

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5734956号
(P5734956)

(45) 発行日 平成27年6月17日 (2015. 6. 17)

(24) 登録日 平成27年4月24日 (2015. 4. 24)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 205/04 (2006. 01)

A 6 1 K 38/00 (2006. 01)

A 6 1 K 31/397 (2006. 01)

A 6 1 K 31/4025 (2006. 01)

C O 7 D 207/16 (2006. 01)

C O 7 D 205/04 C S P

A 6 1 K 37/02

A 6 1 K 31/397

A 6 1 K 31/4025

C O 7 D 207/16

請求項の数 9 (全 283 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-506183 (P2012-506183)
 (86) (22) 出願日 平成22年4月14日 (2010. 4. 14)
 (65) 公表番号 特表2012-524100 (P2012-524100A)
 (43) 公表日 平成24年10月11日 (2012. 10. 11)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2010/031102
 (87) 国際公開番号 W02010/120935
 (87) 国際公開日 平成22年10月21日 (2010. 10. 21)
 審査請求日 平成25年4月3日 (2013. 4. 3)
 (31) 優先権主張番号 61/222, 591
 (32) 優先日 平成21年7月2日 (2009. 7. 2)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/169, 449
 (32) 優先日 平成21年4月15日 (2009. 4. 15)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 512212195
 アッヴィ・インコーポレイテッド
 アメリカ合衆国 60064 イリノイ州
 ノース シカゴ ワウキガン ロード
 1 エヌ.
 (74) 代理人 110001173
 特許業務法人川口国際特許事務所
 (72) 発明者 デイゴウイ、デイビッド・エイ
 アメリカ合衆国、ウイスコンシン・531
 68、セーラム、トウーハンドレッドトウ
 エンティシックス・アベニュー・864
 9

最終頁に続く

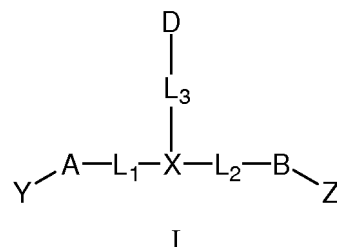
(54) 【発明の名称】 抗ウィルス化合物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

下記式 I の化合物、または該化合物の薬学的に許容される塩

【化 1】



10

〔式中、

A および B はそれぞれ独立にフェニルであり、それぞれ独立に、1 以上の R_A で置換されていても良く；

D は C₃ - C₁₀ 炭素環または 3 から 10 員の複素環であり、1 以上の R_A で置換されていても良く；または D は C₁ - C₆ アルキル、C₂ - C₆ アルケニルまたは C₂ - C₆ アルキニルから選択され、ハロゲン、R_T、-O-R_S、-S-R_S、-N(R_SR_S'), -OC(O)R_S、-C(O)OR_S、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く

20

;

XはNであり;

L_1 および L_2 は $-(CH_2)-$ であり、それぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く;

L_3 は結合であり;

Yは $-N(R_B)C(O)C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ であり;

R_1 は R_C であり、 R_2 および R_5 がそれらが結合している原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い3から8員の複素環を形成しており;

Zは $-N(R_B)C(O)C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ であり;

R_8 は R_C であり、 R_9 および R_{12} がそれらが結合している原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い3から8員の複素環を形成しており;

Tはそれぞれ各場合で独立に結合、 $-L_S-$ 、 $-L_S-M-L_S'-$ 、 $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$ から選択され、MおよびM'は各場合でそれぞれ独立に結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_B)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)S(O)-$ 、 $-N(R_B)S(O)_2-$ 、 $-S(O)N(R_B)-$ 、 $-S(O)_2N(R_B)-$ 、 $-C(O)N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)N(R_B')-$ 、 $-N(R_B)SO_2N(R_B')-$ 、 $-N(R_B)S(O)N(R_B')-$ 、 C_3-C_{10} 炭素環または3から10員の複素環から選択され、前記 C_3-C_{10} 炭素環および3から10員の複素環はそれぞれ各場合で独立に1以上の R_A で置換されていても良く;

R_A は各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $-L_A$ または $-L_S-R_E$ から選択され;

R_B および $R_{B'}$ は各場合でそれぞれ独立に、水素または R_F から選択され;

R_C は各場合で独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノまたは R_F から選択され;

R_D はそれぞれ各場合で独立に、水素または R_A から選択され;

R_E は各場合で独立に、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2R_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-N(R_S)SO_2R_S'$ 、 $-SO_2N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)SO_2N(R_S' R_S'')$ 、 $-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-OS(O)-R_S$ 、 $-OS(O)_2-R_S$ 、 $-S(O)_2OR_S$ 、 $-S(O)OR_S$ 、 $-OC(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-N(R_S)S(O)-R_S'$ 、 $-S(O)N(R_S R_S')$ 、 $-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ 、 C_3-C_{10} 炭素環または3から10員の複素環から選択され、前記 C_3-C_{10} 炭素環および3から10員の複素環は各場合でそれぞれ独立に、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_B')$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く;

R_F は各場合で独立に C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 炭素環、 C_3-C_6 炭素環 C_1-C_6 アルキル、3から6員の複素環、または(3員もしくは6員の複素環) C_1-C_6 アルキルから選択され、それらのそれぞれは各場合で独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以

10

20

30

40

50

上の置換基で置換されていても良く；

L_A は各場合で独立に $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニルから選択され、それらのそれぞれは各場合で独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

L_S 、 L_S' および L_S'' は各場合でそれぞれ独立に結合；または $C_1 - C_6$ アルキレン、 $C_2 - C_6$ アルケニレンまたは $C_2 - C_6$ アルキニレンから選択され、それらのそれぞれは各場合で独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；

10

R_S 、 R_S' および R_S'' は各場合でそれぞれ独立に、水素または R_T から選択され；

R_T は各場合で独立に $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_3 - C_6$ 炭素環、 $C_3 - C_6$ 炭素環 $C_1 - C_6$ アルキル、3 から 6 員の複素環、または (3 員もしくは 6 員の複素環) $C_1 - C_6$ アルキルから選択され、それらのそれぞれは各場合で独立にハロゲン、 R_F 、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_B')$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い】。

【請求項 2】

T が各場合で独立に $-C(O) - L_S' - M' - L_S''$ - または $-N(R_B)C(O) - L_S' - M' - L_S''$ - から選択され；

20

L_S' が独立に $C_1 - C_6$ アルキレンであり、独立に各場合でハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い、請求項 1 に記載の化合物または塩。

【請求項 3】

Y が $-N(R_B)C(O)C(R_1 R_2)N(R_5) - T - R_D$ であり；

Z が $-N(R_B)C(O)C(R_8 R_9)N(R_{12}) - T - R_D$ であり；

T が各場合で独立に $-C(O) - L_S' - M' - L_S''$ - から選択され；

D が $C_5 - C_6$ 炭素環、5 から 6 員の複素環または 6 から 10 員の二環式環であり、1 以上の R_M で置換されており、 R_M がハロゲン、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノまたは $-L_S - R_E$ である、請求項 1 に記載の化合物または塩。

30

【請求項 4】

T が各場合で独立に、 $-C(O) - L_S' - N(R_B)C(O) - L_S''$ - または $-C(O) - L_S' - N(R_B)C(O)O - L_S''$ - から選択される、請求項 3 に記載の化合物または塩。

【請求項 5】

R_A がハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニルまたは $C_2 - C_6$ アルキニル (それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い)；または $C_3 - C_6$ 炭素環または 3 から 6 員の複素環 (それらのそれぞれは独立に各場合で、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $C_1 - C_6$ アルキル、 $C_2 - C_6$ アルケニル、 $C_2 - C_6$ アルキニル、 $C_1 - C_6$ ハロアルキル、 $C_2 - C_6$ ハロアルケニルまたは $C_2 - C_6$ ハロアルキニルから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い) である、請求項 3 に記載の化合物または塩。

40

【請求項 6】

請求項 1 に記載の化合物または塩を含む医薬組成物。

50

【請求項 7】

H C V プロテアーゼ阻害薬、H C V ポリメラーゼ (p o l y m e r a s e) 阻害薬または別の抗 H C V 剤をさらに含む、請求項 6 に記載の医薬組成物。

【請求項 8】

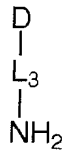
H C V 感染の治療用医薬の製造における、請求項 1 の化合物または塩の使用。

【請求項 9】

請求項 1 に記載の化合物の製造方法であって、

式 I I の化合物

【化 2】

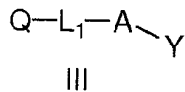


10

II

を、式 I I I の化合物

【化 3】



20

[式中、Q はハロであり、A、D、L₁、L₃、および Y は、請求項 1 に定義される通りである] にカップリングさせる工程を含む、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本願は、2009 年 4 月 15 日出願の米国仮出願第 61 / 169449 号および 2009 年 7 月 2 日出願の米国仮出願第 61 / 222591 号（これらの内容は参照によって本明細書に十分に組み込まれる。）の恩恵を主張するものである。

【0002】

30

本発明は、C 型肝炎ウイルス（「H C V」）の複製を阻害する上で有効な化合物に関する。本発明は、これらの化合物を含む組成物ならびに H C V 感染を治療する上でのこれら化合物の使用方法に関するものでもある。

【背景技術】

【0003】

H C V は、フラビ・ウィルス科のヘパシウィルス属に属する R N A ウィルスである。H C V は、単一の中断しない読み取り枠に全ての既知のウィル斯特異的タンパク質をコードするプラス鎖 R N A ゲノムを含むエンベロープを持ったビリオンを有している。その読み取り枠は、約 3000 個のアミノ酸の単一の大きいポリタンパク質をコードする約 9500 個のヌクレオチドを含む。そのポリタンパク質は、コアタンパク質、外膜タンパク質 E 1 および E 2、膜結合タンパク質 p 7 および非構造タンパク質 N S 2、N S 3、N S 4 A、N S 4 B、N S 5 A および N S 5 B を含む。

40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

H C V 感染は、肝硬変および肝細胞癌などの進行性の肝臓病変に関連するものである。慢性 C 型肝炎は、リバビリンと組み合わせたペグインターフェロン-α で治療することができる。多くの使用者が副作用を患う可能性があり、身体からのウィルス排除が不十分な場合が多いため、現在もなお効力および耐容性には限界がある。従って、H C V 感染を治療する新たな薬剤が必要とされている。

50

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明は、式 I、 I_A 、 I_B および I_C の化合物ならびにこれらの薬学的に許容される塩を特徴とする。これらの化合物および塩は、HCV の複製を阻害することができることから、HCV 感染の治療に用いることができる。

【0006】

本発明は、本発明の化合物または塩を含む組成物も特徴とする。その組成物は、HCV ヘリカーゼ阻害薬、HCV ポリメラーゼ阻害薬、HCV プロテアーゼ阻害薬、HCV NS5A 阻害薬、CD81 阻害薬、サイクロフィリン阻害薬または内部リボソーム侵入部位 (IRES) 阻害薬などの他の治療剤も含むことができる。

10

【0007】

本発明はさらに、HCV 複製を阻害するための本発明の化合物もしくは塩の使用方法も特徴とする。その方法は、HCV ウィルス感染した細胞を本発明の化合物または塩と接触させることで細胞での HCV ウィルスの複製を阻害する段階を有する。

【0008】

さらに本発明は、HCV 感染を治療する上での本発明の化合物もしくは塩またはそれを含む組成物の使用方法を特徴とする。その方法は、処置を必要とする患者に対して、本発明の化合物もしくは塩またはそれを含む組成物を投与することで、その患者での HCV ウィルスの血中レベルもしくは組織レベルを低下させる段階を有する。

20

【0009】

本発明は、HCV 感染治療用の医薬品を製造する上での本発明の化合物または塩の使用をも特徴とする。さらに本発明は、本発明の化合物または塩の製造方法を特徴とする。

【0010】

本発明の他の特徴、目的および利点は、下記の詳細な説明で明らかである。しかしながら理解すべき点として、下記の詳細な説明は本発明の好ましい実施形態を示すものであるが、説明のみを目的として提供されるものであって、本発明を限定するものではない。本発明の特許請求の範囲内での各種の変更および修正については、詳細な説明から当業者には明らかになるであろう。

【発明を実施するための形態】

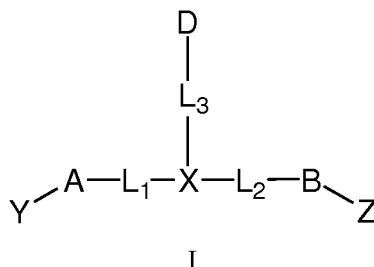
【0011】

30

本発明は、下記式 I を有する化合物およびその薬学的に許容される塩を特徴とする。

【0012】

【化 1】



40

式中、

A および B はそれぞれ独立に、 C_3-C_{10} 炭素環または 3 から 10 員複素環であり、それぞれ独立に 1 以上の R_A で置換されていても良く；

D は、 C_3-C_{10} 炭素環または 3 から 10 員複素環であり、1 以上の R_A で置換されていても良く；または D は R_D であり；

X は、C (R_C) または N であり；

L_1 および L_2 はそれぞれ独立に、結合；または C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレンもしくは C_2-C_6 アルキニレンから選択され、それらのそれぞれは各場合で独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R$

50

s 、 $-C(O)OR_s$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基によって置換されていても良く；

L_3 は結合または $-L_s-K-L_{s'}$ であり、 K は結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_B)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)S(O)-$ 、 $-N(R_B)S(O)_2-$ 、 $-S(O)N(R_B)-$ 、 $-S(O)_2N(R_B)-$ 、 $-C(O)N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)N(R_{B'})-$ 、 $-N(R_B)SO_2N(R_{B'})-$ または $-N(R_B)S(O)N(R_{B'})-$ から選択され；

10

Y は、 $-T'-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ 、 $-T'-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ 、 $-L_K-T-R_D$ または $-L_K-E$ から選択され；

R_1 および R_2 はそれぞれ独立に、 R_C であり、 R_5 は R_B であり；または R_1 が R_C であり、 R_2 および R_5 がそれらが結合している原子と一体となって、3から8員複素環を形成しており、その環は1以上の R_A で置換されていても良く；

R_3 、 R_4 、 R_6 および R_7 はそれぞれ独立に、 R_C であり；または R_3 および R_6 がそれぞれ独立に R_C であり、 R_4 および R_7 がそれらが結合している原子と一体となって、3から8員炭素環もしくは複素環を形成しており、その環は1以上の R_A で置換されていても良く；

Z は、 $-T'-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-T'-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-L_K-T-R_D$ または $-L_K-E$ から選択され；

20

R_8 および R_9 はそれぞれ独立に R_C であり、 R_{12} は R_B であり；または R_8 は R_C であり、 R_9 および R_{12} がそれらが結合している原子と一体となって3から8員複素環を形成しており、その環は1以上の R_A で置換されていても良く；

R_{10} 、 R_{11} 、 R_{13} および R_{14} はそれぞれ独立に R_C であり；または R_{10} および R_{13} はそれぞれ独立に R_C であり、 R_{11} および R_{14} がそれらが結合している原子と一体となって3から8員炭素環もしくは複素環を形成しており、その環は1以上の R_A で置換されていても良く；

L_K は各場合で独立に、結合、 $-N(R_B)C(O)-L_s-$ ； $-C(O)N(R_B)-L_s-$ ；または C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレン、 C_2-C_6 アルキニレン、 C_3-C_{10} 炭素環または3から10員複素環から選択され、それらのそれぞれは各場合で独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_s$ 、 $-S-R_s$ 、 $-N(R_sR_{s'})$ 、 $-OC(O)R_s$ 、 $-C(O)OR_s$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基によって置換されていても良く；

30

E は各場合で独立に、 C_3-C_{10} 炭素環または3から10員複素環から選択され、各場合で独立に1以上の R_A で置換されていても良く；

T および T' は各場合でそれぞれ独立に結合、 $-L_s-$ 、 $-L_s-M-L_{s'}$ 、 $-L_s-M-L_{s'}-M'-L_{s''}$ から選択され、 M および M' は各場合でそれぞれ独立に、結合、 $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R_B)-$ 、 $-C(O)-$ 、 $-S(O)_2-$ 、 $-S(O)-$ 、 $-OS(O)-$ 、 $-OS(O)_2-$ 、 $-S(O)_2O-$ 、 $-S(O)O-$ 、 $-C(O)O-$ 、 $-OC(O)-$ 、 $-OC(O)O-$ 、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)O-$ 、 $-OC(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)S(O)-$ 、 $-N(R_B)S(O)_2-$ 、 $-S(O)N(R_B)-$ 、 $-S(O)_2N(R_B)-$ 、 $-C(O)N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)N(R_{B'})-$ 、 $N(R_B)SO_2N(R_{B'})-$ 、 $-N(R_B)S(O)N(R_{B'})-$ 、 C_3-C_{10} 炭素環または3から10員複素環から選択され、前記 C_3-C_{10} 炭素環および3から10員複素環は各場合でそれぞれ独立に、1以上の R_A で置換されていても良く；

40

R_A は各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 $-L_A$ または $-L_s-R_E$ から選択され、2個の隣接する R_A が、それらが結合している原子およびそれ

50

らが結合している原子間の原子と一体となって、 C_3-C_{10} 炭素環もしくは3から10員複素環を形成していても良く；

R_B および $R_{B'}$ は各場合でそれぞれ独立に、水素または R_F から選択され；

R_C は各場合で独立に、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ；または R_F から選択され；

R_D は各場合でそれぞれ独立に、水素または R_A から選択され；

R_E は各場合で独立に、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-C(O)R_S$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-S(O)R_S$ 、 $-SO_2 R_S$ 、 $-C(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-N(R_S)C(O)R_{S'}$ 、 $-N(R_S)C(O)N(R_{S'} R_{S''})$ 、 $-N(R_S)SO_2 R_{S'}$ 、 $-SO_2 N(R_S R_{S'})$ 、 $-N(R_S)SO_2 N(R_{S'} R_{S''})$ 、 $-N(R_S)S(O)N(R_{S'} R_{S''})$ 、 $-OS(O)-R_S$ 、 $-OS(O)_2-R_S$ 、 $-S(O)_2 OR_S$ 、 $-S(O)OR_S$ 、 $-OC(O)OR_S$ 、 $-N(R_S)C(O)OR_{S'}$ 、 $-OC(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-N(R_S)S(O)-R_{S'}$ 、 $-S(O)N(R_S R_{S'})$ 、 $-C(O)N(R_S)C(O)-R_{S'}$ 、 C_3-C_{10} 炭素環もしくは3から10員複素環から選択され、前記 C_3-C_{10} 炭素環および3から10員複素環はそれぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_{B'})$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く；

R_F は各場合で独立に、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 炭素環、 C_3-C_6 炭素環 C_1-C_6 アルキル、3から6員複素環または(3員もしくは6員複素環) C_1-C_6 アルキルから選択され、それらは各場合でそれぞれ独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルもしくはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く；

L_A は各場合で独立に、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルもしくは C_2-C_6 アルキニルから選択され、それらは各場合でそれぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く；

L_S 、 $L_{S'}$ および $L_{S''}$ は各場合でそれぞれ独立に、結合；または C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレンもしくは C_2-C_6 アルキニレンから選択され、それらは各場合でそれぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く；

R_S 、 $R_{S'}$ および $R_{S''}$ は各場合でそれぞれ独立に、水素または R_T から選択され；

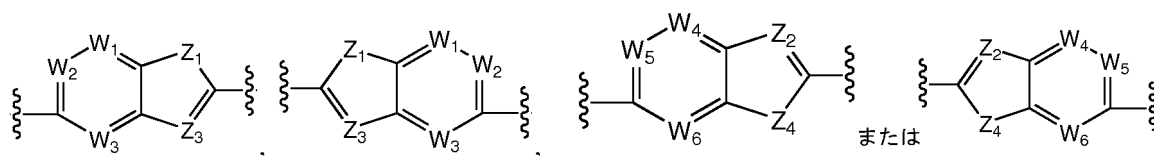
R_T は各場合で独立に、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_6 炭素環、 C_3-C_6 炭素環 C_1-C_6 アルキル、3から6員複素環または(3員もしくは6員複素環) C_1-C_6 アルキルから選択され、それらは各場合でそれぞれ独立にハロゲン、 R_F 、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_{B'})$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。

【0013】

A および B は好ましくは、独立に、 C_5-C_6 炭素環、5から6員複素環または

【0014】

【化 2】



などの 8 から 10 員二環式環から選択され、 Z_1 は各場合で独立に O、S、NH または CH_2 から選択され、 Z_2 は各場合で独立に N または CH から選択され、 Z_3 は各場合で独立に N または CH から選択され、 Z_4 は各場合でそれぞれ独立に O、S、NH または CH_2 から選択され、 W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 および W_6 は各場合でそれぞれ独立に CH または N から選択される。A および B はそれぞれ独立に、1 以上の R_A で置換されていても良い。

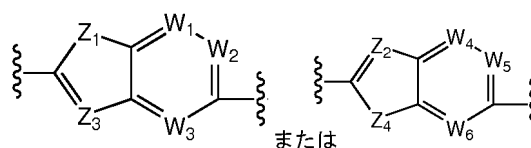
10

【0015】

より好ましくは、A は $C_5 - C_6$ 炭素環、5 から 6 員複素環、

【0016】

【化 3】

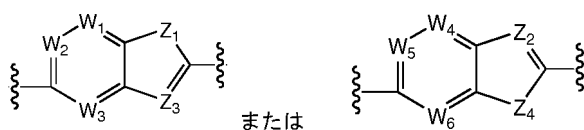


20

から選択され、1 以上の R_A で置換されていても良く；B は $C_5 - C_6$ 炭素環、5 から 6 員複素環、

【0017】

【化 4】

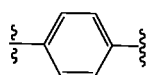


30

から選択され、1 以上の R_A で置換されていても良く； Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 、 W_6 は、上記で定義の通りである。好ましくは、 Z_3 は N であり、 Z_4 は NH である。例えば、A は、フェニル（例えば、

【0018】

【化 5】

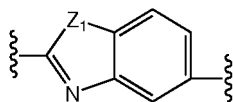


)、

40

【0019】

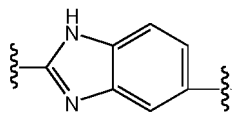
【化 6】



(例えば、

【0020】

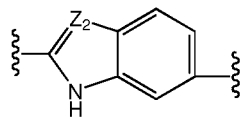
【化 7】



) または

【0 0 2 1】

【化 8】

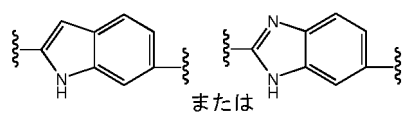


10

(例えば、

【0 0 2 2】

【化 9】

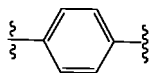


) から選択することができ、1以上の R_A で置換されていても良く；Bは、フェニル（例
えは、

20

【0 0 2 3】

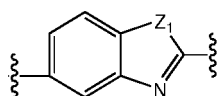
【化 1 0】



)、

【0 0 2 4】

【化 1 1】

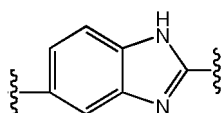


30

)、(例えば、

【0 0 2 5】

【化 1 2】

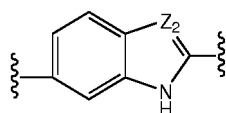


40

) または

【0 0 2 6】

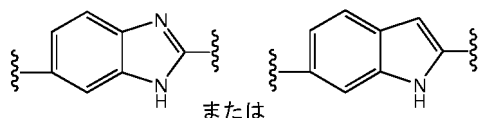
【化 1 3】



(例えば、

【0 0 2 7】

【化 1 4】



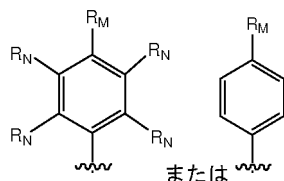
から選択することができ、1以上の R_A で置換されていても良い。

【0028】

Dは好ましくは、1以上の R_A で置換されていても良い C_5-C_6 炭素環、5から6員複素環または8から10員二環式環から選択される。Dは好ましくは、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニルから選択されることもでき、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。より好ましくは、Dは C_5-C_6 炭素環、5から6員複素環または6から10員二環式環であり、1以上の R_M で置換されており、 R_M はハロゲン、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノまたは $-L_S-R_E$ である。好ましくは、Dはフェニルであり、1以上の R_A で置換されていても良い。より好ましくは、Dはフェニルであり、1以上の R_M で置換されており、 R_M は上記で定義の通りである。非常に好ましくは、Dは

【0029】

【化 1 5】



であり、 R_M は上記で定義の通りであり、各 R_N は独立に R_D から選択され、好ましくは水素である。

【0030】

好ましくは R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルもしくは C_2-C_6 アルキニル（それらのそれぞれは各場合で独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。）；または C_3-C_6 炭素環もしくは3から6員複素環（それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。）である。より好ましくは R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ；または C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルもしくは C_2-C_6 アルキニル（それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノまたはカルボキシから選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。）である。非常に好ましくは R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノまたはカルボキシから選択される1以上の置換基で置換されていても良い C_1-C_6 アルキルである。

【0031】

Xは好ましくはNである。

【0032】

L_1 および L_2 は好ましくは独立に C_1-C_6 アルキレンであり、 L_3 は好ましくは結

合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ から選択され、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。より好ましくは、 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に $-(CH_2)-$ であり、それぞれ独立に、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く； L_3 は結合または $-C(O)-$ である。

【0033】

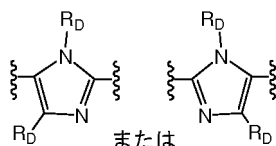
10

Y は好ましくは $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ 、 $-G-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 、 $-G-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 、 $N(R_B)C(O)C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ 、 $-C(O)N(R_B)C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 、 $-C(O)N(R_B)C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_S-E$ または $-C(O)N(R_B)-L_S-E$ から選択される。 G は C_5-C_6 炭素環または

【0034】

【化16】

20

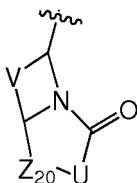


などの5から6員複素環であり、 R_D は上記で定義の通りである。 E は好ましくは、8から12員二環式環であり（例えば、

【0035】

【化17】

30

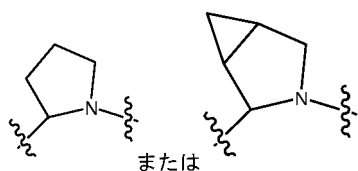


などの8から10員二環式環であり、 U は各場合で独立に、 $-(CH_2)-$ または $-(NH)-$ から選択され； V および Z_{20} はそれぞれ独立に、少なくとも1個の炭素原子が独立に O 、 S もしくは N で置き換わっていても良い C_1-C_4 アルキレン、 C_2-C_4 アルケニレンまたは C_2-C_4 アルキニレンから選択される。）、1以上の R_A で置換されていても良い。より好ましくは、 R_1 は R_C であり、 R_2 および R_5 がそれらが結合している原子と一体となって、5から6員複素環または6から10員の二環式環を形成しており（例えば、

40

【0036】

【化18】

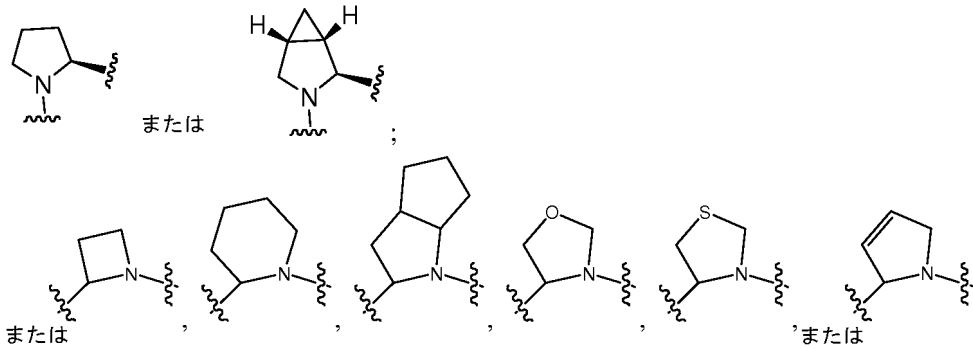


または6から8員の二環式環；好ましくは

【0037】

50

【化 1 9】

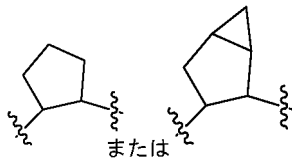


10

)、それは1以上の R_A (ヒドロキシ、ハロ (例えば、フルオロ)、 C_1-C_6 アルキル (例えば、メチル) または C_2-C_6 アルケニル (例えば、アリル) など (これらに限定されるものではない)) で置換されていても良く; R_3 および R_6 はそれぞれ独立に R_C であり、 R_4 および R_7 がそれらが結合している原子と一体となって5から6員炭素環もしくは複素環または6から10員の二環式環 (例えば、

【0038】

【化 2 0】

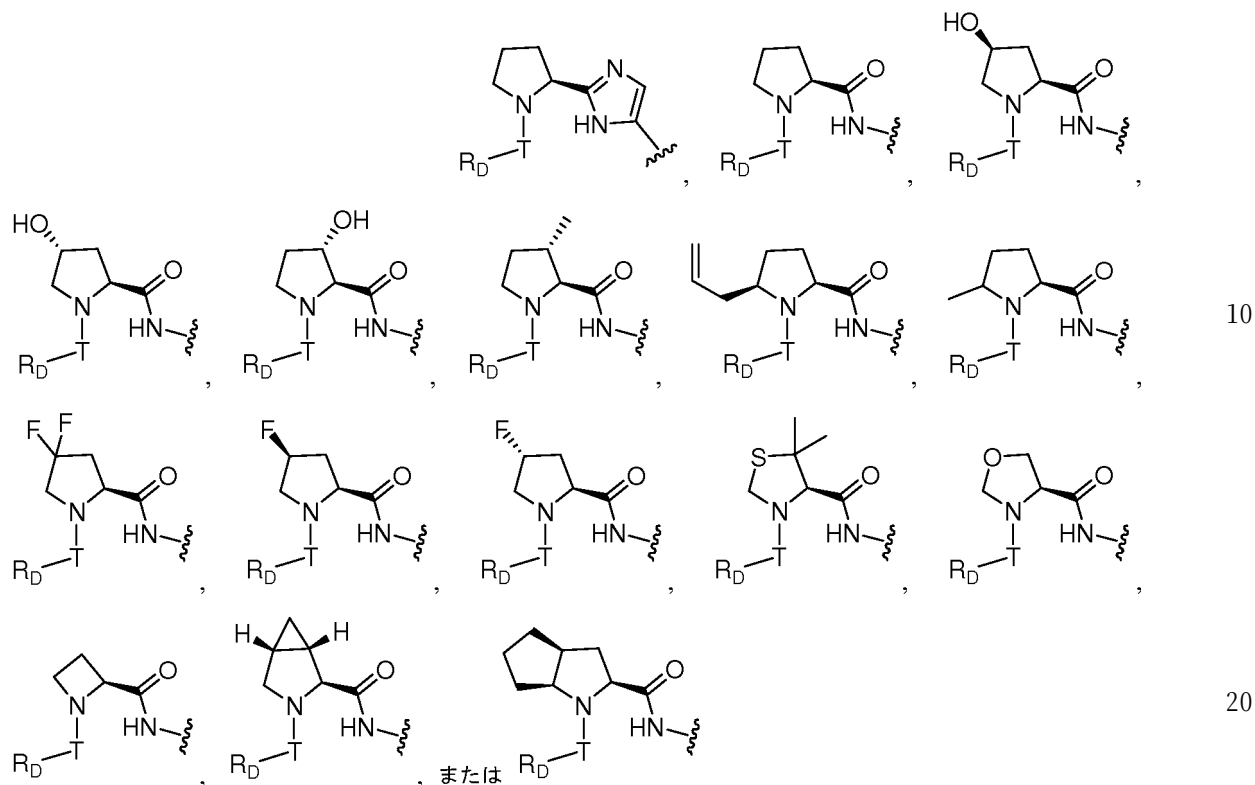


20

または6から8員の二環式環) を形成しており、それは1以上の R_A (ヒドロキシ、ハロ (例えば、フルオロ)、 C_1-C_6 アルキル (例えば、メチル) または C_2-C_6 アルケニル (例えば、アリル) など (これらに限定されるものではない)) で置換されていても良い。好ましい Y の例としては、

【0039】

【化 2 1】



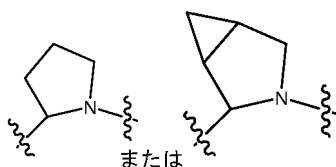
などがあるが、これらに限定されるものではなく、TおよびR_Dは上記および下記で定義の通りである。

【0040】

Yは、 $-M-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-M-C(R_1R_2)N(R_5)-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-M-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-M-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-L_{Y'}-M'-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_{Y'}-M'-R_D$ または $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-L_{Y'}-M'-R_D$ から選択されることもでき、Mは好ましくは結合、 $-C(O)N(R_B)$ または $-N(R_B)C(O)-$ であり、M'は好ましくは結合、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)O-$ 、 $N(R_B)C(O)N(R_B')$ 、 $-N(R_B)S(O)-$ または $-N(R_B)S(O)_2-$ であり、L_{Y'}はL_{S'}であり、好ましくはL_{Y'}はハロゲン、R_T、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_SR_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良いC₁-C₆アルキレンである。より好ましくは、R₁はR_Cであり、R₂およびR₅がそれらが結合している原子と一体となって5から6員複素環または6から10員の二環式環（例えば、

【0041】

【化 2 2】

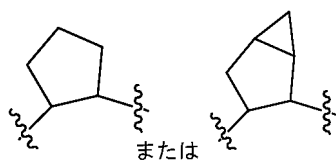


または6から8員の二環式環）を形成しており、それは1以上のR_Aで置換されていても

良く； R_3 および R_6 はそれぞれ独立に R_C であり、 R_4 および R_7 がそれらが結合している原子と一体となって、5 から 6 員炭素環／複素環または 6 から 10 員の二環式環（例えば、

【0042】

【化23】



10

または 6 から 8 員の二環式環）を形成しており、それは 1 以上の R_A で置換されていても良い。

【0043】

好ましくは、 Y は $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_1R_2)N(R_5)-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-C(O)-L_Y'-R_D$ 、 $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-C(O)-L_Y'-R_D$ または $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-R_D$ から選択され、 L_Y' は L_S' であり、好ましくは L_Y' はハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_SR_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い C_1-C_6 アルキレンである。 R_1 は R_C であることができ、 R_2 および R_5 がそれらが結合している原子と一体となって、5 から 6 員複素環または 6 から 10 員の二環式環（例えば、

【0044】

20

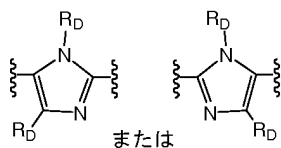
30

40

$_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-C(O)N(R_B)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-C(O)N(R_B)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_S-E$ または $-C(O)N(R_B)-L_S-E$ から選択される。Gは、 C_5-C_6 炭素環または

【0049】

【化27】

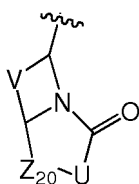


10

などの5から6員複素環であり、 R_D は上記で定義の通りである。Eは好ましくは、8から12員の二環式環（例えば、

【0050】

【化28】

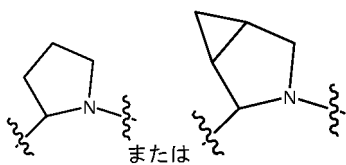


20

などの8から10員二環式環、Uは各場合で独立に、 $-(CH_2)-$ または $-(NH)-$ から選択され；Vおよび Z_{20} はそれぞれ独立に、 C_1-C_4 アルキレン、 C_2-C_4 アルケニレンまたは C_2-C_4 アルキニレンから選択され、それらにおいて少なくとも1個の炭素原子が独立にO、SまたはNで置き換わっていても良い。）であり、1以上の R_A で置換されていても良い。より好ましくは、 R_8 は R_C であり、 R_9 および R_{12} はそれらが結合している原子と一体となって、5から6員複素環または6から10員の二環式環（例えば、

【0051】

【化29】

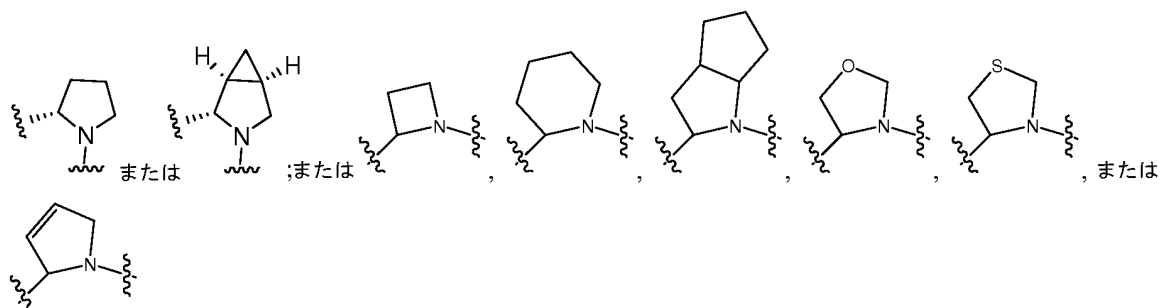


30

または6から8員の二環式環；好ましくは

【0052】

【化30】



40

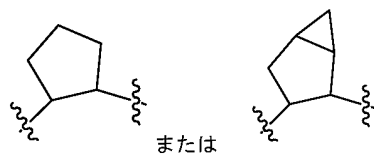
）を形成しており、それは1以上の R_A （ヒドロキシ、ハロ（例えば、フルオロ）、 C_1

50

—C₆アルキル（例えば、メチル）またはC₂—C₆アルケニル（例えば、アリル）など（これらに限定されるものではない）によって置換されていても良く；R₁₀およびR₁₃はそれぞれ独立にR_Cであり、R₁₁およびR₁₄がそれらが結合している原子と一体となって、5から6員炭素環／複素環または6から10員の二環式環（例えば、

【0053】

【化31】

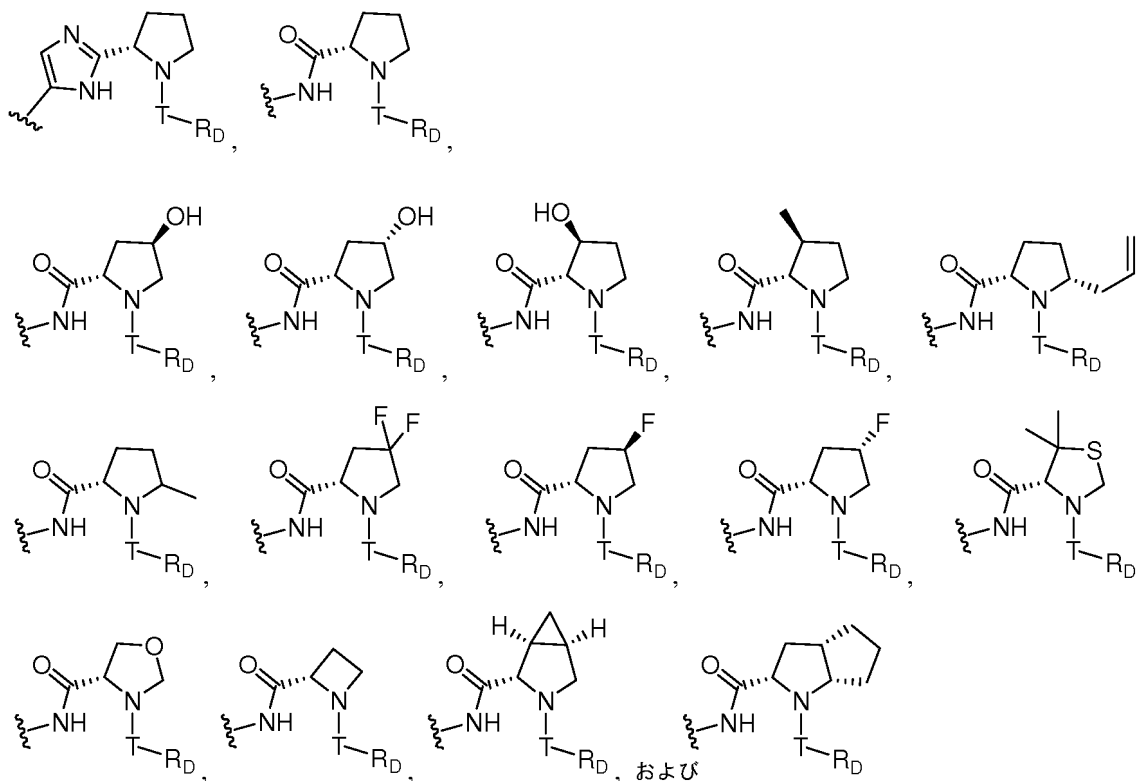


10

または6から8員の二環式環）を形成しており、それは1以上のR_A（ヒドロキシ、ハロ（例えば、フルオロ）、C₁—C₆アルキル（例えば、メチル）またはC₂—C₆アルケニル（例えば、アリル）など（これらに限定されるものではない）で置換されていても良い。好ましいZの例としては、

【0054】

【化32】



20

30

40

などがあるが、これらに限定されるものではなく、TおよびR_Dは上記および下記で定義の通りである。

【0055】

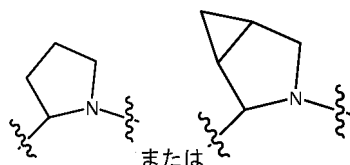
Zは、—M—C(R₈R₉)N(R₁₂)—C(O)—L_Y'—M'—R_D、—M—C(R₈R₉)N(R₁₂)—L_Y'—M'—R_D、—L_S—C(R₈R₉)N(R₁₂)—C(O)—L_Y'—M'—R_D、—L_S—C(R₈R₉)N(R₁₂)—L_Y'—M'—R_D、—M—C(R₁₀R₁₁)C(R₁₃R₁₄)—C(O)—L_Y'—M'—R_D、—M—C(R₁₀R₁₁)C(R₁₃R₁₄)—L_Y'—M'—R_D、—L_S—C(R₁₀R₁₁)C(R₁₃R₁₄)—C(O)—L_Y'—M'—R_Dまたは—L_S—C(R₁₀R₁₁)C(R₁₃R₁₄)—L_Y'—M'—R_Dから選択されることもでき、Mは

50

好ましくは結合、 $-C(O)N(R_B)-$ または $-N(R_B)C(O)-$ であり、 M' は好ましくは結合、 $-C(O)N(R_B)-$ 、 $-N(R_B)C(O)-$ 、 $-N(R_B)C(O)O-$ 、 $N(R_B)C(O)N(R_B')$ 、 $-N(R_B)S(O)-$ または $-N(R_B)S(O)_2-$ であり、 L_Y' は L_S' であり、好ましくは L_Y' はハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い C_1-C_6 アルキレンである。より好ましくは、 R_8 は R_C であり、 R_9 および R_{12} がそれらが結合している原子と一体となって、5から6員複素環または6から10員の二環式環（例えば、

【 0 0 5 6 】

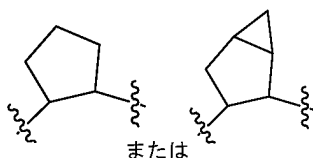
【化 3 3】



または 6 から 8 員の二環式環) を形成しており、それは 1 以上の R_A で置換されていてもよく; R_{10} および R_{13} はそれぞれ独立に R_C であり、 R_{11} および R_{14} がそれらが結合している原子と一体となって、5 から 6 員炭素環／複素環または 6 から 10 員の二環式環 (例えば、

【 0 0 5 7 】

【化 3 4】



または 6 から 8 員の二環式環) を形成しており、それは 1 以上の R_A で置換されていても良い。

【 0 0 5 8 】

好ましくは、Zは $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'$
 $-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_8R_9)N(R_{12})-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_BS(O)_2-R_D)$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-O-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-C(O)-L_Y'-R_D$ 、 $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_BS(O)_2-R_D)$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-N(R_BR_B')-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-C(O)-L_Y'-O-R_D$ 、 $-N(R_B)CO-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})$

10

20

30

40

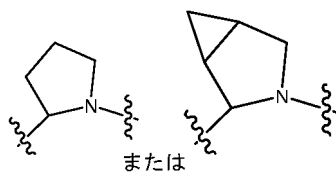
50

$4) -C(O) - L_Y' - R_D$ 、 $-N(R_B) CO - C(R_{10} R_{11}) C(R_{13} R_{14}) - R_D$ 、 $-L_S - C(R_{10} R_{11}) C(R_{13} R_{14}) - C(O) - L_Y' - N(R_B) C(O) O - R_D$ 、 $-L_S - C(R_{10} R_{11}) C(R_{13} R_{14}) - C(O) - L_Y' - N(R_B) C(O) - R_D$ 、 $-L_S - C(R_{10} R_{11}) C(R_{13} R_{14}) - C(O) - L_Y' - N(R_B) S(O)_2 - R_D$ 、 $-L_S - C(R_{10} R_{11}) C(R_{13} R_{14}) - C(O) - L_Y' - N(R_B R_B') - R_D$ 、 $-L_S - C(R_{10} R_{11}) C(R_{13} R_{14}) - C(O) - L_Y' - O - R_D$ 、 $-L_S - C(R_{10} R_{11}) C(R_{13} R_{14}) - C(O) - L_Y' - R_D$ または $-L_S - C(R_{10} R_{11}) C(R_{13} R_{14}) - R_D$ から選択され、 L_Y' は L_S' であり、好ましくは L_Y' はハロゲン、 R_T 、 $-O - R_S$ 、 $-S - R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O) R_S$ 、 $-C(O) OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い $C_1 - C_6$ アルキレンである。 R_8 は R_C であることができ、 R_9 および R_{12} がそれらが結合している原子と一体となって、5から6員複素環または6から10員の二環式環（例えば、

10

【0059】

【化35】

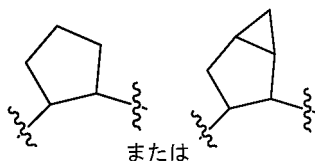


20

または6から8員の二環式環）を形成していても良く、それは1以上の R_A で置換されていても良く； R_{10} および R_{13} はそれぞれ独立に R_C であることができ、 R_{11} および R_{14} はそれらが結合している原子と一体となって、5から6員炭素環／複素環または6から10員の二環式環（例えば、

【0060】

【化36】



30

または6から8員の二環式環）を形成していても良く、それは1以上の R_A で置換されていても良い。

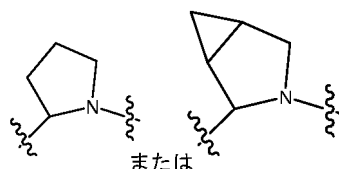
【0061】

非常に好ましくは、 Z は $-N(R_B'') CO - C(R_8 R_9) N(R_{12}) - C(O) - L_Y - N(R_B'') C(O) - L_S - R_E$ または $-C(R_8 R_9) N(R_{12}) - C(O) - L_Y - N(R_B'') C(O) - L_S - R_E$ から選択され L_Y はハロゲン、 R_T 、 $-O - R_S$ 、 $-S - R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O) R_S$ 、 $-C(O) OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い $C_1 - C_6$ アルキレンであり、 R_B'' はそれぞれ独立に R_B である。 R_B'' および R_8 はそれぞれ好ましくは水素または $C_1 - C_6$ アルキルであり、 R_9 および R_{12} がそれらが結合している原子と一体となって、好ましくは5から6員複素環または6から10員の二環式環（例えば、

40

【0062】

【化 3 7】



または6から8員の二環式環)を形成しており、それは1以上の R_A (ヒドロキシ、ハロ(例えば、フルオロ)、 C_1-C_6 アルキル(例えば、メチル)または C_2-C_6 アルケニル(例えば、アリル)など(これらに限定されるものではない))で置換されていても
10
良い。好ましくは、 L_Y は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される1以上の置換基で置換されていても良い C_3-C_6 炭素環3から6員複素環などの1以上の R_T で置換された C_1-C_6 アルキレンである。

【0063】

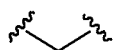
T は、各場合で $-C(O)-L_S'-$ 、 $-C(O)O-L_S'-$ 、 $-C(O)-L_S'-$
 $-N(R_B)C(O)-L_S''-$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$
 $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$ または $-N(R_B)C(O)-L_S'-$
 $-N(R_B)-L_S''-$ から独立に選択することができるが、これらに限定されるものではない。好ましくは T は、各場合で独立に、 $-C(O)-L_S'-M'-L_S''-$ または $-$
 $N(R_B)C(O)-L_S'-M'-L_S''-$ から選択される。より好ましくは T は、各
場合で独立に、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ または $-C(O)-$
 $L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-$ から選択される。
20

【0064】

T は、例えば、 $-L_S-M-L_S'-M'-L_S''-$ であることもでき、 L_S は結合で
あり； M は $C(O)$ であり； L_S' は C_1-C_6 アルキレン(例えば、
30

【0065】

【化 3 8】



)であり、 L_S' は R_T で置換されていても良く；適宜の R_T は $-C_1-C_6$ アルキル、
 $-C_2-C_6$ アルケニル、 $-C_1-C_6$ アルキル-OH、 $-C_1-C_6$ アルキル-O- C_1-C_6
 C_1-C_6 アルキル、3から6員複素環(例えば、テトラヒドロフラン)または C_3-C_6
 C_6 炭素環(例えば、フェニル、シクロヘキシル)など(これらに限定されるものではない)
の置換基であり； M' は $-NHC(O)-$ 、 $-N(Et)C(O)-$ または $-N(Me)C(O)-$ であり； L_S'' は結合である。 R_D は好ましくは、水素、 $-C_1-C_6$ アル
キル(例えば、メチル)、 $-O-C_1-C_6$ アルキル(例えば、メトキシ、tert-ブ
トキシ)、メトキシメチルまたは $-N(C_1-C_6$ アルキル) $_2$ (例えば、 $-NMe_2$)
である。
40

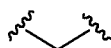
【0066】

$T-R_D$ は、

【0067】

20

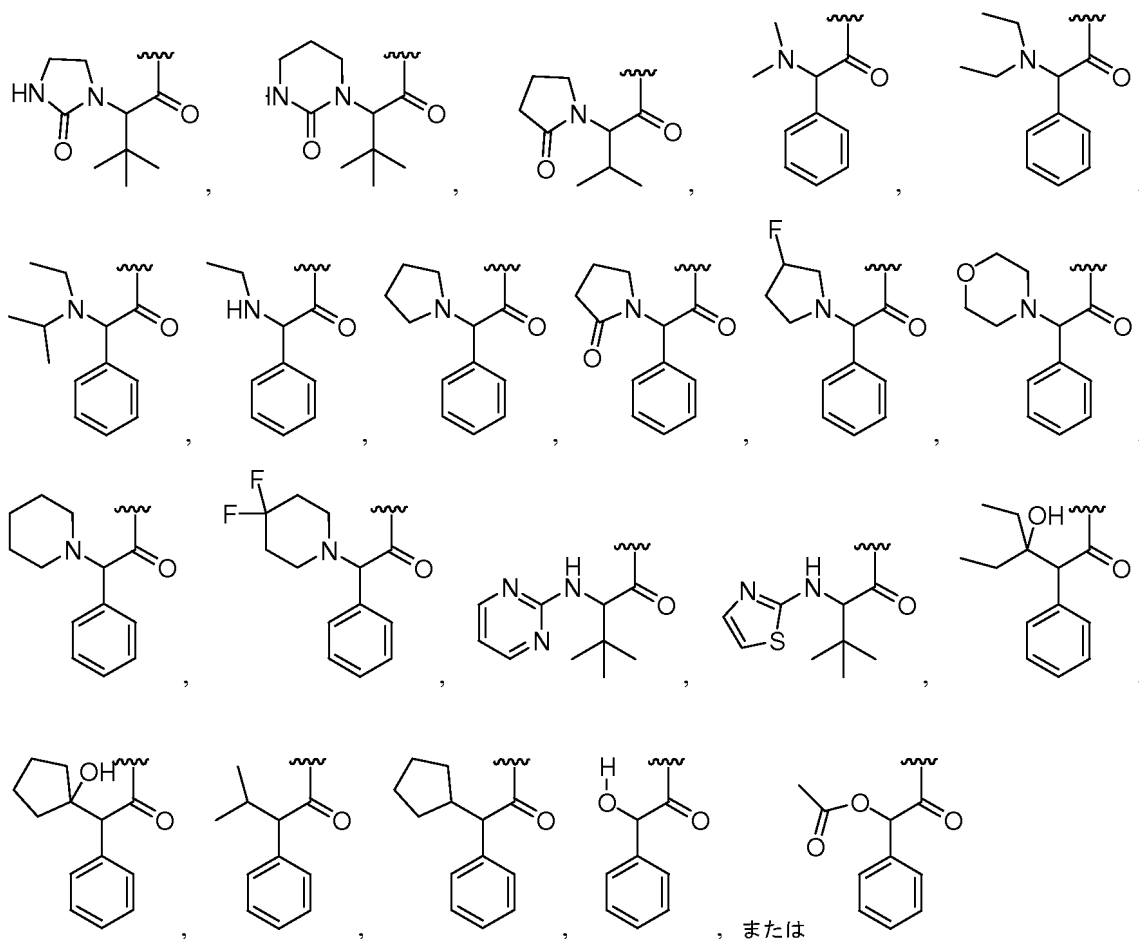
【化 4 0】



40

50

【化 4 1】



10

20

などがあるが、これらに限定されるものではなく、基 $T-R_D$ 内の炭素での立体化学は (R) または (S) であることができる。

【0071】

下記に記載の各実施形態およびあらゆる実施形態を含む式 I ならびに下記で記載の式 I_A 、 I_B および I_C について、 R_A は好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルもしくは C_2-C_6 アルキニル（それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基によって置換されていても良い。）；または C_3-C_6 炭素環または 3 から 6 員複素環（それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される 1 以上の置換基によって置換されていても良い。）；または $-L_A-O-R_S$ 、 $-L_A-S-R_S$ 、 $-L_A-C(O)R_S$ 、 $-L_A-OC(O)R_S$ 、 $-L_A-C(O)OR_S$ 、 $-L_A-N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-S(O)R_S$ 、 $-L_A-SO_2 R_S$ 、 $-L_A-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-L_A-SO_2 N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-OS(O)-R_S$ 、 $-L_A-OS(O)_2-R_S$ 、 $-L_A-S(O)_2 OR_S$ 、 $-L_A-S(O)OR_S$ 、 $-L_A-OC(O)OR_S$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-L_A-OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$ 、 $-L_A-S(O)N(R_S R_S')$ または $-L_A-C(O)$

30

40

50

$N(R_S)C(O)-R_{S'}$ (L_A は結合、 C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレンまたは C_2-C_6 アルキニレンである。) である。

【0072】

より好ましくは、 R_A は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルもしくは C_2-C_6 アルキニル（それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。）；または C_3-C_6 炭素環または3から6員複素環（それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。）である。

10

【0073】

非常に好ましくは、 R_A は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルもしくは C_2-C_6 アルキニルであり、それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。

20

【0074】

L_S 、 $L_{S'}$ および $L_{S''}$ は好ましくは、各場合でそれぞれ独立に、結合；または C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレンもしくは C_2-C_6 アルキニレンから選択される。

【0075】

A および B は、同一でも異なっても良い。同様に、 L_1 および L_2 または Y および Z または $Y-A$ および $Z-B$ または $-A-L_1-$ および $-B-L_2-$ は、同一でも異なっても良い。場合により、 $Y-A-L_1-$ は $Z-B-L_2-$ と同一である。一部の他の場合では、 $Y-A-L_1-$ は $Z-B-L_2-$ と異なる。

30

【0076】

各式 I の化合物について、 L_K は、各場合で独立に、結合； $-L_{S'}-N(R_B)C(O)-L_S-$ ； $-L_{S'}-C(O)N(R_B)-L_S-$ ；または C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレン、 C_2-C_6 アルキニレン、 C_3-C_{10} 炭素環もしくは3から10員の複素環から選択されることもでき、それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く、 L_S および $L_{S'}$ は上記で定義の通りである。

【0077】

40

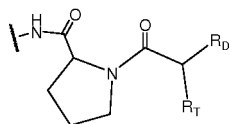
一実施形態において、A、B および D はそれぞれ独立にフェニルであり、それぞれ独立に1以上の R_A で置換されていても良い。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に、 C_1-C_6 アルキレンであり、 L_3 は結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、 L_1 および L_2 は $-(CH_2)-$ であり、それぞれ独立に、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く； L_3 は、結合または $-C(O)$

50

) ーである。Yは、 $-L_S-C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_1R_2)N(R_5)-T-R_D$ または $-N(R_B)C(O)C(R_3R_4)C(R_6R_7)-T-R_D$ であり、Zは $-L_S-C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_8R_9)N(R_{12})-T-R_D$ または $-N(R_B)C(O)C(R_{10}R_{11})C(R_{13}R_{14})-T-R_D$ である。R₁はR_Cであり、R₂およびR₅がそれらが結合している原子とともに、1以上のR_Aで置換されていても良い5から6員の複素環を形成しており；R₃およびR₆はそれぞれ独立にR_Cであり、R₄およびR₇がそれらが結合している原子とともに、1以上のR_Aで置換されていても良い5から6員の炭素環もしくは複素環を形成している。R₈はR_Cであり、R₉およびR₁₂がそれらが結合している原子とともに、1以上のR_Aで置換されていても良い5から6員の複素環を形成しており；R₁₀およびR₁₃はそれぞれ独立にR_Cであり、R₁₁およびR₁₄がそれらが結合している原子とともに、1以上のR_Aで置換されていても良い5から6員の炭素環もしくは複素環を形成している。Tは好ましくは各場合で独立に $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''$ または $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''$ から選択され、L_S'は好ましくはC₁-C₆アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ハロゲン、R_T、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。Tは、 $-C(O)-L_S'-L_S''$ 、 $-C(O)-L_S'-O-L_S''$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''$ または $-C(O)-L_S'-N(R_B)S(O)_2-L_S''$ から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。場合により、YおよびZのうちの少なくとも一方またはYおよびZが独立に、

【0078】

【化42】



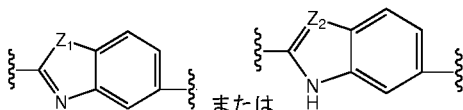
であり、R_DおよびR_Tは上記で定義の通りであり、R_Dの例には、5員もしくは6員の複素環（例えば、ピリジニル）など（これらに限定されるものではない）があり、R_Tの例には、各場合でハロゲン、R_F、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_B')$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良いC₁-C₆アルキルなど（これらに限定されるものではない）がある。

【0079】

別の実施形態において、Aは、

【0080】

【化43】



であり、1以上のR_Aで置換されていても良く；Bは、

【0081】

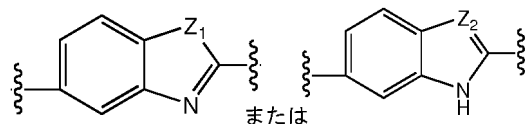
10

20

30

40

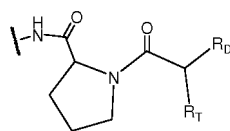
【化 4 4】



であり、1以上の R_A で置換されていても良く；Dは C_5-C_6 炭素環または5から6員の複素環（例えば、フェニル）であり、1以上の R_A で置換されていても良い。 Z_1 は各場合で独立にO、S、NHまたは CH_2 から選択され； Z_2 は各場合で独立にNまたはCから選択される。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に、 C_1-C_6 アルキレンであり、 L_3 は結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、 L_1 および L_2 は $-(CH_2)-$ であり、それぞれ独立に、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く； L_3 は、結合または $-C(O)-$ である。Yは、 $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ または $-N(R_B)C(O)C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ であり、Zは $-L_S-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ または $-N(R_B)C(O)C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ である。 R_1 は R_C であり、 R_2 および R_5 がそれらが結合している原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い5から6員の複素環を形成しており； R_3 および R_6 はそれぞれ独立に R_C であり、 R_4 および R_7 がそれらが結合している原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い5から6員の炭素環もしくは複素環を形成している。 R_8 は R_C であり、 R_9 および R_{12} がそれらが結合している原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い5から6員の複素環を形成しており； R_{10} および R_{13} はそれぞれ独立に R_C であり、 R_{11} および R_{14} がそれらが結合している原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い5から6員の炭素環もしくは複素環を形成している。Tは好ましくは各場合で独立に $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''$ または $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''$ から選択され、 L_S' は好ましくは C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。Tは、 $-C(O)-L_S'-L_S''$ 、 $-C(O)-L_S'-O-L_S''$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''$ または $-C(O)-L_S'-N(R_B)S(O)_2-L_S''$ から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。場合により、YおよびZのうちの少なくとも一方またはYおよびZが独立に、

【0082】

【化 4 5】



であり、 R_D および R_T は上記で定義の通りであり、 R_D の例には、5員もしくは6員の複素環（例えば、ピリジニル）など（これらに限定されるものではない）があり、 R_T の例には、各場合でハロゲン、 R_F 、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_B')$ 、 $-O$

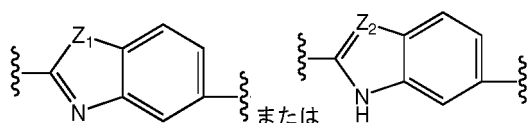
$C(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い C_1-C_6 アルキルなど（これらに限定されるものではない）がある。

【0083】

別の実施形態において、Aは、フェニル、

【0084】

【化46】

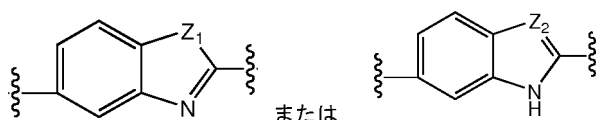


10

であり、1以上の R_A で置換されていても良く；Bは、フェニル、

【0085】

【化47】



であり、1以上の R_A で置換されていても良く；Dは C_5-C_6 炭素環または5から6員の複素環（例えば、フェニル）であり、1以上の R_A で置換されていても良い。 Z_1 は各場合で独立にO、S、NHまたは CH_2 から選択され； Z_2 は各場合で独立にNまたはCから選択される。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に、 C_1-C_6 アルキレンであり、 L_3 は結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、 L_1 および L_2 は $-(CH_2)-$ であり、それぞれ独立に、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く； L_3 は、結合または $-C(O)-$ である。Yは、 $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 、 $-L_S-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ または $-N(R_B)C(O)C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ であり、Zは $-L_S-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-L_S-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ または $-N(R_B)C(O)C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ である。 R_1 は R_C であり、 R_2 および R_5 がそれらが結合している原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い5から6員の複素環を形成しており； R_3 および R_6 はそれぞれ独立に R_C であり、 R_4 および R_7 がそれらが結合している原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い5から6員の炭素環もしくは複素環を形成している。 R_8 は R_C であり、 R_9 および R_{12} がそれらが結合している原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い5から6員の複素環を形成しており； R_{10} および R_{13} はそれぞれ独立に R_C であり、 R_{11} および R_{14} がそれらが結合している原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い5から6員の炭素環もしくは複素環を形成している。Tは好ましくは各場合で独立に $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''$ または $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''$ から選択され、 L_S' は好ましくは C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-(CH_2)-$ ）であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。Tは、 $-C(O)-L_S'-L_S''$ 、 $-C(O)-L_S'-O-L_S''$ 、 $-C(O)$

20

30

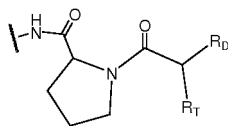
40

50

—L_S'—N(R_B)—L_S"—または—C(O)—L_S'—N(R_B)S(O)₂—L_S"—から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。場合により、YおよびZのうちの少なくとも一方またはYおよびZが独立に、

【0086】

【化48】



10

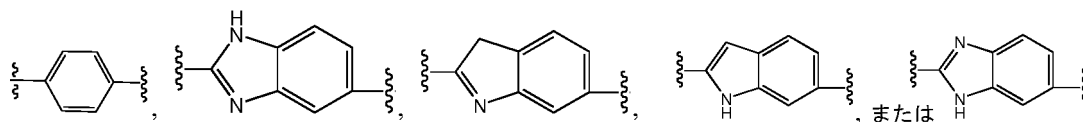
であり、R_Dの例には、5員もしくは6員の複素環（例えば、ピリジニル）など（これらに限定されるものではない）があり、R_Tの例には、各場合でハロゲン、R_F、—O—R_B、—S—R_B、—N(R_BR_B')、—OC(O)R_B、—C(O)OR_B、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良いC₁—C₆アルキルなど（これらに限定されるものではない）がある。

【0087】

さらに別の実施形態において、Aは、

【0088】

【化49】

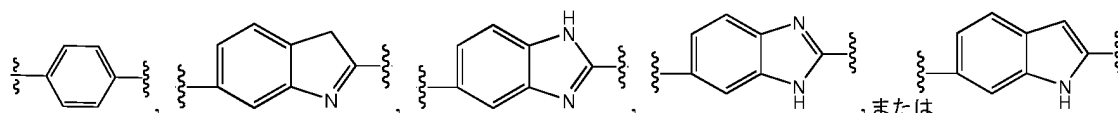


20

であり、1以上のR_Aで置換されていても良く；Bは、

【0089】

【化50】



30

であり、1以上のR_Aで置換されていても良く；DはC₅—C₆炭素環または5から6員の複素環（例えば、フェニル）であり、1以上のR_Aで置換されていても良い。L₁およびL₂はそれぞれ独立に、C₁—C₆アルキレンであり、L₃は結合、C₁—C₆アルキレンまたは—C(O)—であり、L₁、L₂およびL₃はそれぞれ独立にハロゲン、R_T、—O—R_S、—S—R_S、—N(R_SR_S')、—OC(O)R_S、—C(O)OR_S、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、L₁およびL₂は—(CH₂)—であり、それぞれ独立に、ハロゲン、R_T、—O—R_S、—S—R_S、—N(R_SR_S')、—OC(O)R_S、—C(O)OR_S、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く；L₃は、結合または—C(O)—である。Yは、—L_S—C(R₁R₂)N(R₅)—T—R_D、—L_S—C(R₃R₄)C(R₆R₇)—T—R_D、—N(R_B)C(O)C(R₁R₂)N(R₅)—T—R_Dまたは—N(R_B)C(O)C(R₃R₄)C(R₆R₇)—T—R_Dであり、Zは—L_S—C(R₈R₉)N(R₁₂)—T—R_D、—L₈—C(R₁₀R₁₁)C(R₁₃R₁₄)—T—R_D、—N(R_B)C(O)C(R₈R₉)N(R₁₂)—T—R_Dまたは—N(R_B)C(O)C(R₁₀R₁₁)C(R₁₃R₁₄)—T—R_Dである。R₁はR_Cであり、R₂およびR₅がそれらが結合している原子とともに、1以上のR_Aで置換されていても良い5から6員の複素環を形成しており；R₃およびR₆はそれぞれ独立にR_Cであり、R₄およびR₇がそれらが結合し

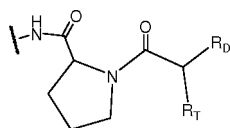
40

50

ている原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い5から6員の炭素環もしくは複素環を形成している。 R_8 は R_C であり、 R_9 および R_{12} がそれらが結合している原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い5から6員の複素環を形成しており； R_{10} および R_{13} はそれぞれ独立に R_C であり、 R_{11} および R_{14} がそれらが結合している原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い5から6員の炭素環もしくは複素環を形成している。Tは好ましくは各場合で独立に $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)$ $C(O)-L_{S''}$ —または $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)C(O)O-L_{S''}$ —から選択され、 $L_{S'}$ は好ましくは C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。Tは、 $-C(O)-L_{S'}-L_{S''}$ —、 $-C(O)-L_{S'}-O-L_{S''}$ —、 $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)-L_{S''}$ —または $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)S(O)_2-L_{S''}$ —から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。場合により、YおよびZのうちの少なくとも一方またはYおよびZが独立に、

【0090】

【化51】



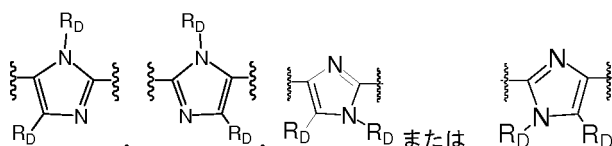
であり、 R_D の例には、5員もしくは6員の複素環（例えば、ピリジニル）など（これらに限定されるものではない）があり、 R_T の例には、各場合でハロゲン、 R_F 、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_{B'})$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い C_1-C_6 アルキルなど（これらに限定されるものではない）がある。

【0091】

一実施形態において、A、BおよびDはそれぞれ独立にフェニルであり、それぞれ独立に、1以上の R_A で置換されていても良い。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に、 C_1-C_6 アルキレンであり、 L_3 は結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、 L_1 および L_2 は $-(CH_2)-$ であり、それぞれ独立に、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く； L_3 は、結合または $-C(O)-$ である。Yは、 $-G-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ または $-G-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ であり、Zは $-G-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ または $-G-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ である。Gは C_5-C_6 炭素環または、

【0092】

【化52】



などの5から6員の複素環である。 R_1 は R_C であり、 R_2 および R_5 がそれらが結合し

10

20

30

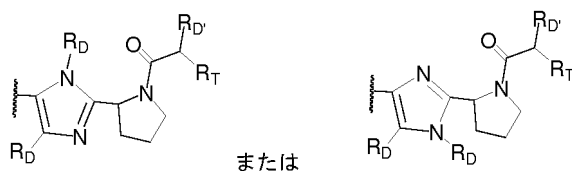
40

50

ている原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い5から6員の複素環を形成しており； R_3 および R_6 はそれぞれ独立に R_C であり、 R_4 および R_7 がそれらが結合している原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い5から6員の炭素環もしくは複素環を形成している。 R_8 は R_C であり、 R_9 および R_{12} がそれらが結合している原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い5から6員の複素環を形成しており； R_{10} および R_{13} はそれぞれ独立に R_C であり、 R_{11} および R_{14} がそれらが結合している原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い5から6員の炭素環もしくは複素環を形成している。 R_D は上記で定義の通りである。Tは好ましくは各場合で独立に $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)C(O)-L_{S''}$ —または $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)C(O)O-L_{S''}$ —から選択され、 $L_{S'}$ は好ましくは C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキシ、チオキシ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。Tは、 $-C(O)-L_{S'}-L_{S''}$ —、 $-C(O)-L_{S'}-O-L_{S''}$ —、 $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)-L_{S''}$ —または $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)S(O)_2-L_{S''}$ —から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。場合により、YおよびZのうちの少なくとも一方またはYおよびZが独立に、

【0093】

【化53】



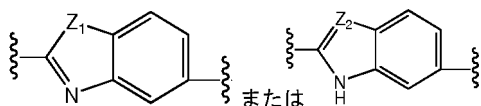
であり、 R_D は上記で定義の通りであり、好ましくは水素であり、 $R_{D'}$ は R_D であり、 $R_{D'}$ の例には、5員もしくは6員の複素環（例えば、ピリジニル）など（これらに限定されるものではない）があり、 R_T の例には、各場合でハロゲン、 R_F 、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_B')$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、ニトロ、オキシ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い C_1-C_6 アルキルなど（これらに限定されるものではない）がある。

【0094】

別の実施形態において、Aは、

【0095】

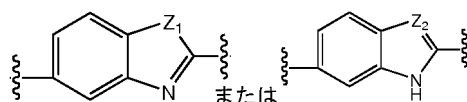
【化54】



であり、1以上の R_A で置換されていても良く；Bは、

【0096】

【化55】

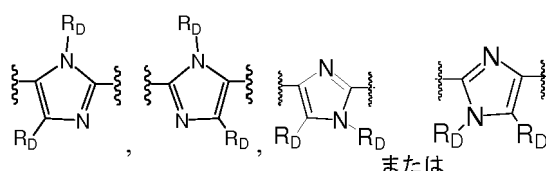


であり、1以上の R_A で置換されていても良く；Dは C_5-C_6 炭素環または5から6員の複素環（例えば、フェニル）であり、1以上の R_A で置換されていても良い。 Z_1 は各場合で独立にO、S、NHまたは CH_2 から選択され； Z_2 は各場合で独立にNまたはC

