.5, 6.8, 4.2$ Hz, 2H).

【0632】

ジアミンリンカーから二量体生成物を合成するための代表的なスキーム：

実施例105：4-([(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)-3-フルオロフェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル]-7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル]-3-フルオロベンゼンスルホンアミド；テトラ(トリフルオロアセタート)

【化204】



ステップA：20 mL ガラスバイアルに、チオエーテルINT-TE5 (0.530 g、0.88 mmol、1当量)、酢酸 (6.75 mL)、及び水 (2.25 mL) を添加した。次いで、N-クロロスクシンイミド (0.350、2.62 mmol、3当量) を室温で添加した。得られた溶液を2時間にわたって室温で攪拌した。スラリーを酢酸エチル50 mLで希釈し、有機溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液2×15 mL及びブライン1×15 mLで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空中で濃縮した。残渣を、ヘキサン／酢酸エチル (0～30%) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチル4-((1S, 2S)-1-(4-(ベンジルチオ)-2-フ

ルオロフェノキシ) - 4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシラート (INT-TE9) 0.429 g (84%) を白色の固体として得た。

【0633】

ステップB: 5 mL ガラスバイアルに、3-(2-[2-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル)-1-(4-[[(2-[2-[(3R)-3-アミノピロリジン-1-イル] エトキシ] エチル) カルバモイル] アミノ] ブチル) 尿素塩酸塩 (INT-RD4、96 mg、0.15 mmol、1当量)、CH₂Cl₂ (0.5 mL)、及びトリエチルアミン (0.15 mL、1.10 mmol、8当量) を添加した。混合物を15分間にわたって室温で攪拌し、次いで、CH₂Cl₂ (1.0 mL) 中のスルホニルクロリド INT-TE9 (0.198 g、0.34 mmol、2.3当量) の溶液を滴下添加した。反応混合物を3時間にわたって室温で攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮して、粗製のtert-ブチル4-((1S, 2S)-1-(4-(N-(R)-1-(20-(R)-3-(4-((1S, 2S)-2-(4-(tert-ブトキシカルボニル) ピペラジン-1-イル)-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) オキシ)-3-フルオロフェニル) スルホンアミド) ピロリジン-1-イル)-7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル) スルファモイル)-2-フルオロフェノキシ)-4, 6-ジクロロ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル) ピペラジン-1-カルボキシラート (INT-TE10) 0.270 g を黄褐色の泡状物として得、これを精製せずに次のステップのために使用した。

【0634】

ステップC: ステップBからの粗製の物質 (理論0.15 mmol) に、ジオキサン中4 M塩酸 (1 mL) を添加し、混合物を2時間にわたって室温で攪拌した。得られたスラリーを真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって精製して、所望の生成物を得た。

【0635】

ステップA~Cによって、粗生成物を得、これを分取HPLCによって次の条件で精製した: カラム、Atlantis分取T3 OBDカラム、19×150 mm、10 µm; 移動相、水 (0.1% TFA) 及びCH₃CN (40分で10.0% CH₃CNから70.0%へ); 検出器、UV214 nm。これによって、標題化合物0.061 g (22%) を白色の固体として得た。MS (m/z): 686.2 [M/2+H]⁺。1H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.81 - 7.61 (m, 6H), 7.46 (d, J = 1.7 Hz, 2H), 7.17 (s, 2H), 6.08 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 3.79 - 3.68 (m, 10H), 3.54 (t, J = 5.4 Hz, 5H), 3.40 (m, 6H), 3.28 - 3.18 (m, 16H), 3.13 (s, 6H), 2.99 (dd, J = 16.6, 7.5 Hz, 2H), 2.90 - 2.75 (m, 10H), 1.50 (s, 4H)。

【0636】

実施例106: 4-([(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)-3-フルオロフェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル]-7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル]-3-フルオロベンゼン) スルホンアミド; テトラ (トリフルオロアセタート)

10

20

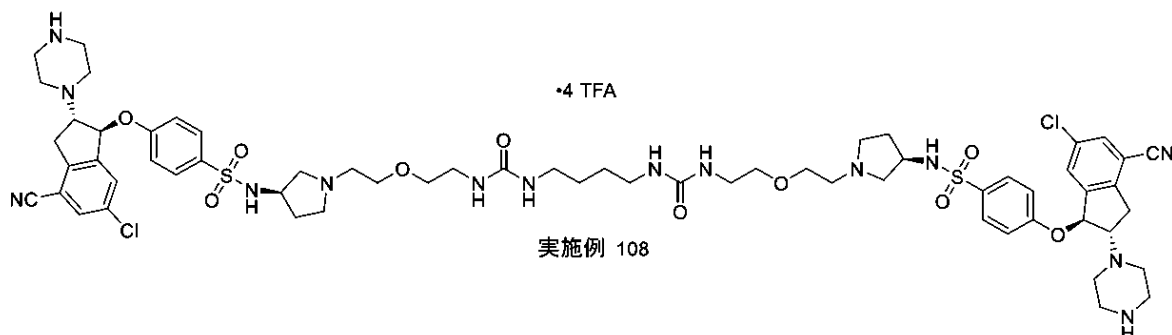
30

40

50

実施例 108 : 4 - ([(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [(R) - 1 - (20 - [(R) - 3 - ([4 - ([(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン - 1 - イル] - 7 , 14 - ジオキソ - 3 , 18 - ジオキサ - 6 , 8 , 13 , 15 - テトラアザイコシル) ピロリジン - 3 - イル] ベンゼン スルホンアミド ; テトラ (トリフルオロアセタート)

【化 207】



10

INT-TE6 及び INT-RD4 から開始して、ステップ A ~ C によって、標題化合物 71.0 mg (26%) を白色の固体として得た。MS (m/z) : 659.3 [M/2+H]⁺. ¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.91 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 7.79 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.36 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 6.09 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.78 - 3.71 (m, 10H), 3.54 (t, J = 5.3 Hz, 5H), 3.49 - 3.34 (m, 11H), 3.24 (t, J = 5.2 Hz, 10H), 3.19 - 3.08 (m, 8H), 2.94 - 2.78 (m, 10H), 1.50 (s, 4H)。

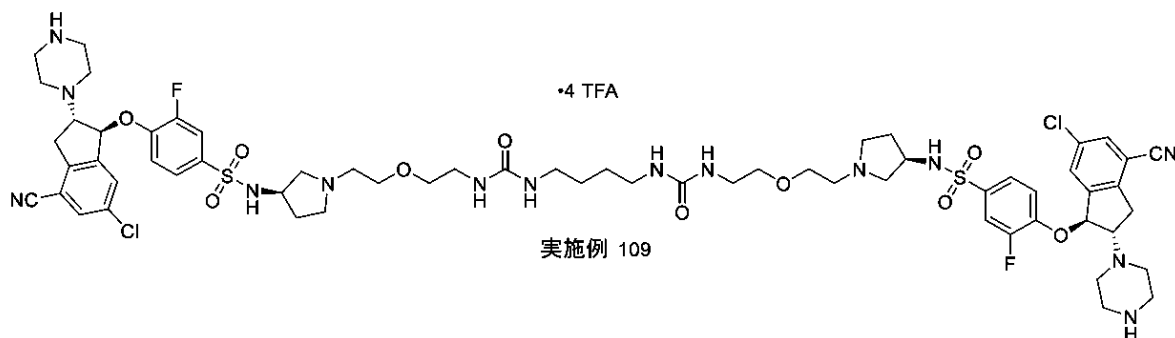
20

【0639】

実施例 109 : 4 - ([(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [(R) - 1 - (20 - [(R) - 3 - [4 - ([(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - 3 - フルオロフェニル] スルホンアミド) ピロリジン - 1 - イル] - 7 , 14 - ジオキソ - 3 , 18 - ジオキサ - 6 , 8 , 13 , 15 - テトラアザイコシル) ピロリジン - 3 - イル] - 3 - フルオロベンゼン スルホンアミド ; テトラ (トリフルオロアセタート)

30

【化 208】



40

INT-TE3 及び INT-RD4 から開始して、ステップ A ~ C によって、標題化合物 74.0 mg (36%) を白色の固体として得た。MS (m/z) : 677.3 [

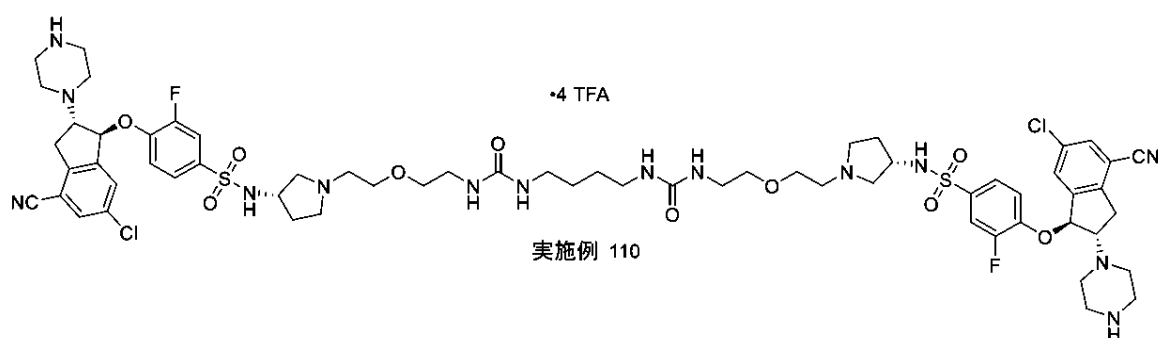
50

$M/2+H]^+$. ^1H NMR (メタノール- d_4 , 400 MHz) δ 7.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 7.77 – 7.62 (m, 6H), 7.50 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 6.08 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.81 (dd, $J = 13.8, 7.8$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 5.0$ Hz, 6H), 3.53 (t, $J = 5.3$ Hz, 5H), 3.46 – 3.31 (m, 11H), 3.21 (m, 13H), 3.14 (dd, $J = 16.6, 7.4$ Hz, 9H), 2.93 – 2.77 (m, 10H), 1.46 (s, 4H)。

【0640】

実施例110：4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[(S) - 1-(20-[(S) - 3-[(4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -3-フルオロフェニル) スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] -3-フルオロベンゼンスルホンアミド；テトラ(トリフルオロアセタート)

【化209】



INT-TE3及びINT-SD4から開始して、ステップA～Cによって、標題化合物44.9mg (17%)を白色の固体として得た。MS (m/z): 677.3 [$M/2+H]^+$. ^1H NMR (メタノール- d_4 , 400 MHz) δ 7.78 (d, $J = 1.8$ Hz, 2H), 7.77 – 7.62 (m, 6H), 7.49 (d, $J = 1.7$ Hz, 2H), 6.07 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 3.81 (dd, $J = 13.8, 7.8$ Hz, 2H), 3.74 (t, $J = 5.0$ Hz, 6H), 3.53 (t, $J = 5.4$ Hz, 5H), 3.47 – 3.31 (m, 11H), 3.22 (dd, $J = 11.9, 7.3$ Hz, 13H), 3.14 (dd, $J = 16.6, 7.4$ Hz, 9H), 2.94 – 2.77 (m, 10H), 1.45 (s, 4H)。

【0641】

実施例111：4-([(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[(S) - 1-(20-[(S) - 3-([4-([(1S, 2S) - 4, 6-ジクロロ-2-(ジメチルアミノ) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -3-フルオロフェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] -3-フルオロベンゼンスルホンアミド；テトラ(トリフルオロアセタート)

10

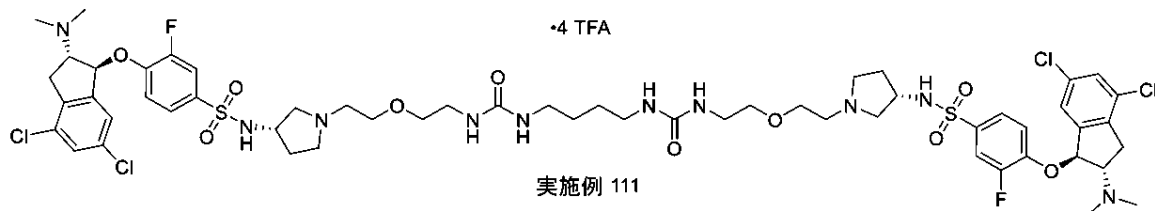
20

30

40

50

【化 2 1 0】

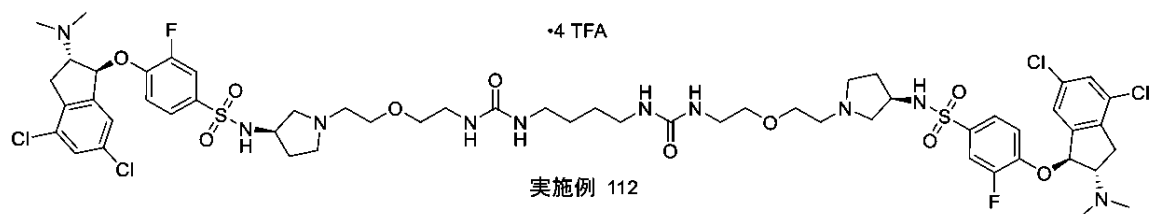


INT-TE 4 及び INT-SD 4 から開始して、ステップ A～B によって、実施例 111 を得、これを分取 HPLC によって次の条件で精製した：カラム、Atlantis 分取 T3 OBD カラム、19×150mm、10µm；移動相、水（0.1% TFA）及び CH₃CN（40 分で 10.0% CH₃CN から 60.0% へ）；検出器、UV 214 nm。これによって、標題化合物 15.9mg（5.4%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：645.3 [M/2+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄, 400MHz）：δ 7.83 – 7.74（m, 4H），7.67（t, J = 8.5 Hz, 2H），7.56（d, J = 1.7 Hz, 2H），7.13（s, 2H），6.53（d, J = 6.3 Hz, 2H），3.76（t, J = 5.0 Hz, 7H），3.68（dd, J = 16.8, 8.6 Hz, 2H），3.55（t, J = 5.3 Hz, 7H），3.45（m, 6H），3.29 – 3.22（m, 2H），3.13（s, 4H），3.03（s, 23H），1.50（s, 4H）。

【0642】

実施例 112：4-（〔（1S, 2S）-4, 6-ジクロロ-2-（ジメチルアミノ）-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）-N-〔（R）-1-（20-〔（R）-3-（〔4-（〔（1S, 2S）-4, 6-ジクロロ-2-（ジメチルアミノ）-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）-3-フルオロフェニル〕スルホンアミド）ピロリジン-1-イル〕-7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアサイコシル）ピロリジン-3-イル〕-3-フルオロベンゼンスルホンアミド；テトラ（トリフルオロアセタート）

【化 2 1 1】



INT-TE 4 及び INT-RD 4 から開始して、ステップ A～B によって、実施例 112 を得、これを分取 HPLC によって次の条件で精製した：カラム、Atlantis 分取 T3 OBD カラム、19×150mm、10µm；移動相、水（0.1% TFA）及び CH₃CN（40 分で 10.0% CH₃CN から 60.0% へ）；検出器、UV 214 nm。これによって、標題化合物 10.9mg（3.1%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：645.3 [M/2+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄, 400MHz）：δ 7.83 – 7.75（m, 4H），7.67（t, J = 8.2 Hz, 2H），7.56（d, J = 1.6 Hz, 2H），7.13（s, 2H），6.52（d, J = 6.1 Hz, 2H），3.76（t, J = 5.0 Hz, 7H），3.68（dd, J = 16.8, 8.7 Hz, 2H），3.55（t, J = 5.4 Hz, 7H），3.46（

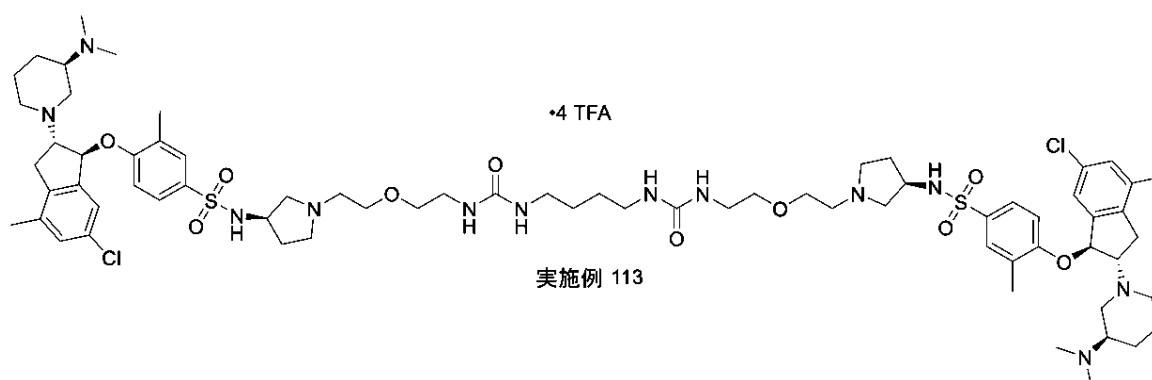
m, 6H), 3.30 – 3.20 (m, 2H), 3.14 (s, 4H), 3.03 (s, 23H), 1.48 (s, 4H)。

【0643】

実施例113：4-([(1S, 2S) -6-クロロ-2-[(R) -3-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[(R) -1-(20-[(R) -3-([4-([(1S, 2S) -6-クロロ-2-[(R) -3-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -3-メチルフェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] -3-メチルベンゼンスルホンアミド；テトラ(トリフルオロアセタート)

10

【化212】



20

INT-TE8及びINT-RD4から開始して、ステップA～Bによって、実施例113を得、これを分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、Atlantis分取T3 OBDカラム、19×150mm、10µm；移動相、水(0.1% TFA)及びCH₃CN(40分で10.0% CH₃CNから60.0%へ)；検出器、UV214nm。これによって、標題化合物16.9mg(4.8%)を白色の固体として得た。MS (m/z)：704.4 [M/2+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400MHz)：δ 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.73 (s, 2H), 7.47 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.18 (s, 2H), 6.96 (s, 2H), 6.05 (s, 2H), 3.82 – 3.69 (m, 13H), 3.54 (m, 6H), 3.48 – 3.34 (m, 6H), 3.21 (dd, J = 16.2, 8.0 Hz, 2H), 3.13 (s, 4H), 2.92 (m, 2H), 2.87 (m, 23H), 2.28 (m, 25H), 1.50 (s, 4H)。

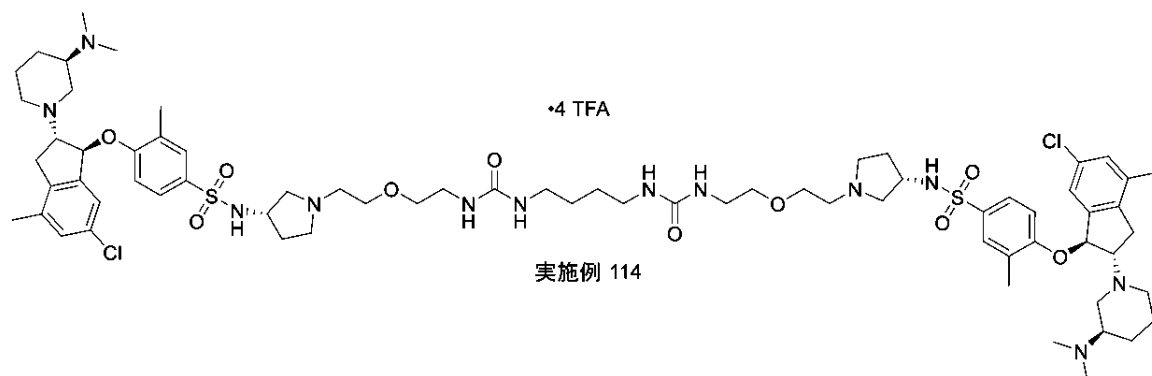
30

【0644】

実施例114：4-([(1S, 2S) -6-クロロ-2-[(R) -3-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[(S) -1-(20-[(S) -3-([4-([(1S, 2S) -6-クロロ-2-[(R) -3-(ジメチルアミノ) ピペリジン-1-イル] -4-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -3-メチルフェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-イル] -3-メチルベンゼンスルホンアミド；テトラ(トリフルオロアセタート)

40

【化 2 1 3】



10

ステップA～Cに従って実施例114を調製したが、ただし、当初アミンINT-SD 4を塩基性樹脂（Dowex Monosphere 550A水酸化物形態）で遊離塩基化することに加え、その後、ステップBでスルホニルクロリドを添加した。得られた粗生成物を分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、Atlantis分取T3 OBDカラム、19×150mm、10μm；移動相、水（0.1%TFA）及びCH₃CN（40分で10%CH₃CNから60.0%へ）；検出器、UV214nm。これによって、標題化合物68.0mg（16%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：704.4 [M/2+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，400MHz）：δ 7.84 – 7.67（m，4H），7.48（t，J = 8.8 Hz，2H），7.18（s，2H），6.95（s，2H），6.07（d，J = 5.8 Hz，2H），3.82 – 3.69（m，13H），3.54（t，J = 5.3 Hz，6H），3.48 – 3.34（m，6H），3.22（dd，J = 16.2，8.0 Hz，2H），3.19（s，4H），2.90（m，2H），2.83（m，23H），2.29（m，25H），1.47（s，4H）。

20

【0645】

段階的なリンカー構築によって二量体生成物を合成するためのスキーム：

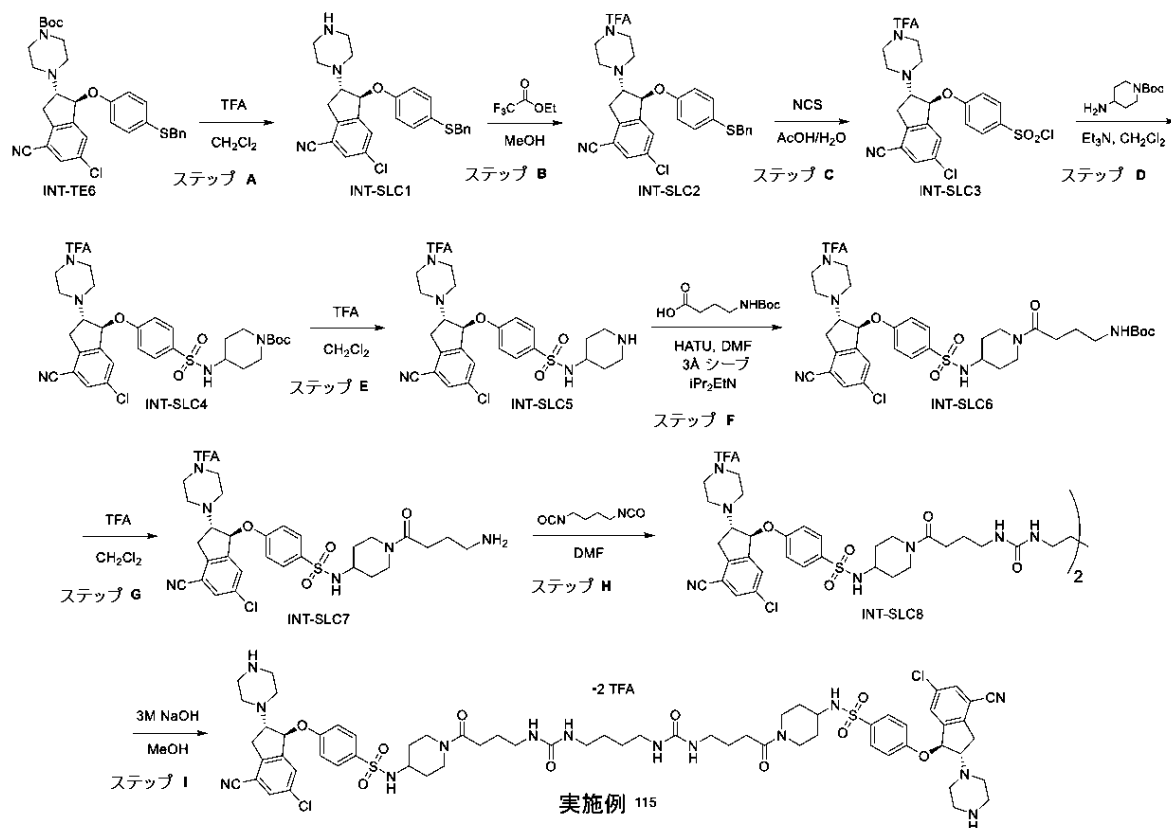
実施例115：4-（〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ピペラジン-1-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）-N-〔1-（18-〔4-（〔4-（〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ピペラジン-1-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）フェニル〕スルホンアミド）ピペラジン-1-イル〕-6，13，18-トリオキソ-5，7，12，14-テトラアザオクタデカノイル）ピペラジン-4-イル〕ベンゼンスルホンアミド；ビス（トリフルオロアセタート）

30

40

50

【化 2 1 4】



ステップ A: *tert*-ブチル 4-((1*S*, 2*S*)-1-(4-(ベンジルチオ)フェノキシ)-6-クロロ-4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-2-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート (580 mg, 1.00 mmol) を CH₂Cl₂ (3 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0.5 mL, 6.52 mmol, 6.5 当量) を 0 °C で添加した。反応混合物を室温に加熱し、18 時間にわたって攪拌した。反応混合物を酢酸エチル (50 mL) で希釈し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 × 10 mL)、水 (10 mL)、及びブライン (10 mL) で洗浄した。水層を酢酸エチル (20 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の (1*S*, 2*S*)-1-(4-(ベンジルチオ)フェノキシ)-6-クロロ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-4-カルボニトリル (INT-SLC1) 500 mg を茶色がかった樹脂として得た。MS (m/z): 476.2 [M+H]⁺。

【0646】

ステップ B: メタノール (3 mL) 中の、ステップ A からの粗製の物質 INT-SLC1 (理論 1 mmol) の溶液に、エチルトリフルオロアセタート (0.5 mL, 4.2 mmol) を室温で添加した。室温で 1.5 時間にわたって攪拌した後に、別のポーションのエチルトリフルオロアセタート (0.3 mL, 2.5 mmol) を、続いて、トリエチルアミン (50 μL, 0.36 mmol) を添加した。反応混合物を 1 時間にわたって攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を、ヘキサン/酢酸エチル (0~35%) を含むシリカゲルカラム上に施与して、(1*S*, 2*S*)-1-[4-(ベンジルチオ)フェノキシ]-6-クロロ-2-[4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1*H*-インデン-4-カルボニトリル (INT-SLC2) 556 mg (97%) を透明な茶色がかった油状物として得た。MS (m/z): 572.1 [M+H]⁺。

【0647】

ステップ C: 酢酸 (6.75 mL) 及び水 (2.25 mL) の混合物中のチオエーテル I

INT-SLC2 (556 mg、0.97 mmol) の溶液に、N-クロロスクシンイミド (388 mg、2.91 mmol、3 当量) を室温で添加した。反応混合物を 2 時間にわたって室温で攪拌し、酢酸エチル (50 mL) で希釈した。得られた溶液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2×15 mL) 及びブライン (15 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗製の 4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-[4-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル) ピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) ベンゼン-1-スルホンクロリド (INT-SLC3) 760 mg を黄色がかった油状物として得た。MS (m/z): 548.0 [M+H]⁺。

【0648】

ステップ D: CH₂Cl₂ (2 mL) 中のステップ C からの粗製の物質 INT-SLC3 (理論 0.48 mmol) の溶液に、tert-ブチル 4-アミノピペラジン-1-カルボキシレート (147 mg、0.74 mmol) を、続いて、トリエチルアミン (95 µL、0.67 mmol) を添加した。反応混合物を 20 時間にわたって室温で攪拌し、真空下で濃縮した。残渣を、ヘキサン/酢酸エチル (0~50%) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチル 4-([4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-[4-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル) ピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピペラジン-1-カルボキシレート (INT-SLC4) 221 mg (65%) を白色の固体として得た。MS (m/z): 734.2 [M+Na]⁺。

【0649】

ステップ E: CH₂Cl₂ (0.7 mL) 中のスルホンアミド INT-SLC4 (50 mg、0.07 mmol) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (0.05 mL、0.87 mmol、12.3 当量) を添加し、混合物を 20 時間にわたって室温で攪拌した。反応混合物を CH₂Cl₂ (5 mL) で希釈し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2×2 mL) 及びブライン (3 mL) で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗製の 4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-[4-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル) ピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-(ピペラジン-4-イル) ベンゼンスルホンアミド (INT-SLC5) 50 mg を白色の固体として得た。MS (m/z): 612.2 [M+H]⁺。

【0650】

ステップ F: ステップ E からの粗製の物質 INT-SLC5 (理論 0.07 mmol)、4-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] ブタン酸 (24.7 mg、0.122 mmol、1.7 当量)、HATU (61.9 mg、0.163 mmol、2.3 当量)、及び粉碎 3 Å モレキュラーシーブを DMF (0.8 mL) 中に懸濁させた。このスラリーに、ジイソプロピルエチルアミン (56.7 µL、0.326 mmol、4.6 当量) を添加し、反応混合物を 2 時間にわたって攪拌した。揮発性物質を真空下で除去し、残渣を、CH₂Cl₂/メタノール (0~10%) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチル [4-(4-[4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-[4-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル) ピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニルスルホンアミド] ピペラジン-1-イル) -4-オキソブチル] カルバマート (INT-SLC6) 50 mg (77%) を茶色がかった固体として得た。MS (m/z): 797.3 [M+H]⁺。

【0651】

ステップ G: トリフルオロ酢酸 (50 µL、0.65 mmol、10 当量) を、CH₂Cl₂ (0.7 mL) 中の Boc-アミン INT-SLC6 (50 mg、0.063 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を 5 時間にわたって室温で攪拌した。完了後に (TLC 及び LCMS)、反応混合物を CH₂Cl₂ (4 mL) 中で希釈し、1 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2×1.5 mL) 及びブライン (1.5 mL) で洗浄した。有機層を無水硫

10

20

30

40

50

酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗製のN-[1-(4-アミノ
ブタノイル)ピペリジン-4-イル]-4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シア
ノー2-[4-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル]-2, 3
-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)ベンゼンスルホンアミド(INT-S
LC7) 45 mgを黄褐色の固体として得た。MS (m/z): 697.2 [M+H]⁺。

【0652】

ステップH: DMF (0.6 mL) 中の、ステップGからの粗製の物質INT-SLC7
の溶液(理論0.063 mmol)に、1, 4-ジイソシアナトブタン(3.5 mg、0
.025 mmol、0.4当量)を添加した。反応混合物を15時間にわたって室温で攪
拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を、CH₂Cl₂/メタノール(0~12%)
を含むシリカゲルカラム上に施与して、4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シア
ノー2-[4-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル]-2, 3
-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)-N-[1-(18-[4-([4-
([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノー2-[4-(2, 2, 2-トリフルオ
ロアセチル)ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]
オキシ)フェニル]スルホンアミド)ピペリジン-1-イル]-6, 13, 18-トリオ
キソー5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカノイル)ピペリジン-4-イル]ベン
ゼンスルホンアミド(INT-SLC8) 7 mg (18%)を白色の固体として得た。M
S (m/z): 767.3 [M/2+H]⁺。

【0653】

ステップI: メタノール(0.3 mL)中の、ステップHからの二量体INT-SLC8
(7 mg、0.0046 mmol)の溶液に、水酸化ナトリウム水溶液(3M、10 μL
、0.03 mmol、6.5当量)を室温で添加した。反応混合物を16時間にわたって
室温で攪拌し、真空下で濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製した。

【0654】

化合物115: 4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノー2-(ピペラジン-
1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)-N-[1-(18-[4-([4-
([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノー2-(ピペラジン-
1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)フェニル]スルホ
ンアミド)ピペリジン-1-イル]-6, 13, 18-トリオキソー5, 7, 12, 14
-テトラアザオクタデカノイル)ピペリジン-4-イル]ベンゼンスルホンアミド; ビス
(トリフルオロアセタート)。

ステップA~Iによって得られた粗生成物を分取HPLCによって次の条件で精製した
: カラム、Atlantis分取T3 OBD、19×150 mm、10 μm; 移動相、
水(0.1% TFA)及びCH₃CN(40分で10.0% CH₃CNから70.0%へ
); 検出器、UV214 nm。この手順によって、標題化合物2.9 mg (40%)を白
色の固体として得た。MS (m/z): 671.3 [M/2+H]⁺。¹H NMR
(メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.88 (d, J = 8.8 Hz,
4H), 7.76 (m, 2H), 7.45 (m, 2H), 7.31 (d,
J = 8.9 Hz, 4H), 6.05 (d, J = 5.8 Hz, 2H),
3.48 - 3.44 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 8H),
3.25 - 3.20 (m, 8H), 3.15 - 3.08 (m, 14H),
2.92 - 2.76 (m, 16H), 2.39 - 2.32 (m, 4H),
1.74 - 1.66 (m, 4H), 1.47 (s, 4H)。

【0655】

ペプチドリナーを含む二量体を合成するための一般スキーム:

10

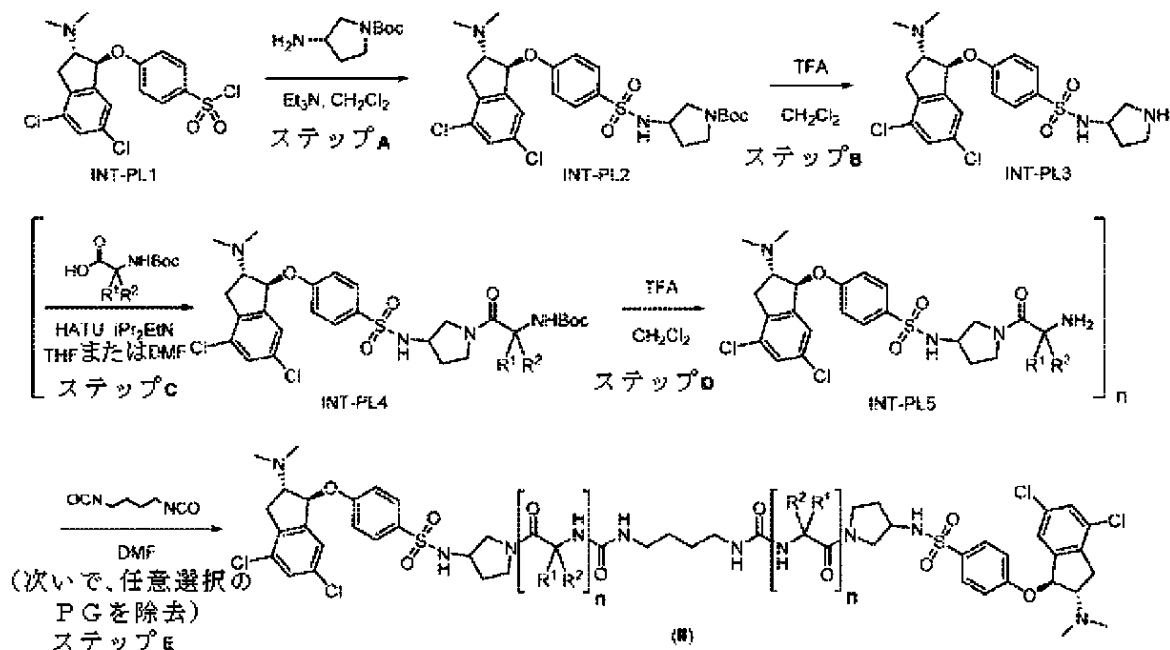
20

30

40

50

【化 2 1 5】



10

(II) などのインダン二量体生成物をアミノ酸／ペプチドリンカーを用いて、次の方法を使用して合成する。

20

【0656】

ステップ A：この作業で概説したとおりに合成されたスルホニルクロリド INT-PL1 を、トリメチルアミンを含む CH_2Cl_2 中の *tert*-ブチル 3-アミノピロリジン-1-カルボキシレートと合わせて、所望のスルホンアミド付加物 INT-PR2 を得る。粗製の物質を水及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮する。生成物を順相クロマトグラフィーによって精製して、清浄な INT-PL2 を得る。