Hから選択される。L₁およびL₂はそれぞれ独立に、C₁—C₆アルキレンであり、L₃は結合、C₁—C₆アルキレンまたは—C(O)—であり、L₁、L₂およびL₃はそれぞれ独立にハロゲン、R_T、—O—R_S、—S—R_S、—N(R_SR_S′)、—OC(O)R_S、—C(O)OR_S、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、L₁およびL₂は—(CH₂)—であり、それぞれ独立に、ハロゲン、R_T、—O—R_S、—S—R_S、—N(R_SR_S′)、—OC(O)R_S、—C(O)OR_S、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く；L₃は、結合または—C(O)—である。Yは、—G—C(R₁R₂)N(R₅)—T—R_Dまたは—G—C(R₃R₄)C(R₆R₇)—T—R_Dであり、Zは—G—C(R₈R₉)N(R₁₂)—T—R_Dまたは—G—C(R₁₀R₁₁)C(R₁₃R₁₄)—T—R_Dである。GはC₅—C₆炭素環または、

【0097】

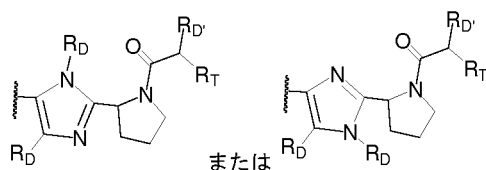
【化56】



などの5から6員の複素環である。R₁はR_Cであり、R₂およびR₅がそれらが結合している原子とともに、1以上のR_Aで置換されていても良い5から6員の複素環を形成しており；R₃およびR₆はそれぞれ独立にR_Cであり、R₄およびR₇がそれらが結合している原子とともに、1以上のR_Aで置換されていても良い5から6員の炭素環もしくは複素環を形成している。R₈はR_Cであり、R₉およびR₁₂がそれらが結合している原子とともに、1以上のR_Aで置換されていても良い5から6員の複素環を形成しており；R₁₀およびR₁₃はそれぞれ独立にR_Cであり、R₁₁およびR₁₄がそれらが結合している原子とともに、1以上のR_Aで置換されていても良い5から6員の炭素環もしくは複素環を形成している。R_Dは上記で定義の通りである。Tは好ましくは各場合で独立に—C(O)—L_S′—N(R_B)C(O)—L_S″—または—C(O)—L_S′—N(R_B)C(O)O—L_S″—から選択され、L_S′は好ましくはC₁—C₆アルキレン（例えば、—CH₂—）であり、ハロゲン、R_T、—O—R_S、—S—R_S、—N(R_SR_S′)、—OC(O)R_S、—C(O)OR_S、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。Tは、—C(O)—L_S′—L_S″—、—C(O)—L_S′—O—L_S″—、—C(O)—L_S′—N(R_B)—L_S″—または—C(O)—L_S′—N(R_B)S(O)₂—L_S″—から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。場合により、YおよびZのうちの少なくとも一方またはYおよびZが独立に、

【0098】

【化57】



であり、R_Dは上記で定義の通りであり、好ましくは水素であり、R_D′はR_Dであり、R_D′の例には、5員もしくは6員の複素環（例えば、ピリジニル）など（これらに限定されるものではない）があり、R_Tの例には、各場合でハロゲン、R_F、—O—R_B、—S—R_B、—N(R_BR_B′)、—OC(O)R_B、—C(O)OR_B、ニトロ、オキソ

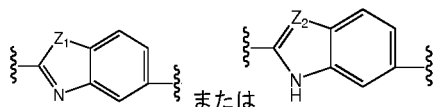
、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い $C_1 - C_6$ アルキルなど（これらに限定されるものではない）がある。

【0099】

別の実施形態において、A は、フェニル、

【0100】

【化58】

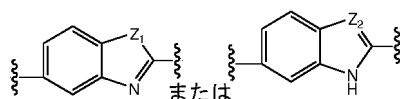


10

であり、1 以上の R_A で置換されていても良く；B は、フェニル、

【0101】

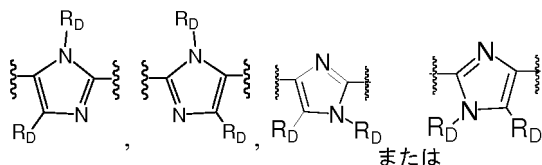
【化59】



であり、1 以上の R_A で置換されていても良く；D は $C_5 - C_6$ 炭素環または 5 から 6 員の複素環（例えば、フェニル）であり、1 以上の R_A で置換されていても良い。Z₁ は各
 20
 場合で独立に O、S、NH または CH_2 から選択され；Z₂ は各場合で独立に N または C
 H から選択される。L₁ および L₂ はそれぞれ独立に、 $C_1 - C_6$ アルキレンであり、L₃
 は結合、 $C_1 - C_6$ アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、L₁、L₂ および L₃ はそ
 れぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、
 ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選
 30
 択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、L₁ および L₂ は
 $-(CH_2)-$ であり、それぞれ独立に、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、
 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、
 ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く；L₃ は、
 結合または $-C(O)-$ である。Y は、
 $-G-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ または $-G-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ であり、Z は
 $-G-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ または $-G-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ である。G は $C_5 - C_6$ 炭素環または、

【0102】

【化60】



40

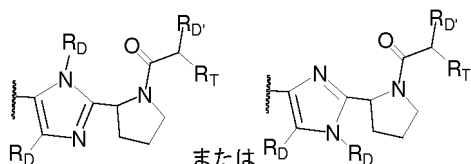
などの 5 から 6 員の複素環である。R₁ は R_C であり、R₂ および R₅ がそれらが結合し
 ている原子とともに、1 以上の R_A で置換されていても良い 5 から 6 員の複素環を形成し
 ており；R₃ および R₆ はそれぞれ独立に R_C であり、R₄ および R₇ がそれらが結合し
 ている原子とともに、1 以上の R_A で置換されていても良い 5 から 6 員の炭素環もしくは
 複素環を形成している。R₈ は R_C であり、R₉ および R₁₂ がそれらが結合している原
 子とともに、1 以上の R_A で置換されていても良い 5 から 6 員の複素環を形成しており；
 R₁₀ および R₁₃ はそれぞれ独立に R_C であり、R₁₁ および R₁₄ がそれらが結合し
 ている原子とともに、1 以上の R_A で置換されていても良い 5 から 6 員の炭素環もしくは
 複素環を形成している。R_D は上記で定義の通りである。T は好ましくは各場合で独立に
 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-$ または $-C(O)-L_S'-N(R$
 50

B) $C(O)O-L_S''$ から選択され、 L_S' は好ましくは C_1-C_6 アルキレン (例えば、 $-CH_2-$) であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。 T は、 $-C(O)-L_S'-L_S''$ 、 $-C(O)-L_S'-O-L_S''$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''$ または $-C(O)-L_S'-N(R_B)S(O)_2-L_S''$ から選択される (これらに限定されるものではない) こともできる。場合により、 Y および Z のうちの少なくとも一方または Y および Z が独立に、

【0103】

【化61】

10



であり、 R_D は上記で定義の通りであり、好ましくは水素であり、 $R_{D'}$ は R_D であり、 $R_{D'}$ の例には、5 員もしくは 6 員の複素環 (例えば、ピリジニル) など (これらに限定されるものではない) があり、 R_T の例には、各場合でハロゲン、 R_F 、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_B')$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い C_1-C_6 アルキルなど (これらに限定されるものではない) がある。

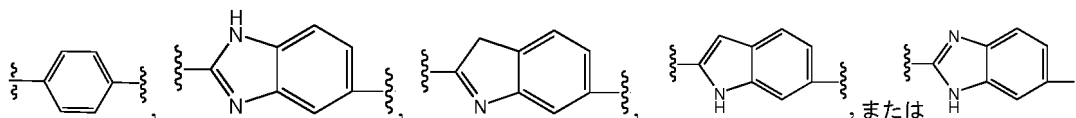
20

【0104】

さらに別の実施形態において、 A は、

【0105】

【化62】

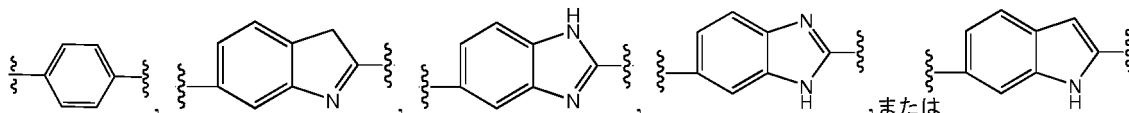


30

であり、1 以上の R_A で置換されていても良く； B は、

【0106】

【化63】



であり、1 以上の R_A で置換されていても良く； D は C_5-C_6 炭素環または 5 から 6 員の複素環 (例えば、フェニル) であり、1 以上の R_A で置換されていても良い。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に、 C_1-C_6 アルキレンであり、 L_3 は結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、 L_1 および L_2 は $-(CH_2)-$ であり、それぞれ独立に、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く； L_3 は、結合または $-C(O)-$ である。 Y は、 $-G-C(R_1 R_2)N(R_5$

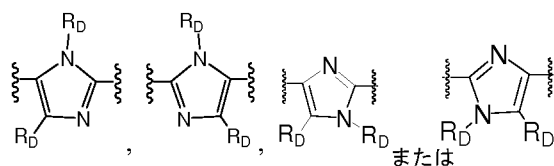
40

50

) $-T-R_D$ または $-G-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ であり、Z は $-G-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ または $-G-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ である。G は C_5-C_6 炭素環または、

【0107】

【化64】



10

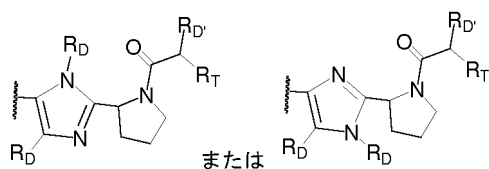
などの5から6員の複素環である。 R_1 は R_C であり、 R_2 および R_5 がそれらが結合している原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い5から6員の複素環を形成しており； R_3 および R_6 はそれぞれ独立に R_C であり、 R_4 および R_7 がそれらが結合している原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い5から6員の炭素環もしくは複素環を形成している。 R_8 は R_C であり、 R_9 および R_{12} がそれらが結合している原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い5から6員の複素環を形成しており； R_{10} および R_{13} はそれぞれ独立に R_C であり、 R_{11} および R_{14} がそれらが結合している原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い5から6員の炭素環もしくは複素環を形成している。 R_D は上記で定義の通りである。Tは好ましくは各場合で独立に $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)C(O)-L_{S''}$ または $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)C(O)O-L_{S''}$ から選択され、 $L_{S'}$ は好ましくは C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。Tは、 $-C(O)-L_{S'}-L_{S''}$ 、 $-C(O)-L_{S'}-O-L_{S''}$ 、 $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)-L_{S''}$ または $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)S(O)_2-L_{S''}$ から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。場合により、YおよびZのうちの少なくとも一方またはYおよびZが独立に、

20

【0108】

30

【化65】



であり、 R_D は上記で定義の通りであり、好ましくは水素であり、 $R_{D'}$ は R_D であり、 $R_{D'}$ の例には、5員もしくは6員の複素環（例えば、ピリジニル）など（これらに限定されるものではない）があり、 R_T の例には、各場合でハロゲン、 R_F 、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_B R_{B'})$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い C_1-C_6 アルキルなど（これらに限定されるものではない）がある。

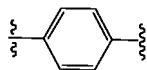
40

【0109】

一実施形態において、AおよびBはそれぞれ独立に5員もしくは6員の炭素環または複素環であり（例えば、

【0110】

【化 6 6】

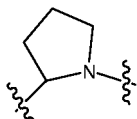


などのフェニル)であり、それぞれ独立に1以上の R_A で置換されていても良い。 X は好ましくは N である。 D は好ましくは、 C_5-C_6 炭素環または5から6員の複素環(例えば、フェニル)であり、1以上の R_A で置換されていても良い。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレンであり、 L_3 は結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に、 C_1-C_6 アルキレン(例えば、 $-CH_2-$)であり、 L_3 は結合である。 Y は、 $-N(R_B)C(O)C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ または $-N(R_B)C(O)C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ であり、 Z は $-N(R_B)C(O)C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ または $-N(R_B)C(O)C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ である。 R_1 は R_C であり、 R_2 および R_5 が、それらが結合している原子とともに、5から6員の複素環(例えば、

10

【0111】

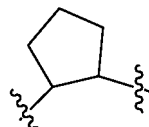
【化 6 7】



)を形成しており、それは1以上の R_A で置換されていても良く; R_3 および R_6 はそれぞれ独立に R_C および R_4 であり、 R_7 が、それらが結合している原子とともに、5から6員の炭素環もしくは複素環(例えば、

【0112】

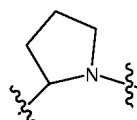
【化 6 8】



)を形成しており、それは1以上の R_A で置換されていても良い。 R_8 は R_C であり、 R_9 および R_{12} がそれらが結合している原子とともに5から6員の複素環(例えば、

【0113】

【化 6 9】



)を形成しており、それは1以上の R_A で置換されていても良く; R_{10} および R_{13} はそれぞれ独立に R_C であり、 R_{11} および R_{14} が、それらが結合している原子とともに、5から6員の炭素環もしくは複素環(例えば、

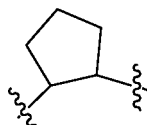
【0114】

20

30

40

【化 7 0】

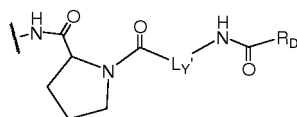


を形成しており、それは 1 以上の R_A で置換されていても良い。T は好ましくは各場合で独立に、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''$ から選択される。 L_Y' はそれぞれ独立に L_S' であり、好ましくはそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。T は、 $-C(O)-L_Y'-L_S''$ 、 $-C(O)-L_Y'-O-L_S''$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''$ から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。場合により、Y および Z のうちの少なくとも一方または Y および Z の両方が独立に、

10

【0 1 1 5】

【化 7 1】



20

であり、 R_D の例としては、(1) $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_2-C_6$ アルケニル、 $-O-C_2-C_6$ アルキニル、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニル [それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_3-C_6 炭素環または 3 から 6 員の複素環から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。]；または (2) C_3-C_6 炭素環または 3 から 6 員の複素環 [それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。] などがあるが、これらに限定されるものではなく； L_Y' の例にはハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ホスホノキシ、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_2-C_6$ アルケニル、 $-O-C_2-C_6$ アルキニルまたは 3 から 6 員の炭素環または複素環で置換されていても良い C_1-C_6 アルキレンなどがあるが、これらに限定されるものではなく、前記 3 から 6 員の炭素環または複素環はハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_1-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。

30

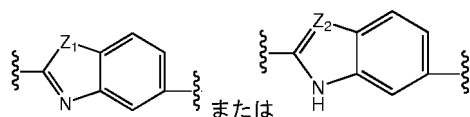
40

【0 1 1 6】

別の実施形態において、A は、

【0 1 1 7】

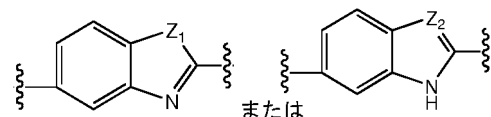
【化 7 2】



であり、1以上の R_A で置換されていても良く；Bは、

【0118】

【化 7 3】



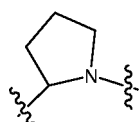
10

であり、1以上の R_A で置換されていても良い。 Z_1 は各場合で独立にO、S、NHまたは CH_2 から選択され； Z_2 は各場合で独立にNまたはCHから選択される。 X は、5員もしくは6員の炭素環または複素環または6から10員の二環式環であり、1以上の R_A で置換されていても良い。 X は好ましくはNである。 D は好ましくは、 C_5-C_6 炭素環または5から6員の複素環（例えば、フェニル）であり、1以上の R_A で置換されていても良い。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレンであり、 L_3 は結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に、 C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、 L_3 は結合である。 Y は、 $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ または $-L_S-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ であり、 Z は $-L_S-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ または $-L_S-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ である。 R_1 は R_C であり、 R_2 および R_5 が、それらが結合している原子とともに、5から6員の複素環（例えば、

20

【0119】

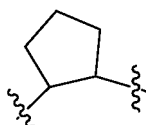
【化 7 4】



）を形成しており、それは1以上の R_A で置換されていても良く； R_3 および R_6 はそれぞれ独立に R_C および R_4 であり、 R_7 が、それらが結合している原子とともに、5から6員の炭素環もしくは複素環（例えば、

【0120】

【化 7 5】

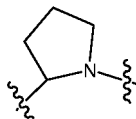


40

）を形成しており、それは1以上の R_A で置換されていても良い。 R_8 は R_C であり、 R_9 および R_{12} がそれらが結合している原子とともに5から6員の複素環（例えば、

【0121】

【化 7 6】

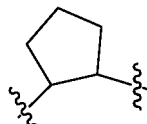


）を形成しており、それは 1 以上の R_A で置換されていても良く； R_{10} および R_{13} はそれぞれ独立に R_C であり、 R_{11} および R_{14} が、それらが結合している原子とともに、5 から 6 員の炭素環もしくは複素環（例えば、

【0 1 2 2】

10

【化 7 7】

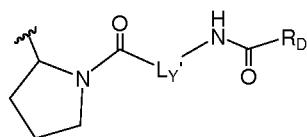


）を形成しており、それは 1 以上の R_A で置換されていても良い。T は好ましくは各場合で独立に、 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_{S''}$ —または $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_{S''}$ —から選択される。 $L_{Y'}$ はそれぞれ独立に $L_{S'}$ であり、好ましくは独立に C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。T は、 $-C(O)-L_{Y'}-L_{S''}$ —、 $-C(O)-L_{Y'}-O-L_{S''}$ —、 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_{S''}$ —または $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_{S''}$ —から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。場合により、Y および Z のうちの少なくとも一方または Y および Z の両方が独立に、

20

【0 1 2 3】

【化 7 8】



30

であり、 R_D の例としては、（1） $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_2-C_6$ アルケニル、 $-O-C_2-C_6$ アルキニル、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニル [それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_3-C_6 炭素環または 3 から 6 員の複素環から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。]；または（2） C_3-C_6 炭素環または 3 から 6 員の複素環 [それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。] などがあるが、これらに限定されるものではなく； $L_{Y'}$ の例にはハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ホスホノキシ、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_2-C_6$ アルケニル、 $-O-C_2-C_6$ アルキニルまたは 3 から 6 員の炭素環または複素環で置換されていても良い C_1-C_6 アルキレンなどがあるが、これらに限定されるものではなく、前記 3 から 6 員の炭素環または複素環はハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホ

40

50

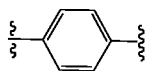
スホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。

【0124】

さらに別の実施形態において、AおよびBはそれぞれ独立に5員もしくは6員の炭素環または複素環（例えば、AおよびBはそれぞれ独立に、

【0125】

【化79】



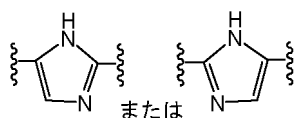
10

などのフェニルである。)であり、それぞれ独立に1以上の R_A で置換されていても良い。 X は好ましくは N である。 D は好ましくは、 C_5-C_6 炭素環または5から6員の複素環（例えば、フェニル）であり、1以上の R_A で置換されていても良い。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレンであり、 L_3 は結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に、 C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、 L_3 は結合である。 Y は、 $-G-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ または $-G-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ であり、 Z は $-G-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ または $-G-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ である。 G は、 C_5-C_6 炭素環または

20

【0126】

【化80】

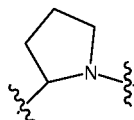


30

などの5から6員の複素環であり、1以上の R_A で置換されていても良い。 R_1 は R_C であり、 R_2 および R_5 が、それらが結合している原子とともに、5から6員の複素環（例えば、

【0127】

【化81】

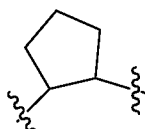


)を形成しており、それは1以上の R_A で置換されていても良く； R_3 および R_6 はそれぞれ独立に R_C および R_4 であり、 R_7 が、それらが結合している原子とともに、5から6員の炭素環もしくは複素環（例えば、

40

【0128】

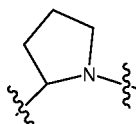
【化82】



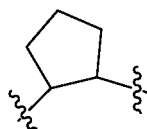
)を形成しており、それは1以上の R_A で置換されていても良い。 R_8 は R_C であり、 R

50

9 および R_{12} がそれらが結合している原子とともに 5 から 6 員の複素環（例えば、
 【0129】
 【化83】



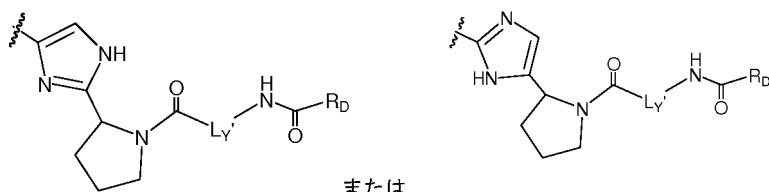
）を形成しており、それは 1 以上の R_A で置換されていても良く； R_{10} および R_{13} はそれぞれ独立に R_C であり、 R_{11} および R_{14} が、それらが結合している原子とともに、5 から 6 員の炭素環もしくは複素環（例えば、
 【0130】
 【化84】



）を形成しており、それは 1 以上の R_A で置換されていても良い。T は好ましくは各場合で独立に、 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_{S''}$ —または $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_{S''}$ —から選択される。 $L_{Y'}$ はそれぞれ独立に $L_{S'}$ であり、好ましくはそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。T は、 $-C(O)-L_{Y'}-L_{S''}$ —、 $-C(O)-L_{Y'}-O-L_{S''}$ —、 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_{S''}$ —または $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_{S''}$ —から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。場合により、Y および Z のうちの少なくとも一方または Y および Z の両方が独立に、

【0131】

【化85】



であり、 R_D の例としては、（1） $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_2-C_6$ アルケニル、 $-O-C_2-C_6$ アルキニル、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニル〔それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_3-C_6 炭素環または 3 から 6 員の複素環から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。〕；または（2） C_3-C_6 炭素環または 3 から 6 員の複素環〔それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。〕などがあるが、これらに限定されるものではなく； $L_{Y'}$ の例にはハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ホスホノキシ、 $-O-C_1-C_6$ アルキル、 $-O-C_2-C_6$ アルケニル、 $-O-C_2-C_6$ ア

10

20

30

40

50

ルキニルまたは3から6員の炭素環または複素環で置換されていても良い C_1-C_6 アルキレンなどがあるが、これらに限定されるものではなく、前記3から6員の炭素環または複素環はハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。

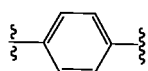
【0132】

さらに別の実施形態において、AおよびBはそれぞれ独立に、5員もしくは6員の炭素環または複素環であり（例えば、AおよびBはそれぞれ独立に、

10

【0133】

【化86】



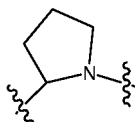
などのフェニルである。）、それぞれ独立に1以上の R_A で置換されていても良い。Xは好ましくはNである。Dは好ましくは C_5-C_6 炭素環または5から6員の複素環（例えば、フェニル）であり、1以上の R_A で置換されていても良い。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレンであり、 L_3 は結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、 L_3 は結合である。Yは、 $-N(R_B)C(O)C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ または $-N(R_B)C(O)C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ であり、Zは $-G-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ または $-G-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ であり；またはYは $-G-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ または $-G-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ であり、Zは $-N(R_B)C(O)C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ または $-N(R_B)C(O)C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ である。 R_1 は R_C であり、 R_2 および R_5 がそれらが結合している原子とともに、5から6員の複素環（例えば、

20

30

【0134】

【化87】

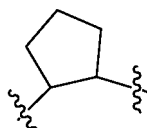


）を形成しており、それは1以上の R_A で置換されていても良く； R_3 および R_6 はそれぞれ独立に R_C であり、 R_4 および R_7 がそれらが結合している原子とともに、5から6員の炭素環もしくは複素環（例えば、

40

【0135】

【化88】

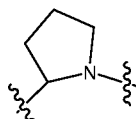


）を形成しており、それは1以上の R_A で置換されていても良い。 R_8 は R_C であり、 R_9 および R_{12} がそれらが結合している原子とともに5から6員の複素環（例えば、

50

【0136】

【化89】

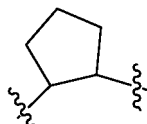


）を形成しており、それは1以上の R_A で置換されていても良く； R_{10} および R_{13} はそれぞれ独立に R_C であり、 R_{11} および R_{14} がそれらが結合している原子とともに、5から6員の炭素環もしくは複素環（例えば、

【0137】

10

【化90】

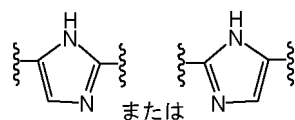


）を形成しており、それは1以上の R_A で置換されていても良い。Gは、 $C_5 - C_6$ 炭素環または

【0138】

20

【化91】

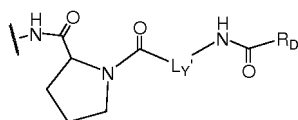


などの5から6員の複素環であり、1以上の R_A で置換されていても良い。Tは好ましくは各場合で独立に、 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_{S''}$ —または $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_{S''}$ —から選択される。 $L_{Y'}$ はそれぞれ独立に $L_{S'}$ であり、好ましくはそれぞれ独立に $C_1 - C_6$ アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)$ R_S 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。Tは、 $-C(O)-L_{Y'}-L_{S''}$ —、 $-C(O)-L_{Y'}-O-L_{S''}$ —、 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_{S''}$ —または $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_{S''}$ —から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。場合により、Yは上記で記載の

30

【0139】

【化92】

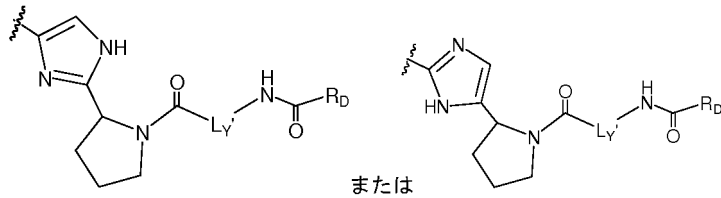


40

であり、Zは、上記で記載の

【0140】

【化 9 3】

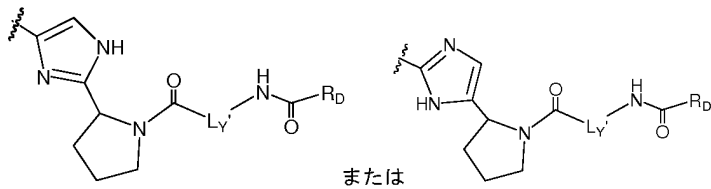


である。場合により、Yは上記で記載の

【0141】

10

【化 9 4】

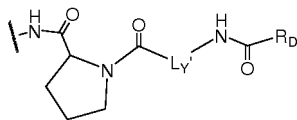


であり、Zは、上記で記載の

【0142】

20

【化 9 5】



である。

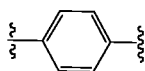
【0143】

さらに別の実施形態において、Aは5員もしくは6員の炭素環または複素環（例えば、

【0144】

30

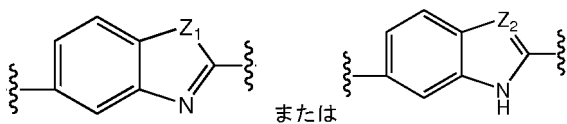
【化 9 6】



などのフェニル)であり、Bは

【0145】

【化 9 7】

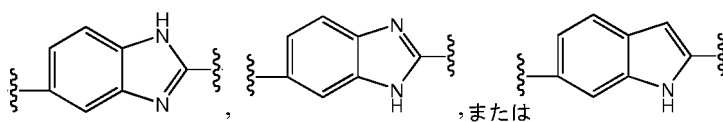


40

(例えば、

【0146】

【化 9 8】

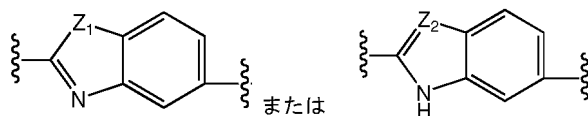


50

)であり;またはAは

【0147】

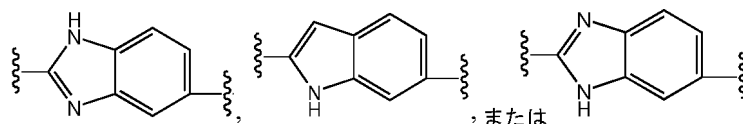
【化99】



(例えば、

【0148】

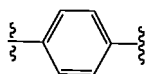
【化100】



)であり、Bは5員もしくは6員の炭素環または複素環(例えば、

【0149】

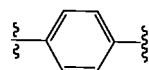
【化101】



などのフェニル)である。AおよびBはそれぞれ独立に、1以上の R_A で置換されていても良い。 Z_1 は各場合で独立にO、S、NHまたは CH_2 から選択され; Z_2 は各場合で独立にNまたはCHから選択される。Xは好ましくはNである。Dは好ましくは C_5-C_6 炭素環または5から6員の複素環(例えば、フェニル)であり、1以上の R_A で置換されていても良い。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレンであり、 L_3 は結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレン(例えば、 $-CH_2-$)であり、 L_3 は結合である。Aが5員もしくは6員の炭素環または複素環(例えば、

【0150】

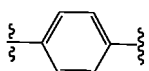
【化102】



などのフェニル)である場合、Yは $-N(R_B)C(O)C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ 、 $-G-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ または $-G-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ であり、Zは $-L_S-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ または $-L_S-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ である。Bが5員もしくは6員の炭素環または複素環(例えば、

【0151】

【化103】



10

20

30

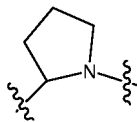
40

50

などのフェニル)である場合、Yは $-L_S-C(R_1 R_2)N(R_5)-T-R_D$ または $-L_S-C(R_3 R_4)C(R_6 R_7)-T-R_D$ であり、Zは $-N(R_B)C(O)C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ 、 $-N(R_B)C(O)C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ 、 $-G-C(R_8 R_9)N(R_{12})-T-R_D$ または $-G-C(R_{10} R_{11})C(R_{13} R_{14})-T-R_D$ である。R₁はR_Cであり、R₂およびR₅がそれらが結合している原子とともに5から6員の複素環(例えば、

【0152】

【化104】

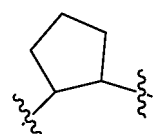


10

)を形成しており、それは1以上のR_Aで置換されていても良く; R₃およびR₆はそれぞれ独立にR_Cであり、R₄およびR₇がそれらが結合している原子とともに5から6員の炭素環もしくは複素環(例えば、

【0153】

【化105】

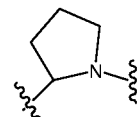


20

)を形成しており、それは1以上のR_Aで置換されていても良い。R₈はR_Cであり、R₉およびR₁₂がそれらが結合している原子とともに5から6員の複素環(例えば、

【0154】

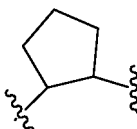
【化106】



)を形成しており、それは1以上のR_Aで置換されていても良く; R₁₀およびR₁₃はそれぞれ独立にR_Cであり、R₁₁およびR₁₄がそれらが結合している原子とともに、5から6員の炭素環もしくは複素環(例えば、

【0155】

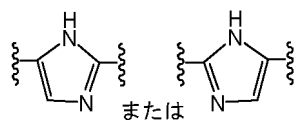
【化107】



)を形成しており、それは1以上のR_Aで置換されていても良い。GはC₅-C₆炭素環または

【0156】

【化108】



などの5から6員の複素環であり、1以上のR_Aで置換されていても良い。Tは好ましくは各場合で独立に、 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)-L_{S''}$ または $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)C(O)O-L_{S''}$ から選択される。L_{Y'}はそれぞれ独立に

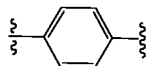
50

$L_{S'}$ であり、好ましくは、それぞれ独立に $C_1 - C_6$ アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキシ、チオキシ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。Tは、 $-C(O)-L_{Y'}-L_{S''}$ 、 $-C(O)-L_{Y'}-O-L_{S''}$ 、 $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)-L_{S''}$ または $-C(O)-L_{Y'}-N(R_B)S(O)_2-L_{S''}$ （これらに限定されるものではない）から選択されることもできる。場合により、Aが5員もしくは6員の炭素環または複素環（例えば、

【0157】

【化109】

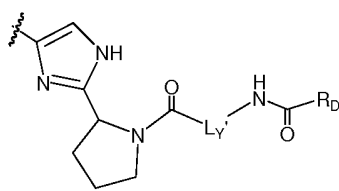
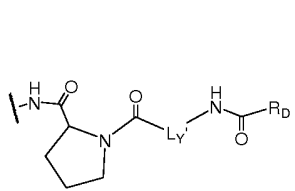
10



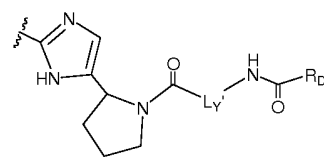
などのフェニル）である場合、Yは上記の

【0158】

【化110】



または

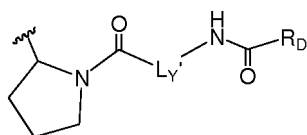


20

であり、Zは上記の

【0159】

【化111】

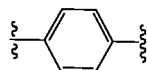


30

である。場合により、Bが5員もしくは6員の炭素環または複素環（例えば、

【0160】

【化112】

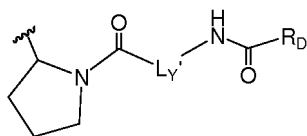


などのフェニル）である場合、Yは上記の

【0161】

【化113】

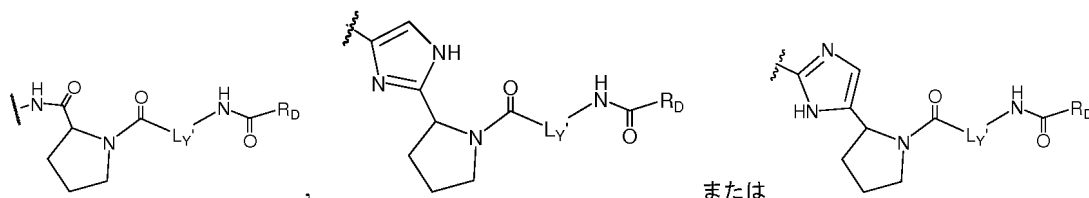
40



であり、Zは上記の

【0162】

【化 1 1 4】



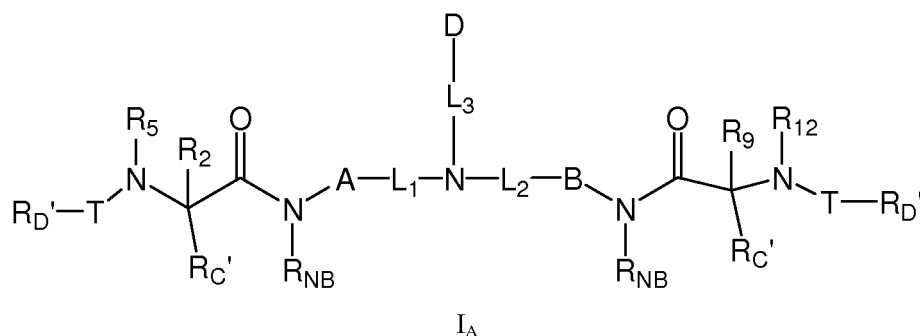
である。

【0 1 6 3】

別の態様において、本発明は、下記式 I_A の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩を特徴とする。

【0 1 6 4】

【化 1 1 5】



式中、

R_{NB} はそれぞれ独立に、R_B から選択され；R_{C'} はそれぞれ独立に、R_C から選択され；R_{D'} はそれぞれ独立に、R_D から選択され；

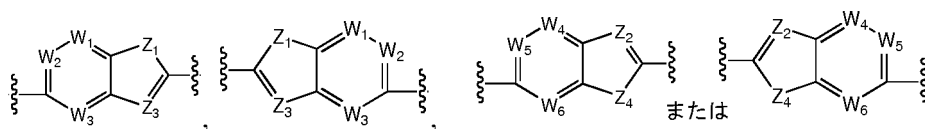
R₂ および R₅ が、それらが結合している原子とともに、1 以上の R_A で置換されていても良い 3 から 8 員の複素環を形成しており；

R₉ および R₁₂ が、それらが結合している原子とともに、1 以上の R_A で置換されていても良い 3 から 8 員の複素環を形成しており；

A、B、D、L₁、L₂、L₃、T、R_A、R_B、R_C および R_D は式 I について上記の通りである。この態様では、A および B は好ましくは、独立に C₅ - C₆ 炭素環、5 から 6 員の複素環または

【0 1 6 5】

【化 1 1 6】



などの 8 から 10 員の二環式環から選択され、Z₁ は各場合で独立に O、S、NH または CH₂ から選択され、Z₂ は各場合で独立に N または CH から選択され、Z₃ は各場合で独立に N または CH から選択され、Z₄ は各場合で独立に O、S、NH または CH₂ から選択され、W₁、W₂、W₃、W₄、W₅ および W₆ は各場合でそれぞれ独立に CH または N から選択される。A および B はそれぞれ独立に、1 以上の R_A で置換されていても良い。

【0 1 6 6】

より好ましくは、A は C₅ - C₆ 炭素環、5 から 6 員の複素環、

【0 1 6 7】

10

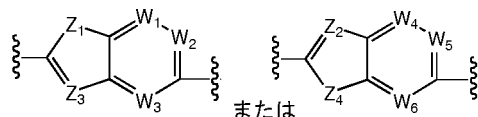
20

30

40

50

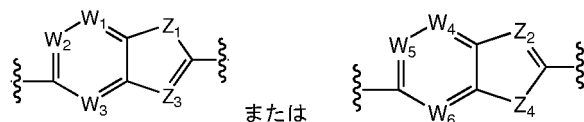
【化 1 1 7】



から選択され、1以上の R_A で置換されていても良く；Bは、 $C_5 - C_6$ 炭素環、5から6員の複素環、または

【0 1 6 8】

【化 1 1 8】

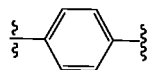


10

から選択され、1以上の R_A で置換されていても良く、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 、 W_6 は上記で定義の通りである。好ましくは、 Z_3 はNであり、 Z_4 はNHである。例えば、Aは、フェニル（例えば、

【0 1 6 9】

【化 1 1 9】

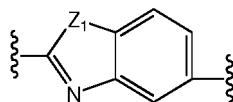


20

)、

【0 1 7 0】

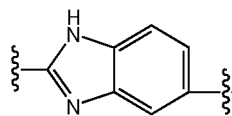
【化 1 2 0】



(例えば、

【0 1 7 1】

【化 1 2 1】

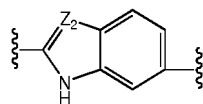


30

) または

【0 1 7 2】

【化 1 2 2】

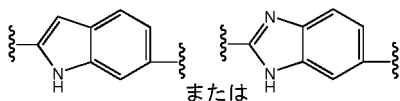


40

(例えば、

【0 1 7 3】

【化 1 2 3】

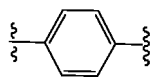


50

）から選択することができ、1以上の R_A で置換されていても良く；Bは、フェニル（例えば、

【0174】

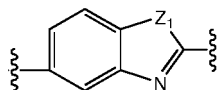
【化124】



）、

【0175】

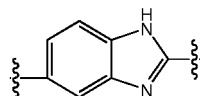
【化125】



）、（例えば、

【0176】

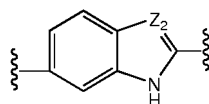
【化126】



）または

【0177】

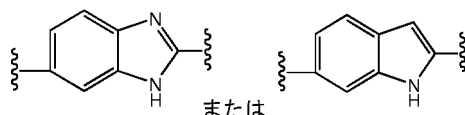
【化127】



（例えば、

【0178】

【化128】



）から選択することができ、1以上の R_A で置換されていても良い。

【0179】

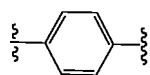
非常に好ましくは、AおよびBは独立に、 C_5-C_6 炭素環または5から6員複素環から選択され、それぞれ独立に、1以上の R_A で置換されていても良い。

【0180】

好ましくは、AおよびBのうちの少なくとも一方がフェニル（例えば、

【0181】

【化129】



であり、1以上の R_A で置換されていても良い。例えば、AおよびBの両方が、それぞれ

10

20

30

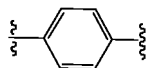
40

50

独立にフェニル（例えば、

【0182】

【化130】



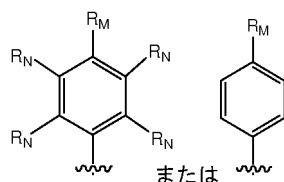
）であることができ、それはそれぞれ独立に1以上の R_A で置換されていても良い。

【0183】

Dは好ましくは、1以上の R_A で置換されていても良い C_5-C_6 炭素環、5から6員複素環または8から10員二環式環から選択される。Dは好ましくは、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニルから選択されることもでき、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。より好ましくは、Dは C_5-C_6 炭素環、5から6員複素環または6から10員二環式環であり、1以上の R_M で置換されており、 R_M はハロゲン、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノまたは $-L_S-R_E$ である。好ましくは、Dはフェニルであり、1以上の R_A で置換されていても良い。より好ましくは、Dはフェニルであり、1以上の R_M で置換されており、 R_M は上記で定義の通りである。非常に好ましくは、Dは

【0184】

【化131】



であり、 R_M は上記で定義の通りであり、各 R_N は独立に R_D から選択され、好ましくは水素である。

【0185】

好ましくは R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルもしくは C_2-C_6 アルキニル（それらのそれぞれは各場合で独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。）；または C_3-C_6 炭素環もしくは3から6員複素環（それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。）である。より好ましくは R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ；または C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルもしくは C_2-C_6 アルキニル（それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノまたはカルボキシから選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。）である。非常に好ましくは R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノまたはカルボキシから選択される1以上の置換基で置換されていても良い C_1-C_6 アルキルである。

【0186】

L_1 および L_2 は好ましくは独立に C_1-C_6 アルキレンであり、 L_3 は好ましくは結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ から選択され、 L_1 、 L_2 および L_3 はそ

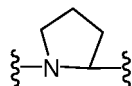
れぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。より好ましくは、 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に $-(CH_2)-$ であり、それぞれ独立に、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く； L_3 は結合または $-C(O)-$ である。

【0187】

R_2 および R_5 がそれらが結合している原子と一体となって、好ましくは5から6員の複素環（例えば、

【0188】

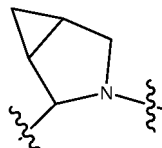
【化132】



) または6から8員の二環式環（例えば、

【0189】

【化133】



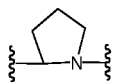
) を形成しており、それは1以上の R_A で置換されていても良い。

【0190】

R_9 および R_{12} がそれらが結合している原子と一体となって、好ましくは5から6員の複素環（例えば、

【0191】

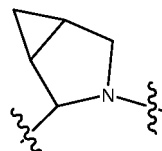
【化134】



) または6から8員の二環式環（例えば、

【0192】

【化135】



) を形成しており、それは1以上の R_A で置換されていても良い。

【0193】

$-T-R_{D'}$ は、各場合で独立に、 $-C(O)-L_{S'}-R_{D'}$ 、 $-C(O)O-L_{S'}-R_{D'}$ 、 $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)C(O)-L_{S''}-R_{D'}$ 、 $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)C(O)O-L_{S''}-R_{D'}$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_{S'}-N(R_B)C(O)-L_{S''}-R_{D'}$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_{S'}-N(R_B)C(O)O-L_{S''}-R_{D'}$ または $-N(R_B)C(O)-L_{S'}-N(R_B)-L_{S''}-R_{D'}$

10

20

30

40

50

(これらに限定されるものではない) から選択されていることができる。好ましくは、 $-T-R_D'$ は各場合で独立に、 $-C(O)-L_S'-M'-L_S''-R_D'$ または $-N(R_B)C(O)-L_S'-M'-L_S''-R_D'$ から選択される。より好ましくは、 $-T-R_D'$ は各場合で独立に、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ から選択される。

【0194】

$-T-R_D'$ は各場合で独立に、 $-C(O)-L_Y'-R_D'$ 、 $-C(O)O-L_Y'-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ または $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ (これらに限定されるものではない) から選択されることもでき、 L_Y' はそれぞれ独立に L_S' であり、好ましくはそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレン (例えば、 $-CH_2-$) であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、 $-T-R_D'$ は各場合で独立に、 $-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ または $-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ から選択される。より好ましくは、 $-T-R_D'$ は各場合で独立に、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ から選択される。非

10

20

【0195】

R_{NB} および R_C' は好ましくは水素であり、 R_D' は好ましくは各場合で独立に L_A または 1 以上のハロゲン、 R_T 、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_3 R_3')$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノで置換されていても良い 5 員もしくは 6 員の炭素環もしくは複素環から選択される。より好ましくは、 R_D' は各場合で独立に C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニル (それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_3-C_6 炭素環または 3 から 6 員の複素環から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。) ; または C_3-C_6 炭素環または 3 から 6 員の複素環 (それらのそれぞれは各場合で独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから

30

40

【0196】

各式 I_A の化合物について、 L_K は、各場合で独立に、結合； $-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S-$ ； $-L_S'-C(O)N(R_B)-L_S-$ ；または C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレン、 C_2-C_6 アルキニレン、 C_3-C_{10} 炭素環もしくは 3 から 10 員の複素環から選択されることもでき、それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く、 L_S および L_S' は上記で定義の通りである。

50

【0197】

R_A は好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルもしくは C_2-C_6 アルキニル（それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。）；または C_3-C_6 炭素環または3から6員複素環（それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。）；または $-L_A-O-R_S$ 、 $-L_A-S-R_S$ 、 $-L_A-C(O)R_S$ 、 $-L_A-OC(O)R_S$ 、 $-L_A-C(O)OR_S$ 、 $-L_A-N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-S(O)R_S$ 、 $-L_A-SO_2 R_S$ 、 $-L_A-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-L_A-SO_2 N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-OS(O)-R_S$ 、 $-L_A-OS(O)_2-R_S$ 、 $-L_A-S(O)_2 OR_S$ 、 $-L_A-S(O)OR_S$ 、 $-L_A-OC(O)OR_S$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-L_A-OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$ 、 $-L_A-S(O)N(R_S R_S')$ または $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ (L_A は結合、 C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレンまたは C_2-C_6 アルキニレンである。) である。

10

20

【0198】

より好ましくは、 R_A は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルもしくは C_2-C_6 アルキニル（それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。）；または C_3-C_6 炭素環または3から6員複素環（それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。）である。

30

【0199】

非常に好ましくは、 R_A は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルもしくは C_2-C_6 アルキニルであり、それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。

40

【0200】

L_S 、 L_S' および L_S'' は好ましくは、各場合でそれぞれ独立に、結合；または C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレンもしくは C_2-C_6 アルキニレンから選択される。

【0201】

A および B は、同一でも異なっても良い。同様に、 L_1 および L_2 は、同一でも異なっても良い。

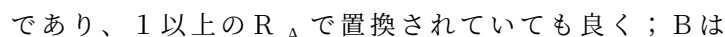
【0202】

50

20

この熊様の別の実施形態では、Aは

【化 1 3 6】



30

50

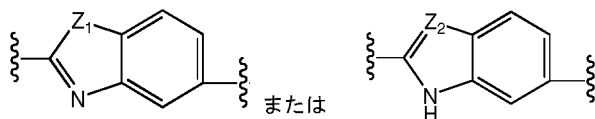
$O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。Tは、 $-C(O)-L_{S'}-L_{S''}-R_{D'}$ 、 $-C(O)-L_{S'}-O-L_{S''}-R_{D'}$ 、 $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)-L_{S''}-R_{D'}$ または $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)S(O)_2-L_{S''}-R_{D'}$ から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。

【0206】

この態様のさらに別の実施形態では、Aは、フェニル、

【0207】

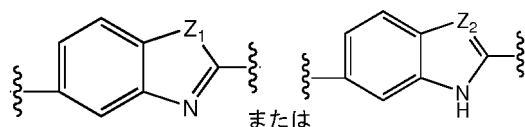
【化138】



であり、1以上の R_A で置換されていても良く；Bは、フェニル、

【0208】

【化139】



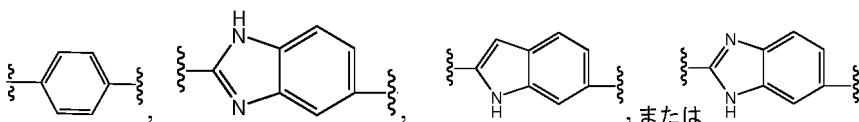
であり、1以上の R_A で置換されていても良く；Dは C_5-C_6 炭素環または5から6員の複素環（例えば、フェニル）であり、1以上の R_A で置換されていても良い。Z₁は各場合で独立にO、S、NHまたは CH_2 から選択され；Z₂は各場合で独立にNまたはCHから選択される。L₁およびL₂はそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレンであり、L₃は結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、L₁、L₂およびL₃はそれぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、L₁およびL₂は $-(CH_2)-$ であり、それぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く；L₃は結合または $-C(O)-$ である。 $-T-R_{D'}$ は好ましくは各場合で独立に $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)C(O)-L_{S''}-R_{D'}$ または $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)C(O)O-L_{S''}-R_{D'}$ から選択され、L_{S'}は好ましくは C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。 $-T-R_{D'}$ は、 $-C(O)-L_{S'}-L_{S''}-R_{D'}$ 、 $-C(O)-L_{S'}-O-L_{S''}-R_{D'}$ 、 $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)-L_{S''}-R_{D'}$ または $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)S(O)_2-L_{S''}-R_{D'}$ から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。

【0209】

この態様のさらに別の実施形態では、Aは、

【0210】

【化140】



10

20

30

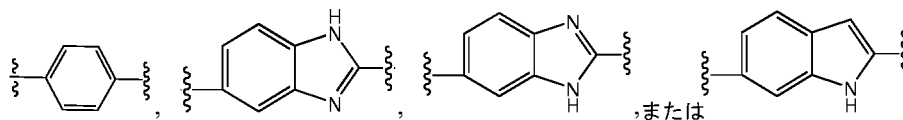
40

50

であり、1以上の R_A で置換されていても良く；Bは、

【0211】

【化141】



であり、1以上の R_A で置換されていても良く；Dは C_5-C_6 炭素環または5から6員の複素環（例えば、フェニル）であり、1以上の R_A で置換されていても良い。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレンであり、 L_3 は結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、 L_1 および L_2 は $-(CH_2)-$ であり、それぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く； L_3 は結合または $-C(O)-$ である。 $-T-R_D'$ は好ましくは各場合で独立に $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ から選択され、 L_S' は好ましくは C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。 $-T-R_D'$ は、 $-C(O)-L_S'-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_S'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。

【0212】

この態様の別の実施形態において、A、BおよびDはそれぞれ独立に、 C_5-C_6 炭素環、5から6員の複素環（例えば、A、BおよびDはそれぞれ独立にフェニルである。）であり、それぞれ独立に、1以上の R_A で置換されていても良い。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレンであり、 L_3 は結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、 L_3 は結合である。 $-T-R_D'$ は各場合で独立に $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ から選択され、 L_Y' は C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く、 L_S'' は好ましくは結合である。 $-T-R_D'$ は、 $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。

【0213】

さらに別の態様において、本発明は下記式 I_B の化合物およびその薬学的に許容される塩を特徴とする。

【0214】

10

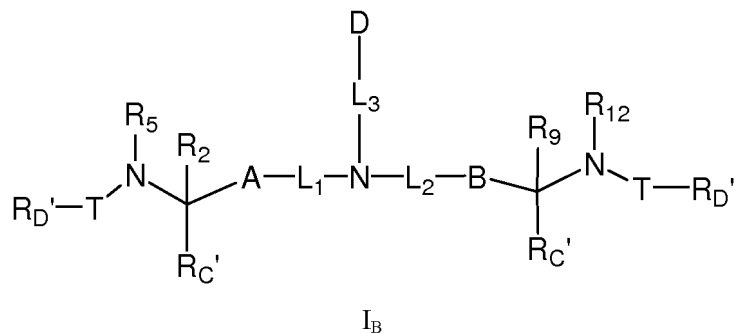
20

30

40

50

【化 1 4 2】



10

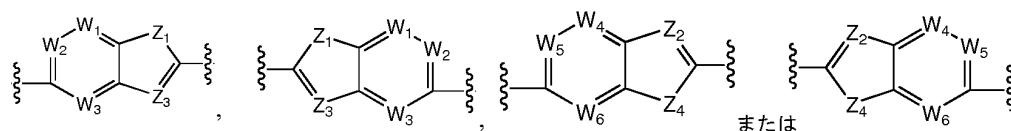
式中、

 R_C' はそれぞれ独立に、 R_C から選択され； R_D' はそれぞれ独立に、 R_D から選択され； R_2 および R_5 が、それらが結合している原子とともに、1 以上の R_A で置換されていても良い 3 から 8 員の複素環を形成しており； R_9 および R_{12} が、それらが結合している原子とともに、1 以上の R_A で置換されていても良い 3 から 8 員の複素環を形成しており；A、B、D、 L_1 、 L_2 、 L_3 、T、 R_A 、 R_C および R_D は式 I について上記の通りである。この態様では、A および B は好ましくは、独立に $C_5 - C_6$ 炭素環、5 から 6 員の複素環または

20

【0 2 1 5】

【化 1 4 3】



などの 8 から 10 員の二環式環から選択され、 Z_1 は各場合で独立に O、S、NH または CH_2 から選択され、 Z_2 は各場合で独立に N または CH から選択され、 Z_3 は各場合で独立に N または CH から選択され、 Z_4 は各場合で独立に O、S、NH または CH_2 から選択され、 W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 および W_6 は各場合でそれぞれ独立に CH または N から選択される。A および B はそれぞれ独立に、1 以上の R_A で置換されていても良い。

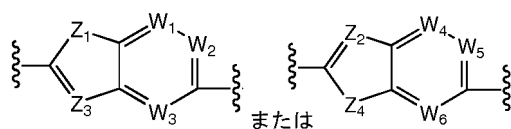
30

【0 2 1 6】

より好ましくは、A は $C_5 - C_6$ 炭素環、5 から 6 員の複素環、

【0 2 1 7】

【化 1 4 4】

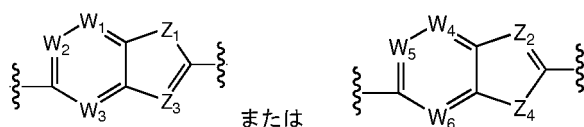


40

から選択され、1 以上の R_A で置換されていても良く；B は、 $C_5 - C_6$ 炭素環、5 から 6 員の複素環、または

【0 2 1 8】

【化 1 4 5】



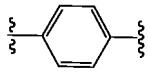
から選択され、1 以上の R_A で置換されていても良く、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 W_1 、

50

W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 、 W_6 は上記で定義の通りである。好ましくは、 Z_3 はNであり、 Z_4 はNHである。例えば、Aは、フェニル（例えば、

【0 2 1 9】

【化 1 4 6】

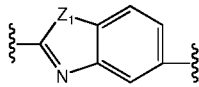


)、

【0 2 2 0】

【化 1 4 7】

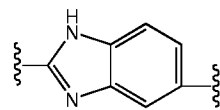
10



(例えば、

【0 2 2 1】

【化 1 4 8】

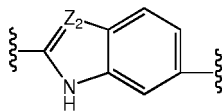


20

) または

【0 2 2 2】

【化 1 4 9】

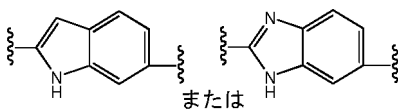


(例えば、

【0 2 2 3】

【化 1 5 0】

30

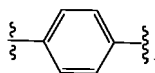


) から選択することができ、1以上の R_A で置換されていても良く；Bは、フェニル（例えば、

【0 2 2 4】

【化 1 5 1】

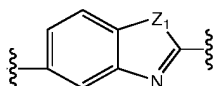
40



)、

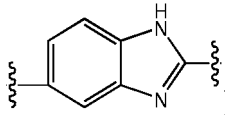
【0 2 2 5】

【化 1 5 2】

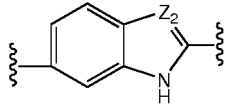


50

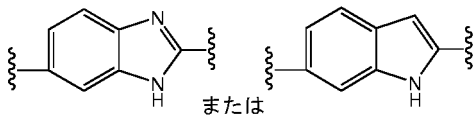
)、(例えば、
【0 2 2 6】
【化 1 5 3】



) または
【0 2 2 7】
【化 1 5 4】

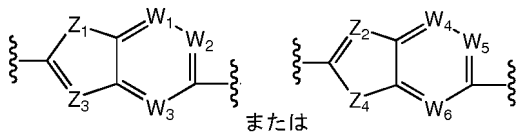


(例えば、
【0 2 2 8】
【化 1 5 5】



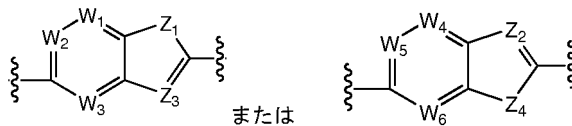
) から選択することができ、1 以上の R_A で置換されていても良い。

【0 2 2 9】
非常に好ましくは、A は
【0 2 3 0】
【化 1 5 6】



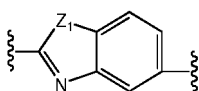
から選択され、1 以上の R_A で置換されていても良く；B は

【0 2 3 1】
【化 1 5 7】



から選択され、1 以上の R_A で置換されていても良く、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 、 W_6 は上記で定義の通りである。好ましくは、 Z_3 はNであり、 Z_4 はNHである。例えば、A は

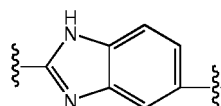
【0 2 3 2】
【化 1 5 8】



(例えば、

【0233】

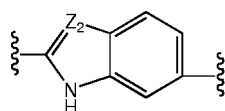
【化159】



) または

【0234】

【化160】

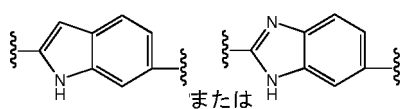


10

(例えば、

【0235】

【化161】

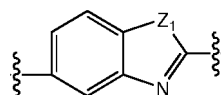


20

) から選択することができ、1以上のR_Aで置換されていても良く；Bは、

【0236】

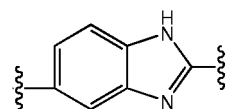
【化162】



(例えば、

【0237】

【化163】

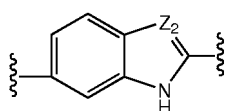


30

) または

【0238】

【化164】

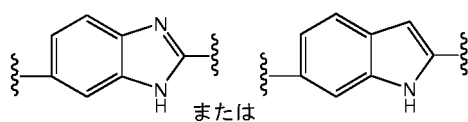


40

(例えば、

【0239】

【化165】



50

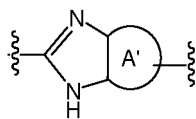
) から選択することができ、1以上の R_A で置換されていても良い。

【0240】

好ましくは、Aは

【0241】

【化166】

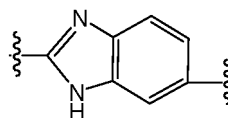


10

(例えば、

【0242】

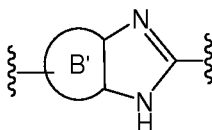
【化167】



) であり、Bは

【0243】

【化168】

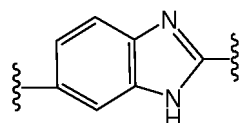


20

(例えば、

【0244】

【化169】



30

) であり、A'およびB'は独立に C_5-C_6 炭素環または5から6員の複素環から選択され、AおよびBは独立に1以上の R_A で置換されていても良い。

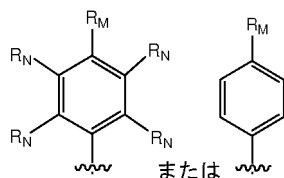
【0245】

Dは好ましくは、1以上の R_A で置換されていても良い C_5-C_6 炭素環、5から6員複素環または8から10員二環式環から選択される。Dは好ましくは、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニルから選択されることもでき、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。より好ましくは、Dは C_5-C_6 炭素環、5から6員複素環または6から10員二環式環であり、1以上の R_M で置換されており、 R_M はハロゲン、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノまたは $-L_S-R_E$ である。好ましくは、Dはフェニルであり、1以上の R_A で置換されていても良い。より好ましくは、Dはフェニルであり、1以上の R_M で置換されており、 R_M は上記で定義の通りである。非常に好ましくは、Dは

40

【0246】

【化 1 7 0】



であり、 R_M は上記で定義の通りであり、各 R_N は独立に R_D から選択され、好ましくは水素である。

【0 2 4 7】

好ましくは R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、シアノ；または C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルもしくは C_2-C_6 アルキニル（それらのそれぞれは各場合で独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基によって置換されていても良い。）；または C_3-C_6 炭素環もしくは 3 から 6 員複素環（それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される 1 以上の置換基によって置換されていても良い。）である。より好ましくは R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ；または C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルもしくは C_2-C_6 アルキニル（それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノまたはカルボキシから選択される 1 以上の置換基によって置換されていても良い。）である。非常に好ましくは R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノまたはカルボキシから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い C_1-C_6 アルキルである。

【0 2 4 8】

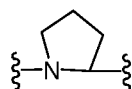
L_1 および L_2 は好ましくは独立に C_1-C_6 アルキレンであり、 L_3 は好ましくは結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ から選択され、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。より好ましくは、 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に $-(CH_2)-$ であり、それぞれ独立に、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキシ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く； L_3 は結合または $-C(O)-$ である。

【0 2 4 9】

R_2 および R_5 がそれらが結合している原子と一体となって、好ましくは 5 から 6 員の複素環（例えば、

【0 2 5 0】

【化 1 7 1】



）または 6 から 8 員の二環式環（例えば、

【0 2 5 1】

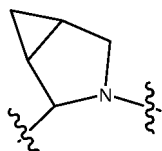
10

20

30

40

【化 1 7 2】



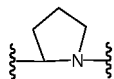
)を形成しており、それは1以上の R_A で置換されていても良い。

【0 2 5 2】

R_9 および R_{12} がそれらが結合している原子と一体となって、好ましくは5から6員の複素環（例えば、

【0 2 5 3】

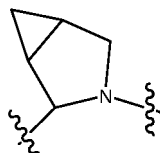
【化 1 7 3】



) または6から8員の二環式環（例えば、

【0 2 5 4】

【化 1 7 4】



)を形成しており、それは1以上の R_A で置換されていても良い。

【0 2 5 5】

$-T-R_D'$ は、各場合で独立に、 $-C(O)-L_S'-R_D'$ 、 $-C(O)O-L_S'-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ または $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ (これらに限定されるものではない) から選択されていることができる。好ましくは、 $-T-R_D'$ は各場合で独立に、 $-C(O)-L_S'-M'-L_S''-R_D'$ または $-N(R_B)C(O)-L_S'-M'-L_S''-R_D'$ から選択される。より好ましくは、 $-T-R_D'$ は各場合で独立に、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ から選択される。

【0 2 5 6】

$-T-R_D'$ は各場合で独立に、 $-C(O)-L_Y'-R_D'$ 、 $-C(O)O-L_Y'-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ または $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ (これらに限定されるものではない) から選択されることもでき、 L_Y' はそれぞれ独立に L_S' であり、好ましくはそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレン (例えば、 $-CH_2-$) であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、 $-T-R_D'$ は各場合で独立に、 $-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ または $-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ から選択される。

$R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ から選択される。より好ましくは、 $-T-R_D'$ は各場合で独立に、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ から選択される。非常に好ましくは、 $-T-R_D'$ は各場合で独立に、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$ から選択され、 L_Y' は好ましくはそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレン (例えば、 $-CH_2-$) であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。

【0257】

R_C' は好ましくは水素であり、 R_D' は好ましくは各場合で独立に L_A または 1 以上のハロゲン、 R_T 、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_3 R_3')$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノで置換されていても良い 5 員もしくは 6 員の炭素環もしくは複素環から選択される。より好ましくは、 R_D' は各場合で独立に C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニル (それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_3-C_6 炭素環または 3 から 6 員の複素環から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。) ; または C_3-C_6 炭素環または 3 から 6 員の複素環 (それらのそれぞれは各場合で独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミ

【0258】

各式 I_B の化合物について、 L_K は、各場合で独立に、結合； $-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S-$ ； $-L_S'-C(O)N(R_B)-L_S-$ ；または C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレン、 C_2-C_6 アルキニレン、 C_3-C_{10} 炭素環もしくは 3 から 10 員の複素環から選択されることもでき、それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く、 L_S および L_S' は上記で定義の通りである。

【0259】

R_A は好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルもしくは C_2-C_6 アルキニル (それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基によって置換されていても良い。) ; または C_3-C_6 炭素環または 3 から 6 員複素環 (それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される 1 以上の置換基によって置換されていても良い。) ; または $-L_A-O-R_S$ 、 $-L_A-S-R_S$ 、 $-L_A-C(O)R_S$ 、 $-L_A-OC(O)R_S$ 、 $-L_A-C(O)OR_S$ 、 $-L_A-N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-S(O)R_S$ 、 $-L_A-SO_2 R_S$ 、 $-L_A-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-L_A-SO_2 N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-N(R_S)S(O)N(R_S' R_S'')$

、 $-L_A-OS(O)-R_S$ 、 $-L_A-OS(O)_2-R_S$ 、 $-L_A-S(O)_2OR_S$ 、 $-L_A-S(O)OR_S$ 、 $-L_A-OC(O)OR_S$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S$ 、 $-L_A-OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$ 、 $-L_A-S(O)N(R_S R_S')$ または $-L_A-C(O)N(R_S)C(O)-R_S'$ (L_A は結合、 C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレンまたは C_2-C_6 アルキニレンである。)である。

【0260】

より好ましくは、 R_A は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルもしくは C_2-C_6 アルキニル（それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。）；または C_3-C_6 炭素環または3から6員複素環（それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。）である。

【0261】

非常に好ましくは、 R_A は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルもしくは C_2-C_6 アルキニルであり、それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。

【0262】

L_S 、 L_S' および L_S'' は好ましくは、各場合でそれぞれ独立に、結合；または C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレンもしくは C_2-C_6 アルキニレンから選択される。

【0263】

AおよびBは、同一でも異なっても良い。同様に、 L_1 および L_2 は、同一でも異なっても良い。

【0264】

この態様の一実施形態において、A、BおよびDはそれぞれ独立にフェニルであり、それはそれぞれ独立に、1以上の R_A で置換されていても良い。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレンであり、 L_3 は結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立に、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、 L_1 および L_2 は $-(CH_2)-$ であり、それはそれぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く； L_3 は結合または $-C(O)-$ である。 $-T-R_D'$ は好ましくは各場合で独立に、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ から選択され、 L_S' は好ましくは C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。 $-T-R_D'$ は、 $-C(O)-L_S'-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-$

10

20

30

40

50

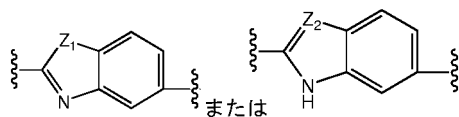
$O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_S'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。

【0265】

この態様の別の実施形態では、Aは

【0266】

【化175】

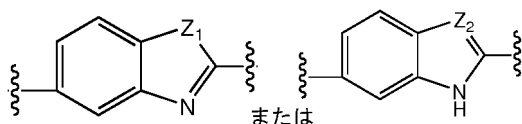


10

であり、1以上の R_A で置換されていても良く；Bは

【0267】

【化176】



であり、1以上の R_A で置換されていても良く；Dは C_5-C_6 炭素環または5から6員の複素環（例えば、フェニル）であり、1以上の R_A で置換されていても良い。 Z_1 は各場合で独立にO、S、NHまたは CH_2 から選択され； Z_2 は各場合で独立にNまたはCから選択される。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレンであり、 L_3 は結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、 L_1 および L_2 は $-(CH_2)-$ であり、それぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く； L_3 は結合または $-C(O)-$ である。 $-T-R_D'$ は好ましくは各場合で独立に $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ から選択され、 L_S' は好ましくは C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。 $-T-R_D'$ は、 $-C(O)-L_S'-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_S'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。 $-T-R_D'$ は、各場合で独立に $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ から選択されることもでき、 L_Y' は C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く、 L_S'' は好ましくは結合である。 $-T-R_D'$ は、 $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。

20

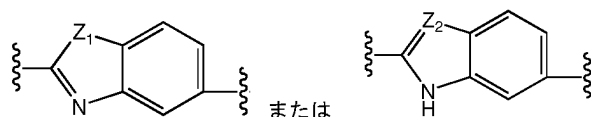
30

40

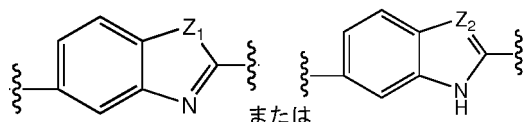
【0268】

50

この態様のさらに別の実施形態では、Aは、フェニル、
 【0269】
 【化177】



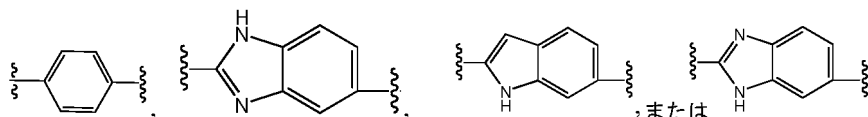
であり、1以上のR_Aで置換されていても良く；Bは、フェニル、
 【0270】
 【化178】



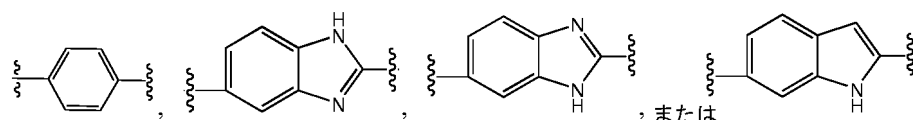
であり、1以上のR_Aで置換されていても良く；DはC₅－C₆炭素環または5から6員の複素環（例えば、フェニル）であり、1以上のR_Aで置換されていても良い。Z₁は各場合で独立にO、S、NHまたはCH₂から選択され；Z₂は各場合で独立にNまたはCHから選択される。L₁およびL₂はそれぞれ独立にC₁－C₆アルキレンであり、L₃は結合、C₁－C₆アルキレンまたは－C(O)－であり、L₁、L₂およびL₃はそれぞれ独立にハロゲン、R_T、－O－R_S、－S－R_S、－N(R_SR_S')、－OC(O)R_S、－C(O)OR_S、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、L₁およびL₂は－(CH₂)－であり、それぞれ独立にハロゲン、R_T、－O－R_S、－S－R_S、－N(R_SR_S')、－OC(O)R_S、－C(O)OR_S、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く；L₃は結合または－C(O)－である。－T－R_D'は好ましくは各場合で独立に－C(O)－L_S'－N(R_B)C(O)－L_S'－R_D'または－C(O)－L_S'－N(R_B)C(O)O－L_S'－R_D'から選択され、L_S'は好ましくはC₁－C₆アルキレン（例えば、－CH₂－）であり、ハロゲン、R_T、－O－R_S、－S－R_S、－N(R_SR_S')、－OC(O)R_S、－C(O)OR_S、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。－T－R_D'は、－C(O)－L_S'－L_S'－R_D'、－C(O)－L_S'－O－L_S'－R_D'、－C(O)－L_S'－N(R_B)－L_S'－R_D'または－C(O)－L_S'－N(R_B)S(O)₂－L_S'－R_D'から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。