【0657】

ステップ B：Boc 保護アミン INT-PL2 を CH_2Cl_2 中でスラリー化し、トリフルオロ酢酸で処理する。TLC 及び／または LCMS に基づき、保護基の除去が完了したら、揮発性物質を真空下で除去し、残渣を酢酸エチルに溶解する。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮する。生成物を順相クロマトグラフィーによって精製して、清浄な INT-PL3 を得る。

30

【0658】

ステップ C：アミン生成物 INT-PL3 をテトラヒドロフランまたは DMF などの好適な溶媒中で希釈し、Boc 保護アミノ酸、ジイソプロピルエチルアミン、及び HATU などのカップリング試薬で処理する。TLC 及び／または LCMS に基づき、反応が完了したら、揮発性物質を真空下で除去し、残渣を CH_2Cl_2 または他の好適な溶媒中に溶解する。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮する。生成物を順相クロマトグラフィーによって精製して、清浄な INT-PL4 を得る。

40

【0659】

ステップ D：Boc 保護アミン INT-PL4 を CH_2Cl_2 中でスラリー化し、トリフルオロ酢酸で処理する。TLC 及び／または LCMS に基づき、保護基の除去が完了したら、揮発性物質を真空下で除去し、残渣を酢酸エチルに溶解する。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮する。生成物を順相クロマトグラフィーによって精製して、清浄な INT-PL5 を得る。

50

【0660】

ステップC及びDを繰り返して、リンカーペプチドを所望に応じて、さらなるアミノ酸で伸長することができる。

【0661】

ステップE：アミンINT-PL5をDMF中で希釈し、限定量の1,4-ジイソシアナトブタンで処理する。得られた溶液を室温で（または完了を促進する必要がある場合は加熱して）攪拌した。得られた混合物を真空下で濃縮して、粗製のINT-PR6を得た。生成物がtert-ブチルカルバマートまたはトリフルオロアセトアミドなどの保護基を含有する場合、それらをこの段階で、適切な条件で脱保護する。構造式(II)の最終生成物を分取HPLCによって水/CH₃CN中で精製して、凍結乾燥して、純粋な生成物を塩として得る。

10

【0662】

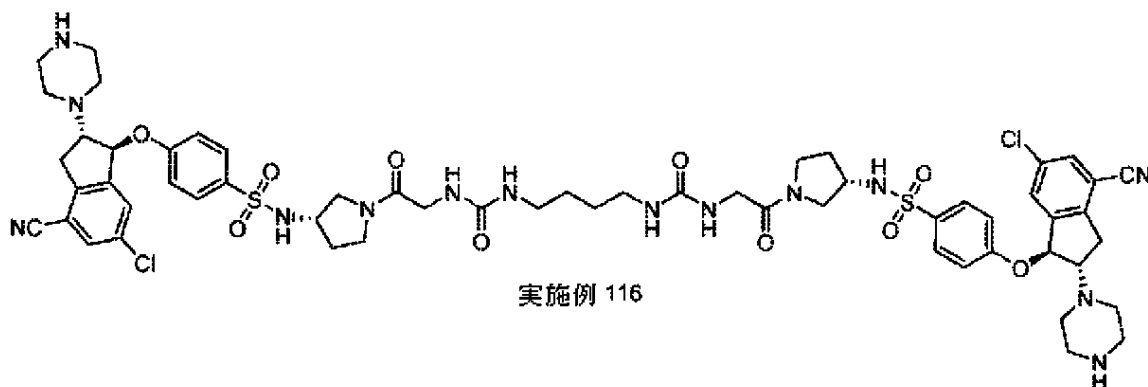
構造式(II)の化合物を合成するためのステップA～Eによって、次の実施例を調製する。

【0663】

実施例116：4-（〔（1S,2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ピペラジン-1-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）-N-〔（S）-1-（14-〔（S）-3-（〔4-（〔（1S,2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ピペラジン-1-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）フェニル〕スルホンアミド）ピロリジン-1-イル〕-4,11,14-トリオキソ-3,5,10,12-テトラアザテトラデカノイル）ピロリジン-3-イル〕ベンゼンスルホンアミド

20

【化216】



30

標題化合物をINT-TE6及びBoc-Gly-OHから調製した。MS（m/z）：629.3 [M/2+H]⁺。1H NMR（メタノール-d₄, 400 MHz）δ 7.80（dd, J = 13.3, 5.1 Hz, 4H）, 7.68（t, J = 2.0 Hz, 2H）, 7.40（d, J = 6.4 Hz, 2H）, 7.25（dd, J = 9.0, 7.0 Hz, 5H）, 5.99（d, J = 6.7 Hz, 2H）, 3.85 - 3.60（m, 9H）, 3.27（d, J = 16.6 Hz, 8H）, 3.18 - 2.94（m, 21H）, 2.86 - 2.68（m, 10H）, 1.96 - 1.81（m, 1H）, 1.40（s, 4H）。

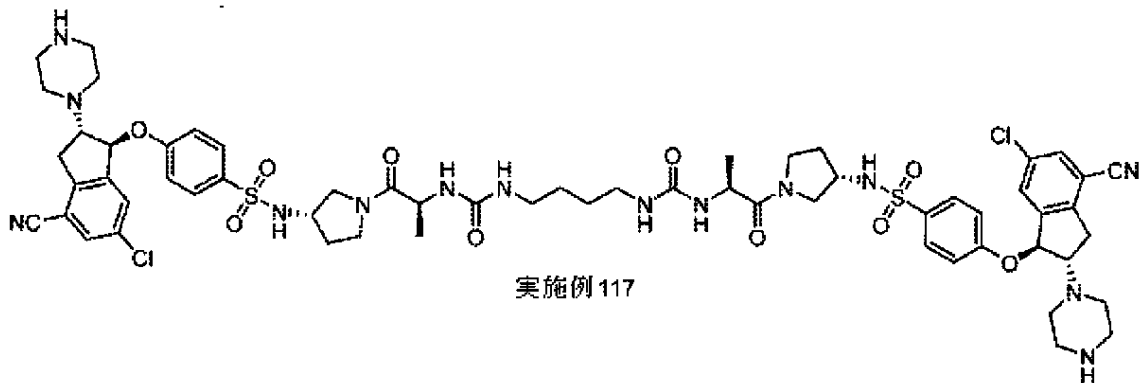
40

【0664】

実施例117：4-（〔（1S,2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ピペラジン-1-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）-N-〔（S）-1-〔（2S,13S）-14-〔（S）-3-（〔4-（〔（1S,2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ピペラジン-1-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）フェニル〕スルホンアミド）ピロリジン-1-イル〕-2,13-ジメチル-4,11,14-トリオキソ-3,5,10,12-テトラアザテトラデカノイル）ピロリジン-3-イル〕ベンゼンスルホンアミド

50

ル] ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド
【化217】



10

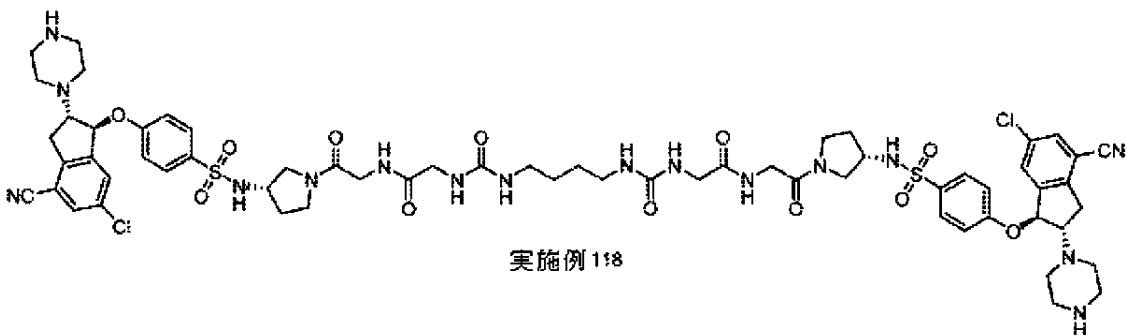
標題化合物をINT-TE6及びBoc-Ala-OHから調製する。

【0665】

実施例118：N¹，N¹⁴-ビス（2-〔（S）-3-（〔4-（〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ピペラジン-1-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）フェニル〕スルホンアミド）ピロリジン-1-イル〕-2-オキソエチル）-4，11-ジオキソ-3，5，10，12-テトラアザテトラデカンジアミド

20

【化218】



30

標題化合物をINT-TE6及びBoc-Gly-Gly-OHから調製した。MS（m/z）： 686.3 [M/2+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄， 400 MHz） δ 7.88（t， J = 8.5 Hz， 4H）， 7.75（s， 2H）， 7.50 - 7.45（m， 2H）， 7.32（t， J = 8.4 Hz， 4H）， 6.07（s， 2H）， 3.96 - 3.81（m， 5H）， 3.78（d， J = 4.1 Hz， 7H）， 3.59 - 3.41（m， 3H）， 3.18（dt， J = 32.4， 6.6 Hz， 20H）， 2.87（s， 9H）， 1.50（s， 4H）。

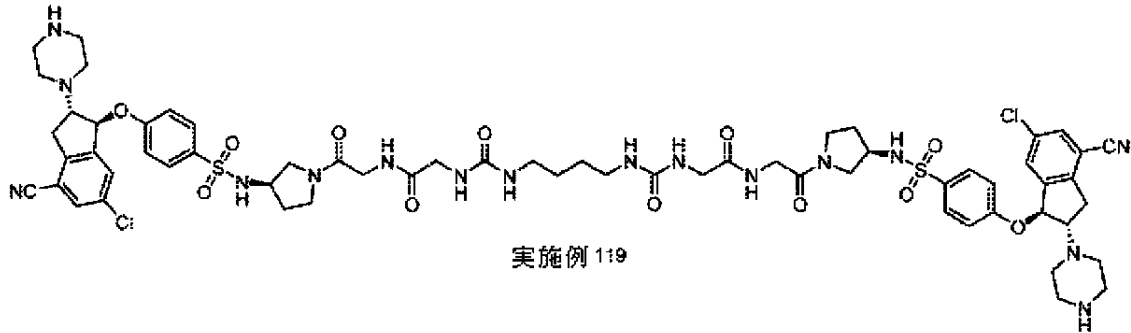
【0666】

実施例119：N¹，N¹⁴-ビス（2-〔（R）-3-（〔4-（〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ピペラジン-1-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）フェニル〕スルホンアミド）ピロリジン-1-イル〕-2-オキソエチル）-4，11-ジオキソ-3，5，10，12-テトラアザテトラデカンジアミド

40

50

【化 2 1 9】



10

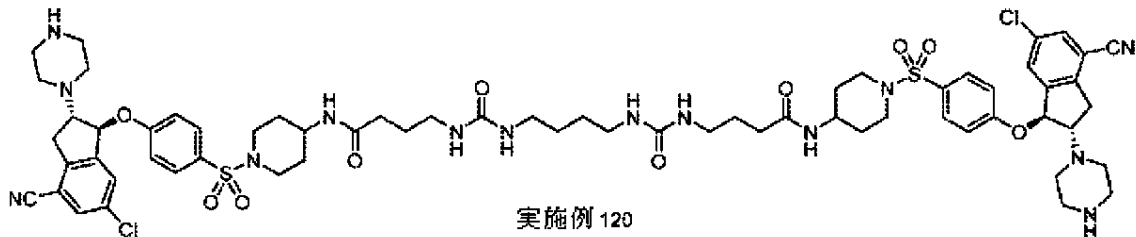
標題化合物をINT-TE6及びBoc-Gly-Gly-OHから調製した。MS (m/z) : 686.3 [M/2+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.87 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 7.77 – 7.73 (m, 2H), 7.49 – 7.45 (m, 2H), 7.31 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 6.09 – 6.03 (m, 2H), 3.78 (d, J = 4.3 Hz, 11H), 3.58 – 3.32 (m, 2H), 3.26 – 3.04 (m, 21H), 2.87 (s, 10H), 1.51 (s, 4H)。

【0667】

20

実施例120 : N¹, N¹⁸-ビス(1-([4-([1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)フェニル]スルホニル)ピペリジン-4-イル)-6,13-ジオキソ-5,7,12,14-テトラアザオクタデカンジアミド

【化 2 2 0】



30

標題化合物を4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]ブタン酸、tert-ブチルピペリジン-4-イルカルバマート、及びINT-TE6から調製する。

【0668】

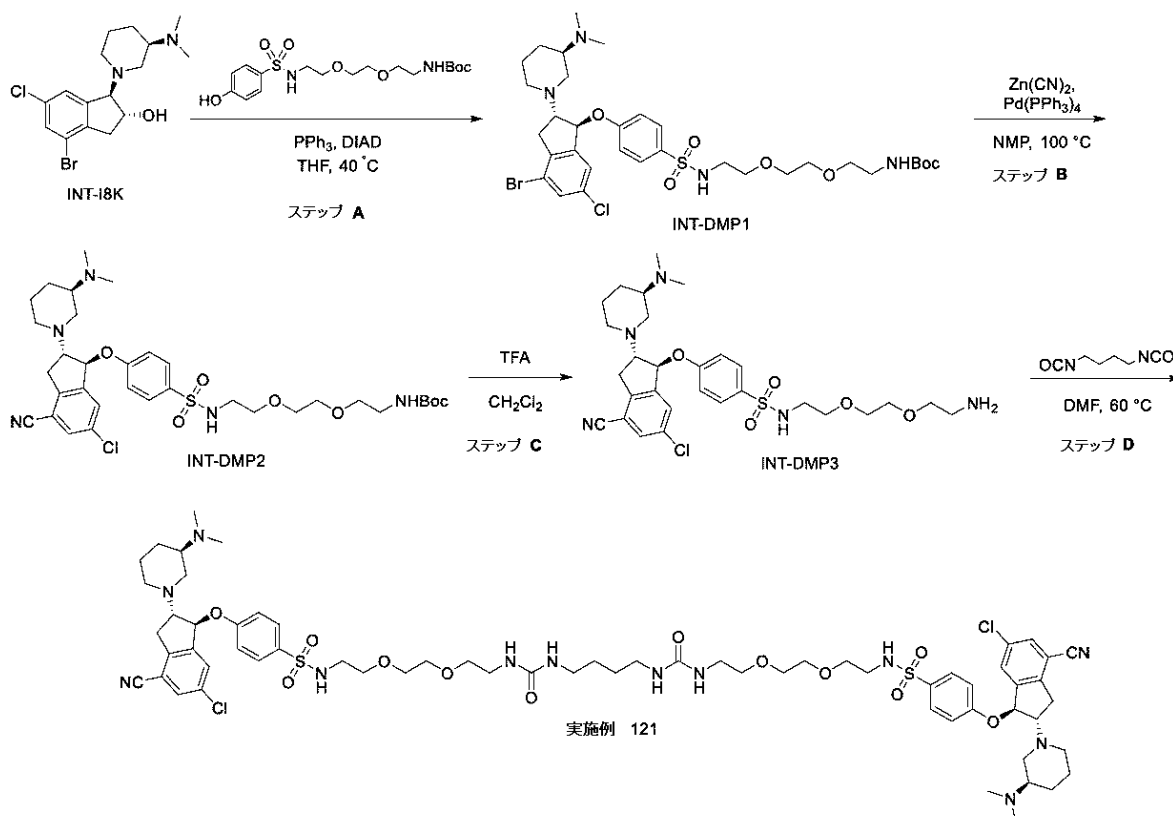
ジアステレオマージメチルアミノピペリジン類似体を合成するためのスキーム：

実施例121 : 4-([1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)-N-[26-([4-([1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)フェニル]スルホンアミド)-10,17-ジオキソ-3,6,21,24-テトラオキサ-9,11,16,18-テトラアザヘキサコシル]ベンゼンスルホンアミド

40

50

【化 2 2 1】



ステップ A：25 mL 丸底フラスコに、アミノインドノール INT-I8K (600 mg、1.61 mmol、1 当量)、tert-ブチル N-[2-(2-[2-[(4-ヒドロキシベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバマート (736 mg、1.82 mmol、1.1 当量)、PPh₃ (629 mg、2.40 mmol、1.5 当量)、及び THF (3.7 mL) を添加した。上記に、DIAD (485 mg、2.40 mmol、1.50 当量) を 45℃ で、25 分かけてゆっくり添加した。得られた溶液を 3 時間にわたって 45℃ で攪拌し、次いで、CH₂Cl₂ で希釈した後に、真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール (10:1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチル N-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-4-ブromo-6-クロロ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバマート (INT-DMP1) 920 mg (75%) を黄色の油状物として得た。

【0669】

ステップ B：パージされ、窒素の不活性雰囲気で維持されている 50 mL 丸底フラスコに、アリールブロミド INT-DMP1 (960 mg、1.26 mmol、1 当量)、Zn(CN)₂ (82 mg、0.55 当量)、NMP (10 mL)、及び Pd(PPh₃)₄ (147 mg、0.13 mmol、0.1 当量) を添加した。得られた溶液を終夜、100℃ で攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチル 3×50 mL で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール (10:1) を含むシリカゲルカラム上に施与して、tert-ブチル N-[2-(2-[2-[(4-[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-(ジメチルアミノ)ピペリジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ]ベンゼン)スルホンアミド]エトキシ]エトキシ)エチル]カルバマート (INT-DMP2) 600 mg (67%) を黄色の油状物として得

た。

【0670】

ステップC：100mL丸底フラスコに、Boc-アミンINT-DMP2（600mg、0.85mmol、1当量）、CH₂Cl₂（5mL）、及びトリフルオロ酢酸（1mL）を添加した。得られたスラリーを30分間にわたって室温で攪拌した。溶液のpH値を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で9に調節し、CH₂Cl₂ 5×20mLで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣を、CH₂Cl₂/メタノール（10：1）を含むシリカゲルカラム上に施与して、N-〔2-〔2-（2-アミノエトキシ）エトキシ〕エチル〕-4-〔〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-〔（3R）-3-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル〕-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン-1-スルホンアミド（INT-DMP3）470mg（91%）を黄色の油状物として得た。

【0671】

ステップD：25mL丸底フラスコに、アミンINT-DMP3（470mg、0.78mmol、1当量）、DMF（2mL）、及び1，4-ジイソシアナトブタン（48mg、0.34mmol、0.45当量）を添加した。得られた溶液を1時間にわたって60℃で攪拌した。粗生成物を分取HPLCによって、精製した。

【0672】

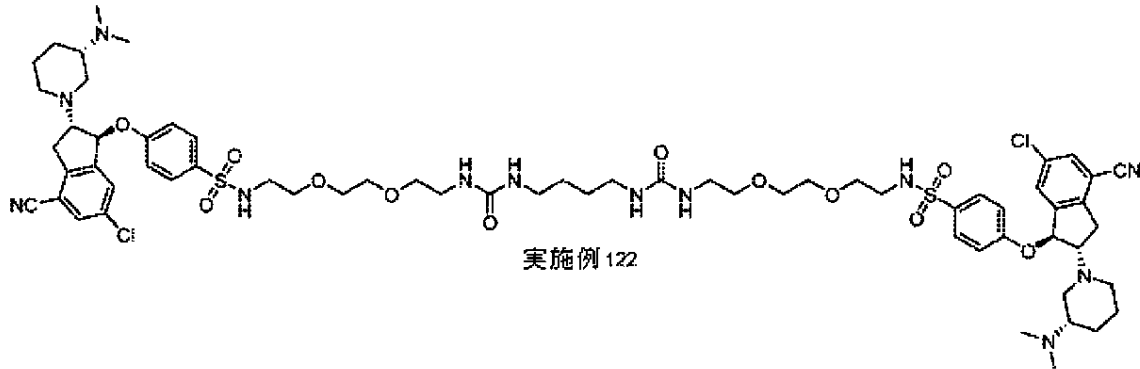
実施例121：4-〔〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-〔（R）-3-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル〕-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-N-〔26-〔4-〔〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-〔（R）-3-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル〕-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕フェニル〕スルホンアミド〕-10，17-ジオキソ-3，6，21，24-テトラオキサ-9，11，16，18-テトラアザヘキサコシル〕ベンゼンスルホンアミド。

粗生成物を分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge分取C18 OBDカラム、19×150mm 5um；移動相、水（0.05%NH₄OH）及びACN（47.0%ACNを10分で保持）；検出器、UV254/220nm。これによって、3-〔2-〔2-〔2-〔4-〔〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-〔（3R）-3-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル〕-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン〕スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕-1-〔4-〔〔2-〔2-〔2-〔4-〔〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-〔（3R）-3-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル〕-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕ベンゼン〕スルホンアミド〕エトキシ〕エトキシ〕エチル〕カルバモイル〕アミノ〕ブチル〕尿素275.9mg（26%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1353.7 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，300 MHz）δ 7.89 - 7.78（m，4H），7.72（d，J = 2.0 Hz，2H），7.50 - 7.42（m，2H），7.37 - 7.26（m，4H），5.99（d，J = 5.9 Hz，2H），3.67 - 3.42（m，18H），3.40 - 3.21（m，5H），3.14 - 2.97（m，12H），2.86（d，J = 11.1 Hz，2H），2.35 - 2.22（m，2H），2.15（s，16H），1.93（d，J = 11.8 Hz，2H），1.77（d，J = 13.4 Hz，2H），1.60 - 1.39（m，6H），1.29 - 1.13（m，3H）。

【0673】

実施例122：4-〔〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-〔（S）-3-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル〕-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ〕-N-〔26-〔4-〔〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-〔（S）-3-（ジメチルアミノ）ピペリジン-1-イル〕-2，3-ジヒドロ-1

H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) -10, 17-ジオキソ-3, 6, 21, 24-テトラオキサ-9, 11, 16, 18-テトラアザヘキサコシル] ベンゼンスルホンアミド
【化222】



標題化合物を、実施例121と同じ手法で、エナンチオマー (S)-N, N-ジメチルピペリジン-3-アミンから開始して調製した。粗生成物を分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge Shield RP18 OBDカラム、5 μ m、19 $\times$ 150 mm；移動相、水 (0.05% NH₄OH) 及びACN (10分で42.0% ACNから56.0%へ)；検出器、UV254 nm。これによって、標題化合物93.7 mg (56%) を白色の固体として得た。MS (m/z) : 1353 [M+H]⁺。 ¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.91 - 7.83 (m, 4H), 7.76 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.52 - 7.47 (m, 2H), 7.38 - 7.29 (m, 4H), 6.05 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.75 (td, J = 7.9, 5.9 Hz, 2H), 3.61 - 3.46 (m, 18H), 3.28 (d, J = 5.4 Hz, 3H), 3.20 - 3.01 (m, 13H), 2.91 (s, 2H), 2.76 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.62 (s, 12H), 2.50 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 2.42 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 1.94 (s, 2H), 1.79 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 1.56 (s, 4H), 1.51 - 1.43 (m, 4H)。

【0674】

実施例123を合成するためのスキーム：

実施例123：4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)-N-[1-(20-[4-([4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド] ピペリジン-1-イル)-7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル] ピペリジン-4-イル) ベンゼンスルホンアミド

10

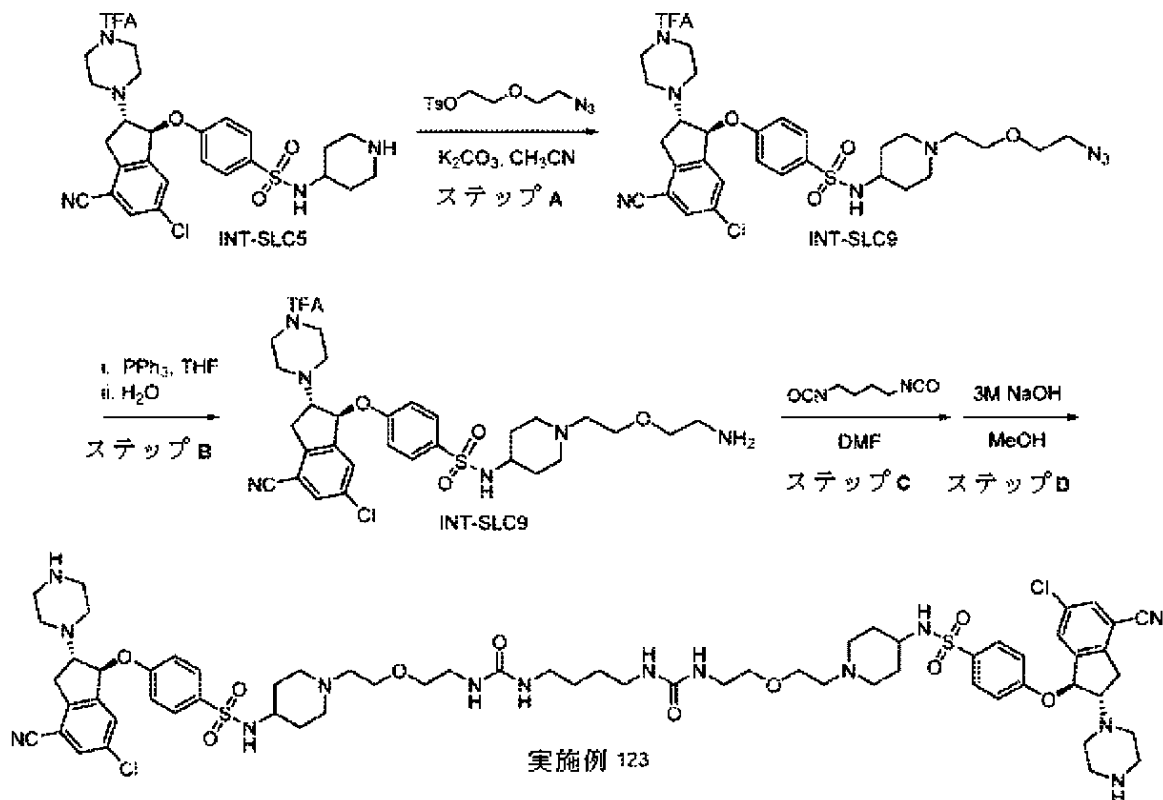
20

30

40

50

【化 2 2 3】



ステップ A：4-（〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-〔4-（2，2，2-トリフルオロアセチル）ピペラジン-1-イル〕-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）-N-（ピペリジン-4-イル）ベンゼンスルホンアミド（INT-SLC5、164mg、0.27mmol）、2-（2-アジドエトキシ）エチル 4-メチルベンゼンスルホン酸塩（91.3mg、0.32mmol、1.2当量）、及び炭酸カリウム（110mg、0.80mmol、3当量）をアセトニトリル（2.5mL）中に懸濁させ、混合物を46時間にわたって50℃で攪拌した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムジクロロメタン／メタノール（0～10％）上に施与して、N-（1-〔2-（2-アジドエトキシ）エチル〕ピペリジン-4-イル）-4-（〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-〔4-（2，2，2-トリフルオロアセチル）ピペラジン-1-イル〕-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）ベンゼンスルホンアミド112mg（58％）を白色の固体として収集した。MS（m/z）： 725.2 [M+H]⁺。

【0675】

ステップ B：炭素上の5重量%白金（25mg）を、酢酸エチル（2mL）中のINT-SLC9（63mg、0.087mmol）の溶液に添加した。3回の真空／水素サイクルを行い、反応混合物を水素（1atm）下で2時間にわたって室温で攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、0.2μm Acrodisc（登録商標）フィルターを通して濾過した。濾液を真空下で濃縮して、粗製のN-（1-〔2-（2-アミノエトキシ）エチル〕ピペリジン-4-イル）-4-（〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-〔4-（2，2，2-トリフルオロアセチル）ピペラジン-1-イル〕-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）ベンゼンスルホンアミド生成物（INT-SLC10）55mgを白色の固体として得た。MS（m/z）： 699.3 [M+H]⁺。

【0676】

ステップ C：ジクロロメタン（0.1mL）中の1，4-ジイソシアナトブタン（4.3mg、0.031mmol、0.39当量）の溶液を、ジクロロメタン（1.2mL）中

のアミンINT-SLC10 (55 mg、0.079 mmol) の溶液に、続いて、トリエチルアミン (10 μ L、0.078 mmol) を添加した。反応混合物を3時間にわたって室温で攪拌し、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール (0~20%)、続いて、ジクロロメタン/メタノール/トリエチルアミン (80:20:2.5) を含むシリカゲルカラム勾配洗浄に施与して、4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[4-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル) ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)-N-[1-(20-[4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[4-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル) ピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピペリジン-1-イル]-7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピペリジン-4-イル] ベンゼンスルホンアミド 38 mg (80%) を白色の固体として得た。MS (m/z): 770.0 [M/2+H]⁺。

【0677】

ステップD: 水酸化ナトリウム水溶液 (3 M、24 μ L、0.07 mmol、3当量) を、テトラヒドロフラン/メタノール (0.5:0.05 mL) 中のステップCからの二量体 (37 mg、0.024 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を1.5時間にわたって室温で攪拌し、次いで、トリフルオロ酢酸 (50 μ L) で0℃でクエンチした。混合物を真空下で濃縮し、残渣を逆相クロマトグラフィーによって精製して、4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)-N-[1-(20-[4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピペリジン-1-イル]-7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル] ピペリジン-4-イル] ベンゼンスルホンアミド (実施例123) を得た。

【0678】

N-アシルスルホンアミド二量体生成物を合成するための代表的なスキーム:

実施例124: N¹, N¹⁸-ビス([4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホニル)-6, 13-ジオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカンジアミド

10

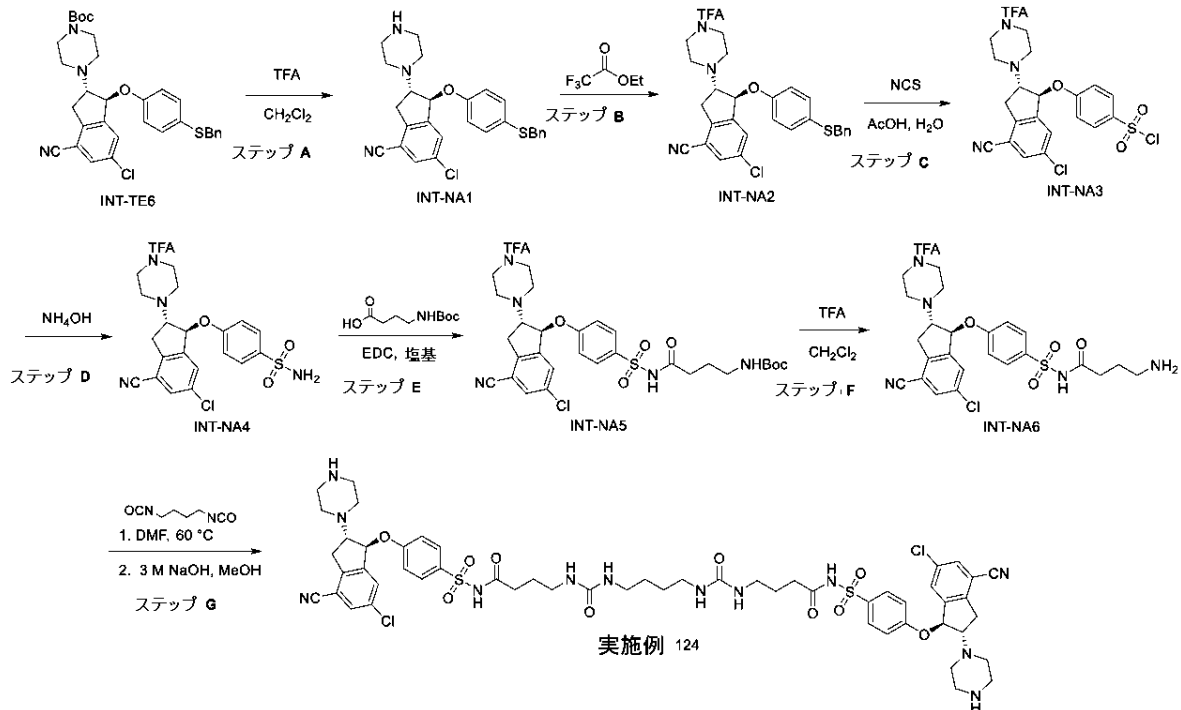
20

30

40

50

【化 2 2 4】



ステップ A：チオエーテル中間体 INT-TE6 をトリフルオロ酢酸または HCl などのプロトン酸で処理することによって脱保護する。

【0679】

ステップ B：INT-NA1 の第二級アミンをトリエチルアミンまたはピリジンなどの塩基の存在下でエチルトリフルオロアセタートで処理することによって、トリフルオロアセトアミドとして保護する。

【0680】

ステップ C：スルホニルクロリド INT-NA3 を NCS または塩素ガスで酸化的塩素化することによって得る。

【0681】

ステップ D：メタノール中のアンモニアまたは水酸化アンモニウムを添加することによって、アンモニア当量でスルホニルクロリドを処理して、スルホンアミド INT-NA4 を得る。

【0682】

ステップ E：N-アシルスルホンアミドを、EDC、DCC、CDI、HATU などを含む試薬を使用するカルボン酸での標準的なカップリング条件によって、または別法では、酸塩化物との反応によって、すべて、トリエチルアミンまたはピリジンなどの好適な塩基の存在下で得る。

【0683】

ステップ F：Boc-中間体 INT-NA5 を、トリフルオロ酢酸または HCl などのプロトン酸で処理することによって脱保護する。

【0684】

ステップ G：アミン INT-NA5 を 1,4-ジイソシアナトブタンなどの二官能性試薬と反応させて、二量体生成物を得、そこから、保護基を、適切な試薬（メタノール中 3 M 水酸化ナトリウムなど）での処理によって除去して、最終二量体生成物を得る。

【0685】

実施例 125：N-（[4-（[（1S, 2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ピペラジン-1-イル）-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ）フェニル

10

20

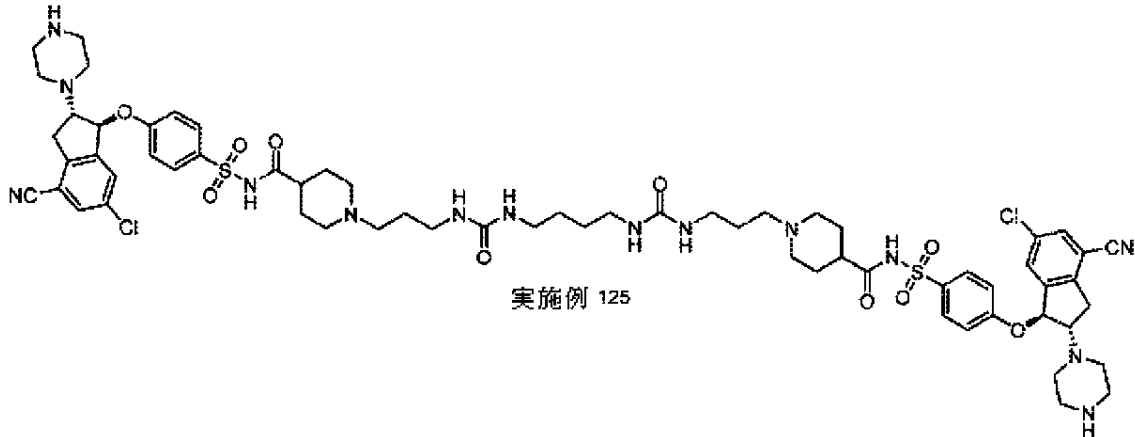
30

40

50

】スルホニル) - 1 - [16 - (4 - [([4 - ([(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホニル) カルバモイル] ピペリジン - 1 - イル) - 5 , 12 - ジオキソ - 4 , 6 , 11 , 13 - テトラアザヘキサデシル] ピペリジン - 4 - カルボキサミド

【化 2 2 5】

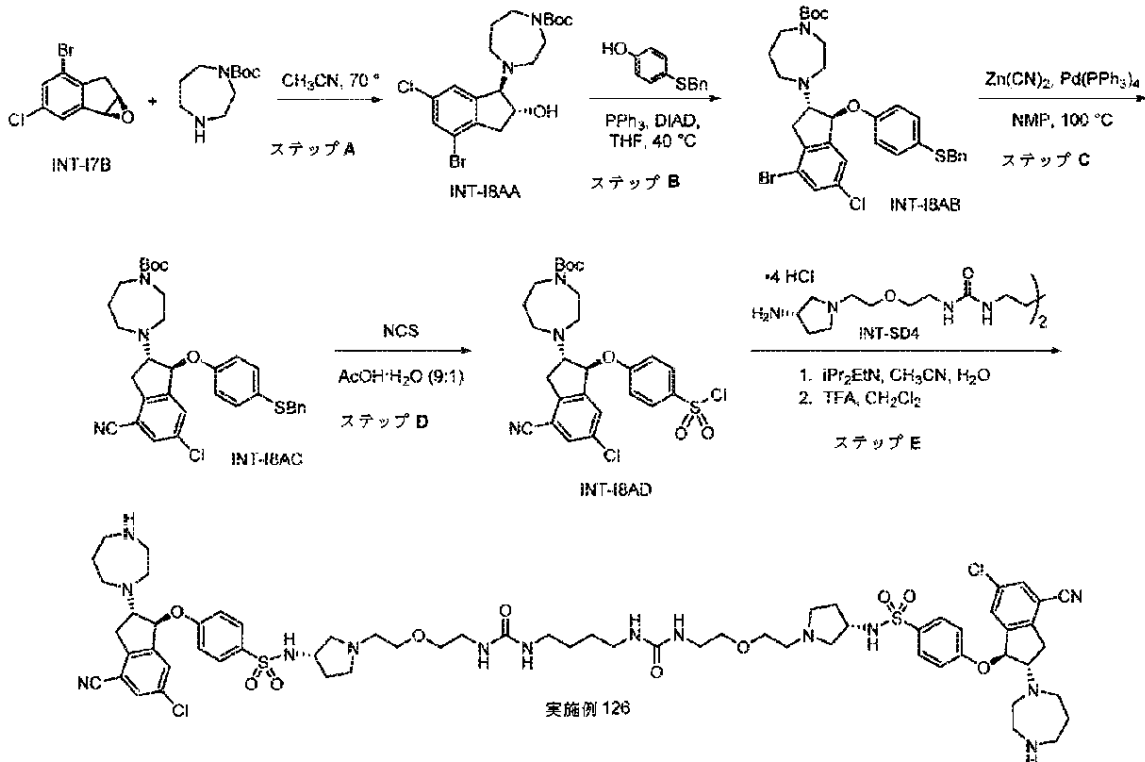


実施例 125

ピペラジン二量体生成物を合成するための代表的なスキーム：

実施例 126：4 - ([(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) - N - [(S) - 1 - (20 - [(S) - 3 - ([4 - ([(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン - 1 - イル] - 7 , 14 - ジオキソ - 3 , 18 - ジオキサー - 6 , 8 , 13 , 15 - テトラアザサイコシル) ピロリジン - 3 - イル] ベンゼンスルホンアミド

【化 2 2 6】



ステップ A：この作業ですでに記載したとおり、エポキシド I N T - I 7 B を B o c - ホ

モピペラジンと、 CH_3CN 中で、高温で反応させる。得られた混合物を真空下で濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、アミノインダノールINT-I8AAを得る。

【0686】

ステップB：アミノインダノールINT-I8AA（1当量）及びチオフェノールをテトラヒドロフラン（0.2M）中で混合し、40℃に加熱する。このスラリーに、 PPh_3 （2当量）及びDIAD（1.5当量）を添加する。反応が完了したら（LCMSまたはTLC）、得られた混合物を真空下で濃縮し、シリカゲルカラムで精製して、エーテルINT-I8ABを得る。

【0687】

ステップC：アミノインダノールINT-I8AB（1当量）、 $\text{Zn}(\text{CN})_2$ （0.60当量）、 $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ （0.10当量）、及びNMP（0.4M）を95℃で合わせる。完了したら、反応スラリーを冷却し、3×酢酸エチルで抽出する。合わせた有機層を3×ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、濃縮する。残渣をシリカゲルカラムで精製して、4-シアノ置換アミノインダノールINT-I8ACを得る。

【0688】

ステップD：チオエーテルINT-I8AC（1当量）及び酢酸及び水（9：1）をフラスコ中で合わせ、続いて、N-クロロスクシンイミド（NCS、5当量）を複数バッチで添加する。完了したら、得られたスラリーを真空下で濃縮し、 H_2O で希釈する。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせ、3× H_2O 及び1×ブラインで洗浄する。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製して、スルホニルクロリドINT-I8ADを得る。

【0689】

ステップE：アミン二量体INT-SD4を CH_3CN 及び水（溶解性のために必要に応じて添加）中でスラリー化し、続いて、スルホニルクロリドINT-I8AD及びジソプロピルエチルアミンを添加する。反応混合物を完了するまで攪拌し（TLCまたはLCMSによって決定）、真空下で濃縮する。残渣を CH_2Cl_2 中で希釈し、2×1M NaHSO_4 及びブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮する。残渣をシリカゲルカラムで精製して、Boc保護二量体生成物を得る。続いて、物質を CH_2Cl_2 中のトリフルオロ酢酸で処理して、保護基を除去して、得られた混合物を逆相分取HPLCによって精製する。

【0690】

粗生成物を分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge Shield RP18 OBDカラム、5 μm 、19×150mm；移動相、水（0.05% TFA）及びACN（8分で13.0% ACNから36.0%へ）；検出器、UV254 nm。これによって、標題化合物188mg（69%）を白色の固体として得た。MS (m/z): 1345.65 [$\text{M}+\text{H}$]⁺。¹H NMR (メタノール- d_4 , 400 MHz) δ 7.94 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.80 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.09 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 4.00 (q, J = 7.4 Hz, 2H), 3.78 (t, J = 4.9 Hz, 2H), 3.56 (t, J = 5.3 Hz, 2H), 3.50 – 3.36 (m, 2H), 3.33 – 3.23 (m, 2H), 3.20 – 3.05 (m, 5H), 2.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.37 (s, 1H), 2.04 (dd, J = 10.1, 4.0 Hz, 3H), 1.52 (s, 2H)。

【0691】

実施例127：4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(1, 4-ジアゼパン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N-[(R) - 1-(20-[(R) - 3-(4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シ

10

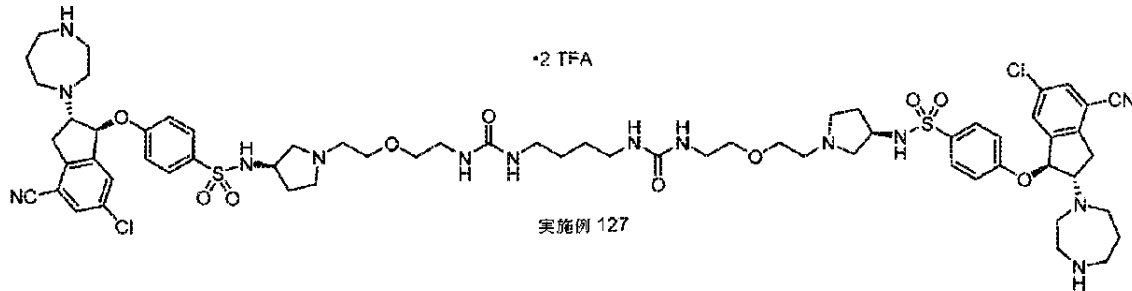
20

30

40

50

アノ-2-(1,4-ジアゼパン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)フェニル]スルホンアミド)ピロリジン-1-イル]-7,14-ジオキソ-3,18-ジオキサ-6,8,13,15-テトラアザイコシル)ピロリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド;ビス(トリフルオロ酢酸)
【化227】

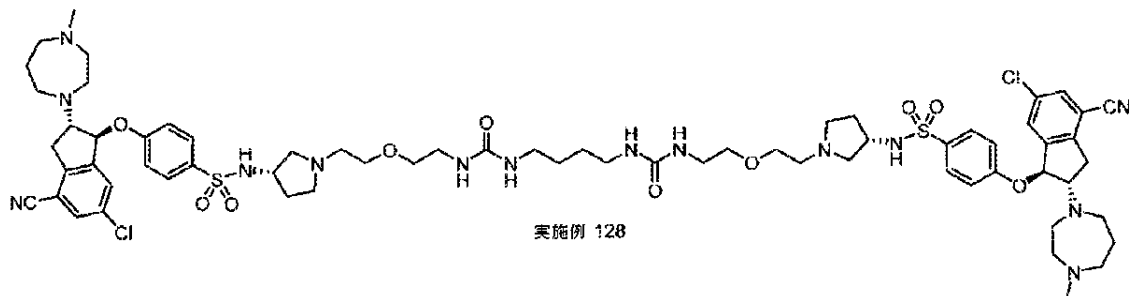


粗生成物を分取HPLCによって次の条件で精製した:カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19mm×250mm、5μm;移動相、水(0.05%TFA)及びACN(9分で24.0%ACNから42.0%へ);検出器、UV254nm。これによって、標題化合物128.3mg(70%)を白色の固体として得た。MS(m/z):1348[M+H]⁺。¹H NMR(メタノール-d₄,300MHz)δ7.89(d,J=8.8Hz,2H),7.75(d,J=1.9Hz,1H),7.46(s,1H),7.34(d,J=8.8Hz,2H),6.03(d,J=5.8Hz,1H),4.87-4.77(m,1H),4.00-3.89(m,2H),3.73(t,J=4.9Hz,2H),3.52(t,J=5.2Hz,2H),3.43-3.31(m,3H),3.28-3.01(m,6H),2.89(t,J=6.0Hz,2H),2.04-1.94(m,3H),1.47(s,2H)。

【0692】

実施例128:4-([(1S,2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-(4-([(1S,2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)フェニル]スルホンアミド)ピロリジン-1-イル]-7,14-ジオキソ-3,18-ジオキサ-6,8,13,15-テトラアザイコシル)ピロリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド

【化228】

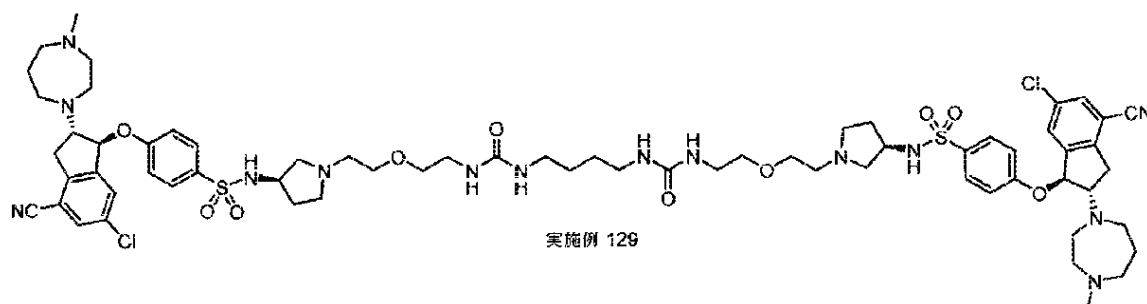


【0693】

実施例129:4-([(1S,2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-(4-([(1S,2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)フェニル]スルホンアミド)ピロリジン-1-イル]-7,14-ジオキソ-3,18-ジオキサ-6,8,13,15-テトラアザイコシル)ピロリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド

クロロ-4-シアノ-2-(4-メチル-1,4-ジアゼパン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)フェニル]スルホンアミド)ピロリジン-1-イル]-7,14-ジオキソ-3,18-ジオキサ-6,8,13,15-テトラアザイコシル)ピロリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド。

【化229】



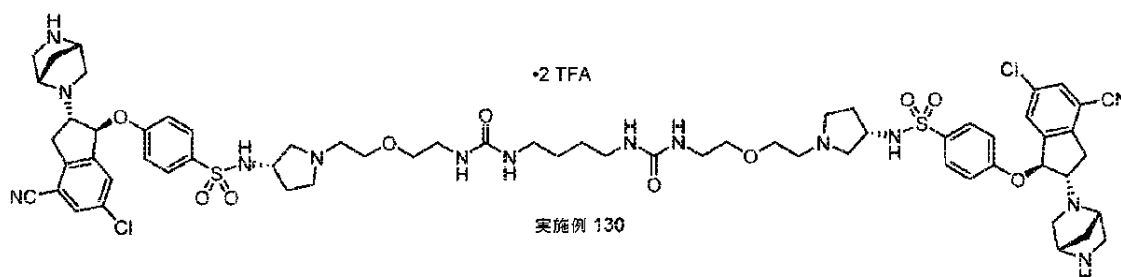
10

【0694】

実施例130：4-([(1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-6-クロロ-4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-(4-([(1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-6-クロロ-4-シアノ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)フェニル]スルホンアミド)ピロリジン-1-イル]-7,14-ジオキソ-3,18-ジオキサ-6,8,13,15-テトラアザイコシル)ピロリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド；ビス(トリフルオロ酢酸)

20

【化230】



30

粗生成物を分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、10 μm、19×250mm；移動相、水(0.05%TFA)及びACN(8分で23.0%ACNから41.0%へ)；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物209mg(51%)を白色の固体として得た。MS(m/z)：1343 [M+H]⁺。¹H NMR(メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.96 - 7.88 (m, 4H), 7.76 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 6H), 6.05 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.27 (s, 2H), 3.99 (s, 4H), 3.91 - 3.80 (m, 4H), 3.75 (t, J = 5.0 Hz, 6H), 3.64 - 3.40 (m, 14H), 3.21 (dd, J = 11.5, 2.4 Hz, 6H), 3.15 - 3.01 (m, 10H), 2.95 - 2.87 (m, 2H), 2.47 - 2.07 (m, 4H), 2.01 (s, 2H), 1.85 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 1.49 (s, 4H)。

40

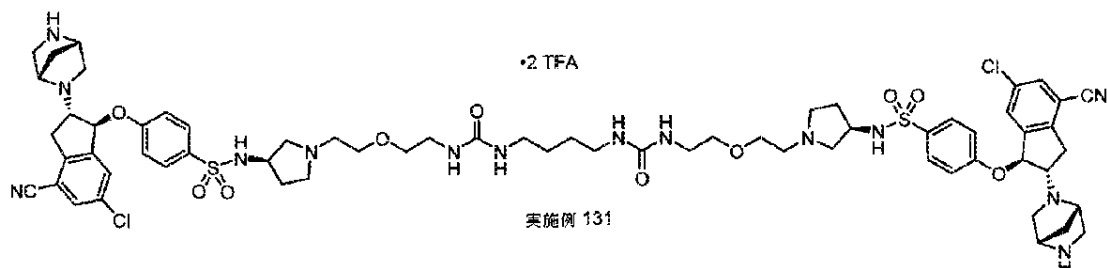
【0695】

実施例131：4-([(1S,2S)-2-[(1S,4S)-2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-6-クロロ-4-シアノ-2,3-ジヒドロ-

50

1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [(R)-1-(20-[(R)-3-(4-((1S, 2S)-2-[(1S, 4S)-2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル]-6-クロロ-4-シアノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザサイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド; ビス(トリフルオロ酢酸)

【化231】

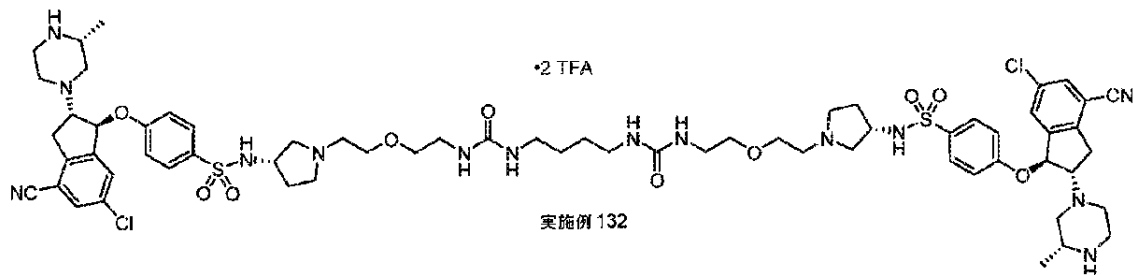


粗生成物を分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、10 μm、19mm×250mm；移動相、水（0.05% TFA）及びACN（8分で23.0% ACNから41.0%へ）；検出器、UV254nm。これによって、標題化合物288.8mg（63%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1343 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄, 400 MHz, δ 7.96 - 7.88 (m, 4H), 7.77 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.40 - 7.32 (m, 6H), 6.06 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 4.30 - 4.25 (m, 2H), 3.99 (s, 2H), 3.93 - 3.81 (m, 5H), 3.75 (t, J = 5.0 Hz, 7H), 3.65 - 3.36 (m, 16H), 3.21 (dd, J = 11.6, 2.4 Hz, 4H), 3.15 - 3.01 (m, 10H), 2.97 - 2.89 (m, 2H), 2.49 - 2.06 (m, 4H), 2.00 (s, 2H), 1.86 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 1.49 (s, 4H)。

【0696】

実施例132：4-((1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-((R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [(S)-1-(20-[(S)-3-(4-((1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-((R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザサイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド; ビス(トリフルオロ酢酸)

【化232】



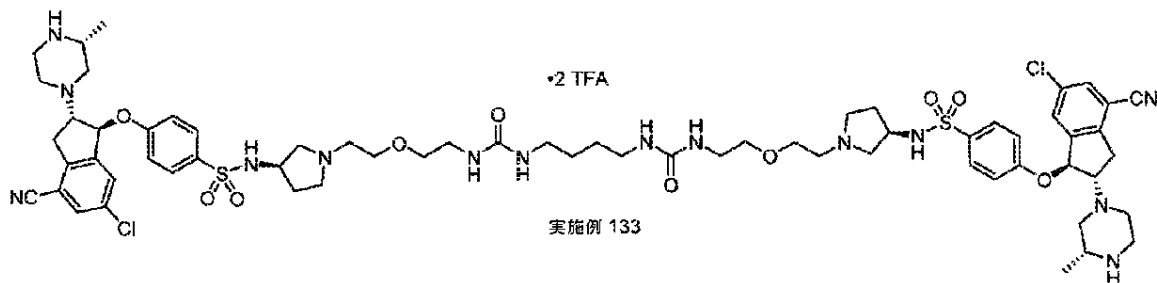
粗生成物を分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge Shield RP18 OBDカラム、5 μm, 19×150mm；移動相、水（0.05%

TFA) 及びACN (8分で12%ACNから38%へ) ; 検出器、UV220nm。これによって、標題化合物180.1mg (59%) を白色の固体として得た。MS (m/z): 1347.7 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (メタノール- d_4 , 300 MHz) δ 7.93 – 7.83 (m, 4H), 7.75 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.43 (d, J = 1.8 Hz, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 4H), 6.12 – 6.03 (m, 2H), 3.96 (s, 2H), 3.74 (q, J = 6.6, 5.1 Hz, 10H), 3.51 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 3.43 – 3.27 (m, 16H), 3.19 – 2.97 (m, 15H), 2.63 (t, J = 10.8 Hz, 2H), 2.41 – 2.27 (m, 3H), 2.00 (s, 1H), 1.47 (s, 4H), 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

【0697】

実施例133: 4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)-N-[(R)-1-(20-[(R)-3-([4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)フェニル]スルホンアミド)ピロリジン-1-イル]-7,14-ジオキソ-3,18-ジオキサ-6,8,13,15-テトラアザイコシル)ピロリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド;ビス(トリフルオロ酢酸)

【化233】

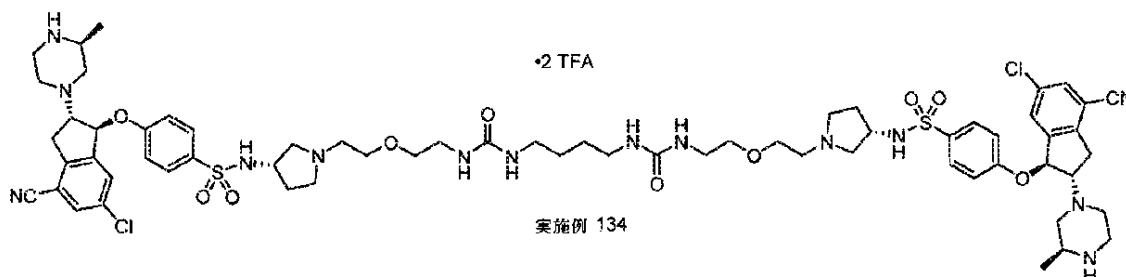


粗生成物を分取HPLCによって次の条件で精製した: カラム、XBridge分取OBD C18カラム、19×250mm、5 μ m; 移動相、水(0.05%TFA) 及びACN (9分で25%ACNから40%へ) ; 検出器、UV220nm。これによって、標題化合物218.9mg (54%) を白色の固体として得た。MS (m/z): 1348 $[M+H]^+$ 。 ^1H NMR (メタノール- d_4 , 300 MHz) δ 7.88 (d, J = 8.8 Hz, 4H), 7.75 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.47 – 7.40 (m, 2H), 7.38 – 7.29 (m, 4H), 6.08 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.74 (q, J = 6.8, 5.2 Hz, 8H), 3.51 (t, J = 5.2 Hz, 7H), 3.43 – 3.27 (m, 10H), 3.19 – 2.97 (m, 21H), 2.63 (t, J = 11.2 Hz, 2H), 2.34 (dd, J = 12.6, 10.2 Hz, 2H), 2.00 (s, 0H), 1.47 (s, 4H), 1.27 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

【0698】

実施例134: 4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-[(S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)-N-[(S)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-[(S)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)フェニル]スルホンアミド)ピロリジン-1-イル]-7,14-ジオキソ-3,18-ジオキサ-6,8,13,15-テトラアザイコシル)ピロリジン-3-イル]ベンゼンスルホンアミド;ビス(トリフルオロ酢酸)

【化 2 3 4】



10

粗生成物を分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge Shield RP18 OBDカラム、5 μ m、19 $\times$ 150mm；移動相、水（0.05% TFA）及びACN（8分で12.0% ACNから38.0%へ）；検出器、UV220 nm。これによって、標題化合物257.5mg（51%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1346 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，400 MHz） δ 7.97 – 7.89（m，4H），7.80（d，J = 1.8 Hz，2H），7.53 – 7.48（m，2H），7.42 – 7.34（m，4H），6.10（d，J = 5.9 Hz，2H），4.01（s，2H），3.86 – 3.71（m，10H），3.56（t，J = 5.3 Hz，5H），3.50 – 3.40（m，15H），3.24 – 3.05（m，14H），2.67 – 2.56（m，2H），2.49（dd，J = 12.8，10.2 Hz，2H），2.36（s，2H），2.02（s，2H），1.52（s，4H），1.29（d，J = 6.6 Hz，6H）。

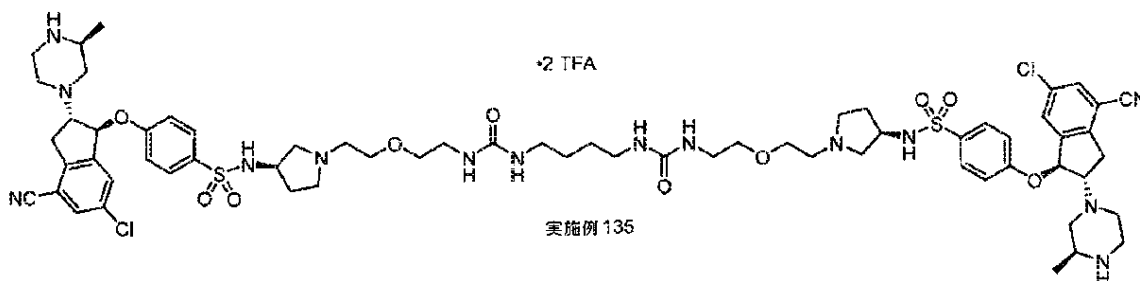
20

【0699】

実施例135：4-（〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-〔（S）-3-メチルピペラジン-1-イル〕-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）-N-〔（R）-1-（20-〔（R）-3-（〔4-（〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-〔（S）-3-メチルピペラジン-1-イル〕-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）フェニル〕スルホンアミド）ピロリジン-1-イル〕-7，14-ジオキソ-3，18-ジオキサ-6，8，13，15-テトラアザイコシル）ピロリジン-3-イル〕ベンゼンスルホンアミド；ビス（トリフルオロ酢酸

30

【化 2 3 5】



40

粗生成物を分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、XBridge C18 OBD分取カラム、19 $\times$ 250mm、5 μ m；移動相、水（0.05% TFA）及びACN（9分で25.0% ACNから43.0%へ）；検出器、UV254 nm。これによって、標題化合物226.5mg（44%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1346 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，400 MHz） δ 7.97 – 7.89（m，4H），7.80（d，J = 1.9 Hz，2H），7.53 – 7.48（m，2H），7.42 – 7.34（m，4H），6.10（d，J = 5.9 Hz，2H），4.01（s，2H），3.86 – 3.74（m，10H），3.56（t，J = 5.3 Hz，

50

【 0 7 0 0 】

10

【化 2 3 6】

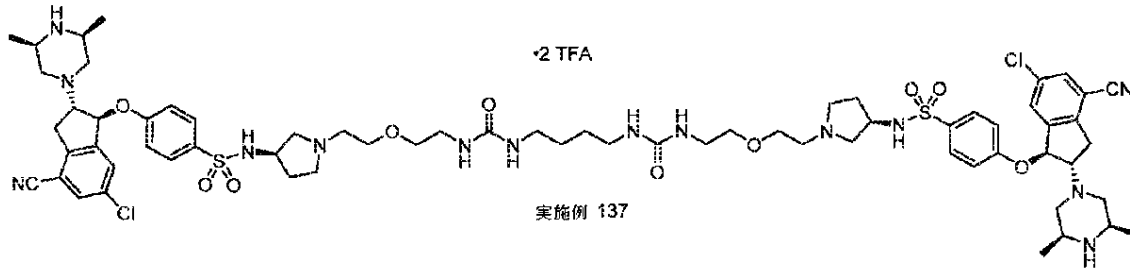


30

【 0 7 0 1 】

40

【化 2 3 7】

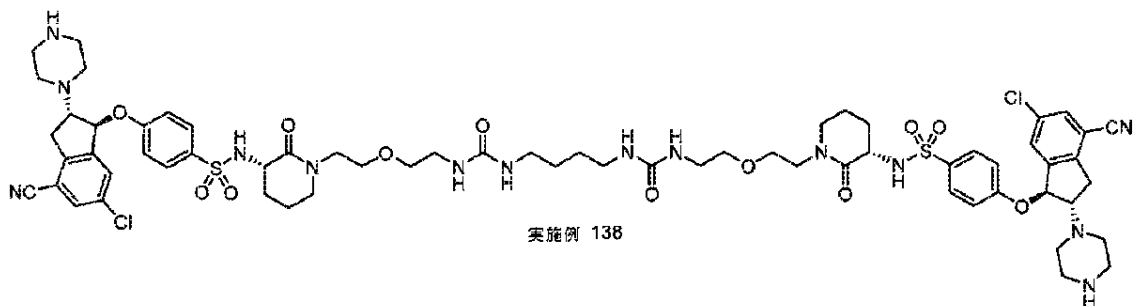


粗生成物を分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、X Bridge Shield RP18 OBDカラム、5 μ m、19 $\times$ 150mm；移動相、水（0.05% TFA）及びACN（8分で13%ACNから40%へ）；検出器、UV220nm。これによって、標題化合物171mg（42%）を白色の固体として得た。MS（m/z）：1375.6 [M+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄，300 MHz） δ 7.88（d，J = 8.7 Hz，4H），7.76（d，J = 1.8 Hz，2H），7.46（d，J = 1.8 Hz，2H），7.38 – 7.29（m，4H），6.07（d，J = 5.9 Hz，2H），3.96（s，2H），3.74（dt，J = 9.9，5.6 Hz，10H），3.51（t，J = 5.2 Hz，5H），3.41 – 3.28（m，13H），3.20 – 3.06（m，13H），2.30（dt，J = 27.3，11.9 Hz，6H），1.97（s，2H），1.48（d，J = 5.3 Hz，4H），1.25（dd，J = 9.7，6.6 Hz，13H）。

【0702】

実施例138：4-（〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ピペラジン-1-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）-N-〔（S）-1-（20-〔（S）-3-（〔4-（〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ピペラジン-1-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）フェニル〕スルホンアミド）-2-オキソピペリジン-1-イル〕-7，14-ジオキソ-3，18-ジオキサ-6，8，13，15-テトラアザイコシル）-2-オキソピペリジン-3-イル〕ベンゼンスルホンアミド

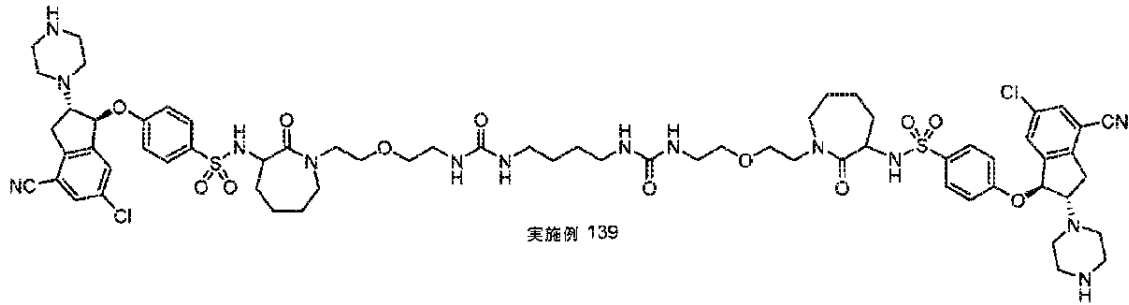
【化 2 3 8】



【0703】

実施例139：4-（〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ピペラジン-1-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）-N-〔1-（20-〔3-（〔4-（〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ピペラジン-1-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）フェニル〕スルホンアミド）-2-オキソアゼパン-1-イル〕-7，14-ジオキソ-3，18-ジオキサ-6，8，13，15-テトラアザイコシル）-2-オキソアゼパン-3-イル〕ベンゼンスルホンアミド

【化 2 3 9】



10

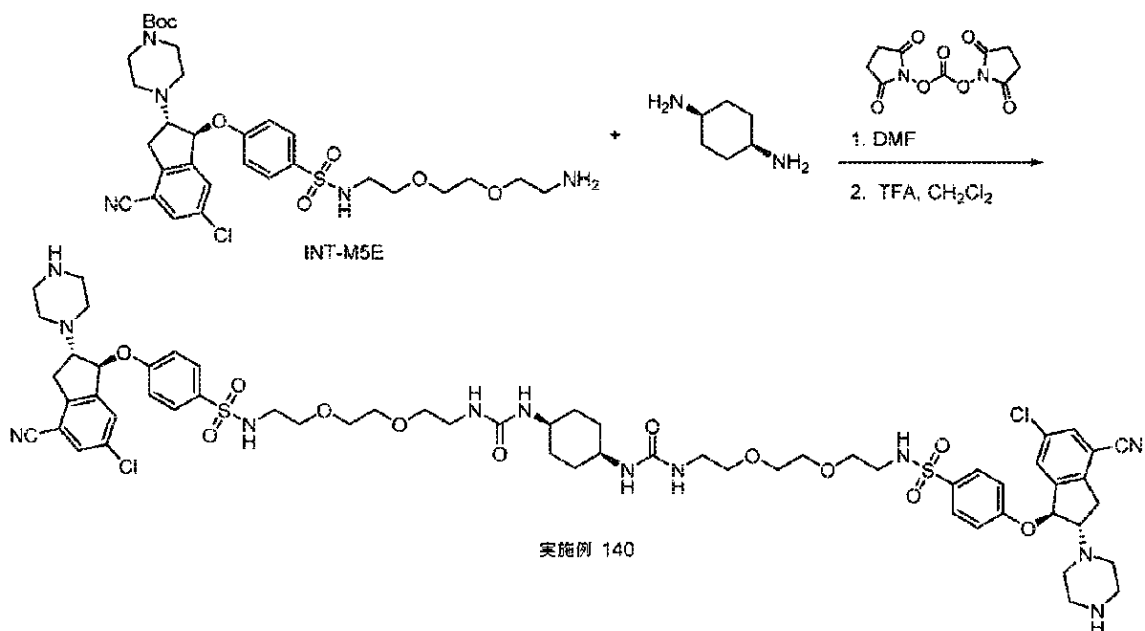
【0 7 0 4】

シクロヘキシルコア二量体生成物を合成するためのスキーム：

実施例 140：4-（〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ピペラジン-1-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）-N-〔2-（2-〔2-（3-〔（1s，4s）-4-（3-〔2-（2-〔2-（〔4-（〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ピペラジン-1-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）フェニル〕スルホンアミド）エトキシ〕エトキシ）エチル〕ウレイド）シクロヘキシル〕ウレイド）エトキシ〕エトキシ）エチル〕ベンゼンスルホンアミド

20

【化 2 4 0】



30

ステップ1：アミンINT-M5Eを、DMF中のジスクシンイミジルカルボナート（DSC）または同様の活性化剤（1，1'-カルボニルジイミダゾール、p-ニトロフェニルクロロホルマートなどを含む他のもの）で処理し、続いて、所望のジアミン（ここでは、（1s，4s）-シクロヘキサン-1，4-ジアミンが示されている）を添加する。ビス（2，5-ジオキソピロリジン-1-イル）カルボナート（85mg、0.33mmol、1.1当量）及びtert-ブチル4-（（1S，2S）-2-（4-（N-（2-（2-（2-アミノエトキシ）エトキシ）エチル）スルファモイル）フェノキシ）-4-クロロ-6-シアノ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）ピペラジン-1-カルボキシラート（200mg、0.3mmol）をDMF（1mL）中で1.5時間にわたって攪拌し、その後、DMF（0.2mL）中の（1s，4s）-シクロヘキサン-1，4-ジアミン（15.5mg、0.135mmol、0.45当量）の溶液を添加した