【0271】

この態様のさらに別の実施形態では、Aは、
 【0272】
 【化179】



であり、1以上のR_Aで置換されていても良く；Bは、
 【0273】
 【化180】



であり、1以上の R_A で置換されていても良く；Dは C_5-C_6 炭素環または5から6員の複素環（例えば、フェニル）であり、1以上の R_A で置換されていても良い。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレンであり、 L_3 は結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、 L_1 および L_2 は $-(CH_2)-$ であり、それぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く； L_3 は結合または $-C(O)-$ である。 $-T-R_{D'}$ は好ましくは各場合で独立に $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)C(O)-L_{S''}-R_{D'}$ または $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)C(O)O-L_{S''}-R_{D'}$ から選択され、 $L_{S'}$ は好ましくは C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。 $-T-R_{D'}$ は、 $-C(O)-L_{S'}-L_{S''}-R_{D'}$ 、 $-C(O)-L_{S'}-O-L_{S''}-R_{D'}$ 、 $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)-L_{S''}-R_{D'}$ または $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)S(O)_2-L_{S''}-R_{D'}$ から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。

10

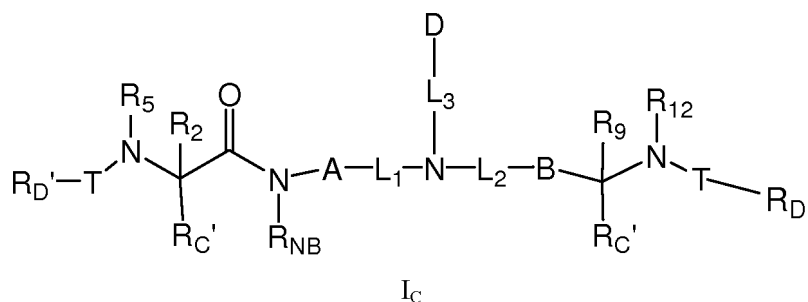
20

【0274】

さらに別の態様において、本発明はさらに、式 I_C の化合物およびそれらの薬学的に許容される塩を特徴とする。

【0275】

【化181】



30

式中、

R_{NB} は R_B であり；

$R_{C'}$ はそれぞれ独立に、 R_C から選択され；

$R_{D'}$ はそれぞれ独立に、 R_D から選択され；

R_2 および R_5 が、それらが結合している原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い3から8員の複素環を形成しており；

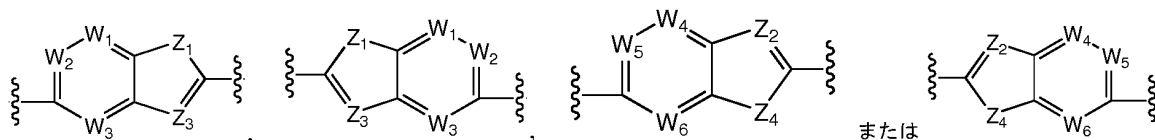
R_9 および R_{12} が、それらが結合している原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い3から8員の複素環を形成しており；

40

A、B、D、 L_1 、 L_2 、 L_3 、T、 R_A 、 R_C および R_D は式Iについて上記の通りである。この態様では、AおよびBは好ましくは、独立に C_5-C_6 炭素環、5から6員の複素環または

【0276】

【化 1 8 2】



などの 8 から 10 員の二環式環から選択され、 Z_1 は各場合で独立に O、S、NH または CH_2 から選択され、 Z_2 は各場合で独立に N または CH から選択され、 Z_3 は各場合で独立に N または CH から選択され、 Z_4 は各場合で独立に O、S、NH または CH_2 から選択され、 W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 および W_6 は各場合でそれぞれ独立に CH または N から選択される。A および B はそれぞれ独立に、1 以上の R_A で置換されていても良い。

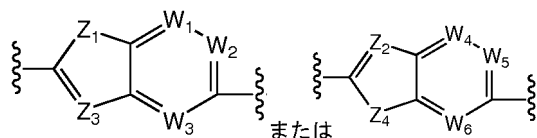
10

【0 2 7 7】

より好ましくは、A は $C_5 - C_6$ 炭素環、5 から 6 員の複素環、

【0 2 7 8】

【化 1 8 3】

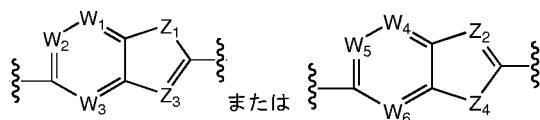


20

から選択され、1 以上の R_A で置換されていても良く；B は、 $C_5 - C_6$ 炭素環、5 から 6 員の複素環、または

【0 2 7 9】

【化 1 8 4】

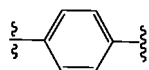


から選択され、1 以上の R_A で置換されていても良く、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 、 W_6 は上記で定義の通りである。好ましくは、 Z_3 は N であり、 Z_4 は NH である。例えば、A は、フェニル（例えば、

30

【0 2 8 0】

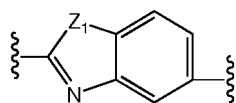
【化 1 8 5】



)、

【0 2 8 1】

【化 1 8 6】

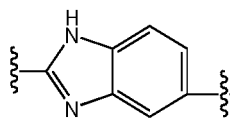


40

(例えば、

【0 2 8 2】

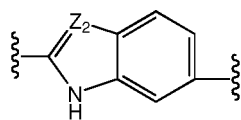
【化 1 8 7】



) または

【0 2 8 3】

【化 1 8 8】

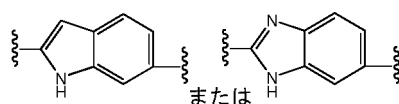


10

(例えば、

【0 2 8 4】

【化 1 8 9】

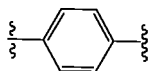


) から選択することができ、1以上の R_A で置換されていても良く；Bは、フェニル（例
えは、

20

【0 2 8 5】

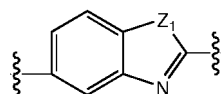
【化 1 9 0】



)、

【0 2 8 6】

【化 1 9 1】

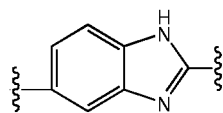


30

)、(例えば、

【0 2 8 7】

【化 1 9 2】

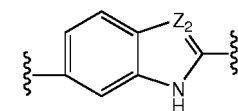


40

) または

【0 2 8 8】

【化 1 9 3】

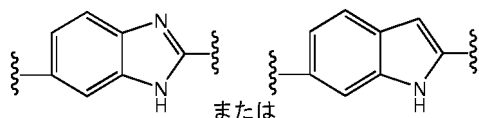


(例えば、

【0 2 8 9】

50

【化 1 9 4】



）から選択することができ、1以上の R_A で置換されていても良い。

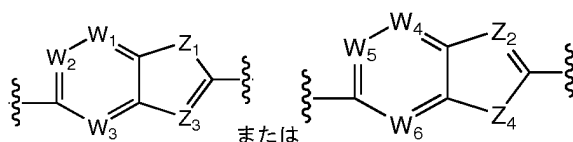
【0 2 9 0】

非常に好ましくは、Aは $C_5 - C_6$ 炭素環または5から6員の複素環であり、1以上の R_A で置換されていても良く；Bは好ましくは8から10員の二環式環（

10

【0 2 9 1】

【化 1 9 5】



など）であり、1以上の R_A で置換されていても良い。 Z_1 はO、S、NHまたは CH_2 であり； Z_2 はNまたはCHであり； Z_3 はNまたはCHであり； Z_4 はO、S、NHまたは CH_2 であり； W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 および W_6 はそれぞれ独立にCHまたはNから選択される。

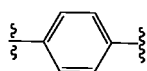
20

【0 2 9 2】

さらに非常に好ましくは、Aはフェニル（例えば、

【0 2 9 3】

【化 1 9 6】

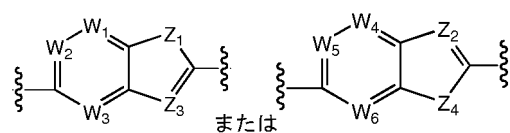


）であり、1以上の R_A で置換されていても良く；Bは

【0 2 9 4】

30

【化 1 9 7】

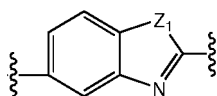


であり、1以上の R_A で置換されていても良く、 Z_1 、 Z_2 、 Z_3 、 Z_4 、 W_1 、 W_2 、 W_3 、 W_4 、 W_5 、 W_6 は上記で定義の通りである。好ましくは、 Z_3 はNであり、 Z_4 はNHである。例えば、Bは

【0 2 9 5】

40

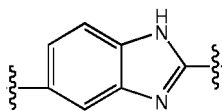
【化 1 9 8】



（例えば、

【0 2 9 6】

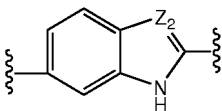
【化 1 9 9】



) または

【0 2 9 7】

【化 2 0 0】

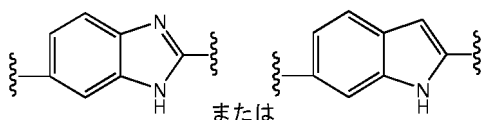


10

(例えば、

【0 2 9 8】

【化 2 0 1】

) であることができ、1以上の R_A で置換されていても良い。

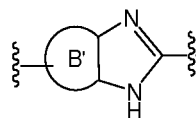
20

【0 2 9 9】

好ましくは、Aは C_5-C_6 炭素環（例えば、フェニル）または5から6員の複素環であり、Bは

【0 3 0 0】

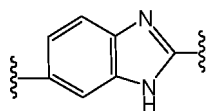
【化 2 0 2】



(例えば、

【0 3 0 1】

【化 2 0 3】



) であり、B'は C_5-C_6 炭素環または5から6員の複素環であり、AおよびBは独立に1以上の R_A で置換されていても良い。

【0 3 0 2】

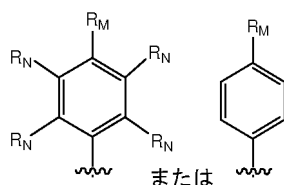
Dは好ましくは、1以上の R_A で置換されていても良い C_5-C_6 炭素環、5から6員複素環または8から10員二環式環から選択される。Dは好ましくは、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニルから選択されることもでき、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。より好ましくは、Dは C_5-C_6 炭素環、5から6員複素環または6から10員二環式環であり、1以上の R_M で置換されており、 R_M はハロゲン、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノまたは $-L_S-R_E$ である。好ましくは、Dはフェニルであり、1以上の R_A で置換されていても良い。より好ましくは、Dはフェニルであり、1以上の R_M で置換されており、 R_M は上記で定義の通りである。非常に好ましくは、Dは

40

50

【0303】

【化204】



であり、 R_M は上記で定義の通りであり、各 R_N は独立に R_D から選択され、好ましくは水素である。

10

【0304】

好ましくは R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルもしくは C_2-C_6 アルキニル（それらのそれぞれは各場合で独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。）；または C_3-C_6 炭素環もしくは3から6員複素環（それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。）である。より好ましくは R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ；または C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルもしくは C_2-C_6 アルキニル（それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノまたはカルボキシから選択される1以上の置換基によって置換されていても良い。）である。非常に好ましくは R_M は、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノまたはカルボキシから選択される1以上の置換基で置換されていても良い C_1-C_6 アルキルである。

20

【0305】

L_1 および L_2 は好ましくは独立に C_1-C_6 アルキレンであり、 L_3 は好ましくは結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ から選択され、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。より好ましくは、 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に $-(CH_2)-$ であり、それぞれ独立に、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く； L_3 は結合または $-C(O)-$ である。

30

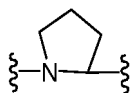
【0306】

R_2 および R_5 がそれらが結合している原子と一体となって、好ましくは5から6員の複素環（例えば、

40

【0307】

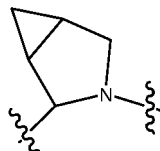
【化205】



）または6から8員の二環式環（例えば、

【0308】

【化 2 0 6】



) を形成しており、それは 1 以上の R_A で置換されていても良い。

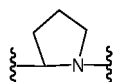
【0 3 0 9】

R_9 および R_{12} がそれらが結合している原子と一体となって、好ましくは 5 から 6 員の複素環 (例えば、

10

【0 3 1 0】

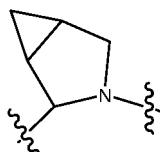
【化 2 0 7】



) または 6 から 8 員の二環式環 (例えば、

【0 3 1 1】

【化 2 0 8】



20

) を形成しており、それは 1 以上の R_A で置換されていても良い。

【0 3 1 2】

$-T-R_D'$ は、各場合で独立に、 $-C(O)-L_S'-R_D'$ 、 $-C(O)O-L_S'-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ または $-N(R_B)C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ (これらに限定されるものではない) から選択されていることができる。好ましくは、 $-T-R_D'$ は各場合で独立に、 $-C(O)-L_S'-M'-L_S''-R_D'$ または $-N(R_B)C(O)-L_S'-M'-L_S''-R_D'$ から選択される。より好ましくは、 $-T-R_D'$ は各場合で独立に、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ から選択される。

30

【0 3 1 3】

$-T-R_D'$ は各場合で独立に、 $-C(O)-L_Y'-R_D'$ 、 $-C(O)O-L_Y'-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ 、 $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ または $-N(R_B)C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ (これらに限定されるものではない) から選択されることもでき、 L_Y' はそれぞれ独立に L_S' であり、好ましくはそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレン (例えば、 $-CH_2-$) であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、 $-T-R_D'$ は各場合で独立に、 $-C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ または $-N(R_B)C(O)-L_Y'-M'-L_S''-R_D'$ から選択される。より好ましくは、 $-T-R_D'$ は各場合で独立に、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ から選択される。非

40

50

常に好ましくは、 $-T-R_D'$ は各場合で独立に、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-R_D'$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-R_D'$ から選択され、 L_Y' は好ましくはそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。

【0314】

R_{NB} および R_C' は好ましくは水素であり、 R_D' は好ましくは各場合で独立に L_A または 1 以上のハロゲン、 R_T 、 $-O-R_B$ 、 $-S-R_B$ 、 $-N(R_3 R_3')$ 、 $-OC(O)R_B$ 、 $-C(O)OR_B$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノで置換されていても良い 5 員もしくは 6 員の炭素環もしくは複素環から選択される。より好ましくは、 R_D' は各場合で独立に C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルまたは C_2-C_6 アルキニル（それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_3-C_6 炭素環または 3 から 6 員の複素環から選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。）；または C_3-C_6 炭素環または 3 から 6 員の複素環（それらのそれぞれは各場合で独立にハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。）から選択される。

【0315】

各式 I_C の化合物について、 L_K は、各場合で独立に、結合； $-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S-$ ； $-L_S'-C(O)N(R_B)-L_S-$ ；または C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレン、 C_2-C_6 アルキニレン、 C_3-C_{10} 炭素環もしくは 3 から 10 員の複素環から選択されることもでき、それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く、 L_S および L_S' は上記で定義の通りである。

【0316】

R_A は好ましくは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；または C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニルもしくは C_2-C_6 アルキニル（それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基によって置換されていても良い。）；または C_3-C_6 炭素環または 3 から 6 員複素環（それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 ハロアルケニルまたは C_2-C_6 ハロアルキニルから選択される 1 以上の置換基によって置換されていても良い。）；または $-L_A-O-R_S$ 、 $-L_A-S-R_S$ 、 $-L_A-C(O)R_S$ 、 $-L_A-OC(O)R_S$ 、 $-L_A-C(O)OR_S$ 、 $-L_A-N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-S(O)R_S$ 、 $-L_A-SO_2 R_S$ 、 $-L_A-C(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)R_S'$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-N(R_S)SO_2 R_S'$ 、 $-L_A-SO_2 N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)SO_2 N(R_S' R_S'')$ 、 $-L_A-OS(O)-R_S$ 、 $-L_A-OS(O)_2-R_S$ 、 $-L_A-S(O)_2 OR_S$ 、 $-L_A-S(O)OR_S$ 、 $-L_A-OC(O)OR_S$ 、 $-L_A-N(R_S)C(O)OR_S'$ 、 $-L_A-OC(O)N(R_S R_S')$ 、 $-L_A-N(R_S)S(O)-R_S'$ 、

—L_A—S(O)N(R_SR_S') または —L_A—C(O)N(R_S)C(O)—R_S'
(L_Aは結合、C₁—C₆アルキレン、C₂—C₆アルケニレンまたはC₂—C₆アルキ
ニレンである。)である。

【0317】

より好ましくは、R_Aは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、
ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；またはC₁—C₆アルキ
ル、C₂—C₆アルケニルもしくはC₂—C₆アルキニル（それらのそれぞれは各場合で
独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オキソ、ホ
スホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基
によって置換されていても良い。）；またはC₃—C₆炭素環または3から6員複素環（
それらのそれぞれは各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カル
ボキシ、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミル、シアノ、C₁
—C₆アルキル、C₂—C₆アルケニル、C₂—C₆アルキニル、C₁—C₆ハロアルキ
ル、C₂—C₆ハロアルケニルまたはC₂—C₆ハロアルキニルから選択される1以上の
置換基によって置換されていても良い。）である。

10

【0318】

非常に好ましくは、R_Aは、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ
、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、シアノ；またはC₁—C₆アル
キル、C₂—C₆アルケニルもしくはC₂—C₆アルキニルであり、それらのそれぞれは
各場合で独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、メルカプト、アミノ、カルボキシ、ニトロ、オ
キソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上
の置換基で置換されていても良い。

20

【0319】

L_S、L_S' および L_S" は好ましくは、各場合でそれぞれ独立に、結合；またはC₁
—C₆アルキレン、C₂—C₆アルケニレンもしくはC₂—C₆アルキニレンから選択さ
れる。

【0320】

AおよびBは、同一でも異なっても良い。同様に、L₁およびL₂は、同一でも異
なっても良い。

【0321】

30

この態様の一実施形態において、A、BおよびDはそれぞれ独立にフェニルであり、そ
れはそれぞれ独立に、1以上のR_Aで置換されていても良い。L₁およびL₂はそれぞれ
独立にC₁—C₆アルキレンであり、L₃は結合、C₁—C₆アルキレンまたは—C(O)
—であり、L₁、L₂およびL₃はそれぞれ独立に、ハロゲン、R_T、—O—R_S、—
S—R_S、—N(R_SR_S')、—OC(O)R_S、—C(O)OR_S、ニトロ、オキソ
、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置
換基で置換されていても良い。好ましくは、L₁およびL₂は—(CH₂)—であり、そ
れはそれぞれ独立にハロゲン、R_T、—O—R_S、—S—R_S、—N(R_SR_S')、—
OC(O)R_S、—C(O)OR_S、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキ
ソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く；L₃
は結合または—C(O)—である。—T—R_D' は好ましくは各場合で独立に、—C(O)
—L_S' —N(R_B)C(O)—L_S" —R_D' または—C(O)—L_S' —N(R_B)
C(O)O—L_S" —R_D' から選択され、L_S' は好ましくはC₁—C₆アルキレン
(例えば、—CH₂—)であり、ハロゲン、R_T、—O—R_S、—S—R_S、—N(R_S
R_S')、—OC(O)R_S、—C(O)OR_S、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オ
キソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されてい
ても良い。—T—R_D' は、—C(O)—L_S' —L_S" —R_D' 、—C(O)—L_S' —
O—L_S" —R_D' 、—C(O)—L_S' —N(R_B)—L_S" —R_D' または—C(O)
—L_S' —N(R_B)S(O)₂—L_S" —R_D' から選択される（これらに限定され
るものではない）こともできる。

40

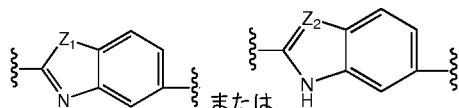
50

【0322】

この態様の別の実施形態では、Aは

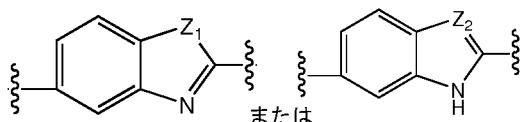
【0323】

【化209】

であり、1以上の R_A で置換されていても良く；Bは

【0324】

【化210】



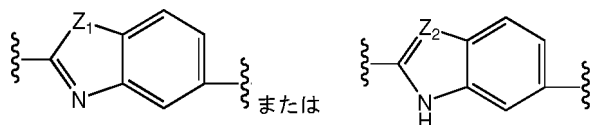
であり、1以上の R_A で置換されていても良く；Dは C_5-C_6 炭素環または5から6員の複素環（例えば、フェニル）であり、1以上の R_A で置換されていても良い。 Z_1 は各場合で独立にO、S、NHまたは CH_2 から選択され； Z_2 は各場合で独立にNまたはCから選択される。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレンであり、 L_3 は結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、 L_1 および L_2 は $-(CH_2)-$ であり、それぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く； L_3 は結合または $-C(O)-$ である。 $-T-R_D'$ は好ましくは各場合で独立に $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ から選択され、 L_S' は好ましくは C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。 $-T-R_D'$ は、 $-C(O)-L_S'-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_S'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。

【0325】

この態様のさらに別の実施形態では、Aは、フェニル、

【0326】

【化211】

であり、1以上の R_A で置換されていても良く；Bは、フェニル、

【0327】

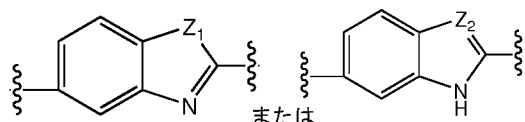
10

20

30

40

【化 2 1 2】



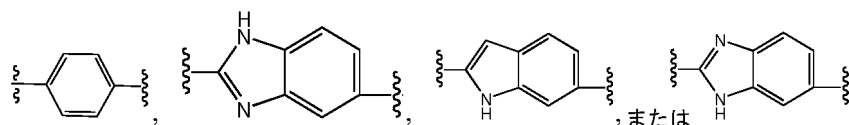
であり、1以上の R_A で置換されていても良く；Dは C_5-C_6 炭素環または5から6員の複素環（例えば、フェニル）であり、1以上の R_A で置換されていても良い。 Z_1 は各場合で独立にO、S、NHまたは CH_2 から選択され； Z_2 は各場合で独立にNまたはCから選択される。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレンであり、 L_3 は結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、 L_1 および L_2 は $-(CH_2)-$ であり、それぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く； L_3 は結合または $-C(O)-$ である。 $-T-R_{D'}$ は好ましくは各場合で独立に $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)C(O)-L_{S''}-R_{D'}$ または $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)C(O)O-L_{S''}-R_{D'}$ から選択され、 $L_{S'}$ は好ましくは C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。 $-T-R_{D'}$ は、 $-C(O)-L_{S'}-L_{S''}-R_{D'}$ 、 $-C(O)-L_{S'}-O-L_{S''}-R_{D'}$ 、 $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)-L_{S''}-R_{D'}$ または $-C(O)-L_{S'}-N(R_B)S(O)_2-L_{S''}-R_{D'}$ から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。

【0 3 2 8】

この態様のさらに別の実施形態では、Aは、

【0 3 2 9】

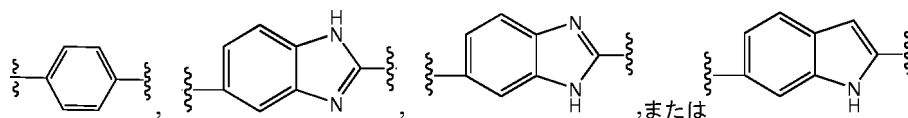
【化 2 1 3】



であり、1以上の R_A で置換されていても良く；Bは、

【0 3 3 0】

【化 2 1 4】



であり、1以上の R_A で置換されていても良く；Dは C_5-C_6 炭素環または5から6員の複素環（例えば、フェニル）であり、1以上の R_A で置換されていても良い。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレンであり、 L_3 は結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、 L_1 および L_2 は $-(CH_2)-$ であり、それぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ

、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く； L_3 は結合または $-C(O)-$ である。 $-T-R_D'$ は好ましくは各場合で独立に $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_S'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ から選択され、 L_S' は好ましくは C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。 $-T-R_D'$ は、 $-C(O)-L_S'-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_S'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_S'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。

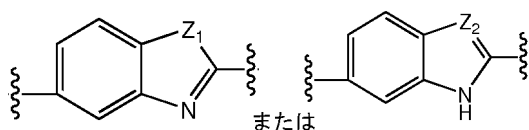
10

【0331】

この態様のさらに別の実施形態において、A はフェニルであり、1 以上の R_A で置換されていても良く；B は

【0332】

【化215】



20

であり、1 以上の R_A で置換されていても良く； Z_1 は O、S、NH または CH_2 であり； Z_2 は N または CH である。D は C_5-C_6 炭素環または 5 から 6 員の複素環（例えば、フェニル）であり、1 以上の R_A で置換されていても良い。 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレンであり、 L_3 は結合、 C_1-C_6 アルキレンまたは $-C(O)-$ であり、 L_1 、 L_2 および L_3 はそれぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良い。好ましくは、 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、 L_3 は結合である。 $-T-R_D'$ は各場合で独立に $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)C(O)O-L_S''-R_D'$ から選択され、 L_Y' は C_1-C_6 アルキレン（例えば、 $-CH_2-$ ）であり、ハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_S')$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、ホスホノキシ、ホスホノ、オキソ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される 1 以上の置換基で置換されていても良く、 L_S'' は好ましくは結合である。 $-T-R_D'$ は、 $-C(O)-L_Y'-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-O-L_S''-R_D'$ 、 $-C(O)-L_Y'-N(R_B)-L_S''-R_D'$ または $-C(O)-L_Y'-N(R_B)S(O)_2-L_S''-R_D'$ から選択される（これらに限定されるものではない）こともできる。

30

【0333】

本発明は、D が J で置換されており、1 以上の R_A で置換されていても良い C_3-C_{10} 炭素環または 3 から 10 員の複素環であり、J が C_3-C_{10} 炭素環または 3 から 10 員の複素環であり、1 以上の R_A で置換されていても良く、または J が $-SF_5$ である以外は、本明細書に記載の式 I、 I_A 、 I_B および I_C の化合物（本明細書に記載の各実施形態を含む）またはそれらの塩も特徴とする。好ましくは、D は C_5-C_6 炭素環、5 から 6 員の複素環または 6 から 10 員の二環式環であり、1 以上の R_A で置換されていても良く、J は C_3-C_6 炭素環または 3 から 6 員の複素環であり、1 以上の R_A で置換されていても良い。より好ましくは、D は C_5-C_6 炭素環または 5 から 6 員の複素環であり、1 以上の R_A で置換されていても良く、J は C_3-C_6 炭素環または 3 から 6 員の複素環であり、1 以上の R_A で置換されていても良い。非常に好ましくは D は、J で置換され

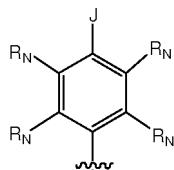
40

50

たフェニルであり、1以上の R_A で置換されていても良く、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環または3から6員の複素環であり、1以上の R_A で置換されていても良い。好ましい R_A は上記で記載の通りである。一実施形態において、Dは

【0334】

【化216】

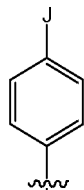


10

であり、各 R_N は独立に R_D から選択され、好ましくは水素であり、Jは上記で定義の通りであり、好ましくは1以上の R_A で置換されていても良い $C_3 - C_6$ 炭素環または3から6員の複素環である。別の実施形態において、Dは

【0335】

【化217】



20

であり、Jは $C_3 - C_6$ 炭素環または3から6員の複素環であり、1以上の R_A で置換されていても良い。

【0336】

本発明は、

R_1 および R_2 がそれぞれ独立に R_C であり、 R_5 が R_B であり；または R_1 が R_C であり、 R_2 および R_5 がそれらが結合している原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い3から10員の複素環を形成しており；

R_3 、 R_4 、 R_6 および R_7 がそれぞれ独立に R_C であり；または R_3 および R_6 がそれぞれ独立に R_C であり、 R_4 および R_7 がそれらが結合している原子とともに、1以上の R_A で置換されていても良い3から10員の炭素環もしくは複素環を形成している以外は、本明細書に記載の式I、 I_A 、 I_B および I_C の化合物（本明細書に記載の各実施形態を含む）またはそれらの塩をも特徴とする。

30

【0337】

本発明の化合物は塩の形態で用いることができる。特定の化合物に応じて、一定の条件下での薬物の安定性向上または水もしくはオイル中での所望の溶解度などの塩の物理特性のうちの1以上のために、化合物の塩が有利となる可能性がある。場合により、化合物の塩は、その化合物の単離または精製に有用な場合がある。

【0338】

塩を患者に投与しようとする場合、その塩は好ましくは薬学的に許容されるものである。薬学的に許容される塩には、酸付加塩、塩基付加塩およびアルカリ金属塩などがあるが、これらに限定されるものではない。

40

【0339】

薬学的に許容される酸付加塩は、無機酸または有機酸から製造することができる。好適な無機酸の例には、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硝酸、炭酸、硫酸およびリン酸などがあるが、これらに限定されるものではない。好適な有機酸の例には、脂肪族、脂環式、芳香族、アリアル脂肪族、複素環式、カルボン酸およびスルホン酸類の有機酸などがあるが、これらに限定されるものではない。好適な有機酸の具体例には、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、ギ酸塩、プロピオン酸塩、コハク酸塩、グリコール酸塩、グルコン酸塩、ジ

50

グルコン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸、クエン酸塩、アスコルビン酸塩、グルクロン酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、ピルビン酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩、安息香酸塩、アントラニル酸、メシル酸塩、ステアリン酸塩、サリチル酸塩、p-ヒドロキシ安息香酸塩、フェニル酢酸塩、マンデル酸塩、エンボン酸塩 (embonate) (パモ酸塩)、メタンスルホン酸塩、エタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、パントテン酸塩、トルエンスルホン酸塩、2-ヒドロキシエタンスルホン酸塩、スファニル酸塩 (sulfanilate)、シクロヘキシルアミノスルホン酸塩、アルゲン (algenic) 酸、b-ヒドロキシ酪酸塩、ガラクトアル酸塩、ガラクトツロン酸塩、アジピン酸塩、アルギン酸塩、重硫酸塩、酪酸塩、樟脳酸塩、カンファースルホン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ドデシル硫酸塩、グリコヘプタン酸塩、グリセロリン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ニコチン酸塩、2-ナフタレスルホン酸塩 (naphthalenesulfonate)、シュウ酸塩、パーム酸塩 (palmoate)、ペクチン酸塩、過硫酸塩、3-フェニルプロピオン酸塩、ピクリン酸塩、ピバリン酸塩、チオシアン酸塩、トシル酸塩およびウンデカン酸塩などがある。

10

【0340】

薬学的に許容される塩基付加塩には、金属塩および有機塩などがあるが、これらに限定されるものではない。好適な金属塩の例には、アルカリ金属 (Ia族) 塩、アルカリ土類金属 (IIa族) 塩および他の薬学的に許容される金属塩などがあるが、これらに限定されるものではない。そのような塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウムまたは亜鉛から製造することができるが、これらに限定されるものではない。好適な有機塩の例は、トロメタミン、ジエチルアミン、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン (N-メチルグルカミン) およびプロカインなどの3級アミンおよび4級アミンから製造することができるが、これらに限定されるものではない。塩基性窒素含有基は、アルキルハライド (例えば、メチル、エチル、プロピル、ブチル、デシル、ラウリル、ミリスチルおよびステアリルクロライド/ブロマイド/ヨージド)、硫酸ジアルキル (例えば、硫酸ジメチル、ジエチル、ジブチルおよびジアミル)、アラキルハライド (例えば、ベンジルおよびフェネチルブロマイド) およびその他などの薬剤で4級化することができる。

20

【0341】

本発明の化合物または塩は、水との溶媒和物 (すなわち水和物) または有機溶媒との溶媒和物 (例えば、メタノール、エタノールまたはアセトニトリルとで、それぞれメタノレート、エタノレートまたはアセトニトリレート进行形成する) の形態で存在することができる。本発明の化合物または塩は、プロドラッグの形態で用いることもできる。

30

【0342】

一部のプロドラッグは、本発明の化合物上の酸性基から誘導される脂肪族または芳香族エステルである。他のものは、本発明の化合物上のヒドロキシル基またはアミノ基の脂肪族または芳香族エステルである。ヒドロキシル基のホスフェートプロドラッグが好ましいプロドラッグである。

【0343】

本発明の化合物は、キラル中心と称される不斉置換された炭素原子を含むことができる。これらの化合物は、単一の立体異性体 (例えば、単一のエナンチオマーまたは単一のジアステレオマー)、立体異性体の混合物 (例えば、エナンチオマーまたはジアステレオマーの混合物) またはラセミ混合物として存在することができるが、これらに限定されるものではない。本明細書において単一の立体異性体として同定される化合物は、他の立体異性体を実質的に含まない (例えば、他のエナンチオマーやジアステレオマーを実質的に含まない) 形態で存在する化合物を説明することを意味する。「実質的に含まない」とは、組成物中の当該化合物の少なくとも80%が記載の立体異性体であること; 好ましくは、組成物中の当該化合物の少なくとも90%が記載の立体異性体であること; より好ましくは、組成物中の当該化合物の少なくとも95%、96%、97%、98%または99%が

40

50

記載の立体異性体であることを意味する。化合物の化学構造でキラル炭素の立体化学が特定されていない場合、その化学構造はキラル中心のいずれかの立体異性体も含む化合物を包含するものである。

【0344】

本発明の化合物の個々の立体異性体は、当業界で公知の多様な方法を用いて製造することができる。これらの方法には、立体特異的合成、ジアステレオマーのクロマトグラフィー分離、エナンチオマーのクロマトグラフィー分割、エナンチオマー混合物中のエナンチオマーのジアステレオマーへの変換とそれに続くジアステレオマーのクロマトグラフィー分離および個々のエナンチオマーの再生、ならびに酵素的分割などがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0345】

立体特異的合成では代表的には、適切な光学的に純粋な（エナンチオマー的に純粋な）または実質的に光学的に純粋な材料ならびにキラル中心でラセミ化や立体化学の反転を引き起こさない合成反応が用いられる。合成反応から生じるラセミ混合物などの化合物の立体異性体の混合物は、例えば当業者には理解されるクロマトグラフィー技術によって分離することができる。エナンチオマーのクロマトグラフィー分割は、多くが市販されているキラルクロマトグラフィー樹脂を用いることで行うことが可能である。非限定的な例を挙げると、ラセミ体を溶液のなかに置き、キラル固定相を含むカラムに負荷する。次に、HPLCによってエナンチオマーを分離することができる。

【0346】

エナンチオマーの分割は、キラル補助剤との反応によって混合物中のエナンチオマーをジアステレオマーに変換することで行うことも可能である。得られたジアステレオマーは、カラムクロマトグラフィーまたは結晶化／再結晶によって分離することができる。この技術は、分離対象の化合物がキラル補助剤と塩もしくは共有結合を形成するカルボキシル、アミノまたはヒドロキシル基を含む場合に有用である。これらに限定されるものではなく好適なキラル補助剤には、キラル的に純粋なアミノ酸、有機カルボン酸または有機スルホン酸などがある。ジアステレオマーをクロマトグラフィーによって分離したら、個々のエナンチオマーを再生することができる。非常に多くの場合、キラル補助剤を回収して、再度使用することが可能である。

20

【0347】

エステラーゼ、ホスファターゼまたはリパーゼなどの酵素が、エナンチオマー混合物中のエナンチオマーの誘導体の分割に有用となり得る。例えば、分離対象の化合物中のカルボキシル基のエステル誘導体を、混合物中のエナンチオマーの一方のみを選択的に加水分解する酵素で処理することができる。次に、得られたエナンチオマーの純粋な酸を、加水分解を受けていないエステルから分離することができる。

30

【0348】

別法として、アルカロイドもしくはフェネチルアミンなどの好適な光学的に純粋な塩基によるカルボン酸の処理とそれに続くエナンチオマーの純粋な塩の沈澱または結晶化／再結晶などの当業界で公知の好適な方法を用いて、混合物中のエナンチオマーの塩を製造することができる。ラセミ混合物などの立体異性体の混合物の分割／再結晶に好適な方法は、ジェイクスらの著作（ENANTIOMERS, RACEMATES, AND RESOLUTIONS; Jacques et al., 1981, John Wiley and Sons, New York, NY）にある。

40

【0349】

本発明の化合物は、1以上の不飽和炭素－炭素二重結合を有する場合がある。別段の断りがない限り、シス（Z）およびトランス（E）異性体ならびにそれらの混合物などの全ての二重結合異性体が、記載の化合物の範囲に包含されるものとする。さらに、化合物が各種互変異型で存在する場合、記載の化合物はいずれか具体的な互変異体に限定されるのではなく、全ての互変異型を包含するものである。

【0350】

50

ある種の本発明の化合物は、分離可能な異なる安定なコンフォメーション型で存在し得る。例えば立体障害または環ひずみによる不斉単結合周囲の回転が制限されていることによるねじれ不斉によって、異なる配座異性体の分離が可能となる場合がある。本発明は、これら化合物の各配座異性体およびそれらの混合物を包含するものである。

【0351】

本発明のある種の化合物は、両性イオン型で存在する可能性もあり、本発明はこれら化合物の各両性イオン型およびそれらの混合物を包含するものである。

【0352】

本発明の化合物は、標準的な命名法を用いて本明細書に記載されている。不斉中心を有する記載の化合物の場合、理解すべき点として、当該化合物の全ての立体異性体およびそれらの混合物は、別段の断りがない限り、本発明に包含されるものである。立体異性体の例にはエナンチオマー、ジアステレオマーおよびシストランス異性体などがあるが、これらに限定されるものではない。記載の化合物が各種互変異型で存在する場合、その化合物は全ての互変異型を包含するものである。本明細書において、ある種の化合物は、可変要素（例えば、A、B、D、X、 L_1 、 L_2 、 L_3 、Y、Z、T、 R_A または R_B ）を含む一般式を用いて記載される。別段の断りがない限り、そのような式内の各可変要素は、他のいずれの可変要素からも独立に定義され、式中において複数回使用される可変要素は、各場合で独立に定義される。部分が、ある基から「独立に」選択されると記載されている場合、各部分は互いに独立に選択される。従って各部分は、他の部分または複数の部分と同一であるか、異なっていることができる。

【0353】

ヒドロカルビル部分における炭素原子数は、接頭辞「 $C_x - C_y$ 」によって示すことができ、その場合にxは部分における炭素原子の最小数であり、yは最大数である。従って例えば、「 $C_1 - C_6$ アルキル」は、1から6個の炭素原子を含むアルキル置換基を指す。さらに説明すると、 $C_3 - C_6$ シクロアルキルは、3から6個の炭素環原子を含む飽和ヒドロカルビル環を意味する。複数構成要素の置換基に付けられた接頭辞は、その接頭辞の直後に来る最初の構成要素にのみ適用されるものである。説明すると、「炭素環アルキル」という用語は、炭素環およびアルキルという二つの構成要素を含む。そこで例えば、 $C_3 - C_6$ 炭素環 $C_1 - C_6$ アルキルは、 $C_1 - C_6$ アルキル基を介して親分子部分に結合している $C_3 - C_6$ 炭素環を指す。

【0354】

別段の断りがない限り、描かれた化学構造において連結要素が二つの他の要素を連結している場合、その連結要素の最も左側に記載された構成要素が、描かれた構造中の左側の要素に結合しており、その連結要素の最も右側に記載された構成要素が、描かれた構造中の右側の要素に結合している。説明すると、化学構造が $-L_S - M - L_{S'}$ であり、Mが $-N(R_B)S(O)-$ である場合、その化学構造は $-L_S - N(R_B)S(O) - L_{S'}$ である。

【0355】

描かれた構造中の連結要素が結合である場合、連結要素に対して左側の要素が、共有結合を介して連結要素に対して右側の要素に直接連結されている。例えば、ある化学構造が $-L_S - M - L_{S'}$ と描かれ、Mが結合として選択される場合、その化学構造は $-L_S - L_{S'}$ となる。描かれた構造中の2以上の隣接する連結要素が結合である場合、これら連結要素に対して左側の要素が、共有結合を介してこれら連結要素に対して右側の要素に直接連結されている。例えば、ある化学構造が $-L_S - M - L_{S'} - M' - L_{S''}$ として描かれ、Mおよび $L_{S'}$ が結合として選択される場合、その化学構造は $-L_S - M' - L_{S''}$ となる。同様に、ある化学構造が $-L_S - M - L_{S'} - M' - L_{S''}$ として描かれ、M、 $L_{S'}$ および M' が結合である場合、その化学構造は $-L_S - L_{S''}$ となる。

【0356】

ある部分を記述するのに化学式を用いる場合、点線は自由原子価を有する部分の一部を

示す。ある部分が「置換されていても良い」と記載されている場合、その部分は置換されていても置換されていないか、その部分が特定数以下の非水素基で置換されていても良いと記載されている場合、その部分は、置換されていないか、その特定数以下の非水素基によって、またはその部分での最大数以下の置換可能な位置によって、いずれか小さい方の数で置換されていることができる。従って、例えば、ある部分が3個以下の非水素基で置換されていても良い複素環と記載されている場合、3個未満の置換可能な位置を有する複素環が、その複素環が置換可能な位置を有するだけの数以下の非水素基のみによって置換されていることができる。説明すると、(置換可能な位置を一つしか持たない)テトラゾリルは、1個以下の非水素基で置換されていても良いということになる。さらに説明すると、アミノ窒素が2個以下の非水素基で置換されていても良いと記載されている場合、1級アミノ窒素は2個以下の非水素基で置換されていても良く、2級アミノ窒素は1個以下の非水素基で置換されていても良いということになる。

10

【0357】

「アルケニル」という用語は、1以上の二重結合を含む直鎖もしくは分岐のヒドロカルビル鎖を意味する。各炭素-炭素二重結合は、二重結合炭素上で置換されている基に関して、アルケニル部分内にシスまたはトランスのいずれかの幾何構造を有することができる。アルケニル基の例には、エテニル(ビニル)、2-プロペニル、3-プロペニル、1,4-ペンタジエニル、1,4-ブタジエニル、1-ブテニル、2-ブテニルおよび3-ブテニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0358】

「アルケニレン」という用語は、直鎖もしくは分岐であることができ、少なくとも1個の炭素-炭素二重結合を有する二価の不飽和ヒドロカルビル鎖を指す。アルケニレン基の例には、 $-C(H)=C(H)-$ 、 $-C(H)=C(H)-CH_2-$ 、 $-C(H)=C(H)-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-C(H)=C(H)-CH_2-$ 、 $-C(H)=C(H)-CH(CH_3)-$ および $-CH_2-C(H)=C(H)-CH(CH_2CH_3)-$ などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0359】

「アルキル」という用語は、直鎖もしくは分岐の飽和ヒドロカルビル鎖を意味する。アルキル基の例にはメチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソアミルおよびヘキシルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

30

【0360】

「アルキレン」という用語は、直鎖もしくは分岐であることができる二価の飽和ヒドロカルビル鎖を指す。アルキレンの代表例には、 $-CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2-$ 、 $-CH_2CH_2CH_2CH_2-$ および $-CH_2CH(CH_3)CH_2-$ などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0361】

「アルキニル」という用語は、1以上の三重結合を含む直鎖もしくは分岐のヒドロカルビル鎖を意味する。アルキニルの例にはエチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、3-プロピニル、デシニル、1-ブチニル、2-ブチニルおよび3-ブチニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

40

【0362】

「アルキニレン」という用語は、直鎖もしくは分岐であることができ、少なくとも1個の炭素-炭素三重結合を有する二価の不飽和炭化水素基を指す。代表的なアルキニレン基には、例を挙げると、 $-C\equiv C-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH_2-C\equiv C-CH_2-$ 、 $-C\equiv C-CH(CH_3)-$ および $-CH_2-C\equiv C-CH(CH_2CH_3)-$ などがある。

【0363】

「炭素環」または「炭素環式」または「炭素環系」という用語は、0個のヘテロ原子環原子を含む飽和(例えば、「シクロアルキル」)、部分飽和(例えば、「シクロアルケニ

50

ル」または「シクロアルキニル」) または完全不飽和 (例えば、「アリール」) 環系を指す。「環原子」または「環員」は、一体となって結合して環または複数の環を形成する原子である。炭素環は、単環、2 個の縮合環または架橋もしくはスピロ環であることができるが、これらに限定されるものではない。置換された炭素環は、シスまたはトランスの幾何構造を有することができる。炭素環基の代表例には、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、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロペンタジエニル、シクロヘキサジエニル、アダマンチル、デカヒドロナフタレニル、オクタヒドロインデニル、シクロヘキセニル、フェニル、ナフチル、インダニル、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチル、インデニル、イソインデニル、デカリニルおよびノルピナニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。炭素環基は、置換可能な炭素環原子を介して親分子部分に結合していることができる。炭素環基が、描かれた化学構造中の 2 個の他の要素を連結する 2 価の部分 (式 I での A など) である場合、その炭素環基は、いずれか 2 個の置換可能な環原子を介して 2 個の他の要素に結合していることができる。

10

【0364】

「炭素環アルキル」という用語は、アルキレン基を介して親分子部分に結合している炭素環基を指す。例えば、 C_3-C_6 炭素環 C_1-C_6 アルキルは、 C_1-C_6 アルキレンを介して親分子部分に結合している C_3-C_6 炭素環基を指す。

【0365】

「シクロアルケニル」という用語は、0 個のヘテロ原子環員を有する非芳香族性の部分不飽和炭素環部分を指す。シクロアルケニル基の代表例には、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニルおよびオクタヒドロナフタレニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

20

【0366】

「シクロアルキル」という用語は、0 個のヘテロ原子環員を含む飽和炭素環基を指す。シクロアルキルの例には、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、シクロヘプチル、シクロオクチル、デカリニルおよびノルピナニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0367】

「ハロ」という接頭辞は、その接頭辞が付いている置換基が 1 以上の独立に選択されるハロゲン基で置換されていることを示す。例えば、「 C_1-C_6 ハロアルキル」は、1 以上の水素原子が独立に選択されるハロゲン基で置き換わっている C_1-C_6 アルキル置換基を意味する。 C_1-C_6 ハロアルキルの例にはクロロメチル、1-ブロモエチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチルおよび 1, 1, 1-トリフルオロエチルなどがあるが、これらに限定されるものではない。理解すべき点として、ある置換基が複数のハロゲン基によって置換されている場合、それらのハロゲン基は同一でも異なっても良い (別段の断りがない限り)。

30

【0368】

「複素環」または「複素環式」または「複素環系」という用語は、環原子のうちの少なくとも 1 個がヘテロ原子 (すなわち窒素、酸素または硫黄) であり、残りの環原子が独立に炭素、窒素、酸素および硫黄からなる群から選択される飽和 (例えば、「ヘテロシクロアルキル」)、部分不飽和 (例えば、「ヘテロシクロアルケニル」または「ヘテロシクロアルキニル」) または完全不飽和 (例えば、「ヘテロアリール」) の環系を指す。複素環は、単環、2 個の縮合環または架橋もしくはスピロ環であることができるが、これらに限定されるものではない。複素環基は、その基におけるいずれか置換可能な炭素または窒素原子を介して親分子部分に連結していることができる。複素環基が、描かれた化学構造中の 2 個の他の要素を連結する 2 価の部分 (式 I での A など) である場合、その複素環基は、いずれか 2 個の置換可能な環原子を介して 2 個の他の要素に結合することができる。

40

【0369】

複素環は、1 個の環を含む単環式環であることができるが、それに限定されるものでは

50

ない。単環式環の例としては、フラニル、ジヒドロフラニル、テトラヒドロフラニル、ピロリル、イソピロリル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリル、イソイミダゾリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、トリアゾリル、テトラゾリル、ジチオリル、オキサチオリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリニル、チアゾリジニル、イソチアゾリジニル、チオジアゾリル、オキサチアゾリル、オキサジアゾリル（1, 2, 3-オキサジアゾリル、1, 2, 4-オキサジアゾリル（「アゾキシミル」とも称される）、1, 2, 5-オキサジアゾリル（「フラザニル」とも称される）および1, 3, 4-オキサジアゾリルなど）、オキサトリアゾリル（1, 2, 3, 4-オキサトリアゾリルおよび1, 2, 3, 5-オキサトリアゾリルなど）、ジオキサゾリル（1, 2, 3-ジオキサゾリル、1, 2, 4-ジオキサゾリル、1, 3, 2-ジオキサゾリルおよび1, 3, 4-ジオキサゾリルなど）、オキサチオラニル、ピラニル（1, 2-ピラニルおよび1, 4-ピラニルなど）、ジヒドロピラニル、ピリジニル、ピペリジニル、ジアジニル（ピリダジニル（「1, 2-ジアジニル」とも称される）、ピリミジニル（「1, 3-ジアジニル」とも称される）およびピラジニル（「1, 4-ジアジニル」とも称される）など）、ピペラジニル、トリアジニル（s-トリアジニル（「1, 3, 5-トリアジニル」とも称される）など）、a s-トリアジニル（1, 2, 4-トリアジニルとも称される）およびv-トリアジニル（「1, 2, 3-トリアジニル」とも称される）、オキサジニル（1, 2, 3-オキサジニル、1, 3, 2-オキサジニル、1, 3, 6-オキサジニル（「ペントキサゾリル」とも称される）、1, 2, 6-オキサジニルおよび1, 4-オキサジニルなど）、イソオキサジニル（o-イソオキサジニルおよびp-イソオキサジニルなど）、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、オキサチアジニル（1, 2, 5-オキサチアジニルまたは1, 2, 6-オキサチアジニルなど）、オキサジアジニル（1, 4, 2-オキサジアジニルおよび1, 3, 5, 2-オキサジアジニルなど）、モルホリニル、アゼピニル、オキセピニル、チエピニルおよびジアゼピニルなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0370】

複素環は、例えばナフチリジニル（[1, 8]ナフチリジニルおよび[1, 6]ナフチリジニルなど）、チアゾールピリミジニル、チエノピリミジニル、ピリミドピリミジニル、ピリドピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、インドリジニル、ピリンジニル、ピラノピロリル、4H-キノリジニル、プリニル、ピリドピリジニル（ピリド[3, 4-b]-ピリジニル、ピリド[3, 2-b]-ピリジニルおよびピリド[4, 3-b]-ピリジニルなど）、ピリドピリミジンおよびプテリジニルなどの2個の縮合した環を含む二環式環であることもできるが、これらに限定されるものではない。縮合環複素環の他の例には、インドリル、イソインドリル、インドリニル（「プソイドインドリル」とも称される）、イソインダゾリル（「ベンゾピラゾリル」とも称される）、ベンゾアジニル（キノリニル（「1-ベンゾアジニル」とも称される）およびイソキノリニル（「2-ベンゾアジニル」とも称される）など）、ベンズイミダゾリル、フタラジニル、キノキサリニル、ベンゾジアジニル（シンノリニル（「1, 2-ベンゾジアジニル」とも称される）およびキナゾリニル（「1, 3-ベンゾジアジニル」とも称される）など）、ベンゾピラニル（「クロメニル」および「イソクロメニル」など）、ベンゾチオピラニル（「チオクロメニル」とも称される）、ベンゾオキサゾリル、インドオキサジニル（「ベンゾイソオキサゾリル」とも称される）、アントラニル、ベンゾジオキサソリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾフラニル（「クロマロニル」とも称される）、イソベンゾフラニル、ベンゾチエニル（「ベンゾチオフエニル」、「チオナフテニル」および「ベンゾチオフラニル」とも称される）、イソベンゾチエニル（「イソベンゾチオフエニル」、「イソチオナフテニル」および「イソベンゾチオフラニル」とも称される）、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾオキサジニル（1, 3, 2-ベンゾオキサジニル、1, 4, 2-ベンゾオキサジニル、2, 3, 1-ベンゾオキサジニルおよび3, 1, 4-ベンゾオキサジニルなど）、ベンゾイソオキサジ

ニル（1，2－ベンゾイソオキサジニルおよび1，4－ベンゾイソオキサジニルなど）およびテトラヒドロイソキノリニルなどのベンゾ縮合複素環などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0371】

複素環は、環原子として1以上の硫黄原子を含むことができ、場合により、その硫黄原子は酸化されてSOまたはSO₂となっている。複素環中の窒素ヘテロ原子は、4級化されていてもされていなくても良く、酸化されてN－オキサイドになっていてもなっていないても良い。さらに、窒素ヘテロ原子は、N－保護されていてもされていなくても良い。

【0372】

化学式における

【0373】

【化218】

=====

は、単結合もしくは二重結合を指す。

【0374】

「薬学的に許容される」という用語は、修飾された名詞が医薬品または医薬品の一部としての使用に適していることを意味するのに形容詞的に使用されるものである。

【0375】

「治療上有効量」という用語は、ウィルス負荷の低減などの意味ある患者利益を示すのに十分な各活性物質の総量を指す。

【0376】

「プロドラッグ」という用語は、化学的もしくは代謝的に開裂可能な基を有し、加溶媒分解によってまたは生理的条件下で、イン・ビボで薬理的に活性な本発明の化合物となる本発明の化合物の誘導体を指す。化合物のプロドラッグは、その化合物の官能基（アミノ、ヒドロキシまたはカルボキシ基など）の反応によって従来の方法で形成することができる。プロドラッグは多くの場合、溶解度、組織適合性または哺乳動物における遅延放出の利点を提供するものである（Bungard, H., DESIGN OF PRODRUGS, pp. 7-9, 21-24, Elsevier, Amsterdam, 1985参照）。プロドラッグには、例えば親酸性化合物の好適なアルコールとの反応によって製造されるエステルまたは酸化合物の好適なアミンとの反応によって製造されるアミドなどの当業者には公知の酸誘導体などがある。プロドラッグの例には、本発明の化合物内の酢酸エステル、ギ酸エステル、安息香酸エステルその他のアルコールのアシル化誘導体またはアミン官能基などがあるが、これらに限定されるものではない。

【0377】

「溶媒和物」という用語は、有機または無機を問わない1以上の溶媒と本発明の化合物との物理的会合を指す。この物理的会合には多くの場合、水素結合が含まれる。ある場合では、例えば1以上の溶媒分子が結晶固体の結晶格子に組み込まれている場合に、溶媒和物は単離される。「溶媒和物」は、溶液相と単離可能な溶媒和物の両方を包含するものである。溶媒和物の例には、水和物、エタノレートおよびメタノレートなどがあるが、これらに限定されるものではない。

【0378】

「N－保護基」または「N－保護」という用語は、望ましくない反応に対してアミノ基を保護することができる基を指す。一般に使用されるN－保護基は、グリーンらの著作（Greene and Wuts, PROTECTING GROUPS IN CHEMICAL SYNTHESIS (3rd ed., John Wiley & Sons, NY (1999))）に記載されている。N－保護基の例には、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ピバロイル、t－ブチルアセチル、2－クロロアセチル、2－ブロモアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、フタリル、o－ニトロフェノキシアセチル、ベンゾイル、4－クロロベンゾイル、4－ブロモベンゾイルまたは4－ニトロベンゾイル

10

20

30

40

50

などのアシル基；ベンゼンスルホニルまたはp-トルエンスルホニルなどのスルホニル基；フェニルスルフェニル（フェニル-S-）またはトリフェニルメチルスルフェニル（トリチル-S-）などのスルフェニル基；p-メチルスルフェニル（p-メチルフェニル-S（O）-）またはt-ブチルスルフェニル（t-Bu-S（O）-）などのスルフェニル基；ベンジルオキシカルボニル、p-クロロベンジルオキシカルボニル、p-メトキシベンジルオキシカルボニル、p-ニトロベンジルオキシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニル、p-ブロモベンジルオキシカルボニル、3,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、2,4-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベンジルオキシカルボニル、2-ニトロ-4,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、3,4,5-トリメトキシベンジルオキシカルボニル、1-（p-ビフェニル）-1-メチルエトキシカルボニル、ジメチル-3,5-ジメトキシベンジルオキシカルボニル、ベンズヒドリルオキシカルボニル、t-ブチルオキシカルボニル、ジイソプロピルメトキシカルボニル、イソプロピルオキシカルボニル、エトキシカルボニル、メトキシカルボニル、アリルオキシカルボニル、2,2,2-トリクロロエトキシカルボニル、フェノキシカルボニル、4-ニトロフェノキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、アダマンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニルまたはフェニルチオカルボニルなどのカーバメート形成基；ベンジル、p-メトキシベンジル、トリフェニルメチルまたはベンジルオキシメチル；p-メトキシフェニルなどのアルキル基；ならびにトリメチルシリルなどのシリル基などがあるが、これらに限定されるものではない。好ましいN-保護基には、ホルミル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、t-ブチルアセチル、フェニルスルホニル、ベンジル、t-ブチルオキシカルボニル（Boc）およびベンジルオキシカルボニル（Cbz）などがある。

【0379】

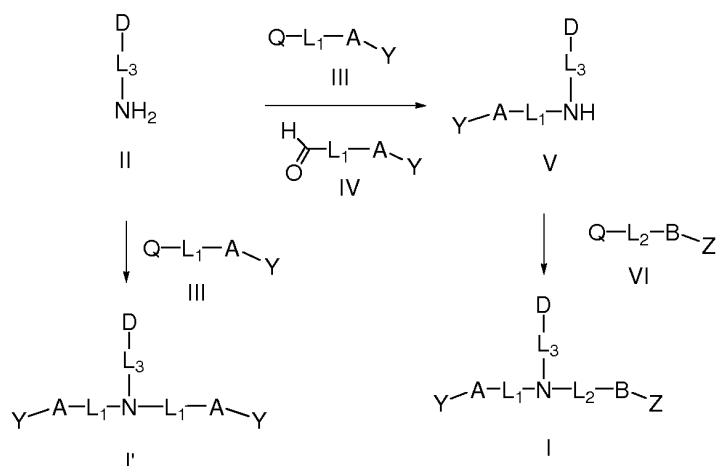
本発明の化合物は多様な方法を用いて製造することができる。非限定的な例として、本発明の化合物は、図式Iに示した方法で式IIの化合物を式IIIの化合物にカップリングさせることで製造することができ、Qはハロ（例えば、ブロモ、クロロまたはヨード）であり、A、B、D、L₁、L₂、L₃、YおよびZは上記で記載の通りである。ドデシル硫酸ナトリウムもしくは臭化テトラブチルアンモニウムなどの界面活性剤を添加してまたはそれを添加せずに、THFもしくはDMFなどの好適な有機溶媒または水（塩基が水系溶媒と適合性である場合）中、KOH、t-BuOK、ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、CsOH、ヒューニツヒ塩基、Na₂CO₃またはNaHCO₃などの塩基の存在下に、アミノ化合物IIをハロアルキル（例えば、ハロメチル）化合物IIIとの反応によってアルキル化することができる。対称生成物（例えば、式I中のB、ZおよびL₂が、それぞれA、YおよびL₁と同一である図式I中の式I'）の形成を、図示されている単一の操作で行うことができるか、図示の非対称生成物を、モノアルキル化生成物Vの順次形成とそれに続く上記のものと同様の条件下での第2のハロアルキル（例えば、ハロメチル）化合物VIとの反応によって形成することができる。

【0380】

あるいは、化合物IIIおよびVI中のQ（例えば、ブロモ、クロロまたはヨード）を、4-メチルベンゼンスルホネートで置き換え、それぞれ同様の条件下でIIまたはVと反応させることができる。モノアルキル化化合物Vは、アミンIIをアルデヒドIVと反応させてシフ塩基（イミン）を形成し、それをエタノール、トルエン、THFまたはジクロロメタンなどの溶媒中水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化シアノホウ素ナトリウムなどの水素化物還元剤で還元して（酢酸などの酸を添加したり添加せずに）生成物Vを得ることができる方法によって形成することもできる。あるいは、IIおよびIVから形成したシフ塩基を、パラジウムまたは白金触媒またはラネーニッケルなどの好適な触媒の存在下に水素化することで還元して、生成物Vを得ることができる。

【0381】

【化 2 1 9】

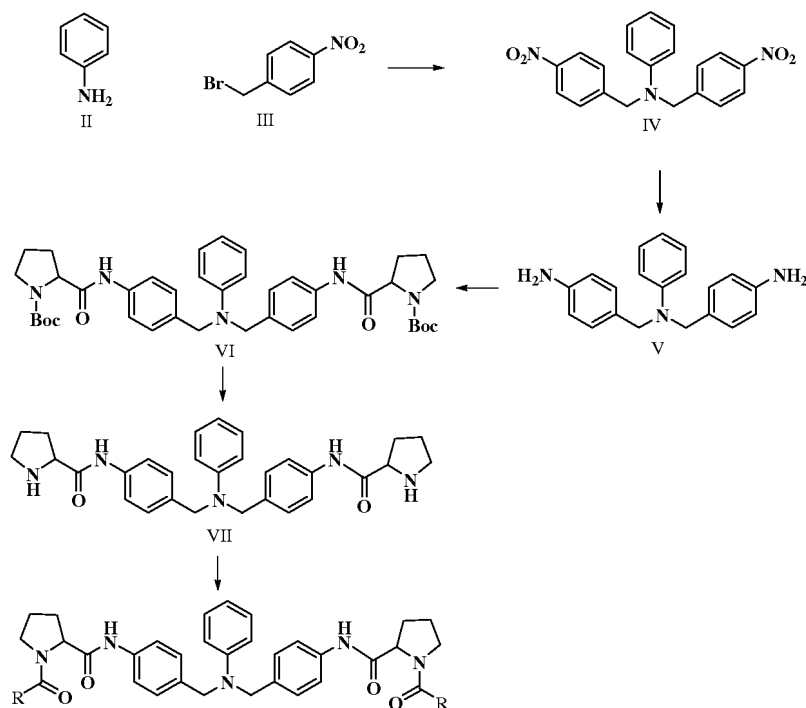


図式 I

別の非限定的な例として、図式 I I に示した方法に従って式 I I の化合物を式 I I I の化合物にカップリングさせることで本発明の化合物を製造することができ、図式において R は $-\text{L}_S' - \text{M}' - \text{L}_S'' - \text{R}_D$ であり、 L_S' 、 M' 、 L_S'' および R_D は上記で記載の通りである。ドデシル硫酸ナトリウムもしくは臭化テトラブチルアンモニウムなどの界面活性剤を添加してまたはそれを添加せずに、THF もしくは DMF などの好適な有機溶媒または水（塩基が水系溶媒と適合性である場合）中、KOH、*t*-BuOK、ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、CsOH、ヒューニツヒ塩基、 Na_2CO_3 または NaHCO_3 などの塩基の存在下に、アミノ化合物 I I を 4-ニトロベンジルブロマイド I I I との反応によってアルキル化することができる。エタノールまたは THF などの溶媒中にての水素化ホウ素ナトリウム (BiCl_3 、 SbCl_3 、 NiCl_2 、 Cu_2Cl_2 または CoCl_2 などの遷移金属塩を加えてまたは加えずに) などの水素化物還元剤によって、ジニトロ化合物 I V を、ジアミノ生成物 V に還元することができる。あるいは、パラジウムもしくは白金触媒またはラネーニッケルなどの好適な触媒の存在下に水素化することで、I V を生成物 V に還元することができる。ヒューニツヒ塩基、ピリジン、2, 6-ルチジンもしくはトリエチルアミンなどのアミン塩基を添加したり添加せずに THF、DMF、ジクロロメタンまたは DMSO などの溶媒中にて EDAC/HOBT、PyBOP、HATU または DEBPT などのペプチドカップリング試薬の存在下に、ジアミン V を、好適に保護されたプロリン酸 (Boc を示しているが、 Cbz 、 Troc または Fmoc に代えることができる。) と反応させて、VI を得ることができる。 Boc 保護基の脱離による V I I の取得は、TFA、HCl またはギ酸などの酸による処理によって行うことができる。本発明の化合物は、上記の標準的なペプチドカップリング試薬および条件を用いて選択された酸と V I I をカップリングさせることで製造することができる。同様に、上記の式 I_A の化合物を同様に製造することができる。

【0 3 8 2】

【化 2 2 0】



図式 II

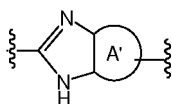
さらに別の非限定的例として、図式 I I I に示した方法によって本発明の化合物を製造することができ、R は $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ であり、 L_S' 、 M' 、 L_S'' および R_D は上記に記載の通りである。THF、DMF、ジクロロメタンまたは DMSO などの溶媒中で E D A C / H O B T、P y B O P、H A T U または D E B P T などのペプチドカップリング試薬の存在下に、ヒューニツヒ塩基、ピリジン、2, 6-ルチジンまたはトリエチルアミンなどのアミン塩基を添加または添加せずに、ジアミン I I を好適に保護されたプロリン酸 (B o c を示してあるが、C b z、T r o c または F m o c に代えることができる。) と反応させて、アミド生成物の混合物として I I I を得ることができる。I I I を酢酸中で加熱することで (50 から 100 °C)、ベンズイミダゾール化合物 I V が得られる。あるいは、I V は、I I のアルデヒドとの反応と次に C u (O A c) ₂ または M n O ₂ などの酸化剤による処理によって製造することができる (P e n n i n g e t a l., B I O O R G. M E D. C H E M. 16:6965-6975 (2008) 参照。これは参照によって全体が本明細書に組み込まれる。)。THF またはジクロロメタンなどの好適な溶媒中での水素化リチウムアルミニウムまたは D I B A L による処理などの標準的な条件下で、I V のエステル官能基をアルコール V に還元することができる。C B r ₄ およびトリフェニルホスフィンによる処理または P B r ₃ による処理などの確立された条件を用いて、アルコール V をブロモメチル化合物 V I に変換することができる。あるいは、M n O ₂、P C C、P D C、スウェルン酸化またはデスーマーチンペルヨージナンなどの多くの方法によって V を酸化してアルデヒド V I I とすることができる。化合物 V I I を用い、アニリンとの反応によってシフ塩基 (イミン) を形成し、それをエタノール、トルエン、THF またはジクロロメタンなどの溶媒中にて水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化シアノホウ素ナトリウム (酢酸などの酸を加えたり、加えずに) などの水素化物還元剤によって還元して I X とすることができる方法によって化合物 I X を製造することができる。あるいは、パラジウムまたは白金触媒またはラネーニッケルなどの好適な触媒の存在下に水素化することで、V I I から形成されたシフ塩基を生成物 I X に還元することができる。ドデシル硫酸ナトリウムもしくは臭化テトラブチルアンモニウムなどの界面活性剤を添加してまたはそれを添加せずに、THF もしくは DMF などの好適な有機溶媒または水 (塩基が水系溶媒と適合性である場合) 中、K O H、t - B u O K、

ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、 CsOH 、ヒューニツヒ塩基、 Na_2CO_3 または NaHCO_3 などの塩基の存在下に、化合物VIをアニリンと反応させることで、対称化合物VIIを得ることができる。あるいは、上記のアルキル化条件下にIXをVIと反応させることで、VIIを形成することもできる。VIIからBoc保護基を脱離（TFA、HClまたはギ酸などの酸で処理することで行われる）させた後、上記の標準的なペプチドカップリング試薬および条件を用いて、得られたジアミンを選択される酸とカップリングさせることで、本発明の化合物を製造することができる。上記のアルキル化条件下に化合物IXを4-ニトロベンジルブロマイドと反応させてXを得ることもできる。上記の条件を用いるXのニトロ基の還元および好適に保護されたプロリン酸とのカップリングによって、XIを得ることができる。XIからBoc保護基を脱離（TFA、HClまたはギ酸などの酸で処理することで行われる）させた後、上記の標準的なペプチドカップリング試薬および条件を用いて、得られたジアミンを選択される酸とカップリングさせることで、本発明の化合物を製造することができる。同様に、Aが

10

【0383】

【化221】

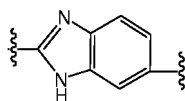


(例えば、

【0384】

20

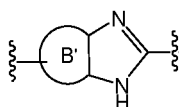
【化222】



)であり、Bが

【0385】

【化223】

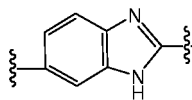


30

(例えば、

【0386】

【化224】

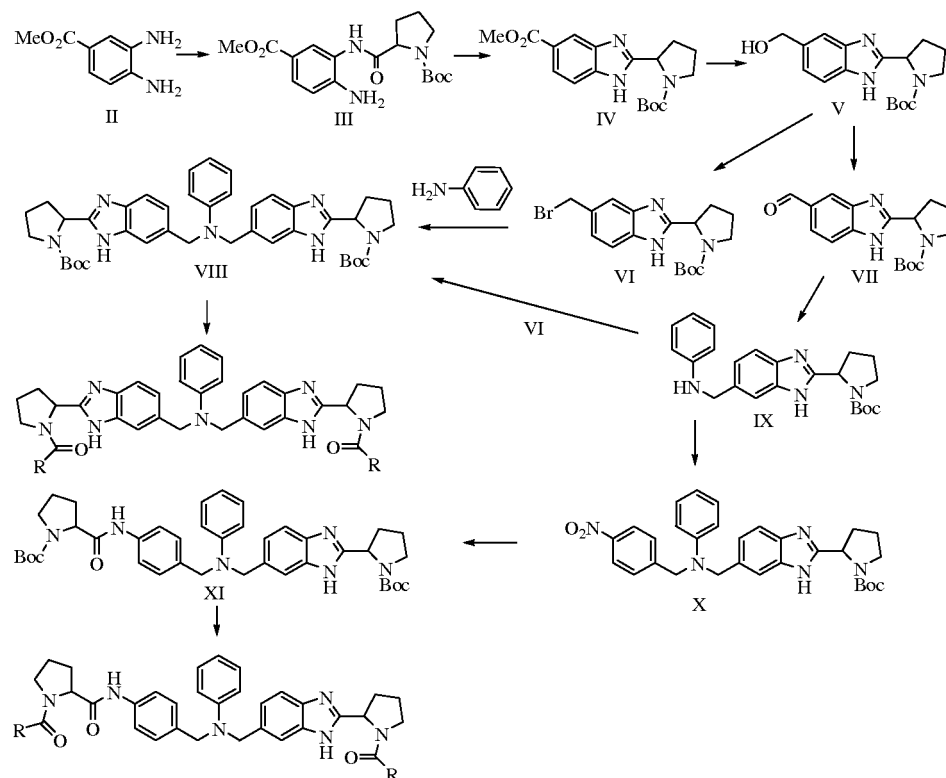


)であり、A'およびB'が上記で記載の通りであり、AおよびBが独立に1以上の R_A で置換されていても良い式I_Bの化合物を同様に製造することができる。同様に、図式IIに従って、式I_Cの化合物を製造することができる。