40

50

。混合物を2時間にわたって60℃で攪拌した。LCMSは、多量のモノウレア副生成物、実施例155を示した。DMFを真空下で除去し、残渣を4：1のMeCN：H₂O中に溶解し、濾過し、分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、Atlantis Prep T3 OBD、50×250mm、10μm；移動相、水（0.1% TFA）及びCH₃CN（60分で25.0% CH₃CNから80.0%へ）；検出器、UV 214 nm。生成物は約62% MeCNで溶出した。Boc保護シクロヘキシルジアミン生成物：143 mg（61%）；LCMS：保持時間3.3分。MS（m/z）：[M/2 + H]⁺ 747.4。生成物を次のステップで脱保護した。

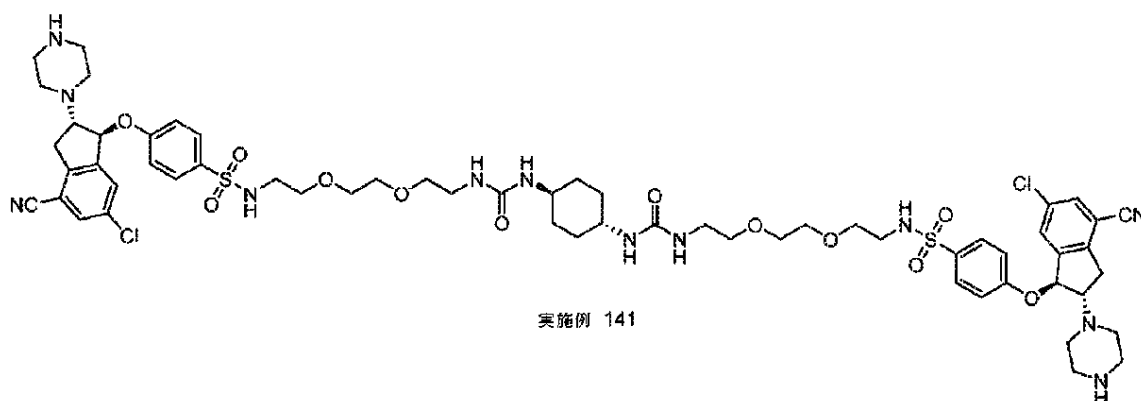
【0705】

ステップ2：生成物を酸性条件下で脱保護して、実施例140を得た。LCMS：保持時間2.40分、[M/2 + H]⁺ 647.3。¹H NMR（メタノール-d₄，400 MHz）δ 7.86（d，J = 9.0 Hz，4H），7.76（d，J = 1.9 Hz，2H），7.45（d，J = 1.2 Hz，2H），7.31（d，J = 9.0 Hz，4H），6.06（d，J = 6.2 Hz，2H），3.79 - 3.67（m，1H），3.62 - 3.44（m，22H），3.33（s，3H），3.22（t，J = 5.1 Hz，8H），3.05（t，J = 5.5 Hz，4H），2.85（d，J = 14.3 Hz，5H），1.70 - 1.46（m，4H）

【0706】

実施例141：4-（〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ピペラジン-1-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）-N-〔2-（2-〔2-（3-〔（1r，4r）-4-（3-〔2-（2-〔2-（〔4-（〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ピペラジン-1-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）フェニル〕スルホンアミド）エトキシ〕エトキシ）エチル〕ウレイド）シクロヘキシル〕ウレイド）エトキシ〕エトキシ）エチル〕ベンゼンスルホンアミド。

【化241】



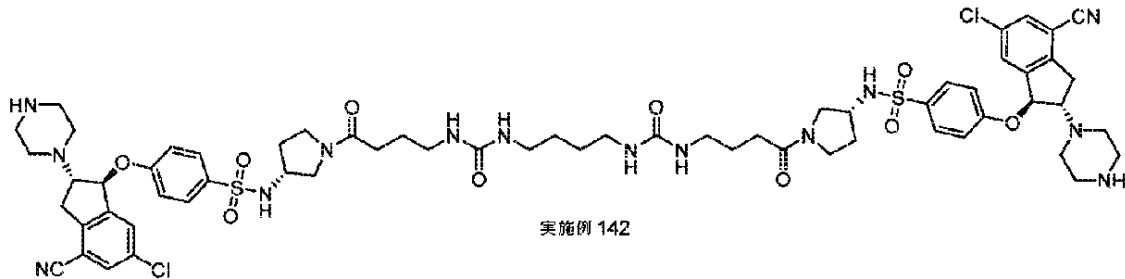
標題化合物を（1r，4r）-シクロヘキサン-1，4-ジアミン及びINT-M5Eから、実施例140を調製するための経路によって調製した。LCMS：保持時間2.37分。MS（m/z）：[M/2 + H]⁺ 647.3。¹H NMR（メタノール-d₄，400 MHz）δ 7.91 - 7.82（m，4H），7.76（d，J = 1.9 Hz，2H），7.46（d，J = 1.2 Hz，2H），7.38 - 7.23（m，4H），6.07（d，J = 6.1 Hz，2H），3.80 - 3.66（m，2H），3.61 - 3.44（m，18H），3.36（dd，J = 16.7，8.0 Hz，4H），3.24（dt，J = 15.3，5.4 Hz，13H），3.12（dd，J = 16.6，8.1 Hz，2H），3.05（t，J = 5.5 Hz，4H），2.86（qd，J = 13.0，7.9 Hz，8H），1.88

(d, $J = 6.3 \text{ Hz}$, 4H), 1.21 (dd, $J = 10.9$, 9.2 Hz, 4H)。

【0707】

実施例142：4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)-N-[(R)-1-(18-[(R)-3-([4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)フェニル] スルホンアミド)ピロリジン-1-イル]-6,13,18-トリオキソ-5,7,12,14-テトラアザオクタデカノイル)ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド

【化242】

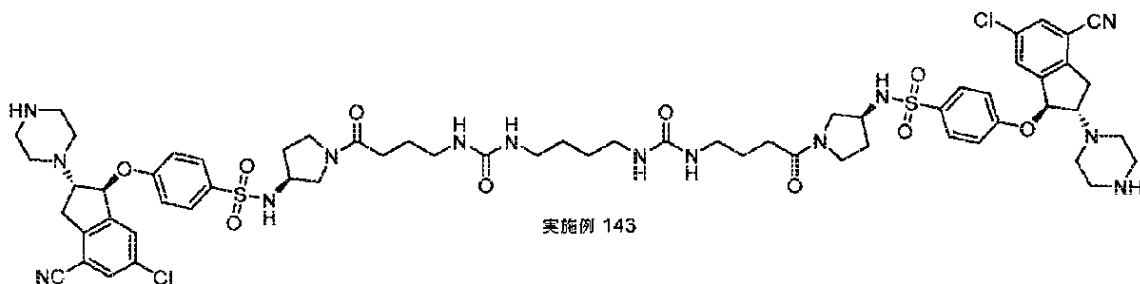


標題化合物を、実施例116の調製において用いたシーケンスによって調製したが、ただし、Boc-4-アミノ酪酸及び1-Boc-(R)-3-アミノピロリジンから開始する。

【0708】

実施例143：4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)-N-[(S)-1-(18-[(S)-3-([4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)フェニル] スルホンアミド)ピロリジン-1-イル]-6,13,18-トリオキソ-5,7,12,14-テトラアザオクタデカノイル)ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド

【化243】



【0709】

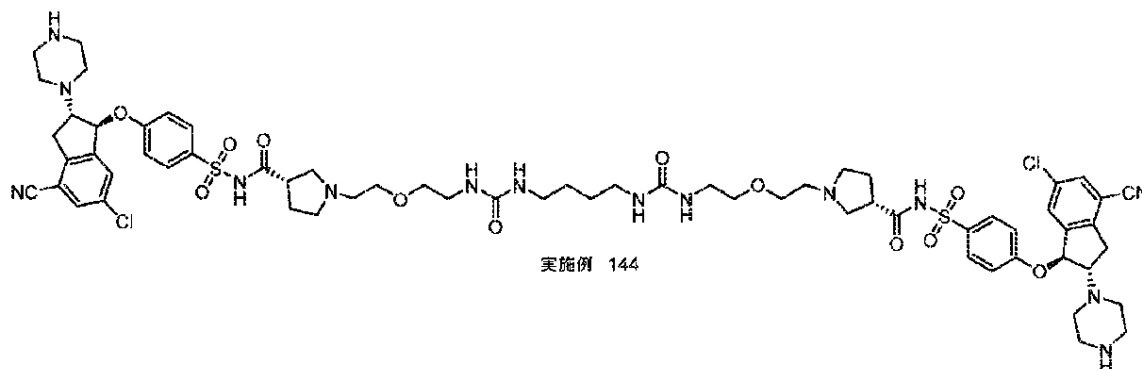
標題化合物を、実施例116の調製で用いたシーケンスによって調製するが、ただし、Boc-4-アミノ酪酸及び1-Boc-(S)-3-アミノピロリジンから開始する。

【0710】

実施例144：(S)-N-([4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)フェニル] スルホニル)-1-(20-[(S)-3-([4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-イ

ンデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホニル) カルバモイル] ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-カルボキサミド

【化244】



10

標題化合物を、実施例124のために提示した手順によって、N-Boc-L-ベータ-プロリンから開始して調製した。MS (m/z): 687.3 [M/2+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400MHz) δ 8.12 - 7.98 (m, 4H), 7.81 - 7.77 (m, 2H), 7.48 - 7.44 (m, 2H), 7.41 - 7.28 (m, 4H), 6.12 - 6.06 (m, 2H), 3.76 (s, 9H), 3.59 - 3.50 (m, 6H), 3.25 (s, 14H), 3.19 - 3.07 (m, 9H), 2.96 - 2.74 (m, 9H), 1.57 - 1.43 (m, 4H)。

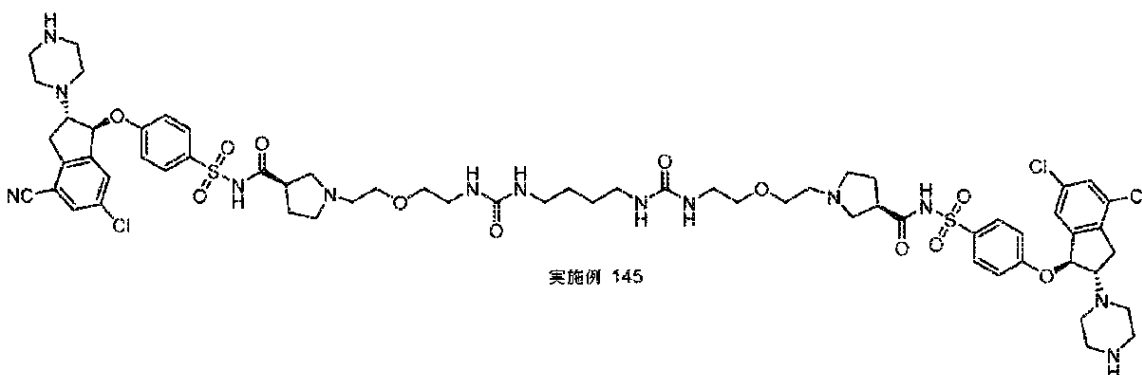
20

【0711】

実施例145: (R)-N-([4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホニル) -1-(20- [(R)-3- [([4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホニル) カルバモイル] ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアザイコシル) ピロリジン-3-カルボキサミド

30

【化245】



40

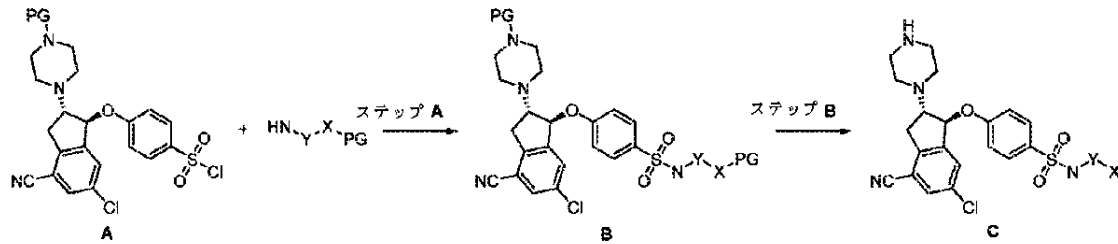
標題化合物を、実施例124のために提示した手順によって、N-Boc-D-ベータ-プロリンから開始して調製する。

【0712】

モノマー生成物を合成するためのスキーム:

50

【化 2 4 6】

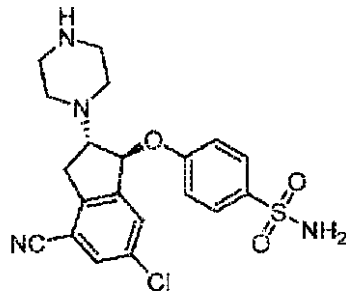


「モノマー」最終生成物は、この作業において既に記載しているか、または化合物の I N T - M 2 シリーズなどの類似体の脱保護（必要に応じて）によって得られる。加えて、「モノマー」は、上記スキームに列挙されているステップによって、この作業において既に記載したような酸化性塩素化によって調製されるスルホニルクロリド A から開始して得られる。これらの物質 A を、トリエチルアミン、ピリジン、または金属炭酸塩などの塩基の存在下で、保護基 P G を有するものを含む任意の市販または合成アミン（第一級または第二級）化合物と反応させる。生成物スルホンアミド B を必要に応じて脱保護して、構造式 C の「モノマー」生成物を生成する。

【 0 7 1 3】

生成物の次の実施例も、本明細書に記載の合成経路を使用して調製することができる：
 実施例 1 4 6：4 - ([(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) ベンゼンスルホンアミド

【化 2 4 7】

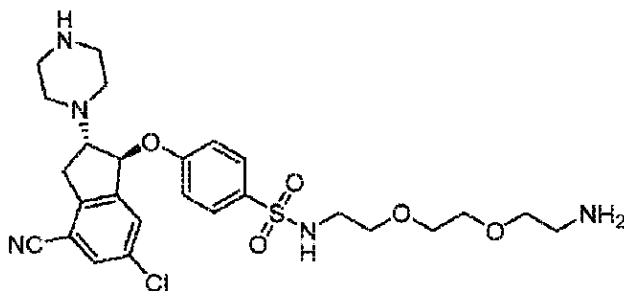


実施例 146

【 0 7 1 4】

実施例 1 4 7：N - (2 - [2 - (2 - アミノエトキシ) エトキシ] エチル) - 4 - ([(1 S , 2 S) - 6 - クロロ - 4 - シアノ - 2 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ) ベンゼンスルホンアミド。

【化 2 4 8】



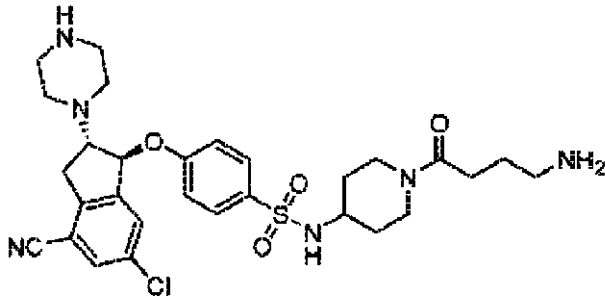
実施例 147

【 0 7 1 5】

実施例 1 4 8：N - [1 - (4 - アミノブタノイル) ピペリジン - 4 - イル] - 4 - ([

(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) ベンゼンスルホンアミド。

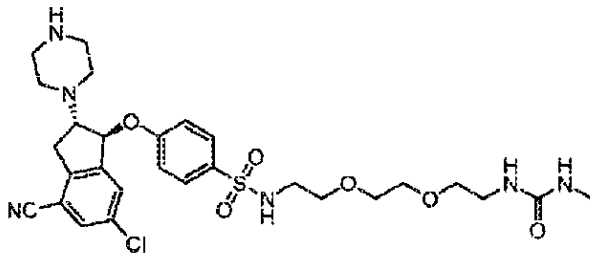
【化249】



実施例 148

【0716】

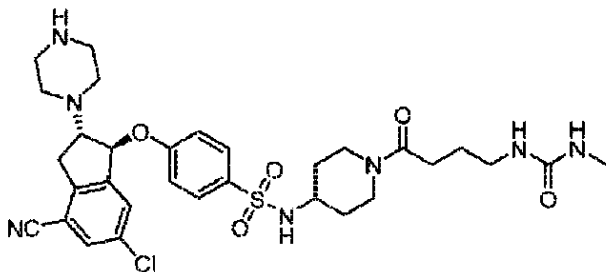
実施例 149：4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-(3-オキソ-7,10-ジオキサ-2,4-ジアザデカン-12-イル) ベンゼンスルホンアミド
【化250】



実施例 149

【0717】

実施例 150：4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-(1-[4-(3-メチルウレイド)ブタノイル]ピペリジン-4-イル) ベンゼンスルホンアミド
【化251】



実施例 150

【0718】

実施例 151：4-([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[(2S, 3R, 4S, 5R) - 1,3,4,5,6-ペンタヒドロキシヘキサン-2-イル] ベンゼンスルホンアミド

10

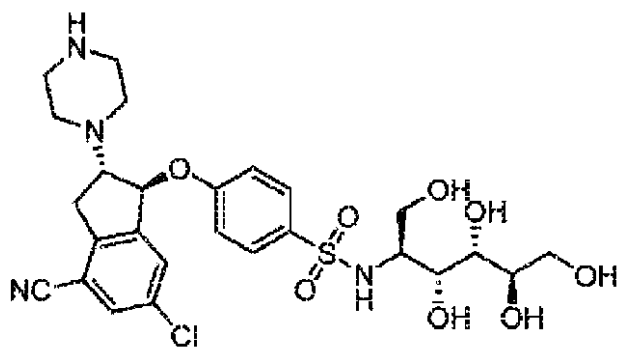
20

30

40

50

【化 2 5 2】



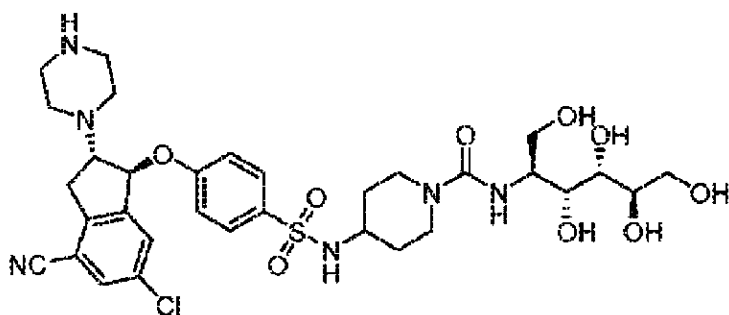
実施例 151

10

【 0 7 1 9】

実施例 152：4-（〔4-（〔（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ピペラジン-1-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）フェニル〕スルホンアミド）-N-〔（2S，3R，4S，5R）-1，3，4，5，6-ペンタヒドロキシヘキサン-2-イル〕ピペリジン-1-カルボキサミド

【化 2 5 3】



実施例 152

20

【 0 7 2 0】

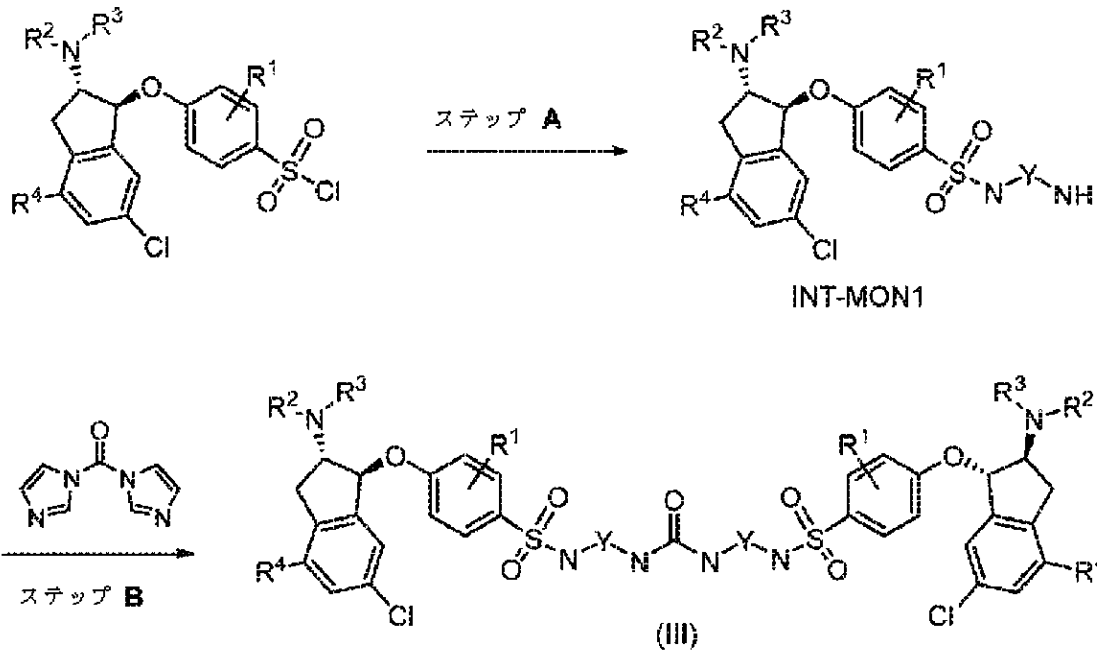
他の合成スキーム

30

40

50

【化 2 5 4】

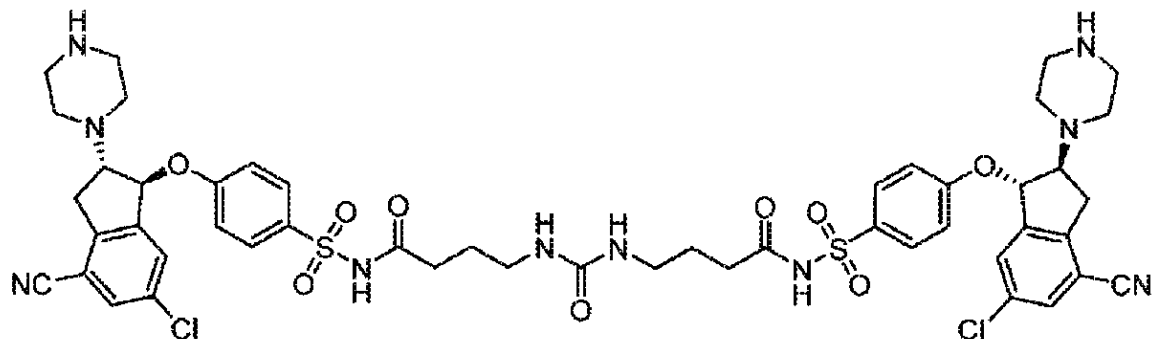


構造式 (III) の化合物を合成するための一般スキームに従って、INT-MON1 などの精巧な構造、「モノマー」を、1, 1'-カルボニルジイミダゾールまたは p-ニトロフェニルククロホルマートなどとの反応によって、対称ウレア (III) に二量化する。このステップによって、実施例 153 ~ 155 などの化合物を調製する。

【0721】

実施例 153: 4- (3- [4- ([4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) -4-オキソブチル] ウレイド) -N- ([4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホン) ブタンアミド

【化 2 5 5】

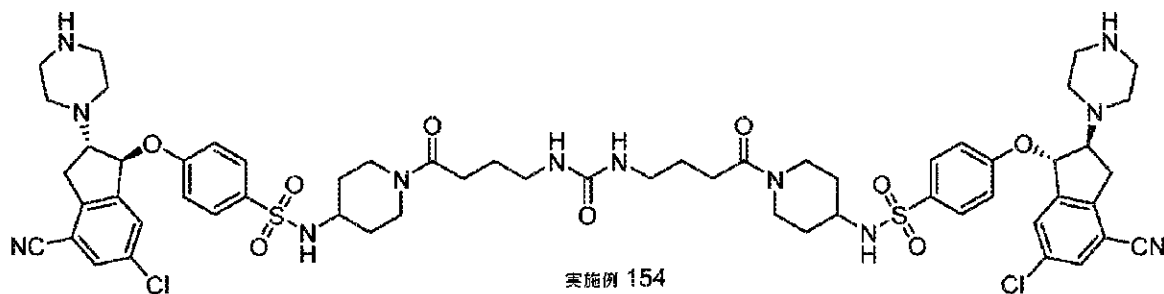


実施例 153

【0722】

実施例 154: 4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N- [1- (4- [3- (4- [4- ([4- ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2- (ピペラジン-1-イル) -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピペラジン-1-イル] -4-オキソブチル] ウレイド) ブタノイル] ピペラジン-4-イル] ベンゼンスルホンアミド

【化 2 5 6】

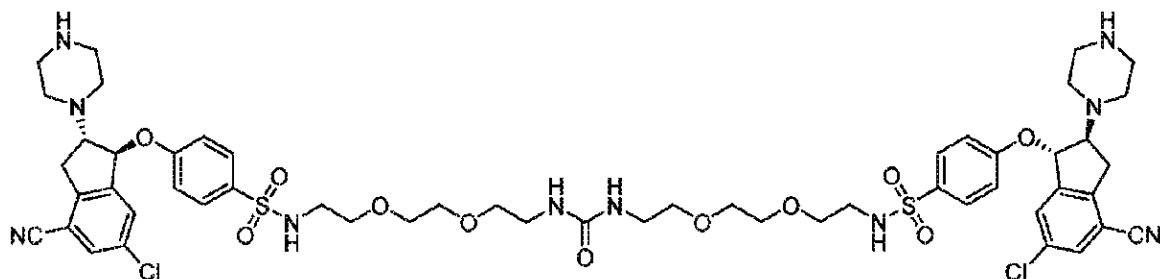


10

【0 7 2 3】

実施例 155：4-（〔（1S, 2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ピペラジン-1-イル）-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）-N-〔19-（〔4-（〔（1S, 2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（ピペラジン-1-イル）-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）フェニル〕スルホンアミド）-10-オキソ-3, 6, 14, 17-テトラオキサ-9, 11-ジアザノナデシル〕ベンゼンスルホンアミド

【化 2 5 7】



20

ステップA：ビス（2, 5-ジオキソピロリジン-1-イル）カルボナート（85mg、0.33mmol、1.1当量）及びtert-ブチル4-（（1S, 2S）-2-（4-（N-（2-（2-（2-アミノエトキシ）エトキシ）エチル）スルファモイル）フェノキシ）-4-クロロ-6-シアノ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）ピペラジン-1-カルボキシレート（200mg、0.3mmol）をDMF（1mL）中で1.5時間にわたって攪拌し、その後、DMF（0.2mL）中の（1s, 4s）-シクロヘキサン-1, 4-ジアミン（15.5mg、0.135mmol、0.45当量）の溶液を添加した。混合物を2時間にわたって60℃で攪拌した。LCMSは、大量のモノウレア副生成物、実施例155を示した。DMFを真空下で除去し、残渣を4：1のMeCN：H₂O中で溶解し、濾過し、分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、Atlantis Prep T3 OBD、50×250mm、10μm；移動相、水（0.1% TFA）及びCH₃CN（60分で25.0% CH₃CNから80.0%へ）；検出器、UV214nm。生成物は約62% MeCNで溶出した。シクロヘキシルジアミン生成物：143mg（61%）；LCMS：保持時間3.3分。MS（m/z）：[M/2+H]⁺ 747.4。対称ウレア生成物：47mg（22%）；LCMS：保持時間3.4分、MS（m/z）：[M/2+H]⁺ 677.3。生成物をそれぞれ、次のステップで脱保護した。

30

40

【0 7 2 4】

ステップB：代表的な手順（実施例155）：TFA（150μL、1.95mmol、69当量）を、DCM（1.0mL）中のtert-ブチル4-（（1S, 2S）-1-（4-（N-（19-（（4-（（（1S, 2S）-2-（4-（tert-ブトキシカルボニル）ピペラジン-1-イル）-6-クロロ-4-シアノ-2, 3-ジヒドロ-1H

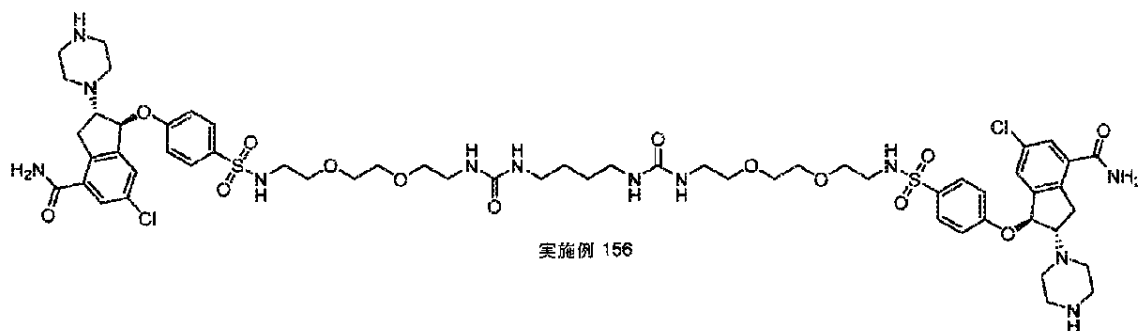
50

－インデン－１－イル）オキシ）フェニル）スルホンアミド）－１０－オキソ－３，６，１４，１７－テトラオキサー－９，１１－ジアザノナデシル）スルファモイル）フェノキシ）－６－クロロ－４－シアノ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－２－イル）ピペラジン－１－カルボキシラート（４５ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）の溶液に添加した。混合物を４時間にわたって攪拌した（ＬＣＭＳよると完了）。揮発性物質を真空下で除去し、残渣を４：１のＭｅＣＮ：Ｈ２Ｏ中に溶解し、分取ＨＰＬＣによって次の条件で精製した：カラム、Ａｔｌａｎｔｉｓ Ｐｒｅｐ Ｔ３ ＯＢＤ、５０×２５０ｍｍ、１０μｍ；移動相、水（０．１％ＴＦＡ）及びＣＨ３ＣＮ（５０分で２５．０％ＣＨ３ＣＮから６０．０％へ）；検出器、ＵＶ２１４ｎｍ。生成物は５０％ＭｅＣＮで溶出し、２５ｍｇ（５５％）で実施例１５５を白色の固体として収集した。ＬＣＭＳ：保持時間２．４０分。ＭＳ： $[M/2+H]^+$ ５７７．３。¹H NMR（メタノール－ｄ４，４００ＭＨｚ）δ ７．８６（ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，４Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝１．９ Ｈｚ，２Ｈ），７．４７－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｄ，Ｊ＝９．０ Ｈｚ，４Ｈ），６．０８－６．０４（ｍ，２Ｈ），３．７８－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．４３（ｍ，２１Ｈ），３．４０－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．２７（ｓ，４Ｈ），３．２２（ｔ，Ｊ＝５．２ Ｈｚ，１０Ｈ），３．１６－３．０８（ｍ，１Ｈ），３．０５（ｓ，５Ｈ），２．９３－２．７７（ｍ，８Ｈ）。

【０７２５】

実施例１５６：４－（〔（１Ｓ，２Ｓ）－６－クロロ－４－アミド－２－（ピペラジン－１－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル〕オキシ）－Ｎ－〔２６－（〔４－（〔（１Ｓ，２Ｓ）－６－クロロ－４－アミド－２－（ピペラジン－１－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル〕オキシ）フェニル〕スルホンアミド）－１０，１７－ジオキソ－３，６，２１，２４－テトラオキサー－９，１１，１６，１８－テトラアザヘキサコシル〕ベンゼンスルホンアミド

【化２５８】



標題化合物を、実施例４１の制御加水分解によって、硫酸または塩化水素または水酸化ナトリウムなどの塩基水溶液を含むプロトン酸のいずれかを使用することを介して調製する。

【０７２６】

実施例１５７：４－（〔（１Ｓ，２Ｓ）－４－シアノ－６－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル〕オキシ）－Ｎ－〔２６－（〔４－（〔（１Ｓ，２Ｓ）－４－シアノ－６－メチル－２－（ピペラジン－１－イル）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－イル〕オキシ）フェニル〕スルホンアミド）－１０，１７－ジオキソ－３，６，２１，２４－テトラオキサー－９，１１，１６，１８－テトラアザヘキサコシル〕ベンゼンスルホンアミド

10

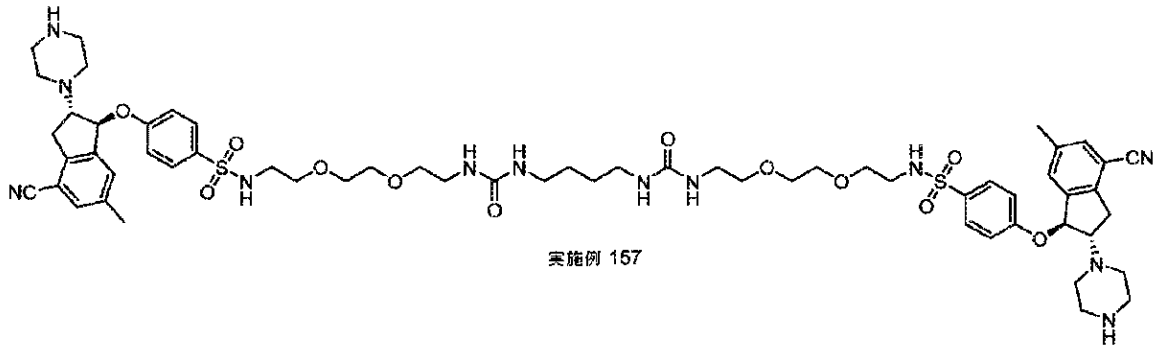
20

30

40

50

【化 2 5 9】



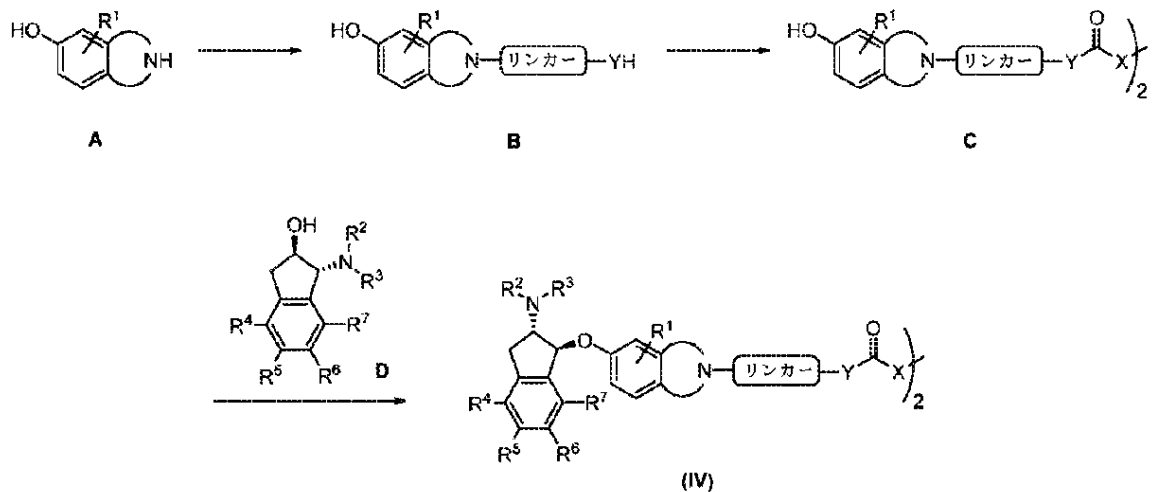
10

標題化合物を、実施例 4 1 を得るためと同じ手順によって、4-メチル-2-ブロモベンズアルデヒドまたは同様の適切な出発物質から開始して調製する。

【0 7 2 7】

二環式類似体を合成するためのスキーム：

【化 2 6 0】



20

30

二環式類似体を合成するための一般スキームに従って、構造式 (IV) の化合物をフェノール A などの出発物質から調製する。フェノール酸素を保護して、または保護せずに、化合物 B を、アルキルハロゲン化物、カルボン酸、イソシアナ酸塩などの好適な試薬でのアルキル化またはアシル化を介して、当業者に知られている塩基またはカップリング剤を用いて調製する。続いて、反応性か、またはマスクされた置換基 Y を含有する化合物 B のリンカーを、1, 4-ジイソシアナトブタンなどのビス官能性試薬と反応させて、二量体 C を生成する。構造式 (IV) の化合物を、光延条件下で、ジアゾカルボキシレート試薬 (DEAD、DIAD など) 及びトリフェニルホスフィンを用いて、またはメシル化／置き換えによって塩基の存在下で C を D とカップリングさせることによって生成する。

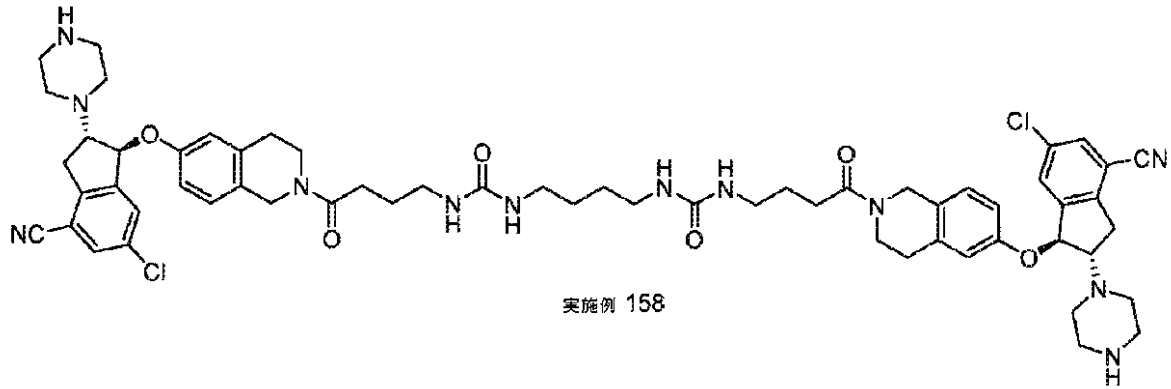
40

【0 7 2 8】

実施例 158：1, 1'-(ブタン-1, 4-ジイル)ビス[3-(4-[6-([1S, 2S]-6-クロロ-4-シアノ-2-(ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)-3, 4-ジヒドロイソキノリン-2(1H)-イル]-4-オキソブチル)尿素]

50

【化 2 6 1】

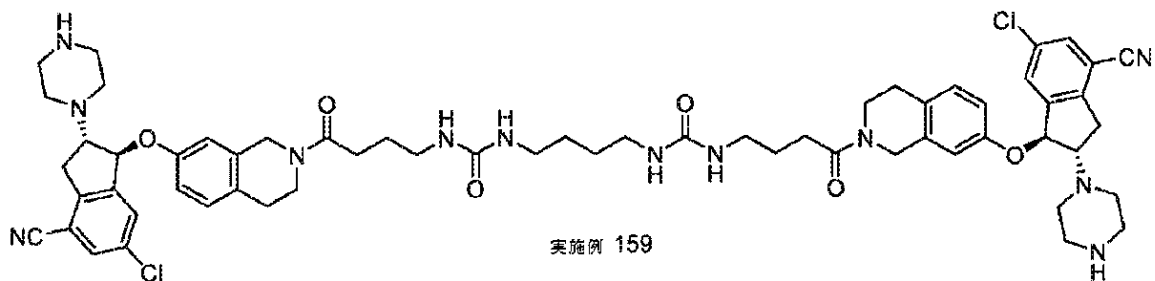


10

【0 7 2 9】

実施例 159：1, 1' - (ブタン-1, 4-ジイル) ビス [3 - (4 - [7 - ([(1 S, 2 S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) - イル] - 4-オキソブチル) 尿素]

【化 2 6 2】

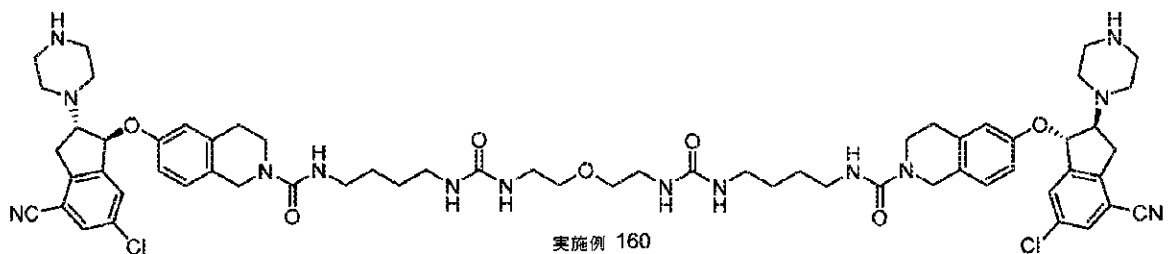


20

【0 7 3 0】

実施例 160：N, N' - (6, 14-ジオキソ-10-オキサ-5, 7, 13, 15-テトラアザノナデカン-1, 19-ジイル) ビス [6 - ([(1 S, 2 S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) - カルボキサミド]

【化 2 6 3】



30

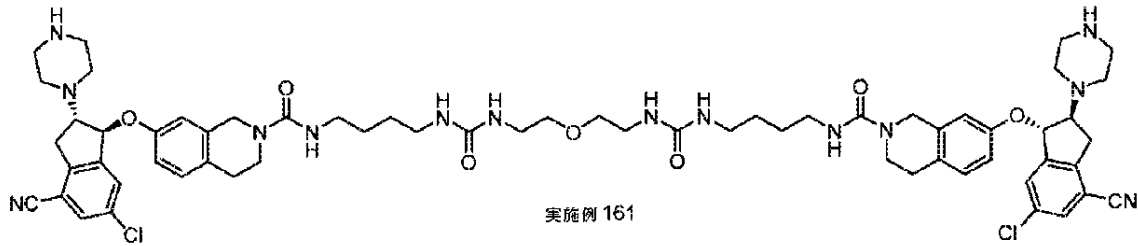
40

【0 7 3 1】

実施例 161：N, N' - (6, 14-ジオキソ-10-オキサ-5, 7, 13, 15-テトラアザノナデカン-1, 19-ジイル) ビス [7 - ([(1 S, 2 S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - 3, 4-ジヒドロイソキノリン-2 (1H) - カルボキサミド]

50

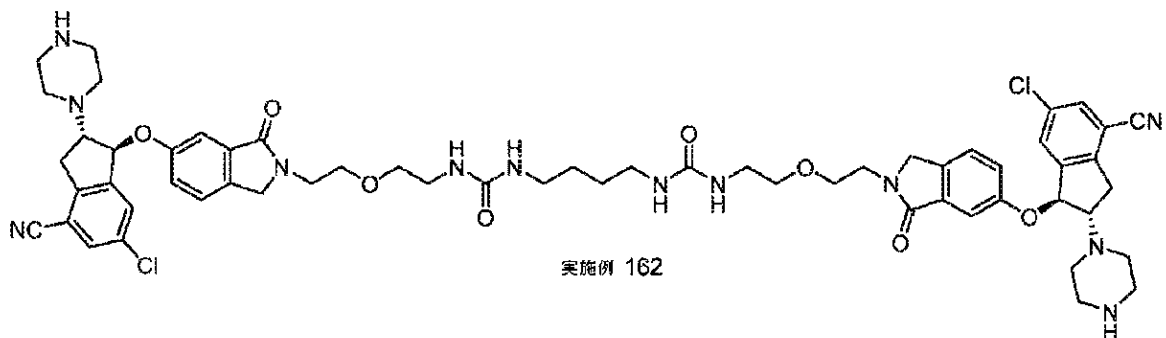
【化 2 6 4】



【 0 7 3 2】

実施例 162 : 1, 1' - (ブタン-1, 4-ジイル) ビス (3 - [2 - (2 - [6 - ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル] エトキシ) エチル] 尿素)

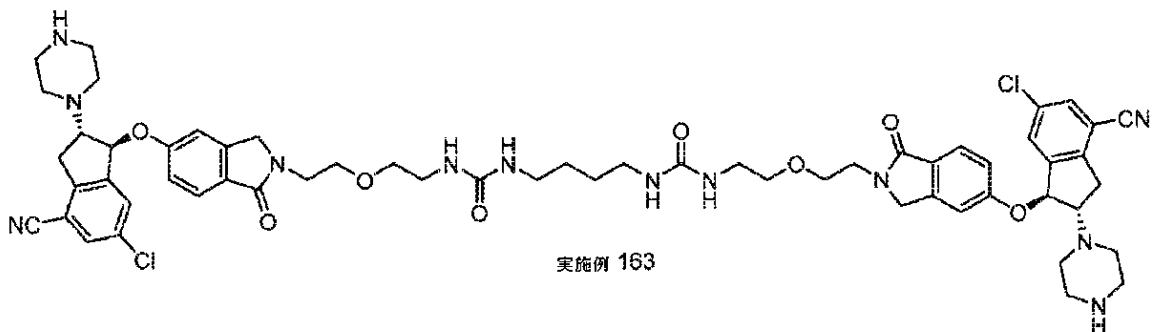
【化 2 6 5】



【 0 7 3 3】

実施例 163 : 1, 1' - (ブタン-1, 4-ジイル) ビス (3 - [2 - (2 - [5 - ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - (ピペラジン-1-イル) - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - 1-オキソイソインドリン-2-イル] エトキシ) エチル] 尿素)

【化 2 6 6】



【 0 7 3 4】

実施例 164 : 4 - ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) - N - [(S) - 1 - (18 - [(S) - 3 - ([4 - ([(1S, 2S) - 6-クロロ-4-シアノ-2 - [(R) - 3-メチルピペラジン-1-イル] - 2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] - 6, 13, 18-トリオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカノイル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド

10

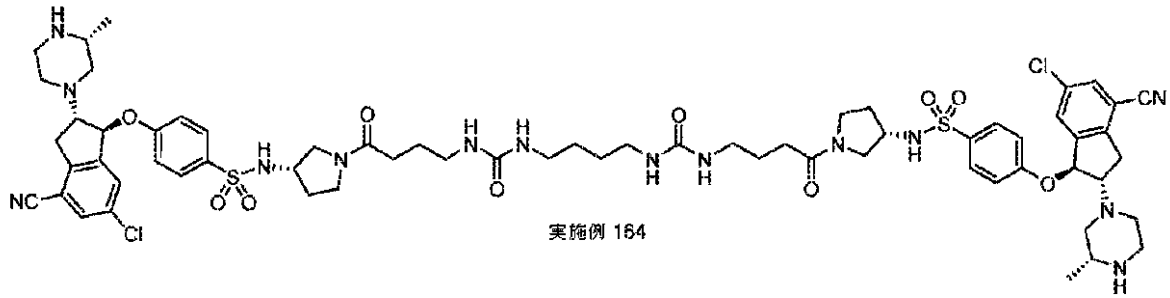
20

30

40

50

【化 2 6 7】

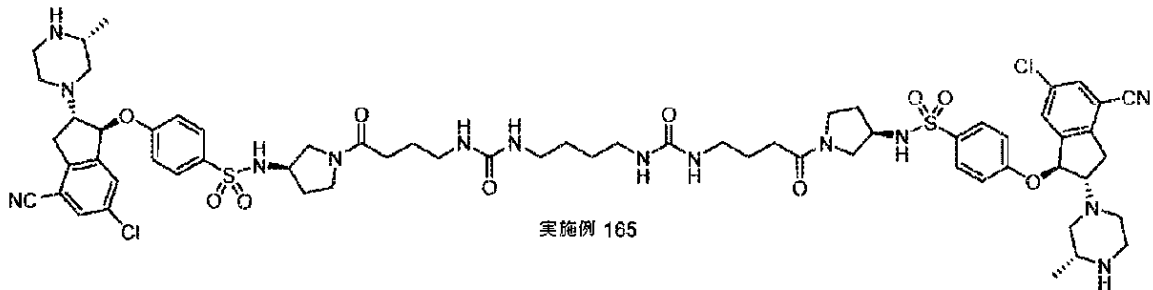


10

【0 7 3 5】

実施例 165：4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)-N-[(R)-1-(18-[(R)-3-([4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル]-6, 13, 18-トリオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカノイル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド

【化 2 6 8】

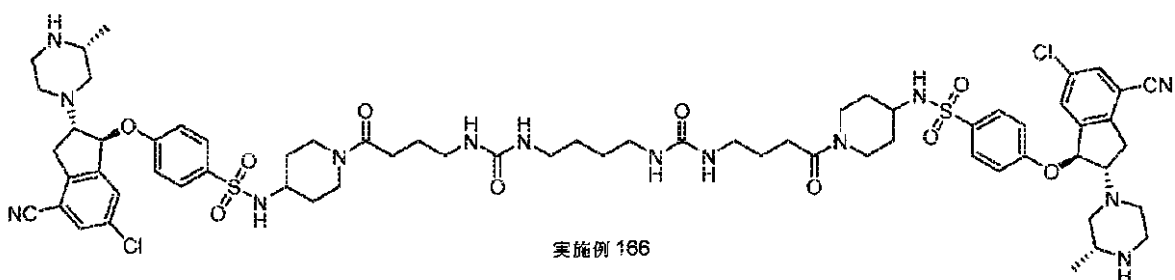


20

【0 7 3 6】

実施例 166：4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)-N-[1-(18-[4-([4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピペリジン-1-イル]-6, 13, 18-トリオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカノイル) ピペリジン-4-イル] ベンゼンスルホンアミド

【化 2 6 9】



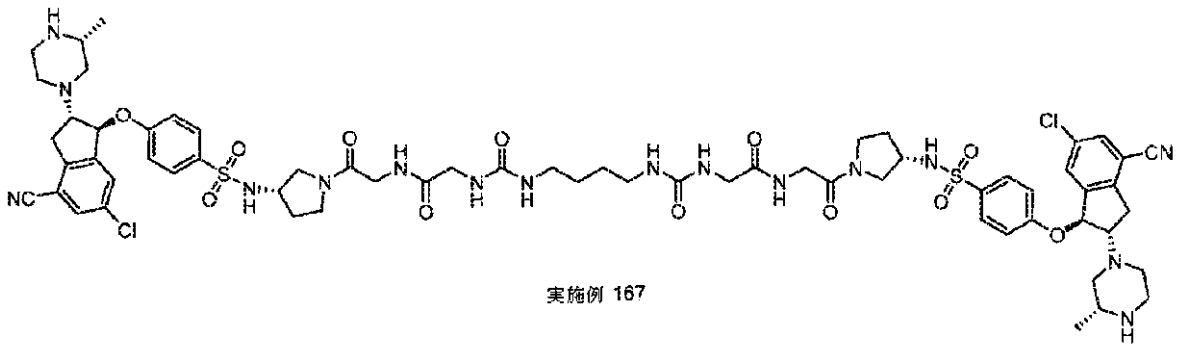
40

【0 7 3 7】

実施例 167：N¹, N¹⁴-ビス(2-[(S)-3-([4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジ

50

ヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -2-オキソエチル) -4, 11-ジオキソ-3, 5, 10, 12-テトラアザテトラデカンジアミド
【化270】

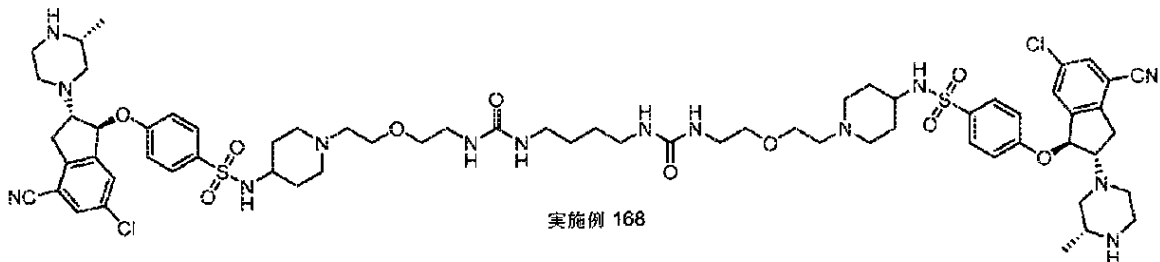


実施例 167

【0738】

実施例168：4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[1-(20-[4-([4-([(1S, 2S) -6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピペリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアサイコシル) ピペリジン-4-イル] ベンゼンスルホンアミド

【化271】

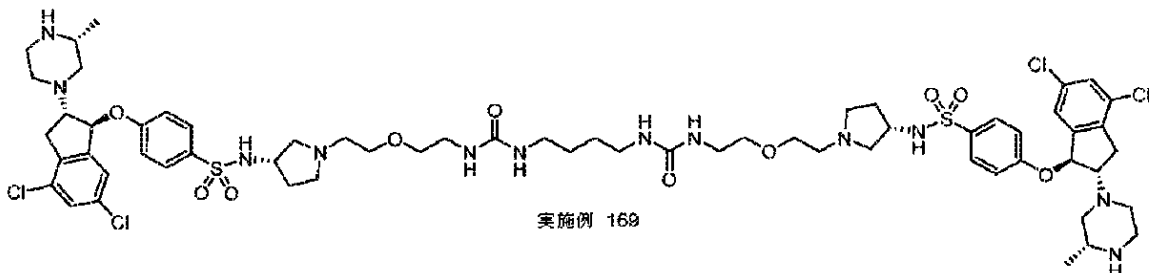


実施例 168

【0739】

実施例169：4-([(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) -N-[(S) -1-(20-[(S) -3-([4-([(1S, 2S) -4, 6-ジクロロ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピロリジン-1-イル] -7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアサイコシル) ピロリジン-3-イル] ベンゼンスルホンアミド

【化272】



実施例 169

10

20

30

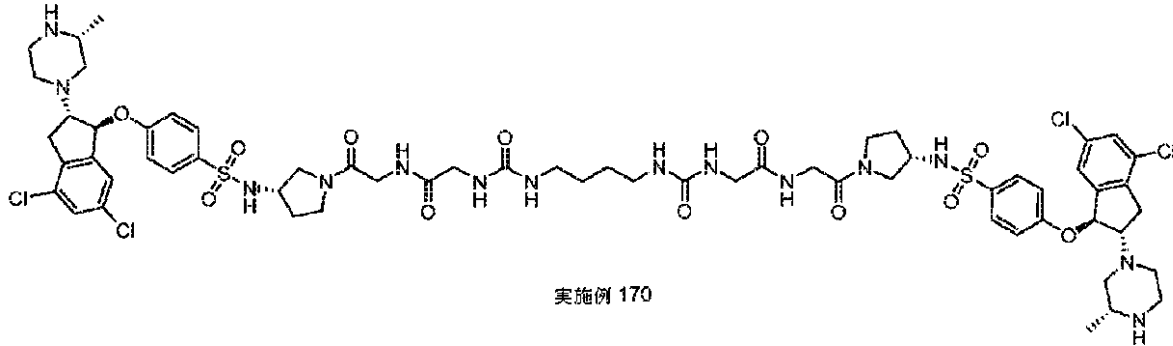
40

50

【0740】

実施例170：N¹，N¹⁴−ビス（2−〔（S）−3−（〔4−（〔（1S，2S）−4，6−ジクロロ−2−〔（R）−3−メチルピペラジン−1−イル〕−2，3−ジヒドロ−1H−インデン−1−イル〕オキシ）フェニル〕スルホンアミド）ピロリジン−1−イル〕−2−オキソエチル）−4，11−ジオキソ−3，5，10，12−テトラアザテトラデカンジアミド

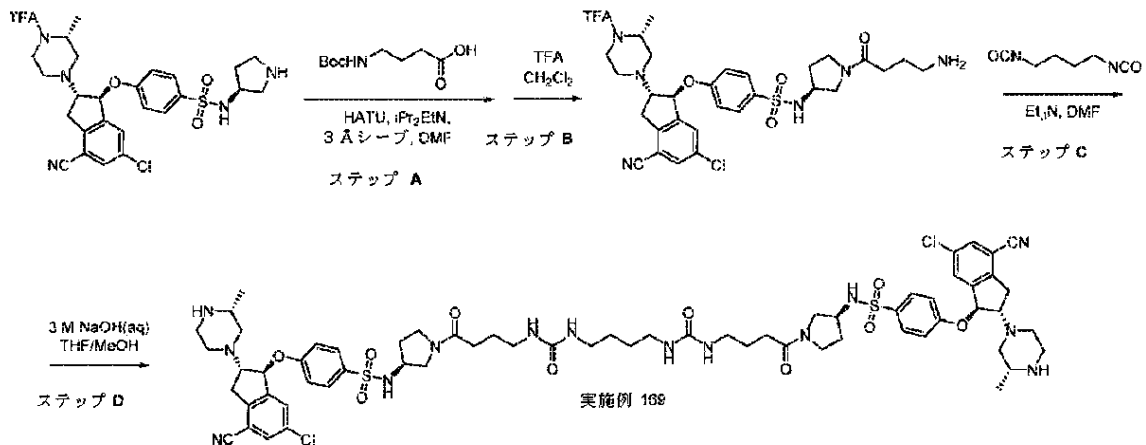
【化273】



【0741】

実施例171：4−（〔（1S，2S）−6−クロロ−4−シアノ−2−〔（R）−3−メチルピペラジン−1−イル〕−2，3−ジヒドロ−1H−インデン−1−イル〕オキシ）−N−〔（S）−1−（18−〔（S）−3−（〔4−（〔（1S，2S）−6−クロロ−4−シアノ−2−〔（R）−3−メチルピペラジン−1−イル〕−2，3−ジヒドロ−1H−インデン−1−イル〕オキシ）フェニル〕スルホンアミド）ピロリジン−1−イル〕−6，13，18−トリオキソ−5，7，12，14−テトラアザオクタデカノイル）ピロリジン−3−イル〕ベンゼンスルホンアミド。

【化274】



ステップA：4−（（（1S，2S）−6−クロロ−4−シアノ−2−（（R）−3−メチル−4−（2，2，2−トリフルオロアセチル）ピペラジン−1−イル）−2，3−ジヒドロ−1H−インデン−1−イル）オキシ）−N−（（S）−ピロリジン−3−イル）ベンゼンスルホンアミド（INT−SLC5と類似の手順によって調製、200mg、0.33mmol）、4−（（tert−ブトキシカルボニル）アミノ）ブタン酸（100mg、0.49mmol、1.5当量）、HATU（247mg、0.65mmol、2当量）、及び粉碎モレキュラーシーブ（3Å）をジメチルホルムアミド（1.0mL）中に懸濁させ、次いで、ジイソプロピルエチルアミン（226μL、1.3mmol、4当量）を室温で添加した。混合物を30分間にわたって室温で攪拌し、その時点で、反応は、LC／MSによると完了した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマ

トグラフィーによってDCM:MeOH 0~8%で精製した。生成物は約6%MeOHで溶出し; 250mg (97%)を黄褐色の固体として収集した。LC/MS: 保持時間4.06分。MS (m/z): [M+H]⁺ 797.2。

【0742】

ステップB: TFA (190 μL、2.5 mmol、8.0当量)を、DCM (1.0 mL)中のtert-ブチル(4-((S)-3-(4-((1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-((R)-3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)フェニルスルホンアミド)ピロリジン-1-イル)-4-オキソブチル)カルバマート(250 mg、0.31 mmol)の溶液に添加した。反応混合物を16時間にわたって室温で攪拌し、次いで、真空下で濃縮して(TFAをDCEと共に共沸)、粗生成物(理論0.31 mmol)を白色の泡状物として得、これを精製せずに次のステップのために使用した。LCMS: 保持時間3.22分。MS (m/z): [M+H]⁺ 697.2。

【0743】

ステップC: 1, 4-ジイソシアナトブタン(18.6 mg、0.13 mmol、0.43当量)を、DMF (1.0 mL)及びEt₃N (213 μL、1.54 mmol、5当量)中の2N-((S)-1-(4-アミノブタノイル)ピロリジン-3-イル)-4-((1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-((R)-3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)ベンゼンスルホンアミド(216 mg、0.31 mmol)の溶液に添加した。反応混合物を4時間にわたって室温で攪拌し、H₂O/MeCNで希釈し、分取HPLCによって次の条件で精製した: カラム、Atlantis Prep T3 OBD、19×150 mm、10 μm; 移動相、水(0.1% TFA)及びCH₃CN(40分で20.0% CH₃CNから80.0%へ); 検出器、UV214 nm。生成物は約77% MeCNで溶出した。この手順によって、標題化合物170.1 mg (83%)を白色の固体として得た。LC/MS: 保持時間4.31分。MS (m/z): [M/2+H]⁺ 767.3。

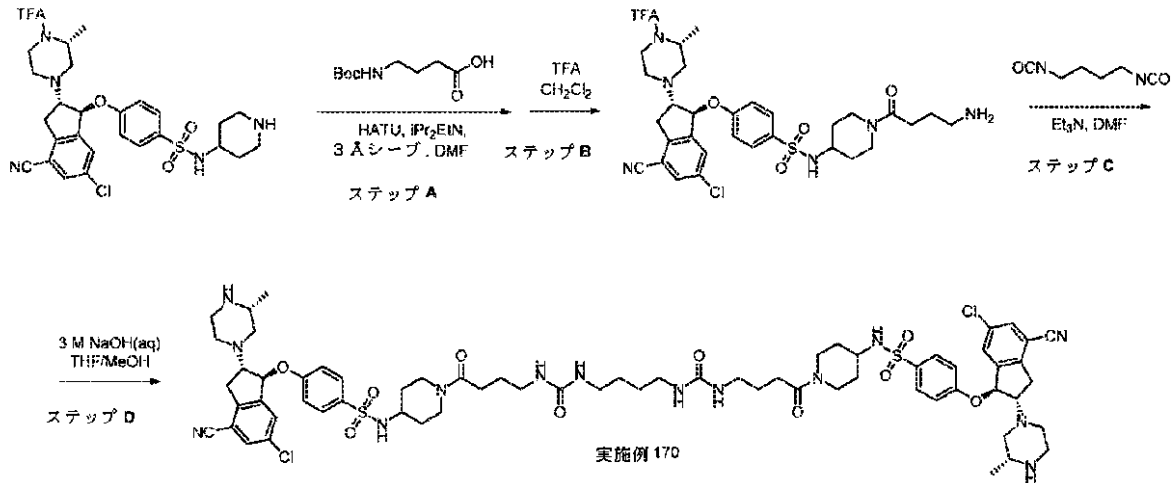
【0744】

ステップD: 3M NaOH水溶液(185 μL、0.55 mmol、5.0当量)を、THF/メタノール(0.9:0.1 mL)中の(S, S, R)-N, N'-((3S, 3'S)-1, 1'-((6, 13-ジオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカン-1, 18-ジオイル)ビス(ピロリジン-3, 1-ジイル))ビス(4-((1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-((R)-3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)ベンゼンスルホンアミド)(170 mg、0.11 mmol)の溶液に添加した。反応混合物を4時間にわたって室温で攪拌した-LC/MSによると完了。反応混合物をH₂O/MeCN中で希釈し、分取HPLCによって次の条件で精製した: カラム、Atlantis Prep T3 OBD、19×150 mm、10 μm; 移動相、水(0.1% TFA)及びCH₃CN(40分で10.0% CH₃CNから60.0%へ); 検出器、UV214 nm。生成物は約48% MeCNで溶出した。この手順によって、標題化合物124 mg (72%)を白色の固体として得た。LC/MS: 保持時間2.9分。MS (m/z): [M/2+H]⁺ 671.3。¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.92 - 7.83 (m, 4H), 7.76 (s, 2H), 7.49 - 7.45 (m, 2H), 7.37 - 7.25 (m, 4H), 6.09 - 6.05 (m, 2H), 3.86 - 3.69 (m, 2H), 3.34 (dd, J = 14.5, 6.4 Hz, 19H), 3.11 (t, J = 8.6 Hz, 22H), 2.69 - 2.55 (m, 1H), 2.41 - 2.04 (m, 1H), 1.98 - 1.62 (m, 1H), 1.47 (s, 4H), 1.28 (dd, J = 6.5, 3.7 Hz, 7H)。

【0745】

実施例 172: 4-((1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-((R)-3-メチルピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-N-((1-((18-((4-((1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-((R)-3-メチルピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)フェニル)スルホンアミド)ピペリジン-1-イル)-6, 13, 18-トリオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカノイル)ピペリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド。

【化 275】



ステップ A: 4-((1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-((R)-3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)-N-((ピペリジン-4-イル)ベンゼンスルホンアミド (INT-SLC5 と類似の手順によって調製、170 mg、0.27 mmol)、4-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)ブタン酸 (83 mg、0.40 mmol、1.5 当量)、HATU (206 mg、0.54 mmol、2 当量) 及び 粉碎モレキュラーシーブ (3 Å) をジメチルホルムアミド (1.0 mL) 中に懸濁させ、次いで、ジイソプロピルエチルアミン (190 µL、1.1 mmol、4 当量) を室温で添加した。反応混合物を 1 時間にわたって室温で攪拌した LC/MS によると完了。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM: MeOH 0~8% で精製した。生成物は約 6% MeOH で溶出した; 210 mg (96%) を黄褐色の固体として収集した。LC/MS: 保持時間 4.11 分。MS (m/z): [M+H]⁺ 811.2。

【0746】

ステップ B: TFA (160 µL、2.06 mmol、8.0 当量) を、DCM (1.0 mL) 中の tert-ブチル (4-((4-((4-((1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-((R)-3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)フェニル)スルホンアミド)ピペリジン-1-イル)-4-オキソブチル)カルバマート (210 mg、0.26 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を 18 時間にわたって室温で攪拌し、次いで、真空下で濃縮して (TFA を DCE と共に共沸)、粗生成物 (理論 0.26 mmol) を白色の泡として得、これを精製せずに次のステップのために使用した。LCMS: 保持時間 3.24 分。MS (m/z): [M+H]⁺ 711.2。

【0747】

ステップ C: 1, 4-ジイソシアナトブタン (15.1 mg、0.11 mmol、0.43 当量) を、DMF (0.8 mL) 及び Et₃N (175 µL、1.26 mmol、5 当量) 中の N-((1-((4-アミノブタノイル)ピペリジン-4-イル)-4-((1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-((R)-3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)フェニル)スルホンアミド (210 mg、0.26 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を 18 時間にわたって室温で攪拌し、次いで、真空下で濃縮して (TFA を DCE と共に共沸)、粗生成物 (理論 0.26 mmol) を白色の泡として得、これを精製せずに次のステップのために使用した。LCMS: 保持時間 3.24 分。MS (m/z): [M+H]⁺ 711.2。

リフルオロアセチル) ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) オキシ) ベンゼンスルホンアミド (180 mg、0.25 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を4時間にわたって室温で攪拌し、H₂O/MeCNで希釈し、分取HPLCによって次の条件で精製した: カラム、Atlantis Prep T3 OBD、19×150 mm、10 μm; 移動相、水 (0.1% TFA) 及びCH₃CN (40分で20.0% CH₃CNから80.0%へ); 検出器、UV 214 nm。生成物は約77% MeCNで溶出した。この手順によって、標題化合物145 mg (86%) を白色の固体として得た。LC/MS: 保持時間4.37分。MS (m/z): [M/2+H]⁺ 781.3。

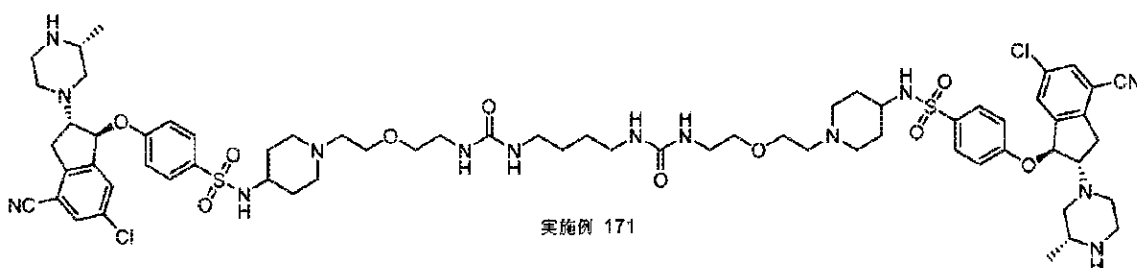
【0748】

ステップD: 3M NaOH水溶液 (185 μL、0.55 mmol、6.0当量) を、THF/メタノール (0.9:0.1 mL) 中の (S, S, R)-N, N'-(1, 1'-(6, 13-ジオキソ-5, 7, 12, 14-テトラアザオクタデカン-1, 18-ジオイル) ビス(ピペリジン-4, 1-ジイル)) ビス(4-((1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-((R)-3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル) ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) オキシ) ベンゼンスルホンアミド) (145 mg、0.9 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を1時間にわたって室温で攪拌した。LC/MSによると完了。反応混合物をH₂O/MeCN中で希釈し、分取HPLCによって次の条件で精製した: カラム、Atlantis Prep T3 OBD、19×150 mm、10 μm; 移動相、水 (0.1% TFA) 及びCH₃CN (40分で10.0% CH₃CNから60.0%へ); 検出器、UV 214 nm。生成物は約48% MeCNで溶出した。この手順によって、標題化合物108.8 mg (73%) を白色の固体として得た。LC/MS: 保持時間2.93分。MS (m/z): [M/2+H]⁺ 685.3。¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.88 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 7.76 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.44 (s, 2H), 7.31 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 6.06 (s, 2H), 4.24 - 4.16 (m, 1H), 3.84 - 3.70 (m, 3H), 3.41 - 3.30 (m, 17H), 3.24 - 3.01 (m, 15H), 2.40 - 2.30 (m, 5H), 1.85 - 1.76 (m, 1H), 1.71 (d, J = 7.2 Hz, 4H), 1.46 (s, 5H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 7H)。

【0749】

実施例173: 4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) オキシ)-N-[1-(20-[4-([4-([(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル) オキシ) フェニル] スルホンアミド) ピペリジン-1-イル]-7, 14-ジオキソ-3, 18-ジオキサ-6, 8, 13, 15-テトラアサイコシル) ピペリジン-4-イル] ベンゼンスルホンアミド。