40

【0387】

【化 2 2 5】



図式 III

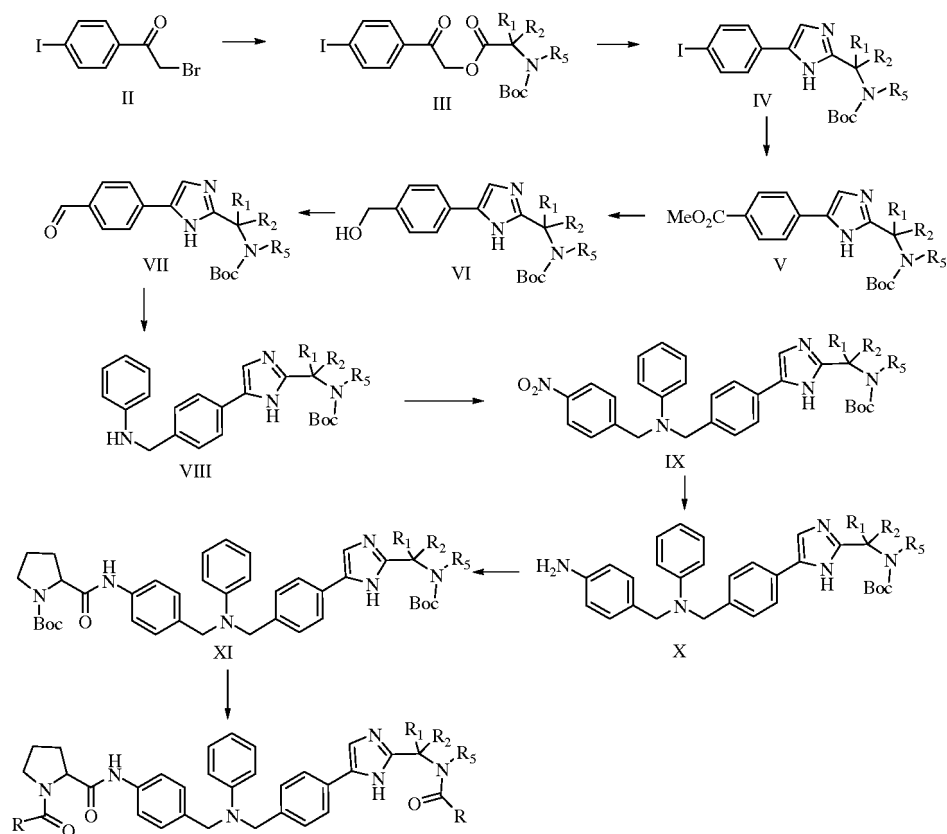
【0388】

さらに別の非限定的な例として、図式IVに示した方法によって本発明の化合物を製造することができ、Rは $-L_{S'}-M'-L_{S''}-R_D$ であり、 $L_{S'}$ 、 M' 、 $L_{S''}$ 、 R_D 、 R_1 、 R_2 および R_5 は上記で記載の通りである。Br₂による処理などの公知の条件を用いて、4'-ヨードアセトフェノンから化合物IIを製造することができる。THF、DMFまたはDMSOなどの溶媒中、化合物IIをアミノ酸の塩（エタノールまたはTHFなどの溶媒中、好適に保護されたアミノ酸およびCs₂CO₃、KOH、NaOHまたはNa₂CO₃などの塩基から製造）と反応させて、エステルIIIを得ることができる。エステルIIIをNH₄OAc、NH₄Clまたはアンモニアガスなどのアンモニア源で処理し、水を共沸除去しながらトルエンまたはキシレンなどの溶媒中で加熱して、イミダゾールIVを得ることができる。Gordon et al., TET. LETT. 34:1901-1904 (1993) およびMoinet et al., BIOORG. MED. CHEM. LETT. 11:991-995 (2001)（これら文献はいずれも、参照によって全体が本明細書に組み込まれる。）を参照する。メタノールまたはエタノールなどの溶媒中、加熱するか加熱せずに、トリエチルアミンまたはヒューニツヒ塩基などの塩基の存在下にパラジウム触媒（PPh₃またはP(t-Bu)₃などの有機リン配位子を添加するか添加せずに、Pd(PPh₃)₄もしくはPd(dppf)Cl₂またはPd(OAc)₂もしくはPd₂(dba)₃などのPd(II)触媒など）および一酸化炭素で処理することで、ヨードIVをエステルVに変換することができる。上記の方法によって、得られたエステルVを還元してアルコールVIとし、酸化してアルデヒドVIIとすることができる。化合物VIIを用い、アニリンとの反応によってシフ塩基（イミン）を形成し、それをエタノール、トルエン、THFまたはジクロロメタンなどの溶媒中にて水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化シアノホウ素ナトリウム（酢酸などの酸を加えたり、加えずに）などの水素化物還元剤によって還元して化合物VIIIとすることができる方法によって化合物VIIIを製造することができる。あるいは、パラジウムまたは白金触媒またはラネーニッケルなどの好適な触媒の存在下

に水素化することで、V I I から形成されたシフ塩基を生成物 I X に還元することができる。あるいは、パラジウムまたは白金触媒またはラネーニッケルなどの好適な触媒の存在下に水素化することで、V I I から形成されたシフ塩基を生成物 V I I I に還元することができる。上記のアルキル化条件下に化合物 V I I I を 4-ニトロベンジルブロマイドと反応させて、I X を得ることができる。上記の条件下を用いる I X のニトロ基の還元と好適に保護されたプロリン酸とのカップリングによって、X I を得ることができる。X I から B o c 保護基を脱離 (T F A、H C l またはギ酸などの酸で処理することで行われる) させた後、上記の標準的なペプチドカップリング試薬および条件を用いて、得られたジアミンを選択される酸とカップリングさせることで、本発明の化合物を製造することができる。上記のアルキル化条件下に化合物 I X を 4-ニトロベンジルブロマイドと反応させて X を得ることもできる。同様に、式 I_C の化合物を同様にして製造することができる。

【0389】

【化226】



図式 IV

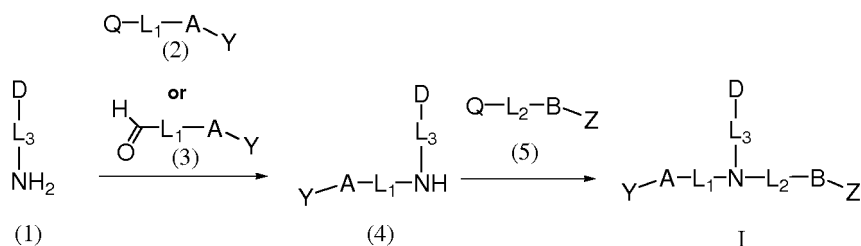
【0390】

別の非限定的な例として、図式 I' に示した方法に従って、一般式 I の本発明の化合物を製造することができる。図式 I' に示した式 (1) の化合物の式 (2) の化合物へのカップリング [Q はハロ (例えば、ブロモ、クロロまたはヨード) であり、A、B、D、L₁、L₂、L₃、Y および Z は上記で記載の通りである。] によって、式 (4) の化合物を得る。ドデシル硫酸ナトリウムもしくは臭化テトラブチルアンモニウムなどの界面活性剤を添加してまたはそれを添加せずに、T H F もしくは D M F などの好適な有機溶媒または水 (塩基が水系溶媒と適合性である場合) 中、K O H、t - B u O K、ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、C s O H、ヒューニッヒ塩基、N a₂ C O₃ または N a H C O₃ などの塩基の存在下に、アミノ化合物 (1) をハロアルキル (例えば、ハロメチル) 化合物 (2) との反応によってアルキル化することができる。 (1) を (2) と反応させる条件と同じ条件を用い、式 (4) の化合物を (5) [Q はハロ (例えば、ブロモ、クロロまたはヨード) である。] と反応させて、一般式 I の化合物を得ることができる。式 I 中の

B、Zおよび L_2 がそれぞれA、Yおよび L_1 と同一である場合、対称な生成物が生じる。対称生成物の形成を単一の操作で行うことができるか、非対称生成物（例えば、B、Zおよび L_2 のいずれも、それぞれA、Yおよび L_1 と異なる。）を、モノアルキル化生成物（4）の順次形成とそれに続く上記のものと同様の条件下での第2のハロアルキル（例えば、ハロメチル）化合物（5）との反応によって形成することができる。あるいは、化合物（2）および（5）中のQ（例えば、ブromo、クロロまたはヨード）を、4-メチルベンゼンスルホネートで置き換え、それぞれ同様の条件下で（1）または（4）と反応させることができる。モノアルキル化化合物（4）は、アミン（1）をアルデヒド（3）と反応させてシフ塩基（イミン）を形成し、それをエタノール、トルエン、THFまたはジクロロメタンなどの溶媒中水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化シアノホウ素ナトリウムなどの水素化物還元剤で還元して（酢酸などの酸を添加したり添加せずに）生成物（4）を得ることができる方法によって形成することもできる。あるいは、（1）および（3）から形成したシフ塩基を、パラジウムまたは白金触媒またはラネーニッケルなどの好適な触媒の存在下に水素化することで還元して、生成物（4）を得ることができる。

【0391】

【化227】



図式 I'

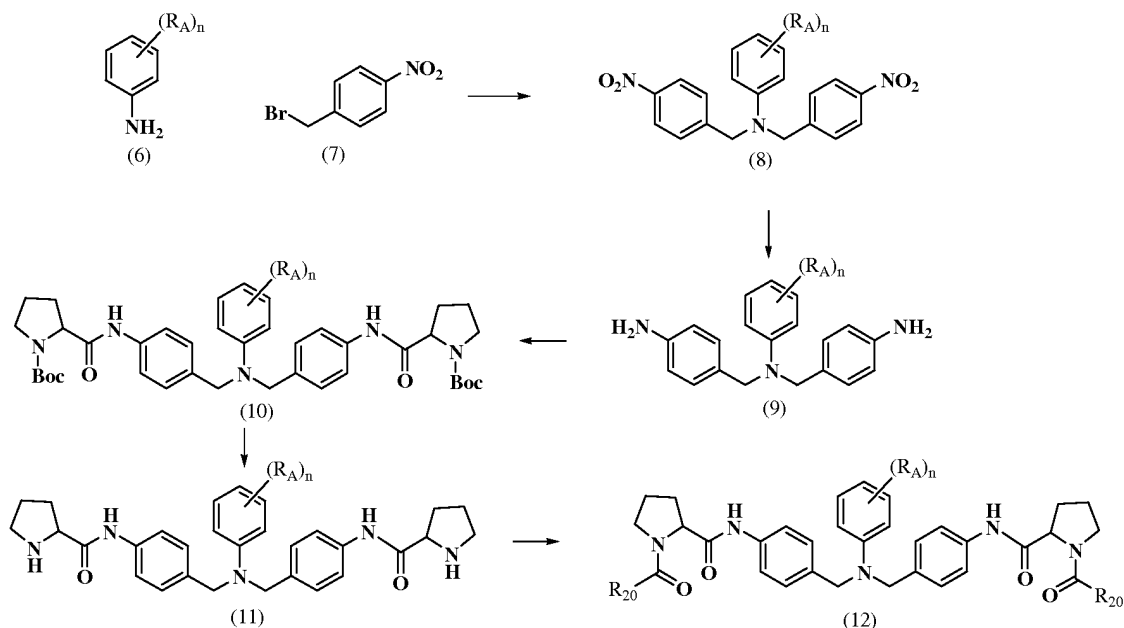
【0392】

さらに別の非限定的な例として、図式 I I' に示した方法に従って、本発明の化合物を製造することができる。式（6）の化合物〔 R_A は上記のように定義され、 n は0、1、2、3、4または5である。〕の式（7）の化合物へのカップリングによって、式（8）の化合物を得ることができる。例えば、ドデシル硫酸ナトリウムもしくは臭化テトラブチルアンモニウムなどの界面活性剤を添加してまたはそれを添加せずに、THFもしくはDMFなどの好適な有機溶媒または水（塩基が水系溶媒と適合性である場合）中、KOH、 $t\text{-BuOK}$ 、ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、 CsOH 、ヒューニツヒ塩基、 Na_2CO_3 または NaHCO_3 などの塩基の存在下に、アミノ化合物（6）を4-ニトロベンジルブロマイド（7）との反応によってアルキル化することができる。エタノールまたはTHFなどの溶媒中にての水素化ホウ素ナトリウム（ BiCl_3 、 SbCl_3 、 NiCl_2 、 Cu_2Cl_2 または CoCl_2 などの遷移金属塩を加えてまたは加えずに）などの水素化物還元剤によって、ジニトロ化合物（8）を、ジアミノ生成物（9）に還元することができる。あるいは、パラジウムもしくは白金触媒またはラネーニッケルなどの好適な触媒の存在下に水素化することで、（8）を生成物（9）に還元することができる。ヒューニツヒ塩基、ピリジン、2,6-ルチジンもしくはトリエチルアミンなどのアミン塩基を添加したり添加せずにTHF、DMF、ジクロロメタンまたはDMSOなどの溶媒中にてEDAC/HOBT、PyBOP、HATUまたはDEBPTなどのペプチドカップリング試薬の存在下に、ジアミン（9）を、好適に保護されたプロリン酸（Bocを示しているが、Cbz、TroccまたはFmocに代えることができる。）と反応させて、（10）を得ることができる。Boc保護基の脱離による（11）の取得は、TFA、HClまたはギ酸などの酸による処理によって行うことができる。本発明の化合物（12）（ R_{20} は $-\text{L}_S' - \text{M}' - \text{L}_S'' - \text{R}_D$ であり、 L_S' 、 M' 、 L_S'' および R_D は上記で記載の通りである。）は、上記の標準的なペプチドカップリング試薬および条件を用いて選択された酸と（11）をカップリングさせることで製造することができる。同様に、

上記の式 I_A の化合物を同様に製造することができる。

【0393】

【化228】



図式 II'

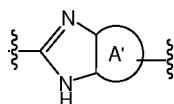
【0394】

さらに別の非限定的な例として、図式 I I I' に示した方法により、本発明の化合物 (20) および (24) を製造することができる。R₂₀ は -L_{S'}-M'-L_{S''}-R_D であり、L_{S'}、M'、L_{S''}、R_D および R_A は上記の通りであり、n は 0、1、2、3、4 または 5 である。THF、DMF、ジクロロメタンまたは DMSO などの溶媒中で EDC/HOBT、PyBOP、HATU または DEBPT などのペプチドカップリング試薬の存在下に、ヒューニッヒ塩基、ピリジン、2,6-ルチジンまたはトリエチルアミンなどのアミン塩基を添加または添加せずに、ジアミン (13) を好適に保護されたプロリン酸 (Boc を示してあるが、Cbz、Troc または Fmoc に代えることができる。) と反応させて、アミド生成物の混合物として (14) を得ることができる。(14) を酢酸中で加熱すること (50 から 100℃)、ベンズイミダゾール化合物 (15) が得られる。あるいは、(15) は、(13) のアルデヒドとの反応と次に Cu(OAc)₂ または MnO₂ などの酸化剤による処理によって製造することができる (Pennig et al., BIOORG. MED. CHEM. 16:6965-6975 (2008) 参照。これは参照によって全体が本明細書に組み込まれる。)。THF またはジクロロメタンなどの好適な溶媒中での水素化リチウムアルミニウムまたは DIBAL による処理などの標準的な条件下で、(15) のエステル官能基をアルコール (16) に還元することができる。CBr₄ およびトリフェニルホスフィンによる処理または PBr₃ による処理などの確立された条件を用いて、アルコール (16) をブロモメチル化合物 (17) に変換することができる。あるいは、MnO₂、PCC、PDC、スウェルン酸化またはデスマーチンペルヨージナンなどの多くの方法によって (16) を酸化してアルデヒド (18) とすることができる。化合物 (18) を用い、アニリンとの反応によってシフ塩基 (イミン) を形成し、それをエタノール、トルエン、THF またはジクロロメタンなどの溶媒中にて水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化シアノホウ素ナトリウム (酢酸などの酸を加えたり、加えずに) などの水素化物還元剤によって還元して (21) とすることができる方法によって化合物 (21) を製造することができる。あるいは、パラジウムまたは白金触媒またはラネーニッケルなどの好適な触媒の存在下に水素化すること

で、(18) から形成されたシフ塩基を生成物 (21) に還元することができる。ドデシル硫酸ナトリウムもしくは臭化テトラブチルアンモニウムなどの界面活性剤を添加してまたはそれを添加せずに、THFもしくはDMFなどの好適な有機溶媒または水（塩基が水系溶媒と適合性である場合）中、KOH、*t*-BuOK、ナトリウムアミド、水素化ナトリウム、CsOH、ヒューニツヒ塩基、 Na_2CO_3 または NaHCO_3 などの塩基の存在下に、化合物 (17) を (6) と反応させることで、対称化合物 (19) を得ることができる。あるいは、上記のアルキル化条件下に (21) を (17) と反応させることで、(19) を形成することもできる。(19) から Boc 保護基を脱離 (TFA、HCl またはギ酸などの酸で処理することで行われる) させた後、上記の標準的なペプチドカップリング試薬および条件を用いて、得られたジアミンを選択される酸とカップリングさせることで、本発明の化合物 (20) を製造することができる。上記のアルキル化条件下に化合物 IX を 4-ニトロベンジルブロマイドと反応させて X を得ることもできる。上記のアルキル化条件下に化合物 (21) を 4-ニトロベンジルブロマイドと反応させて、(22) を得ることもできる。上記の条件を用いる (22) のニトロ基の還元および好適に保護されたプロリン酸とのカップリングによって、(23) を得ることができる。(23) から Boc 保護基を脱離 (TFA、HCl またはギ酸などの酸で処理することで行われる) させた後、上記の標準的なペプチドカップリング試薬および条件を用いて、得られたジアミンを選択される酸とカップリングさせることで、本発明の化合物 (24) を製造することができる。同様に、A が

【0395】

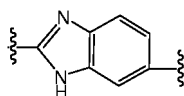
【化229】



(例えば、

【0396】

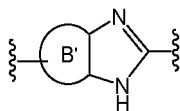
【化230】



) であり、B が

【0397】

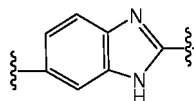
【化231】



(例えば、

【0398】

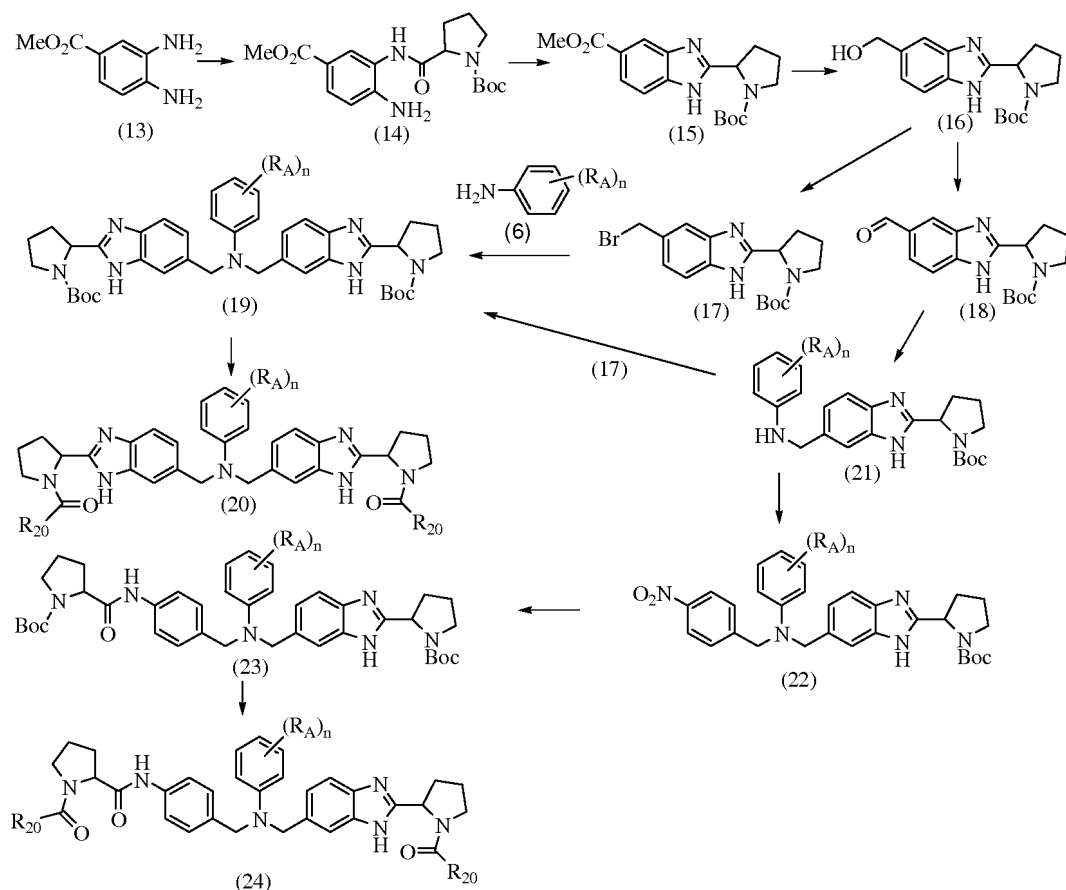
【化232】



) であり、A' および B' が上記で記載の通りであり、A および B が独立に 1 以上の R_A で置換されていても良い式 I_B の化合物を同様に製造することができる。同様に、図式 I I I' に従って、式 I_C の化合物を製造することができる。

【0399】

【化 2 3 3】



図式 III'

【0400】

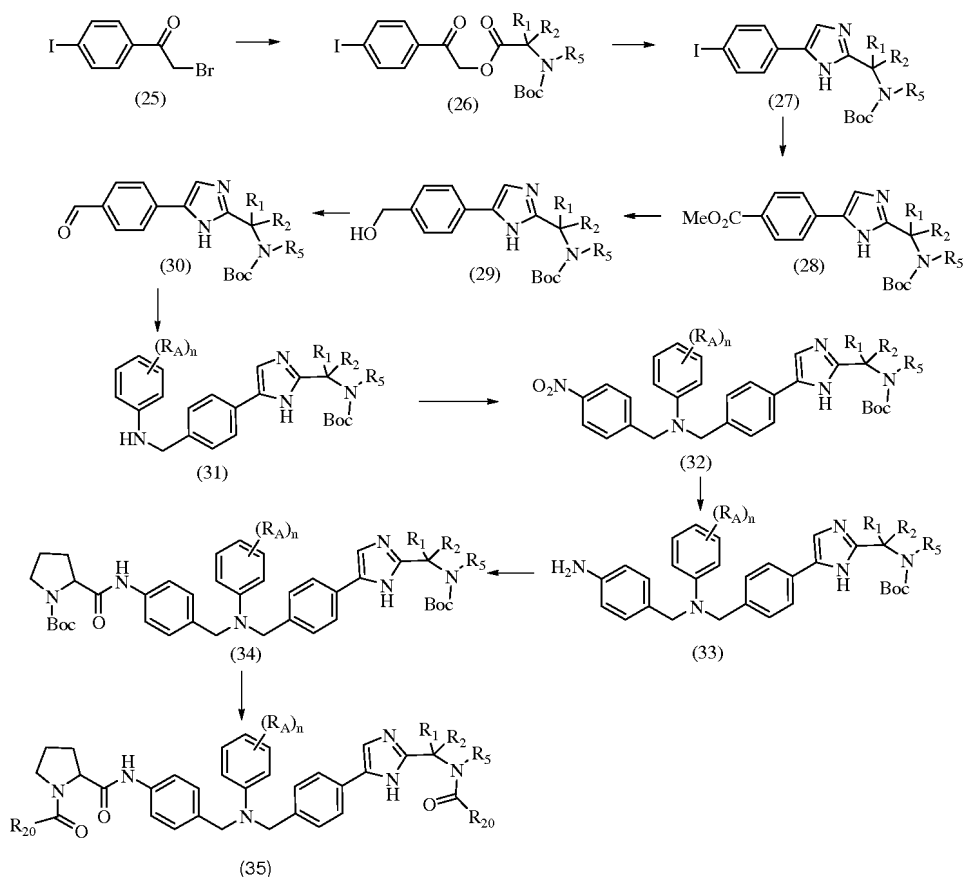
さらに別の非限定的な例として、図式IV'に示した方法によって本発明の化合物を製造することができ、 R_{20} は $-L_S'-M'-L_S''-R_D$ であり、 L_S' 、 M' 、 L_S'' 、 R_D 、 R_1 、 R_2 、 R_5 および R_A は上記で記載の通りであり、 n は0、1、2、3、4または5である。Br₂による処理などの公知の条件を用いて、化合物(25)を4'-ヨードアセトフェノンから製造することができる。THF、DMFまたはDMSOなどの溶媒中、化合物(25)をアミノ酸の塩(エタノールまたはTHFなどの溶媒中、好適に保護されたアミノ酸およびCs₂CO₃、KOH、NaOHまたはNa₂CO₃などの塩基から製造)と反応させて、エステル(26)を得ることができる。エステル(26)をNH₄OAc、NH₄Clまたはアンモニアガスなどのアンモニア源で処理し、水を共沸除去しながらトルエンまたはキシレンなどの溶媒中で加熱して、イミダゾール(27)を得ることができる。Gordon et al., TET. LETT. 34: 1901-1904 (1993) およびMoinet et al., BIOORG.

MED. CHEM. LETT. 11:991-995 (2001) (これら文献はいずれも、参照によって全体が本明細書に組み込まれる。)を参照する。メタノールまたはエタノールなどの溶媒中、加熱するか加熱せずに、トリエチルアミンまたはヒューニッヒ塩基などの塩基の存在下にパラジウム触媒(PPh₃またはP(t-Bu)₃などの有機リン配位子を添加するか添加せずに、Pd(PPh₃)₄もしくはPd(dppf)Cl₂またはPd(OAc)₂もしくはPd₂(dba)₃などのPd(II)触媒など)および一酸化炭素で処理することで、ヨージド(27)をエステル(28)に変換することができる。上記の方法によって、得られたエステル(28)を還元してアルコール(29)とし、酸化してアルデヒド(30)とすることができる。化合物(30)を用い、アニリンとの反応によってシフ塩基(イミン)を形成し、それをエタノール、トルエン、THFまたはジクロロメタンなどの溶媒中にて水素化ホウ素ナトリウムまたは水素化シア

ノホウ素ナトリウム（酢酸などの酸を加えたり、加えずに）などの水素化物還元剤によって還元して（31）とすることができる方法によって化合物（31）を製造することができる。あるいは、パラジウムまたは白金触媒またはラネーニッケルなどの好適な触媒の存在下に水素化することで、（30）から形成されたシフ塩基を生成物（31）に還元することができる。上記のアルキル化条件下に化合物（31）を4-ニトロベンジルブロマイドと反応させて、（32）を得ることができる。上記の条件下を用いる（32）のニトロ基の還元と好適に保護されたプロリン酸とのカップリングによって、（34）を得ることができる。（34）からBoc保護基を脱離（TFA、HClまたはギ酸などの酸で処理することで行われる）させた後、上記の標準的なペプチドカップリング試薬および条件を用いて、得られたジアミンを選択される酸とカップリングさせることで、本発明の化合物（35）を製造することができる。同様に、式I_Cの化合物を同様にして製造することができる。

【0401】

【化234】



図式 IV'

【0402】

本明細書に記載の部分（例えば、 -NH_2 または -OH ）が合成方法と適合しない場合、その部分は、その方法で使用される反応条件に対して安定である好適な保護基で保護することができる。保護基は、反応手順における好適な箇所から脱離させて、所望の中間体または標的化合物を得ることができる。部分の保護または脱保護に好適な保護基および方法は当業者には公知であり、その例は前出のグリーン（Greene）およびウッツ（Wuts）の著作に記載されている。各個々の段階に至適な反応条件および反応時間は、使用される特定の反応物および使用される反応物中に存在する置換基によって決まり得るものである。溶媒、温度および他の反応条件は、本発明に基づいて当業者が容易に選択することが可能である。

【0403】

10

20

30

40

50

当業者には明らかなように、本発明の他の化合物は、上記の図式ならびに下記の実施例に記載の手順に従って同様に製造することができる。理解すべき点として、上記の実施形態および図式ならびに下記の実施例は説明を目的として提供されるものであって、本発明を限定するものではない。本発明の範囲内での各種の変更および修正は、本明細書の説明から当業者には明らかになろう。

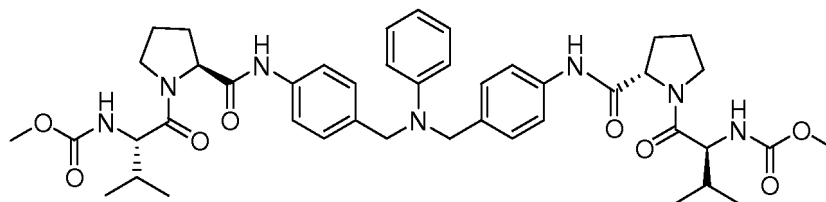
【0404】

下記の実施例化合物は、ケムドロー（ChemDraw）バージョン9.0またはACDバージョン10（ACDv10）を用いて命名した。実施例1から23における最終化合物および中間体はケムドローを用いて命名した。実施例24から150における最終化合物はACDバージョン10を用いて命名した。実施例24から150における中間体は、別段の断りがない限りケムドローを用いて命名した。

10

【0405】

【化235】



【実施例1】

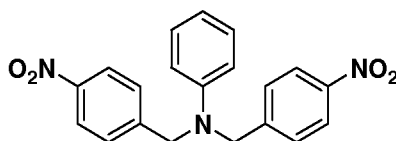
20

【0406】

ジメチル（2S，2'S）-1，1'-（（2S，2'S）-2，2'-（4，4'-（フェニルアザンジイル）ビス（メチレン）ビス（4，1-フェニレン）ビス（アザンジイル））ビス（オキシメチレン）ビス（ピロリジン-2，1-ジイル））ビス（3-メチル-1-オキソブタン-2，1-ジイル）ジカーバメート

【0407】

【化236】



30

実施例1A

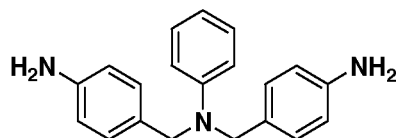
N，N-ビス（4-ニトロベンジル）アニリン

水（20mL）中でアニリン（0.457mL、5mmol）、炭酸水素ナトリウム（0.924g、11.00mmol）およびドデシル硫酸ナトリウム（0.020g、0.070mmol）を合わせ、80℃の油浴で約5分間加熱した。1-（ブロモメチル）-4-ニトロベンゼン（2.376g、11.00mmol）を加え、80℃での加熱を約1時間続けた。1時間後、反応液を冷却して室温とした。生成物を濾過によって回収し、水で洗い、真空乾燥した。生成物をEtOAcおよびヘキサンの混合物から再結晶して、生成物を得た（1.67g、収率92%、黄色粉末）。

40

【0408】

【化237】



実施例1B

50

N, N-ビス(4-アミノベンジル)アニリン方法 A

実施例 1 A からの生成物 (436 mg、1.2 mmol) および塩化ビスマス (III) (1.14 g、3.60 mmol) をエタノール (12 mL) 中で合わせ、水浴で冷却した。水素化ホウ素ナトリウム (726 mg、19.20 mmol) を少量ずつ加えたところ (発熱および発泡が起こった。)、反応液の色は暗黒色となった。室温で約 1 時間攪拌した。MeOH を加え、セライトで濾過し、MeOH で洗った。ロータリーエバポレータによって濃縮して体積を半量とし、25% イソプロパノール/CHCl₃ で希釈し、10% 重炭酸ナトリウムで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して標題化合物を得た (310.4 mg、収率 85%、黄色油状物)。

10

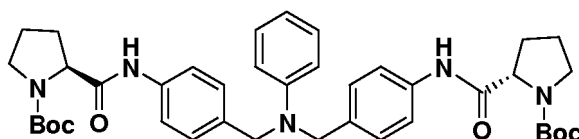
【0409】

方法 B

50 mL 圧力瓶に入った THF (20 mL) 中の実施例 1 A からの生成物 (200 mg、0.550 mmol) に、RaNi 含水品 A-7000 (200 mg、3.41 mmol) を加え、混合物を 30 psi にて室温で 2 時間にわたって攪拌した。混合物をナイロン膜で濾過し、溶媒を留去して標題化合物を得て、それをそれ以上精製せずに用いた。

【0410】

【化238】



20

実施例 1 C

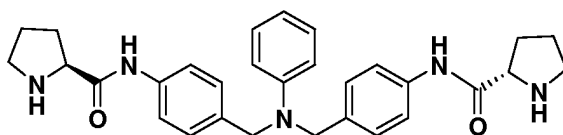
(2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (フェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン) ビス (アザンジイル)) ビス (オキシメチレン) ジピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例 1 B からの生成物 (310.4 mg、1.023 mmol) を DMSO (5.115 mL) に溶かし、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリン (440 mg、2.046 mmol)、HATU (817 mg、2.148 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.715 mL、4.09 mmol) を加えた。48 時間攪拌後、水を加え、濾過して固体を回収した。固体を、0% から 4% MeOH/CH₂Cl₂ で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (339.4 mg、収率 47.5%、明黄色粉末)。

30

【0411】

【化239】



40

実施例 1 D

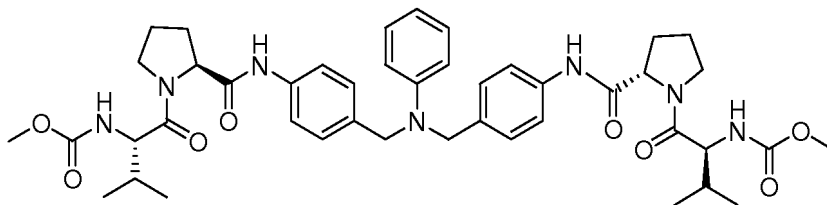
(2S, 2'S) - N, N' - (4, 4' - (フェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン)) ジピロリジン-2-カルボキサミド

CH₂Cl₂ (537 μL) 中の実施例 1 C からの生成物 (150 mg、0.215 mmol) に、TFA (537 μL) を加え、反応液を N₂ 雰囲気下に 45 分間攪拌し、ロータリーエバポレータによって濃縮した。残留物を 25% イソプロパノール/CHCl₃ に溶かし、半飽和 NaHCO₃ で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た (93.8 mg、収率 88%、明黄褐色固体)。

【0412】

50

【化 2 4 0】



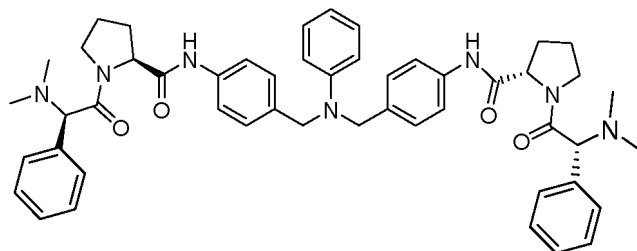
実施例 1 E

ジメチル (2 S, 2' S) - 1, 1' - ((2 S, 2' S) - 2, 2' - (4, 4' - (フェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン) ビス (アザンジイル)) ビス (オキシメチレン) ビス (ピロリジン-2, 1-ジイル)) ビス (3-メチル-1-オキシブタン-2, 1-ジイル) ジカーバメート

実施例 1 D からの生成物 (0.01 g、0.020 mmol)、(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3-メチルブタン酸 (8.80 mg、0.050 mmol) および HATU (0.019 g、0.050 mmol) の DMSO (0.100 mL) 中混合物に、ヒューニッヒ塩基 (0.021 mL、0.121 mmol) を加え、反応液を室温で 15 分間攪拌した。反応液をアセトニトリルおよび水 (0.1% TFA) で希釈し、10% から 100% アセトニトリル/水 (0.1% TFA) で溶離を行う逆相クロマトグラフィー (C18) によって精製して、標題化合物を TFA 塩として得た (14 mg、収率 86%、白色固体)。¹H NMR (500 MHz、DMSO-D₆) δ ppm 0.88 (d、J = 6.71 Hz、6H) 0.93 (d、J = 6.71 Hz、6H) 1.81 - 2.04 (m、8H) 2.08 - 2.19 (m、2H) 3.58 - 3.65 (m、2H) 3.77 - 3.85 (m、2H) 4.02 (t、J = 8.54 Hz、2H) 4.42 (dd、J = 8.16、4.81 Hz、2H) 4.59 (s、4H) 6.57 (t、J = 6.33 Hz、1H) 6.65 (d、J = 7.32 Hz、2H) 7.07 (t、J = 7.86 Hz、2H) 7.17 (d、J = 8.70 Hz、4H) 7.37 (d、J = 8.39 Hz、2H) 7.51 (d、J = 8.54 Hz、4H) 10.01 (s、2H)。

【0 4 1 3】

【化 2 4 1】



【実施例 2】

【0 4 1 4】

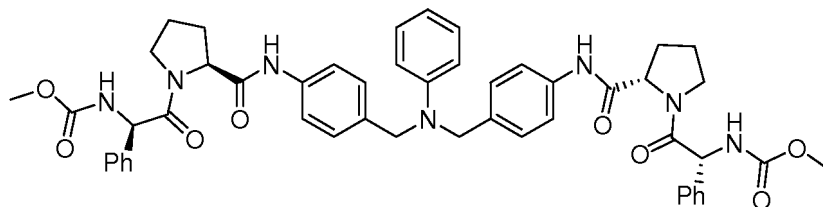
(R, 2 S, 2' S) - N, N' - (4, 4' - (フェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン)) ビス (1 - ((R) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2-フェニルアセチル) ピロリジン-2-カルボキサミド)

実施例 1 D からの生成物 (45 mg、0.090 mmol)、(R) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2-フェニル酢酸 (40.5 mg、0.226 mmol) および HATU (86 mg、0.226 mmol) の DMSO (0.45 mL) 中混合物にヒューニッヒ塩基 (95 μL、0.543 mmol) を加え、反応液を室温で 1 時間攪拌した。反応液を水に投入し、EtOAc で抽出し、次にブラインで洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、濃縮した。0% から 5% MeOH/CH₂Cl₂ で溶離を行うシリカゲルで

のクロマトグラフィーによる精製によって、標題化合物を得た（7 mg、収率9.4%）。¹H NMR（500 MHz、DMSO-D₆）δ ppm 10.03（br s、2H）7.30–7.60（m、14H）7.15–7.25（m、4H）7.02–7.13（m、2H）6.62–6.73（m、2H）6.58（t、J=7.17 Hz、1H）4.61（s、4H）4.31–4.40（m、2H）3.82–3.91（m、2H）3.10–3.60（m、16H）1.74–2.12（m、8H）。

【0415】

【化242】



10

【実施例3】

【0416】

ジメチル（1R, 1'R）-2, 2'-（（2S, 2'S）-2, 2'-（4, 4'-（フェニルアザンジイル）ビス（メチレン）ビス（4, 1-フェニレン）ビス（アザンジイル））ビス（オキシメチレン）ビス（ピロリジン-2, 1-ジイル））ビス（2-オキ

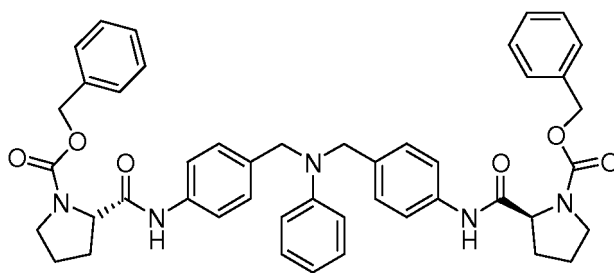
20

ソー1-フェニルエタン-2, 1-ジイル）ジカーバメート
実施例1Dからの生成物（47.2 mg、0.095 mmol）、（R）-2-（メトキシカルボニルアミノ）-2-フェニル酢酸（49.6 mg、0.237 mmol）およびHATU（90 mg、0.237 mmol）のDMSO（0.47 mL）中混合物に、ヒューニッヒ塩基（99 μL、0.569 mmol）を加え、反応液を室温で1時間攪拌した。反応液を水に投入し、EtOAcで抽出し、次にブラインで洗浄した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。0%から5% MeOH/CH₂Cl₂で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによる精製を行った。10%から100%アセトニトリル/水（0.1% TFA）で溶離を行う逆相クロマトグラフィー（C18）による2回目の精製によって、標題化合物を得た（6.5 mg、収率7.7%）。¹H NMR（500 MHz、DMSO-D₆）δ ppm 9.79–10.11（m、2H）7.60–7.97（m、2H）7.46–7.62（m、3H）7.28–7.46（m、10H）7.13–7.27（m、4H）7.03–7.14（m、3H）6.63–6.74（m、2H）6.54–6.63（m、1H）5.28–5.54（m、2H）4.61（s、4H）4.34–4.50（m、2H）3.63–3.85（m、2H）3.53（s、6H）3.06–3.24（m、2H）1.70–2.09（m、8H）。

30

【0417】

【化243】



40

【実施例4】

【0418】

（2S, 2'S）-ベンジル-2, 2'-（4, 4'-（フェニルアザンジイル）ビス（メチレン）ビス（4, 1-フェニレン）ビス（アザンジイル））ビス（オキシメチレン

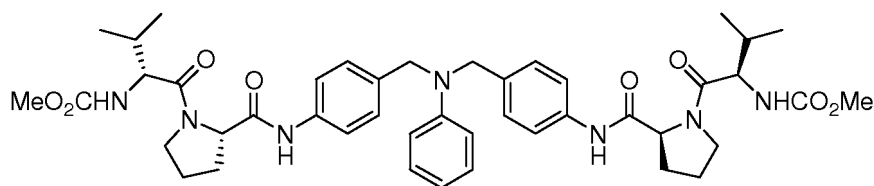
50

) ジピロリジン-1-カルボン酸ベンジル

実施例1Dからの生成物(25mg、0.050mmol)を、DMF(0.5mL)中でベンジル2,5-ジオキソピロリジン-1-イルカーボネート(27.5mg、0.111mmol)およびトリエチルアミン(0.021mL、0.151mmol)と合わせ、混合物を室温で終夜攪拌した。水(5mL)とEtOAc(5mLで3回)との間で分配した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、濃縮した。10%から50%EtOAc/ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによる精製によって、標題化合物を無色固体として得た(9mg、収率23.4%)。¹H NMR(500MHz、DMSO-D₆) δ ppm 9.97-10.06(m, 2H) 7.48-7.58(m, 4H) 7.35-7.41(m, 3H) 7.29-7.35(m, 1H) 7.03-7.26(m, 12H) 6.63-6.74(m, J=8.32, 8.32Hz, 2H) 6.54-6.63(m, 1H) 5.02-5.12(m, 3H) 4.93(d, J=13.12Hz, 1H) 4.58-4.67(m, 4H) 4.28-4.39(m, 2H) 3.38-3.55(m, 4H) 2.14-2.31(m, 2H) 1.77-1.98(m, 6H)。

【0419】

【化244】



【実施例5】

【0420】

ジメチル(2R, 2'R)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'-(4, 4'-(フェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(4, 1-フェニレン)ビス(アザンジイル))ビス(オキソメチレン)ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル)ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカーバメート

実施例1Dからの生成物(12mg、0.024mmol)、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(8.87mg、0.051mmol)およびHATU(19.25mg、0.051mmol)の脱水DMSO(0.25mL)中溶液に、ヒューニツヒ塩基(0.013mL、0.072mmol)を加え、得られた混合物を室温で90分間攪拌した。混合物を水(5mL)とEtOAc(5mLで3回)との間で分配し、合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水した。混合物を濾過し、減圧下に濃縮し、粗生成物を、10%から100%アセトニトリル/水(0.1%TFA)の勾配で溶離を行うシリカゲル(C18)でのクロマトグラフィーによって精製した。純粋な生成物を含む分画を蓄積し、減圧下に濃縮して、標題化合物をTFA塩としての固体として得た(7mg、31%)。¹H NMR(500MHz、DMSO-D₆) δ ppm 10.23(s, 0.5H) 9.67(s, 1.5H) 7.49-7.56(m, 4H) 7.43(d, J=8.39Hz, 0.5H) 7.35(d, J=8.24Hz, 1.5H) 7.14-7.22(m, 4H) 7.03-7.11(m, 2H) 6.65(d, J=8.24Hz, 2H) 6.57(t, J=7.02Hz, 1H) 4.98(d, J=8.09Hz, 0.5H) 4.56-4.63(m, 4H) 4.40(dd, J=8.55, 2.75Hz, 1.5H) 4.05-4.11(m, 2H) 3.75-3.84(m, 2H) 3.56-3.65(m, 3H) 3.51-3.56(m, 6H) 3.42-3.49(m, 1H) 2.05-2.15(m, 2H) 1.87-2.04(m, 6H) 0.83-0.93(m, 12H)。

【0421】

10

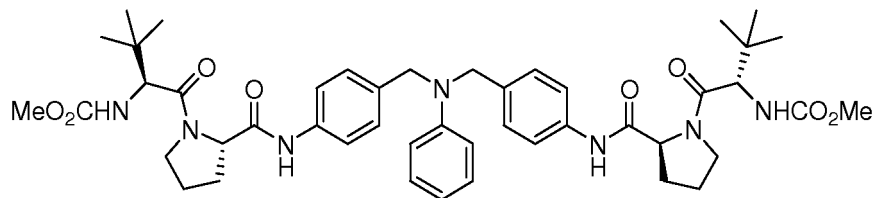
20

30

40

50

【化 2 4 5】



【実施例 6】

【0 4 2 2】

10

ジメチル (2 S, 2' S) - 1, 1' - ((2 S, 2' S) - 2, 2' - (4, 4' - (フェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン) ビス (アザンジイル)) ビス (オキソメチレン) ビス (ピロリジン-2, 1-ジイル)) ビス (3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル) ジカーバメート

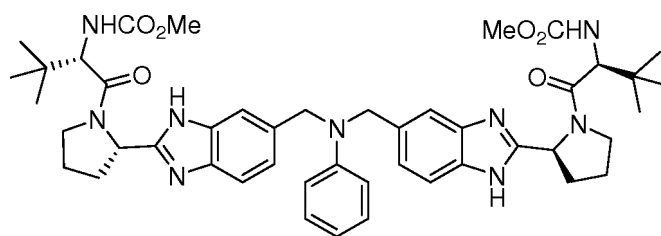
実施例 1 D からの生成物 (12 mg, 0.024 mmol) および (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3, 3-ジメチルブタン酸 (9.58 mg, 0.051 mmol) の DMSO (0.2 mL) 中溶液に、HATU (19.25 mg, 0.051 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.013 mL, 0.072 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 90 分間攪拌した。混合物を水 (1 mL) と EtOAc (1 mL で 3 回) との間で分配し、合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水した。粗生成物を、10% から 100% アセトニトリル / 0.1% TFA 水溶液の勾配で溶離を行うシリカゲル (C18) でのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を TFA 塩として得た (8 mg, 収率 34.8%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 9.99 (s, 2H) 7.51 (d, J = 8.54 Hz, 4H) 7.17 (d, J = 8.55 Hz, 4H) 7.02 - 7.13 (m, 4H) 6.66 (d, J = 8.09 Hz, 2H) 6.53 - 6.61 (m, 1H) 4.58 (s, 4H) 4.43 (dd, J = 7.93, 5.34 Hz, 2H) 4.21 (d, J = 8.85 Hz, 2H) 3.73 - 3.83 (m, 2H) 3.64 (s, 2H) 3.54 (s, 6H) 2.09 - 2.20 (m, 2H) 1.93 - 2.04 (m, 2H) 1.79 - 1.92 (m, 4H) 0.96 (s, 18H)。

20

【0 4 2 3】

30

【化 2 4 6】



【実施例 7】

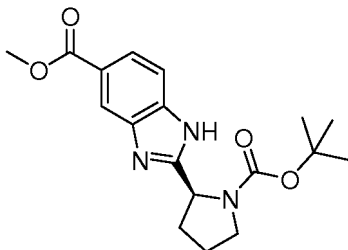
【0 4 2 4】

40

ジメチル (2 S, 2' S) - 1, 1' - ((2 S, 2' S) - 2, 2' - (6, 6' - (フェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (1H-ベンゾ [d] イミダゾール-6, 2-ジイル)) ビス (ピロリジン-2, 1-ジイル)) ビス (3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル) ジカーバメート

【0 4 2 5】

【化 2 4 7】

実施例 7 A

10

(S)-2-(1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid methyl ester

ピリジン (50 mL) および DMF (50 mL) の混合物中、3,4-ジアミノ安息香酸メチル (5.0 g、30.1 mmol) を EDC (17.3 g、90 mmol) および Boc-プロリン (6.48 g、30.1 mmol) と合わせ、混合物を室温で終夜攪拌状態とした。混合物を溶媒留去し、残留物を EtOAc に溶かし、水 (200 mL で 3 回)、10% NaHCO₃ 水溶液と次にブラインで洗浄した。有機層を MgSO₄ で脱水し、濾過し、溶媒留去して明黄色様固体 10.4 g (95%) を得て、それをそれ以上精製せずに用いた。

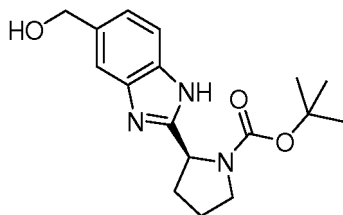
【0 4 2 6】

20

第 1 段階からの生成物 (10.4 g) を酢酸 (75 mL) に溶かし、混合物を 70 °C で 3 時間にわたり加熱攪拌状態とした。混合物を、トルエンと共沸させながら溶媒留去して乾固させ、真空乾燥した。残留物を、50% から 100% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を薄い明黄色様 / 白色固体として得た (8.96 g、収率 91%)。

【0 4 2 7】

【化 2 4 8】



30

実施例 7 B

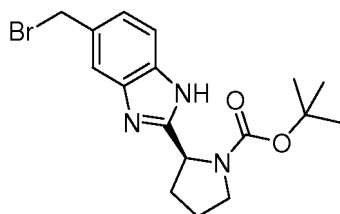
(S)-2-(1-(tert-butoxycarbonyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazole-5-carboxylic acid

実施例 7 A からの生成物 (1.75 g、5.07 mmol) の CH₂Cl₂ (40 mL) 中溶液に -78 °C で、DIBAL (15.7 mL、1M CH₂Cl₂ 溶液) を滴下し、混合物を -78 °C で 15 分間攪拌し、室温とし、1 時間攪拌した。反応液を氷浴で冷却し、MeOH (2 mL) をゆっくり滴下し、次に飽和 MgSO₄ (60 mL) を加え、混合物を 30 分間攪拌した。EtOAc (200 mL) を加え、有機層を分離し、ブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、溶媒留去して標題化合物を薄い黄色様固体として得た (1.506 g、収率 94%)。

40

【0 4 2 8】

【化 2 4 9】

実施例 7 C

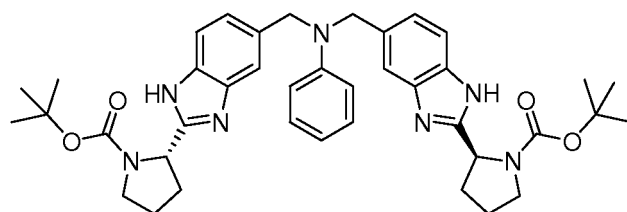
10

(S)-2-(5-(bromomethyl)-1H-benzimidazol-2-yl)-1-tert-butylpyrrolidine-1-carboxylic acid

実施例 7 B からの生成物 (0.50 g、1.57 mmol) およびポリマー結合トリフェニルホスフィン (2.1 g、3.15 mmol、150 から 300 メッシュ) の THF 中混合物に 0℃ で、 CBr_4 を加え、混合物を 0℃ で 10 分間攪拌し、室温で 1.5 時間攪拌状態とした。混合物を濾過し、THF で洗った。THF を留去して標題化合物を明黄色様固体として得て (493 mg、収率 82%)、それをそれ以上精製せずに用いた。

【0 4 2 9】

【化 2 5 0】



20

実施例 7 D

(2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(phenylazanidyl)bis(methylene))bis(1H-benzimidazol-5, 2-diyl)-1-tert-butylpyrrolidine-1-carboxylic acid

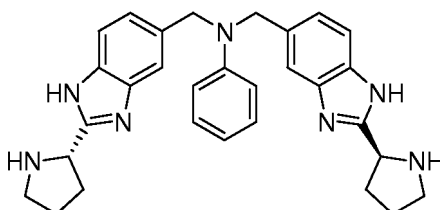
30

実施例 7 C からの生成物 (0.20 g、0.526 mmol)、アニリン (0.019 mL、0.210 mmol) および K_2CO_3 (0.087 g、0.631 mmol) の DMF (1.0 mL) 中混合物を室温で 2 時間攪拌した。追加の実施例 7 C からの生成物 (0.10 g) を追加の K_2CO_3 (0.044 g) とともに加え、混合物を終夜攪拌した。混合物を EtOAc に投入し、有機層を水、ブラインで洗浄し、脱水し (MgSO_4)、濾過し、溶媒留去した。生成物を、50% から 100% EtOAc / ヘキサンで溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を無色半固体として得た (46 mg、収率 32%)。

【0 4 3 0】

【化 2 5 1】

40

実施例 7 E

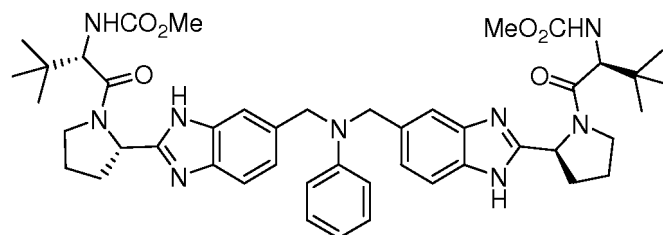
N, N-bis(2-((S)-1-pyrrolidin-2-yl)-1H-benzimidazol-5-yl)methylaniline

50

実施例 7 D からの生成物 (46 mg、0.066 mmol) の CH_2Cl_2 (1.0 mL) 中溶液に TFA (1.0 mL) を加え、混合物を室温で 30 分間攪拌した。溶媒留去し、残留物をそれ以上精製せずに用いた。

【0431】

【化252】



10

実施例 7 F

ジメチル (2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (6, 6' - (フェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (1H-ベンゾ [d] イミダゾール - 6, 2-ジイル)) ビス (ピロリジン - 2, 1-ジイル)) ビス (3, 3-ジメチル - 1-オキソブタン - 2, 1-ジイル) ジカーバメート

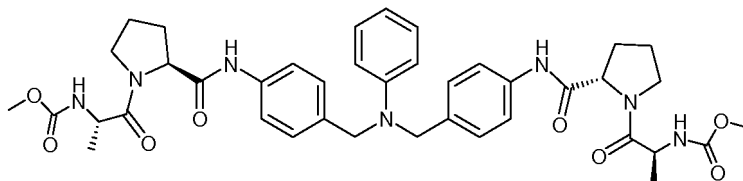
実施例 7 E からの生成物 (32.4 mg、0.066 mmol)、(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3, 3-ジメチルブタン酸 (26.2 mg、0.139 mmol) および HATU (52.7 mg、0.139 mmol) の脱水 DMSO (0.5 mL) 中溶液にヒューニッヒ塩基 (0.035 mL、0.198 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 90 分間攪拌した。混合物を水 (5 mL) と EtOAc (5 mL で 3 回) との間で分配し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水した。混合物を減圧下に濃縮し、粗生成物を、10% から 100% アセトニトリル/水 (0.1% TFA) の勾配で溶離を行う逆相クロマトグラフィー (C18) でのクロマトグラフィーによって精製した。純粋な生成物を含む分画を蓄積し、減圧下に濃縮して、標題化合物を TFA 塩としての固体として得た (14 mg、18%)。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 14.55 (br s, 2H) 7.72 (d, J = 8.39 Hz, 2H) 7.56 (s, 2H) 7.41 (d, J = 8.09 Hz, 2H) 7.31 (d, J = 8.70 Hz, 2H) 7.07 - 7.12 (m, 2H) 6.73 (d, J = 8.09 Hz, 2H) 6.58 - 6.63 (m, 1H) 5.19 (dd, J = 8.16, 5.87 Hz, 2H) 4.85 - 4.97 (m, 4H) 4.21 (d, J = 8.70 Hz, 2H) 3.81 - 3.92 (m, 4H) 3.57 (s, 6H) 2.01 - 2.25 (m, 8H) 0.85 (s, 18H)。

20

30

【0432】

【化253】



40

【実施例 8】

【0433】

ジメチル (2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (フェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン) ビス (アザンジイル)) ビス (オキシメチレン) ビス (ピロリジン - 2, 1-ジイル)) ビス (1-オキソプロパン - 2, 1-ジイル) ジカーバメート

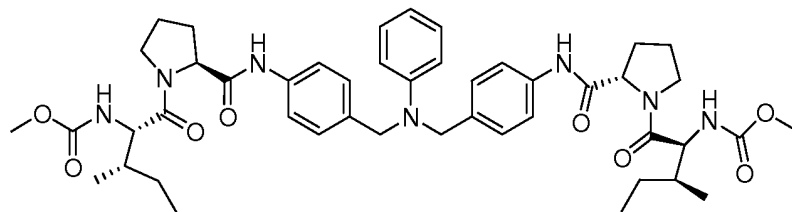
実施例 1 D からの生成物 (0.024 g、0.048 mmol)、(S) - 2 - (メト

50

キシカルボニルアミノ) プロパン酸 (0.015 g、0.101 mmol)、HATU (0.039 g、0.101 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (0.025 mL、0.145 mmol) を DMSO (0.5 mL) 中で混合し、窒素下に室温で2.5時間撹拌した。反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、水で洗浄した。有機抽出液を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、溶媒留去した。生成物を、0%から5% MeOH/ CH_2Cl_2 で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た (11.9 mg、収率32.6%)。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- D_6) δ ppm 9.92 (s、2H) 7.50 (d、 $J=8.54$ Hz、4H) 7.34 (d、 $J=7.48$ Hz、2H) 7.17 (d、 $J=8.70$ Hz、4H) 7.06 (dd、 $J=8.85$ 、7.32 Hz、2H) 6.65 (d、 $J=7.93$ Hz、2H) 6.56 (t、 $J=7.25$ Hz、1H) 4.59 (s、4H) 4.41 (dd、 $J=8.24$ 、4.42 Hz、2H) 4.27–4.36 (m、2H) 3.62–3.70 (m、2H) 3.54–3.61 (m、2H) 3.60 (s、6H) 2.07–2.18 (m、2H) 1.95–2.04 (m、2H) 1.81–1.96 (m、4H) 1.18 (d、 $J=4.00$ Hz、6H)。

【0434】

【化254】



【実施例9】

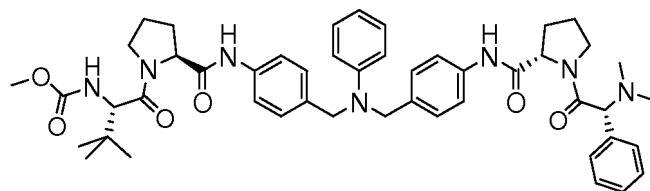
【0435】

ジメチル (2S, 2'S, 3S, 3'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (フェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン) ビス (アザンジイル)) ビス (オキシメチレン) ビス (ピロリジン-2, 1-ジイル))
ビス (3-メチル-1-オキソペンタン-2, 1-ジイル) ジカーバメート

実施例1Dからの生成物 (0.0179 g、0.036 mmol)、(2S, 3S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3-メチルペンタン酸 (0.014 g、0.076 mmol)、HATU (0.029 g、0.076 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (0.019 mL、0.108 mmol) を DMSO (0.360 mL) に溶かし、反応混合物を窒素下に室温で2時間撹拌した。反応混合物を CH_2Cl_2 で希釈し、水で洗浄した。有機抽出液を分離し、 Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、溶媒留去した。生成物を、0から3% MeOH/ CH_2Cl_2 で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (12.6 mg、収率41.1%)。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- D_6) δ ppm 9.98 (s、2H) 7.51 (d、 $J=8.55$ Hz、4H) 7.37 (d、 $J=8.55$ Hz、2H) 7.17 (d、 $J=8.54$ Hz、4H) 7.07 (dd、 $J=8.77$ 、7.25 Hz、2H) 6.65 (d、 $J=8.09$ Hz、2H) 6.56 (t、 $J=7.25$ Hz、1H) 4.59 (s、4H) 4.43 (dd、 $J=8.16$ 、4.81 Hz、2H) 4.07 (t、 $J=8.93$ Hz、2H) 3.79–3.86 (m、2H) 3.57–3.66 (m、2H) 3.52 (s、6H) 2.08–2.18 (m、2H) 1.95–2.05 (m、2H) 1.82–1.93 (m、4H) 1.66–1.76 (m、2H) 1.44–1.55 (m、2H) 1.06–1.15 (m、2H) 0.89 (d、 $J=6.71$ Hz、6H) 0.78–0.84 (m、6H)。

【0436】

【化 2 5 5】



【実施例 10】

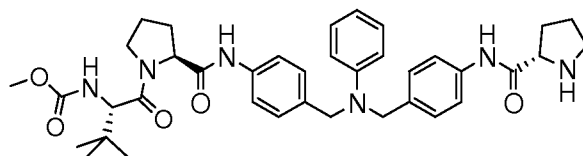
【0437】

メチル (S) - 1 - ((S) - 2 - (4 - ((4 - ((S) - 1 - ((R) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルアセチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド) ベンジル) (フェニル) アミノ) メチル) フェニルカルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカーバメート

10

【0438】

【化 2 5 6】



20

実施例 10 A

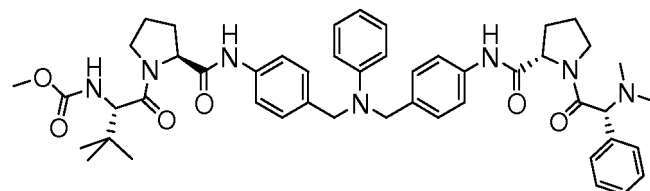
メチル (S) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソ - 1 - ((S) - 2 - (4 - ((フェニル (4 - ((S) - ピロリジン - 2 - カルボキサミド) ベンジル) アミノ) メチル) フェニルカルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) ブタン - 2 - イルカーバメート

実施例 1 D からの生成物 (120 mg、0.241 mmol) を DMSO (3.0 mL) 中で (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタン酸 (45.6 mg、0.241 mmol)、HATU (92 mg、0.241 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.126 mL、0.723 mmol) と合わせ、混合物を室温で 45 分間攪拌した。水で希釈し、固体を濾過によって回収した。生成物を、10% から 100% アセトニトリル/水 (0.1% TFA) で溶離を行う逆相クロマトグラフィー (C18) によって精製して標題化合物を得た (32 mg、収率 19.8%)。

30

【0439】

【化 2 5 7】



40

実施例 10 B

メチル (S) - 1 - ((S) - 2 - (4 - ((4 - ((S) - 1 - ((R) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニルアセチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド) ベンジル) (フェニル) アミノ) メチル) フェニルカルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカーバメート

実施例 10 A からの生成物 (15 mg、0.022 mmol) を DMSO (0.5 mL) 中で (R) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニル酢酸 (4.82 mg、0.027 mmol)、HATU (9.38 mg、0.025 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.014 mL、0.078 mmol) と合わせ、混合物を室温で 45 分間攪拌した。水で希釈し、固体を濾過によって回収した。生成物を、0% から 4% MeOH/CH₂Cl

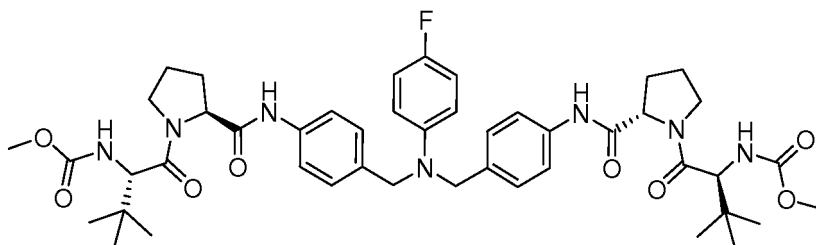
50

ジエチルアミノ) - 2 - フェニルアセチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド) ベンジル
(フェニル) アミノ) メチル) フェニルカルバモイル) ピロリジン - 1 - イル) - 3,
3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカーバメート

実施例 10 A からの生成物 (15 mg、0.022 mmol) を DMSO (1.0 mL) 中で (R) - 2 - (ジエチルアミノ) - 2 - フェニル酢酸 (6.04 mg、0.029 mmol)、HATU (9.38 mg、0.025 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (0.024 mL、0.135 mmol) と合わせ、混合物を室温で 45 分間攪拌した。水で希釈し、固体を濾過によって回収した。生成物を、0% から 5% MeOH / CH₂Cl₂ で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (11 mg、収率 57.2%)。¹H NMR (500 MHz、クロロホルム - d) δ ppm 0.87 (t、J = 7.10 Hz、6H) 0.94 (s、9H) 1.59 - 1.68 (m、1H) 1.78 - 1.86 (m、2H) 1.92 - 2.00 (m、1H) 2.04 - 2.12 (m、2H) 2.43 - 2.52 (m、2H) 2.55 - 2.67 (m、4H) 3.23 - 3.30 (m、1H) 3.56 - 3.61 (m、2H) 3.62 (s、3H) 3.71 - 3.78 (m、1H) 4.30 (d、J = 9.61 Hz、1H) 4.48 (s、4H) 4.55 (s、1H) 4.72 - 4.77 (m、2H) 5.31 (d、J = 9.77 Hz、1H) 6.63 (t、J = 7.25 Hz、1H) 6.67 (d、J = 7.93 Hz、2H) 7.06 - 7.12 (m、6H) 7.24 - 7.32 (m、3H) 7.33 (d、J = 8.54 Hz、2H) 7.35 - 7.42 (m、4H) 9.22 (s、1H) 9.64 (s、1H)。

【0444】

【化260】



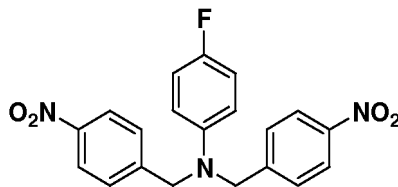
【実施例 13】

【0445】

ジメチル (2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (4-フルオロフェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン) ビス (アザンジイル)) ビス (オキシメチレン) ビス (ピロリジン - 2, 1-ジイル)) ビス (3, 3-ジメチル - 1-オキソブタン - 2, 1-ジイル) ジカーバメート

【0446】

【化261】



実施例 13 A

4-フルオロ-N, N-ビス (4-ニトロベンジル) アニリン

アニリンに代えて 4-フルオロアニリンを用い、実施例 1 A の製造に用いた方法によって実施例 13 A を製造した (4.78 g、収率 93%)。

【0447】

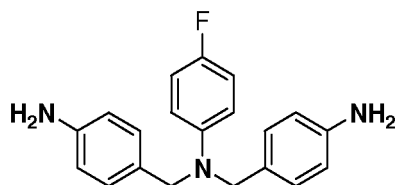
10

20

30

40

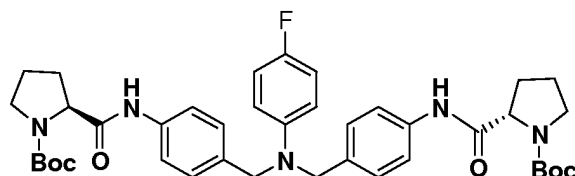
【化 2 6 2】

実施例 1 3 BN, N'-ビス (4-アミノベンジル) -4-フルオロアニリン

実施例 1 B の製造に用いた方法 A によって、実施例 1 3 B を実施例 1 3 A からの生成物から製造した (0. 5 4 8 g、収率 1 0 0 %)。

【0 4 4 8】

【化 2 6 3】

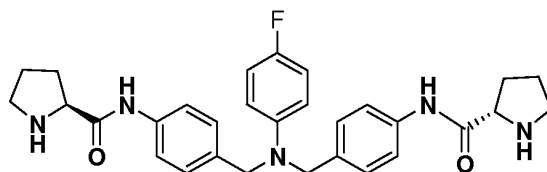
実施例 1 3 C

(2 S, 2' S) - 2, 2' - (4, 4' - (4-フルオロフェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン) ビス (アザンジイル)) ビス (オキソメチレン) ジピロリジン-1-カルボン酸 t e r t -ブチル

実施例 1 C の製造に用いた方法によって、実施例 1 3 C を実施例 1 3 B からの生成物から製造した (0. 6 5 0 g、収率 5 3. 3 %)。

【0 4 4 9】

【化 2 6 4】

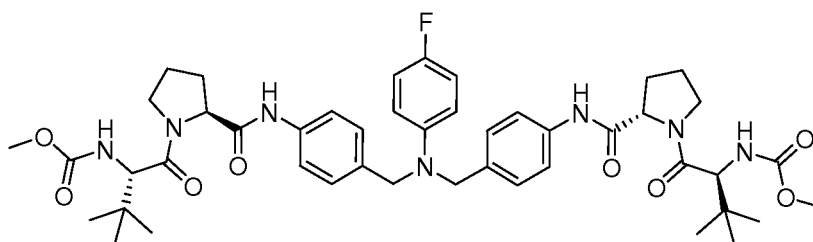
実施例 1 3 D

(2 S, 2' S) - N, N' - (4, 4' - (4-フルオロフェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン)) ジピロリジン-2-カルボキサミド

実施例 1 D の製造に用いた方法によって、実施例 1 3 D を実施例 1 3 C からの生成物から製造した (0. 6 5 0 g、収率 5 3. 3 %)。

【0 4 5 0】

【化 2 6 5】

実施例 1 3 E

ジメチル (2 S, 2' S) - 1, 1' - ((2 S, 2' S) - 2, 2' - (4, 4' - (4-フルオロフェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン) ビス (アザンジイル)) ビス (オキソメチレン) ビス (ピロリジン-2, 1-ジイル)) ビス (3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル) ジカーバメート

10

20

30

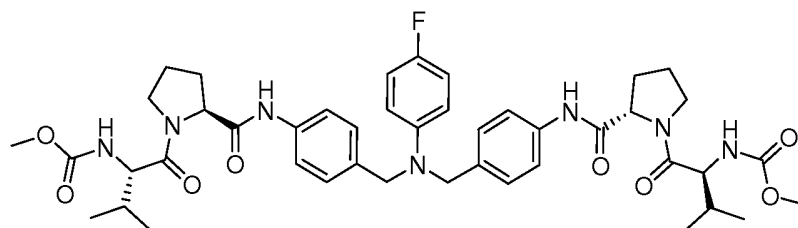
40

50

実施例 13 Dからの生成物 (0.100 g、0.194 mmol)、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸 (0.111 g、0.388 mmol) および HATU (0.162 g、0.427 mmol) の DMF (2.0 mL) 中混合物に、ヒューニツヒ塩基 (0.134 mL、0.766 mmol) を加え、反応液を室温で 30 分間攪拌した。反応液を水と EtOAc との間で分配した。有機相をブラインで洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残留物を、0% から 3% MeOH/CH₂Cl₂ で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た (0.071 g、収率 42.7%)。¹H NMR (500 MHz、DMSO-D₆) δ ppm 0.96 (s、18H)、1.81-1.90 (m、4H)、1.94-2.02 (m、2H)、2.11-2.18 (m、2H)、3.54 (s、6H)、3.61-3.66 (m、2H)、3.75-3.81 (m、2H)、4.21 (d、J=8.85 Hz、2H)、4.43 (dd、J=8.24、5.49 Hz、2H)、4.55 (s、4H)、6.64 (dd、J=9.31、4.43 Hz、2H)、6.91 (dd、J=9.00、9.00 Hz、2H)、7.09 (br d、J=8.85 Hz、2H)、7.15 (d、J=8.55 Hz、4H)、7.51 (d、J=8.54 Hz、4H)、9.99 (br s、2H)。

【0451】

【化266】



【実施例 14】

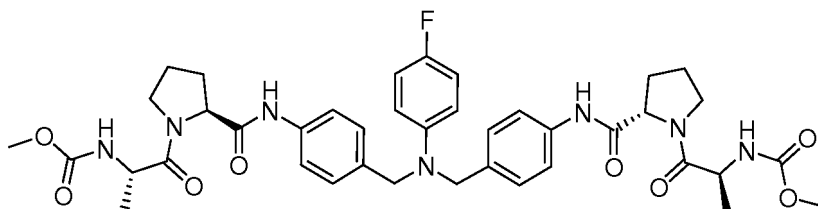
【0452】

ジメチル (2S, 2'S)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'-(4, 4'-(4-フルオロフェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(4, 1-フェニレン)ビス(アザンジイル))ビス(オキソメチレン)ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル)ジカーバメート

実施例 13 Eの製造に用いた方法によって、実施例 13 Dからの生成物を (S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸と反応させて、標題化合物を得た (0.108 g、収率 67.1%)。¹H NMR (500 MHz、DMSO-D₆) δ ppm 0.87 (d、J=6.57 Hz、6H)、0.93 (d、J=6.72 Hz、6H)、1.84-2.02 (m、8H)、2.11-2.17 (m、2H)、3.52 (s、6H)、3.60-3.64 (m、2H)、3.77-3.83 (m、2H)、4.02 (dd、J=8.39、8.39 Hz、2H)、4.43 (dd、J=8.24、4.88 Hz、2H)、4.55 (s、4H)、6.63 (dd、J=9.31、4.43 Hz、2H)、6.91 (dd、J=9.0、9.0 Hz、2H)、7.16 (d、J=8.54 Hz、4H)、7.32 (d、J=8.40、2H)、7.51 (d、J=8.54 Hz、4H)、9.98 (s、2H)。

【0453】

【化 2 6 7】



【実施例 1 5】

【0 4 5 4】

10

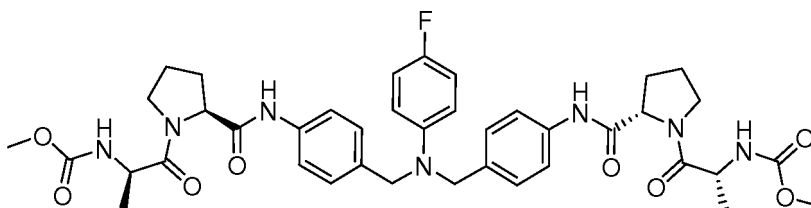
ジメチル (2 S, 2' S) - 1, 1' - ((2 S, 2' S) - 2, 2' - (4, 4' - (4-フルオロフェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン) ビス (アザンジイル)) ビス (オキソメチレン) ビス (ピロリジン-2, 1-ジイル)) ビス (1-オキソプロパン-2, 1-ジイル) ジカーバメート

実施例 1 3 E の製造に用いた方法によって、実施例 1 3 D からの生成物を (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) プロパン酸と反応させて、標題化合物を得た (0. 083 g、収率 55. 3%)。¹H NMR (500 MHz、DMSO-D₆) δ ppm 1. 18 (d、J = 7. 48、6 H)、1. 83 - 1. 94 (m、4 H)、1. 97 - 2. 02 (m、2 H)、2. 09 - 2. 15 (m、2 H)、3. 51 (s、6 H)、3. 56 - 3. 60 (m、2 H)、3. 64 - 3. 69 (m、2 H)、4. 28 - 4. 34 (m、2 H)、4. 40 - 4. 42 (dd、J = 8. 39、4. 57 Hz、2 H)、4. 55 (s、4 H)、6. 63 (dd、J = 9. 46、4. 58 Hz、2 H)、6. 91 (dd、J = 9. 00、9. 00 Hz、2 H)、7. 16 (d、J = 8. 55、4 H)、7. 35 (d、J = 7. 47 Hz、2 H)、7. 50 (d、J = 8. 55 Hz、4 H)、9. 92 (s、2 H)。

20

【0 4 5 5】

【化 2 6 8】



30

【実施例 1 6】

【0 4 5 6】

ジメチル (2 R, 2' R) - 1, 1' - ((2 S, 2' S) - 2, 2' - (4, 4' - (4-フルオロフェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン) ビス (アザンジイル)) ビス (オキソメチレン) ビス (ピロリジン-2, 1-ジイル)) ビス (1-オキソプロパン-2, 1-ジイル) ジカーバメート

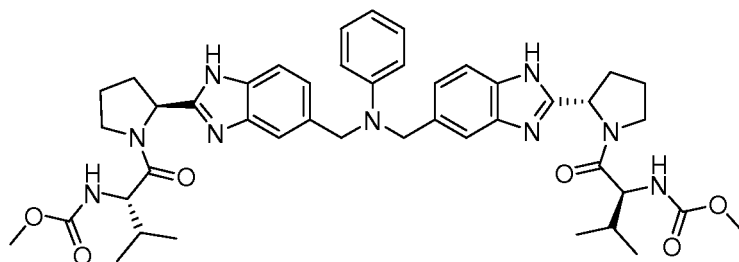
40

実施例 1 3 E の製造に用いた方法によって、実施例 1 3 D からの生成物を (R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) プロパン酸と反応させて、標題化合物を得た (0. 152 g、収率 72. 9%)。¹H NMR (500 MHz、ベンゼン-D₆) δ ppm 0. 97 (d、J = 6. 56 Hz、6 H)、1. 19 - 1. 29 (m、2 H)、1. 58 - 1. 68 (m、2 H)、2. 30 - 2. 33 (m、2 H)、2. 49 - 2. 53 (m、2 H)、3. 02 - 3. 06 (m、2 H)、3. 37 (s、6 H)、4. 09 (s、4 H)、4. 14 - 4. 17 (m、2 H)、4. 52 (brd、J = 7. 33 Hz、2 H)、5. 51 (brs、2 H)、6. 43 (dd、J = 9. 31、4. 43 Hz、2 H)、6. 77 (dd、J = 8. 70、8. 70 Hz、2 H)、6. 95 - 7. 00 (m、6 H)、7. 95 (d、J = 8. 09 Hz、4 H)、9. 43 (brs、2 H)。

50

【0457】

【化269】



10

【実施例17】

【0458】

ジメチル(2S, 2'S)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-
(フェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5,
2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(3-メチル-1-オキシ
ブタン-2, 1-ジイル)ジカーバメート

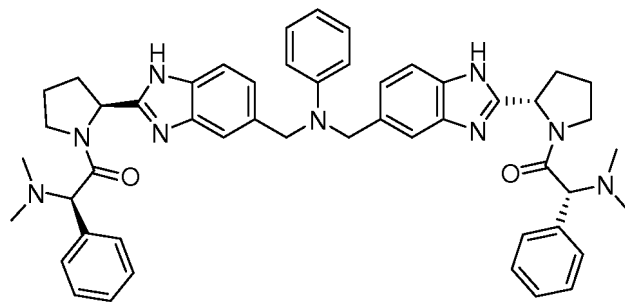
実施例7Eからの生成物(17.4mg、0.035mmol)、HATU(33.6mg、0.088mmol)および(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸(15.50mg、0.088mmol)をDMSO(0.18mL)中で合わせ、ヒューニツヒ塩基(37.1μL、0.212mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、水に投入し、EtOAcで抽出した。有機層をNa₂SO₄で脱水し、濾過し、溶媒留去した。生成物を、10%から100%アセトニトリル/水(0.1% TFA)で溶離を行うクロマトグラフィー(C18)によって精製して、標題化合物をTFA塩として得た(14.0mg、収率49.1%)。¹H NMR(500MHz、DMSO-D₆) δ ppm 14.50(b r s、2H) 7.70(d、J=8.39Hz、2H) 7.54(s、2H) 7.39(d、J=7.17Hz、2H) 7.33(d、J=8.55Hz、2H) 7.07-7.12(m、2H) 6.73(d、J=8.09Hz、2H) 6.61(t、J=7.25Hz、1H) 5.20(dd、J=8.01、5.42Hz、2H) 4.84-4.96(m、4H) 4.11(t、J=8.01Hz、2H) 3.81-3.90(m、4H) 3.54(s、6H) 2.15-2.22(m、2H) 2.02-2.15(m、4H) 1.92-2.01(m、2H) 0.74-0.89(m、14H)。

20

30

【0459】

【化270】



40

【実施例18】

【0460】

(2R, 2'R)-1, 1'-((2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-
ルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5,
2-ジイル))ビス(ピロリジン-2, 1-ジイル))ビス(2-(ジメチルアミノ)-2-フ
ェニルエタノン)

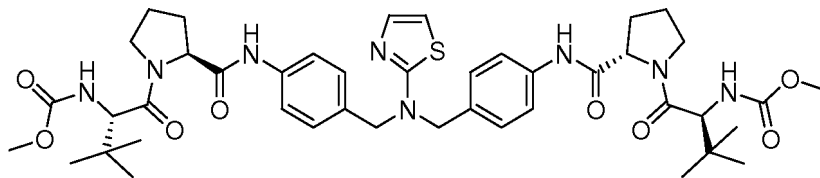
実施例17の製造に用いた方法によって、実施例7Eからの生成物を(R)-2-(ジ

50

メチルアミノ) - 2 - フェニル酢酸と反応させて、標題化合物を T F A 塩として得た (0.041 g、収率 54.2%)。¹H NMR (500 MHz、DMSO-D₆) δ ppm 9.90 - 10.40 (m、2H) 7.47 - 7.70 (m、12H) 6.90 - 7.44 (m、4H) 6.68 - 6.80 (m、4H) 6.56 - 6.66 (m、1H) 4.78 - 5.81 (m、8H) 4.01 (s、12H) 2.83 - 3.12 (m、4H) 1.87 - 2.28 (m、8H)。

【0461】

【化271】



10

【実施例19】

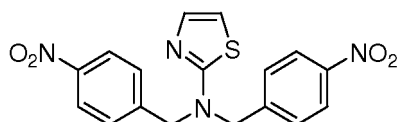
【0462】

ジメチル (2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (4 - ジメチル (2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (チアゾール - 2 - イルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1 - フェニレン)) ビス (アザンジイル) ビス (オキソメチレン) ビス (ピロリジン - 2, 1 - ジイル)) ビス (3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 2, 1 - ジイル) ジカーバメート

20

【0463】

【化272】



実施例19A

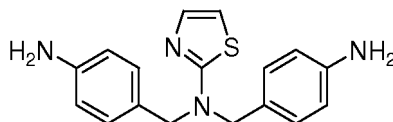
N, N - ビス (4 - ニトロベンジル) チアゾール - 2 - アミン

30

アニリンに代えて 2 - アミノチアゾールを用い、実施例 1 A の製造に用いた方法によって実施例 19 A を製造した (0.915 g、収率 42.9%)。

【0464】

【化273】



実施例19B

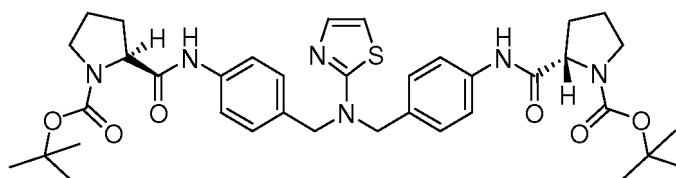
N, N - ビス (4 - アミノベンジル) チアゾール - 2 - アミン

40

実施例 1 B の製造に用いた方法 A によって、実施例 19 B を実施例 19 A からの生成物から製造した (0.211 g、収率 56.2%)。

【0465】

【化274】



50

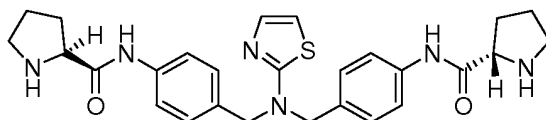
実施例 19 C

(2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (チアゾール-2-イルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン)) ビス (アザンジイル) ビス (オキシメチレン) ジピロリジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチル

実施例 1 C の製造に用いた方法によって、実施例 19 C を実施例 19 B からの生成物から製造した (0.25 g、収率 52.2%)。

【0466】

【化 275】



10

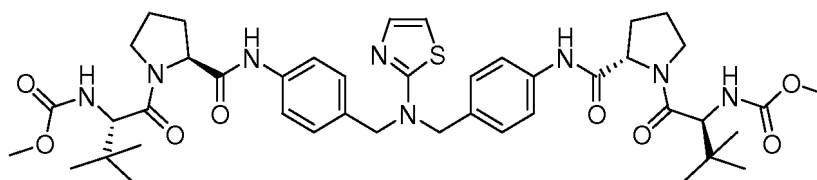
実施例 19 D

(2S, 2'S) - N, N' - (4, 4' - (チアゾール-2-イルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン)) ジピロリジン-2-カルボキサミド

実施例 1 D の製造に用いた方法によって、実施例 19 D を実施例 19 C からの生成物から製造した (0.058 g、収率 32.5%)。

【0467】

【化 276】



20

実施例 19 E

ジメチル (2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (4-ジメチル (2S, 2'S) - 1, 1' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (チアゾール-2-イルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン)) ビス (アザンジイル) ビス (オキシメチレン) ビス (ピロリジン-2, 1-ジイル)) ビス (3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル) ジカーバメート

実施例 19 D からの生成物 (0.0581 g、0.115 mmol)、(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3, 3-ジメチルブタン酸 (0.0529 g、0.280 mmol) および HATU (0.100 g、0.264 mmol) の CH₂Cl₂ (2.5 mL) 中混合物に、ヒューニツヒ塩基 (0.08 mL、0.462 mmol) を加え、反応液を室温で 2 時間攪拌した。反応液を水で洗浄し、有機相を脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。残留物を、0% から 5% MeOH/CH₂Cl₂ で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (0.047 g、収率 48.3%)。 ¹H NMR (500 MHz、ベンゼン-d₆) δ 1.00 (d、J = 8.2, 1.8 H)、1.75 - 1.10 (m、6 H)、2.13 - 1.98 (m、2 H)、3.25 - 3.14 (m、2 H)、3.40 - 3.31 (m、2 H)、3.42 (s、3 H)、3.44 (s、3 H)、4.20 (s、1 H)、4.31 (d、J = 13.8, 1 H)、4.49 (dd、J = 24.6, 15.4, 4 H)、4.65 (dd、J = 7.6, 5.3, 1 H)、4.78 (dd、J = 7.8, 4.7, 1 H)、5.28 (d、J = 4.4, 1 H)、5.52 (d、J = 11.0, 1 H)、5.56 (d、J = 8.9, 1 H)、5.79 (d、J = 4.5, 1 H)、6.84 (d、J = 8.3, 2 H)、7.66 (d、J = 8.4, 2 H)、7.81 (d、J = 8.4, 2 H)、9.77 (s、1 H)、9.88 (s、1 H)。

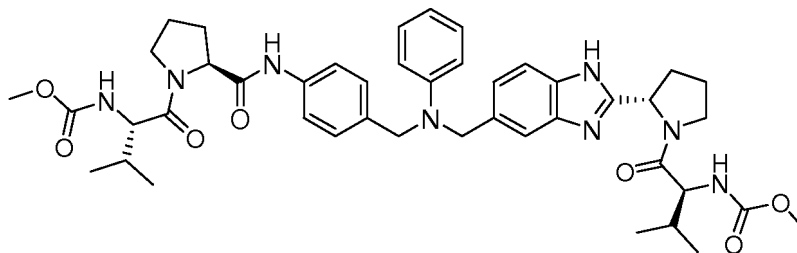
【0468】

30

40

50

【化 2 7 7】



【実施例 2 0】

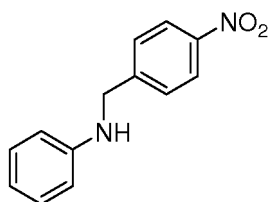
10

【0 4 6 9】

メチル (S) - 1 - ((S) - 2 - (5 - (((4 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド) ベンジル) (フェニル) アミノ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカーバメート

【0 4 7 0】

【化 2 7 8】



20

実施例 2 0 A

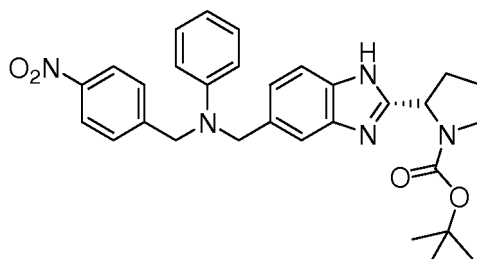
N - (4 - ニトロベンジル) アニリン

アニリン (6 . 1 6 g、6 6 . 2 m m o l) および 4 - ニトロベンズアルデヒド (1 0 . 0 g、6 6 . 2 m m o l) を MeOH (1 6 5 m L) およびトルエン (1 6 5 m L) 中で合わせ、加熱して 6 0 °C として 3 時間経過させた。混合物を冷却して室温とし、水素化ホウ素ナトリウム (5 . 0 1 g、1 3 2 m m o l) を少量ずつ加え、室温で 1 時間攪拌した。飽和 NaHCO₃ を加え、1 時間攪拌した。水を加え、EtOAc で抽出した。合わせた抽出液をブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、溶媒留去して琥珀色油状物を得て、それを CH₂Cl₂ で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (9 . 0 g、5 9 . 6 % 収率) 。

30

【0 4 7 1】

【化 2 7 9】



40

実施例 2 0 B

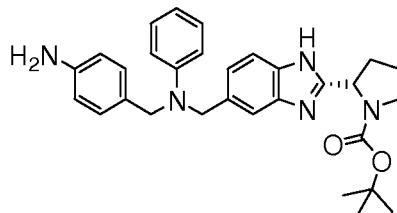
(S) - 2 - (5 - (((4 - ニトロベンジル) (フェニル) アミノ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル 実施例 2 0 A からの生成物 (0 . 5 3 0 g、2 . 3 2 m m o l) および K₂CO₃ (0 . 8 0 2 g、5 . 8 1 m m o l) を、室温で脱水 DMF (2 0 m L) 中で合わせ、窒素を 1 0 分間溶液に吹き込んだ。実施例 7 C からの生成物 (1 . 0 g、2 . 6 3 m m o l) を

50

20分間隔で等量ずつ加え、反応液を合計2.5時間攪拌した。混合物を水に投入し、EtOAcで抽出し、ブラインで洗浄した。有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過し、溶媒留去した。生成物を、0%から4%MeOH/CH₂Cl₂で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製し、0%から5%EtOAc/CH₂Cl₂で溶離を行う第2のカラムによって精製して、標題化合物を得た(0.350g、収率28.6%)。

【0472】

【化280】



10

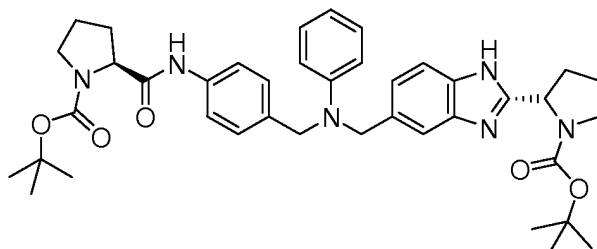
実施例20C

(S)-2-(5-((4-アミノベンジル)(フェニル)アミノ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例1Bの製造に用いた方法Aによって、実施例20Cを実施例20Bからの生成物から製造した。

【0473】

【化281】



20

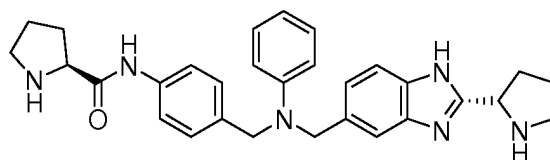
実施例20D

(S)-2-(4-(((2-((S)-1-((tert-butyl)carbamoyl)pyrrolidin-2-yl)-1H-benzodiazol-5-yl)methyl)(フェニル)アミノ)メチル)フェニルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例1Cの製造に用いた方法によって、実施例20Dを実施例20Cからの生成物から製造した(0.15g、収率38.1%)。

【0474】

【化282】



30

40

実施例20E

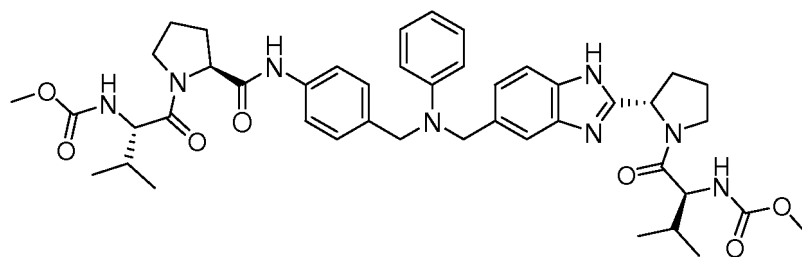
(S)-N-(4-((フェニル((2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)アミノ)メチル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキサミド

実施例1Dの製造に用いた方法によって、実施例20Eを実施例20Dからの生成物から製造した(0.082g、収率77%)。

【0475】

50

【化 2 8 3】



実施例 2 0 F

10

【0 4 7 6】

メチル (S) - 1 - ((S) - 2 - (5 - ((4 - ((S) - 1 - ((S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタノイル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド) ベンジル) (フェニル) アミノ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカーバメート

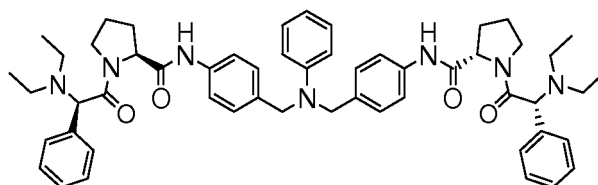
実施例 1 0 B の製造に用いた方法によって、実施例 2 0 F を実施例 2 0 E からの生成物および (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸から製造した。標題化合物を、0 % から 5 % MeOH / CH₂Cl₂、次に 1 0 % から 6 0 % EtOAc / CH₂Cl₂ (0. 5 % NH₄OH 含有) で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製した (0. 0 4 4 g、収率 3 2. 8 %)。¹H NMR (5 0 0 MHz、DMSO - D₆) δ ppm 0. 7 6 (d、J = 6. 7 1 Hz、3 H) 0. 7 8 (dd、J = 6. 7 1、2. 7 5 Hz、3 H) 0. 8 3 (d、J = 7. 3 2 Hz、3 H) 0. 8 8 (d、J = 6. 7 1 Hz、3 H) 1. 2 3 - 1. 5 3 (m、1 H) 1. 7 8 - 1. 9 1 (m、4 H) 1. 9 1 - 1. 9 9 (m、2 H) 2. 0 5 - 2. 1 7 (m、4 H) 3. 4 8 (d、J = 5. 1 9 Hz、6 H) 3. 5 4 - 3. 6 0 (m、1 H) 3. 7 2 - 3. 7 9 (m、2 H) 3. 9 2 - 4. 0 4 (m、2 H) 4. 3 8 (dd、J = 8. 0 9、4. 8 8 Hz、1 H) 4. 5 6 (s、2 H) 4. 6 8 (d、J = 1 0. 9 9 Hz、2 H) 5. 0 5 - 5. 1 2 (m、1 H) 6. 5 1 (td、J = 7. 2 1、4. 0 4 Hz、1 H) 6. 6 4 (d、J = 8. 2 4 Hz、2 H) 6. 9 6 - 7. 0 5 (m、3 H) 7. 1 4 (dd、J = 8. 6 2、2. 2 1 Hz、2 H) 7. 2 0 (s、1 H) 7. 2 2 - 7. 3 0 (m、2 H) 7. 3 5 (dd、J = 3 5. 7 8、8. 3 2 Hz、1 H) 7. 4 6 (dd、J = 8. 6 2、1. 7 5 Hz、2 H) 9. 9 4 (s、1 H) 11. 9 8 (d、J = 2 6. 2 5 Hz、1 H)。

20

30

【0 4 7 7】

【化 2 8 4】



40

【実施例 2 1】

【0 4 7 8】

(R, 2 S, 2 ' S) - N, N ' - (4, 4 ' - (フェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1 - フェニレン)) ビス (1 - ((R) - 2 - (ジエチルアミノ) - 2 - フェニルアセチル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド)

実施例 1 0 B の製造に用いた方法によって、実施例 2 1 を実施例 1 D からの生成物および (R) - 2 - (ジエチルアミノ) - 2 - フェニル酢酸から製造した。標題化合物を、0 % から 5 % MeOH / CH₂Cl₂ で溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製した (9. 0 mg、収率 1 4. 6 %)。¹H NMR (5 0 0 MHz、DMSO

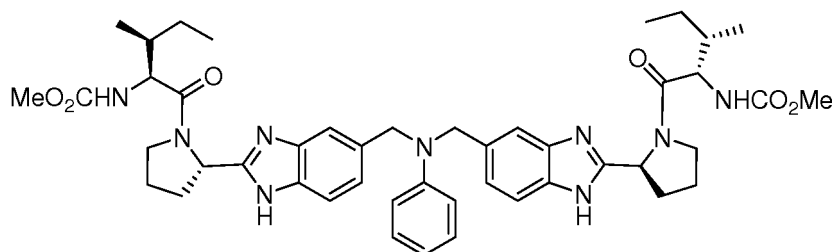
50

−D6) δ ppm 0.96 (t, $J=7.10$ Hz, 12H) 1.81–1.96 (m, 4H) 2.00–2.07 (m, 2H) 2.08–2.17 (m, 2H) 2.49–2.56 (m, 4H) 2.63–2.72 (m, 4H) 3.42–3.47 (m, 2H) 3.82–3.89 (m, 2H) 4.45 (dd, $J=8.16$, 4.50 Hz, 2H) 4.67 (s, 4H) 4.74 (s, 2H) 6.64 (t, $J=7.25$ Hz, 1H) 6.74 (d, $J=7.93$ Hz, 2H) 7.12–7.18 (m, 2H) 7.26 (d, $J=8.54$ Hz, 4H) 7.34 (t, $J=7.17$ Hz, 2H) 7.40 (t, $J=7.40$ Hz, 4H) 7.47 (d, $J=7.17$ Hz, 4H) 7.59 (d, $J=8.54$ Hz, 4H) 10.03 (s, 2H)。

【0479】

【化285】

10



【実施例22】

【0480】

20

ジメチル(2S, 2'S, 3S, 3'S)−1, 1'−((2S, 2'S)−2, 2'−(5, 5'−(フェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(1H−ベンゾ[d]イミダゾール−5, 2−ジイル))ビス(ピロリジン−2, 1−ジイル))ビス(3−メチルー1−オキソペンタン−2, 1−ジイル)ジカーバメート

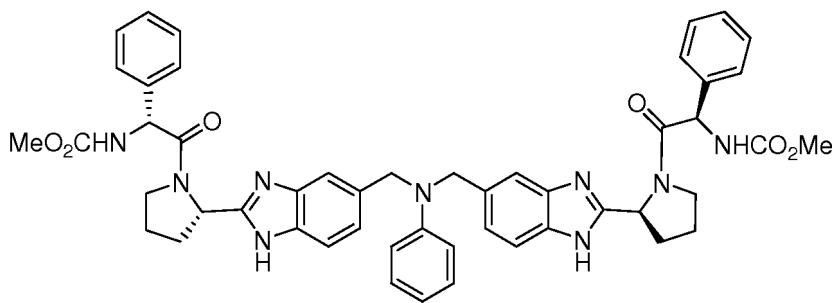
実施例7Eからの生成物(12mg、0.024mmol)、(2S, 3S)−2−(メトキシカルボニルアミノ)−3−メチルペンタン酸(9.70mg、0.051mmol)およびHATU(19.49mg、0.051mmol)の脱水DMSO(0.2mL)中溶液に、ヒューニツヒ塩基(0.013mL、0.073mmol)を加え、得られた混合物を室温で90分間攪拌した。混合物を水(2mL)とEtOAc(2mLで3回)との間で分配し、合わせた有機層をNa₂SO₄で脱水した。混合物を濾過し、減圧下に濃縮し、粗生成物を、10%から100%ACN/水(0.1%TFA)の勾配で溶離を行うシリカゲル(C18)でのクロマトグラフィーによって精製した。純粋な生成物を含む分画を蓄積し、減圧下に濃縮して、標題化合物をTFA塩としての固体として得た(9mg、31.4%)。¹H NMR(500MHz、DMSO−D6) δ ppm 14.70 (br s, 2H) 7.73 (d, $J=8.39$ Hz, 2H) 7.56 (s, 2H) 7.43 (d, $J=8.39$ Hz, 2H) 7.38 (d, $J=8.70$ Hz, 2H) 7.07–7.12 (m, 2H) 6.73 (d, $J=8.09$ Hz, 2H) 6.61 (t, $J=7.25$ Hz, 1H) 5.21 (dd, $J=8.16$, 5.57 Hz, 2H) 4.91 (s, 4H) 4.11–4.18 (m, 2H) 3.82–3.94 (m, 4H) 3.54 (s, 6H) 2.01–2.26 (m, 8H) 1.64–1.77 (m, 2H) 1.27–1.37 (m, 2H) 0.96–1.10 (m, 2H) 0.71–0.90 (m, 12H)。

【0481】

30

40

【化 2 8 6】



10

【実施例 2 3】

【0 4 8 2】

ジメチル (1 R、1' R) - 2, 2' - ((2 S, 2' S) - 2, 2' - (5, 5' - (フェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (1 H-ベンゾ [d] イミダゾール-5, 2-ジイル)) ビス (ピロリジン-2, 1-ジイル)) ビス (2-オキソ-1-フェニルエタン-2, 1-ジイル) ジカーバメート

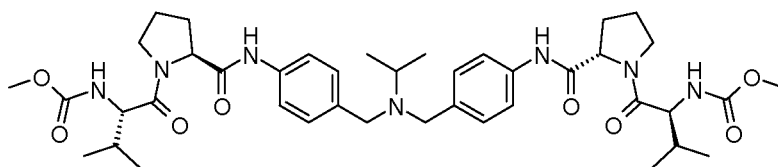
実施例 7 E からの生成物 (12 mg、0.024 mmol)、(R)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸 (10.72 mg、0.051 mmol) および HATU (19.49 mg、0.051 mmol) の脱水 DMSO (0.2 mL) 中混合物にヒューニツヒ塩基 (0.013 mL、0.073 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 90 分間攪拌した。水 (2 mL) と EtOAc (2 mL で 2 回) との間で分配し、合わせた有機層を Na_2SO_4 で脱水した。濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、10% から 100% アセトニトリル/水 (0.1% TFA) の勾配で溶離を行うシリカゲル (C18) でのクロマトグラフィーによって精製した。純粋な分画を蓄積し、減圧下に濃縮して標題化合物を TFA 塩としての固体として得た (13 mg、43.8%)。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- D_6) δ ppm 14.50 (br s、2H) 6.87-7.88 (m、18H) 6.56-6.79 (m、3H) 5.36-5.58 (m、2H) 5.22-5.35 (m、2H) 4.94 (s、4H) 3.69-3.99 (m、4H) 3.46-3.56 (m、6H) 3.13-3.26 (m、2H) 1.86-2.34 (m、8H)。

20

30

【0 4 8 3】

【化 2 8 7】



【実施例 2 4】

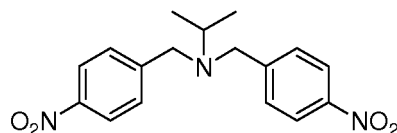
【0 4 8 4】

ジメチル ([(1-メチルエチル) イミノ] ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2 S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2 S) - 3-メチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル] }) ビスカーバメート

40

【0 4 8 5】

【化 2 8 8】



実施例 2 4 A

50

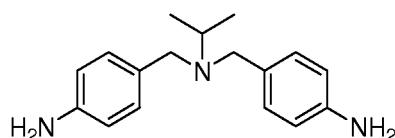
N, N-ビス(4-ニトロベンジル)プロパン-2-アミン

ビス(4-ニトロベンジル)アミン(50 mg、0.174 mmol)およびアセトン(51.1 μ L、0.696 mmol)のメタノール(752 μ L)／酢酸(39.6 μ L)／CH₂Cl₂(79 μ L)中混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を冷却して0℃とし、水素化シアノホウ素ナトリウム(32.8 mg、0.522 mmol)を加えた。混合物を0℃で1時間攪拌し、昇温させて室温とし、終夜攪拌した。反応液を濃縮し、残留物をEtOAcと飽和NaHCO₃水溶液との間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製(シリカゲル、50% EtOAc／ヘキサン)によって、標題生成物を得た(42.8 mg、75%)。MS(ESI) m/z 329.9 (M+H)⁺。

10

【0486】

【化289】

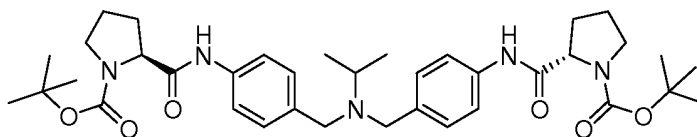
実施例24B4-((4-アミノベンジル)(イソプロピル)アミノ)メチルアニリン

実施例24Aからの生成物(42.8 mg、0.130 mmol)のエタノール(1.3 mL)中溶液にN₂雰囲気下で、三塩化ビスマス(0.026 mL、0.39 mmol)を加えた。混合物を冷水浴で冷却し、水素化ホウ素ナトリウム(79 mg、2.079 mmol)を数分間かけて少量ずつゆっくり加えた。添加完了後、得られた混合物を室温で1時間攪拌し、セライトで濾過し、メタノールで洗った。濾液を濃縮して約1/2の体積とし、1:3イソプロピルアルコール:CH₂Cl₂で希釈し、飽和NaHCO₃水溶液で洗浄した。有機層を脱水し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た(31.9 mg)。MS(APCI) m/s 270.5 (M+H)⁺。

20

【0487】

【化290】



30

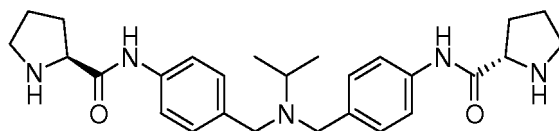
実施例24C(2S, 2'-S)-2, 2'-(4, 4'-(イソプロピルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(4, 1-フェニレン)ビス(アザンジイル))ビス(オキシメチレン)ジピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

実施例24Bからの生成物(31.9 mg、0.118 mmol)の脱水DMSO(592 μ L)中溶液に、N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリン(51 mg、0.237 mmol)、HATU(95 mg、0.249 mmol)およびヒューニッヒ塩基(83 μ L、0.474 mmol)を加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下に濃縮した。フラッシュクロマトグラフィーによる精製(シリカゲル、50% EtOAc／ヘキサン)によって標題化合物を得た(24.3 mg、31%)。MS(ESI) m/z 664.4 (M+H)⁺。

40

【0488】

【化 2 9 1】



実施例 2 4 D

(2S, 2'S)-N, N'-(4, 4'-(isopropylazanidyl)bis(methylene)bis(4, 1-phenylene))piperidine-2-carboxamide

実施例 2 4 C からの生成物 (24.3 mg、0.037 mmol) の CH_2Cl_2 (0.2 mL) 中溶液にトリフルオロ酢酸 (0.100 mL) を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物をイソプロピルアルコール： CH_2Cl_2 の 1：3 混合物に溶かし、飽和 NaHCO_3 水溶液で洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下に濃縮して標題化合物を得た (10.4 mg、61%)。MS (ESI) m/z 464.2 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0 4 8 9】

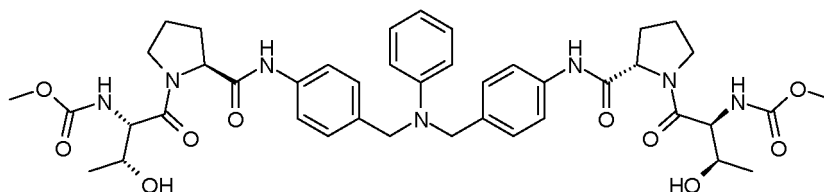
実施例 2 4 E

ジメチル [(1-メチルエチル)イミノ]ビス{メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S)-3-メチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル]}ビスカーバメート

実施例 2 4 D からの生成物 (10.4 mg、0.022 mmol) の脱水 DMSO (0.15 mL) 中溶液に、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (10.61 mg、0.056 mmol)、HATU (21.3 mg、0.056 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (23.5 μL 、0.135 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で 1 時間攪拌し、水と酢酸エチルとの間で分配した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下に濃縮した。C18-逆相 HPLC (10% から 90% CH_3CN / [0.1% TFA / 水]) による精製によって、標題化合物を TFA 塩として得た (7.5 mg)。¹H NMR (500 MHz、DMSO- D_6) δ ppm 0.87 (t、 $J=7.5$ Hz、7H)、0.93 (d、 $J=6.7$ Hz、5H)、1.34 (d、 $J=6.6$ Hz、6H)、1.84-1.94 (m、6H)、1.95-2.04 (m、3H)、2.17 (td、 $J=7.2$ 、4.8 Hz、2H)、2.37-2.42 (m、3H)、3.60-3.69 (m、6H)、3.82 (d、 $J=9.5$ Hz、2H)、4.03 (t、 $J=8.5$ Hz、3H)、4.34 (d、 $J=13.4$ Hz、2H)、4.42-4.46 (m、2H)、7.31 (d、 $J=8.4$ Hz、2H)、7.40 (t、 $J=9.2$ Hz、4H)、7.64 (dd、 $J=8.7$ 、2.0 Hz、4H)、9.10 (s、1H)、10.21 (s、2H)；MS (ESI) m/z 778.4 ($\text{M}+\text{H}$)⁺。

【0 4 9 0】

【化 2 9 2】



【実施例 2 5】

【0 4 9 1】

ジメチル [(フェニルイミノ)ビス{メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S, 3R)-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-1, 2-ジイル]}]ビスカーバメート

10

20

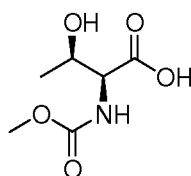
30

40

50

【0492】

【化293】

実施例25A(2S, 3R)-3-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸

10

L-トレオニン (0.50 g, 4.2 mmol) および重炭酸ナトリウム (1.13 g, 13.4 mmol) を水 (20 mL) に溶かし、氷浴で冷却した。クロルギ酸メチル (0.36 mL, 4.62 mmol) をジエチルエーテル (2 mL) に溶かし、高撹拌しながら滴下した。溶液を環境温度で5時間撹拌し、次に濃塩酸でpH 3に調節し、酢酸エチルで抽出した。有機溶液を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物 0.12 g をロウ状固体として得た。

【0493】

実施例25B

ジメチル [(フェニルイミノ)ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S, 3R)-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-1, 2-ジイル} }] ビスカーバメート

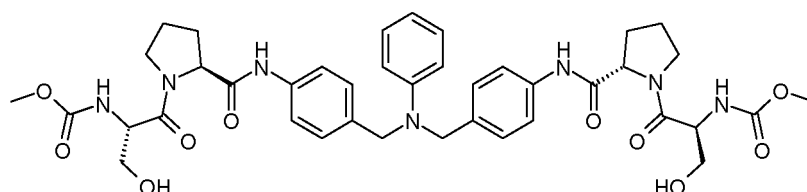
20

実施例25Aからの生成物 (0.027 g, 0.16 mmol) および実施例1Dからの生成物 (0.035 g, 0.07 mmol) を環境温度にてジメチルスルホキシド (1.5 mL) 中で合わせ、ジイソプロピルエチルアミン (0.061 mL, 0.35 mmol) と次にHATU (0.056 g, 0.15 mmol) で処理し、45分間撹拌した。溶液を水で希釈し、固体生成物を濾過し、0%から10%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行うコンビーフラッシュ4 g シリカカラムによって精製して、標題化合物 0.025 g を黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 1.12 (d, J = 6.41 Hz, 6H) 1.82–1.91 (m, 4H) 1.92–2.01 (m, 2H) 2.09–2.17 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.65–3.74 (m, 2H) 3.76–3.84 (m, 4H) 4.20 (t, J = 7.40 Hz, 2H) 4.42 (dd, J = 8.39, 4.88 Hz, 2H) 4.57 (s, 4H) 4.81 (d, J = 5.80 Hz, 2H) 6.55 (t, J = 7.25 Hz, 1H) 6.64 (d, J = 7.93 Hz, 2H) 7.02–7.11 (m, 4H) 7.16 (d, J = 8.54 Hz, 4H) 7.49 (d, J = 8.70 Hz, 4H) 9.83 (s, 2H); MS (TFA, ELS D+) m/z 816 (M+H)⁺。

30

【0494】

【化294】



40

【実施例26】

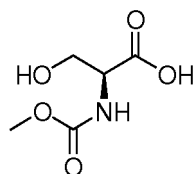
【0495】

ジメチル [(フェニルイミノ)ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S)-3-ヒドロキシ-1-オキソプロパン-1, 2-ジイル} }] ビスカーバメート

【0496】

50

【化 2 9 5】

実施例 2 6 A(S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) プロパン酸

L - セリン (1. 0 g、9. 52 mmol) を、実施例 2 5 A の場合と同様にして処理して標題化合物 0. 125 g (8%) をロウ状固体として得た。

10

【0 4 9 7】

実施例 2 6 B

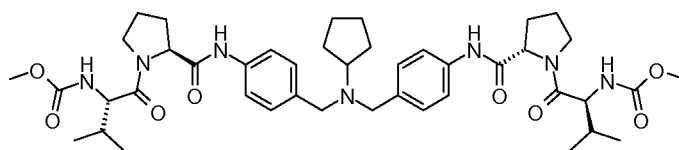
ジメチル [(フェニルイミノ) ビス {メタンジイルベンゼン - 4, 1 - ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン - 2, 1 - ジイル [(2S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソプロパン - 1, 2 - ジイル} }] ビスカーバメート

実施例 2 6 A からの生成物 (0. 025 mg、0. 16 mmol) および実施例 1 D からの生成物 (0. 035 g、0. 07 mmol) を、実施例 2 5 B の場合と同様にして処理して標題化合物 0. 012 g (22%) を黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO - D₆) δ ppm 1. 87 - 1. 97 (m、6H) 2. 09 - 2. 17 (m、2H) 3. 19 - 3. 25 (m、J = 10. 99 Hz、2H) 3. 52 (s、6H) 3. 55 - 3. 63 (m、2H) 3. 66 - 3. 76 (m、2H) 4. 08 (q、J = 5. 29 Hz、2H) 4. 37 - 4. 47 (m、4H) 4. 57 (s、4H) 5. 10 (s、2H) 6. 55 (t、J = 7. 32 Hz、1H) 6. 63 (d、J = 8. 09 Hz、2H) 7. 02 - 7. 08 (m、2H) 7. 15 (d、J = 8. 54 Hz、4H) 7. 31 (d、J = 7. 78 Hz、2H) 7. 48 (d、J = 8. 54 Hz、4H) 9. 67 (s、2H) ; MS (TFA、ELSD+) m/z 788 (M+H)⁺。

20

【0 4 9 8】

【化 2 9 6】



30

【実施例 2 7】

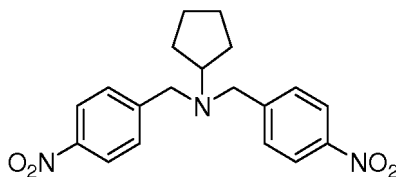
【0 4 9 9】

ジメチル [(シクロペンチルイミノ) ビス {メタンジイルベンゼン - 4, 1 - ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン - 2, 1 - ジイル [(2S) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 1, 2 - ジイル} }] ビスカーバメート

【0 5 0 0】

【化 2 9 7】

40

実施例 2 7 AN, N - ビス (4 - ニトロベンジル) シクロペンタンアミン

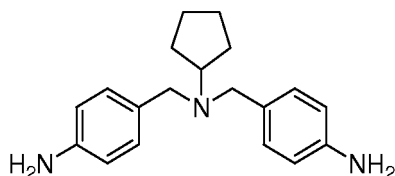
シクロペンチルアミン (0. 148 mL、1. 5 mmol) の N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL) 中溶液に炭酸カリウム (622 mg、4. 50 mmol) と次に 1 - (

50

ブロモメチル) - 4 - ニトロベンゼン (648 mg、3.00 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で16時間攪拌し、追加の1 - (ブロモメチル) - 4 - ニトロベンゼン (324 mg、1.5 mmol) を加え、攪拌をさらに2時間にわたり続けた。混合物を水で希釈し、CH₂Cl₂で抽出し、有機層を脱水し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。粗生成物を、メタノールからの沈澱によって精製して標題化合物を得た (554 mg、定量的)。MS (ESI) m/z 356.0 (M+H)⁺。

【0501】

【化298】



10

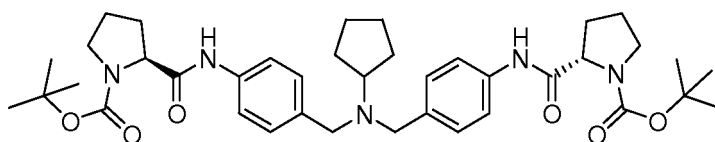
実施例 27 B

4 - (((4 - アミノベンジル) (シクロペンチル) アミノ) メチル) アニリン

実施例 27 A の生成物 (231 mg、0.65 mmol) について、実施例 24 B に記載の方法を行って標題化合物を得た (360 mg)。MS (APCI) m/z 295.9 (M+H)⁺。

【0502】

【化299】



20

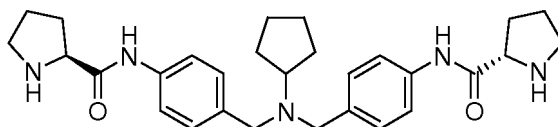
実施例 27 C

(2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (シクロペンチルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1 - フェニレン) ビス (アザンジイル)) ビス (オキシメチレン) ジピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

実施例 27 B の生成物 (360.3 mg、1.220 mmol) について、実施例 24 C に記載の手順を行って標題化合物を得た (427 mg、50%)。MS (ESI) m/z 690.5 (M+H)⁺。

【0503】

【化300】



30

40

実施例 27 D

(2S, 2'S) - N, N' - (4, 4' - (シクロペンチルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1 - フェニレン)) ジピロリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 27 C の生成物 (427.4 mg、0.620 mmol) について、実施例 24 D に記載の手順を行って標題化合物を得た (255 mg、84%)。MS (ESI) m/z 490.2 (M+H)⁺。

【0504】

実施例 27 E

ジメチル [(シクロペンチルイミノ) ビス {メタンジイルベンゼン - 4, 1 - ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン - 2, 1 - ジイル [(2S) - 3 - メチル - 1 - オキソブ

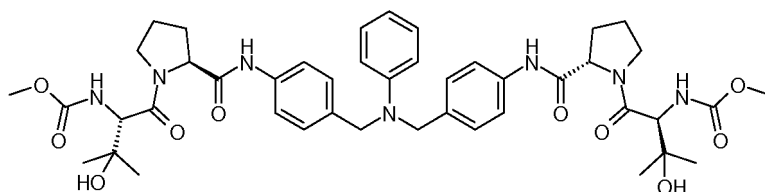
50

タン-1, 2-ジイル] }] ビスカーバメート

実施例 27D の生成物 (50 mg、0.102 mmol) について、実施例 24E に記載の手順を行って標題化合物を TFA 塩として得た (11 mg)。¹H NMR (500 MHz、DMSO-D₆) δ ppm=0.00 (s、1H)、0.85–0.91 (m、8H)、0.94 (t、J=6.0 Hz、6H)、1.21–1.30 (m、1H)、1.48–1.57 (m、3H)、1.71 (s、2H)、1.85–1.94 (m、8H)、1.97–2.02 (m、4H)、2.13–2.22 (m、2H)、3.77–3.87 (m、3H)、4.03 (t、J=8.5 Hz、2H)、4.14 (dd、J=13.4、5.3 Hz、2H)、4.26 (s、2H)、4.44 (dd、J=7.8、5.2 Hz、2H)、7.32 (d、J=8.2 Hz、2H)、7.40 (t、J=8.9 Hz、4H)、7.62–7.67 (m、4H)、9.52 (s、1H)、10.22 (s、2H)；MS (ESI) m/z 804.4 (M+H)⁺。

【 0 5 0 5 】

【化 3 0 1】



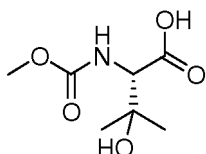
【实施例 28】

【 0 5 0 6 】

ジメチル [(フェニルイミノ)ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモ
イル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S)-3-ヒドロキシ-3-メチル-1
-オキソブタン-1, 2-ジイル}] }] ビスカーバメート

【 0 5 0 7 】

【化 3 0 2】



实施例 28 A

(S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸

(S)-2-アミノ-3-ヒドロキシ-3-メチルブタン酸 (0.52 g、3.9 mmol) を、実施例 25A の場合と同様にして処理して標題化合物 0.55 g (74%) をロウ状固体として得た。

【 0 5 0 8 】

实施例 28 B

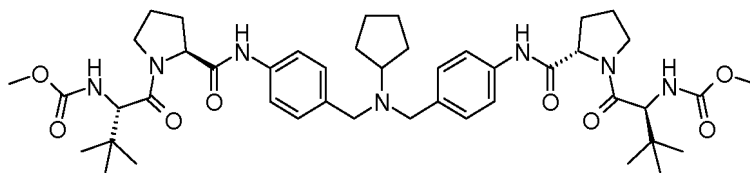
ジメチル [(フェニルイミノ)ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S)-3-ヒドロキシ-3-メチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル]}] ビスカーバメート

実施例 28A からの生成物 (0.029 mg、0.16 mmol) および実施例 1D からの生成物 (0.035 g、0.07 mmol) を、実施例 25B の場合と同様にして処理して標題化合物 0.016 g (27%) を黄色固体として得た。 ^1H NMR (500 MHz、DMSO- D_6) δ ppm 1.14 (s、6H) 1.21 (s、6H) 1.84–1.97 (m、6H) 2.11–2.20 (m、2H) 3.54 (s、6H) 3.64–3.73 (m、2H) 3.84–3.93 (m、2H) 4.37 (d、 $J=8.70$ Hz、2H) 4.46 (dd、 $J=8.62$ 、3.74 Hz、2H) 4.58 (s、4H) 5.09 (s、2H) 6.55 (t、 $J=7.25$ Hz、1H) 6.63 (d、 $J=7.$

9.3 Hz、2H) 7.05 (dd、 $J=8.77$ 、7.25 Hz、2H) 7.14 (d、 $J=9.61$ Hz、2H) 7.16 (d、 $J=8.70$ Hz、4H) 7.51 (d、 $J=8.70$ Hz、4H) 9.65 (s、2H) ; MS (TFA、ELSD+) m/z 844 ($M+H$)⁺。

【0509】

【化303】



10

【実施例29】

【0510】

ジメチル〔(シクロペンチルイミノ)ビス{メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン-2, 1-ジイル〔(2S)-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル}〕}〕ビスカーバメート

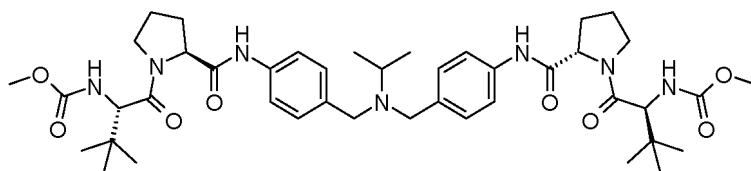
(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸に代えて(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3, 3-ジメチルブタン酸を用い、実施例27Dの生成物(50 mg、0.102 mmol)について、実施例24Eに記載の手順を行って標
題化合物をTFA塩として得た(9 mg)。¹H NMR(500 MHz、DMSO-D
6) δ ppm 0.81-0.89 (m、2H)、0.94-0.98 (m、21H)、1.49-1.57 (m、2H)、1.72 (d、 $J=3.2$ Hz、2H)、1.84-1.93 (m、5H)、1.95-2.02 (m、4H)、2.14-2.21 (m、2H)、3.80 (d、 $J=8.9$ Hz、5H)、4.15 (s、3H)、4.22 (d、 $J=8.7$ Hz、3H)、4.28 (s、1H)、4.42-4.47 (m、2H)、7.09 (d、 $J=8.9$ Hz、2H)、7.40 (dd、 $J=12.6$ 、8.6 Hz、4H)、7.65 (dd、 $J=8.7$ 、2.3 Hz、4H)、9.50 (s、1H)、10.22 (s、2H) ; MS (ESI) m/z 832.4 ($M+H$)⁺。

20

【0511】

30

【化304】



【実施例30】

【0512】

ジメチル〔(1-メチルエチル)イミノ〕ビス{メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン-2, 1-ジイル〔(2S)-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル}〕}ビスカーバメート

40

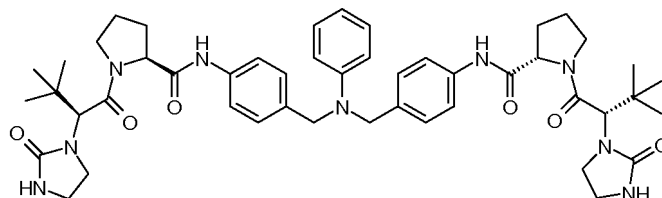
(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸に代えて(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3, 3-ジメチルブタン酸を用い、実施例24Dの生成物(60.0 mg、0.129 mmol)について、実施例24Eに記載の手順を行って、標
題化合物をTFA塩として得た(25 mg)。¹H NMR(500 MHz、DM
SO-D6) δ ppm 0.80-0.89 (m、2H)、0.91 (s、1H)、0.93-1.00 (m、20H)、1.22-1.30 (m、2H)、1.34 (d、 $J=6.6$ Hz、6H)、1.83-1.92 (m、4H)、1.95-2.03 (m、2H)、2.13-2.22 (m、2H)、3.35 (s、2H)、4.06 (dd、 $J=13$

50

. 4、5. 6 Hz、4 H)、4. 21 (d、J=8. 9 Hz、2 H)、4. 34 (t、J=12. 5 Hz、2 H)、4. 44 (d、J=6. 6 Hz、2 H)、7. 09 (d、J=8. 9 Hz、2 H)、7. 41 (dd、J=13. 1、8. 7 Hz、4 H)、7. 64 (dd、J=8. 7、2. 9 Hz、4 H)、9. 13 (s、1 H)、10. 22 (s、2 H) ; MS (ESI) m/z 806. 5 (M+H)⁺。

【0513】

【化305】



10

【実施例31】

【0514】

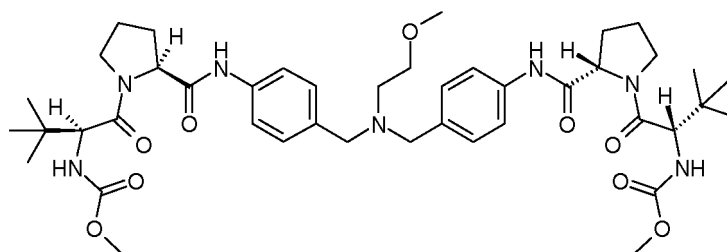
(2S, 2S')-N, N'-[(フェニルイミノ)ビス(メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル)]ビス{1-[(2S)-3, 3-ジメチル-2-(2-オキシイミダゾリジン-1-イル)ブタンイル]ピロリジン-2-カルボキサミド}

実施例1Dの生成物(32mg、0. 064mmol)および(S)-3, 3-ジメチル-2-(2-オキシイミダゾリジン-1-イル)ブタン酸(39. 6mg、0. 193mmol)を、実施例43に記載の方法を用いて処理して、標題化合物22mg(40%)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-D₆) δ ppm 10. 01(s、2H)、7. 58(d、J=8. 5 Hz、4H)、7. 24(d、J=8. 5 Hz、4H)、7. 13(m、2H)、6. 73(d、J=8. 1 Hz、2H)、6. 63(t、J=7. 3 Hz、1H)、6. 47(s、2H)、4. 65(s、4H)、4. 53(s、2H)、4. 46(dd、J=8. 4、5. 0 Hz、2H)、3. 67(m、6H)、3. 55(m、2H)、3. 24(m、4H)、2. 21(m、2H)、2. 03(m、2H)、1. 91(m、4H)、1. 06(s、18H)。

20

【0515】

【化306】



30

【実施例32】

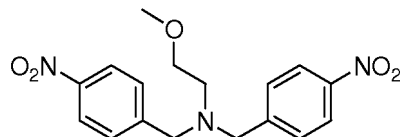
【0516】

ジメチル([(2-メトキシエチル)イミノ]ビス{メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン-2, 1-ジイル[(2S)-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル]})ビスカーバメート

40

【0517】

【化 3 0 7】

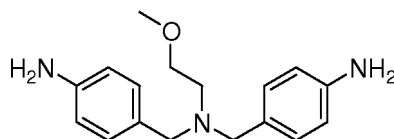
実施例 3 2 A2-メトキシ-N,N-ビス(4-ニトロベンジル)エタンアミン

2-メトキシエチルアミン (0.343 mL、3.99 mmol) の DMF (20.0 mL) 中溶液に室温で炭酸カリウム (0.964 mL、15.98 mmol) と次に 4-ニトロベンジルブロマイド (1.812 g、8.39 mmol) を加えた。反応液を 2 時間攪拌し、水で反応停止し、EtOAc で抽出し、濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー (20% から 40% EtOAc-ヘキサン) によって精製して標題化合物を得た。MS (DCI) m/z 346 (M+H)⁺。

10

【0 5 1 8】

【化 3 0 8】



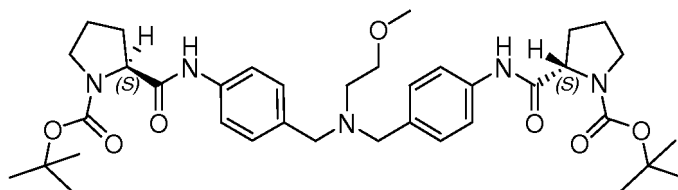
20

実施例 3 2 B4-((4-アミノベンジル)(2-メトキシエチル)アミノ)メチルアニリン

実施例 3 2 A からの生成物を、実施例 1 B (方法 A) に記載の方法を用いて処理して標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 286 (M+H)⁺。

【0 5 1 9】

【化 3 0 9】



30

実施例 3 2 C

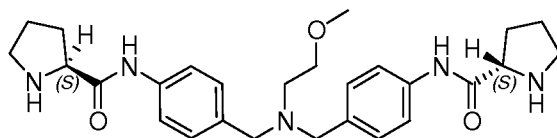
(2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (2-メトキシエチルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(4, 1-フェニレン)ビス(アザンジイル))ビス(オキシメチレン)ジピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

DMSO に代えてジクロロメタンを用い、実施例 1 C に記載の方法を用いて実施例 3 2 B からの生成物を処理して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 680 (M+H)⁺、678 (M-H)⁺。

40

【0 5 2 0】

【化 3 1 0】

実施例 3 2 D

(2S, 2'S) - N, N' - (4, 4' - (2-メトキシエチルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(4, 1-フェニレン))ジピロリジン-2-カルボキサミド

50

実施例 3 2 C からの生成物を、実施例 1 D に記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 480 ($M+H$)⁺、478 ($M-H$)⁺。

【0521】

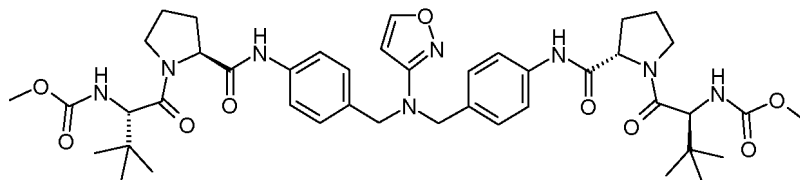
実施例 3 2 E

ジメチル〔〔(2-メトキシエチル)イミノ〕ビス{メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン-2, 1-ジイル〔(2S)-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル〕}〕ビスカーバメート

DMSO に代えてジクロロメタンを用い、実施例 6 に記載の方法を用いて実施例 3 2 D からの生成物を処理し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、MeOH/ジクロロメタン)を用いて精製して、標題化合物を得た(7.5mg, 3%)。¹H NMR (500MHz、ベンゼン-D₆) δ 1.02 (s, 18H)、1.39-1.16 (m, 5H)、1.56-1.40 (m, 2H)、1.78-1.60 (m, 2H)、2.19-2.02 (m, 2H)、2.59 (t, J=5.9, 2H)、3.03 (s, 4H)、3.26-3.19 (m, 2H)、3.29 (t, J=5.9, 2H)、3.41-3.35 (m, 6H)、3.44 (s, 6H)、4.53 (d, J=9.7, 2H)、4.82-4.63 (m, 2H)、5.69 (d, J=8.6, 2H)、7.80 (d, J=7.8, 4H)、9.81 (s, 2H); MS (ESI) m/z 822 ($M+H$)⁺、820 ($M-H$)⁺。

【0522】

【化311】



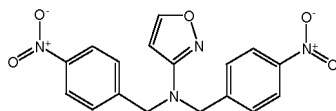
【実施例 3 3】

【0523】

ジメチル〔(イソオキサゾール-3-イルイミノ)ビス{メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン-2, 1-ジイル〔(2S)-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル〕}〕ビスカーバメート

【0524】

【化312】



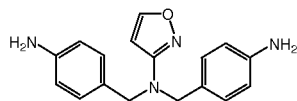
実施例 3 3 A

N, N-ビス(4-ニトロベンジル)イソオキサゾール-3-アミン

アニリンに代えてイソオキサゾール-3-アミンを用い、実施例 1 A からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た(0.49g、収率23%)。

【0525】

【化313】



実施例 3 3 B

N, N-ビス(4-アミノベンジル)イソオキサゾール-3-アミン

10

20

30

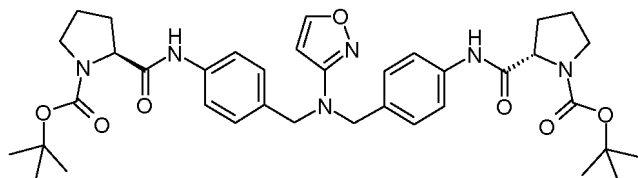
40

50

実施例 1 A からの生成物に代えて実施例 3 3 A からの生成物を用い、実施例 1 B からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た (0.32 g、収率 79%)。

【0526】

【化314】



10

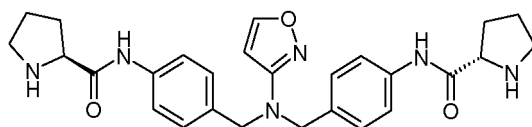
実施例 3 3 C

(2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (イソオキサゾール - 3 - イルアザンジール) ビス (メチレン) ビス (4, 1 - フェニレン)) ビス (アザンジール) ビス (オキソメチレン) ジピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

実施例 1 B からの生成物に代えて実施例 3 3 B からの生成物を用い、実施例 1 C からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た (0.32 g、収率 43%)。

【0527】

【化315】



20

実施例 3 3 D

(2S, 2'S) - N, N' - (4, 4' - (イソオキサゾール - 3 - イルアザンジール) ビス (メチレン) ビス (4, 1 - フェニレン)) ジピロリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 1 C からの生成物に代えて実施例 3 3 C からの生成物を用い、実施例 1 D からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た (0.14 g、収率 62%)。

【0528】

実施例 3 3 E

ジメチル [(イソオキサゾール - 3 - イルイミノ) ビス {メタンジイルベンゼン - 4, 1 - ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン - 2, 1 - ジイル [(2S) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 1, 2 - ジイル} }] ビスカーバメート

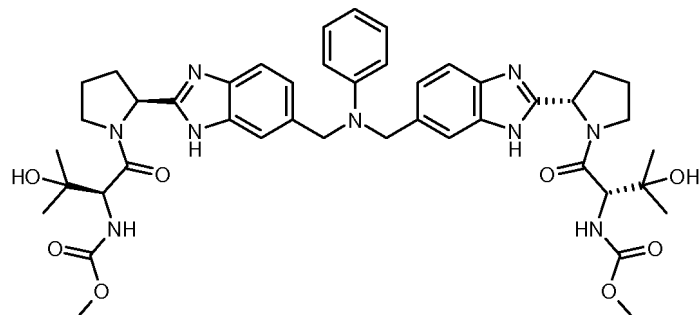
実施例 1 E からの方法を用いて実施例 3 3 D および (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタン酸を反応させ、生成物を 0% から 4% メタノール/ジクロロメタンで溶離を行うカラムクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た (37 mg、収率 31%)。¹H NMR (500 MHz、DMSO) δ 10.02 (s、2H)、8.48 (d、J = 1.8、1H)、7.52 (d、J = 8.5、4H)、7.16 (d、J = 8.5、4H)、7.09 (d、J = 8.8、2H)、6.36 (d、J = 1.8、1H)、4.44 (dd、J = 5.3、8.1、2H)、4.35 (s、4H)、4.21 (d、J = 8.8、2H)、3.81 - 3.73 (m、2H)、3.68 - 3.60 (m、2H)、3.53 (d、J = 10.5、6H)、2.21 - 2.10 (m、2H)、2.03 - 1.93 (m、2H)、1.92 - 1.80 (m、4H)、0.97 (s、18H)。MS (ESI; M+H) m/z = 832。

【0529】

30

40

【化 3 1 6】



10

【実施例 3 4】

【0 5 3 0】

メチル [(1S)-2-ヒドロキシ-1-{{[(2S)-2-(6-{{[(2S)-1-{{(2S)-3-ヒドロキシ-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3-メチルブタンイル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}メチル)(フェニル)アミノ]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチルプロピル]カーバメート

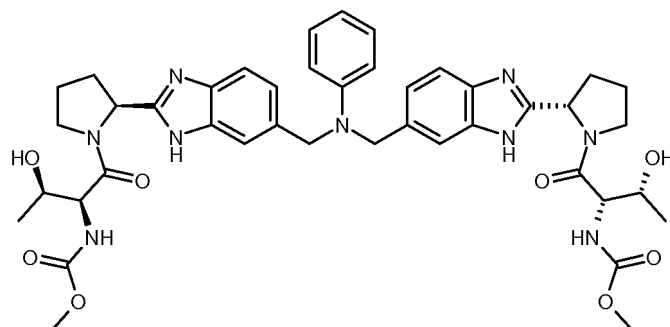
実施例 7 E の生成物 (25 mg、0.051 mmol) および (S)-3-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (21.4 mg、0.112 mmol) を実施例 7 F に記載の方法を用いて処理し、HPLC 分画を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、次にイソプロピルアルコール/CH₂Cl₂ の混合物 (1:3 比; 100 mL で 3 回) で抽出し、単離して、標題化合物 32 mg (53%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.02 (s, 6H)、1.14 (s, 6H)、1.91–2.16 (m, 6H)、2.29–2.43 (m, 3H)、2.53 (s, 2H)、3.18 (s, 2H)、3.55 (s, 6H)、3.72–3.82 (m, 2H)、3.97–4.06 (m, 2H)、4.37 (d, J=8.70 Hz, 4H)、4.88 (s, 4H)、4.90 (d, J=10.99 Hz, 2H)、5.26 (dd, J=8.24, 4.58 Hz, 2H)、6.56–6.62 (m, 1H)、6.72 (d, J=8.09 Hz, 2H)、7.04–7.12 (m, 3H)、7.18 (d, J=8.54 Hz, 2H)、7.37 (d, J=8.39 Hz, 2H)、7.52 (s, 2H)、7.66 (d, J=8.24 Hz, 2H)。MS (ESI) m/z 838 (M+H)⁺。

20

30

【0 5 3 1】

【化 3 1 7】



40

【実施例 3 5】

【0 5 3 2】

メチル [(1S, 2R)-2-ヒドロキシ-1-{{[(2S)-2-(6-{{[(2S)-1-{{(2S, 3R)-3-ヒドロキシ-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]ブタンイル}ピロリジン-2-イル]-1H-ベンズイミダゾール-6-イル}メチル)(フェニル)アミノ]メチル}-1H-ベンズイミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-イル]カルボニル}-2-メチルプロピル]カーバメート

50

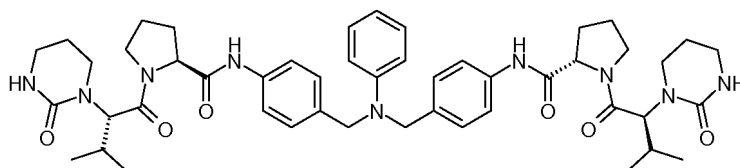
ジーン-1-イル]カルボニル}プロピル]カーバメート

実施例 7 E の生成物 (25 mg、0.051 mmol) および (2S, 3R)-3-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸 (19.8 mg、0.112 mmol) を、実施例 7 F に記載の方法を用いて処理し、HPLC 分画を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、次にイソプロピルアルコール/CH₂Cl₂ の混合物 (1:3 比; 100 mL で 3 回) での抽出および単離を行って、標題化合物 25 mg (43%) を得た。¹H

NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.00 (d、J=6.26 Hz、6H)、2.00-2.20 (m、7H)、2.34-2.44 (m、4H)、3.54 (s、6H)、3.87 (dt、J=12.40、6.18 Hz、2H)、4.26 (dd、J=8.24、5.34 Hz、2H)、4.90 (d、J=1.98 Hz、4H)、5.21 (dd、J=8.24、5.34 Hz、2H)、6.60 (t、J=7.25 Hz、1H)、6.72 (d、J=8.09 Hz、2H)、6.99 (d、J=8.24 Hz、2H)、7.05-7.12 (m、2H)、7.41 (d、J=8.39 Hz、2H)、7.54 (s、2H)、7.71 (d、J=8.54 Hz、2H)。MS (ESI) m/z 810 (M+H)⁺。

【0533】

【化318】



【実施例 36】

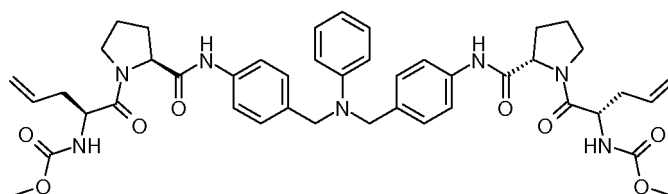
【0534】

(2S, 2'S)-N, N'-[(フェニルイミノ)ビス(メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル)]ビス{1-[(2S)-3-メチル-2-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ブタノイル]ピロリジン-2-カルボキサミド}

(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸に代えて (S)-3-メチル-2-(2-オキソテトラヒドロピリミジン-1(2H)-イル)ブタン酸を用い、実施例 1 D の生成物 (30 mg、0.060 mmol) について実施例 24 E に記載の手順を行って、標題化合物を TFA 塩として得た (10 mg)。¹H NMR (500 MHz、DMSO-D₆) δ ppm 0.78-0.85 (m、7H)、0.88 (d、J=6.4 Hz、6H)、1.68-1.77 (m、4H)、1.79-1.88 (m、4H)、1.97 (d、J=6.0 Hz、2H)、2.06-2.16 (m、4H)、3.05-3.13 (m、6H)、3.54-3.63 (m、2H)、3.80-3.88 (m、2H)、4.36 (dd、J=8.2、5.0 Hz、2H)、4.59 (s、4H)、4.78 (d、J=11.1 Hz、2H)、6.30 (s、2H)、6.56 (t、J=7.2 Hz、1H)、6.66 (d、J=8.2 Hz、2H)、7.07 (t、J=7.9 Hz、2H)、7.17 (d、J=8.4 Hz、4H)、7.51 (d、J=8.5 Hz、4H)、9.95 (s、2H); MS (ESI) m/z 862.5 (M+H)⁺。

【0535】

【化319】



【実施例 37】

10

20

30

40

50

【0536】

ジメチル [(フェニルイミノ)ビス{メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン-2, 1-ジイル[(4S)-5-オキソペント-1-エン-5, 4-ジイル]}]ビスカーバメート

実施例37A

(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)ペント-4-エン酸

(S)-2-アミノペント-4-エン酸(1.0g、8.69mmol)およびNaHCO₃(2.26mg、26.9mmol)のH₂O(40mL)中混合物を冷却して0℃とした。Et₂O(4mL)に溶かしたクロルギ酸メチル(740μL、9.55mmol)の混合物を前記水系混合物にゆっくり加え、20時間攪拌して環境温度とした。混合物をHCl(濃)でpH3.0に調節した。混合物をEtOAcで抽出し、脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物1.25g(83%)を得た。MS(ESI)m/z174(M+H)⁺。

10

【0537】

実施例37B

ジメチル [(フェニルイミノ)ビス{メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン-2, 1-ジイル[(4S)-5-オキソペント-1-エン-5, 4-ジイル]}]ビスカーバメート