【化276】



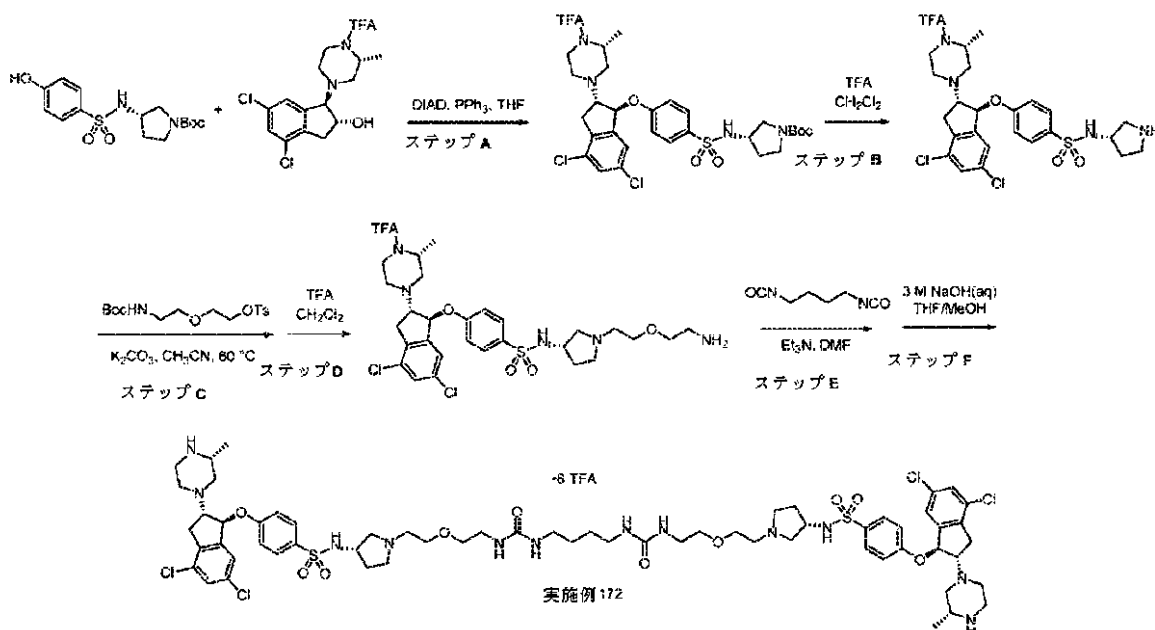
標題化合物を、実施例123からの手順に従って調製した。残渣をカラム、Atlantis

tis Prep T3 OBD、 $19 \times 150 \text{ mm}$ 、 $10 \mu\text{m}$ によって精製した；移動相、水（ $0.1\% \text{ TFA}$ ）及び CH_3CN （ 40 分で $10.0\% \text{ CH}_3\text{CN}$ から 60.0% へ）；検出器、 $\text{UV } 214 \text{ nm}$ 。生成物は約 $43\% \text{ MeCN}$ で溶出した。この手順によって、標題化合物 28 mg （ 41% ）を白色の固体として得た。LCMS：保持時間 1.89 分。MS（ m/z ）： $[\text{M}/2+\text{H}]^+ 687.3$ 。 $^1\text{H NMR}$ （メタノール- d_4 ， 400 MHz ） δ 7.89 （d， $J = 9.0 \text{ Hz}$ ， 4H ）， $7.78 - 7.75$ （m， 2H ）， $7.45 - 7.42$ （m， 2H ）， $7.37 - 7.23$ （m， 4H ）， $6.11 - 6.02$ （m， 2H ）， $3.80 - 3.67$ （m， 8H ）， $3.61 - 3.47$ （m， 10H ）， 3.32 （dd， $J = 10.3$ ， 7.5 Hz ， 18H ）， 3.12 （d， $J = 8.8 \text{ Hz}$ ， 18H ）， $2.69 - 2.57$ （m， 1H ）， $2.37 - 2.28$ （m， 1H ）， $2.08 - 1.94$ （m， 6H ）， $1.88 - 1.74$ （m， 2H ）， $1.53 - 1.39$ （m， 4H ）， 1.28 （d， $J = 6.6 \text{ Hz}$ ， 6H ）。

【0750】

実施例174：4-（〔（1S，2S）-4，6-ジクロロ-2-〔（R）-3-メチルピペラジン-1-イル〕-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）-N-〔（S）-1-（20-〔（S）-3-（〔4-（〔（1S，2S）-4，6-ジクロロ-2-〔（R）-3-メチルピペラジン-1-イル〕-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル〕オキシ）フェニル〕スルホンアミド）ピロリジン-1-イル〕-7，14-ジオキソ-3，18-ジオキサ-6，8，13，15-テトラアザイコシル）ピロリジン-3-イル〕ベンゼンスルホンアミド。

【化277】



ステップA：（S）-tert-ブチル3-（4-ヒドロキシフェニルスルホンアミド）ピロリジン-1-カルボキシレート（ 0.47 g 、 1.37 mmol 、 1.1 当量）、1-（（R）-4-（（1R，2R）-4，6-ジクロロ-2-ヒドロキシ-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）-2-メチルピペラジン-1-イル）-2，2，2-トリフルオロエタノン（ 0.5 g 、 1.25 mmol ）、及び Ph_3P （ 0.49 g 、 1.87 mmol 、 1.5 当量）をTHF（ 3 mL ）中に溶解し、混合物を15分間にわたって N_2 下で 40°C で加熱し、次いで、THF（ 1.2 mL ）中のジイソプロピルアゾジカルボキシレート（ 0.39 mL 、 2.0 mmol 、 1.6 当量）の溶液を15分以内に滴下添加した。反応混合物を10分間にわたって攪拌した（LCMSは出発アミノアルコ

ールを示さなかった)。反応混合物を真空下で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン：EtOAc (0～60%)で精製して、生成物840mg (93%)を白色の泡状物として得た。LCMS：保持時間3.96分。MS (m/z)： [M+H]⁺ 721.1。

【0751】

ステップB：TFA (1.0mL、12.9mmol、11.7当量)を、DCM (5.0mL)中の(S)-tert-ブチル3-(4-((1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-1-((R)-3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ)フェニルスルホンアミド)ピロリジン-1-カルボキシラート (800mg、1.1mmol)の溶液に添加した。反応混合物を16時間にわたって攪拌し、DCMを蒸発によって除去し、残渣を分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、Atlantis Prep T3 OBD、50×250mm、10μm；移動相、水 (0.1% TFA) 及びCH₃CN (50分で30.0% CH₃CNから70.0%へ)；検出器、UV214nm。生成物は約65% MeCNで溶出した。収集した画分を真空下で濃縮し、固体NaHCO₃ (pH 9)で中和し、9：1のCHCl₃：IPA (3×40mL)で抽出した。合わせた有機物をブライン (40mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、生成物500mg (73%)を白色の固体として得た。LCMS：保持時間2.95分。MS (m/z)： [M+H]⁺ 621.2。

【0752】

ステップC：2-(2-((tert-ブトキシカルボニル)アミノ)エトキシ)エチル4-メチルベンゼンスルホナート (126mg、0.35mmol、1.1当量)、4-((1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-1-((R)-3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ)-N-((S)-ピロリジン-3-イル)ベンゼンスルホンアミド (200mg、0.32mmol) 及びK₂CO₃ (89mg、0.64mmol、2当量)をMeCN (2.0mL)中で混合し、混合物を55℃で16時間にわたって攪拌して、約50%の変換率を得た (LCMS)。DMF (0.5mL)を添加し、スラリーを別の24時間にわたって60℃で攪拌して、完全な変換率を得た。反応混合物を濾過し、濾液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムによってDCM：MeOH (0～10%)で精製した。生成物144mg (56%)を白色の泡状物として収集した。LCMS：保持時間3.3分。MS (m/z)： [M+H]⁺ 808.25。

【0753】

ステップD：TFA (150μL、1.95mmol、11当量)を、DCM (2mL)中のtert-ブチル(2-(2-((S)-3-(4-((1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-1-((R)-3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ)フェニルスルホンアミド)ピロリジン-1-イル)エトキシ)エチル)カルバマート (145mg、0.18mmol)の溶液に添加した。反応混合物を15時間にわたって攪拌し、次いで、真空下で濃縮した。残渣を水 (5mL)に溶解し、固体NaHCO₃ (pH約8)で中和した。水層をEtOAc (3×10mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、所望の生成物120mg (95%)を得た。LCMS：保持時間2.43分。MS (m/z)： [M+H]⁺ 708.2。

【0754】

ステップE：DMF (0.1mL)中の1, 4-ジイソシアナトブタン (10mg、0.071mmol、0.42当量)の溶液を、DMF (0.4mL)中のN-((S)-1-(2-(2-アミノエトキシ)エチル)ピロリジン-3-イル)-4-((1S, 2S)-4, 6-ジクロロ-1-((R)-3-メチル-4-(2, 2, 2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ)ベンゼンスルホンアミド (120mg、0.17mmol)の溶液に添加した。反

応混合物を室温で2時間にわたって攪拌し、真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムDCM:85DCM/15MeOH/5Et₃N(0~10%)によって精製した。生成物は約85%の極性溶媒で溶出した。生成物150mg(理論110mg、完全に無水ではない)を白色の泡状物として収集した。LCMS:保持時間3.56分。MS(m/z):[M/2+H]⁺778.3。

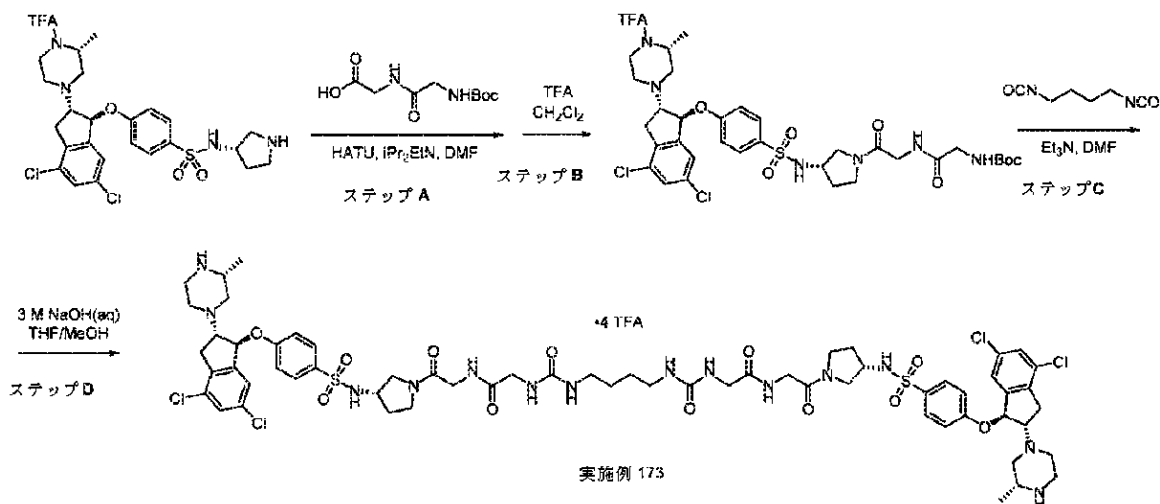
【0755】

ステップF:3M NaOH水溶液(400μL、1.2mmol、17当量)を、MeOH(1mL):THF(0.5mL)中の(S,S,R)-N,N'-((3S,3'S)-1,1'-(7,14-ジオキソ-3,18-ジオキサ-6,8,13,15-テトラアザイコサン-1,20-ジイル)ビス(ピロリジン-3,1-ジイル))ビス(4-((1S,2S)-4,6-ジクロロ-1-((R)-3-メチル-4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)オキシ)ベンゼンスルホンアミド)(110mg、0.071mmol)の溶液に添加した。添加は、反応進行をLCMSモニターしながら、2時間以内の滴下であった(130+130+240μL)。2.5時間後に、反応は、LCMSによると完了した。反応を4N HCl(pH約2)でクエンチし、揮発性物質を真空下で除去し、残渣を分取HPLCによって次の条件で精製した:カラム、Atlantis Prep T3 OBD、50×250mm、10μm;移動相、水(0.1%TFA)及びCH₃CN(50分で20.0%CH₃CNから60.0%へ);検出器、UV214nm。127.7mg(88%)を白色の固体として収集した。124.7mgがNTX-0010630tare:4.9286として登録された。LCMS:保持時間1.89分。MS(m/z):[M/2+H]⁺682.3。¹H NMR(メタノール-d₄,400MHz)δ7.87(s,4H),7.43-7.41(m,2H),7.33(d,J=9.0Hz,5H),7.11-7.09(m,2H),6.07-6.04(m,2H),3.77-3.70(m,8H),3.70-3.62(m,3H),3.55-3.49(m,6H),3.26-3.06(m,7H),2.64(s,1H),2.37-2.28(m,1H),1.50-1.44(m,3H),1.28(d,J=6.6Hz,6H)。

【0756】

実施例175:N¹,N¹⁴-ビス(2-[(S)-3-([4-([(1S,2S)-4,6-ジクロロ-2-[(R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ)フェニル]スルホンアミド)ピロリジン-1-イル]-2-オキソエチル)-4,11-ジオキソ-3,5,10,12-テトラアザテトラデカンジアミド。

【化278】



ステップA：2-（2-（（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）アセトアミド）酢酸（84mg、0.36mmol、1.5当量）、4-（（（1S, 2S）-4, 6-ジクロロ-1-（（R）-3-メチル-4-（2, 2, 2-トリフルオロアセチル）ピペラジン-1-イル）-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）オキシ）-N-（（S）-ピロリジン-3-イル）ベンゼンスルホンアミド（150mg、0.24mmol）、及びHATU（183mg、0.48mmol、2当量）をDMF（1mL）中で混合した。ジイソプロピルエチルアミン（170μL、0.96mmol、4当量）を添加し、混合物を15分間にわたって攪拌した。LCMSによると完了。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムによってDCM：MeOH（0～10%）で精製した；生成物220mg（>100%、無水ではない）をやや黄色がかった固体として収集した。LCMS：保持時間3.50分。MS（m/z）：[M+H]⁺ 835.2。

【0757】

ステップB：TFA（300μL、3.9mmol、16当量）を、DCM（2mL）中のtert-ブチル（2-（（2-（（S）-3-（4-（（（1S, 2S）-4, 6-ジクロロ-1-（（R）-3-メチル-4-（2, 2, 2-トリフルオロアセチル）ピペラジン-1-イル）-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）オキシ）フェニルスルホンアミド）ピロリジン-1-イル）-2-オキソエチル）アミノ）-2-オキソエチル）カルバマート（理論200mg、0.24mmol）の溶液に添加した。反応混合物を室温で1時間にわたって攪拌した。LCMSによると完了。揮発性物質を蒸発によって除去し、残渣を水（20mL）中に溶解し、固体NaHCO₃（pH9）で中和した。溶液をEtOAc（2×20mL）で、次いで、9：1のCHCl₃：IPA（2×20mL）で抽出した〔化合物はほとんど、EtOAcに行った〕。合わせた有機層をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、生成物173mg（98%）を黄褐色の泡状物として得た。LCMS：保持時間2.89。MS（m/z）：[M+H]⁺ 735.2。

【0758】

ステップC：DMF（0.14mL）中の1, 4-ジイソシアナトブタン（14.5mg、0.10mmol、0.45当量）の溶液を、DMF（0.5mL）中の2-アミノ-N-（2-（（S）-3-（4-（（（1S, 2S）-4, 6-ジクロロ-1-（（R）-3-メチル-4-（2, 2, 2-トリフルオロアセチル）ピペラジン-1-イル）-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）オキシ）フェニルスルホンアミド）ピロリジン-1-イル）-2-オキソエチル）アセトアミド（170mg、0.23mmol）の溶液に添加した。反応混合物を0.5時間にわたって攪拌した。LCMSによると完了。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによってDCM：8.5DCM/1.5MeOH/0.5Et₃N（0～65%）によって精製した。生成物は60%の極性溶媒で溶出し、200mg（理論165mg）を白色の泡状物として収集した。LC/MS：保持時間3.28分。MS（m/z）：[M/2+H]⁺ 782.3。

ステップD：3M NaOH水溶液（100μL、0.3mmol、3当量）を、THF：MeOH 0.6：0.07mL中のN¹, N¹⁴-ビス（2-（（S）-3-（4-（（（1S, 2S）-4, 6-ジクロロ-1-（（R）-3-メチル-4-（2, 2, 2-トリフルオロアセチル）ピペラジン-1-イル）-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）オキシ）フェニルスルホンアミド）ピロリジン-1-イル）-2-オキソエチル）-4, 11-ジオキソ-3, 5, 10, 12-テトラアザテトラデカン-1, 14-ジアミド（165mg、0.1mmol）の溶液に添加した。1時間後に、追加のNaOH（300μL）及びMeOH（200μL）を2回に分けてさらに2時間かけて添加した。1時間後に、反応は完了した。反応を、4N HCl（pH約2）でクエンチし、揮発性物質を真空下で除去し、残渣を分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、Atlantis Prep T3 OBD、50×250mm、10μm；移動相、水（0.1% TFA）及びCH₃CN（50分で20.0% CH₃CNから60.0%へ）；検出器、UV214nm。92mg（48%）を白色の固体として収集した。90.6

10

20

30

40

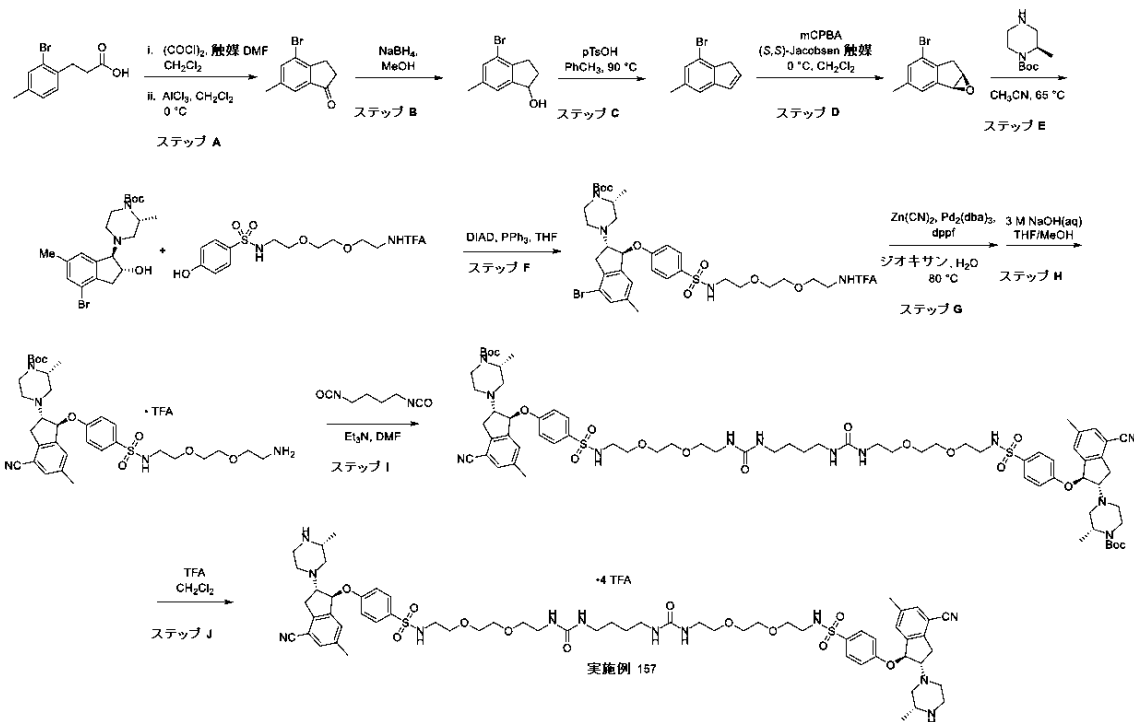
50

mgが、NTX-0010628tare:4.9269として登録された。LCMS: 保持時間2.5分。MS (m/z): [M/2+H]⁺ 709.3。¹H NMR (メタノール-d₄, 400MHz) δ 7.91 – 7.80 (m, 4H), 7.43 – 7.37 (m, 2H), 7.30 (s, 4H), 7.16 – 7.10 (m, 2H), 6.07 – 6.00 (m, 2H), 3.94 – 3.89 (m, 3H), 3.79 (d, J = 4.9 Hz, 5H), 3.59 – 3.50 (m, 4H), 3.13 (s, 14H), 1.53 – 1.45 (m, 4H), 1.25 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

【0759】

実施例176: 4-([(1S, 2S)-4-シアノ-6-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ)-N-[26-([4-([(1S, 2S)-4-シアノ-6-メチル-2-(ピペラジン-1-イル)-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ) フェニル] スルホンアミド)-10,17-ジオキソ-3,6,21,24-テトラオキサ-9,11,16,18-テトラアザヘキサコシル] ベンゼンスルホンアミド。

【化279】



ステップA: 3-(2-ブロモ-4-メチルフェニル)プロパン酸(2.4g、9.9mmol)をDCM(12mL)及びDMF(0.1mL、1.3mmol、0.13当量)に溶解した。塩化オキサリル(1.7mL、19.7mmol、2当量)を7分かけて滴下添加した。反応混合物を室温でN₂下で1.5時間にわたって攪拌した(LCMSは出発物質を示さなかった)。反応混合物を真空下で元の体積の1/3に濃縮し、予め冷却しておいたDCM(10mL)中のAlCl₃(1.7g、12.8mmol、1.3当量)の懸濁液に5分かけて添加し、内部温度を<5℃に維持した。反応混合物を3~5℃で20分間にわたって攪拌し、その後、氷浴を取り外し、混合物をさらに20分間にわたって攪拌した-LCMSによると完了。反応混合物を、冷3M HCl水溶液(20mL)を冷却下でゆっくり添加することによってクエンチした。溶液をDCM(3×25mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(2×25mL)で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留した固体をヘキサン中に懸濁させ、濾取した-生成物2.0g(90%)、白色の固体;LCMS、NMRは良好である。濾液をシリカゲルクロマトグラフィー、ヘキサン:EtOAc(0~15%)によって精製して、生

成物 0.1 g を得た。LCMS：保持時間 2.75 分。MS (m/z)：[M+H]⁺ 225.0。

【0760】

ステップ B：メタノール (23 mL) 中の 4-ブロモ-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (2.1 g、9.3 mmol) に、NaBH₄ (320 mg、8.45 mmol、0.9 当量) を添加すると、添加で均一になった。10 分後に、反応は完了し (LCMS)、溶媒を蒸発させた。残渣を水 40 mL 中でスラリー化し、EtOAc (3×35 mL) で抽出した。合わせた有機層をブライン (2×30 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、白色の固体 2.1 g (99%) にした。LCMS 及び NMR は良好である。粗製物をそのまま、次のステップで使用した。LCMS：保持時間 2.49 分。MS (m/z)：[M-H₂O+H]⁺ 209.0。

10

【0761】

ステップ C：トルエン (10 mL) 中に懸濁させた 4-ブロモ-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (2.1 g、9.2 mmol) に、pTsOH・H₂O (175 mg、0.92 mmol、0.1 当量) を室温で添加し、混合物を 90℃ (内部) に加熱した。反応混合物を 90℃ で 20 分間にわたって攪拌した。LCMS によると完了。冷却下で、EtOAc (30 mL) を添加し、得られた溶液をブライン (2×15 mL) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、粗生成物 1.8 g を黄色がかった油状物として得た。NMR 及び LCMS は、2 種の化合物の混合物を示し、それらをシリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン (2 カラム長さ) で分離した。所望の生成物-インデンが初めに溶出して、600 mg (31%) が無色の液体として得られた。保持 3.6 分、イオン化なし、NMR は構造式と一致した。

20

【0762】

ステップ D：7-ブロモ-5-メチル-1H-インデン (0.6 g、2.86 mmol) を DCM (18 mL) に溶解し、DCM (10 mL) 中のピリジン 1-オキシド (1.35 g、14.3 mmol、5 当量) の溶液で、続いて (S,S)-Jacobsen 触媒 (Sigma-Aldrich 404454、CAS 135620-04-1) で処理した。混合物を 0℃ に冷却し、15 分間にわたって攪拌した。mCPBA (0.98 g、5.72 mmol、2 当量) を 3 回に分けて 10 分かけて添加した。反応混合物を 0℃ でさらに 1 時間にわたって攪拌した (TLC によると完了)。反応混合物を 3M NaOH 水溶液 (8 mL) でクエンチし、有機層を分離し、水層をヘキサン (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (20 mL) 及びブライン (20 mL) で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン：DCM (0~40%) で精製して、スケールミックエポキシド 320 mg (50%) を得、分割せずに次のステップのために使用した。

30

【0763】

ステップ E：5-ブロモ-3-メチル-6,6a-ジヒドロ-1aH-インデノ [1,2-b] オキシレン (300 mg、1.33 mmol) [エポキシ化ステップからのスケールミック物質] 及び (R)-tert-ブチル 2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (318 mg、1.59 mmol、1.2 当量) を MeCN (4 mL) 中で混合し、16 時間にわたって 65℃ で加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン：EtOAc (0~40%) で精製した：生成物 260 mg (46%) を黄褐色の泡状物として収集した。NMR は、他のジアステレオマーの存在を示した (約 10%)。LCMS：保持時間 2.36 分。MS (m/z)：[M+H]⁺ 425.1。

40

【0764】

ステップ F：(R)-tert-ブチル 4-((1R,2R)-4-ブロモ-2-ヒドロキシ-6-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチルピペラジン-1-カルボキシレート (0.2 g、0.47 mmol)、2,2,2-トリフルオロ-N-(2-(2-(2-(4-ヒドロキシフェニルスルホンアミド)エトキシ)エト

50

キシ) エチル) アセトアミド (0.2 g、0.51 mmol、1.1 当量) 及び Ph_3P (0.18 g、0.7 mmol、1.5 当量) を THF (1.2 mL) 中に溶解し、混合物を 15 分間にわたって N_2 下で 40 °C で加熱した。THF (0.4 mL) 中のジイソプロピルアゾジカルボキシラート (0.15 mL、0.75 mmol、1.6 当量) の溶液を 5 分以内に滴下添加した。反応混合物をさらに 20 分間にわたって攪拌した。LCMS によると完了。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン: EtOAc (0~70%) で精製して、生成物 0.35 g (92%) を白色の泡状物として得た。NMR 及び LCMS は、他のジアステレオマーの不純物を示し、これは、前のステップに由来した。LCMS の主ジアステレオマー: 保持時間 3.44 分。MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 807.2。

10

【0765】

ステップ G: (R)-tert-ブチル 4-((1S, 2S)-4-ブromo-6-メチル-1-(4-(N-(2-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド) エトキシ) エトキシ) エチル) スルファモイル) フェノキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルピペラジーン-1-カルボキシラート (0.35 g、0.43 mmol) 及び $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (30.4 mg、0.26 mmol、0.6 当量) を NMP (1.5 mL) 中に溶解し、 N_2 を溶液にバブリングし、次いで $(\text{Ph}_3\text{P})_4\text{Pd}$ (50 mg、0.04 mmol、0.1 当量) を添加した。反応混合物を N_2 下で 100 °C で 3 時間にわたって攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) 中で希釈し、懸濁液を EtOAc (3×15 mL) で抽出した。合わせた有機物をブライン (3×7 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥させ、真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン: EtOAc (0~100%) で精製して、生成物 0.25 g (77%) を白色の泡状物として収集した。LCMS: 主ジアステレオマー 3.13 分。MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 754.3。

20

【0766】

ステップ H: 3M NaOH 水溶液 (300 μL 、0.9 mmol、2.7 当量) を、MeOH (1.2 mL): THF (0.3 mL) 中の (R)-tert-ブチル 4-((1S, 2S)-4-シアノ-6-メチル-1-(4-(N-(2-(2-(2-(2, 2, 2-トリフルオロアセトアミド) エトキシ) エトキシ) エチル) スルファモイル) フェノキシ)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルピペラジーン-1-カルボキシラート (250 mg、0.33 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を 1.5 時間にわたって室温で攪拌した。LCMS によると完了。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を MeCN/ H_2O 中に溶解し、分取 HPLC によって次の条件で精製した: カラム、Atlantis Prep T3 OBD、50×250 mm、10 μm ; 移動相、水 (0.1% TFA) 及び CH_3CN (25.0% CH_3CN で 10 分間にわたって定組成、次いで、20 分で 60.0% へ); 検出器、UV 214 nm。245 mg (96%) を白色の固体として収集した。LCMS: 保持時間 2.43 分。MS (m/z): $[\text{M}+\text{H}]^+$ 658.3。

30

【0767】

ステップ I: トリエチルアミン (100 μL 、0.72 mmol、4.3 当量) を、DMF (0.5 mL) 中の (R)-tert-ブチル 4-((1S, 2S)-1-(4-(N-(2-(2-(2-アミノエトキシ) エトキシ) エチル) スルファモイル) フェノキシ)-4-シアノ-6-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル)-2-メチルピペラジーン-1-カルボキシラート 2, 2, 2-トリフルオロアセタート (130 mg、0.17 mmol、1 当量) の溶液に添加した。DMF (0.1 mL) 中の 1, 4-ジイソシアナトブタン (9.5 mg、0.067 mmol、0.4 当量) の溶液を添加した。反応混合物を 20 分間にわたって室温で攪拌した。LCMS によると完了。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって DCM: 85 DCM/15 MeOH/5 Et₃N (0~90%) で精製した。生成物 150 mg (完全に無水ではない) を白色の固体として収集した。LCMS: 保持時間 3.64 分。MS (m/z):

40

50

z) : [M/2+H]⁺ 728.4。

【0768】

ステップJ: (2R, 2'R)-ジ-tert-ブチル4,4'-((1S, 1'S, 2S, 2'S)-(((26-(ヒドロスルホニルアミノ)-10,17-ジオキソ-3,6,21,24-テトラオキサ-9,11,16,18-テトラアザヘキサコシル)アミノ)スルホニル)ビス(4,1-フェニレン)ビス(オキシ)ビス(6-シアノ-4-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-2,1-ジイル)ビス(2-メチルピペラジン-1-カルボキシラート) (100mg, 0.68mmol)をDCM (0.5mL)に溶解し、次いで、TFA (200μ、2.61mmol、38当量)を添加した。反応混合物を2時間にわたって攪拌した。LCMSによると完了。反応混合物を濃縮し、残渣を分取HPLCによって次の条件で精製した: カラム、Atlantis Prep T3 OBD、50×250mm、10μm; 移動相、水 (0.1% TFA) 及びCH₃CN (20.0~60.0% CH₃CN); 検出器、UV214nm。84mg (72%)を白色の固体として収集した。LCMS: 保持時間2.36分。MS (m/z): [M+H]⁺ 628.3。¹H NMR (メタノール-d₄, 400MHz) δ 7.85 (d, J = 9.0 Hz, 4H), 7.51 (s, 2H), 7.30 (t, J = 5.9 Hz, 7H), 6.05 - 6.00 (m, 2H), 3.72 - 3.64 (m, 1H), 3.55 (dd, J = 6.2, 1.6 Hz, 9H), 3.49 (td, J = 5.5, 2.8 Hz, 9H), 3.39 - 3.30 (m, 5H), 3.20 - 3.00 (m, 19H), 2.68 - 2.58 (m, 1H), 2.31 (s, 9H), 1.45 (s, 4H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

【0769】

実施例177: 3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{ [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} (2,3,5,6-²H₄)ベンゼンスルホンアミド)ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル)-1-(4-{ [(2-{2-[(3S)-3-(4-{ [(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル] オキシ} (2,3,5,6-²H₄)ベンゼンスルホンアミド)ピロリジン-1-イル] エトキシ} エチル)カルバモイル] アミノ} (1,1,2,2,3,3,4,4-²H₈)ブチル)尿素

10

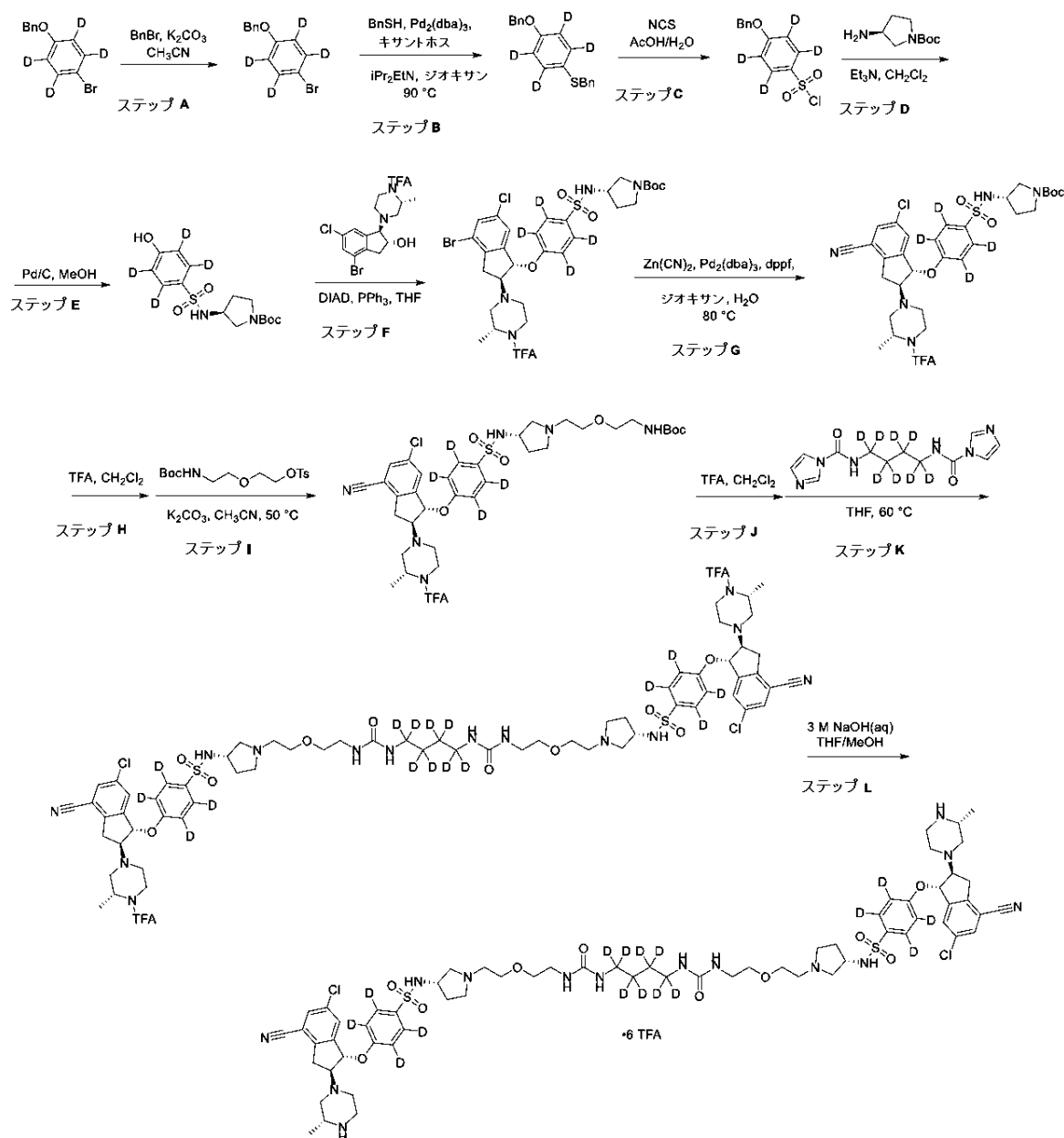
20

30

40

50

【化 280】



ステップ A: 4-ブロモフェノール-2,3,5,6-d₄ (300 mg、1.69 mmol、1 当量) をアセトニトリル (5 mL) に溶解した。炭酸カリウム粉末 (0.39 g、2.8 mmol、1.6 当量) を攪拌しながら添加し、続いて、臭化ベンジル (0.24 mL、2.0 mmol、1.2 当量) を滴下添加した。混合物を窒素下で週末にかけて激しく攪拌した (6 時間後には変換率約 90%)。反応混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮して、粗生成物を白色の固体として得、精製せずに次のステップで使用した。LCMS: 保持時間 3.52 分、イオン化なし。

【0770】

ステップ B: 粗製の 1-(ベンジルオキシ)-4-ブロモベンゼン-2,3,5,6-d₄ (450 mg、1.69 mmol、1 当量)、Pd₂(dba)₃ (38.4 mg、0.042 mmol、0.025 当量)、及びキサントホス (48.6 mg、0.084 mmol、0.05 当量) をジオキサン (6.7 mL) 及び iPr₂EtN (0.58 mL、3.38 mmol、2 当量) に溶解した。溶液を N₂ で脱気し、バイアルを密閉し、BnSH (0.2 mL、1.69 mmol、1 当量) を添加した。反応混合物を 90 °C で 5 時間にわたって攪拌し、真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムによってヘキサン: Et

OAc (0~10%) で精製して、生成物 310mg (60%) を白色の固体として得た。LCMS: 保持時間 3.84 分。MS (m/z): [M+H]⁺ 311.5。

【0771】

ステップC: ベンジル (4-(ベンジルオキシ)フェニル-2,3,5,6-d₄) スルファン (310mg、1mmol、1当量) を AcOH/H₂O (7.5:2.5mL) 中に懸濁させた。NCS (399mg、3mmol、3当量) を添加し、反応混合物を室温で2時間にわたって攪拌した。LCMSによると完了。反応混合物を EtOAc (50mL) 中で希釈し、飽和 NaHCO₃ (2×15mL)、ブライン (20mL) で洗浄した。有機相を Na₂SO₄ 上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、粗生成物 (286mg、理論) を白色の固体として得た。物質を精製せずに次のステップのために使用した。LCMS: 保持時間 3.34 分、非イオン化。

10

【0772】

ステップD: DCM (2mL) 中の粗製の 4-(ベンジルオキシ)ベンゼンスルホンクロリド-2,3,5,6-d₄ (理論 0.29g、1.0mmol) の溶液に、DCM (1mL) 中の (S)-tert-ブチル 3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート (0.23g、1.2mmol、1.2当量) の溶液を添加し、次いで、Et₃N (0.17mL、1.2mmol、1.2当量) を添加した。反応混合物を室温で20分間にわたって攪拌した。LC/MSによると完了。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン:EtOAc (0~50%) で精製して、生成物 320mg (73%) を白色の固体として得た。LCMS: 保持時間 3.14 分。MS (m/z): [M+Na]⁺ 459.1。

20

【0773】

ステップE: tert-ブチル (S)-3-((4-(ベンジルオキシ)フェニル)スルホンアミド-2,3,5,6-d₄)ピロリジン-1-カルボキシレート (320mg、0.73mmol) 及び Pd (炭素上 10%、50% 湿潤、100mg、0.05mmol) を MeOH (3.7mL) 中で混合した。真空/H₂ サイクルを行い、反応スラリーを H₂ 下で、室温で 2.5 時間にわたって攪拌した。LCMSによると完了。反応混合物をセライト 545 のパッドを通して濾過し、EtOAc で溶出した。濾液を濃縮して、生成物 250mg (99%) を白色の泡として得た。LCMS: 保持時間 2.09 分。MS (m/z): [M+Na]⁺ 369.1。

30

【0774】

ステップF: 1-((R)-4-((1R,2R)-4-ブロモ-6-クロロ-2-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-2-メチルピペラジン-1-イル)-2,2,2-トリフルオロエタノン (289mg、0.66mmol、1当量)、boc-(S)-3-((4-ヒドロキシフェニル)スルホンアミド-2,3,5,6-d₄)ピロリジン (250mg、0.72mmol、1.1当量) 及びトリフェニルホスフィン (257mg、0.98mmol、1.5当量) を THF (2.0mL) 中で混合し、40℃で15分間にわたって N₂ 下で攪拌した。THF (0.7mL) 中の DIAD (0.2mL、1.07mmol、1.6当量) の溶液を5分以内に滴下添加した。反応混合物を10分間にわたって攪拌した。LCMSによると完了。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン:EtOAc (0~50%) で精製して、生成物 290mg (58%) を白色の泡状物として得た。LCMS: 保持時間 4.05 分。MS (m/z): [M+H]⁺ 769.15。

40

【0775】

ステップG: プロミド (270mg、0.35mmol、1当量)、Zn(CN)₂ (23mg、0.19mmol、0.55当量)、Zn (約4mg)、Pd₂(dba)₃ (96mg、0.1mmol、0.3当量)、及び dppf (116mg、0.21mmol、0.6当量) を 3:1 のジオキサン:H₂O (3.5mL) 中に溶解し、反応混合物を 80℃で N₂ 下で 2.5 時間にわたって攪拌した。LCMSによると完了。反応混合物を EtOAc (40mL) 中で希釈し、ブライン (15mL) で洗浄した。有機相を Na

50

2 SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムによってヘキサン：EtOAc（0～60％）で精製して、生成物205mg（82％）をオレンジ色の泡状物として得た。

【0776】

ステップH：TFA（0.2mL、2.61mmol、9.3当量）を、DCM（1.4mL）中の（S）-tert-ブチル3-（4-（（（1S，2S）-4-クロロ-6-シアノ-1-（（R）-3-メチル-4-（2，2，2-トリフルオロアセチル）ピペラジン-1-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）オキシ）フェニル-d₄-スルホンアミド）ピロリジン-1-カルボキシラート（0.2g、0.28mmol）の溶液に添加した。反応混合物を室温で16時間にわたって攪拌した。LCMSによると完了。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣を分取HPLCによって次の条件で精製した：カラム、Atlantis Prep T3 OBD、50×250mm、10μm；移動相、水（0.1％TFA）及びCH₃CN（50分で30.0％CH₃CNから70.0％へ）；検出器、UV214nm。生成物は約58％MeCNで溶出した。MeCNを真空下で除去し、水相を固体NaHCO₃で中和し、EtOAc（3×25mL）で抽出した。有機相をNa₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、濃縮して、生成物136mg（80％）を得た。LCMS：保持時間2.61分。MS（m/z）：[M+H]⁺ 616.2。

10

【0777】

ステップI：2-（2-（tert-ブトキシカルボニル）アミノ）エトキシ）エチル4-メチルベンゼンスルホナート（102mg、0.29mmol、1.3当量）、4-（（（（1S，2S）-4-クロロ-6-シアノ-1-（（R）-3-メチル-4-（2，2，2-トリフルオロアセチル）ピペラジン-1-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-2-イル）オキシ）-N-（（S）-ピロリジン-3-イル）ベンゼン-d₄-スルホンアミド（136mg、0.22mmol）、及びK₂CO₃（61mg、0.44mmol、2当量）をMeCN（1.7mL）中で混合し、50℃で20時間にわたって攪拌した。LCMSによるとアミンの完全な消費。反応混合物をEtOAcで希釈し、濾過し、真空下で濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによってヘキサン：EtOAc（50～80％）で、次いで、DCM：MeOH（0～6％）で精製して、生成物128mg（73％）を白色の固体として得た。LCMS：保持時間3.0分。MS（m/z）：[M+H]⁺ 803.3。

20

30

【0778】

ステップJ：TFA（100μL、1.27mmol、8当量）を、DCM（1mL）中のtert-ブチル（2-（2-（（S）-3-（4-（（（1S，2S）-6-クロロ-4-シアノ-2-（（R）-3-メチル-4-（2，2，2-トリフルオロアセチル）ピペラジン-1-イル）-2，3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル）オキシ）フェニル）スルホンアミド-2，3，5，6-d₄）ピロリジン-1-イル）エトキシ）エチル）カルバマート（128mg、0.16mmol）の溶液に添加した。反応混合物を室温で5時間にわたって攪拌した。LCMSによると完了。反応混合物を濃縮した。残渣を水（3mL）に溶解し、固体NaHCO₃で中和し、9：1のCHCl₃：IPA（3×5mL）で抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、生成物108mg（97％）を白色の泡状物として得た。LCMS：保持時間2.27分。MS（m/z）：[M+H]⁺ 703.3。

40

【0779】

ステップK：ブタン-1，4-ジアミンジヒドロクロリド（300mg、1.86mmol）及びCDI（930mg、5.7mmol、3当量）をMeCN（3.5mL、0.5M）中に溶解し、懸濁液を0℃に冷却し、次いで、ジイソプロピルエチルアミン（0.97mL、5.6mmol、3当量）を添加した。反応混合物を室温に加温し、1.5時間にわたって攪拌した。反応混合物をH₂O（2mL）でクエンチし、濾過し、固体を4：1のMeCN：H₂O（3mL）で、次いで、MeCN（4×2mL）で洗浄し、真空

50

下で乾燥させて、生成物 400 mg (78%) を白色の固体として得た。

【0780】

N-((S)-1-(2-(2-アミノエトキシ)エチル)ピロリジン-3-イル)-4-((1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-((R)-3-メチル-4-(2, 2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル)-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)オキシ)ベンゼン-d₄-スルホンアミド (100 mg, 0.14 mmol, 2.2 当量) 及び N, N'-((ブタン-2, 4-ジイル)ビス(1H-イミダゾール-1-カルボキサミド)) (18.3 mg, 0.065 mmol) を THF (0.6 mL) 中で混合し、60℃で1.5時間にわたって攪拌した。LCMSによると完了。反応混合物を真空下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムによって DCM: 85/15/5 DCM/MeOH/Et₃N (0~70%) で精製して、生成物を黄褐色の泡状物として得た。LCMS: 保持時間 3.13 分。MS (m/z): [M/2+H]⁺ 777.3。

10

【0781】

ステップ L: 水酸化ナトリウム (3M NaOH (aq), 100 µL, 0.3 mmol, 4.7 当量) を、THF: MeOH (0.38:0.26 mL) 中の保護二量体 (100 mg, 0.065 mmol) の溶液に添加した。反応混合物を1時間にわたって攪拌した (LCMS は sm のみを示した)。追加の 3M NaOH 水溶液 (200 µL, 0.6 mmol, 9.4 当量) を反応混合物に2回に分けて1時間以内に添加し、その時点で、反応は LCMS によると完了した。反応混合物を 4N HCl (0.3 mL, 1.2 mmol, NaOH に対して 1.3 当量) で中和し、揮発性物質を真空下で除去し、残渣を分取 HPLC によって次の条件で精製した: カラム、Atlantis Prep T3 OBD、50×250 mm、10 µm; 移動相、水 (0.1% TFA) 及び CH₃CN (50 分で 25.0% CH₃CN から 60.0% へ); 検出器、UV 214 nm。凍結乾燥によって、標題化合物 64 mg (73%) を白色の固体として得た。LCMS: 保持時間 1.95 分。MS (m/z): 681.3 [M/2+H]⁺。¹H NMR (メタノール-d₄, 400 MHz) δ 7.77 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 7.44 (d, J = 0.9 Hz, 2H), 6.08 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.74 (t, J = 4.9 Hz, 13H), 3.52 (t, J = 5.4 Hz, 6H), 3.23 - 2.97 (m, 9H), 2.63 (t, J = 12.0 Hz, 1H), 2.34 (t, J = 9.8 Hz, 2H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 6H)。

20

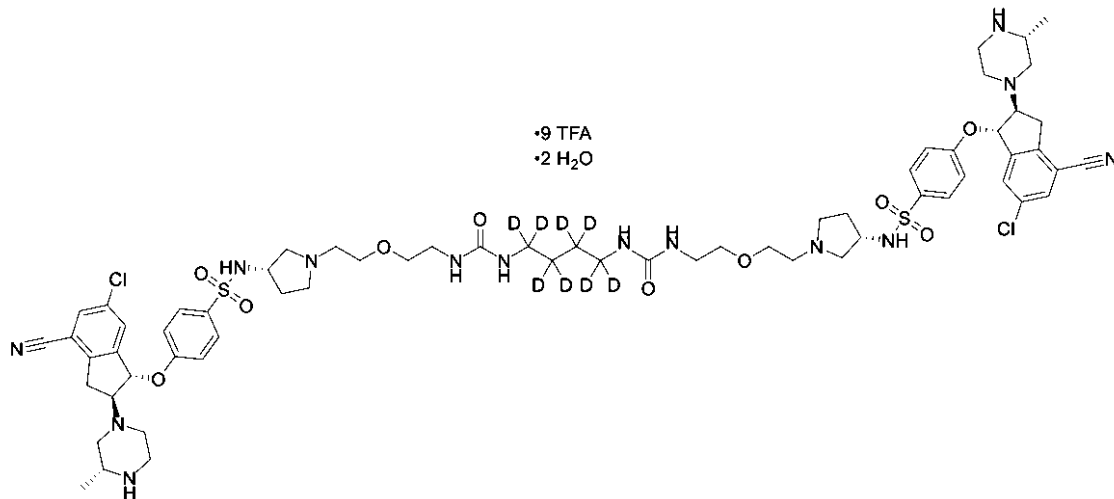
30

【0782】

実施例 178: 3-(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド)ピロリジン-1-イル]エトキシ}エチル)-1-(4-{[(2-{2-[(3S)-3-(4-{[(1S, 2S)-6-クロロ-4-シアノ-2-[(3R)-3-メチルピペラジン-1-イル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル]オキシ}ベンゼンスルホンアミド)ピロリジン-1-イル]エトキシ}エチル)カルバモイル]アミノ} (1, 1, 2, 2, 3, 3, 4, 4-²H₈) ブチル) 尿素

40

【化 2 8 1】



10

標題化合物を、INT-M5Eから、実施例177においてと同じ手順を用いて調製した。LCMS：保持時間1.9分。MS (m/z) [M/3+H]⁺ 452.1。¹H NMR (メタノール-d₄, 400MHz) δ 7.89 (d, J = 8.9 Hz, 4H), 7.79 – 7.76 (m, 2H), 7.47 – 7.41 (m, 2H), 7.35 (d, J = 9.0 Hz, 5H), 6.11 – 6.04 (m, 2H), 4.04 – 3.87 (m, 1H), 3.74 (d, J = 4.9 Hz, 9H), 3.52 (s, 4H), 3.14 (s, 15H), 2.68 – 2.58 (m, 2H), 2.39 – 2.27 (m, 3H), 2.06 – 1.88 (m, 2H), 1.28 (d, J = 6.6 Hz, 7H)。

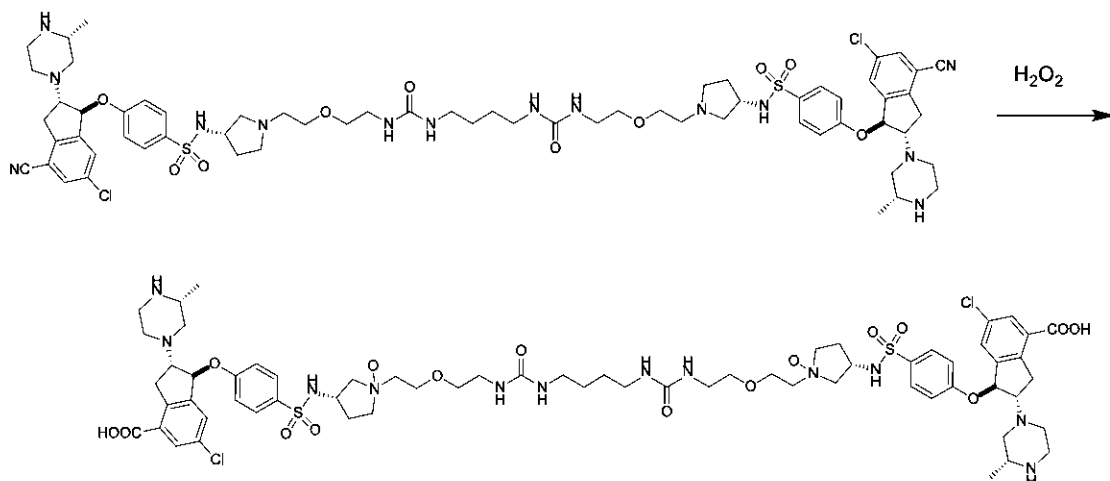
20

【0783】

実施例179：(1S, 2S) - 1 - (4 - { [(3S) - 1 - [2 - (2 - { [(4 - { [(2 - {2 - [(3S) - 3 - (4 - { [(1S, 2S) - 4 - カルボキシ - 6 - クロロ - 2 - [(3R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル] オキシ} ベンゼンスルホンアミド) - 1 - ヒドロキシ - 1 λ⁴ - ピロリジン - 1 - イル] エトキシ} エチル) カルバモイル] アミノ} ブチル) カルバモイル] アミノ} エトキシ} エチル] - 1 - ヒドロキシ - 1 λ⁴ - ピロリジン - 3 - イル] スルファモイル} フェノキシ) - 6 - クロロ - 2 - [(3R) - 3 - メチルピペラジン - 1 - イル] - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 4 - カルボン酸

30

【化 2 8 2】



40

50

過酸化水素（3%、0.1 mL、87.9 mmol、2.4 当量）を実施例 132（50 mg、37.1 mmol）に添加し、続いて、水（0.2 mL）を添加した。懸濁液を 1 時間にわたって音波処理した。反応混合物を 1 M HCl で希釈し、濾過し、分取 HPLC によって次の条件で精製した：カラム、Atlantis Prep T3 OBD、50×250 mm、10 μm；移動相、水（0.1% TFA）及び CH₃CN（50 分で 25.0% CH₃CN から 50.0% へ）；検出器、UV 214 nm。凍結乾燥によって、標題の二酸ジ-N-オキソ（NMR、HPLC）を得た。MS（m/z）：708.2 [M/2+H]⁺、472.5 [M/3+H]⁺。¹H NMR（メタノール-d₄、400 MHz）δ 7.87 – 7.72（m, 3H），7.59（s, 2H），7.25（dd, J = 14.4, 5.5 Hz, 6H），5.93（d, J = 5.6 Hz, 2H），4.16（s, 1H），4.00 – 3.75（m, 14H），3.02（s, 12H），2.54（s, 1H），2.40（s, 1H），2.23（s, 1H），1.39（s, 3H），1.25 – 1.13（m, 6H）。

【0784】

実施例 180：NHE-3 活性の細胞ベースのアッセイ（プレインキュベーション阻害）

ラット及びヒト NHE-3 媒介性 Na⁺ 依存的 H⁺ アンチポートを、元々は Paradiso（Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.（1984）81（23）：7436–7440）によって報告された pH 感受性色素方法の変更形態を用いて測定した。ヒト NHE3 及び NHERF2 を安定発現する PS120 線維芽細胞を Mark Donowitz（Baltimore, MD）から入手した。フクロネズミ腎臓（OK）細胞を ATCC から入手し、その説明書に従って増殖させた。ラット NHE-3 遺伝子（GenBank M85300）を、エレクトロポレーションを介して OK 細胞に導入し、細胞を 96 ウェルプレート中に播種し、一晚増殖させた。培地をウェルから吸引し、次いで、5 μM BCECF-AM を含有する NH₄Cl-HEPES バッファー（20 mM NH₄Cl、80 mM NaCl、50 mM HEPES、5 mM KCl、2 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、pH 7.4）と共に 30 分間にわたって 37°C でインキュベートした。細胞を、アンモニウム非含有、Na⁺ 非含有 HEPES（100 mM コリン、50 mM HEPES、10 mM グルコース、5 mM KCl、2 mM CaCl₂、1 mM MgCl₂、pH 7.4）で 1 回洗浄し、0～30 μM 試験化合物と共に 10 分間にわたって室温で、同じバッファー中でインキュベートして、細胞内 pH を低下させた。インキュベーションの後に、中性の細胞内 pH の NHE-3 媒介性回復を、0.4 μM エチルイソプロピルアミロリド（EIPA、NHE-3 を阻害しない NHE-1 活性の選択的アンタゴニスト）を含有する Na-HEPES バッファーの添加によって開始させた。細胞内 pH の変化を、FLIPR Tetra（登録商標）（Molecular Devices, Sunnyvale, CA）を使用して、λ_{ex} 439～505 nm で励起させ、BCECF 蛍光を λ_{em} 538 nm で測定することによってモニターした。蛍光速度変化の初期速度を NHE 媒介性 Na⁺/H⁺ 活性の測定値として使用し、1 分あたりの蛍光速度の変化として報告した。初期速度を 2 回以上の反復の平均としてプロットし、pIC₅₀ 値を GraphPad Prism を用いて見積もった。

表 2：ヒトプレインキュベーションアッセイにおける実施例のデータ：

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

結果	p I C ₅₀ 範囲	阻害%の範囲
A	N H E 3 p I C ₅₀ < 6	N H E 3 < 4 0 %
B	N H E 3 p I C ₅₀ 6 ~ 7	4 0 ~ 7 0 %
C	N H E 3 p I C ₅₀ > 7	> 7 0 %

10

ヒトプレインキュベーション		
実施例	p I C ₅₀	阻害%
1	C	C
2	C	C
3	C	C
4	C	B
5	C	B
6	A	A
7	C	C
8	A	A
9	C	A
1 0	C	B
1 1	C	C

20

30

40

50

【表 2 - 2】

1 2	C	A
1 3	A	A
1 4	A	B
1 5	B	C
1 6	C	B
1 7	C	C
1 8	C	B
1 9	A	A
2 0	A	A
2 1	C	A
2 2	C	C
2 3	C	C
2 4	C	C
2 5	C	C
2 6	C	C
2 7	C	C
2 8	C	C
2 9	C	C
3 0	C	C
3 1	C	C
3 2	C	C
3 3	C	C
3 4	C	C
3 5	C	C
3 6	C	C
3 7	C	B
3 8	A	A
3 9	C	A
4 0	A	A
4 1	C	C

10

20

30

40

50

【表 2 - 3】

4 2	C	C
4 3	C	C
4 4	C	C
4 5	C	C
4 6	C	C
4 7	C	C
4 8	B	B
4 9	B	C
5 0	C	B
5 1	C	B
5 2	C	C
5 3	C	C
5 4	C	C
5 5	C	C
5 6	C	C
5 7	C	C
5 8	C	C
5 9	C	C
6 0	C	C
6 1	C	C
6 2	C	C
6 3	C	B
6 4	A	A
6 5	A	A
6 6	A	A
6 7	B	C
6 8	C	C
6 9	C	C
7 0	C	C
7 1	A	B

10

20

30

40

50

【表 2 - 4】

7 2	C	C
7 3	B	C
7 4	A	C
7 5	B	B
7 6	C	C
7 7	A	C
7 8	C	C
7 9	C	C
8 0	B	B
8 1	C	C
8 2	C	B
8 3	C	C
8 4	C	C
8 5	C	C
8 6	C	C
8 7	C	C
8 8	C	C
8 9	C	C
9 0	C	C
9 1	C	C
9 2	C	C
9 3	C	C
9 4	C	C
9 5	C	C
9 6	C	C
9 7	C	C
9 8	C	C
9 9	C	C
1 0 0	C	C
1 0 1	C	C

10

20

30

40

50

【表 2 - 5】

1 0 2	C	C
1 0 3	C	C
1 0 4	C	C
1 0 5	C	C
1 0 6	C	C
1 0 7	C	C
1 0 8	C	C
1 0 9	C	C
1 1 0	C	C
1 1 1	C	C
1 1 2	C	C
1 1 3	C	C
1 1 4	C	C
1 1 5	C	C
1 2 0	C	C
1 2 1	C	B
1 2 2	C	C
1 2 3	C	C
1 2 4	C	C
1 2 6	C	C
1 2 7	C	C
1 2 8	A	A
1 2 9	A	A
1 3 0	C	B
1 3 1	C	C
1 3 2	C	C
1 3 3	C	C
1 3 4	C	C
1 3 5	C	C
1 3 6	C	C

10

20

30

40

50

【表 2 - 6】

1 3 7	C	C
1 4 2	C	C
1 4 3	C	C
1 4 6	C	C
1 5 4	C	C

10

【0785】

実施例 181：NHE-3 活性の細胞ベースのアッセイ（持続的阻害）

上記の pH 感受性色素方法の変更形態を使用して、施与及びウォッシュアウト後にヒト及びラット NHE-3 媒介性 Na^+ 依存的 H^+ アンチポートを阻害する化合物の能力を測定した。ヒト NHE3 及び NHERF2 を安定発現する PS120 線維芽細胞を Mark Donowitz (Baltimore, MD) から入手した。フクロネズミ腎臓 (OK) 細胞を ATCC から入手し、その説明書に従って増殖させた。ラット NHE-3 遺伝子を、エレクトロポレーションを介して OK 細胞に導入し、細胞を 96 ウェルプレート中に播種し、一晚増殖させた。培地をウェルから吸引し、細胞を NaCl -HEPES バッファ (100mM NaCl 、50mM HEPES、10mM グルコース、5mM KCl 、2mM CaCl_2 、1mM MgCl_2 、pH 7.4) で 1 回洗浄し、次いで、0~30 μM 試験化合物を含有する NaCl -HEPES バッファで覆った。室温での 60 分のインキュベーション後に、試験薬物含有バッファを細胞から吸引した。吸引後に、細胞を、薬物を含有しない NaCl -HEPES バッファで 1 回洗浄し、次いで、30 分間にわたって 37°C で、5 μM BCECF-AM を含有する NH_4Cl -HEPES バッファ (20mM NH_4Cl 、80mM NaCl 、50mM HEPES、5mM KCl 、2mM CaCl_2 、1 mM MgCl_2 、pH 7.4) と共にインキュベートした。細胞を、アンモニウム非含有、 Na^+ 非含有 HEPES (100mM コリン、50mM HEPES、10mM グルコース、5mM KCl 、2mM CaCl_2 、1mM MgCl_2 、pH 7.4) で 1 回洗浄し、同じバッファ中で 10 分間にわたって室温でインキュベートして、細胞内 pH を低下させた。中性の細胞内 pH の NHE-3 媒介性回復を、 Na -HEPES バッファの添加によって開始させた (化合物ウォッシュアウトから 10 分後)。ラット NHE3 アッセイでは、 Na -HEPES バッファは、0.4 μM エチルイソプロピルアミロリドを含有した (EIPA、NHE-3 を阻害しない NHE-1 活性の選択的アンタゴニスト)。細胞内 pH の変化を、FLIPR Tetra (登録商標) (Molecular Devices, Sunnyvale, CA) を使用して、 $\lambda_{\text{ex}} 439 \sim 505 \text{ nm}$ で励起させ、BCECF 蛍光を $\lambda_{\text{em}} 538 \text{ nm}$ で測定することによってモニターした。蛍光速度変化の初期速度を NHE 媒介性 Na^+/H^+ 活性の測定値として使用し、1 分あたりの蛍光速度の変化として報告した。初期速度を 2 回以上の反復の平均としてプロットし、 pIC_{50} 値を GraphPad Prism を用いて見積もった。

20

30

40

【0786】

表 3：ヒト持続性アッセイにおける実施例のデータ：

50

【表 3 - 1】

結果	p I C ₅₀ 範囲	阻害%の範囲
A	N H E 3 p I C ₅₀ < 6	N H E 3 < 4 0 %
B	N H E 3 p I C ₅₀ 6 ~ 7	4 0 ~ 7 0 %
C	N H E 3 p I C ₅₀ > 7	> 7 0 %

10

ヒト持続性		
実施例	p I C ₅₀	阻害%
1	C	B
2	C	C
3	C	C
4	C	B
5	C	C
6	A	A
7	C	C
8	A	A
9	B	B
1 0	C	C
1 1	C	C
1 2	B	B
1 3	A	A
1 4	A	A
1 5	A	A
1 6	C	B
1 7	C	C
1 8	C	B
1 9	A	A
2 0	A	A
2 1	A	C

20

30

40

50

【表 3 - 2】

2 2	C	C
2 3	C	C
2 4	C	C
2 5	C	C
2 6	C	C
2 7	C	C
2 8	C	C
2 9	C	C
3 0	C	C
3 1	C	C
3 2	C	C
3 3	C	C
3 4	C	C
3 5	C	C
3 6	C	C
3 7	C	B
3 8	A	A
3 9	C	A
4 0	A	A
4 1	C	C
4 2	C	C
4 3	C	C
4 4	B	C
4 5	C	C
4 6	C	C
4 7	C	C
4 8	B	C
4 9	C	C
5 0	C	B
5 1	C	B

10

20

30

40

50

【表 3 - 3】

5 2	C	C
5 3	C	C
5 4	C	B
5 5	C	C
5 6	C	C
5 7	C	C
5 8	C	C
5 9	C	C
6 0	C	C
6 1	C	C
6 2	A	A
6 3	B	B
6 4	A	A
6 5	A	A
6 6	A	A
6 7	B	B
6 8	C	C
6 9	B	C
7 0	C	C
7 1	A	B
7 2	B	C
7 3	A	B
7 4	A	A
7 5	A	A
7 6	A	A
7 7	A	A
7 8	C	C
7 9	B	C
8 0	B	B
8 1	B	C

10

20

30

40

50

【表 3 - 4】

8 2	B	C
8 3	B	C
8 4	C	C
8 5	C	C
8 6	C	C
8 7	C	C
8 8	C	C
8 9	C	C
9 0	B	C
9 1	C	C
9 2	C	C
9 3	C	C
9 4	C	C
9 5	C	C
9 6	C	C
9 7	C	C
9 8	C	C
9 9	B	C
1 0 0	C	C
1 0 1	C	B
1 0 2	C	C
1 0 3	C	C
1 0 4	C	C
1 0 5	C	C
1 0 6	C	C
1 0 7	C	C
1 0 8	C	C
1 0 9	C	C
1 1 0	C	C
1 1 1	C	C

10

20

30

40

50

【表 3 - 5】

1 1 2	C	C
1 1 3	C	C
1 1 4	C	C
1 1 5	C	C
1 2 0	C	C
1 2 1	C	A
1 2 2	C	C
1 2 3	C	C
1 2 4	B	C
1 2 6	C	B
1 2 7	C	A
1 2 8	C	A
1 2 9	C	A
1 3 0	B	C
1 3 1	B	C
1 3 2	C	C
1 3 3	C	C
1 3 4	C	C
1 3 5	C	C
1 3 6	C	C
1 3 7	C	C
1 4 2	C	C
1 4 3	C	C
1 4 6	C	A
1 5 4	C	C

10

20

30

40

【0 7 8 7】

実施例 1 8 2：ヒトオルガノイド単層細胞培養における頂端酸分泌の持続的阻害

基本培地 (BM) は、10mM HEPES (Invitrogen、15630-080)、1:100 Glutamax (Invitrogen、35050-061)、及び1:100 ペニシリン/ストレプトマイシン (Invitrogen、15140-122) を含有する改良型DMEM/F12からなった。補充基本培地 (SBM) は、1:100 N2 (Invitrogen、17502-048)、1:50 B27 (Invitrogen、12587-010)、1mM N-アセチルシステイン (Sigma、A9165)、及び10nM [Leu15]-ガストリンI (Sigma、G9

50

145)を含有した。使用した成長因子は、1mLあたり50ngのマウスEGF (Pepro tech、315-09)、1mLあたり100ngのマウスノギン (Pepro tech、250-38)、1mLあたり500ngのヒトR-スポンジン1 (R&D、4645-RS)、1mLあたり100ngのマウスWnt-3a (R&D、1324-WN)、20μM Y-27632 (Tocris、1254)、10mMニコチンアミド (Sigma、N0636)、500nM A83-01 (Tocris、2939)、10μM SB202190 (Tocris、1264)を含んだ。トランズウェルは、0.4μm多孔ポリエステル膜24ウェルトランズウェルインサート (Corning)であった。培養物を37℃で5%CO₂中でインキュベートした。

【0788】

ヒト回腸オルガノイドをWENRNAS (Wnt、EGF、ノギン、R-スポンジン1、ニコチンアミド、A83-01、SB202190)中で培養し、典型的には、7~12日間にわたって増殖させ、その後、単層培養をプレーティングするために使用した。0日目に、マトリゲルに包埋されたオルガノイド培養物をTrypLE Expressで処理して、オルガノイドを破碎して小片及び／または単細胞にした。細胞を、WENRAY (Wnt、EGF、noggin、R-spondin1、A83-01、Y-27632)を含有するSBMに再懸濁させて、 0.5×10^6 細胞/mLにした。このステップの後に、細胞懸濁液200μLを24ウェルトランズウェル (100,000細胞/ウェル)の頂端側にプレーティングし、WENRAYを含むSBM600μLを基底外側に添加した。回腸細胞を、ENRA (EGF、ノギン、R-スポンジン1、A83-01)で3日目に分化させた。頂端区画の色は、分化後のNHE3発現の増加によって、ピンク色またはオレンジ色から黄色に変化する。

【0789】

各ヒト回腸単層培養ウェルを頂端側で新鮮なSBMで2回、6日目に洗浄し、その後、化合物を投与した。すべての化合物ストックをDMSO中で10mMに溶解した。各化合物ストックを個別に、新鮮なSBMと混合して最終化合物濃度1μMにし、単層の頂端側のみに投与した (全体積200μL)。同等濃度のDMSOをビヒクル対照として使用した。各化合物について、2連でウェルに投与した。8日目に、頂端培地pHをpH電極によって測定して、頂端区画へのプロトン分泌を予防することによって、ヒト単層培養系においてNHE3活性の持続的阻害をもたらす実施例化合物の能力を決定した。各実施例化合物での2連の頂端pH値のそれぞれをDMSOウェルの平均と比較し、頂端酸分泌の阻害パーセントとして表した。

【0790】

表4:

【表4-1】

結果	阻害% (GIセグメント)
A	< 50%
B	50~70%
C	> 70%

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

実施例	阻害% (回腸)	阻 害 % (十二指腸)
1 7	B	B
2 3	B	B
2 4	A	B
2 6	B	B
2 8	B	B
2 9	C	C
3 1	C	C
3 2	C	C
3 3	C	C
3 4	B	B
3 5	C	C
3 6	C	C
4 1	B	C
4 2	C	C
4 3	B	C
4 5	B	C
4 9	C	C
5 2	C	C
5 5	A	B
7 8	C	C
9 1	B	C
1 0 5	C	C
1 0 6	C	C
1 0 7	C	C
1 0 9	C	C
1 1 0	C	C
1 1 5	C	C

10

20

30

40

【表 4 - 3】

1 2 2	C	C
1 2 3	C	C
1 2 6	A	A

実施例183：ヒトオルガノイド単層細胞培養における経上皮抵抗の増加

基本培地 (BM) は、10mM HEPES (Invitrogen、15630-080)、1:100 Glutamax (Invitrogen、35050-061)、及び1:100 ペニシリン/ストレプトマイシン (Invitrogen、15140-122) を含有する改良型DMEM/F12からなった。補充基本培地 (SBM) は、1:100 N2 (Invitrogen、17502-048)、1:50 B27 (Invitrogen、12587-010)、1mM N-アセチルシステイン (Sigma、A9165)、及び10nM [Leu15]-ガストリンI (Sigma、G9145) を含有した。使用した成長因子は、1mLあたり50ngのマウスEGF (Pepro tech、315-09)、1mLあたり100ngのマウスノギン (Pepro tech、250-38)、1mLあたり500ngのヒトR-スポンジン1 (R&D、4645-RS)、1mLあたり100ngのマウスWnt-3a (R&D、1324-WN)、20µM Y-27632 (Tocris、1254)、10mMニコチンアミド (Sigma、N0636)、500nM A83-01 (Tocris、2939)、10µM SB202190 (Tocris、1264) を含んだ。トランズウェルは、0.4µm多孔ポリエステル膜24ウェルトランズウェルインサート (Corning) であった。培養物を37℃で5%CO₂中でインキュベートした。