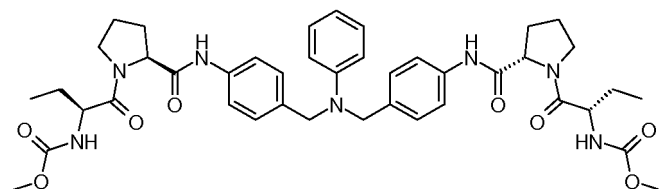
実施例1Dの生成物(50mg、0.100mmol)および実施例37Aの生成物(34.8mg、0.201mmol)を実施例1Eに記載の方法を用いて処理して、標題化合物51mg(53%)をTFA塩として得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆)δppm1.81-1.93(m、3H)、1.94-2.04(m、2H)、2.08-2.17(m、2H)、2.20-2.29(m、2H)、2.33-2.42(m、2H)、2.53(s、2H)、3.50(s、6H)、3.55-3.63(m、2H)、3.64-3.72(m、2H)、4.24-4.31(m、2H)、4.42(dd、J=8.09、4.27Hz、2H)、4.58(s、4H)、5.03(d、J=10.22Hz、2H)、5.13(d、J=16.48Hz、2H)、5.75-5.86(m、2H)、6.56(t、J=6.71Hz、1H)、6.65(d、J=7.63Hz、2H)、7.06(t、J=7.78Hz、2H)、7.16(d、J=8.54Hz、4H)、7.34(d、J=7.93Hz、2H)、7.49(d、J=8.39Hz、4H)、9.93(s、2H)。MS(ESI)m/z808(M+H)⁺。

20

30

【0538】

【化320】



40

【実施例38】

【0539】

ジメチル [(フェニルイミノ)ビス{メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン-2, 1-ジイル[(2S)-1-オキソブタン-1, 2-ジイル]}]ビスカーバメート

実施例38A

(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸

化合物(S)-2-アミノブタン酸(1.0g、9.70mmol)を実施例37Aに記載の方法を用いて処理して、標題化合物1.15g(74%)を得た。MS(ESI)m/z162(M+H)⁺。

50

【0540】

実施例38B

ジメチル [(フェニルイミノ)ビス{メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S)-1-オキソブタン-1, 2-ジイル]}]ビスカーバメート

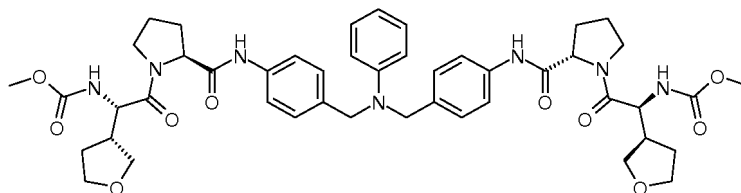
実施例1Dの生成物(50mg、0.100mmol)および実施例38Aの生成物(32mg、0.201mmol)を、実施例1Eに記載の方法を用いて処理して、標題化合物34mg(38%)をTFA塩として得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.89(t、J=7.40Hz、6H)、1.44-1.56(m、2H)、1.58-1.70(m、2H)、1.80-1.94(m、4H)、1.94-2.04(m、2H)、2.07-2.16(m、2H)、3.50(s、6H)、3.55-3.63(m、2H)、3.67-3.77(m、2H)、4.17(dd、J=13.81、7.55Hz、2H)、4.41(dd、J=8.09、4.58Hz、2H)、4.58(s、4H)、6.56(t、J=6.87Hz、1H)、6.65(d、J=7.78Hz、2H)、7.06(t、J=7.86Hz、2H)、7.15(d、J=8.54Hz、4H)、7.30(d、J=7.78Hz、2H)、7.49(d、J=8.39Hz、4H)、9.94(s、2H)。MS(ESI) m/z 784 (M+H)⁺。

10

【0541】

【化321】

20



【実施例39】

【0542】

ジメチル {(フェニルイミノ)ビス[メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン-2, 1-ジイル {(1S)-2-オキソ-1-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]エタン-2, 1-ジイル}]}ビスカーバメート

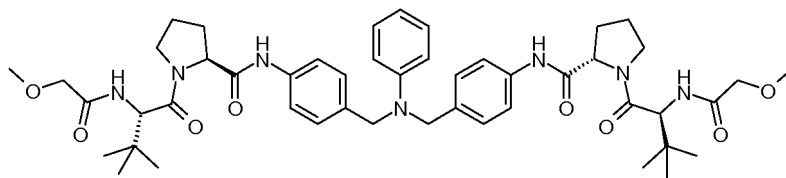
30

実施例1Dからの生成物(0.05g、0.10mmol)および(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)酢酸(0.045g、0.22mmol)を実施例25Bの場合と同様にして処理して、標題化合物0.039g(45%)を黄色固体として得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-D₆) δ ppm 1.65-1.76(m、2H) 1.82-1.91(m、6H) 1.94-2.03(m、2H) 2.09-2.18(m、2H) 3.43(dd、J=8.47、6.33Hz、2H) 3.51-3.54(m、6H) 3.57-3.70(m、7H) 3.70-3.76(m、3H) 3.80-3.87(m、2H) 4.22(t、J=8.85Hz、2H) 4.42(dd、J=8.09、4.73Hz、2H) 4.58(s、4H) 6.55(t、J=7.25Hz、1H) 6.64(d、J=8.24Hz、2H) 7.05(t、J=8.01Hz、2H) 7.16(d、J=8.54Hz、4H) 7.50(d、J=8.54Hz、4H) 7.59(d、J=7.93Hz、2H) 9.97(s、2H)；MS ESI-m/z 866 (M-H)⁻。

40

【0543】

【化 3 2 2】



【実施例 40】

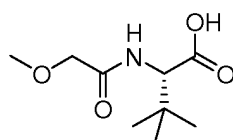
【0544】

(2S, 2'S) - N, N' - [(フェニルイミノ) ビス (メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル)] ビス (1 - { (2S) - 2 - [(メトキシアセチル) アミノ] - 3, 3-ジメチルブタノイル } ピロリジン-2-カルボキサミド)

10

【0545】

【化 3 2 3】



実施例 40A

20

(S) - 2 - (2-メトキシアセトアミド) - 3, 3-ジメチルブタン酸

(S) - 2-アミノ-3, 3-ジメチルブタン酸 (0.50 g、3.8 mmol) および重炭酸ナトリウム (0.80 g、9.5 mmol) を水 (20 mL) に溶かし、氷浴で冷却した。メトキシアセチルクロライド (0.38 mL、4.2 mmol) をジエチルエーテル (5 mL) に溶かし、高撹拌しながら滴下した。溶液を環境温度で5時間撹拌し、次に濃塩酸で pH 3 に調節し、酢酸エチルで抽出した。有機溶液を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物 0.16 g (21%) をロウ状固体として得た。

【0546】

実施例 40B

(2S, 2'S) - N, N' - [(フェニルイミノ) ビス (メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル)] ビス (1 - { (2S) - 2 - [(メトキシアセチル) アミノ] - 3, 3-ジメチルブタノイル } ピロリジン-2-カルボキサミド)

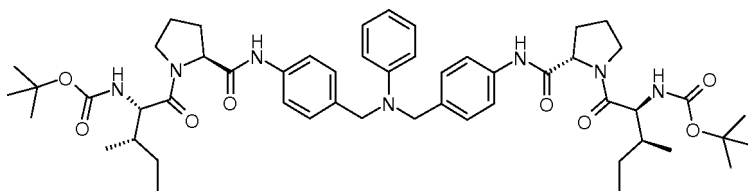
30

実施例 1Dからの生成物 (0.05 g、0.10 mmol) および実施例 40Aからの生成物 (0.045 g、0.22 mmol) を実施例 25Bの場合と同様にして処理して、標題化合物 0.006 g (7%) を黄色固体として得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.93 (s、18H) 1.85-1.93 (m、4H) 1.94-2.04 (m、2H) 2.08-2.17 (m、2H) 3.28 (s、6H) 3.63-3.76 (m、4H) 3.81-3.95 (m、4H) 4.38 (dd、J=8.54、3.05 Hz、2H) 4.56-4.62 (m、6H) 6.55 (t、J=7.17 Hz、1H) 6.64 (d、J=8.09 Hz、2H) 7.03-7.08 (m、2H) 7.15 (d、J=8.54 Hz、4H) 7.38 (d、J=9.00 Hz、2H) 7.51 (d、J=8.54 Hz、4H) 9.82 (s、2H) ; MS ESI-m/z 66 (M-H) -。

40

【0547】

【化 3 2 4】



【実施例 4 1】

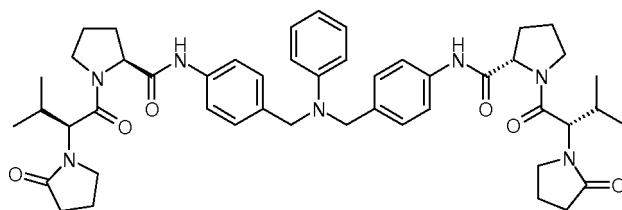
【0 5 4 8】

ジ-tert-ブチル [(フェニルイミノ)ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S, 3S)-3-メチル-1-オキソペンタン-1, 2-ジイル]}]ビスカーバメート

実施例 1 D からの生成物 (0.062 g、0.125 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 中溶液に室温で、(2S, 3S)-2-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-3-メチルペンタン酸 (アルドリッチ、0.063 g、0.274 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.100 mL) および HATU (0.104 g、0.274 mmol) を加えた。30 分後、反応液をブラインで洗浄し、有機相を濃縮した。残留物を、クロマトグラフィー (0% から 2% MeOH- CH_2Cl_2 の 1% 勾配) によって精製して、標題化合物 67 mg (58%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz、DMF- d_6) δ 0.81 (t、J=7.02 Hz、6H) 0.85 (d、J=6.71 Hz、6H) 1.20-1.29 (m、2H) 1.37 (s、18H) 1.44-1.53 (m、2H) 1.65-1.75 (m、2H) 1.82-1.92 (m、4H) 1.95-2.04 (m、2H) 2.08-2.17 (m、2H) 3.56-3.64 (m、2H) 3.75-3.83 (m、2H) 4.04 (t、J=8.70 Hz、2H) 4.43 (dd、J=7.93、4.88 Hz、2H) 4.59 (s、4H) 6.56 (m、1H) 6.65 (d、J=8.24 Hz、2H) 6.88 (d、J=8.39 Hz、2H) 7.07 (m、2H) 7.17 (d、J=8.54 Hz、4H) 7.51 (d、J=8.39 Hz、4H) 9.97 (s、2H)。

【0 5 4 9】

【化 3 2 5】



【実施例 4 2】

【0 5 5 0】

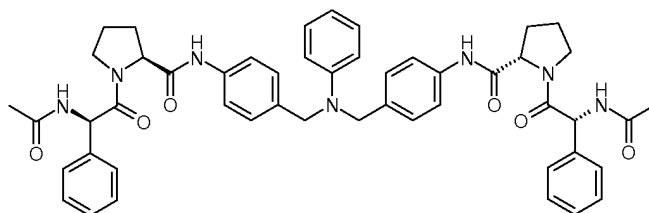
(2S, 2'S)-N, N'-[(フェニルイミノ)ビス (メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル)]ビス {1-[(2S)-3-メチル-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)ブタンイル]ピロリジン-2-カルボキサミド}

実施例 1 D の生成物 (30 mg、0.06 mmol) および (S)-3-メチル-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)ブタン酸 (24.6 mg、0.133 mmol) を実施例 4 3 に記載の方法を用いて処理して、標題化合物 21 mg (42%) を得た。 ^1H NMR (500 MHz、DMF- d_6) δ ppm 9.92 (s、2H)、7.46 (d、J=8.6 Hz、4H)、7.12 (d、J=8.5 Hz、4H)、7.01 (m、2H)、6.61 (d、J=8.1 Hz、2H)、6.51 (t、J=7.2 Hz、1H)、4.54 (s、4H)、4.40 (d、J=11.0 Hz、2H)、4.33 (m、2H)、3.62 (m、4H)、3.35 (m、2H)、3.23 (m、2H)、2.2

1 (m、4 H)、2.08 (m、4 H)、1.91 (m、2 H)、1.82 (s、8 H)、0.87 (d、J = 6.6 Hz、6 H)、0.72 (d、J = 6.6 Hz、6 H)。

【0551】

【化326】



10

【実施例43】

【0552】

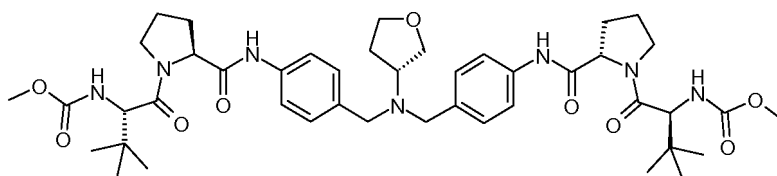
(2S, 2'S) - N, N' - [(フェニルイミノ)ビス(メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル)]ビス{1-[(2R)-2-(アセチルアミノ)-2-フェニルアセチル]ピロリジン-2-カルボキサミド}

実施例1Dの生成物(40mg、0.08mmol)、(R)-2-アセトアミド-2-フェニル酢酸(34.2mg、0.177mmol)およびHATU(67.2、0.177mmol)をDMSO(3mL)に溶かし、ヒューニツヒ塩基(0.07mL、0.402mmol)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。溶液にジクロロメタンを加え、混合物を水で抽出した。有機抽出液を脱水し、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル、0%から20%メタノール/ジクロロメタン)によって精製して、標題化合物8mg(12%)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-D₆) δ ppm 9.73 (s、2 H)、8.60 (d、J = 7.9 Hz、2 H)、7.52 (m、4 H)、7.35 (m、7 H)、7.13 (m、4 H)、7.02 (m、2 H)、6.61 (d、J = 8.2 Hz、2 H)、4.56 (m、4 H)、4.33 (m、2 H)、3.78 (m、2 H)、3.21 (m、2 H)、2.49 (s、6 H)、1.90 (m、8 H)。

20

【0553】

【化327】



30

【実施例44】

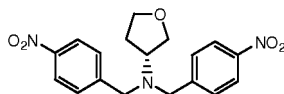
【0554】

ジメチル([(3R)-テトラヒドロフラン-3-イルイミノ]ビス{メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン-2, 1-ジイル[(2S)-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル]})ビスカーバメート

40

【0555】

【化328】



実施例44A

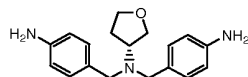
(R)-N, N-ビス(4-ニトロベンジル)テトラヒドロフラン-3-アミン

アニリンに代えて(R)-テトラヒドロフラン-3-アミンを用い、実施例1Aからの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た(1.12g、収率59%)。

【0556】

50

【化 3 2 9】

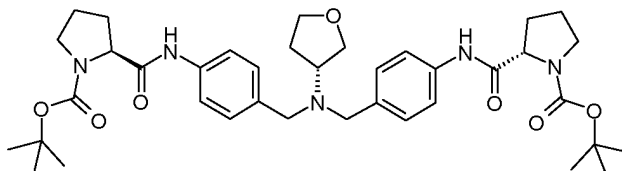
実施例 4 4 B(R)-N, N'-bis(4-aminobenzyl)tetrahydrofuran-3-amine

実施例 1 A からの生成物に代えて実施例 4 4 A からの生成物を用い、実施例 1 B からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た (1.02 g、収率 109%)。

【0557】

【化 3 3 0】

10

実施例 4 4 C

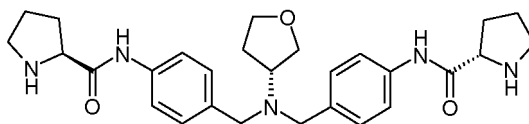
(2S, 2'S)-2, 2'-(4, 4'-(R)-tetrahydrofuran-3-yl azanidyl)bis(methylene)bis(4, 1-phenylene)bis(azanidyl)bis(oxymethylene)zipporidine-1-carboxylic acid tert-butyl ester

20

実施例 1 B からの生成物に代えて実施例 4 4 B からの生成物を用い、実施例 1 C からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た (0.78 g、収率 33%)。

【0558】

【化 3 3 1】

実施例 4 4 D

30

(2S, 2'S)-N, N'-(4, 4'-(R)-tetrahydrofuran-3-yl azanidyl)bis(methylene)bis(4, 1-phenylene)zipporidine-2-carboxylic acid

実施例 1 C からの生成物に代えて実施例 4 4 C からの生成物を用い、実施例 1 D からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た (0.39 g、収率 70%)。

【0559】

実施例 4 4 E

ジメチル([(3R)-tetrahydrofuran-3-ylidene] bis{メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン-2, 1-ジイル[(2S)-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル]})ビスカーバメート

40

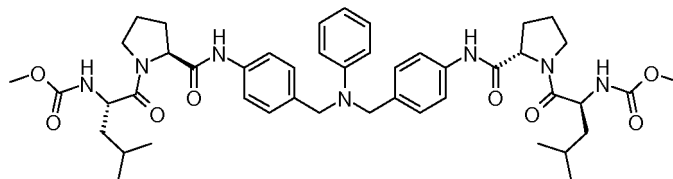
実施例 4 4 D および (S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3, 3-ジメチルブタン酸を、実施例 1 E からの方法を用いて反応させ、生成物を酢酸エチルで溶離を行うカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (100 mg、収率 31%)。 ^1H NMR (500 MHz、ベンゼン- d_6) δ 9.77 (bs, 2H)、7.74 (d, $J=8.1$, 4H)、6.99 (d, $J=8.3$, 4H)、5.50 (d, $J=9.6$, 2H)、4.73-4.66 (m, 2H)、4.50 (d, $J=9.7$, 2H)、3.77 (td, $J=4.3$, 8.4, 1H)、3.70 (dd, $J=5.4$, 9.0, 1H)、3.59-3.53 (m, 1H)、3.48-3.41 (m, 7H)、3.33 (d, $J=12.9$, 4H)、3.23-3.13 (m, 5H)、2.11 (td, $J=6.1$, 11.8, 2H)、1.71-1.53 (m, 4H)、1.52-1.42 (

50

m、2H)、1.26–1.16 (m、2H)、0.99 (s、18H)。MS (ESI; M+H) m/z = 835。

【0560】

【化332】



10

【実施例45】

【0561】

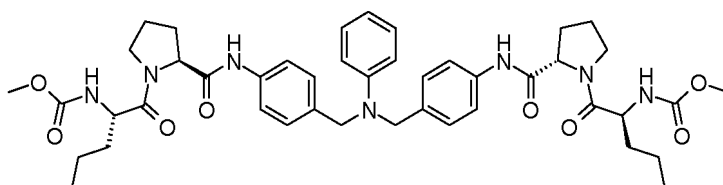
ジメチル [(フェニルイミノ)ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S) -4-メチル-1-オキソペンタン-1, 2-ジイル}]] ビスカーバメート

(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸に代えて (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 4 - メチルペンタン酸を用い、実施例1Dの生成物 (35mg、0.070mmol) について実施例24Eに記載の手順を行って、標題化合物をTFA塩として得た (18mg)。¹H NMR (500MHz、DMSO-D₆) δ ppm 0.85–0.92 (m、15H)、1.40 (dd、J=9.3、4.1Hz、2H)、1.42–1.46 (m、2H)、1.62–1.71 (m、2H)、1.86 (dt、J=11.6、5.7Hz、2H)、1.90–1.94 (m、2H)、1.96–2.05 (m、2H)、2.14 (td、J=7.6、4.6Hz、2H)、3.67–3.75 (m、3H)、4.23–4.31 (m、2H)、4.42 (dd、J=8.2、4.7Hz、3H)、4.59 (s、5H)、6.57 (s、1H)、6.66 (d、J=8.1Hz、2H)、7.07 (t、J=7.9Hz、3H)、7.17 (d、J=8.5Hz、5H)、7.34 (d、J=8.1Hz、2H)、7.50 (d、J=8.5Hz、5H)、9.96 (s、2H)、MS (ESI) m/z 840.5 (M+H)⁺。

20

【0562】

【化333】



30

【実施例46】

【0563】

ジメチル [(フェニルイミノ)ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S) -1-オキソペンタン-1, 2-ジイル}]] ビスカーバメート

(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸に代えて (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ペンタン酸を用い、実施例1Dの生成物 (35mg、0.070mmol) について実施例24Eに記載の手順を行って、標題化合物をTFA塩として得た (29mg)。¹H NMR (500MHz、DMSO-D₆) δ ppm 0.83–0.90 (m、9H)、1.22–1.30 (m、3H)、1.30–1.40 (m、4H)、1.43–1.52 (m、3H)、1.53–1.62 (m、2H)、1.83–1.93 (m、4H)、1.95–2.04 (m、2H)、2.08–2.17 (m、2H)、3.72 (dt、J=9.5、6.8Hz、2H)、4.24 (td、J=

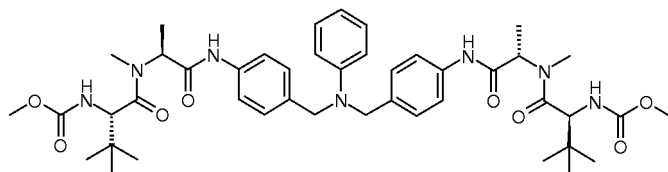
40

50

8. 1、5. 4 Hz、2 H)、4. 42 (dd、J=8. 2、4. 7 Hz、2 H)、4. 59 (s、4 H)、6. 57 (t、J=7. 1 Hz、1 H)、6. 66 (d、J=8. 1 Hz、2 H)、7. 07 (t、J=7. 9 Hz、2 H)、7. 17 (d、J=8. 5 Hz、4 H)、7. 32 (d、J=7. 8 Hz、2 H)、7. 50 (d、J=8. 5 Hz、4 H)、9. 95 (s、2 H)。MS (ESI) m/z 812. 4 (M+H)⁺。

【0564】

【化334】



10

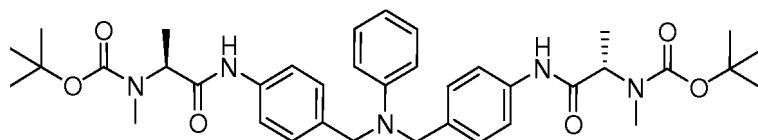
【実施例47】

【0565】

ジメチル [(フェニルイミノ)ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルイミノ [(2S)-1-オキソプロパン-1, 2-ジイル] (メチルイミノ) [(2S)-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル]}]ビスカーバメート

【0566】

【化335】



20

実施例47A

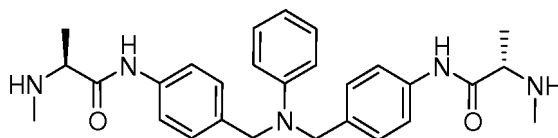
tert-ブチル (2S, 2'S)-1, 1'-(4, 4'-(フェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(4, 1-フェニレン)ビス(アザンジイル))ビス(1-オキソプロパン-2, 1-ジイル)ビス(メチルカーバメート)

実施例1Bからの生成物および (S)-2-(tert-ブトキシカルボニル(メチル)アミノ)プロパン酸(アルドリッチ)を、実施例41に記載の方法を用いて処理した。粗残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー(40%酢酸エチル-ヘキサン)によって精製して標題化合物を得た。MS (ESI、M+H) m/z = 674。

30

【0567】

【化336】



40

実施例47B

(2S, 2'S)-N, N'-(4, 4'-(フェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(4, 1-フェニレン))ビス(2-(メチルアミノ)プロパンアミド)

実施例47Aからの生成物(0. 469 g、0. 696 mmol)のCH₂Cl₂(10 mL)中溶液を室温で、TFA(5. 00 mL)で処理し、攪拌を終夜続けた。反応液を濃縮し、残留物を飽和NaHCO₃と25%IPA-CHCl₃との間で分配した。有機相を脱水し(Na₂SO₄)、濃縮して、標題化合物210 mg(64%)を得た。MS (ESI、M+H) m/z = 474。

【0568】

実施例47C

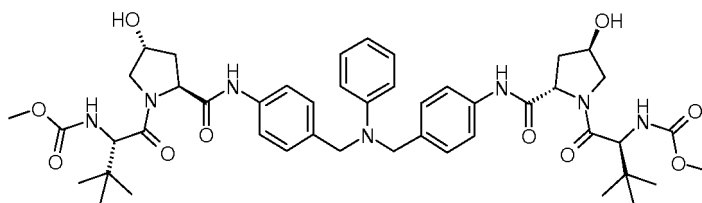
50

ジメチル [(フェニルイミノ)ビス{メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルイミノ [(2S)-1-オキソプロパン-1, 2-ジイル] (メチルイミノ) [(2S)-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル]}]ビスカーバメート

実施例 47 Bからの生成物および (S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3, 3-ジメチルブタン酸 (DeGussa) を、実施例 41 に記載の方法を用いて処理した。粗残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (2% MeOH-CH₂Cl₂) によって精製して、標題化合物 122 mg (34%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ 0.96 (m, 18H) 1.33 (d, J=7.18 Hz, 6H) 2.68 (m, 2H) 3.09 (brs, 4H) 3.53 (brs, 4H) 3.58 (brs, 2H) 4.45 (m, 2H) 4.59 (m, 4H) 5.03 (m, 2H) 6.56 (t, J=7.25 Hz, 1H) 6.65 (d, J=8.70 Hz, 2H) 7.04-7.10 (m, 3H) 7.15-7.21 (m, 4H) 7.47-7.52 (m, 4H) 7.62 (d, J=8.39 Hz, 1H) 9.79 (s, 2H)。

【0569】

【化337】



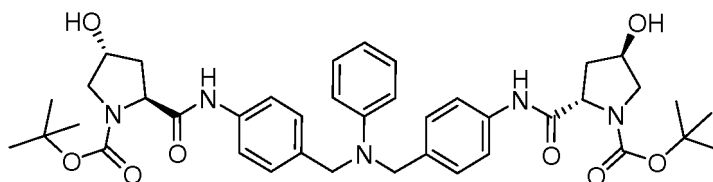
【実施例 48】

【0570】

ジメチル [(フェニルイミノ)ビス{メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル [(2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2, 1-ジイル] [(2S)-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル]}]ビスカーバメート

【0571】

【化338】



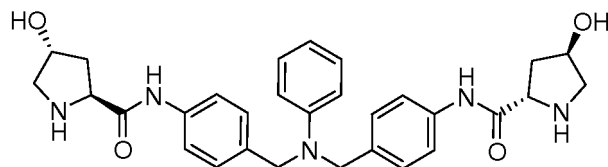
実施例 48 A

(3R, 3'R, 5S, 5'S)-5, 5'-(4, 4'-(フェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(4, 1-フェニレン)ビス(アザンジイル))ビス(オキシメチレン)ビス(3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル)

実施例 1 Bからの生成物および (2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 (Chem-Impex) を、実施例 41 に記載の方法を用いて処理した。反応液を濾過し、固体を CH₂Cl₂ で洗浄し、真空乾燥機で乾燥させて、標題化合物 414 mg (69%) を得た。MS (DCI; M+H) m/z = 730。

【0572】

【化 3 3 9】

実施例 4 8 B

(2S, 2'S, 4R, 4'R)-N, N'-(4, 4'-(フェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(4, 1-フェニレン))ビス(4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド)

10

実施例 4 8 A からの生成物を、実施例 4 7 B に記載の方法を用いて処理して標題化合物を得た。MS (DCI; M+H) m/z = 530。

【0573】

実施例 4 8 C

ジメチル [(フェニルイミノ)ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル [(2S, 4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2, 1-ジイル} [(2S)-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル}]]ビスカーバメート

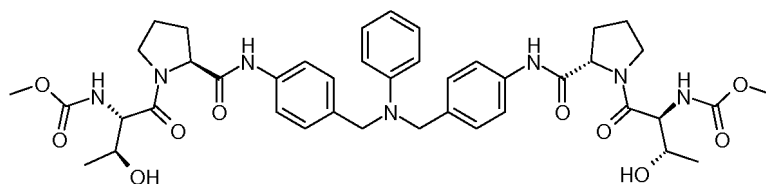
実施例 4 8 B からの生成物および (S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3, 3-ジメチルブタン酸 (DeGussa) を、実施例 4 1 に記載の方法を用いて処理した。粗残留物を、シリカゲルクロマトグラフィー (0% から 7% MeOH-CH₂Cl₂) によって精製して、標題化合物 60 mg (25%) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ 0.94 (s, 18H) 1.91 (ddd, J = 12.86, 8.81, 4.43 Hz, 2H) 2.04-2.12 (m, 2H) 3.54 (s, 6H) 3.62-3.71 (m, 4H) 4.20 (d, J = 9.31 Hz, 2H) 4.36 (brs, 2H) 4.49 (t, J = 8.09 Hz, 2H) 4.58 (s, 4H) 5.18 (d, J = 3.36 Hz, 2H) 6.56 (t, J = 7.25 Hz, 1H) 6.65 (d, J = 8.09 Hz, 2H) 7.00-7.09 (m, 4H) 7.17 (d, J = 8.55 Hz, 4H) 7.51 (d, J = 8.54 Hz, 4H) 10.03 (s, 2H)。

20

【0574】

30

【化 3 4 0】

【実施例 4 9】

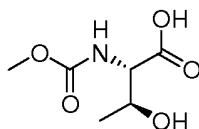
【0575】

ジメチル [(フェニルイミノ)ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S, 3S)-3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-1, 2-ジイル}]]ビスカーバメート

40

【0576】

【化 3 4 1】

実施例 4 9 A

50

(2S, 3S) - 3 - ヒドロキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸

(2S, 3S) - 2 - アミノ - 3 - ヒドロキシブタン酸 (0.54 g, 4.53 mmol) を実施例 25 A の場合と同様にして処理して、標題化合物 0.139 g (17%) をロウ状固体として得た。

【0577】

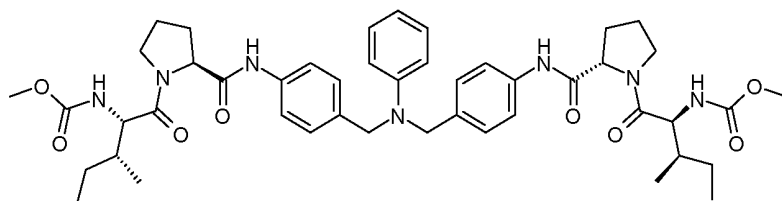
実施例 49 B

ジメチル [(フェニルイミノ) ビス {メタンジイルベンゼン - 4, 1 - ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン - 2, 1 - ジイル [(2S, 3S) - 3 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 1, 2 - ジイル} }] ビスカーバメート

実施例 1 D からの生成物 (0.05 g, 0.10 mmol) および実施例 49 A からの生成物 (0.039 g, 0.22 mmol) を、実施例 25 B の場合と同様にして処理して、標題化合物 0.041 g (51%) をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.16 (d, J = 6.10 Hz, 6H) 1.82 - 1.89 (m, 2H) 1.90 - 2.00 (m, 4H) 2.08 - 2.17 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.66 - 3.73 (m, 2H) 3.77 - 3.87 (m, 4H) 4.19 (t, J = 8.39 Hz, 2H) 4.46 (dd, J = 8.39, 3.66 Hz, 2H) 4.58 (s, 4H) 5.29 (d, J = 4.58 Hz, 2H) 6.55 (t, J = 7.17 Hz, 1H) 6.63 (d, J = 8.09 Hz, 2H) 7.05 (dd, J = 8.77, 7.25 Hz, 2H) 7.16 (d, J = 8.70 Hz, 4H) 7.42 (d, J = 8.24 Hz, 2H) 7.47 (d, J = 8.54 Hz, 4H) 9.49 (s, 2H); MS ESI + m/z 816 (M+H)⁺; m/z 833 (M+NH₄)⁺。

【0578】

【化 342】



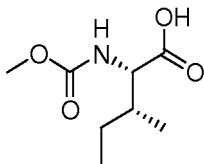
【実施例 50】

【0579】

ジメチル [(フェニルイミノ) ビス {メタンジイルベンゼン - 4, 1 - ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン - 2, 1 - ジイル [(2S, 3R) - 3 - メチル - 1 - オキソペンタン - 1, 2 - ジイル} }] ビスカーバメート

【0580】

【化 343】



実施例 50 A

(2S, 3R) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルペンタン酸

(2S, 3R) - 2 - アミノ - 3 - メチルペンタン酸 (0.965 g, 7.36 mmol) を、実施例 25 A の場合と同様にして処理して、標題化合物 1.16 g (83%) をロウ状固体として得た。

【0581】

実施例 50 B

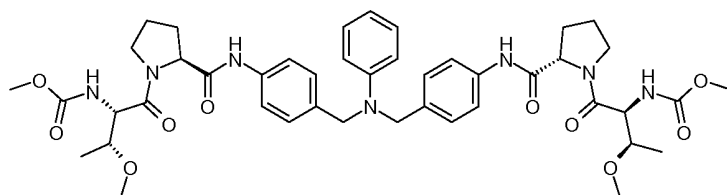
ジメチル [(フェニルイミノ) ビス {メタンジイルベンゼン - 4, 1 - ジイルカルバモ

イル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S, 3R) -3-メチル-1-オキシペンタン-1, 2-ジイル] }] ビスカーバメート

実施例 1 D からの生成物 (0.05 g、0.10 mmol) および実施例 50 A からの生成物 (0.042 g、0.22 mmol) を実施例 25 B の場合と同様にして処理して、標題化合物 0.044 g (52%) をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-D₆) δ ppm 0.80 (d、J=6.71 Hz、6H) 0.85 (t、J=7.32 Hz、6H) 1.06-1.15 (m、2H) 1.42-1.50 (m、2H) 1.73-1.79 (m、2H) 1.81-1.92 (m、4H) 1.95-2.03 (m、2H) 2.10-2.16 (m、2H) 3.23-3.30 (m、2H) 3.51 (s、6H) 3.54-3.63 (m、1H) 3.69-3.79 (m、1H) 4.19-4.24 (m、2H) 4.41 (dd、J=8.01、5.26 Hz、2H) 4.57 (s、4H) 6.55 (t、J=7.25 Hz、1H) 6.64 (d、J=8.09 Hz、2H) 7.05 (dd、J=8.77、7.25 Hz、2H) 7.12-7.19 (m、6H) 7.49 (d、J=8.54 Hz、4H) 9.95 (s、2H); M S E S I - m/z 838 (M-H) -。

【0582】

【化344】



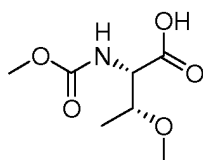
【実施例 51】

【0583】

ジメチル [(フェニルイミノ) ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S, 3R) -3-メトキシ-1-オキシブタン-1, 2-ジイル} }] ビスカーバメート

【0584】

【化345】



実施例 51 A

(2S, 3R) -3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸

(2S, 3R) -2-アミノ-3-メトキシブタン酸 (1.0 g、7.51 mmol) を実施例 25 A の場合と同様にして処理して、標題化合物 0.28 g (20%) をロウ状固体として得た。

【0585】

実施例 51 B

ジメチル [(フェニルイミノ) ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S, 3R) -3-メトキシ-1-オキシブタン-1, 2-ジイル} }] ビスカーバメート

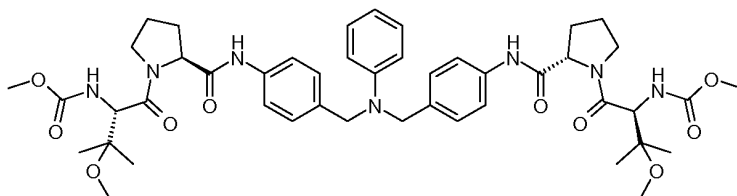
実施例 1 D からの生成物 (0.05 g、0.10 mmol) および実施例 51 A からの生成物 (0.042 g、0.22 mmol) を実施例 25 B の場合と同様にして処理して、標題化合物 0.060 g (71%) をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-D₆) δ ppm 1.12 (d、J=6.26 Hz、6H) 1.8

2-1. 90 (m, 4H) 1. 94-2. 04 (m, 2H) 2. 10-2. 18 (m, 2H) 3. 23 (s, 6H) 3. 42-3. 48 (m, 2H) 3. 52 (s, 6H) 3. 62-3. 70 (m, 2H) 3. 79-3. 86 (m, 2H) 4. 25 (t, J=7. 78 Hz, 2H) 4. 40 (dd, J=8. 24, 5. 04 Hz, 2H) 4. 57 (s, 4H) 6. 55 (t, J=7. 25 Hz, 1H) 6. 64 (d, J=8. 09 Hz, 2H) 7. 05 (dd, J=8. 77, 7. 25 Hz, 2H) 7. 16 (d, J=8. 70 Hz, 4H) 7. 32 (d, J=7. 93 Hz, 2H) 7. 49 (d, J=8. 54 Hz, 4H) 9. 93 (s, 2H); MS ESI-m/z 842 (M-H) -.

【0586】

【化346】

10



【実施例52】

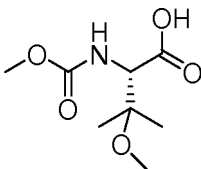
【0587】

ジメチル [(フェニルイミノ) ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S)-3-メトキシ-3-メチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル]}] ビスカーバメート

20

【0588】

【化347】



実施例52A

30

(S)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸

(S)-2-アミノ-3-メトキシ-3-メチルブタン酸 (0. 55 g, 3. 72 mmol) を実施例25Aの場合と同様にして処理して、標題化合物 0. 18 g (24%) をロウ状固体として得た。

【0589】

実施例52B

ジメチル [(フェニルイミノ) ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S)-3-メトキシ-3-メチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル]}] ビスカーバメート

実施例1Dからの生成物 (0. 05 g, 0. 10 mmol) および実施例52Aからの生成物 (0. 045 g, 0. 22 mmol) を実施例25Bの場合と同様にして処理して、標題化合物 0. 015 g (17%) をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1. 14 (s, 6H) 1. 83-1. 92 (m, 4H) 1. 92-2. 02 (m, 2H) 2. 10 (dd, J=20. 52, 12. 13 Hz, 2H) 2. 53 (s, 6H) 3. 11 (d, J=4. 27 Hz, 6H) 3. 53 (s, 6H) 3. 63-3. 81 (m, 4H) 4. 33-4. 43 (m, 2H) 4. 50 (dd, J=13. 12, 8. 85 Hz, 2H) 4. 57 (s, 4H) 6. 55 (t, J=7. 25 Hz, 1H) 6. 64 (d, J=8. 39 Hz, 2H) 7. 05 (t, J=8. 01 Hz, 2H) 7. 09-7. 25 (m, 6H) 7. 48 (dd, J=17. 85, 8. 54 Hz, 4H) 9. 73 (d, J=7. 02 Hz, 2H), MS ESI-m/z 870

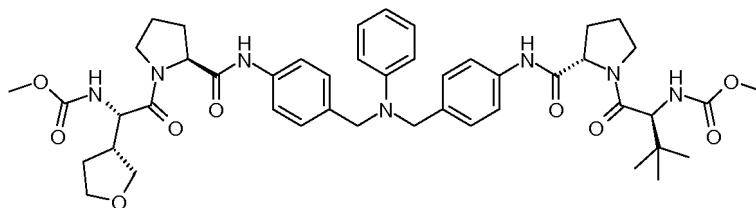
40

50

. 5 (M-H) -。

【0590】

【化348】



10

【実施例53】

【0591】

N-(メトキシカルボニル)-3-メチル-L-バリル-N-(4-{[4-{(1-[(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-2-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]アセチル]-L-プロリル)アミノ]ベンジル}(フェニル)アミノ]メチル}フェニル)-L-プロリンアミド

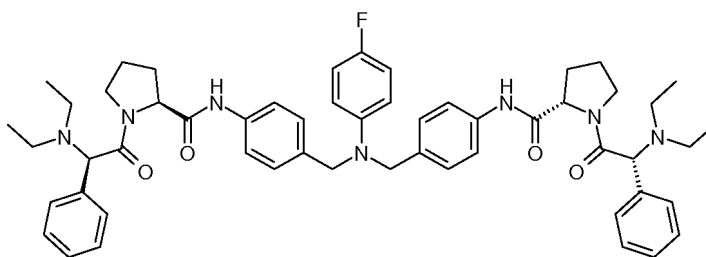
実施例10Aの生成物(0.035g、0.052mmol)および(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)酢酸を実施例25Bの場合と同様にして処理して、標題化合物0.030g(67%)を粘稠油状物として得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-D₆) δ ppm 0.91(s、9H) 1.66(ddd、J=20.03、7.21、7.10Hz、1H) 1.77-1.88(m、6H) 1.90-1.99(m、2H) 2.06-2.14(m、2H) 3.48(s、6H) 3.54-3.65(m、4H) 3.66-3.75(m、3H) 3.78-3.85(m、1H) 4.14-4.22(m、2H) 4.38(dd、J=8.09、5.04Hz、2H) 4.53(s、4H) 6.51(t、J=7.25Hz、1H) 6.60(d、J=8.09Hz、2H) 6.99-7.06(m、3H) 7.12(d、J=7.48Hz、4H) 7.45(d、J=7.93Hz、4H) 7.55(d、J=7.93Hz、1H) 9.93(d、J=6.26Hz、2H)、MSESI-m/z 852.5(M-H)-。

20

【0592】

【化349】

30



【実施例54】

【0593】

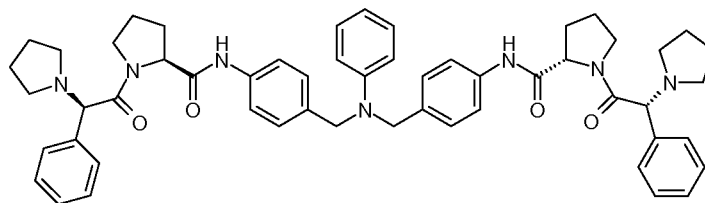
(2S, 2'S)-N, N'-{[(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス(メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル)}ビス{1-[(2R)-2-(ジエチルアミノ)-2-フェニルアセチル]ピロリジン-2-カルボキサミド}

実施例13Dからの生成物(0.055g、0.107mmol)および(R)-2-(ジエチルアミノ)-2-フェニル酢酸(0.048g、0.24mmol)を実施例25Bの場合と同様にして処理して、標題化合物0.046g(48%)をオフホワイト固体として得た。MS(TFA, ELSID+) m/z 895(M+H)⁺。

【0594】

40

【化 3 5 0】



【実施例 5 5】

【0 5 9 5】

(2S, 2'S) - N, N' - [(フェニルイミノ) ビス (メタンジイルベンゼン - 4, 1 - ジイル)] ビス { 1 - [(2R) - 2 - フェニル - 2 - ピロリジン - 1 - イルアセチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド }

10

実施例 5 5 A

(R) - 2 - フェニル - 2 - (ピロリジン - 1 - イル) 酢酸

(R) - 2 - アミノ - 2 - フェニル酢酸 (1.0 g, 6.62 mmol)、1, 4 - ジブromobutan (1.57 g, 0.727 mmol) および炭酸ナトリウム (2.103 g, 19.85 mmol) に、エタノール (40 mL) を加え、得られた混合物を 100 °C で 65 時間加熱した。冷却後、得られた固体を濾過によって除去し、エタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、エタノールに溶かし、溶液の pH が 3 となるまで 4 N 塩酸水溶液を加えた。得られた固体を除去し、廃棄した。濾液を濃縮し、10 % から 100 % アセトニトリル / 水 (0.1 % TFA) で溶離を行う逆相クロマトグラフィー (C18) によって精製して標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 206 (M+H)⁺。

20

【0 5 9 6】

実施例 5 5 B

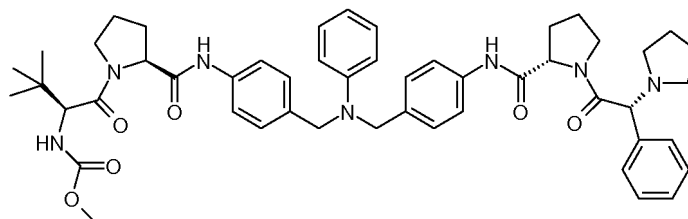
(2S, 2'S) - N, N' - [(フェニルイミノ) ビス (メタンジイルベンゼン - 4, 1 - ジイル)] ビス { 1 - [(2R) - 2 - フェニル - 2 - ピロリジン - 1 - イルアセチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド }

実施例 1 D の生成物 (30 mg, 0.060 mmol) および実施例 5 5 A の生成物 (40.8 mg, 0.199 mmol) を実施例 4 3 に記載の方法を用いて処理して、標題化合物 34 mg (65 %) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO - d₆) δ ppm 10.08 (bs, 2H)、7.55 (m, 4H)、7.49 (m, 10H)、7.16 (d, J = 8.4 Hz, 4H)、7.03 (m, 2H)、6.61 (d, J = 8.2 Hz, 2H)、6.53 (t, J = 7.2 Hz, 1H)、5.50 (m, 2H)、4.57 (s, 4H)、4.38 (m, 2H)、3.84 (m, 2H)、3.50 (m, 2H)、3.10 (m, 6H)、3.86 (m, 2H)、3.75 (m, 2H)、2.02 (m, 4H)、1.90 (m, 8H)、1.76 (s, 4H)。

30

【0 5 9 7】

【化 3 5 1】



40

【実施例 5 6】

【0 5 9 8】

N - (メトキシカルボニル) - 3 - メチル - L - バリル - N - [4 - ({ フェニル [4

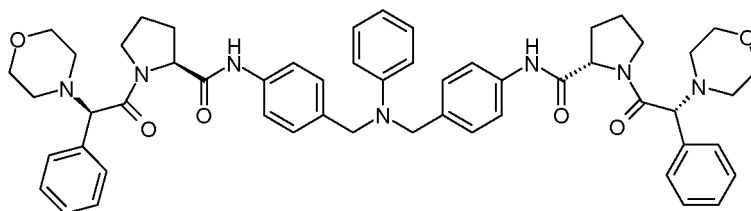
50

ー（{1-[(2R)-2-フェニル-2-ピロリジン-1-イルアセチル]-L-プロ
 リル}アミノ)ベンジル}アミノ}メチル)フェニル]-L-プロリンアミド

実施例10Aからの生成物(40mg、0.060mmol)および実施例55Aの生
 成物(18.4mg、0.090mmol)を実施例43に記載の方法を用いて処理して
 、標題化合物31mg(60%)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-D6)
 δ ppm 9.94(bs, 1H)、9.90(bs, 1H)、7.46(m, 3H)、
 7.41(m, 2H)、7.27(m, 3H)、7.15(m, 4H)、7.02(m,
 3H)、6.61(d, J=8.2Hz, 2H)、6.52(t, J=7.3Hz, 1H)
 4.55(bs, 4H)、4.38(m, 1H)、4.27(m, 1H)、4.17
 (m, 2H)、3.79(m, 1H)、3.72(m, 1H)、3.58(m, 1H)、
 3.49(s, 3H)、3.40(m, 1H)、2.43(m, 3H)、2.29(m,
 2H)、2.09(m, 1H)、1.95(m, 3H)、1.89(m, 4H)、1.5
 7(m, 3H)、0.91(s, 9H)。

【0599】

【化352】



【実施例57】

【0600】

(2S, 2'S)-N, N'-[(フェニルイミノ)ビス(メタンジイルベンゼン-4
 , 1-ジイル)]ビス{1-[(2R)-2-モルホリン-4-イル-2-フェニルアセ
 チル]ピロリジン-2-カルボキサミド}

実施例57A

(R)-2-モルホリノ-2-フェニル酢酸

(R)-2-アミノ-2-フェニル酢酸(1.0g、6.62mmol)、1-プロモ
 -2-(2-プロモエトキシ)エタン(1.686g、0.727mmol)および炭酸
 ナトリウム(2.103g、19.85mmol)に、エタノール(40mL)を加え、
 得られた混合物を100℃で45時間加熱した。冷却後、得られた固体を濾過によって除
 去し、エタノールで洗浄した。濾液を濃縮し、エタノールに溶かし、溶液のpHが3とな
 るまで4N塩酸水溶液を加えた。得られた固体を除去し、廃棄した。濾液を濃縮し、10
 %から100%アセトニトリル/水(0.1%TFA)で溶離を行う逆相クロマトグラフ
 ィー(C18)によって精製して標題化合物を得た。MS(ESI)m/z 222(M+
 H)⁺。

【0601】

実施例57B

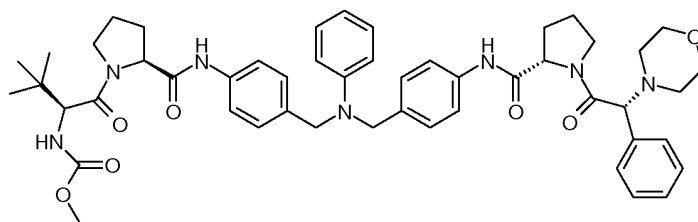
(2S, 2'S)-N, N'-[(フェニルイミノ)ビス(メタンジイルベンゼン-4
 , 1-ジイル)]ビス{1-[(2R)-2-モルホリン-4-イル-2-フェニルアセ
 チル]ピロリジン-2-カルボキサミド}

実施例1Dの生成物(30mg、0.060mmol)および実施例57Aの生成物(44mg、0.199mmol)を実施例43に記載の方法を用いて処理して、標題化合物41mg(75%)を得た。¹H NMR(500MHz、DMSO-D6)δ ppm 9.93(bs, 2H)、7.47(d, J=8.4Hz, 4H)、7.41(d, J=7.0Hz, 4H)、7.28(m, 6H)、7.14(m, 4H)、7.03(m, 2H)、6.62(d, J=8.1Hz, 2H)、6.52(t, J=7.2Hz, 1H)、4.56(bs, 4H)、4.24(m, 4H)、3.81(m, 2H)、3.45(

m、8 H)、3.40 (m、2 H)、2.63 (m、8 H)、2.39 (m、4 H)、2.29 (m、4 H)、1.95 (m、4 H)、1.77 (m、4 H)。

【 0 6 0 2 】

【化 3 5 3】



10

【实施例 58】

【 0 6 0 3 】

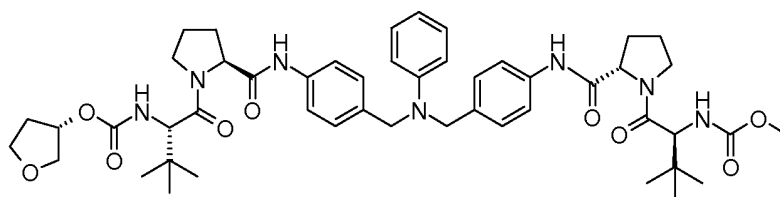
$$\frac{\text{N}-(\text{メトキシカルボニル})-3\text{-メチル-L-バリル-N}-[4-(\{[4-(\{1-\text{ベンジル}-[2\text{-モルホリン}-4\text{-イル}-2\text{-フェニルアセチル}]\text{-L-プロリン}\})\text{アミノ}\})\text{ベンジル}]\text{(フェニル)アミノ}\}\text{メチル}\}\text{フェニル}]\text{-L-プロリンアミド}}{100\%}$$

実施例 10A からの生成物 (40 mg、0.060 mmol) および実施例 57A の生成物 (19.9 mg、0.090 mmol) を実施例 43 に記載の方法を用いて処理して、標題化合物 35 mg (67%) を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 9.80 (s、1H)、9.78 (s、1H)、7.35 (m、3H)、7.28 (m、2H)、7.14 (m、3H)、6.97 (m、4H)、6.88 (m、3H)、6.46 (d、J = 8.1 Hz、2H)、6.37 (t、J = 7.2 Hz、1H)、4.40 (bs、4H)、4.22 (m、1H)、4.11 (m、1H)、4.05 (m、2H)、3.67 (m、1H)、3.57 (m、1H)、3.43 (m、1H)、3.34 (s、3H)、3.30 (m、3H)、3.24 (m、2H)、2.49 (s、8H)、2.22 (m、2H)、2.12 (m、2H)、1.92 (m、1H)、1.79 (m、3H)、1.62 (m、4H)、0.77 (s、9H)。

20

【 0 6 0 4 】

【化 3 5 4】



30

【实施例 59】

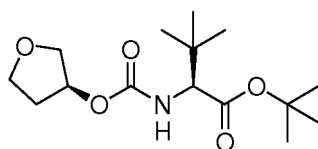
【 0 6 0 5 】

メチル (3 S) - テトラヒドロフラン-3-イル [(フェニルイミノ) ビス {メタンジ
イルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2 S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2
S) - 3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル}]] ビスカーバメート

40

【 0 6 0 6 】

【化 3 5 5】



实施例 59 A

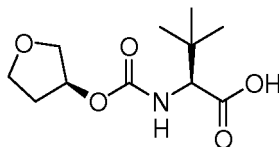
(S)-3,3-ジメチル-2-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)カルボニルアミノ)ブタン酸 tert-ブチル

50

(S)-2-アミノ-3,3-ジメチルブタン酸tert-ブチル塩酸塩(0.05g、0.223mmol)、(S)-2,5-ジオキソピロリジン-1-イルテトラヒドロフラン-3-イルカーボネート(0.056g、0.246mmol)およびヒューニッヒ塩基(0.078mL、0.447mmol)のTHF(2.25mL)中混合物を室温で12時間攪拌した。溶媒留去し、生成物を0%から15%酢酸エチル/ジクロロメタンで溶離を行うシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た(0.037g、収率55%)。

【0607】

【化356】



10

実施例59B

(S)-3,3-ジメチル-2-((S)-テトラヒドロフラン-3-イルオキシ)カルボニルアミノ)ブタン酸

実施例59Aからの生成物(0.037g、0.123mmol)のジクロロメタン(1.2mL)中溶液に、トリフルオロ酢酸(1.2mL)を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。溶媒留去して標題化合物を得て、それをそれ以上精製せずに用いた。

20

【0608】

実施例59C

メチル(3S)-テトラヒドロフラン-3-イル[(フェニルイミノ)ビス{メタンジイルベンゼン-4,1-ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン-2,1-ジイル[(2S)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-1,2-ジイル]}]ビスカーバメート

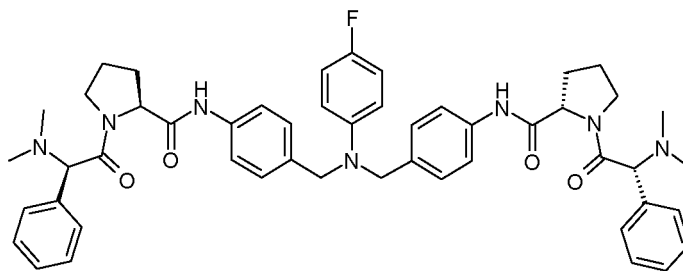
実施例10Aからの生成物(0.025g、0.037mmol)のDMSO(0.374mL)中溶液に室温で、実施例59Bからの生成物(0.011g、0.045mmol)、HATU(0.017g、0.045mmol)およびヒューニッヒ塩基(0.033mL、0.187mmol)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃、水および飽和NaClで洗浄した。有機層をMgSO₄で脱水し、濾過し、溶媒留去した。生成物を、10%から100%アセトニトリル/水(0.1%TFA)で溶離を行う逆相クロマトグラフィー(C18)によって精製して、標題化合物をTFA塩として得た(0.032g)。¹H NMR(500MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.96(s, 18H) 1.80-1.92(m, 5H) 1.93-2.03(m, 2H) 2.05-2.21(m, 3H) 3.54(s, 3H) 3.58-3.85(m, 7H) 4.20(dd, J=10.76, 9.08Hz, 2H) 4.43(dd, J=8.09, 5.34Hz, 2H) 4.59(s, 4H) 5.10(dd, J=5.87, 4.65Hz, 1H) 6.49-6.61(m, 1H) 6.66(d, J=7.17Hz, 2H) 7.02-7.14(m, 3H) 7.17(d, J=8.55Hz, 4H) 7.48-7.56(m, 4H) 9.99(s, 2H)。MS(ESI) m/z 896.5 (M+H)⁺。

30

40

【0609】

【化 3 5 7】



【実施例 6 0】

10

【0 6 1 0】

(2S, 2'S) - N, N' - { [(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス (メタンジ
イルベンゼン-4, 1-ジイル) } ビス { 1 - [(2R) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2
-フェニルアセチル] ピロリジン-2-カルボキサミド }

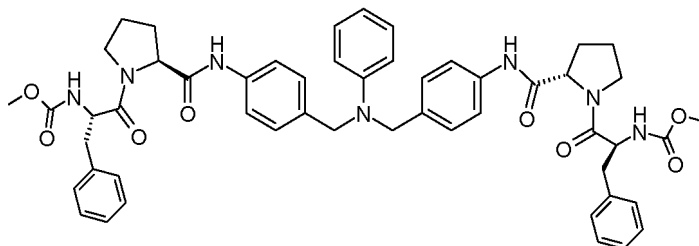
実施例 1 D からの生成物に代えて実施例 1 3 D からの生成物を用い、実施例 2 からの方
法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た (105 mg、収率 22%)。¹H

NMR (500 MHz、DMSO) δ 9.96 (s、2H)、7.54-7.49 (m、4H)、7.46-7.40 (m、4H)、7.35-7.26 (m、6H)、7.20-7.14 (m、4H)、6.95-6.87 (m、2H)、6.67-6.60 (m、2H)、4.56 (s、4H)、4.34-4.27 (m、2H)、4.14 (s、2H)、3.87-3.79 (m、2H)、3.46-3.39 (m、2H)、2.11 (s、12H)、2.05-1.93 (m、4H)、1.88-1.72 (m、4H)。MS (ESI; M+H) m/z = 839。

20

【0 6 1 1】

【化 3 5 8】



30

【実施例 6 1】

【0 6 1 2】

ジメチル [(フェニルイミノ) ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバ
ミル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S) - 1-オキソ-3-フェニルプロパ
ン-1, 2-ジイル} }] ビスカーバメート

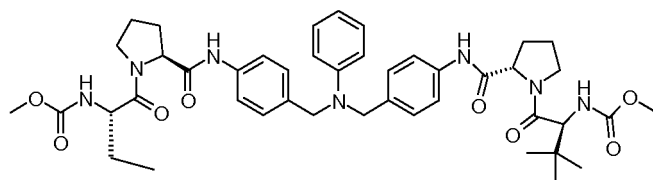
(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3-メチルブタン酸に代えて (S) - 2 -
(メトキシカルボニルアミノ) - 3-フェニルプロパン酸を用い、実施例 1 D からの生
成物 (0.030 g、0.060 mmol) について実施例 2 4 E に記載の手順を行って
、標題化合物を TFA 塩として得た (16 mg)。¹H NMR (500 MHz、DMS
O-D₆) δ ppm 1.85-2.06 (m、8H)、2.10-2.19 (m、2H)、2.74 (dd、J=14.0、10.1 Hz、2H)、2.96 (dd、J=14.0、3.7 Hz、2H)、3.44 (s、6H)、4.37-4.43 (m、2H)、4.46 (dd、J=8.2、4.2 Hz、2H)、4.60 (s、4H)、6.57 (t、J=6.9 Hz、1H)、6.67 (d、J=8.1 Hz、2H)、7.07 (t、J=7.9 Hz、2H)、7.17-7.22 (m、6H)、7.26 (t、J=7.4 Hz、4H)、7.30-7.33 (m、4H)、7.48-7.55 (m、6H)、9.95 (s、2H)；MS m/z 908.9 (M+H)⁺。

40

50

【0613】

【化359】



【実施例62】

【0614】

10

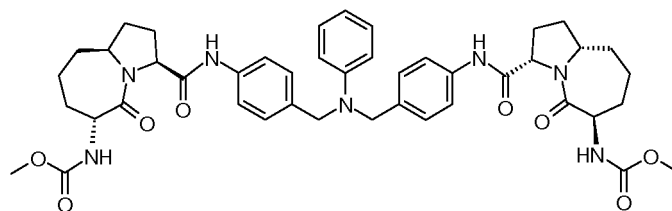
N-(メトキシカルボニル)-3-メチル-L-バリル-N-(4-{[4-{(1-[(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]ブタノイル]-L-プロリル)アミノ]ベンジル}(フェニル)アミノ]メチル}フェニル)-L-プロリンアミド

(R)-2-(ジメチルアミノ)-2-フェニル酢酸に代えて(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸を用い、実施例10Aからの生成物(0.028g、0.054mmol)について実施例10Bに記載の手順を行い、生成物を実施例1EのHPLC条件を用いて精製して、標題化合物をTFA塩として得た(6.4mg)。¹H NMR(500MHz、DMSO-D₆) δ ppm 0.88-0.92(m、3H)、0.96(s、9H)、1.52(dd、J=14.5、6.9Hz、1H)、1.65(dd、J=14.0、6.7Hz、1H)、1.81-2.04(m、8H)、2.09-2.18(m、2H)、3.52(s、3H)、3.54(s、3H)、4.14-4.23(m、2H)、4.40-4.46(m、2H)、4.59(s、4H)、6.57(t、J=7.1Hz、1H)、6.66(d、J=8.1Hz、2H)、7.04-7.11(m、2H)、7.17(d、J=8.5Hz、4H)、7.50(d、4H)、9.95(s、1H)、9.99(s、1H)；MS m/z 812.1(M+H)⁺。

20

【0615】

【化360】



30

【実施例63】

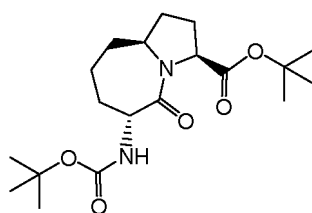
【0616】

ジメチル[(フェニルイミノ)ビス{メタンジイルベンゼン-4,1-ジイルカルバモイル[(3S,6R,9aS)-5-オキソオクタヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]アゼピン-3,6-ジイル}]}]ビスカーバメート

【0617】

【化361】

40



実施例63A

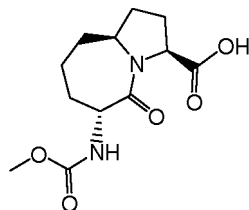
(3S,6R,9aS)-6-(tert-ブトキシカルボニルアミノ)-5-オキソオクタヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]アゼピン-3-カルボン酸tert-ブチル

50

標題化合物を、報告の手順に従って製造した (Angiolini et al., Eur. J. Org. Chem. 2000, 2571-2581)。

【0618】

【化362】



10

実施例 63B

(3S, 6R, 9aS)-6-(メトキシカルボニルアミノ)-5-オキソオクタヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]アゼピン-3-カルボン酸

実施例 63A からの生成物 (45 mg、0.122 mmol) の 1,4-ジオキサン (0.2 mL) 中溶液に、2N HCl / 1,4-ジオキサン (0.3 mL、1.2 mmol) を加えた。得られた溶液を室温で終夜攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を H₂O (0.4 mL) に溶かし、NaHCO₃ (33 mg、0.39 mmol) を加え、得られた混合物を 0℃ で攪拌しながら、クロルギ酸メチル (0.012 mL、0.156 mmol) の Et₂O (0.100 mL) 中溶液を滴下した。得られた混合物を室温で 3 時間攪拌し、0.2N HCl 水溶液と CH₂Cl₂ との間で分配した。有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を固体として得た (33 mg、定量的)。

20

【0619】

実施例 63C

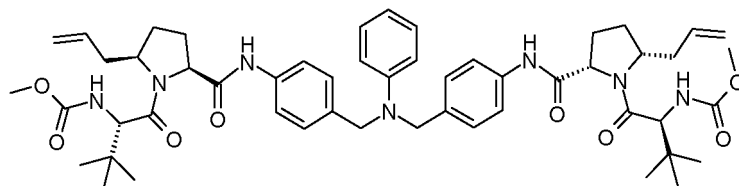
ジメチル [(フェニルイミノ)ビス {メタンジイルベンゼン-4,1-ジイルカルバモイル [(3S, 6R, 9aS)-5-オキソオクタヒドロ-1H-ピロロ[1,2-a]アゼピン-3,6-ジイル}]]ビスカーバメート

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリンに代えて実施例 63B からの生成物 (19 mg、0.070 mmol) を用い、実施例 1B (10 mg、0.033 mmol) からの生成物について実施例 24C に記載の条件を行って、標題化合物を TFA 塩として得た (10 mg)。¹H NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.51-1.86 (m、14H)、1.90-2.01 (m、4H)、2.02-2.11 (m、2H)、3.55 (s、6H)、3.96-4.04 (m、2H)、4.14 (t、J=5.95 Hz、2H)、4.44 (d、J=9.46 Hz、2H)、4.59 (s、4H)、6.57 (t、J=7.10 Hz、1H)、6.66 (d、J=7.93 Hz、2H)、7.07 (t、J=7.86 Hz、2H)、7.17 (d、J=8.54 Hz、4H)、7.44 (s、2H)、7.52 (d、J=8.55 Hz、4H)、9.99 (s、2H)、MS m/z 809 (M+H)⁺。

30

【0620】

【化363】



40

【実施例 64】

【0621】

ジメチル [(フェニルイミノ)ビス {メタンジイルベンゼン-4,1-ジイルカルバモイル [(2S, 5R)-5-プロパー-2-エン-1-イルピロリジン-2,1-ジイル]}]

50

[(2S) - 3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル] }] ビスカーバメート

実施例 64A

(2S, 5R) - 5-アリルピロリジン-1, 2-ジカルボン酸 1-tert-ブチル 2-エチル

報告の手順に従って標題化合物を製造した (Zhang et al., Org. Lett. 2002, 4, 4029-4032)。

【0622】

実施例 64B

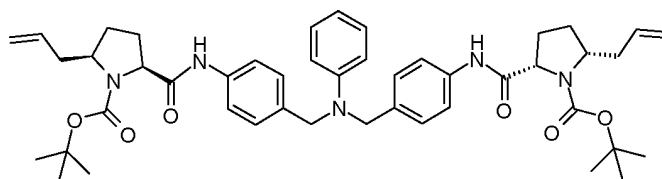
(2S, 5R) - 5-アリル-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸

10

実施例 64A からの生成物 (0.35 g, 1.24 mmol) の MeOH (10 mL) 中溶液を 3.0 M NaOH 水溶液 (2.06 mL, 6.18 mmol) で処理し、得られた混合物を室温で 3 時間攪拌した。1 N HCl を加えて pH 2 に調節し、MeOH を減圧下に除去し、水層を CH₂Cl₂ で抽出した (2 回)。合わせた有機層を Na₂SO₄ で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して標題化合物を得た。

【0623】

【化 364】



20

実施例 64C

(2R, 2'R, 5S, 5'S) - 5, 5' - (4, 4' - (フェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン) ビス (アザンジイル)) ビス (オキシメチレン) ビス (2-アリルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル)

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリンに代えて実施例 64B からの生成物 (0.22 g, 0.862 mmol) を用い、実施例 1B からの生成物 (119 mg, 0.392 mmol) について実施例 24C に記載の手順を行って、標題化合物を得た (0.24 g, 79%)。

30

【0624】

実施例 64D

(2S, 2'S, 5R, 5'R) - N, N' - (4, 4' - (フェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン)) ビス (5-アリルピロリジン-2-カルボキサミド)

実施例 64C からの生成物 (0.24 g, 0.31 mmol) について実施例 1D に記載の条件を行って、標題化合物を得た (0.17 g, 95%)。

【0625】

実施例 64E

ジメチル [(フェニルイミノ) ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル [(2S, 5R) - 5-プロパー-2-エン-1-イルピロリジン-2, 1-ジイル} [(2S) - 3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル]}] ビスカーバメート

(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3-メチルブタン酸に代えて (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3, 3-ジメチルブタン酸を用い、実施例 64D からの生成物 (20 mg, 0.035 mmol) について実施例 24E に記載の条件を行って、標題化合物を TFA 塩として得た (17 mg)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.89-1.01 (m, 18H), 1.73-1.95 (m, 5H

40

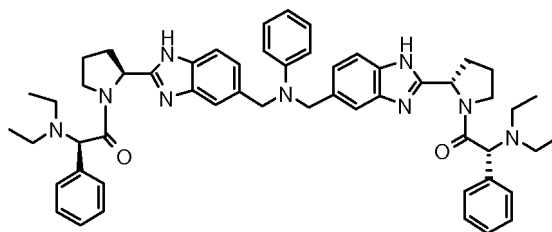
50

)、2.02–2.28 (m、3H)、3.50–3.60 (m、6H)、3.97–4.13 (m、1H)、4.20 (d、J=9.46 Hz、2H)、4.26–4.45 (m、3H)、4.54–4.65 (m、4H)、4.95–5.21 (m、4H)、5.71–5.93 (m、2H)、6.57 (t、J=7.25 Hz、1H)、6.66 (d、J=8.24 Hz、2H)、6.88–6.96 (m、J=9.61 Hz、1H)、7.03–7.10 (m、2H)、7.13–7.23 (m、4H)、7.38 (d、J=9.46 Hz、1H)、7.47–7.56 (m、4H)、9.98 (s、2H)；MS (ESI) m/z 920.5 (M+H)⁺。

【0626】

【化365】

10



【実施例65】

【0627】

N, N-ビス [(2- {(2S)-1- [(2R)-2-(ジエチルアミノ)-2-フェニルアセチル] ピロリジン-2-イル} -1H-ベンズイミダゾール-5-イル) メチル] アニリン

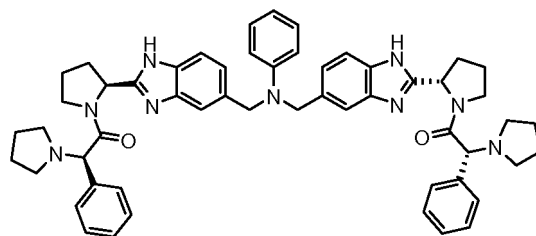
20

(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸に代えて(R)-2-(ジエチルアミノ)-2-フェニル酢酸塩酸塩を用い、実施例7Eからの生成物(18 mg、0.037 mmol)について実施例24Eに記載の手順を行って、標題化合物をTFA塩として得た(25 mg)。¹H NMR (500 MHz、DMSO-D₆) δ ppm 0.93–1.37 (m、12H)、1.84–2.14 (m、8H)、2.15–2.28 (m、2H)、2.77–3.40 (m、10H)、4.10–4.18 (m、2H)、4.79–4.95 (m、4H)、5.22 (dd、J=8.32、2.37 Hz、2H)、5.45 (s、2H)、6.54–6.85 (m、4H)、6.99–7.18 (m、3H)、7.23–7.40 (m、1H)、9.64–9.86 (m、2H)；MS (ESI) m/z 870.6 (M+H)⁺。

30

【0628】

【化366】



40

【実施例66】

【0629】

N, N-ビス [(2- {(2S)-1- [(2R)-2-フェニル-2-ピロリジン-1-イルアセチル] ピロリジン-2-イル} -1H-ベンズイミダゾール-5-イル) メチル] アニリン

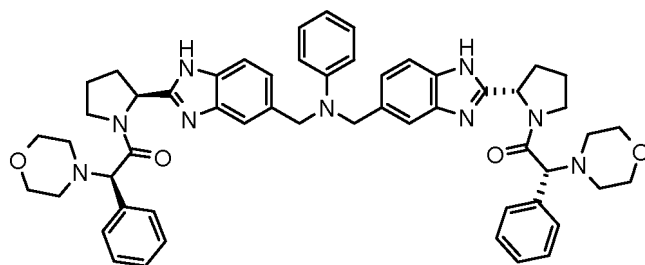
(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸に代えて(R)-2-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)酢酸を用い、実施例7Eの生成物(20 mg、0.041 mmol)について実施例24Eに記載の手順を行って、標題化合物をTFA塩として得た(14 mg)。¹H NMR (500 MHz、DMSO-D₆) δ ppm

50

1. 22-1. 29 (m, 3H)、1. 87-1. 96 (m, 9H)、1. 99 (s, 2H)、2. 01-2. 10 (m, 7H)、2. 18-2. 28 (m, 3H)、2. 95-3. 04 (m, 5H)、4. 03 (d, J=8. 7 Hz, 5H)、4. 92 (s, 4H)、5. 49 (s, 3H)、6. 75 (d, J=8. 1 Hz, 3H)、7. 08-7. 17 (m, 3H)、7. 39 (d, J=8. 4 Hz, 3H)、7. 57 (dd, J=6. 9、2. 7 Hz, 8H)、7. 61-7. 67 (m, 5H)、7. 70 (d, J=8. 4 Hz、3H) ; MS (ESI) m/z 866. 3 (M+H)⁺。

【0630】

【化367】



10

【実施例67】

【0631】

N, N-ビス [(2- {(2S)-1- [(2R)-2-モルホリン-4-イル-2-フェニルアセチル] ピロリジン-2-イル} -1H-ベンズイミダゾール-5-イル) メチル] アニリン

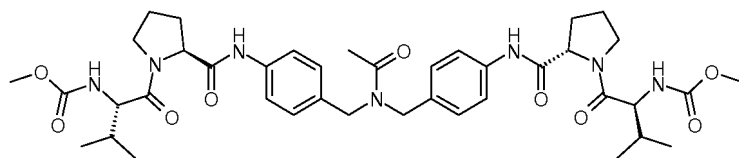
20

(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸に代えて(R)-2-モルホリン-2-フェニル酢酸を用い、実施例7Eの生成物(20mg、0.041mmol)について実施例24Eに記載の手順を行って、標題化合物をTFA塩として得た(17mg)。¹H NMR (500MHz、DMSO-D₆) δ ppm 1. 91 (d, J=2. 6 Hz, 4H)、2. 02-2. 11 (m, 7H)、2. 23 (d, J=6. 6 Hz, 4H)、3. 04 (d, J=7. 2 Hz, 6H)、4. 90 (s, 7H)、5. 30 (dd, J=8. 4、2. 0 Hz, 3H)、5. 49 (s, 3H)、6. 61 (s, 2H)、6. 74 (d, J=8. 2 Hz, 4H)、7. 07-7. 14 (m, 3H)、7. 37 (d, J=8. 2 Hz, 3H)、7. 53-7. 59 (m, 11H)、7. 59-7. 64 (m, 6H)、7. 68 (d, J=8. 4 Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z 898. 6 (M+H)⁺。

30

【0632】

【化368】



40

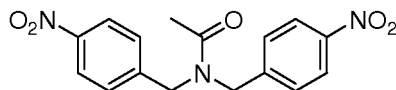
【実施例68】

【0633】

ジメチル [(アセチルイミノ) ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S)-3-メチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル} }] ビスカーバメート

【0634】

【化 3 6 9】

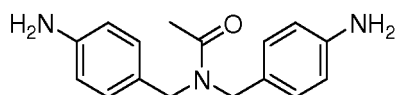
実施例 6 8 AN, N-ビス (4-ニトロベンジル) アセトアミド

ビス (4-ニトロベンジル) アミン (500 mg、1.741 mmol) のピリジン (9 mL) 中溶液に、無水酢酸 (0.18 mL、1.92 mmol) を注射器によってゆっくり加えた。得られた混合物を室温で2時間攪拌し、反応液を減圧下に濃縮した。残留物をトルエンに溶かし、減圧下に溶媒留去して乾固させた。残留物を19:1 EtOAc:メタノールに溶かし、水およびブラインで洗浄し、脱水し (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物 (551 mg、96%) を得た。MS (APCI) m/z 330.2 (M+H)⁺。

10

【0 6 3 5】

【化 3 7 0】



20

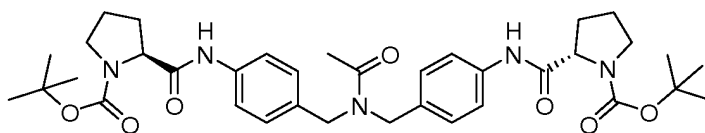
実施例 6 8 BN, N-ビス (4-アミノベンジル) アセトアミド

実施例 6 8 A からの生成物 (250 mg、0.759 mmol)、鉄粉末 (424 mg、7.59 mmol) および塩化アンモニウム (203 mg、3.80 mmol) のエタノール (1 mL)、テトラヒドロフラン (1 mL) および水 (0.250 mL) 中混合物を80℃で18時間加熱した。混合物を放冷して室温とし、濾過し、メタノールで洗い、減圧下に濃縮した。残留物をEtOAcとH₂Oとの間で分配し、有機層を脱水し (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た (226 mg、90%)。MS (ESI) m/z 269.9 (M+H)⁺。

【0 6 3 6】

30

【化 3 7 1】

実施例 6 8 C

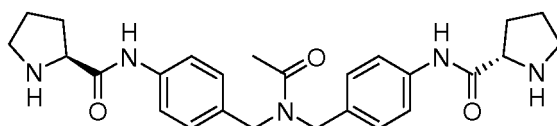
(2S, 2'S)-2, 2'-(4, 4'-(アセチルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(4, 1-フェニレン)ビス(アザンジイル))ビス(オキシメチレン)ジピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

40

実施例 6 8 B からの生成物 (264.4 mg、0.982 mmol) について実施例 2 4 C に記載の手順を行って、標題化合物 (684 mg、定量的) を得た。MS (ESI) m/z 664.4 (M+H)⁺。

【0 6 3 7】

【化 3 7 2】



50

実施例 68D

(S) - N - (4 - ((N - (4 - ((S) - ピロリジン - 2 - カルボキサミド) ベンジル) アセトアミド) メチル) フェニル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド

実施例 68C からの生成物 (684 mg、1.030 mmol) について実施例 24D に記載の手順を行って、標題化合物を得た (141 mg、29%)。MS (ESI) m/z 4642 (M+H)⁺。

【0638】

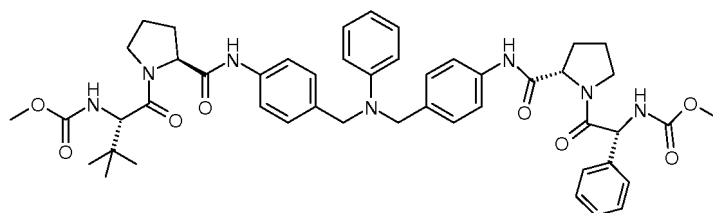
実施例 68E

ジメチル [(アセチルイミノ) ビス {メタンジイルベンゼン - 4, 1 - ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン - 2, 1 - ジイル [(2S) - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 1, 2 - ジイル} }] ビスカーバメート

(R) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニル酢酸に代えて (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸を用い、実施例 68D からの生成物 (35 mg、0.076 mmol) について実施例 2 に記載の手順を行って、標題化合物を得た (22 mg、37%)。¹H NMR (500 MHz、DMSO-D₆) δ ppm 0.88 (d、J=6.7 Hz、6H)、0.94 (d、J=6.9 Hz、6H)、1.85-1.94 (m、6H)、1.96-2.04 (m、2H)、2.10 (s、3H)、2.11-2.19 (m、2H)、3.50-3.56 (m、6H)、3.59-3.66 (m、2H)、3.78-3.85 (m、2H)、4.03 (t、J=8.5 Hz、2H)、4.38 (s、4H)、4.44 (dd、J=8.1、4.9 Hz、2H)、7.10-7.16 (m、4H)、7.32 (d、J=8.4 Hz、2H)、7.50-7.59 (m、4H)、10.04 (d、J=20.0 Hz、2H)、MS (ESI) m/z 7784 (M+H)⁺。

【0639】

【化 373】



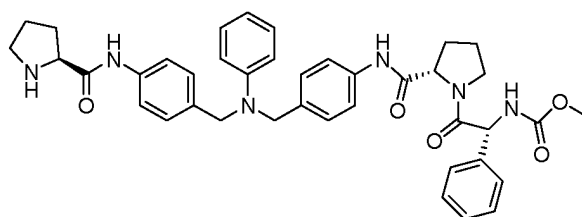
【実施例 69】

【0640】

N - (メトキシカルボニル) - 3 - メチル - L - バリル - N - (4 - { [{4 - [(1 - { (2R) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 2 - フェニルアセチル} - L - プロリン) アミノ] ベンジル} (フェニル) アミノ] メチル {フェニル} - L - プロリン アミド

【0641】

【化 374】

実施例 69A

メチル R - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 2 - ((S) - 2 - (4 - ((フェニル (4 - ((S) - ピロリジン - 2 - カルボキサミド) ベンジル) アミノ) メチル) フェニルカル

バモイル) ピロリジン-1-イル) エチルカーバメート

実施例1Dからの生成物(1.198g、2.408mmol)のDMSO(24mL)中溶液にR-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-フェニル酢酸(0.403g、1.926mmol)、HATU(0.732g、1.926mmol)およびヒューニッヒ塩基(0.673mL、3.85mmol)を加え、得られた混合物を室温で終夜撹拌した。混合物を水に投入して無色沈澱を得て、それを濾過し、水で洗浄した。固体をCH₂Cl₂に溶かし、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、0%から8%MeOH/CH₂Cl₂の溶媒勾配を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た(0.387g、24%)。

【0642】

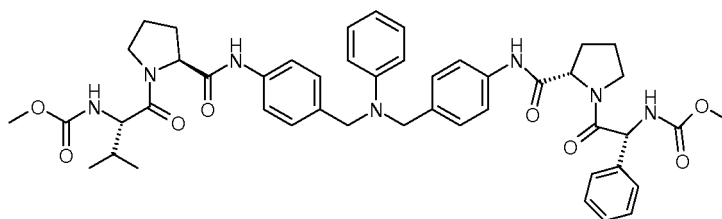
実施例69B

N-(メトキシカルボニル)-3-メチル-L-バリル-N-(4-{[4-{(1-{(2R)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-2-フェニルアセチル}-L-プロリン)アミノ]ベンジル}(フェニル)アミノ]メチル(フェニル)-L-プロリンアミド

(R)-2-(ジメチルアミノ)-2-フェニル酢酸に代えて(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸を用い、実施例69Aからの生成物(0.031g、0.045mmol)について実施例10Bに記載の手順を行って、標題化合物を得た(11mg、28%)。¹H NMR(500MHz、DMSO-D₆) δ ppm 0.96(s, 9H)、1.80-2.05(m, 8H)、2.10-2.18(m, 2H)、3.53(s, 3H)、3.54(s, 3H)、3.60-3.68(m, 1H)、3.74-3.85(m, 2H)、4.21(d, J=8.9Hz, 2H)、4.37(dd, J=8.1, 3.4Hz, 1H)、4.44(dd, J=8.2, 5.3Hz, 1H)、4.59(s, 4H)、6.57(t, J=7.2Hz, 1H)、6.66(d, J=8.1Hz, 2H)、7.04-7.11(m, 2H)、7.15-7.21(m, 4H)、7.29-7.42(m, 5H)、7.48-7.56(m, 4H)、7.69(d, J=7.8Hz, 1H)、9.83(s, 1H)、9.99(s, 1H)、MSm/z 860.8(M+H)⁺。

【0643】

【化375】



【実施例70】

【0644】

N-(メトキシカルボニル)-L-バリル-N-(4-{[4-{(1-{(2R)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-2-フェニルアセチル}-L-プロリン)アミノ]ベンジル}(フェニル)アミノ]メチル(フェニル)-L-プロリンアミド

(R)-2-(ジメチルアミノ)-2-フェニル酢酸に代えて(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸を用い、実施例69Aからの生成物(0.031g、0.045mmol)について実施例10Bに記載の手順を行って、標題化合物を得た(0.0135g、36%)。¹H NMR(500MHz、DMSO-D₆) δ ppm 0.88(d, J=6.7Hz, 3H)、0.93(d, J=6.7Hz, 3H)、1.80-2.05(m, 8H)、2.09-2.20(m, 2H)、3.52(s, 3H)、3.53(s, 3H)、3.57-3.67(m, 2H)、3.76-3.86(m, 2H)、4.02(t, J=8.5Hz, 2H)、4.37(dd, J=8.1, 3

10

20

30

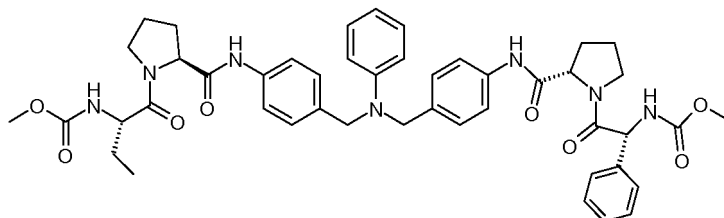
40

50

. 4 Hz、1 H)、4. 43 (dd、J=8. 2、4. 8 Hz、1 H)、4. 59 (s、4 H)、6. 57 (t、J=7. 2 Hz、1 H)、6. 66 (d、J=8. 1 Hz、2 H)、7. 04-7. 10 (m、2 H)、7. 15-7. 21 (m、4 H)、7. 29-7. 42 (m、5 H)、7. 48-7. 57 (m、4 H)、7. 69 (d、J=7. 9 Hz、1 H)、9. 83 (s、1 H)、9. 98 (s、1 H)、MSm/z 846. 3 (M+H)⁺。

【0645】

【化376】



10

【実施例71】

【0646】

メチル { (1R) - 2 - [(2S) - 2 - { [4 - ({ [4 - ({ [(2S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] ブタノイル } ピロリジン - 2 - イル] カルボニル } アミノ) ベンジル] (フェニル) アミノ } メチル) フェニル] カルバモイル } ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - フェニルエチル } カバメート

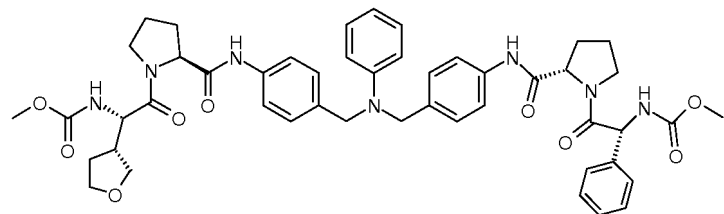
20

(R) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニル酢酸に代えて (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸を用い、実施例69Aからの生成物 (0. 031 g、0. 045 mmol) について実施例10Bに記載の手順を行って、標題化合物を得た (0. 0126 g、34%)。 ¹H NMR (500 MHz、DMSO-D₆) δ ppm 0. 90 (t、J=7. 4 Hz、3 H)、1. 46-1. 58 (m、1 H)、1. 61-1. 71 (m、1 H)、1. 73-2. 05 (m、8 H)、2. 07-2. 20 (m、2 H)、3. 52 (s、3 H)、3. 53 (s、3 H)、3. 56-3. 64 (m、2 H)、3. 69-3. 76 (m、1 H)、3. 77-3. 84 (m、1 H)、4. 14-4. 21 (m、1 H)、4. 37 (dd、J=8. 2、3. 4 Hz、1 H)、4. 43 (dd、J=8. 1、4. 6 Hz、1 H)、4. 59 (s、4 H)、6. 57 (t、J=7. 2 Hz、1 H)、6. 66 (d、J=8. 1 Hz、2 H)、7. 04-7. 11 (m、2 H)、7. 18 (dd、J=8. 5、5. 9 Hz、4 H)、7. 29-7. 42 (m、5 H)、7. 48-7. 56 (m、4 H)、7. 69 (d、J=7. 8 Hz、1 H)、9. 83 (s、1 H)、9. 95 (s、1 H) ; MSm/z 832. 2 (M+H)⁺。

30

【0647】

【化377】



40

【実施例72】

【0648】

メチル { (1S) - 2 - [(2S) - 2 - { [4 - ({ [4 - ({ [(2S) - 1 - { (2R) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 2 - フェニルアセチル } ピロリジン - 2 - イル] カルボニル } アミノ) ベンジル] (フェニル) アミノ } メチル) フェニル] カルバモイル } ピロリジン - 1 - イル] - 2 - オキソ - 1 - [(3R) - テトラヒドロフ

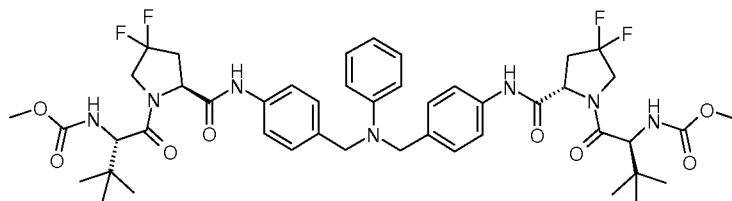
50

ラン-3-イル] エチル} カーバメート

(R)-2-(ジメチルアミノ)-2-フェニル酢酸に代えて(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-2-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)酢酸を用い、実施例69Aからの生成物(0.031g、0.045mmol)について実施例10Bに記載の手順を行って、標題化合物を得た(0.0219g、55%)。¹H NMR(500MHz、DMSO-D₆) δ ppm 1.21-1.29(m、4H)、1.69-1.80(m、2H)、1.81-2.05(m、8H)、2.11-2.20(m、2H)、3.53(s、3H)、3.53(s、3H)、3.58-3.71(m、2H)、3.71-3.89(m、2H)、4.23(t、J=8.9Hz、1H)、4.37(dd、J=8.1、3.2Hz、1H)、4.44(dd、J=8.2、4.7Hz、1H)、4.60(s、4H)、6.57(t、J=7.2Hz、1H)、6.66(d、J=8.1Hz、2H)、7.04-7.11(m、2H)、7.18(dd、J=8.6、3.4Hz、3H)、7.32-7.42(m、5H)、7.53(dd、J=13.5、8.5Hz、4H)、7.61(d、J=7.9Hz、1H)、7.69(d、J=7.8Hz、1H)、9.83(s、1H)、9.98(s、1H)；MS m/z 874.3(M+H)⁺。

【0649】

【化378】



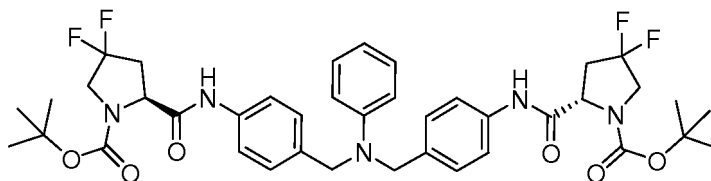
【実施例73】

【0650】

ジメチル[(フェニルイミノ)ビス{メタンジイルベンゼン-4,1-ジイルカルバモイル[(2S)-4,4-ジフルオロピロリジン-2,1-ジイル][(2S)-3,3-ジメチル-1-オキソブタン-1,2-ジイル]}]ビスカーバメート

【0651】

【化379】



実施例73A

(5S,5'S)-tert-butyl 5,5'-(4,4'-(フェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(4,1-フェニレン)ビス(アザンジイル))ビス(オキシメチレン)ビス(3,3-ジフルオロピロリジン-1-カルボキシレート)

実施例1Bからの生成物およびN-BOC-4,4-ジフルオロ-L-プロリン(アルドリッチ)を、実施例41に記載の方法を用いて処理して、標題化合物457mg(87%)を得た。MS(ESI；M+H)m/z=770。

【0652】

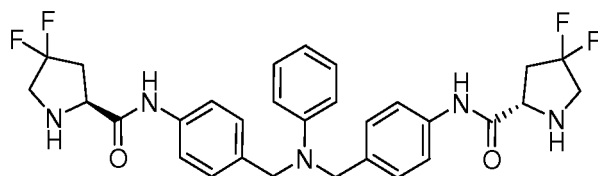
10

20

30

40

【化 3 8 0】



実施例 7 3 B

(2S, 2'S) - N, N' - (4, 4' - (フェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン)) ビス (4, 4-ジフルオロピロリジン-2-カルボキサミド)

10

実施例 7 3 A からの生成物を、実施例 4 7 B に記載の方法を用いて処理して、標題化合物 236 mg (70%) を得た。MS (DCI; M+H) m/z = 570。

【0653】

実施例 7 3 C

ジメチル [(フェニルイミノ) ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル [(2S) - 4, 4-ジフルオロピロリジン-2, 1-ジイル} [(2S) - 3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル}]] ビスカーバメート

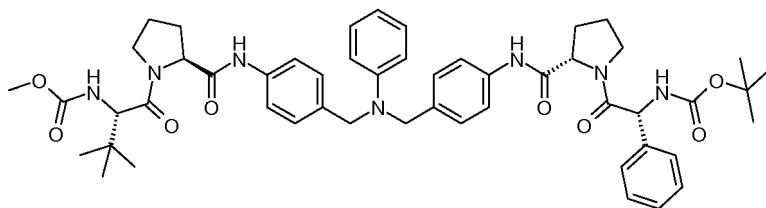
実施例 7 3 B からの生成物および (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3, 3-ジメチルブタン酸 (DeGussa) を、実施例 4 1 に記載の方法を用いて処理して、標題化合物 35 mg (9%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ 0.97 (s, 18H) 2.37-2.50 (m, 2H) 2.78-2.85 (m, 2H) 3.54 (s, 6H) 4.00-4.20 (m, 4H) 4.28-4.39 (m, 2H) 4.59 (brs, 4H) 4.64 (t, J = 8.02 Hz, 2H) 6.57 (t, J = 7.21 Hz, 1H) 6.65 (d, J = 8.24 Hz, 2H) 7.07 (t, J = 7.92 Hz, 2H) 7.19 (d, J = 8.57 Hz, 4H) 7.29 (d, J = 8.13 Hz, 2H) 7.50 (d, J = 8.57 Hz, 4H) 10.13 (s, 2H)。

20

【0654】

【化 3 8 1】

30



【実施例 7 4】

【0655】

N - (メトキシカルボニル) - 3 - メチル - L - バリル - N - (4 - { [{ 4 - [(1 - { (2R) - 2 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 2 - フェニルアセチル} - L - プロリル) アミノ] ベンジル} (フェニル) アミノ] メチル {フェニル} - L - プロリンアミド

40

(R) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニル酢酸に代えて (R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニルアミノ) - 2 - フェニル酢酸 (62.0 mg, 0.247 mmol) を用い、実施例 10 A の生成物 (150 mg, 0.224 mmol) について実施例 10 B に記載の手順を行って、標題化合物を得た (145 mg, 71%)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.94-0.99 (m, 8H), 1.32-1.38 (m, 9H), 1.76 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 1.82-1.91 (m, 3H), 1.93-2.02 (m, 3H), 2.11-2.20 (m, 1H), 2.69 (s, 4H), 3.17 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 3H), 3

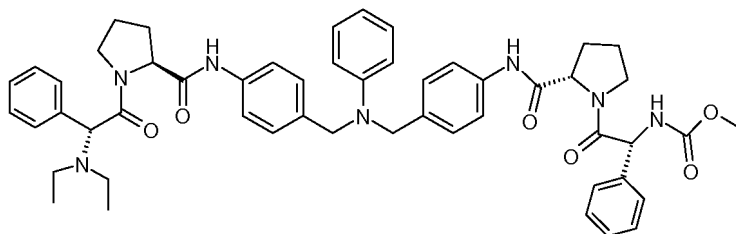
50

. 63 (d、J=9.3 Hz、1H)、3.78 (dd、J=9.6、6.4 Hz、2H)、4.11 (d、J=5.2 Hz、1H)、4.21 (d、J=9.0 Hz、1H)、4.37 (dd、J=7.9、3.1 Hz、1H)、4.44 (dd、J=8.1、5.3 Hz、1H)、4.59 (s、4H)、6.57 (t、J=7.2 Hz、1H)、6.66 (d、J=8.1 Hz、2H)、7.04-7.11 (m、3H)、7.18 (dd、J=8.5、3.2 Hz、4H)、7.34-7.40 (m、4H)、7.52 (dd、J=9.9、8.7 Hz、4H)、10.00 (s、1H) ; MS (ESI) m/z 902.8 (M+H)⁺。

【0656】

【化382】

10



【実施例75】

【0657】

メチル [(1R)-2-{(2S)-2-[(4-{[4-{(2S)-1-[(2R)-2-(ジエチルアミノ)-2-フェニルアセチル]ピロリジン-2-イル}カルボニル)アミノ]ベンジル}(フェニル)アミノ]メチル}フェニル)カルバモイル]ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-フェニルエチル]カーバメート

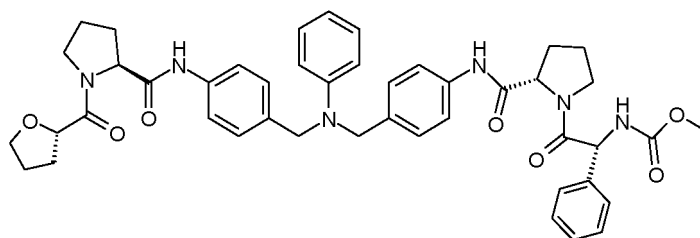
20

(R)-2-(ジメチルアミノ)-2-フェニル酢酸に代えて(R)-2-(ジエチルアミノ)-2-フェニル酢酸を用い、実施例69Aからの生成物(0.033g、0.048mmol)について実施例10Bに記載の手順を行って、標題化合物を得た(0.0238g、57%)。 ¹H NMR (500MHz、DMSO-D₆) δ ppm 0.89 (t、J=6.9 Hz、3H)、1.07 (t、J=7.2 Hz、3H)、1.21-1.33 (m、4H)、1.74-2.03 (m、8H)、2.05-2.19 (m、2H)、3.53 (s、3H)、3.76-3.84 (m、1H)、3.97-4.04 (m、1H)、4.35-4.44 (m、2H)、4.61 (s、4H)、5.43-5.52 (m、2H)、6.58 (t、J=7.2 Hz、1H)、6.67 (d、J=8.1 Hz、2H)、7.05-7.11 (m、2H)、7.20 (t、J=8.3 Hz、4H)、7.33-7.42 (m、6H)、7.49-7.58 (m、6H)、7.66-7.71 (m、2H)、9.84 (s、1H)、10.16 (s、1H) ; MS m/z 878.3 (M+H)⁺。

30

【0658】

【化383】



40

【実施例76】

【0659】

メチル {(1R)-2-オキソ-1-フェニル-2-[(2S)-2-[(4-{(フェニル{4-[(2S)-1-[(2S)-テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル]ピロリジン-2-イル}カルボニル)アミノ]ベンジル}アミノ)メチル}フェニル

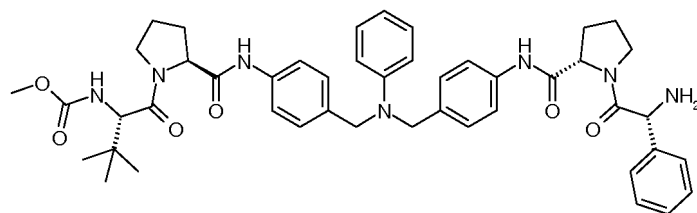
50

｝カルバモイル)ピロリジン-1-イル]エチル}カーバメート

(R)-2-(ジメチルアミノ)-2-フェニル酢酸に代えて(S)-テトラヒドロフラン-2-カルボン酸を用い、実施例69Aからの生成物(0.032g、0.046mmol)について実施例10Bに記載の手順を行って、標題化合物を得た(0.0244g、66%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ ppm 1.72-2.16(m、12H)、3.53(s、3H)、3.58-3.84(m、4H)、4.31-4.45(m、2H)、6.57(t、J=7.2Hz、1H)、6.66(d、J=8.2Hz、2H)、7.03-7.12(m、2H)、7.18(dd、J=8.3、4.6Hz、4H)、7.32-7.42(m、5H)、7.47-7.58(m、4H)、7.68(d、J=7.9Hz、1H)、9.83(s、1H)、9.96(s、1H)；MS m/z 787.2(M+H)⁺。

【0660】

【化384】



【実施例77】

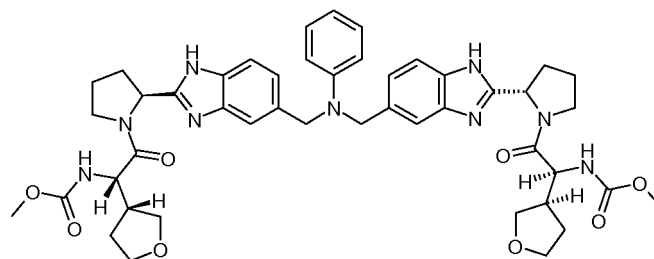
【0661】

N-(メトキシカルボニル)-3-メチル-L-バリル-N-[4-({[4-({1-[(2R)-2-アミノ-2-フェニルアセチル]-L-プロリン}アミノ)ベンジル](フェニル)アミノ}メチル)フェニル]-L-プロリンアミド

実施例74からの生成物(136.1mg、0.151mmol)のCH₂Cl₂(0.2mL)中溶液にトリフルオロ酢酸(0.20mL)を加えた。混合物を室温で攪拌し、減圧下に濃縮した。粗生成物をCH₂Cl₂と飽和NaHCO₃水溶液との間で分配し、有機層を脱水し(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た(115mg、94%)。¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ ppm 0.96(s、8H)、1.53(s、1H)、1.74(s、1H)、1.82-1.91(m、3H)、1.99(s、2H)、2.15(s、1H)、2.69(s、2H)、2.84(s、1H)、3.54(s、3H)、3.63(s、1H)、3.79(s、2H)、4.21(d、J=8.9Hz、1H)、4.41-4.47(m、2H)、4.60(s、4H)、5.29(s、1H)、6.57(t、J=7.2Hz、1H)、6.66(d、J=8.2Hz、2H)、7.05-7.11(m、3H)、7.19(t、J=8.3Hz、4H)、7.42-7.49(m、4H)、7.53(dd、J=12.8、8.5Hz、5H)、10.00(s、1H)、10.09(s、1H)；MS(ESI) m/z 802.5(M+H)⁺。

【0662】

【化385】



【実施例78】

10

20

30

40

50

【0663】

ジメチル { (フェニルイミノ) ビス [メタンジイル-1H-ベンズイミダゾール-5, 2-ジイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル { (1S) -2-オキソ-1- [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イル] エタン-2, 1-ジイル}] } ビスカーバメート

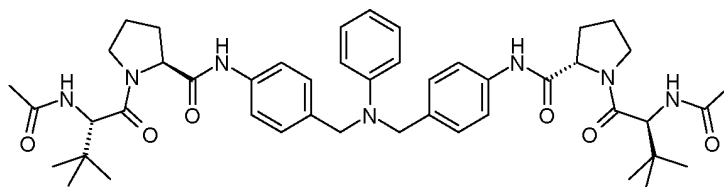
(R) -2- (ジメチルアミノ) -2-フェニル酢酸に代えて (S) -2- (メトキシカルボニルアミノ) -2- ((R) -テトラヒドロフラン-3-イル) 酢酸 (14.75 mg、0.073 mmol) を用い、実施例7Eからの生成物 (17 mg、0.035 mmol) について実施例2に記載の手順を行って、標題化合物を得た (10 mg、34%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ ppm 0.80-0.87 (m、1H)、1.19-1.30 (m、6H)、1.63 (s、2H)、1.73 (d、J=12.9 Hz、2H)、1.96 (s、3H)、2.10 (s、2H)、2.17 (s、1H)、3.39-3.47 (m、3H)、3.52-3.57 (m、7H)、3.61 (t、J=7.9 Hz、2H)、3.70 (d、J=8.0 Hz、2H)、3.81 (s、3H)、4.29 (s、2H)、4.75 (d、J=10.1 Hz、3H)、5.12 (s、2H)、6.54 (s、1H)、6.72 (d、J=8.3 Hz、2H)、7.01-7.09 (m、4H)、7.26 (s、1H)、7.34-7.38 (m、2H)、7.44 (d、J=8.2 Hz、1H)、7.57 (s、1H)、12.00 (s、2H) ; MS (ESI) m/z 862.4 (M+H)⁺。

10

【0664】

【化386】

20



【実施例79】

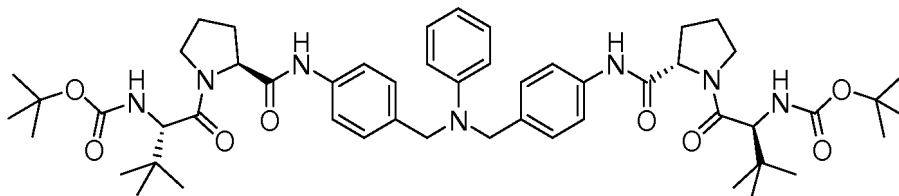
【0665】

(2S, 2'S) -N, N' - [(フェニルイミノ) ビス (メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル)] ビス {1- [(2S) -2- (アセチルアミノ) -3, 3-ジメチルブタノイル] ピロリジン-2-カルボキサミド}

30

【0666】

【化387】



40

実施例79A

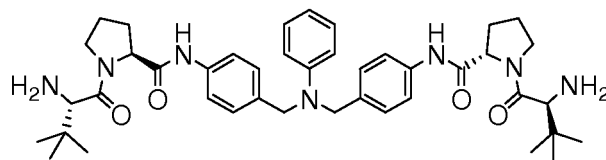
tert-ブチル (2S, 2'S) -1, 1' - ((2S, 2'S) -2, 2' - (4, 4' - (フェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン) ビス (アザンジイル)) ビス (オキシメチレン) ビス (ピロリジン-2, 1-ジイル)) ビス (3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-2, 1-ジイル) ジカーバメート

実施例1Dの生成物 (1.0 g、2.01 mmol) および (S) -2- (tert-ブトキシカルボニルアミノ) -3, 3-ジメチルブタン酸 (1.02 g、4.42 mmol) を、実施例25Bの場合と同様にして処理して、標題化合物 1.46 g (76%) をオフホワイト固体として得た。

【0667】

50

【化 3 8 8】



実施例 7 9 B

(S, 2S, 2'S)-N, N'-(4, 4'-(フェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(4, 1-フェニレン))ビス(1-((S)-2-アミノ-3, 3-ジメチルブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド)

10

実施例 7 9 A からの生成物 (1.44 g、1.56 mmol) を環境温度でジクロロメタン (10 mL) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (5 mL) で処理した。3 時間後、溶液を濃縮し、25% イソプロパノール/クロロホルムに取り、10% 重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して乾固させて、標題化合物を白色固体として得た。

【0 6 6 8】

実施例 7 9 C

(2S, 2'S)-N, N'-[(フェニルイミノ)ビス(メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル)]ビス{1-[(2S)-2-(アセチルアミノ)-3, 3-ジメチルブタノイル]ピロリジン-2-カルボキサミド}

20

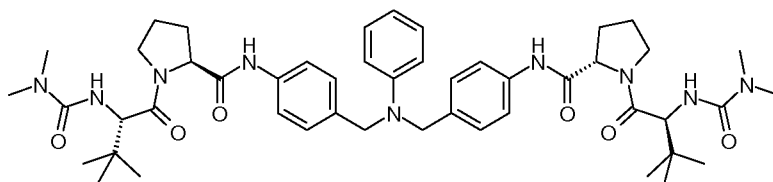
実施例 7 9 B からの生成物 (0.03 g、0.041 mmol) をジクロロメタン (1.5 mL) に環境温度で溶かし、DMAP (0.012 g、0.10 mmol) と次に無水酢酸 (0.009 mL、0.091 mmol) で処理し、2 時間攪拌した。溶液を濃縮し、0% から 4% メタノール/ジクロロメタンで溶離を行うコンビーフラッシュ 12 g カラムによって精製して、標題化合物 0.025 g (75%) を白色固体として得た。¹H

NMR (500 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.95 (s、18H) 1.79–1.90 (m、10H) 1.90–2.00 (m、2H) 2.07–2.19 (m、2H) 3.59–3.67 (m、2H) 3.73–3.82 (m、2H) 4.41 (dd、J = 8.32、5.26 Hz、2H) 4.51 (d、J = 9.00 Hz、2H) 4.57 (s、4H) 6.55 (t、J = 7.25 Hz、1H) 6.64 (d、J = 8.09 Hz、2H) 7.03–7.10 (m、2H) 7.16 (d、J = 8.54 Hz、4H) 7.50 (d、J = 8.54 Hz、4H) 7.87 (d、J = 9.00 Hz、2H) 9.97 (s、2H)、MS ESI-m/z 806.6。

30

【0 6 6 9】

【化 3 8 9】



40

【実施例 8 0】

【0 6 7 0】

(2S, 2'S)-N, N'-[(フェニルイミノ)ビス(メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル)]ビス(1-{(2S)-2-[(ジメチルカルバモイル)アミノ]-3, 3-ジメチルブタノイル}ピロリジン-2-カルボキサミド)

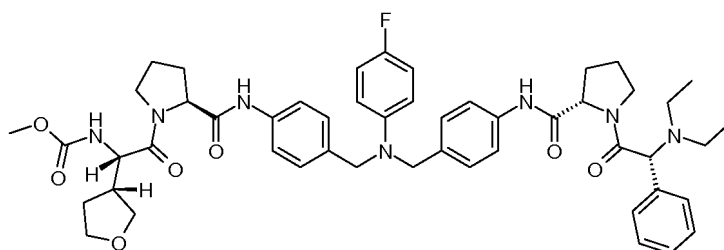
実施例 7 9 B からの生成物 (0.045 g、(0.062 mmol)) をジクロロメタン (2 mL) に環境温度で溶かし、ジイソプロピルアミン (0.065 mL、0.37 mmol) と次にジメチルカルバモイルクロライド (0.013 mL、0.14 mmol) で

50

処理し、3日間攪拌した。溶液を濃縮して乾固させ、0%から10%メタノール／ジクロロメタンで溶離を行うコンビーフラッシュ12gシリカカラムによって精製して、標題化合物0.031g(58%)を白色固体として得た。¹H NMR(400MHz、DM SO-D6) δ ppm 0.95(s、18H) 1.79-1.90(m、4H) 1.92-2.04(m、2H) 2.08-2.18(m、2H) 2.79(s、12H) 3.55-3.66(m、2H) 3.77-3.86(m、2H) 4.35(d、J=9.11Hz、2H) 4.40(dd、J=8.08、5.69Hz、2H) 4.57(s、4H) 5.36(d、J=9.11Hz、2H) 6.55(t、J=7.26Hz、1H) 6.64(d、J=8.35Hz、2H) 7.05(t、J=7.92Hz、2H) 7.16(d、J=8.46Hz、4H) 7.49(d、J=8.46Hz、4H) 9.98(s、2H)、MSESI-m/z 864.6。

【0671】

【化390】



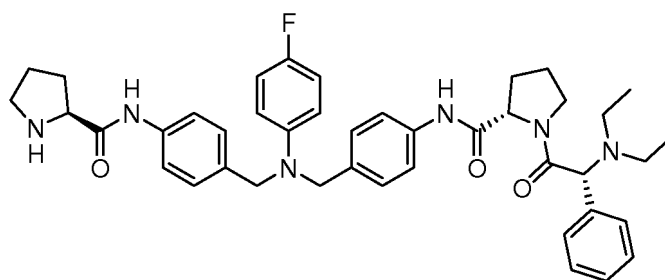
【実施例81】

【0672】

メチル{(1S)-2-{(2S)-2-[(4-{[4-{(2S)-1-[(2R)-2-(ジエチルアミノ)-2-フェニルアセチル]ピロリジン-2-イル}カルボニル)アミノ]ベンジル}(4-フルオロフェニル)アミノ]メチル}フェニル)カルバモイル]ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]エチル}カーバメート

【0673】

【化391】



実施例81A

(S)-1-((R)-2-(ジエチルアミノ)-2-フェニルアセチル)-N-(4-((4-フルオロフェニル)(4-((S)-ピロリジン-2-カルボキサミド)ベンジル)アミノ)メチル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキサミド

実施例13Dからの生成物(0.428g、0.83mmol)および(R)-2-(ジエチルアミノ)-2-フェニル酢酸(0.138g、0.664mmol)をジメチルスルホキシド(8mL)中で環境温度にて合わせ、ジイソプロピルエチルアミン(0.26mL、1.49mmol)と次にHATU(0.252g、0.664mmol)で処理した。1時間後、溶液を水で希釈し、生成物を濾過し、0%から10%メタノール／ジクロロメタンで溶離を行うコンビーフラッシュ24gカラムによって精製して、標題化合物0.159g(27%)を白色固体として得た。

【0674】

10

20

30

40

50

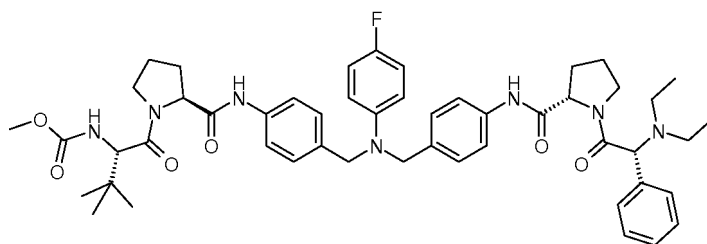
実施例 8 1 B

メチル { (1 S) - 2 - { (2 S) - 2 - [(4 - { [{ 4 - [({ (2 S) - 1 - [(2 R) - 2 - (ジエチルアミノ) - 2 - フェニルアセチル] ピロリジン - 2 - イル } カルボニル) アミノ] ベンジル } (4 - フルオロフェニル) アミノ] メチル } フェニル) カルバモイル] ピロリジン - 1 - イル } - 2 - オキソ - 1 - [(3 R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル] エチル } カルバメート

実施例 8 1 A からの生成物 (0.042 g、0.060 mmol) および (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 2 - ((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) 酢酸 (0.013 g、0.066 mmol) を、実施例 8 1 A の場合と同様にして処理して、標題化合物 0.033 g (62%) をオフホワイト固体として得た。MS (AA、ELSD +) m/z 890 (M+H) +。

【0675】

【化392】



【実施例 8 2】

【0676】

N - (メトキシカルボニル) - 3 - メチル - L - バリル - N - [4 - ({ [4 - ({ 1 - [(2 R) - 2 - (ジエチルアミノ) - 2 - フェニルアセチル] - L - プロリル } アミノ) ベンジル] (4 - フルオロフェニル) アミノ } メチル) フェニル] - L - プロリンアミド

実施例 8 1 A からの生成物 (0.042 g、0.060 mmol) および (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタン酸 (0.013 g、0.066 mmol) を、実施例 8 1 A の場合と同様にして処理して、標題化合物 0.031 g (59%) をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-D₆) δ ppm 0.88 (t、J=7.10 Hz、6H) 0.95 (s、9H) 1.76-1.89 (m、4H) 1.93-2.00 (m、2H) 2.02-2.10 (m、1H) 2.10-2.18 (m、1H) 2.40-2.47 (m、2H) 2.56-2.65 (m、2H) 3.52 (s、3H) 3.61 (dd、J=17.24、7.48 Hz、2H) 3.73-3.80 (m、2H) 4.20 (d、J=9.00 Hz、1H) 4.37 (dd、J=7.93、4.27 Hz、1H) 4.42 (dd、J=7.78、5.19 Hz、1H) 4.54 (s、4H) 4.66 (s、1H) 6.63 (dd、J=9.31、4.43 Hz、2H) 6.90 (t、J=8.85 Hz、2H) 7.07 (d、J=8.85 Hz、1H) 7.17 (dd、J=8.47、3.89 Hz、4H) 7.26 (t、J=7.17 Hz、1H) 7.32 (t、J=7.40 Hz、2H) 7.39 (d、J=7.17 Hz、2H) 7.50 (dd、J=8.39、6.10 Hz、4H) 9.95 (s、1H) 9.99 (s、1H)、MS ESI+m/z 876.5。

【0677】

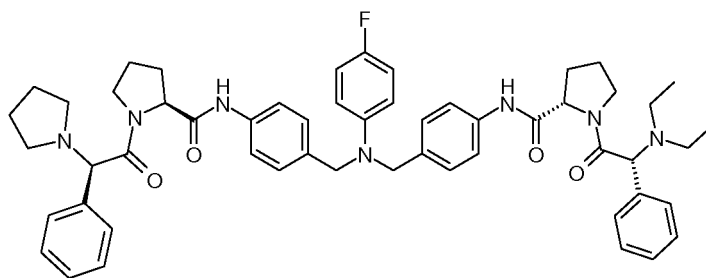
10

20

30

40

【化 3 9 3】



【実施例 8 3】

10

【0 6 7 8】

(2S)-1-[(2R)-2-(ジエチルアミノ)-2-フェニルアセチル]-N-(4-{[(4-フルオロフェニル){4-[(2S)-1-[(2R)-2-フェニル-2-ピロリジン-1-イルアセチル]ピロリジン-2-イル}カルボニル]アミノ}ベンジル}アミノ)メチル)フェニル)ピロリジン-2-カルボキサミド

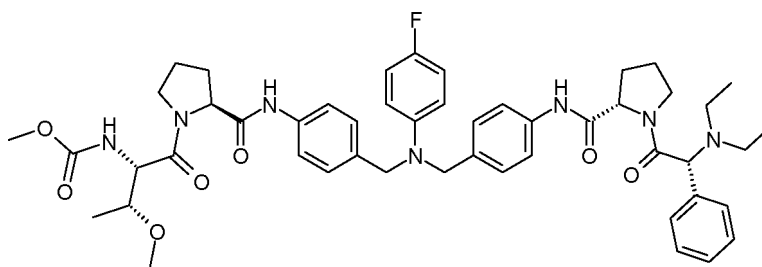
実施例 8 1 Aからの生成物 (0.032 g、0.045 mmol) および (R)-2-フェニル-2-(ピロリジン-1-イル)酢酸 (0.010 g、0.05 mmol) を実施例 8 1 Aの場合と同様にして処理して、標題化合物 0.015 g (37%) をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-D₆) δ ppm 0.89 (t、J=7.10 Hz、6H) 1.56-1.66 (m、4H) 1.74-1.88 (m、4H) 1.94-2.09 (m、4H) 2.29-2.34 (m、2H) 2.57-2.62 (m、4H) 3.36-3.50 (m、4H) 3.75-3.88 (m、2H) 4.21 (s、1H) 4.31 (dd、J=7.93、4.27 Hz、1H) 4.38 (dd、J=8.16、4.50 Hz、1H) 4.57 (s、4H) 4.68 (s、1H) 6.65 (dd、J=9.31、4.43 Hz、2H) 6.92 (t、J=8.93 Hz、2H) 7.19 (d、J=8.24 Hz、4H) 7.26-7.30 (m、2H) 7.31-7.36 (m、4H) 7.40 (d、J=7.17 Hz、2H) 7.46 (d、J=6.87 Hz、2H) 7.53 (d、J=8.24 Hz、4H) 9.96 (d、J=5.34 Hz、2H)、MS ESI-m/z 890.5。

20

【0 6 7 9】

30

【化 3 9 4】



【実施例 8 4】

40

【0 6 8 0】

N-(メトキシカルボニル)-O-メチル-1-トレオニル-N-[4-({[4-({1-[(2R)-2-(ジエチルアミノ)-2-フェニルアセチル]-L-プロリル}アミノ)ベンジル](4-フルオロフェニル)アミノ}メチル)フェニル]-L-プロリンアミド

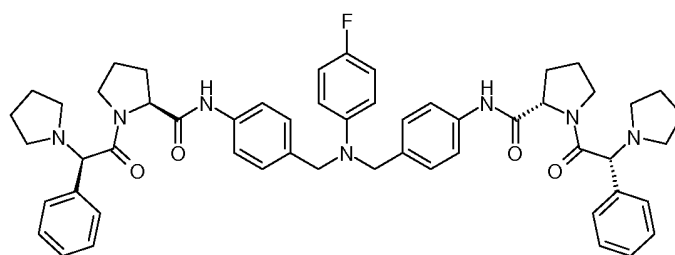
実施例 8 1 Aからの生成物 (0.038 g、0.054 mmol) および (2S, 3R)-3-メトキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)ブタン酸 (0.011 g、0.059 mmol) を実施例 8 1 Aの場合と同様にして処理して、標題化合物 0.019 g (40%) をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-D₆) δ ppm 0.89 (t、J=7.10 Hz、3H) 1.07 (t、J=7.17 Hz、

50

2 H) 1. 13 (d、J=6. 26 Hz、3 H) 1. 28 (t、J=7. 25 Hz、1 H)
) 1. 76-1. 92 (m、4 H) 1. 94-2. 05 (m、2 H) 2. 07-2. 23
 (m、2 H) 2. 39-2. 46 (m、2 H) 2. 57-2. 63 (m、2 H) 3. 24
 (s、3 H) 3. 34-3. 42 (m、1 H) 3. 43-3. 50 (m、1 H) 3. 53
 (s、3 H) 3. 63-3. 70 (m、1 H) 3. 75-3. 87 (m、2 H) 3. 97
 -4. 03 (m、1 H) 4. 26 (t、J=7. 78 Hz、1 H) 4. 36-4. 46 (m、2 H)
 4. 56 (s、4 H) 4. 67 (s、1 H) 6. 64 (dd、J=9. 31、
 4. 43 Hz、2 H) 6. 89-6. 95 (m、2 H) 7. 16-7. 22 (m、4 H)
 7. 28 (t、J=7. 17 Hz、1 H) 7. 33 (t、J=7. 40 Hz、2 H) 7.
 40 (d、J=7. 17 Hz、1 H) 7. 49-7. 57 (m、4 H) 7. 66-7. 7
 0 (m、1 H) 9. 96 (d、J=7. 02 Hz、2 H) ; M S E S I -m/z 876.
 5。

【0681】

【化395】



【実施例85】

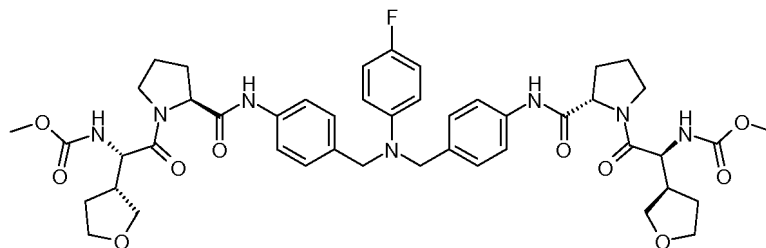
【0682】

(2S, 2'S)-N, N'-{[(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス(メタンジ
 イルベンゼン-4, 1-ジイル)}ビス{1-[(2R)-2-フェニル-2-ピロリジ
 ン-1-イルアセチル]ピロリジン-2-カルボキサミド}

実施例13Dからの生成物(0. 10 g、0. 19 mmol)および(R)-2-フェ
 ニル-2-(ピロリジン-1-イル)酢酸(0. 088 g、0. 43 mmol)を実施例
 25Bの場合と同様にして処理して、標題化合物0. 098 g (57%)をオフホワイト
 固体として得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO-D₆) δ ppm 1. 62 (s、
 8H) 1. 76-1. 86 (m、6H) 1. 94-2. 06 (m、6H) 2. 28-2.
 43 (m、4H) 3. 42-3. 49 (m、2H) 3. 81-3. 89 (m、2H) 4.
 21 (s、2H) 4. 31 (dd、J=7. 86、4. 20 Hz、2H) 4. 57 (s
 、4H) 6. 65 (dd、J=9. 31、4. 43 Hz、2H) 6. 92 (t、J=8.
 85 Hz、2H) 7. 19 (d、J=8. 54 Hz、4H) 7. 26-7. 37 (m、6
 H) 7. 46 (d、J=7. 02 Hz、4H) 7. 52 (d、J=8. 54 Hz、4H)
 9. 96 (s、2H) ; M S E S I -m/z 888. 6 (M-H) -。

【0683】

【化396】



【実施例86】

【0684】

ジメチル{[(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス[メタンジイルベンゼン-4, 1

10

20

30

40

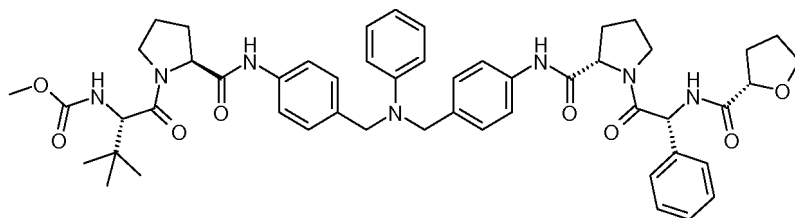
50

ージイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル { (1S) -2-オキソ-1-
ー [(3R) -テトラヒドロフラン-3-イル] エタン-2, 1-ジイル }] } ビスカー
バメート

実施例 13Dからの生成物 (0.03g, 0.058mmol) および (S) -2-
(メトキシカルボニル) -2- ((R) -テトラヒドロフラン-3-イル) 酢酸 (0.
026g, 0.128mmol) を実施例 25Bの場合と同様にして処理して、標題化
合物 0.040g (78%) をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (500MHz,
DMSO-D₆) δ ppm 1.71 (dt, J=20.07, 7.21Hz, 2H) 1.82-1.94 (m, 6H) 1.96-2.05 (m, 2H) 2.10-2.21 (m, 2H) 2.37-2.45 (m, 2H) 3.41-3.47 (m, 2H) 3.53 (s, 6H) 3.58-3.70 (m, 6H) 3.71-3.79 (m, 2H) 3.85 (ddd, J=9.57, 6.71, 6.60Hz, 2H) 4.20-4.26 (m, 2H) 4.43 (dd, J=8.16, 4.65Hz, 2H) 4.55 (s, 4H) 6.63 (dd, J=9.31, 4.43Hz, 2H) 6.91 (t, J=8.93Hz, 2H) 7.17 (d, J=8.70Hz, 4H) 7.51 (d, J=8.54Hz, 4H) 7.61 (d, J=7.93Hz, 2H) 9.98 (s, 2H); MS ESI-m/z 884 (M-H)⁻。

【0685】

【化397】



【実施例 87】

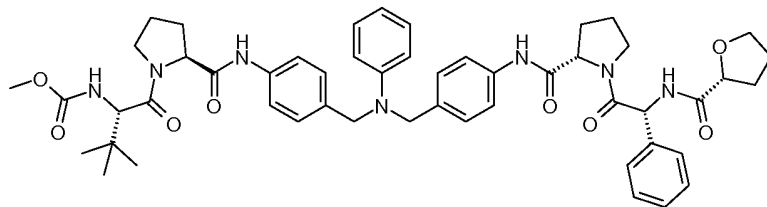
【0686】

N- (メトキシカルボニル) -3-メチル-L-バリル-N- [4- ({フェニル [4-
ー ({1- [(2R) -2-フェニル-2- { [(2S) -テトラヒドロフラン-2-イル
カルボニル] アミノ } アセチル] -L-プロリル } アミノ) ベンジル] アミノ } メチル
) フェニル] -L-プロリンアミド

(R) -2- (ジメチルアミノ) -2-フェニル酢酸に代えて (S) - (-) -2-テ
トラヒドロフロ酸 (3 μL, 0.031mmol) を用い、実施例 77からの生成物 (2
0mg, 0.025mmol) について実施例 10Bに記載の手順を行って、標題化合物
を得た (21mg, 94%)。¹H NMR (500MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.96 (s, 8H), 1.22-1.27 (m, 3H), 1.73-1.82 (m, 3H), 1.82-1.90 (m, 3H), 1.94-2.03 (m, 2H), 2.09 (s, 2H), 2.69 (s, 3H), 3.54 (s, 3H), 3.71-3.80 (m, 2H), 3.82-3.89 (m, 2H), 4.19-4.25 (m, 2H), 4.38 (dd, J=8.5, 3.1Hz, 1H), 4.44 (dd, J=8.0, 5.3Hz, 1H), 4.60 (s, 4H), 5.65 (d, J=7.2Hz, 1H), 6.57 (t, J=7.2Hz, 1H), 6.66 (d, J=8.1Hz, 2H), 7.05-7.11 (m, 3H), 7.18 (dd, J=8.5, 5.2Hz, 4H), 7.33 (dd, J=5.7, 3.0Hz, 1H), 7.37-7.41 (m, 3H), 7.49-7.56 (m, 4H), 8.08 (d, J=7.3Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 9.88 (s, 1H), 10.00 (s, 1H); MS (ESI) m/z 900.4 (M+H)⁺。

【0687】

【化 3 9 8】



【実施例 8 8】

【0 6 8 8】

10

N-（メトキシカルボニル）-3-メチル-L-バリル-N-[4-（{フェニル[4-（{1-[(2R)-2-フェニル-2-{[(2R)-テトラヒドロフラン-2-イルカルボニル]アミノ}アセチル]-L-プロリル}アミノ）ベンジル}アミノ}メチル）フェニル]-L-プロリンアミド

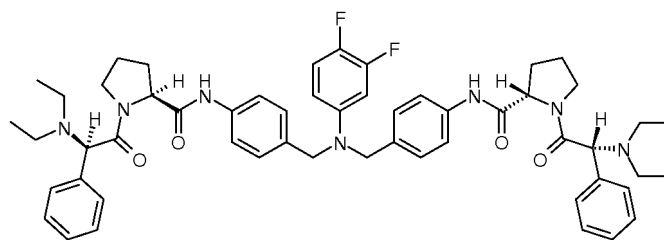
(R)-2-(ジメチルアミノ)-2-フェニル酢酸に代えて(R)-(+)-2-テトラヒドロフロ酸(2.6 μL, 0.027 mmol)を用い、実施例77からの生成物(20 mg, 0.025 mmol)について実施例10Bに記載の手順を行って、標題化合物を得た(17 mg, 76%)。¹H NMR(500 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.96(s, 9H), 1.24(s, 4H), 1.66(s, 2H), 1.74(s, 1H), 1.78(s, 1H), 1.86(dd, J=5.6, 2.8 Hz, 3H), 1.99(s, 2H), 2.06(s, 1H), 2.14(s, 1H), 2.69(s, 3H), 3.54(s, 3H), 3.72-3.79(m, 2H), 3.82(d, J=7.9 Hz, 2H), 4.21(d, J=9.0 Hz, 1H), 4.27(dd, J=8.2, 5.1 Hz, 1H), 4.37(s, 1H), 4.44(s, 1H), 4.60(s, 4H), 5.64(d, J=7.0 Hz, 1H), 6.57(s, 1H), 6.66(d, J=8.1 Hz, 2H), 7.04-7.10(m, 3H), 7.18(dd, J=8.5, 5.0 Hz, 4H), 7.37-7.40(m, 3H), 7.49-7.55(m, 4H), 8.14(d, J=7.0 Hz, 1H), 9.90(s, 1H), 10.00(s, 1H); MS(ESI) m/z 900.5 (M+H)⁺.

20

【0 6 8 9】

30

【化 3 9 9】



【実施例 8 9】

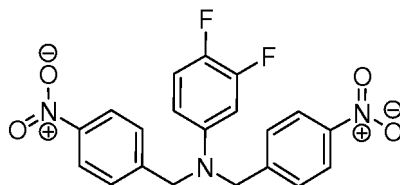
【0 6 9 0】

40

(2S, 2'S)-N, N'-{[(3, 4-ジフルオロフェニル)イミノ]ビス(メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル)}ビス{1-[(2R)-2-(ジエチルアミノ)-2-フェニルアセチル]ピロリジン-2-カルボキサミド}

【0 6 9 1】

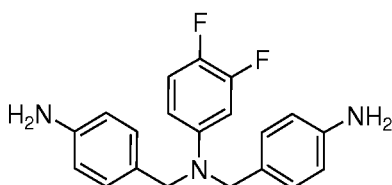
【化 4 0 0】

実施例 8 9 A3, 4-ジフルオロ-N, N-ビス(4-ニトロベンジル)アニリン

3, 4-ジフルオロアニリンおよび4-ニトロベンジルブロマイドを、実施例 3 2 A に記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た。LC/MS Rt 2.15 m/z 400 (M+H)⁺。

【0 6 9 2】

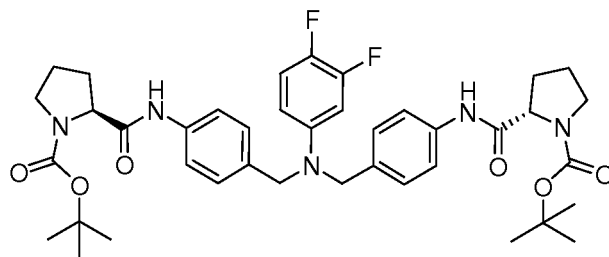
【化 4 0 1】

実施例 8 9 BN, N-ビス(4-アミノベンジル)-3, 4-ジフルオロアニリン

実施例 8 9 A からの生成物を、実施例 1 B に記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た。

【0 6 9 3】

【化 4 0 2】

実施例 8 9 C

(2S, 2'S)-2, 2'-(4, 4'-(3, 4-ジフルオロフェニルアザンジール)ビス(メチレン)ビス(4, 1-フェニレン)ビス(アザンジール)ビス(オキシメチレン)ジピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

DMSOに代えてジクロロメタンを用い、実施例 8 9 B からの生成物を実施例 1 C に記載の方法を用いて処理して標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.89-0.80 (m, 1H)、1.26 (s, 12H)、1.39 (s, 6H)、1.93-1.74 (m, 6H)、2.23-2.08 (m, 2H)、3.41 (m, J=9.6, 8.9, 6.4, 3H)、4.17 (dd, J=8.0, 4.4, 1H)、4.24 (dd, J=8.1, 2.6, 1H)、4.60 (s, 4H)、6.41 (d, J=9.4, 1H)、6.68-6.55 (m, 1H)、7.11 (dd, J=19.7, 9.7, 1H)、7.18 (d, J=8.0, 4H)、7.54 (d, J=8.5, 4H)、9.94 (s, 2H)。MS (ESI) m/z 734 (M+H)⁺、732 (M-H)⁺。

【0 6 9 4】

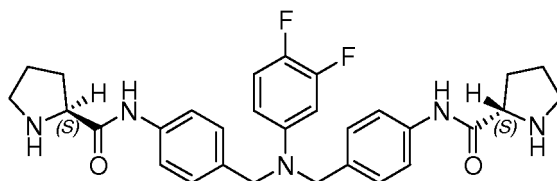
10

20

30

40

【化 4 0 3】



実施例 8 9 D

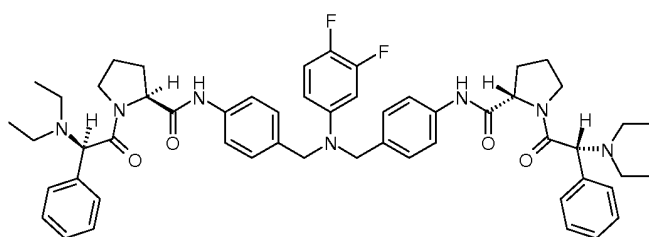
(2S, 2'S)-N, N'-(4, 4'- (3, 4-ジフルオロフェニルアザンジ
ル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン)) ジピロリジン-2-カルボキサミド

10

実施例 8 9 Cからの生成物を、実施例 1 Dに記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 534 (M+H⁺, 60%), 532 (M-H)⁺。

【0 6 9 5】

【化 4 0 4】



20

実施例 8 9 E

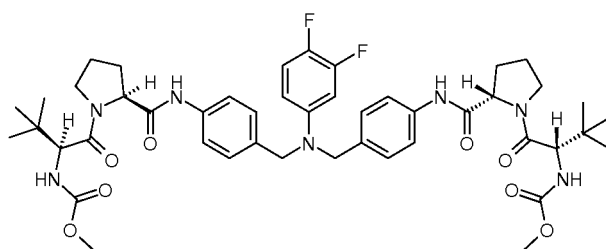
(2S, 2'S)-N, N' - { [(3, 4-ジフルオロフェニル) イミノ] ビス (メ
タンジイルベンゼン-4, 1-ジイル) } ビス { 1 - [(2R) - 2 - (ジエチルアミノ
) - 2-フェニルアセチル] ピロリジン-2-カルボキサミド }

DMSOに代えてジクロロメタンを用い、実施例 8 9 Dからの生成物を、実施例 1 2 に記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た (68.5 mg、52%)。¹H NMR (500 MHz、DMSO) δ 0.95-0.83 (m、14H)、1.23 (s、2H)、1.81 (m、5H)、2.10-1.91 (m、5H)、2.61 (dt、J=14.1、3.5、3H)、3.84-3.73 (m、2H)、4.39 (dd、J=8.2、4.5、2H)、4.60 (s、4H)、4.68 (s、2H)、6.46-6.36 (m、1H)、6.64 (ddd、J=17.5、6.8、3.0、1H)、7.16-7.06 (m、2H)、7.19 (d、J=8.6、4H)、7.30-7.25 (m、2H)、7.33 (t、J=7.4、4H)、7.40 (d、J=7.1、4H)、7.54 (d、J=8.5、4H)、9.98 (s、2H)。MS (ESI) m/z 912 (M+H⁺, 40%) 457 (0.5 M+H⁺, 100%)、910 (M-H)⁺。

30

【0 6 9 6】

【化 4 0 5】



40

【実施例 9 0】

【0 6 9 7】

ジメチル ([(3, 4-ジフルオロフェニル) イミノ] ビス {メタンジイルベンゼン-
4, 1-ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S) - 3, 3-

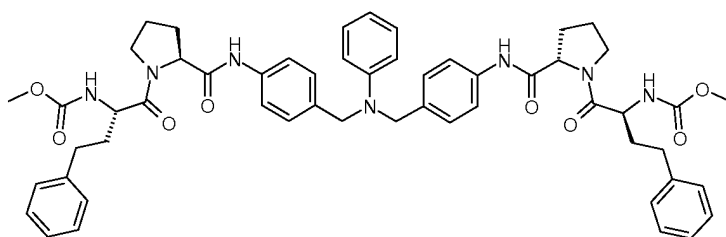
50

ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル} }) ビスカーバメート

DMSOに代えてジクロロメタンを用い、実施例89Dからの生成物を実施例6に記載の方法を用いて処理し、フラッシュクロマトグラフィー（シリカゲル、MeOH／ジクロロメタン）を用いて精製して、標題化合物を得た（0.14 g、35%）。¹H NMR（500 MHz、DMSO） δ 0.96（s、18H）、1.93–1.75（m、4H）、2.05–1.93（m、2H）、2.22–2.08（m、2H）、3.54（s、6H）、3.63（dd、 $J=16.0, 6.8$ 、2H）、3.84–3.71（m、2H）、4.21（d、 $J=8.9$ 、2H）、4.44（dd、 $J=7.9, 5.3$ 、2H）、4.58（s、4H）、6.40（d、 $J=9.1$ 、1H）、6.62（ddd、 $J=14.5, 6.8, 3.0$ 、1H）、7.10（m、3H）、7.17（d、 $J=8.5$ 、4H）、7.52（d、 $J=8.5$ 、4H）、10.00（s、2H）。MS（ESI） m/z 876（ $M+H$ ）⁺、874（ $M-H$ ）⁺。

【0698】

【化406】



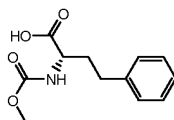
【実施例91】

【0699】

ジメチル [(フェニルイミノ) ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S) -1-オキソ-4-フェニルブタン-1, 2-ジイル} }] ビスカーバメート

【0700】

【化407】



実施例91A

(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 4 - フェニルブタン酸

(S) - 2 - アミノ - 4 - フェニルブタン酸（0.50 g、2.8 mmol）を1 M Na₂CO₃（8.4 mL、8.4 mmol）に懸濁させ、クロルギ酸メチル（0.32 mL、4.2 mmol）のTHF（4.0 mL）中溶液を加え、混合物を室温で4時間高攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物を水に溶かし、0.1 N HClで酸性とした。混合物を酢酸エチルで抽出し、Na₂SO₄で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して標題化合物を得た（0.64 g、収率97%）。

【0701】

実施例91B

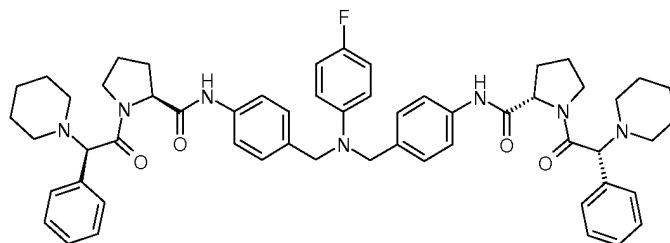
ジメチル [(フェニルイミノ) ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S) -1-オキソ-4-フェニルブタン-1, 2-ジイル} }] ビスカーバメート

(R) - 2 - (ジメチルアミノ) - 2 - フェニル酢酸に代えて実施例91Aからの生成物を用い、実施例2からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た（103 mg、収率55%）。¹H NMR（500 MHz、DMSO） δ 9.97（s、2H）、7.53–7.46（m、6H）、7.31–7.26（m、4H）、7.23（d

、 $J=7.0$ 、 4H)、 7.18 (t、 $J=7.3$ 、 2H)、 7.15 (d、 $J=8.6$ 、 4H)、 7.05 (dd、 $J=7.3$ 、 8.7 、 2H)、 6.64 (d、 $J=8.1$ 、 2H)、 6.56 (t、 $J=7.2$ 、 1H)、 4.58 (s、 4H)、 4.42 (dd、 $J=4.5$ 、 8.3 、 2H)、 4.22 (dd、 $J=8.1$ 、 13.5 、 2H)、 3.61 – 3.54 (m、 2H)、 3.54 (s、 6H)、 3.45 – 3.37 (m、 2H)、 2.73 – 2.57 (m、 4H)、 2.18 – 2.06 (m、 2H)、 1.99 – 1.74 (m、 10H)。MS (ESI; $M+H$) $m/z=937$ 。

【0702】

【化408】



10

【実施例92】

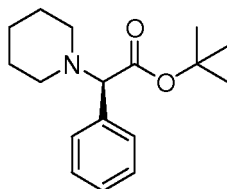
【0703】

{(2S, 2'S)-N, N'-{[(4-fluorophenyl)imino]bis(metanジイルベンゼン-4, 1-ジイル)}ビス{1-[(2R)-2-フェニル-2-ピペリジン-1-イルアセチル]ピロリジン-2-カルボキサミド}

20

【0704】

【化409】



実施例92A

30

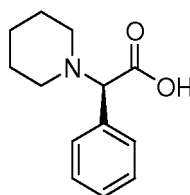
(R)-2-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)酢酸tert-ブチル

(R)-2-アミノ-2-フェニル酢酸tert-ブチルHCl (Chem-Impex、 0.200g 、 0.821mmol)、MP-水素化シアノホウ素 (2.44mmol/g ； 500mg) および酢酸 (0.141mL 、 2.462mmol) のMeOH (2.00mL) および CH_2Cl_2 (2mL) 中スラリーに室温で、グルタルアルデヒド (0.155mL 、 0.821mmol) を50%水溶液として加えた。反応液を30分間攪拌し、反応液を濾過し、MeOHで洗浄し、濃縮した。残留物を CH_2Cl_2 に取り、飽和 NaHCO_3 で洗浄し、脱水し(Na_2SO_4)、濃縮して標題化合物を得た。MS (DCI; $M+H$) $m/z=276$ 。

【0705】

40

【化410】



実施例92B

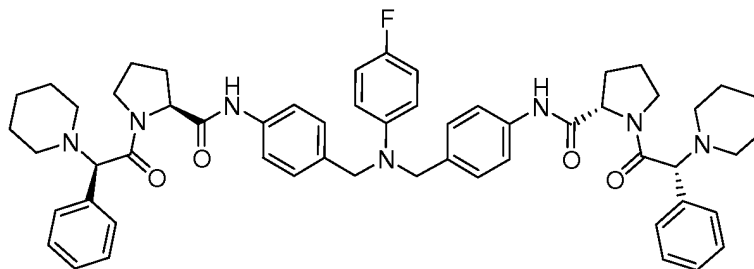
(R)-2-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)酢酸

50

実施例 9 2 A からの生成物を、室温で 3 時間にわたり T F A (1 . 5 m L) で処理した。揮発分を減圧下に除去し、残留物をトルエンから濃縮し (2 回) 、真空乾燥機で乾燥させて標題化合物を得て、それをそれ以上精製せずに用いた。M S (D C I ; M + H) m / z = 2 2 0 。

【 0 7 0 6 】

【 化 4 1 1 】



10

実施例 9 2 C

(2 S , 2 ' S) - N , N ' - { [(4 - フルオロフェニル) イミノ] ビス (メタンジイルベンゼン - 4 , 1 - ジイル) } ビス { 1 - [(2 R) - 2 - フェニル - 2 - ピペリジン - 1 - イルアセチル] ピロリジン - 2 - カルボキサミド }