【0792】

ヒト十二指腸オルガノイドをWENRNAS (Wnt、EGF、ノギン、R-スポンジン1、ニコチンアミド、A83-01、SB202190) 中で培養し、典型的には、7~12日間にわたって増殖させ、その後、単層培養をプレーティングするために使用した。0日目に、マトリゲルに包埋されたオルガノイド培養物をTrypLE Expressで処理して、オルガノイドを破碎して小片及び/または単細胞にした。細胞を、WENRAY (Wnt、EGF、noggin、R-spondin1、A83-01、Y-27632) を含有するSBM中で再懸濁させて、 0.5×10^6 細胞/mLにした。このステップの後に、細胞懸濁液200µLを24ウェルトランズウェル (100,000細胞/ウェル) の頂端側にプレーティングし、WENRAYを含むSBM600µLを基底外側に添加した。十二指腸細胞を、ENA (EGF、ノギン、A83-01) で3日目に分化させた。頂端区画の色は、分化後のNHE3発現の増加によって、ピンク色またはオレンジ色から黄色に変化する。

【0793】

各ヒト十二指腸単層培養ウェルを頂端側で新鮮なSBMで2回、6または7日目に洗浄し、その後、投与した。すべての化合物ストックをDMSO中で10mMに溶解した。各化合物ストックを個別に、新鮮なSBMと混合して最終化合物濃度1µMにし、単層の頂端側のみに投与した (全体積200µL)。同等濃度のDMSOをビヒクル対照として使用した。各化合物について、2連でウェルに投与した。経上皮電気抵抗 (TEER) を定量技術として使用して、密着結合透過性を測定した。すべてのウェルで、投与前、ならびに投与から30分及び1時間後に、TEER値を記録した (MERS00002、Millipore)。処理後の2連のTEER値のそれぞれを、個別のウェル基線TEERについて補正した。それぞれの実施例化合物についての基線補正TEERをDMSOウェルの平均と比較して、ビヒクル対照のTEERパーセントとして表した。

【0794】

表5：

10

20

30

40

50

【表 5】

結果	TEER (ビヒクル に対する%)
A	< 100%
B	100 ~ 130%
C	> 130%

10

実施例	30分目の TEER (ビヒクル に対する%)	60分目の TEER (ビ ヒクルに対 する%)
17	B	B
24	B	B
30	B	B
31	B	C
32	B	C
33	B	C
41	B	B
42	B	C
43	B	B
91	B	B
105	C	C
106	C	C
107	C	B
110	C	B
115	B	B
126	B	B

20

30

40

【0795】

実施例184：マウスにおける腸管ナトリウム吸収の阻害

尿及び糞便ナトリウム排出を測定して、腸管腔からのナトリウムの吸収を阻害する、選択された実施例化合物の能力を評価した。加えて、化合物処置に応答した下痢の有無の評価を行った。約8週齢の雄のCD-1マウスをEnvigo (Livermore, CA) から購入し、1ケージあたり6匹で飼育し、研究開始前に少なくとも48時間にわたって順応させた。動物に、Harlan Teklad Global TD. 160470 げっ歯類飼料 (Maddison, WI)、標準的な実験室用げっ歯類飼料Harlan Teklad Global 2018を、0.4%無機リンを添加して給餌した。動物は

50

、研究期間にわたって食物及び水を自由に摂取することができ、温度及び湿度が管理された室内で、6 AMから6 PMの標準明暗サイクルで飼育された。研究を開始するために、マウスを秤量し、次いで、個別に代謝ケージに入れた。代謝ケージへの3日間の順応期間の後に、尿及び糞便の24時間基線収集を行った。次いで、マウス ($n = 8 / \text{群}$) に、強制経口投与によって、試験化合物 ($15 \text{ mg} / \text{kg}$) またはビヒクル (3 mM HCl 、 $0.01\% \text{ Tween 80}$) を $5 \text{ mL} / \text{kg}$ の用量体積で、6 AM及び3 PMの1日2回で、連続3日間にわたって投与した。毎日、体重、24時間の食物摂取、水摂取、尿体積及び湿潤糞便重量の測定を、下痢のあらゆる観察と共に記録した。糞便サンプルを、凍結乾燥機を使用して少なくとも3日間にわたって乾燥させ、その後、乾燥重量を記録し、糞便液体含分を、湿潤と乾燥との糞便重量の差に基づき計算した。化合物処置の3日目での糞便液体含分をビヒクル群の平均からの変化として計算した。尿サンプルでは、体積を重量測定で決定した。糞便及び尿をナトリウム含分について、それぞれマイクロ波プラズマ原子発光分光法またはイオンクロマトグラフィーによって分析した。尿サンプルを、導電率検出器に連結したイオンクロマトグラフィーシステム (Thermo Fisher ICS-3000またはICS-5000+) で分析した。陽イオンのクロマトグラフィー分離を、IonPac CS12A (Thermo Fisher) $2 \times 250 \text{ mm}$ 分析用カラムを用いて、 25 mM メタンスルホン酸を用いる定組成溶離で行った。濃度を標準曲線 (10 mM HCl で調製) から、ナトリウムイオンについて、保持時間及びピーク面積に基づき補間した。マイクロ波プラズマ原子発光分光測定 (MP-AES) による糞便サンプル分析。乾燥糞便サンプルをホモジナイザーで微細な粉末に粉碎し、粉碎したサンプル ($400 \sim 600 \text{ mg}$ アリコットを秤量) をマイクロ波法 (Mars 6) によって硝酸で温浸した。これらの温浸サンプルを1%硝酸で希釈し、Agilent 4100 MP-AESで分析した。濃度を標準曲線 (1%硝酸中で調製) に対して、ナトリウムについてシグナル強度に基づき計算した。ナトリウムを 588.995 nm の波長で検出した。24時間尿ナトリウム排出 ($\text{mg} / 24 \text{ 時間}$) を尿ナトリウム濃度に24時間尿体積を掛けることによって計算した。24時間糞便ナトリウム排出 ($\text{mg} / 24 \text{ 時間}$) を糞便ナトリウム濃度に24時間乾燥糞便重量を掛けることによって計算した。化合物処置の3日目での尿及び糞便ナトリウム排出を食事性ナトリウム摂取に対して正規化し、ビヒクル平均に対するパーセンテージとして表した。

表 6 :

10

20

30

40

50

【表 6 - 1】

結果	尿 N a 排出 (ビヒクル に 対 す る%)	糞便 N a 排 出 (ビヒクル に対する%)	糞便液体含分 (ビヒクルか らのΔ)
A	> 7 0 %	< 1 5 0 %	< 5
B	5 0 ~ 7 0 %	1 5 0 ~ 2 0 0 %	5 ~ 1 0
C	< 5 0 %	> 2 0 0 %	> 1 0

10

実施例	尿 N a 排出	糞便 N a 排 出	糞便液体含分	下痢
	(ビヒクル に対する%)	(ビヒクル に対する%)	(ビヒクルか らのΔ)	(±)
1 7	B	B	B	—
2 3	B	B	B	—
2 4	B	C	A	—
2 6	B	B	B	—
2 7	B	C	C	—
2 8	A	B	B	—
2 9	B	B	A	—
3 0	B	C	C	—
3 1	B	C	B	—
3 2	B	B	A	—
3 3	C	C	C	—
3 4	B	B	B	—
3 5	A	B	A	—
3 6	B	B	B	—
4 1	C	C	B	—
4 2	C	B	B	—
4 3	C	C	C	—

20

30

40

50

【表 6 - 2】

4 5	A	A	A	—
4 9	A	A	A	—
5 2	B	C	B	—
5 3	A	A	B	—
5 5	A	B	B	—
7 8	A	A	A	—
8 8	B	B	B	—

10

【0796】

実施例 185：ラットにおける腸管ナトリウム吸収の阻害

尿ナトリウム排出及び糞便形状を測定して、腸管腔からのナトリウムの吸収を阻害する、選択された実施例化合物の能力を評価した。8週齢の雄のSprague DawleyラットをEnvigo (Livermore, CA) から購入し、1ケージあたり2匹で飼育し、研究開始前に少なくとも48時間にわたって順応させた。動物に、Harlan Teklad Global TD-160470げっ歯類飼料 (Maddison, WI)、標準的な実験室用げっ歯類飼料Harlan Teklad Global 2018を、0.4%無機リンを添加して給餌した。動物は、研究期間にわたって食物及び水を自由に摂取することができ、温度及び湿度が管理された室内で、6AMから6PMの標準明暗サイクルで飼育された。研究開始の日に、ラット (n=5/群) に、強制経口投与によって、試験化合物またはビヒクル (3mM HCl、0.01% Tween 80) を5mL/kgの用量体積で投与した。用量投与の直後に、動物を個別の代謝ケージに入れた。投与から13時間目に、尿サンプルを収集し、糞便形状を評価した。加えて、13時間で消費された食物の重量を測定し、記録した。ケージの収集漏斗内での最も湿潤な観察までの、糞便水分の増加と関連する一般スケールに従って、糞便形状をスコア化した (1、正常なペレット形状；2、水分によって収集漏斗の側面に付着しているペレット形状；3、正常なペレット形状の喪失；4、ブロッティングパターンを伴う、形状の完全な喪失；5、明らかな液状の糞便流)。糞便形状スコア (FFS) を各群について、群内のそれぞれ個別のラットのFFSの中央値として群内で計算し、表7に報告している。糞便サンプルを、凍結乾燥機を使用して少なくとも3日間にわたって乾燥させ、その後、乾燥重量を記録し、糞便液体含分を、湿潤と乾燥との糞便重量の差に基づき計算した。糞便液体含分をビヒクル群の平均からの変化として計算した。尿サンプルでは、体積を重量測定で決定した。尿サンプルを、導電率検出器に連結したイオンクロマトグラフィーシステム (Thermo Fisher ICS-3000またはICS-5000+) で分析した。陽イオンのクロマトグラフィー分離を、IonPac CS12A (Thermo Fisher) 2×250mm分析用カラムを用いて、25mMメタンスルホン酸を用いる定組成溶離で行った。濃度を標準曲線 (10mM HClで調製) から、ナトリウムについて、保持時間及びピーク面積に基づき補間した。13時間尿ナトリウム排出 (mg/13時間) を、尿ナトリウム濃度に13時間尿体積を掛けることによって計算した。化合物処置の尿ナトリウム排出を食事性ナトリウム摂取に対して正規化し、ビヒクル平均に対するパーセンテージとして表した。

20

30

40

表 7：

50

【表 7 - 1】

結果	尿 N a (ビヒクルに 対する%、出／入)
A	> 7 0 %
B	4 0 ~ 7 0 %
C	< 4 0 %

実施例	用 量 (m g ／ k g)	尿 N a (ビヒクルに対す る%、出／入)	F F S (1 ~ 5)
4 1	0 . 0 0 3	A	2
4 1	0 . 0 1	A	2
4 1	0 . 0 3	B	2
4 1	0 . 1	C	5
1 1 5	0 . 0 0 3	A	1
1 1 5	0 . 0 1	A	2
1 1 5	0 . 0 3	A	2
1 1 5	0 . 1	C	2
1 0 7	0 . 0 3	B	3
1 0 7	0 . 1	B	3
1 0 7	0 . 3	C	3
1 2 0	0 . 0 3	A	2
1 2 0	0 . 1	B	3

10

20

30

40

50

【表 7 - 2】

1 2 0	0 . 3	C	4
1 3 2	0 . 0 3	A	3
1 3 2	0 . 1	B	3
1 3 2	0 . 3	C	5
1 2 3	0 . 0 3	A	3
1 2 3	0 . 1	B	3
1 2 3	0 . 3	C	3
1 2 2	0 . 0 3	A	2
1 2 2	0 . 1	A	2
1 2 2	0 . 3	B	3
1 3 3	0 . 0 3	A	3
1 3 3	0 . 1	C	3
1 3 3	0 . 3	C	3
1 4 3	0 . 0 3	B	3
1 4 3	0 . 1	C	3
1 4 3	0 . 3	C	4

10

20

30

【0 7 9 7】

実施例 1 8 6 : ラットバランスモデルにおける腸管ナトリウム及びリン吸収の阻害

尿及び糞便ナトリウム排出を尿リン排出と共に測定して、腸管腔からのナトリウム及びリンの吸収を阻害する、選択された実施例化合物の能力を評価する。加えて、化合物処置に応答した糞便形状の評価を行う。約 8 週齢の雄の Sprague Dawley ラットを Envigo (Livermore, CA) から購入し、1 ケージあたり 2 匹で飼育し、研究開始前に少なくとも 48 時間にわたって順応させる。動物に、Harlan Teklad Global TD. 160470 げっ歯類飼料 (Maddison, WI)、標準的な実験室用げっ歯類飼料 Harlan Teklad Global 2018 を、0.4% 無機リンを添加して給餌する。動物は、研究期間にわたって食物及び水を自由に摂取することができ、温度及び湿度が管理された室内で、6 PM から 6 AM の逆転明暗サイクルで飼育する。研究を開始するために、ラットを秤量し、個別に代謝ケージに入れる。代謝ケージへの 2 日間の順応期間の後に、尿及び糞便の 24 時間基線収集を行う。次いで、ラット (n = 6 / 群) に、強制経口投与によって、試験化合物またはビヒクル (3 mM HCl, 0.01% Tween 80) を 5 mL / kg の用量体積で、6 AM 及び 3 PM の 1 日 2 回で、連続 3 日間にわたって投与する。毎日、体重、24 時間の食物摂取、水摂取、尿体積及び湿潤糞便重量の測定を、下痢のあらゆる観察と共に記録する。糞便サン

40

50

プルを、凍結乾燥機を使用して少なくとも3日間にわたって乾燥させ、その後、乾燥重量を記録し、及び糞便液体含分を、湿潤と乾燥との糞便重量の差に基づき計算する。化合物処置の3日目での糞便液体含分をビヒクル群の平均からの変化として計算する。尿サンプルでは、体積を重量測定で決定する。糞便及び尿をナトリウム及びリン含分について、それぞれマイクロ波プラズマ原子発光分光法またはイオンクロマトグラフィーによって分析する。尿サンプルを、導電率検出器に連結したイオンクロマトグラフィーシステム (Thermo Fisher ICS-3000またはICS-5000+) で分析する。陽イオンのクロマトグラフィー分離を、IonPac CS12A (Thermo Fisher) 2×250mm分析用カラムを用いて、25mMメタンスルホン酸を用いる定組成溶離で行う。陰イオンのクロマトグラフィー分離を、IonPac AS18 (Thermo Fisher) 2×250mm分析用カラムを用いて、35mM水酸化カリウムを用いる定組成溶離で行う。濃度を標準曲線 (10mM HClで調製) から、各イオンについて、保持時間及びピーク面積に基づき補間する。マイクロ波プラズマ原子発光分光測定 (MP-AES) による糞便サンプル分析。乾燥糞便サンプルをホモジナイザーで微細な粉末に粉碎し、粉碎したサンプル (400~600mg アリコットを秤量) をマイクロ波法によって硝酸で温浸する (Mars 6)。これらの温浸サンプルを1%硝酸で希釈し、Agilent 4100 MP-AESで分析する。濃度を標準曲線 (1%硝酸中で調製) から、ナトリウムについて、シグナル強度に基づき補間する。ナトリウムを588.995nmの波長で検出する。24時間尿ナトリウム及びリン排出 (mg/24時間) を尿ナトリウムまたはリン濃度にそれぞれ24時間尿体積を掛けることによって計算する。24時間糞便ナトリウム排出 (mg/24時間) を、糞便ナトリウム濃度に24時間乾燥糞便重量を掛けることによって計算する。化合物処置の3日目での尿及び糞便ナトリウム排出及び尿リン排出をそれぞれ食事性ナトリウムまたはリン摂取に対して正規化し、ビヒクル平均に対するパーセンテージとして表す。

【0798】

実施例187：オピオイド誘導性便秘における胃腸運動性の回復

胃腸通過を、末梢作用性μ-オピオイドアゴニストのロペラミドで処置されたマウスにおいて測定して、オピオイド誘導性便秘のモデルにおいて胃腸運動性を回復する、選択された実施例化合物の能力を評価する。約8週齢の雌のCD1ラットをEnvigo (Livermore, CA) から購入し、1ケージあたり4匹で飼育し、研究開始前に少なくとも48時間にわたって順応させる。動物に、標準的な実験室用げっ歯類飼料Harlan Teklad Global 2018 (Maddison, WI) を給餌する。動物は、順応期間にわたって食物及び水を自由に摂取することができ、温度及び湿度が管理された室内で、6AMから6PMの標準明暗サイクルで飼育する。水は自由に摂取できる終夜絶食の後に、動物に、強制経口投与によって、様々な用量の試験化合物またはビヒクル (3mM HCl, 0.01% Tween 80) を5mL/kgの用量体積で投与する。試験化合物またはビヒクルの経口投与から約15分後に、動物に、皮下注射によって、ロペラミド (0.3~6mg/kg) またはビヒクル (30:70のPG:0.9% NaCl) を5mL/kgの用量体積で投与する。15分後に、動物に、Evans Blue色素 (6%) を100μLの用量体積で経口投与する。30分後に、動物を二酸化炭素吸入によって安楽死させ、幽門から盲腸までの長さ (小腸の全長) 及び幽門からEvans Blue色素最前部までの長さを測定し、記録する。個々の動物について、Evans Blue色素最前部までの移動長さを、幽門から盲腸までで測定された小腸全体の長さで割り、100をかけて、色素が移動した小腸の距離をパーセンテージとして得る。ビヒクルを経口投与され、かつビヒクルを皮下注射された動物 (ビヒクル/ビヒクル) では、Evans Blue色素最前部は、30分間で小腸の長さの約70%まで進む。ビヒクルを経口投与され、かつロペラミドを皮下注射された動物 (ビヒクル/ロペラミド) では、Evans Blue色素最前部は、30分間で小腸の長さの約25%までしか進まず、これは、ロペラミドに応答しての胃腸運動性の低下を示している。ロペラミドの存在下でのGIT運動性に対する実施例化合物の効果を、ビヒクル/ロペラミド移動からビヒクル

10

20

30

40

50

／ビヒクル移動距離を回復する能力として計算し、パーセンテージとして表す。

表 8 :

【表 8 - 1】

結果	移 動 の 回 復 %
A	< 2 0 %
B	2 0 ~ 4 0 %
C	> 4 0 %

10

実施例	用 量 (m g ／ k g)	移 動 の 回 復 %
標準	1 5	C
4 1	1 5	A
1 1 5	1 5	B
1 3 2	1 5	C
1 2 3	1 5	A

20

【表 8 - 2】

標準	1 5	C
4 3	1 5	A
4 3	1 . 5	B
4 3	5	A

30

【 0 7 9 9 】

実施例 1 8 8 : 多発性硬化症における胃腸運動性の回復

胃腸通過時間を測定して、多発性硬化症のモデルにおいて胃腸運動性を回復する、選択された実施例化合物の能力を評価する。多発性硬化症 (MS) 患者は多くの場合に、便秘及び胃腸運動性の乱れに関連する他の胃腸症状発現を経験する。実験的自己免疫脳脊髄炎 (EAE) マウスモデルは、多発性硬化症 (MS) を研究するために最も頻繁に用いられる動物モデルの 1 つであり、CNS 特異的抗原に対する免疫化が中枢神経系炎症をもたらす。このモデルは、様々な程度の進行性麻痺及び胃腸運動不全をもたらす様々な急性、慢性、及び再発性疾患をもたらす。

40

【 0 8 0 0 】

研究開始時に、動物は 8 ~ 1 6 週齢であり、それに、標準的な実験室用げっ歯類飼料 Harlan Teklad Global 2018 (Maddison, WI) を給餌する。動物は、研究期間にわたって食物及び水を自由に摂取することができ、温度及び湿度が管理された室内で、6 AM から 6 PM の標準明暗サイクルで飼育する。EAE を、雌の

50

マウスで、完全フロイントアジュバント（CFA）中の抗原（MOG 35-55、S.C.）、及び百日咳毒素（PTX、IP）の組み合わせを注射することによって誘導する。体性運動症状が発症した後に、一般に免疫化から10日以上後に、EAEマウスに、強制経口投与によって、様々な用量の試験化合物（0.01～30mg/kg）またはビヒクル（3mM HCl、0.01% Tween 80）を5mL/kgの用量体積で投与する。試験化合物を単回投与で、または複数回用量で1日2回投与する。糞便出量を標準化期間（1～24時間）にわたってモニターし、糞便ペレット数、糞便量及び糞便乾燥重量として記録する。全胃腸通過時間をカーマインレッドまたはEvans Blueの強制経口投与及び糞便中に出現するまでの色素の潜伏時間の計算によって決定する。強制経口投与によるカーマインレッドまたはEvans Blueの投与及び小腸の全長と比較して、色素の経口投与後15分から2時間までの色素の最先端距離を測定することによって、小腸通過を測定する。挿入された単一のガラスビーズが標準化距離を遠位結腸へと押し出されるまでの時間を測定することによって、結腸運動性を評価する。EAEマウスにおけるGIT運動性に対する実施例化合物の作用を、ビヒクルで処置されたEAEで観察された通過距離から、対照マウスで観察された通過距離へと通過距離を回復する能力として計算し、パーセンテージとして表す。

10

【0801】

実施例189：パーキンソン病における胃腸運動性の回復

胃腸通過時間を測定して、パーキンソン病のモデルにおいて胃腸運動性を回復する、選択された実施例化合物の能力を評価する。パーキンソン病（PD）は、慢性及び進行性運動障害によって特徴づけられる神経変性障害である。PD患者はまた、便秘及び胃腸運動性の乱れに関連する他の胃腸症状発現を含む重大な非運動症状を経験する。毒素、1-メチル-4-フェニル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン（MPTP）が、PDにおいて新たな治療を試験するための動物モデルを生じさせるために広く使用されている。このモデルは、PDに類似する運動変化及び病理をもたらし、また、胃腸運動不全を症状発現させると報告されている（Scientific Reports、2016 6:30269）

20

【0802】

研究開始時に、動物は8～16週齢であり、それに、標準的な実験室用げっ歯類飼料Harlan Teklad Global 2018（Maddison、WI）を給餌する。動物は、研究期間にわたって食物及び水を自由に摂取することができ、温度及び湿度が管理された室内で、6AMから6PMの標準明暗サイクルで飼育する。PDを、マウスで、MPTPの複数回、一般に4回の腹腔内注射によって誘導する。MPTPを注射した後に、一般に注射から4～20日後に、PDマウスに、強制経口投与によって、様々な用量の試験化合物（0.01～30mg/kg）またはビヒクル（3mM HCl、0.01% Tween 80）を5mL/kgの用量体積で投与する。試験化合物を1日1回または複数回用量で1日2回投与する。糞便出量を標準化期間（1～24時間）にわたってモニターし、糞便ペレット数、糞便量及び糞便乾燥重量として記録する。全胃腸通過時間をカーマインレッドまたはEvans Blueの強制経口投与及び糞便中に出現するまでの色素の潜伏時間の計算によって決定する。強制経口投与によるカーマインレッドまたはEvans Blueの投与及び小腸の全長と比較して、色素の経口投与後15分から2時間までの色素の最先端距離を測定することによって、小腸通過を測定する。挿入された単一のガラスビーズが標準化距離を遠位結腸へと押し出されるまでの時間を測定することによって、結腸運動性を評価する。PDマウスにおけるGIT運動性に対する実施例化合物の作用を、ビヒクルで処置されたPDマウスで観察された通過距離から、対照マウスで観察された通過距離へと通過距離を回復する能力として計算し、パーセンテージとして表す。

30

40

【0803】

実施例190：食塩感受性高血圧のモデルにおける血圧に対する効果

動脈血圧を測定して、食塩感受性高血圧のモデルにおいて高血圧を減弱させる、選択さ

50

れた実施例化合物の能力を評価する。ダール食塩感受性（DSS）ラットは、食塩感受性高血圧及び終末器官障害のよく特徴づけられたモデルである。食塩感受性高血圧は、DSSラットにおいて、食餌のNaCl含分を1～4週間にわたって0.49%から4%までのNaClに上昇させることによって確立される。0.49%NaClで維持されているDSSラットを対照群として用いる。研究開始時に、動物は6～10週齢であり、研究期間にわたって食物及び水を自由に摂取することができ、温度及び湿度が管理された室内で、12時間明暗サイクルで飼育する。ラット（ $n=6\sim8$ /群）に、強制経口投与によって、試験化合物（0.01～30mg/kg）またはビヒクル（3mM HCl、0.01% Tween 80）を5mL/kgの投与体積で、1日2回、1～3週間にわたって投与し、その間、4%NaCl食餌で維持する。動脈血圧をテールカフプレシスモグラフィによって毎週測定する。24時間尿収集も毎週、動物を個別に代謝ケージに入れることによって収集する。

【0804】

実施例191：心不全のモデルにおける心機能に対する効果

連続エコー検査を心機能及び心臓形態を測定するために使用して、心不全のラットモデルにおいて心機能、構造及び神経体液活性化を改善する、選択された実施例化合物の能力を評価する。雄のダール食塩感受性（DSS）ラットまたは雌のLewisラットを使用して、永続的左主冠状動脈結紮によって心不全を誘導する。研究開始時に、動物は6～10週齢であり、研究期間にわたって食物及び水を自由に摂取することができ、温度及び湿度が管理された室内で、12時間明暗サイクルで飼育する。ラット（ $n=6\sim10$ /群）に、強制経口投与によって、試験化合物（0.01～30mg/kg）またはビヒクル（3mM HCl、0.01% Tween 80）を5mL/kgの投与体積で、1日2回、1～8週間にわたって投与する。連続エコー検査を毎週行って、時間依存的な心臓リモデリング（HWI、LVI、心室の大きさ）、時間依存的な心機能（EF、dP/dt、LVEDP）変化及び時間依存的な心臓形態計測（HWI、LVI、LVEDV、LVESV）指数を評価する。負荷依存的及び負荷非依存的左心室機能の終末評価を、圧力容積ループ解析を使用して行う。細胞外容積の増大を、容積感受性ホルモンANP及びBNPを測定することによって評価する。

【0805】

実施例192：IBS-Cにおける疼痛寛解、ラットにおける内臓過敏の緩和

内臓過敏のラットモデルにおいて、バルーン拡張に対する結腸（CRD）の過敏を低下させる、選択された実施例化合物の能力を、ラットの腹部引込め反射（AWR）を格付けし、かつ筋電図（EMG）応答を測定することによって測定する。10日齢の雄のSprague Dawleyラットの仔に、生理食塩水中0.5%酢酸溶液の輸液0.2mLを肛門から2cmのところで結腸に注入することによって、内臓過敏を誘導する。対照ラットには、同じ体積の生理食塩水を投与する。次いで、内臓過敏をこれらのラットで、8から12週齢の成体のときに評価する。ラット（ $n=4\sim10$ /群）に、強制経口投与によって、試験化合物（0.01～30mg/kg）またはビヒクル（3mM HCl、0.01% Tween 80）を5mL/kgの用量体積で1日2回、最高2週間にわたって投与し、その後、内臓過敏を評価する。内臓過敏を、CRDに対する応答を格付けすることによって測定する。1%メトヘキシターナトリウムでの軽い鎮静下で、タイゴンチューブに取り付けられている柔軟なバルーンを、肛門を介して下行結腸及び直腸に8cm挿入し、チューブを尾にテーピングすることによって位置決めする。約30分後に、圧力変換器に接続されている血圧計によって測定される様々な圧力（10～80mmHg）まで20秒間にわたってバルーンを急速に膨らませ、2分間の休止期間を続けることによって、CRDを行う。CRDに対する挙動応答を、盲検観察者がAWRを格付けし、次のようにAWRスコアを割り付けることによって測定する：1、応答せずに正常な挙動；2、腹部筋肉を収縮させる；3、腹壁が持ち上がる；4、身体を反らせ、骨盤構造部が持ち上がる。EMG応答を、外腹斜筋に少なくとも1週間前に埋め込まれた2つの電極を介してCRDに応答して連続的に測定し、CRDに応答したEMGの曲線下面積として計算する。

【0806】

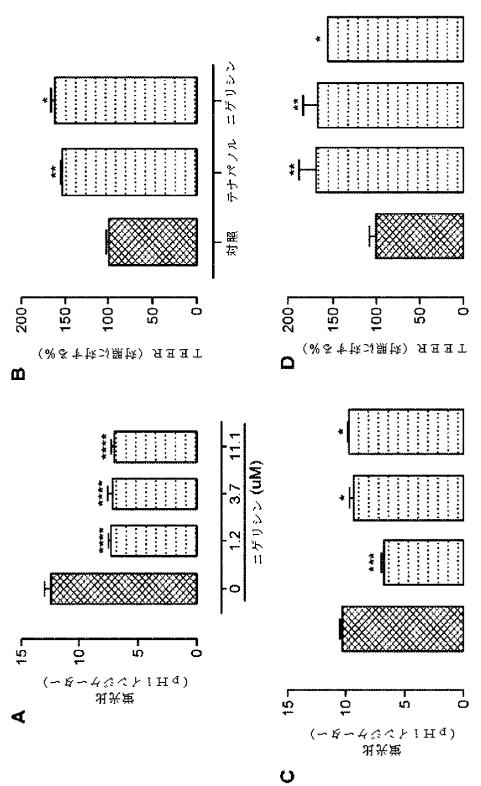
均等物

当業者は、単にルーチン的な実験を用いて、本開示において具体的に記載した特定の実施形態に対する多くの均等物が分かる、または確認することができるであろう。そのような均等物は、次の請求項の範囲内に包含されることが意図されている。

【図面】

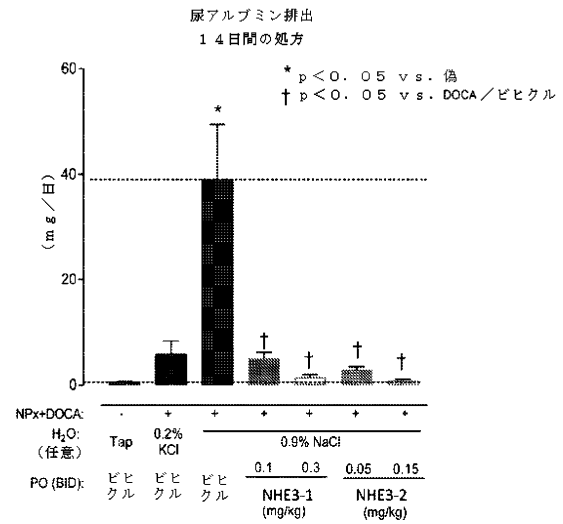
【図1】

図1



【図2】

図2



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 K 31/495 (2006.01)
 A 6 1 K 31/18 (2006.01)
 C 0 7 D 207/48 (2006.01)
 A 6 1 K 31/40 (2006.01)
 C 0 7 D 401/12 (2006.01)
 C 0 7 D 401/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4439 (2006.01)
 C 0 7 D 249/04 (2006.01)
 C 0 7 D 487/08 (2006.01)
 C 0 7 D 451/02 (2006.01)
 C 0 7 D 207/273 (2006.01)
 A 6 1 K 31/4015 (2006.01)
 C 0 7 D 403/14 (2006.01)
 C 0 7 D 207/14 (2006.01)
 A 6 1 K 31/496 (2006.01)
 C 0 7 D 471/08 (2006.01)
 A 6 1 P 43/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/00 (2006.01)
 A 6 1 P 1/04 (2006.01)
 A 6 1 P 1/10 (2006.01)
 A 6 1 P 1/12 (2006.01)
 A 6 1 P 37/08 (2006.01)
 A 6 1 P 29/00 (2006.01)
 A 6 1 P 3/00 (2006.01)
 A 6 1 P 13/12 (2006.01)
 A 6 1 P 9/00 (2006.01)
 A 6 1 P 9/10 (2006.01)
 A 6 1 P 9/12 (2006.01)
 A 6 1 P 1/16 (2006.01)
 A 6 1 P 3/06 (2006.01)
 A 6 1 P 3/10 (2006.01)
 A 6 1 P 25/00 (2006.01)
 A 6 1 P 19/00 (2006.01)
 A 6 1 P 17/02 (2006.01)
 A 6 1 P 17/14 (2006.01)
 A 6 1 P 21/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/20 (2006.01)
 A 6 1 P 3/02 (2006.01)
 A 6 1 P 5/14 (2006.01)
 A 6 1 P 37/02 (2006.01)
 A 6 1 P 17/00 (2006.01)
 A 6 1 P 25/18 (2006.01)
 A 6 1 P 1/14 (2006.01)
 A 6 1 P 7/00 (2006.01)
 A 6 1 P 39/02 (2006.01)
 A 6 1 P 25/32 (2006.01)
 A 6 1 P 19/02 (2006.01)
 A 6 1 K 47/55 (2017.01)
 C 0 7 D 295/096 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/495
 A 6 1 K 31/18
 C 0 7 D 207/48
 A 6 1 K 31/40
 C 0 7 D 401/12
 C 0 7 D 401/14
 A 6 1 K 31/4439
 C 0 7 D 249/04 5 0 3
 C 0 7 D 487/08
 C 0 7 D 451/02
 C 0 7 D 207/273
 A 6 1 K 31/4015
 C 0 7 D 403/14
 C 0 7 D 207/14
 A 6 1 K 31/496
 C 0 7 D 471/08
 A 6 1 P 43/00 1 1 1
 A 6 1 P 1/00
 A 6 1 P 1/04
 A 6 1 P 1/10
 A 6 1 P 1/12
 A 6 1 P 37/08
 A 6 1 P 29/00
 A 6 1 P 3/00
 A 6 1 P 13/12
 A 6 1 P 9/00
 A 6 1 P 9/10
 A 6 1 P 9/12
 A 6 1 P 1/16
 A 6 1 P 3/06
 A 6 1 P 3/10
 A 6 1 P 25/00
 A 6 1 P 19/00
 A 6 1 P 29/00 1 0 1
 A 6 1 P 17/02
 A 6 1 P 17/14
 A 6 1 P 21/00
 A 6 1 P 25/20
 A 6 1 P 3/02
 A 6 1 P 5/14
 A 6 1 P 37/02
 A 6 1 P 17/00
 A 6 1 P 25/18
 A 6 1 P 1/14
 A 6 1 P 7/00
 A 6 1 P 39/02
 A 6 1 P 25/32
 A 6 1 P 19/02
 A 6 1 K 47/55

(51)国際特許分類

F I
C 0 7 D 295/096(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

前置審査

(72)発明者 ドラゴリ, ディーン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 5 5, フリーモント, アーデンウッド ブールバード
3 4 1 7 5(72)発明者 ドツェンコ, イリーナ
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 5 5, フリーモント, アーデンウッド ブールバード
3 4 1 7 5(72)発明者 ルイス, ジェイソン
アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 4 5 5 5, フリーモント, アーデンウッド ブールバード
3 4 1 7 5

審査官 三木 寛

(56)参考文献 特表2016-516779 (JP, A)
特表2015-527355 (JP, A)
特表2012-501303 (JP, A)
特表2012-514009 (JP, A)
特表2005-515205 (JP, A)(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)
C 0 7 C
C 0 7 D
A 6 1 K
A 6 1 P
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)