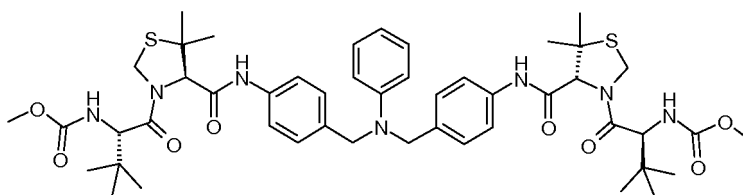
実施例 1 3 D からの生成物および 9 2 B からの生成物を、実施例 4 1 に記載の方法を用いて処理して、標題化合物 3 0 m g (1 1 %) を得た。¹ H N M R (5 0 0 M H z 、メタノール - D 4) δ 1 . 4 0 - 1 . 4 5 (m , 4 H) 1 . 5 0 - 1 . 5 8 (m , 8 H) 1 . 7 9 - 1 . 8 8 (m , 2 H) 1 . 9 2 - 2 . 0 2 (m , 2 H) 2 . 0 5 - 2 . 1 4 (m , 4 H) 2 . 3 0 - 2 . 4 0 (m , 4 H) 2 . 3 5 - 2 . 4 8 (m , 4 H) 3 . 4 3 - 3 . 5 1 (m , 2 H) 3 . 8 7 - 3 . 9 3 (m , 2 H) 4 . 1 5 (m , 2 H) 4 . 4 2 (d d , J = 7 . 7 8 , 4 . 4 3 H z , 2 H) 4 . 5 4 (s , 4 H) 6 . 6 9 - 6 . 7 5 (m , 2 H) 6 . 8 1 - 6 . 8 8 (m , 2 H) 7 . 1 7 - 7 . 2 3 (m , 4 H) 7 . 3 0 - 7 . 3 8 (m , 8 H) 7 . 4 6 - 7 . 5 3 (m , 8 H) 。

【 0 7 0 7 】

【 化 4 1 2 】

20

30



【 実施例 9 3 】

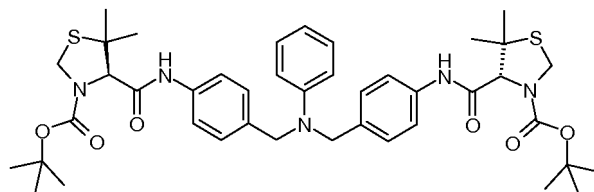
【 0 7 0 8 】

メチル [(1 S) - 1 - { [(4 R) - 4 - { [4 - ({ [4 - ({ [(4 R) - 3 - { (2 S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 , 3 - ジメチルブタノイル } - 5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾリジン - 4 - イル] カルボニル } アミノ) ベンジル] (フェニル) アミノ } メチル) フェニル] カルバモイル } - 5 , 5 - ジメチル - 1 , 3 - チアゾリジン - 3 - イル] カルボニル } - 2 , 2 - ジメチルプロピル] カーバメート

【 0 7 0 9 】

40

【化 4 1 3】

実施例 9 3 A

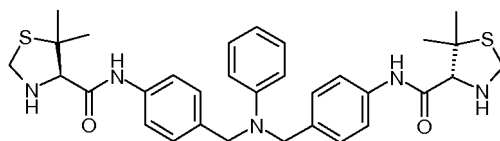
(4R, 4'R) - tert-ブチル 4, 4' - (4, 4' - (フェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン) ビス (アザンジイル)) ビス (オキシメチレン) ビス (5, 5-ジメチルチアゾリジン-3-カルボキシレート)

10

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリンに代えて (R)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-5, 5-ジメチルチアゾリジン-4-カルボン酸を用い、実施例 1 C からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た (0.32 g、収率 61%)。

【0710】

【化 4 1 4】



20

実施例 9 3 B

(4R, 4'R) - N, N' - (4, 4' - (フェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン)) ビス (5, 5-ジメチルチアゾリジン-4-カルボキサミド)

実施例 1 C からの生成物に代えて実施例 9 3 A からの生成物を用い、実施例 1 D からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た (0.23 g、収率 97%)。

【0711】

30

実施例 9 3 C

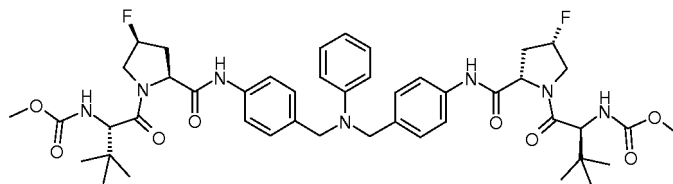
メチル [(1S) - 1 - { [(4R) - 4 - { [4 - ({ [4 - ({ [(4R) - 3 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3, 3-ジメチルブタノイル} - 5, 5-ジメチル-1, 3-チアゾリジン-4-イル] カルボニル} アミノ) ベンジル] (フェニル) アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} - 5, 5-ジメチル-1, 3-チアゾリジン-3-イル] カルボニル} - 2, 2-ジメチルプロピル] カーバメート

実施例 1 3 D からの生成物に代えて実施例 9 3 B からの生成物を用い、実施例 1 3 E からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た。¹H NMR (500 MHz、DMSO) δ 10.02 (s、2H)、7.51 (d、J=8.6、4H)、7.28 (d、J=8.1、2H)、7.19 (d、J=8.6、4H)、7.08 (dd、J=7.3、8.7、2H)、6.66 (d、J=8.1、2H)、6.57 (t、J=7.2、1H)、5.07 (d、J=8.6、2H)、4.85 (d、J=8.6、2H)、4.65-4.56 (m、6H)、4.22 (d、J=8.0、2H)、3.55 (s、6H)、1.50 (s、6H)、1.36 (s、6H)、0.97 (s、18H)。MS (ESI; M+H) m/z = 933。

40

【0712】

【化 4 1 5】



【実施例 9 4】

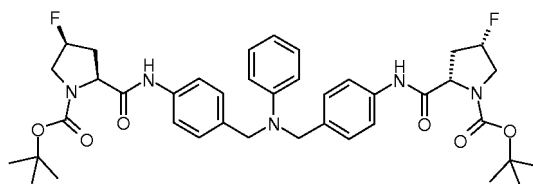
【0 7 1 3】

ジメチル [(フェニルイミノ) ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル [(2 S, 4 S) -4-フルオロピロリジン-2, 1-ジイル] [(2 S) -3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル] }] ビスカーバメート

10

【0 7 1 4】

【化 4 1 6】



20

実施例 9 4 A

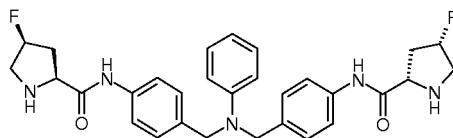
(3 S, 3' S, 5 S, 5' S) -tert-ブチル 5, 5' - (4, 4' - (フェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン) ビス (アザンジイル)) ビス (オキシメチレン) ビス (3-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート)

N - (tert-ブトキシカルボニル) -L-プロリンに代えて (2 S, 4 S) -1 - (tert-ブトキシカルボニル) -4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸を用い、実施例 1 C からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た (0. 42 g、収率 87%)。

【0 7 1 5】

【化 4 1 7】

30



実施例 9 4 B

(2 S, 2' S, 4 S, 4' S) -N, N' - (4, 4' - (フェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン)) ビス (4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド)

実施例 1 C からの生成物に代えて実施例 9 4 A からの生成物を用い、実施例 1 D からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た (0. 29 g、収率 93%)。

40

【0 7 1 6】

実施例 9 4 C

ジメチル [(フェニルイミノ) ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル [(2 S, 4 S) -4-フルオロピロリジン-2, 1-ジイル] [(2 S) -3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル] }] ビスカーバメート

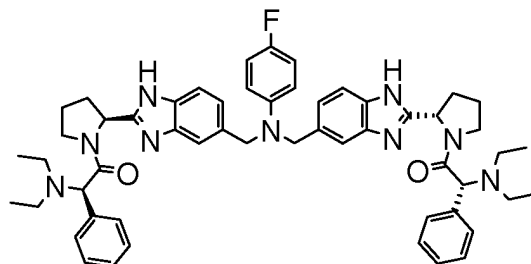
実施例 1 3 D からの生成物に代えて実施例 9 4 B からの生成物を用い、実施例 1 3 E からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た (89 mg、収率 57%)。

¹ H NMR (500 MHz、DMSO) δ 9. 88 (s、2 H)、7. 49 (d、J = 8. 5、4 H)、7. 22 - 7. 14 (m、6 H)、7. 06 (dd、J = 7. 3、8. 50

7、2H)、6.65(d、J=8.1、2H)、6.56(t、J=7.2、1H)、5.36(d、J=53.5、2H)、4.65(dd、J=2.1、10.0、2H)、4.59(s、4H)、4.16(d、J=8.7、2H)、4.12-4.04(m、1H)、4.04-3.86(m、3H)、3.54(s、6H)、2.29-2.19(m、2H)、0.98(s、18H)。MS(ESI;M+H) m/z =877。

【0717】

【化418】



10

【実施例95】

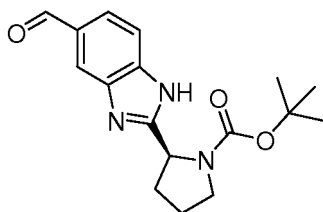
【0718】

N, N-ビス [(2- {(2S)-1- [(2R)-2-(ジエチルアミノ)-2-フェニルアセチル] ピロリジン-2-イル} -1H-ベンゾイミダゾール-5-イル) メチル] -4-フルオロアニリン

20

【0719】

【化419】



実施例95A

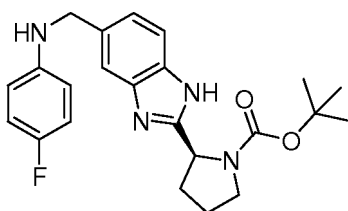
30

(S)-2-(5-ホルミル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

テトラヒドロフラン(20mL)中の実施例7Bの生成物(1.0g、3.15mmol)およびMnO₂(1.37g、15.75mmol)を24時間加熱還流した。混合物を濾過し、濃縮して、標題化合物を得た(0.99g、100%)。MS(ESI) m/z 316(M+H)⁺。

【0720】

【化420】



40

実施例95B

(S)-2-(5-((4-フルオロフェニルアミノ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

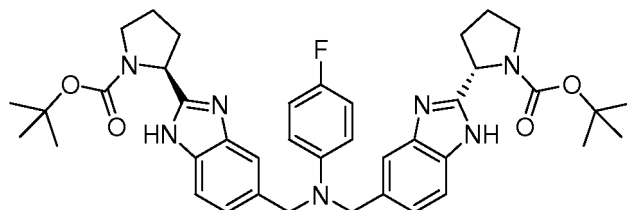
実施例95Aからの生成物(1.0g、3.17mmol)、4-フルオロアニリン(304μL、3.17mmol)およびAcOH(150μL)のMeOH(30mL)中混合物に、水素化シアノホウ素ナトリウム(199mg、3.17mmol)を加えた

50

。混合物を室温で終夜攪拌し、1 N HCl 水溶液で反応停止し、次に5分間攪拌した。
NH₄OH水溶液数滴を加え、混合物をEtOAcで希釈し、飽和NaHCO₃水溶液、
H₂Oおよびブラインで洗浄した。有機層を脱水し(MgSO₄)、濾過し、濃縮して、
標題化合物(1.3 g、100%)を得た。MS(ESI) m/z 411 (M+H)⁺。

【0721】

【化421】



10

実施例 95 C

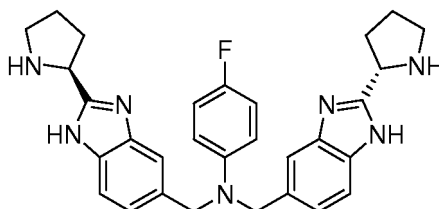
(2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(4-フルオロフェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5, 2-ジイル))ジピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

ジメチルホルムアミド(25 mL)中の実施例 95 Bの生成物(1.29 g、3.14 mmol)、実施例 7 C(1.2 g、3.14 mmol)およびK₂CO₃(1.3 g、9.43 mmol)を、実施例 7 Dに記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た(1.3 g、58%)。MS(ESI) m/z 710 (M+H)⁺。

20

【0722】

【化422】



実施例 95 D

4-フルオロ-N, N-ビス((2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)アニリン

実施例 95 Cの生成物(1.3 g、1.83 mmol)を実施例 7 Eに記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た(0.46 g、50%)。MS(ESI) m/z 510 (M+H)⁺。

30

【0723】

実施例 95 E

N, N-ビス[(2-{(2S)-1-[(2R)-2-(ジエチルアミノ)-2-フェニルアセチル]ピロリジン-2-イル}-1H-ベンゾイミダゾール-5-イル)メチル]-4-フルオロアニリン

(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3, 3-ジメチルブタン酸に代えて(R)-2-(ジエチルアミノ)-2-フェニル酢酸塩酸塩(23.9 mg、0.098 mmol)を用い、実施例 95 Dからの生成物(20 mg、0.039 mmol)について実施例 7 Fに記載の手順を行って、標題化合物をTFA塩として得た(8.5 mg)。¹H

NMR(500 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.76(t, J=7.0 Hz、1 H)、0.99(t, J=7.0 Hz、2 H)、1.07-1.16(m、11 H)、1.22-1.31(m、4 H)、1.91(s、3 H)、1.99-2.08(m、5 H)、2.17-2.25(m、3 H)、3.05-3.15(m、10 H)、4.11-4.18(m、2 H)、4.83(s、3 H)、5.21(dd, J=8.5、2.7 Hz、2 H)、5.45(s、2 H)、6.68-6.77(m、2 H)、6.93(t、

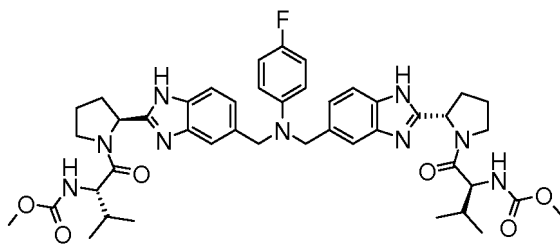
40

50

$J = 8.9 \text{ Hz}$ 、 2 H ）、 $7.27 \text{ (d, } J = 8.2 \text{ Hz, } 2 \text{ H)}$ 、 $7.47 \text{ (s, } 2 \text{ H)}$ 、 $7.52 - 7.61 \text{ (m, } 8 \text{ H)}$ 、 $7.63 - 7.70 \text{ (m, } 4 \text{ H)}$ ；MS (ESI) m/z 888.6 ($M+H$)⁺。

【0724】

【化423】



10

【実施例96】

【0725】

メチル [(1S) - 1 - { [(2S) - 2 - (5 - { [(4-フルオロフェニル) ({ 2 - [(2S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3-メチルブタノイル} ピロリジン-2-イル] - 1H-ベンズイミダゾール-5-イル} メチル) アミノ] メチル} - 1H-ベンズイミダゾール-2-イル) ピロリジン-1-イル] カルボニル} - 2-メチルプロピル] カーバメート

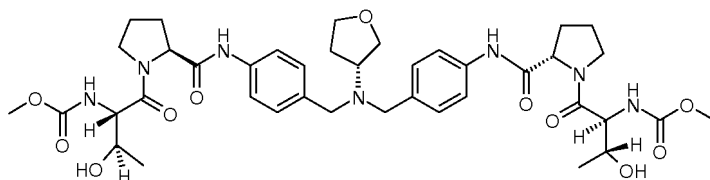
(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3, 3-ジメチルブタン酸に代えて (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3-メチルブタン酸 (17.2 mg, 0.098 mmol) を用い、実施例95Dからの生成物 (20 mg, 0.039 mmol) について実施例7Fに記載の手順を行って、標題化合物をTFA塩として得た (8 mg)。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 0.75 - 0.84 (m, 11 H)、1.20 - 1.28 (m, 2 H)、1.97 (dd, $J = 13.8, 6.8 \text{ Hz}$, 3 H)、2.05 - 2.14 (m, 4 H)、2.18 (dd, $J = 11.9, 6.4 \text{ Hz}$, 2 H)、3.54 (s, 14 H)、3.81 - 3.90 (m, 4 H)、4.12 (t, $J = 7.9 \text{ Hz}$, 2 H)、4.87 (s, 3 H)、5.20 (dd, $J = 7.9, 5.5 \text{ Hz}$, 2 H)、6.69 - 6.75 (m, 2 H)、6.94 (t, $J = 8.9 \text{ Hz}$, 2 H)、7.33 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2 H)、7.41 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2 H)、7.55 (s, 2 H)、7.71 (d, $J = 8.4 \text{ Hz}$, 2 H)；MS (ESI) m/z 824.4 ($M+H$)⁺。

20

30

【0726】

【化424】



40

【実施例97】

【0727】

ジメチル ([(3R) - テトラヒドロフラン-3-イルイミノ] ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S, 3R) - 3-ヒドロキシ-1-オキソブタン-1, 2-ジイル] }) ビスカーバメート

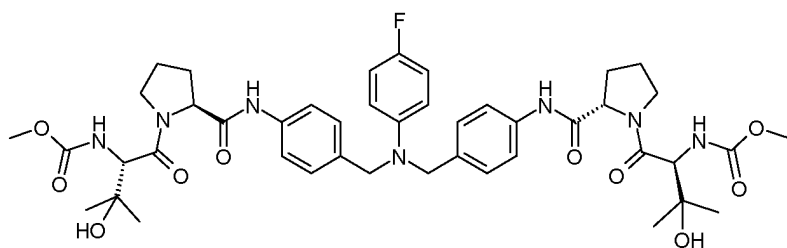
実施例44Dからの生成物 (0.05 g, 0.102 mmol) のDMSO (1.0 mL) 中溶液に室温で、実施例25Aからの生成物 (0.040 g, 0.224 mmol)、HATU (0.085 g, 0.244 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (0.089 mL, 0.509 mmol) を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和NaHCO₃、水および飽和NaClで洗浄した。有機層をMgSO₄

50

で脱水し、濾過し、溶媒留去した。生成物をシリカゲルでのクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.14 (d、J=6.40 Hz、6H) 1.80–2.03 (m、8H) 2.10–2.22 (m、2H) 3.33–3.44 (m、3H) 3.47–3.53 (m、2H) 3.53 (s、6H) 3.56–3.64 (m、2H) 3.66–3.75 (m、2H) 3.76–3.87 (m、4H) 4.21 (t、J=7.37 Hz、2H) 4.43 (dd、J=8.29、4.72 Hz、2H) 4.81 (d、J=5.64 Hz、2H) 7.09 (d、J=7.48 Hz、2H) 7.24 (d、J=8.46 Hz、4H) 7.52 (d、J=8.46 Hz、4H) 9.83 (s、2H)。MS (ESI) m/z 810.4 (M+H)⁺。

【0728】

【化425】



【実施例98】

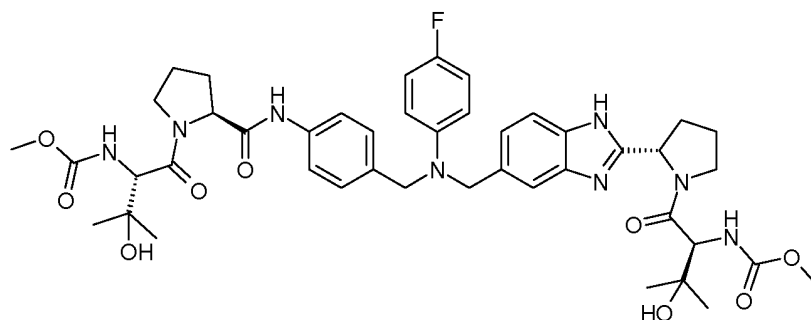
【0729】

ジメチル ([(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S) -3-ヒドロキシ-3-メチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル] }) ビスカーバメート

実施例13Dからの生成物 (0.03 g、0.058 mmol) および (S) -3-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (0.025 g、0.128 mmol) を実施例25Bの場合と同様にして処理して、標題化合物0.010 g (82%) をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ ppm 1.15 (s、6H) 1.22 (s、6H) 1.86–1.98 (m、6H) 2.11–2.23 (m、2H) 3.55 (s、6H) 3.65–3.74 (m、2H) 3.83–3.94 (m、2H) 4.38 (d、J=8.67 Hz、2H) 4.44–4.51 (m、2H) 4.56 (s、4H) 5.09 (s、2H) 6.63 (dd、J=9.22、4.45 Hz、2H) 6.91 (t、J=8.89 Hz、2H) 7.11–7.21 (m、6H) 7.52 (d、J=8.46 Hz、4H) 9.66 (s、2H) ; MS ESI + m/z 862 (M+H)⁺ ; m/z 879 (M+NH₄)⁺。

【0730】

【化426】



【実施例99】

【0731】

3-ヒドロキシ-N-(メトキシカルボニル)-L-バリル-N-[4-({ (4-フ

10

20

30

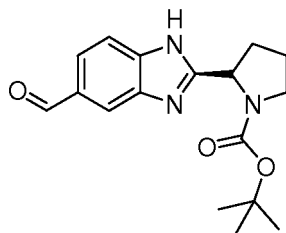
40

50

ルオロフェニル) [(2-{(2S)-1-[3-ヒドロキシ-N-(メトキシカルボニル)-L-バリル]ピロリジン-2-イル}-1H-ベンズイミダゾール-5-イル)メチル]アミノ}メチル)フェニル]-L-プロリンアミド

【0732】

【化427】



10

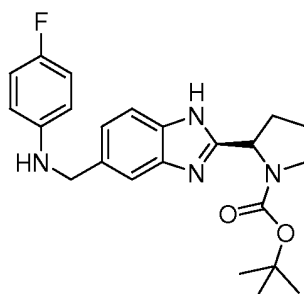
実施例99A

(S)-2-((5-ホルミル-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例7Bからの生成物(0.50g、1.58mmol)をテトラヒドロフラン(8mL)に溶かし、加熱して70℃とし、反応が完結するまで二酸化マンガン(2時間ごとに一定量(0.27g、3.5mmol)加えてそれによる処理を行い、合計で10当量加えた。溶液をセライトで濾過し、濃縮して乾固させて、標題化合物を得た。

【0733】

【化428】



30

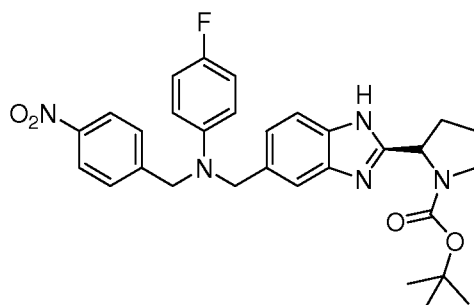
実施例99B

(S)-2-((5-((4-フルオロフェニルアミノ)メチル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-2-イル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例99Aからの生成物(0.50g、1.59mmol)、4-フルオロアニリン(0.15g、1.59mmol)および酢酸(0.09mL、1.59mmol)を環境温度でメタノール(15mL)中にて合わせ、水素化シアノホウ素ナトリウム(0.10g、1.59mmol)で処理し、17時間攪拌した。混合物を水に投入し、酢酸エチルで抽出し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物0.65g(100%)を得た。

【0734】

【化429】



50

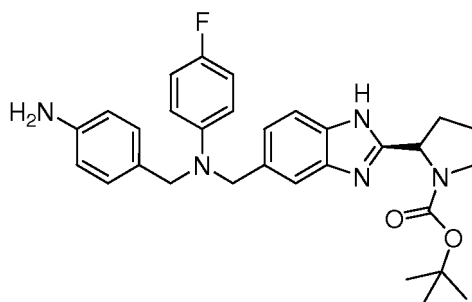
実施例 99 C

(S) - 2 - (5 - ((4 - フルオロフェニル) (4 - ニトロベンジル) アミノ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

実施例 99 B からの生成物 (0.65 g、1.58 mmol)、1 - (ブロモメチル) - 4 - ニトロベンゼン (0.479 g、2.22 mmol) および炭酸カリウム (0.547 g、3.96 mmol) をジメチルホルムアミド (15 mL) 中で合わせ、40℃で3時間加熱し、水で希釈し、濾過した。生成物を、0%から5%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行うコンビーフラッシュ 24 g シリカカラムによって精製して、標題化合物 0.805 g (93%) を得た。

【0735】

【化430】

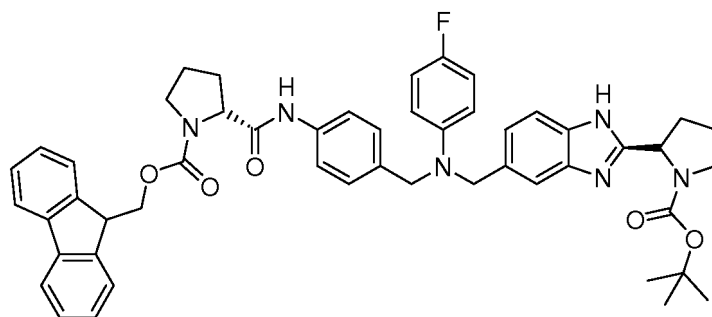
実施例 99 D

(S) - 2 - (5 - ((4 - アミノベンジル) (4 - フルオロフェニル) アミノ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

実施例 99 C からの生成物 (0.67 g、1.23 mmol) をエタノール (15 mL) に溶かし、氷浴で冷却した。三塩化ビスマス (0.245 mL、3.68 mmol) を加え、得られたスラリーに水素化ホウ素ナトリウム (0.743 g、19.7 mmol) を少量ずつ加えて、黒色沈澱を形成させた。この混合物を環境温度で20分間攪拌し、再度冷却し、メタノール (2 mL) で反応停止し、10分間攪拌してから、セライトで濾過した。濾液を濃縮して標題化合物を得た。

【0736】

【化431】

実施例 99 E

(R) - 2 - (4 - (((2 - ((S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 5 - イル) メチル) (4 - フルオロフェニル) アミノ) メチル) フェニルカルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 (9 H - フルオレン - 9 - イル) メチル

実施例 99 D からの生成物 (0.251 g、0.75 mmol)、FMOC-PRO-OH (0.32 g、0.621 mmol) およびジイソプロピルエチルアミン (0.27 mL、1.55 mmol) をジメチルスルホキシド (8 mL) 中で環境温度にて合わせ、

10

20

30

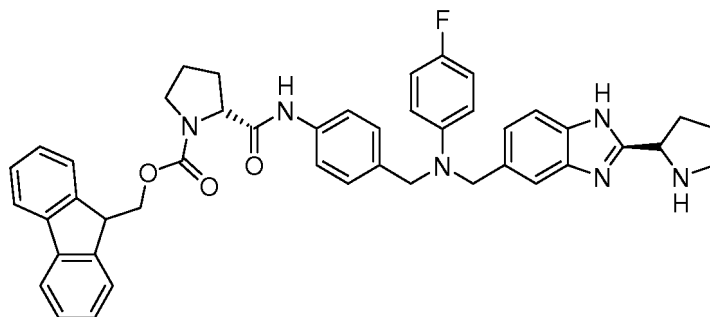
40

50

HATU (0.26 g, 0.683 mmol) で処理した。溶液を 40 分間攪拌し、水で希釈し、濾過し、0% から 5% メタノール/ジクロロメタンで溶離を行うコンビーフラッシュ 24 g シリカカラムによって精製して、標題化合物 0.38 g (55%) を得た。

【0737】

【化432】



10

実施例 99 F

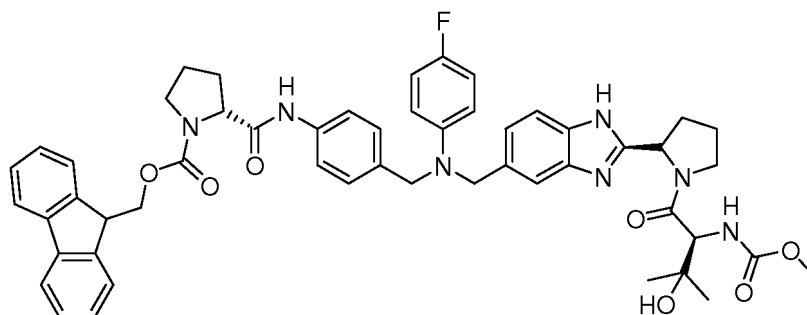
(R)-2-(4-((4-フルオロフェニル)((2-((S)-ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)アミノ)メチル)フェニルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチル

実施例 99 E からの生成物 (0.38 g, 0.455 mmol) をジクロロメタン (4 mL) に溶かし、トリフルオロ酢酸 (3 mL) で環境温度にて 3 時間処理し、濃縮して乾固させ、酢酸エチルに取り、重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物 0.092 g (28%) を得た。

20

【0738】

【化433】



30

実施例 99 G

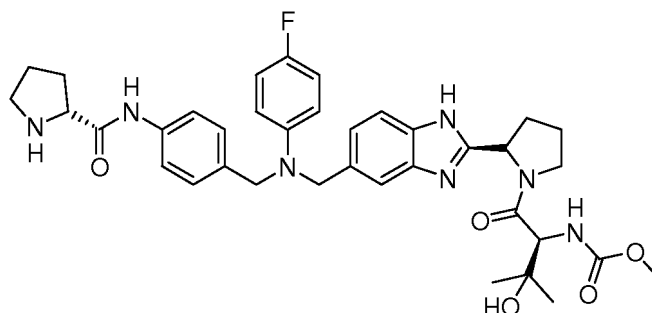
(R)-2-(4-((4-フルオロフェニル)((2-((S)-1-(2-(3-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタンイル)ピロリジン-2-イル)-1H-ベンゾ[d]イミダゾール-5-イル)メチル)アミノ)メチル)フェニルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸(9H-フルオレン-9-イル)メチル

実施例 99 F からの生成物 (0.092 g, 0.125 mmol)、(S)-3-ヒドロキシ-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸 (0.029 g, 0.15 mmol) を実施例 99 E の場合と同様にして処理して、標題化合物 0.115 g (100%) を得た。

40

【0739】

【化 4 3 4】



10

実施例 99 H

メチル (S) - 1 - ((S) - 2 - (5 - ((4 - フルオロフェニル) (4 - ((R) - ピロリジン - 2 - カルボキサミド) ベンジル) アミノ) メチル) - 1 H - ベンゾ [d] イミダゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル) - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 1 - オキソブタン - 2 - イルカーバメート

実施例 99 G からの生成物 (0. 115 g、0. 127 mmol) をアセトニトリル (2 mL) に環境温度で溶かし、ジエチルアミン (1 mL) で 1 時間処理した。溶液を濃縮して乾固させて、粗標題化合物を得た。

【 0 7 4 0 】

20

実施例 99 I

3 - ヒドロキシ - N - (メトキシカルボニル) - L - バリル - N - [4 - ({ (4 - フルオロフェニル) [(2 - { (2 S) - 1 - [3 - ヒドロキシ - N - (メトキシカルボニル) - L - バリル] ピロリジン - 2 - イル } - 1 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) メチル] アミノ } メチル) フェニル] - L - プロリンアミド

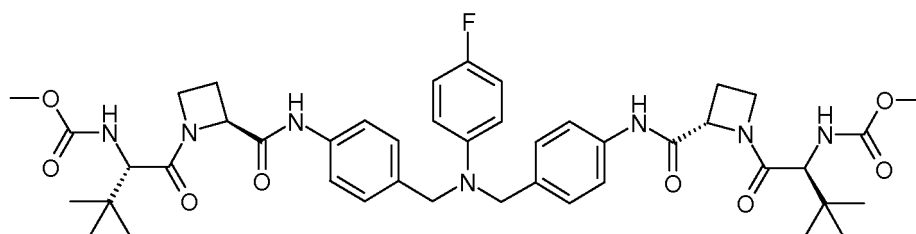
実施例 99 H からの生成物 (0. 087 g、(0. 127) を実施例 99 G の場合と同様にして処理して、オフホワイト固体 0. 048 g (44 %) を得た。¹ H NMR (400 MHz、DMSO - D₆) δ ppm 1. 06 (d、J = 7. 05 Hz、3 H) 1. 15 (s、3 H) 1. 17 (s、3 H) 1. 23 (s、3 H) 1. 87 - 2. 05 (m、6 H) 2. 13 - 2. 20 (m、1 H) 2. 23 - 2. 30 (m、1 H) 3. 55 (s、6 H) 3. 69 (d d d、J = 16. 13、8. 00、7. 86 Hz、2 H) 3. 84 - 3. 92 (m、1 H) 4. 08 - 4. 15 (m、1 H) 4. 40 (d d、J = 14. 42、8. 78 Hz、2 H) 4. 47 (d d、J = 8. 35、3. 36 Hz、1 H) 4. 59 (d、J = 2. 93 Hz、2 H) 4. 70 (d、J = 8. 67 Hz、2 H) 5. 09 (d、J = 2. 49 Hz、1 H) 5. 22 - 5. 28 (m、1 H) 5. 84 (d、J = 5. 64 Hz、1 H) 6. 64 - 6. 70 (m、2 H) 6. 90 (t d、J = 8. 84、4. 77 Hz、2 H) 7. 03 - 7. 09 (m、2 H) 7. 14 (d、J = 8. 67 Hz、1 H) 7. 19 (d、J = 7. 59 Hz、2 H) 7. 30 (d、J = 20. 28 Hz、1 H) 7. 39 (d d、J = 11. 66、8. 29 Hz、1 H) 7. 52 (d d、J = 8. 51、1. 57 Hz、2 H) 9. 67 (d、J = 2. 39 Hz、1 H) 12. 11 (d、J = 13. 34 Hz、1 H) ; MS ESI + m/z 859 (M + H)⁺。

30

40

【 0 7 4 1 】

【化 4 3 5】



50

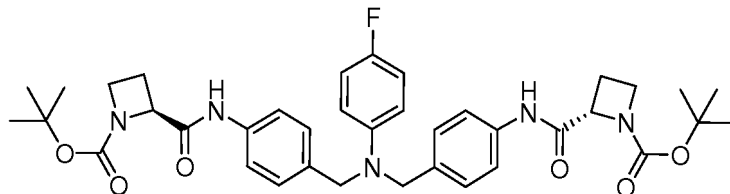
【実施例 100】

【0742】

メチル [(1S)-1-{[(2S)-2-{[4-(4-フルオロフェニル)] 4-(4-{[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル) アミノ] -3, 3-ジメチルブタノイル} アゼチジン-2-イル] カルボニル} アミノ) ベンジル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} アゼチジン-1-イル] カルボニル} -2, 2-ジメチルプロピル] カバメート

【0743】

【化 436】



10

実施例 100A

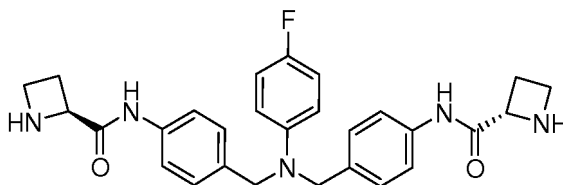
(2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (4-フルオロフェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン) ビス (アザンジイル)) ビス (オキソメチレン) ジアゼチジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

DMSO に代えてジクロロメタンを用い、実施例 13B の生成物および (S) - N - Boc - アゼチジンカルボン酸を実施例 1C に記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た。LC/MS Rt 2.04 m/z 688 (M+H)⁺。

20

【0744】

【化 437】



30

実施例 100B

(2S, 2'S) - N, N' - (4, 4' - (4-フルオロフェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン)) ジアゼチジン-2-カルボキサミド

実施例 100A からの生成物を実施例 1D に記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た。MS (ESI) m/z 488 (M+H)⁺、486 (M-H)⁺。

【0745】

実施例 100C

メチル [(1S)-1-{[(2S)-2-{[4-(4-フルオロフェニル)] 4-(4-{[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル) アミノ] -3, 3-ジメチルブタノイル} アゼチジン-2-イル] カルボニル} アミノ) ベンジル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} アゼチジン-1-イル] カルボニル} -2, 2-ジメチルプロピル] カバメート

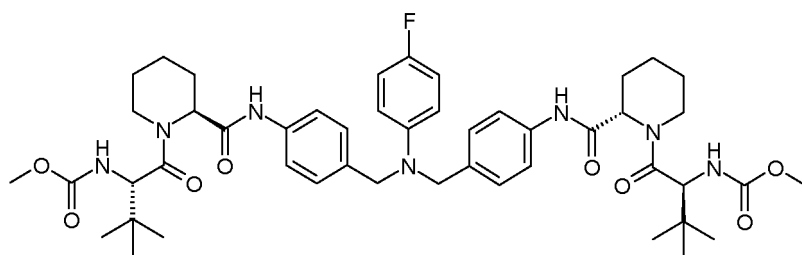
40

実施例 100B からの生成物を実施例 13E に記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た (93.9 mg, 21%)。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 0.96 (s, 18H)、2.28-2.11 (m, 2H)、2.48-2.36 (m, 2H)、3.55 (s, 6H)、3.85 (d, J=8.6, 2H)、4.30-4.14 (m, 4H)、4.57 (s, 4H)、4.79 (dd, J=8.9, 5.7, 2H)、6.64 (dd, J=9.2, 4.4, 2H)、6.91 (t, J=8.9, 2H)、7.20 (t, J=7.9, 6H)、7.53 (d, J=8.4, 4H)、10.05 (s, 2H)。MS (ESI) m/z 830 (M+H)⁺、828 (M-H)⁺。

50

【0746】

【化438】



10

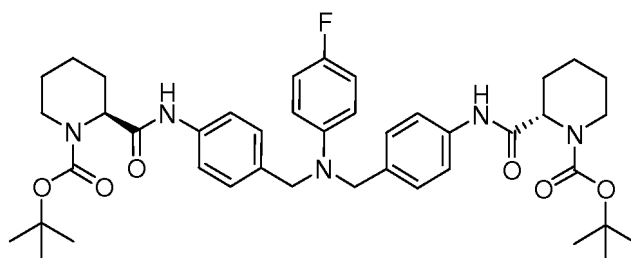
【実施例101】

【0747】

メチル [(1S)-1-{[(2S)-2-{[4-(4-フルオロフェニル)] 4-(4-{[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル}ピペリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)ベンジル]アミノ}メチル)フェニル]カルバモイル}ピペリジン-1-イル]カルボニル}-2,2-ジメチルプロピル]カーバメート

【0748】

【化439】



20

実施例101A

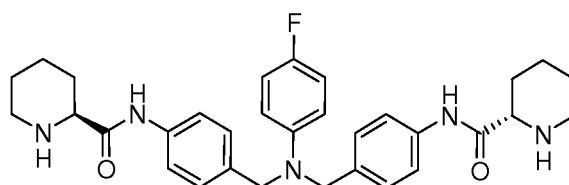
(2S, 2'S)-2, 2'-[(4, 4'-(4-フルオロフェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(4, 1-フェニレン)ビス(アザンジイル))ビス(オキシメチレン)ジピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

30

DMSOに代えてジクロロメタンを用い、13Bからの生成物およびBoc-1-ピペコリン酸を実施例1Cに記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た。LC/MS Rt 2.31m/z 744 (M+H)⁺が存在する。

【0749】

【化440】



40

実施例101B

(2S, 2'S)-N, N'-[(4, 4'-(4-フルオロフェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(4, 1-フェニレン))ジピペリジン-2-カルボキサミド

実施例101Aからの生成物を実施例1Dに記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た。MS (DCI) m/z 544 (M+H)⁺。

【0750】

実施例101C

メチル [(1S)-1-{[(2S)-2-{[4-(4-フルオロフェニル)] 4-(4-{[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル}ピペリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)ベンジル]アミノ}メチル)フェニル]カルバモイル}ピペリジン-1-イル]カルボニル}-2,2-ジメチルプロピル]カーバメート

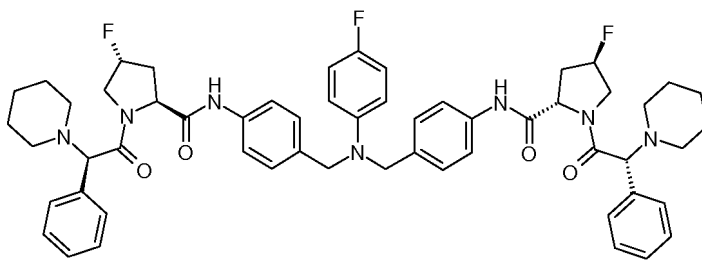
50

4-({[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル}ピペリジン-2-イル]カルボニル}アミノ)ベンジル]アミノ}メチル)フェニル]カルバモイル}ピペリジン-1-イル]カルボニル}-2,2-ジメチルプロピル]カーバメート

DMFに代えてジクロロメタンを用い、実施例101Bからの生成物を実施例13Eに記載の方法を用いて処理して標題化合物を得た(0.23g, 57%)。¹H NMR (400MHz, DMSO) δ 0.95 (s, 13H)、0.97 (d, J=10.6, 5H)、1.80-1.08 (m, 12H)、2.10 (d, J=13.1, .51H)、2.27 (d, J=10.5, 0.5H)、3.54 (s, 6H)、4.03 (d, J=12.2, 1H)、4.44 (dd, J=12.9, 6.5, 1H)、4.56 (d, J=5.9, 6H)、5.10 (s, 0.5H)、5.20 (s, 1.5H)、6.64 (dd, J=9.1, 4.4, 2H)、6.91 (t, J=8.9, 2H)、7.05 (d, J=9.1, 1H)、7.20 (dd, J=18.9, 9.9, 5H)、7.50 (d, J=8.5, 3H)、7.60 (d, J=8.3, 1H)、9.83 (s, 0.5H)、9.88 (s, 1.5H)。MS (ESI) m/z 886 (M+H⁺, 20%) 944 (M+CH₃CN+NH₄⁺, 100%)、884 (M-H)⁺。

【0751】

【化441】



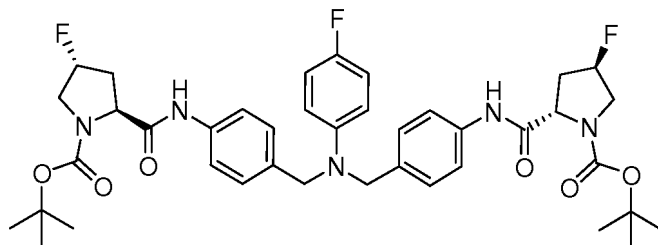
【実施例102】

【0752】

(2S, 4R, 2'S, 4'R)-N, N'-{[(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス(メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル)}ビス{4-フルオロ-1-[(2R)-2-フェニル-2-ピペリジン-1-イルアセチル]ピロリジン-2-カルボキサミド}

【0753】

【化442】



実施例102A

(3R, 3'R, 5S, 5'S)-tert-ブチル5, 5'-(4, 4'-(4-フルオロフェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(4, 1-フェニレン)ビス(アザンジイル))ビス(オキソメチレン)ビス(3-フルオロピロリジン-1-カルボキシレート)

実施例13Dからの生成物および(2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸(アルドリッチ)を、実施例41に記載の方法を用いて処理して、標題化合物1.05g(90%)を得た。MS(DCI; M+

10

20

30

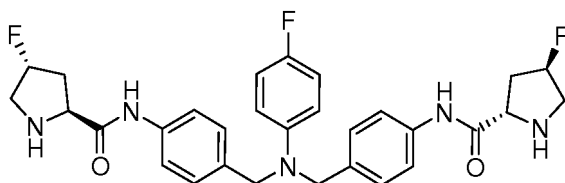
40

50

H) $m/z = 752$ 。

【0754】

【化443】



実施例102B

(2S, 2'S, 4R, 4'R) - N, N' - (4, 4' - (4-フルオロフェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(4, 1-フェニレン))ビス(4-フルオロピロリジン-2-カルボキサミド)

実施例102Aからの生成物を、実施例47Bに記載の方法を用いて処理して、標題化合物540mg (70%)を得た。MS (ESI; M+H) $m/z = 552$ 。

【0755】

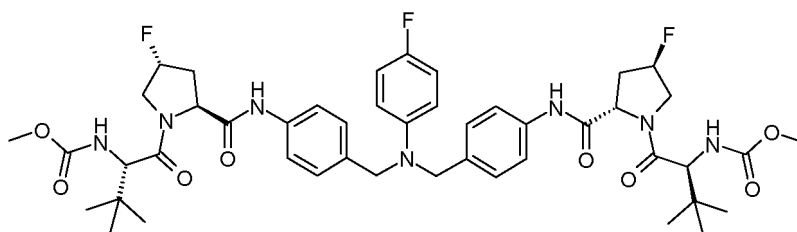
実施例102C

(2S, 4R, 2'S, 4'R) - N, N' - { [(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス(メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル)}ビス{4-フルオロ-1-[(2R)-2-フェニル-2-ピペリジン-1-イルアセチル]ピロリジン-2-カルボキサミド}

実施例102Bからの生成物および92Bからの生成物を、実施例41に記載の方法を用いて処理して、標題化合物25mg (8%)を得た。¹H NMR (400MHz、メタノール-d₄) δ 1.45-1.55 (m、4H) 1.58-1.70 (m、8H) 2.09-2.27 (m、2H) 2.39-2.90 (m、10H) 3.75-4.04 (m、4H) 4.22-4.70 (m、4H) 4.55 (s、4H) 5.22 (s、1H) 5.35 (s、1H) 6.69-6.76 (m、2H) 6.81-6.89 (m、2H) 7.22 (d、J=8.46Hz、4H) 7.42 (s、6H) 7.50 (d、J=8.46Hz、4H) 7.54 (d、J=4.23Hz、4H)。

【0756】

【化444】



【実施例103】

【0757】

ジメチル([(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス{メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル[(2S, 4R)-4-フルオロピロリジン-2, 1-ジイル][(2S)-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル]})ビスカーバメート

ト

【0758】

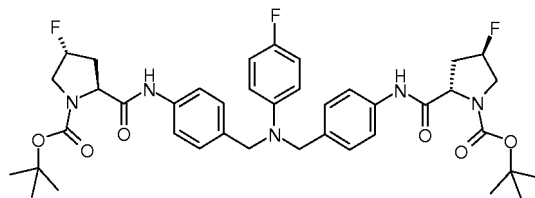
10

20

30

40

【化 4 4 5】

実施例 103A

(3S, 3'S, 5S, 5'S)-tert-ブチル 5, 5'-(4, 4'-(4-フル
ルオロフェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(4, 1-フェニレン)ビス(アザ
ンジイル))ビス(オキソメチレン)ビス(3-フルオロピロリジン-1-カルボキシレ
ート)

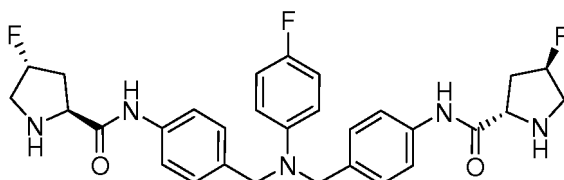
10

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリンに代えて(2S, 4R)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-フルオロピロリジン-2-カルボン酸を用い、実施例 13C からの方法を用いて標題化合物を製造して標題化合物を得た(0.29g、収率 83%)。

【0759】

【化 4 4 6】

20

実施例 103B

(2S, 2'S, 4S, 4'S)-N, N'-(4, 4'-(4-フルオロフェニルア
ザンジイル)ビス(メチレン)ビス(4, 1-フェニレン))bis(4-フルオロピロリ
ジン-2-カルボキサミド)

実施例 13C からの生成物に代えて実施例 103A からの生成物を用い、実施例 13D からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た。

30

【0760】

実施例 103C

ジメチル([(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス{メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル[(2S, 4R)-4-フルオロピロリジン-2, 1-ジイル] [(2S)-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル]})ビスカーバメート

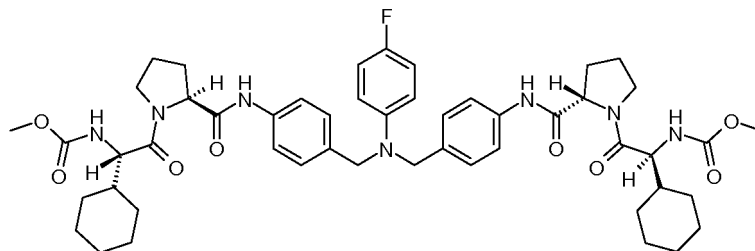
実施例 13D からの生成物に代えて実施例 103B からの生成物を用い、実施例 13E からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た(89mg、収率 57%)

^1H NMR (400MHz、DMSO) δ 10.11 (bs, 2H)、7.51 (d、J=8.5、4H)、7.21-7.15 (m、6H)、6.91 (t、J=8.9、2H)、6.64 (dd、J=4.4、9.1、2H)、5.46 (bs、1H)、5.32 (bs、1H)、4.57-4.48 (m、6H)、4.20-4.06 (m、4H)、3.88-3.71 (m、2H)、3.54 (s、6H)、3.17 (d、J=5.2、2H)、2.21-1.97 (m、2H)、0.96 (s、18H)。MS (ESI; M+H) m/z = 895。

40

【0761】

【化 4 4 7】



【実施例 104】

10

【0762】

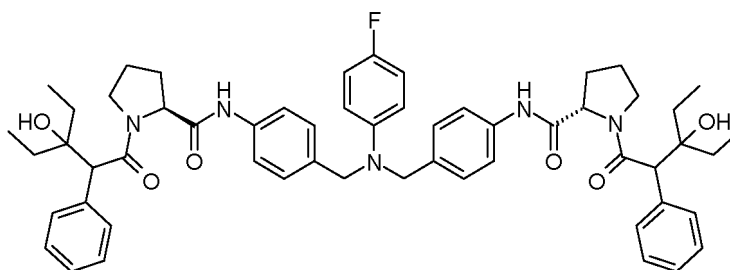
ジメチル（〔（4-フルオロフェニル）イミノ〕ビス〔メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル（2S）ピロリジン-2, 1-ジイル〔（1S）-1-シクロヘキシル-2-オキソエタン-2, 1-ジイル〕〕）ビスカーバメート

DMFに代えてジクロロメタンを用い、実施例13Dからの生成物および（S）-2-シクロヘキシル-2-（メトキシカルボニルアミノ）酢酸を、実施例13Eに記載の方法を用いて処理して標題化合物を得た（74.4mg、16%）。¹H NMR（400MHz、DMSO） δ 1.29-0.83（m、10H）、1.69（dd、J=14.2、61.5、12H）、1.93-1.81（m、4H）、2.06-1.93（m、2H）、2.19-2.06（m、2H）、3.51（s、6H）、3.66-3.55（m、2H）、3.88-3.73（m、2H）、4.07（t、J=8.6、2H）、4.41（dd、J=4.8、8.1、2H）、4.55（s、4H）、6.69-6.56（m、2H）、6.97-6.83（m、2H）、7.17（d、J=8.5、4H）、7.30（d、J=8.4、2H）、7.50（d、J=8.5、4H）、9.96（s、2H）。MS（ESI）m/z 910（M+H）⁺、908（M-H）⁺。

20

【0763】

【化 4 4 8】



30

【実施例 105】

【0764】

（2S, 2'S）-N, N'-〔〔（4-フルオロフェニル）イミノ〕ビス〔メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル〕〕ビス〔1-（3-エチル-3-ヒドロキシ-2-フェニルペンタノイル）ピロリジン-2-カルボキサミド〕

40

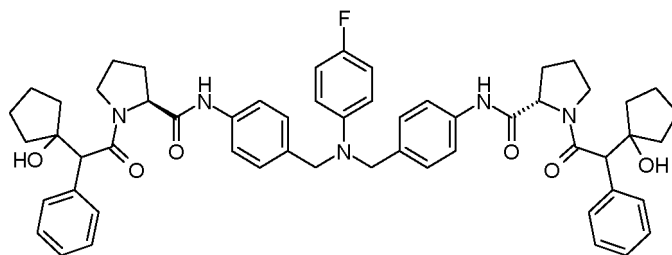
（S）-2-（メトキシカルボニルアミノ）-3-メチルブタン酸に代えて3-エチル-3-ヒドロキシ-2-フェニルペンタノ酸（27mg、0.122mmol）を用い、実施例13Dからの生成物（30mg、0.058mmol）について実施例24Eに記載の手順を行って、標題化合物をTFA塩として得た（11mg）。¹H NMR（400MHz、DMSO-D₆） δ ppm 0.66-0.74（m、7H）、0.84（t、J=7.4Hz、6H）、1.00（d、J=7.9Hz、4H）、1.52-1.63（m、3H）、1.86（d、J=7.3Hz、4H）、2.05（d、J=16.6Hz、2H）、3.30（s、2H）、3.34-3.42（m、2H）、3.83（d、J=13.3Hz、3H）、4.32-4.39（m、1H）、4.50（s、1H）、4.53-4.61（m、5H）、6.65（ddd、J=9.3、4.9、4.7Hz

50

、2 H)、6.88–6.96 (m、3 H)、7.14–7.22 (m、4 H)、7.24–7.33 (m、7 H)、7.39 (d、J=6.7 Hz、2 H)、7.42–7.50 (m、5 H)、7.55 (ddd、J=15.8、8.6、2.3 Hz、3 H)、9.94 (s、1 H)、10.00 (s、1 H)；MS (ESI) m/z 924.5 (M+H)⁺。

【0765】

【化449】



10

【実施例106】

【0766】

(2S, 2'S)–N, N'–{[(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス(メタンジ
イルベンゼン-4, 1-ジイル)}ビス{1–[(1-ヒドロキシシクロペンチル)(フ
ェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボキサミド}

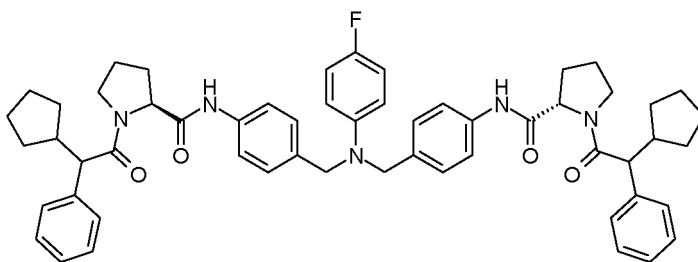
20

(S)–2–(メトキシカルボニルアミノ)–3–メチルブタン酸に代えて2–(1-
ヒドロキシシクロペンチル)–2–フェニル酢酸(27 mg、0.122 mmol)を用
いて、実施例13Dからの生成物(30 mg、0.058 mmol)について、実施例2
4Eに記載の手順を行って、標題化合物をTFA塩として得た(13 mg)。¹H NM
R(400 MHz、DMSO–D6) δ ppm 1.09 (s、2 H)、1.50 (d、J
=5.9 Hz、6 H)、1.61 (s、4 H)、1.67 (d、J=4.7 Hz、6 H)
、1.77 (s、1 H)、1.81–1.87 (m、3 H)、1.91 (s、1 H)、2
.02 (s、1 H)、2.07 (s、1 H)、3.14 (s、1 H)、3.22 (d、J
=10.0 Hz、1 H)、3.71 (d、J=10.1 Hz、2 H)、3.80 (s、1
H)、3.91 (d、J=12.8 Hz、2 H)、4.38 (dd、J=8.2、4.1
Hz、1 H)、4.49 (d、J=3.8 Hz、1 H)、4.57 (d、J=2.9 Hz
、4 H)、6.62–6.69 (m、J=4.6、2.3 Hz、2 H)、6.92 (t、
J=8.8 Hz、2 H)、7.16–7.22 (m、4 H)、7.24–7.31 (m、
6 H)、7.34–7.37 (m、2 H)、7.47 (dd、J=16.2、7.6 Hz
、4 H)、7.54 (d、J=8.3 Hz、3 H)、9.97 (d、J=1.7 Hz、2
H)；MS (ESI) m/z 920.2 (M+H)⁺。

30

【0767】

【化450】



40

【実施例107】

【0768】

(2S, 2'S)–N, N'–{[(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス(メタンジ
イルベンゼン-4, 1-ジイル)}ビス{1–[シクロペンチル(フェニル)アセチル]}

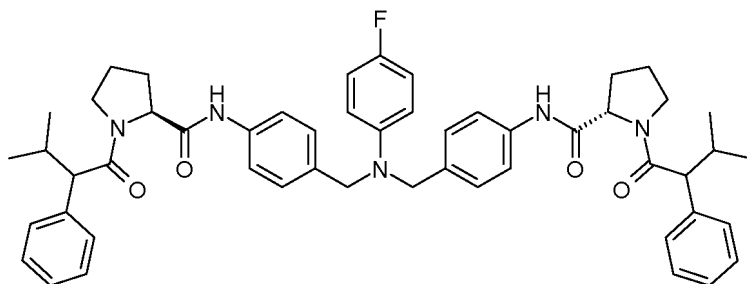
50

ピロリジン-2-カルボキサミド}

(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸に代えて2-シクロペンチル-2-フェニル酢酸(25mg、0.122mmol)を用い、実施例13Dからの生成物(30mg、0.058mmol)について実施例24Eに記載の手順を行って、標題化合物をTFA塩として得た(12mg)。¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ ppm 1.03(s、2H)、1.16(d、J=4.2Hz、3H)、1.25(d、J=13.1Hz、3H)、1.38(d、J=3.3Hz、3H)、1.48-1.60(m、4H)、1.74(s、2H)、1.79(s、2H)、1.81-1.91(m、4H)、1.99(s、2H)、2.07(s、1H)、3.32(d、J=9.7Hz、2H)、3.42(s、1H)、3.70(s、2H)、3.81(s、1H)、4.29-4.35(m、1H)、4.45(dd、J=8.2、3.6Hz、1H)、4.52-4.62(m、4H)、6.60-6.70(m、2H)、6.88-6.98(m、2H)、7.14-7.26(m、6H)、7.27-7.38(m、8H)、7.44(dd、J=8.6、2.6Hz、2H)、7.51-7.56(m、2H)、7.58(dd、J=8.6、2.6Hz、1H)、9.88(s、1H)、9.93(s、1H)；MS(ESI) m/z 888.3(M+H)⁺。

【0769】

【化451】



【実施例108】

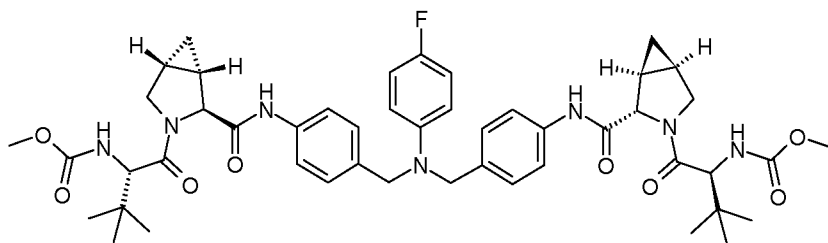
【0770】

(2S, 2'S)-N, N'-{[(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス(メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル)}ビス[1-(3-メチル-2-フェニルブタノイル)ピロリジン-2-カルボキサミド]

(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸に代えて3-メチル-2-フェニルブタン酸(22mg、0.122mmol)を用い、実施例13Dからの生成物(30mg、0.058mmol)について実施例24Eに記載の手順を行って、標題化合物をTFA塩として得た(24mg)。¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ ppm 0.41(dd、J=6.7、1.5Hz、2H)、0.56(dd、J=6.6、4.5Hz、4H)、0.75-0.84(m、2H)、0.94(dd、J=8.4、6.7Hz、4H)、1.20(s、3H)、1.73-1.88(m、5H)、1.96(s、3H)、2.10-2.24(m、4H)、3.37(d、J=10.2Hz、2H)、4.27(d、J=7.7Hz、1H)、4.43(dd、J=8.3、3.4Hz、2H)、4.53(dd、J=16.5、8.3Hz、4H)、6.61(s、3H)、6.83-6.93(m、3H)、7.08-7.34(m、11H)、7.35-7.44(m、2H)、7.46-7.53(m、2H)、7.53-7.59(m、1H)、9.84(s、1H)、9.92(s、1H)；MS(ESI) m/z 836.8(M+H)⁺。

【0771】

【化 4 5 2】



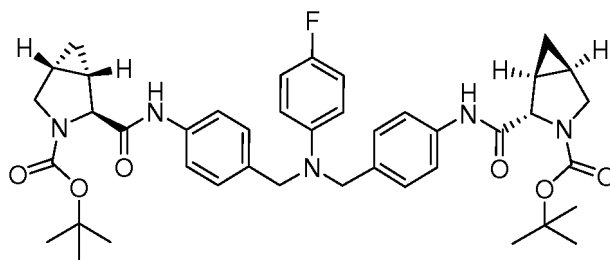
【実施例 109】

【0772】

メチル [(1S)-1-{[{1S, 2S, 5R)-2-{[4-({ (4-フルオロフェニル) [4-({ [(1S, 2S, 5R)-3-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル) アミノ] -3, 3-ジメチルブタノイル} -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキス-2-イル] カルボニル} アミノ) ベンジル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} -3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキス-3-イル] カルボニル} -2, 2-ジメチルプロピル] カーバメート

【0773】

【化 4 5 3】



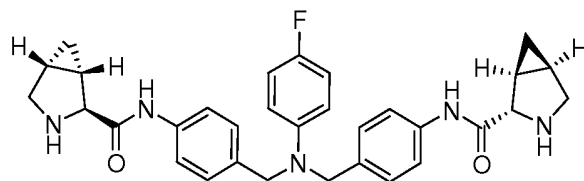
実施例 109 A

(1S, 1'S, 2S, 2'S, 5R, 5'R)-tert-ブチル 2, 2'-(4, 4'-(4-フルオロフェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン) ビス (アザンジイル)) ビス (オキシメチレン) ビス (3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-3-カルボキシレート)

実施例 13 Dからの生成物および (1S, 2S, 5R)-3-(tert-ブトキシカルボニル)-3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-カルボン酸 (Tensid) を、実施例 41 に記載の方法を用いて処理して、標題化合物 685 mg (96%) を得た。MS (ESI; M+H) m/z = 740。

【0774】

【化 4 5 4】



実施例 109 B

(1S, 1'S, 2S, 2'S, 5R, 5'R)-N, N'-(4, 4'-(4-フルオロフェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン)) ビス (3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキサン-2-カルボキサミド)

実施例 109 Aからの生成物を、実施例 47 Bに記載の方法を用いて処理して標題化合物 458 mg (92%) を得た。MS (ESI; M+H) m/z = 540。

【0775】

10

20

30

40

50

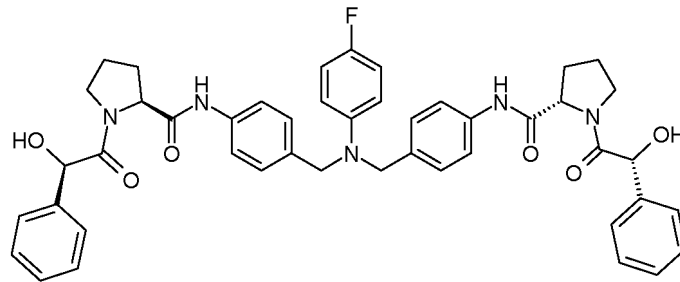
実施例 109C

メチル [(1S) - 1 - { [(1S, 2S, 5R) - 2 - { [4 - ({ (4-フルオロフェニル) [4 - ({ [(1S, 2S, 5R) - 3 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3, 3-ジメチルブタノイル} - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキス-2-イル] カルボニル} アミノ) ベンジル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} - 3-アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキス-3-イル] カルボニル} - 2, 2-ジメチルプロピル] カーバメート

実施例 109Bからの生成物および (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3, 3-ジメチルブタン酸を、実施例 41に記載の方法を用いて処理して、標題化合物 237 mg (73%) を得た。¹H NMR (400 MHz、メタノール-d₄) δ 0.20-0.30 (m, 2H) 0.81-0.91 (m, 2H) 0.92-1.03 (m, 18H) 1.67-1.79 (m, 4H) 3.64 (s, 6H) 3.72 (m, 2H) 3.92 (dd, J=9.81, 4.07 Hz, 2H) 4.03-4.13 (m, 2H) 4.21 (s, 2H) 4.53 (s, 4H) 4.72 (s, 2H) 6.67-6.73 (m, 2H) 6.79-6.86 (m, 2H) 7.20 (d, J=8.46 Hz, 4H) 7.48 (d, J=8.46 Hz, 4H)。

【0776】

【化455】



【実施例 110】

【0777】

(2S, 2'S) - N, N' - { [(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス (メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル) } ビス { 1 - [(2R) - 2-ヒドロキシ-2-フェニルアセチル] ピロリジン-2-カルボキサミド }

実施例 13Dからの生成物 (0.045 g, 0.087 mmol) および (R) - 2-ヒドロキシ-2-フェニル酢酸 (0.095 g, 0.192 mmol) を、実施例 25Bの場合と同様にして処理して、標題化合物をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.71-1.88 (m, 4H) 1.88-2.06 (m, 4H) 3.09-3.18 (m, 2H) 3.62-3.73 (m, 2H) 4.40 (dd, J=8.13, 3.25 Hz, 2H) 4.57 (s, 4H) 5.26 (d, J=3.58 Hz, 2H) 5.50 (d, J=5.64 Hz, 2H) 6.65 (dd, J=9.27, 4.39 Hz, 2H) 6.92 (t, J=8.89 Hz, 2H) 7.13-7.23 (m, 6H) 7.27-7.33 (m, 2H) 7.33-7.42 (m, 6H) 7.53 (d, J=8.57 Hz, 4H) 10.00 (s, 2H); MS ESI-m/z 782 (M-H) -。

【0778】

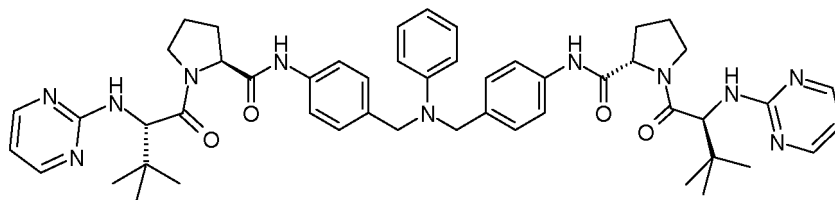
10

20

30

40

【化 4 5 6】



【実施例 1 1 1】

【0 7 7 9】

10

(2S, 2'S) - N, N' - [(フェニルイミノ) ビス (メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル)] ビス { 1 - [(2S) - 3, 3-ジメチル-2- (ピリミジン-2-イルアミノ) ブタノイル] ピロリジン-2-カルボキサミド }

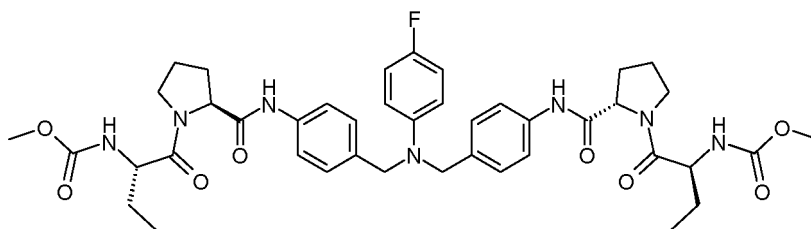
実施例 79 B からの生成物 (0.05 g, 0.069 mmol) および 2-ブロモピリミジン (0.066 g, 0.414 mmol) をジメチルスルホキシド (1.5 mL) に溶かし、ジイソプロピルエチルアミン (0.072 mL, 0.414 mmol) で処理し、マイクロ波リアクタ中にて封管中、100℃で1.5時間加熱した。溶液を水に投入し、酢酸エチルで抽出し、濃縮し、0%から5%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行うコンビーフラッシュ12 g カラムによって精製して、標題化合物 0.004 g (7%) をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 1.04 (s, 18H) 1.81-1.94 (m, 4H) 1.97-2.07 (m, 2H) 2.07-2.18 (m, 2H) 3.63-3.72 (m, 2H) 3.96-4.04 (m, 2H) 4.40 (dd, J=7.92, 5.75 Hz, 2H) 4.59 (s, 4H) 4.68 (d, J=9.00 Hz, 2H) 6.51 (d, J=9.00 Hz, 2H) 6.57 (t, J=7.16 Hz, 1H) 6.62 (t, J=4.77 Hz, 2H) 6.66 (d, J=8.13 Hz, 2H) 7.04-7.11 (m, 2H) 7.17 (d, J=8.57 Hz, 4H) 7.51 (d, J=8.57 Hz, 4H) 8.29 (d, J=4.77 Hz, 4H) 9.98 (s, 2H); MS ESI-m/z 878.6 (M-H) -。

20

【0 7 8 0】

30

【化 4 5 7】



【実施例 1 1 2】

【0 7 8 1】

40

ジメチル ([(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス { メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S) - 1-オキソブタン-1, 2-ジイル] }) ビスカーバメート

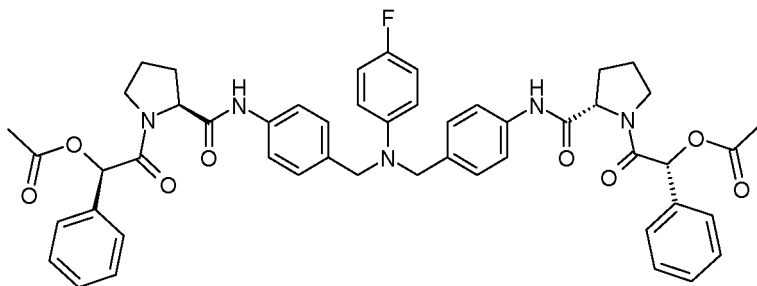
実施例 13 D からの生成物 (0.030 g, 0.058 mmol) および (S) - 2- (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸 (0.021 g, 0.128 mmol) を、実施例 25 B の場合と同様にして処理して、標題化合物をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-D₆) δ ppm 0.90 (t, J=7.37 Hz, 6H) 1.52 (td, J=14.07, 6.89 Hz, 2H) 1.65 (td, J=13.61, 6.61 Hz, 2H) 1.81-1.93 (m, 4H) 1.95-2.05 (m, 2H) 2.08-2.20 (m, 2H) 3.52 (s, 6H) 3.56-3.67 (

50

m、2H) 3. 68-3. 81 (m、2H) 4. 12-4. 23 (m、2H) 4. 42 (dd、J=8. 02、4. 55 Hz、2H) 4. 55 (s、4H) 6. 63 (dd、J=9. 22、4. 45 Hz、2H) 6. 91 (t、J=8. 89 Hz、2H) 7. 16 (d、J=8. 46 Hz、4H) 7. 30 (d、J=7. 70 Hz、2H) 7. 50 (d、J=8. 46 Hz、4H) 9. 94 (s、2H) ; M S E S I -m/z 800 (M-H) -。

【0782】

【化458】



10

【実施例113】

【0783】

[(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス[メタンジイルベンゼン-4,1-ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン-2,1-ジイル(1R)-2-オキソ-1-フェニルエタン-2,1-ジイル]ジアセテート

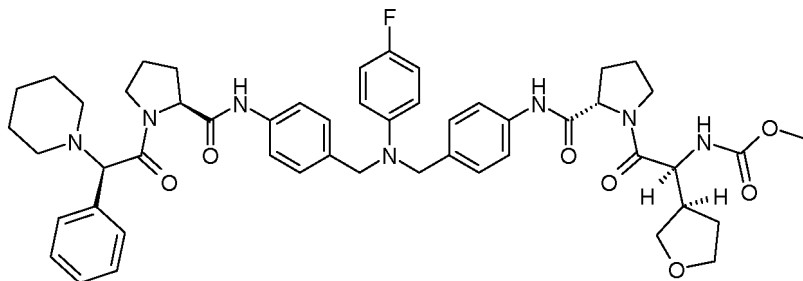
20

実施例13Dからの生成物(0.030g、0.058mmol)および(R)-2-アセトキシ-2-フェニル酢酸(0.025g、0.128mmol)を、実施例25Bの場合と同様にして処理して、標題化合物をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (400MHz、DMSO-D₆) δ ppm 1.74-2.01 (m、8H) 2.02-2.09 (m、6H) 3.07-3.15 (m、2H) 3.79-3.88 (m、2H) 4.38 (dd、J=7.75、2.87 Hz、2H) 4.57 (s、4H) 5.98-6.23 (m、2H) 6.65 (ddd、J=9.30、4.36、2.49 Hz、2H) 6.92 (td、J=8.95、3.04 Hz、2H) 7.11-7.23 (m、6H) 7.28-7.36 (m、2H) 7.40-7.47 (m、6H) 7.48-7.52 (m、2H) 7.54 (d、J=8.57 Hz、2H) 9.73-10.02 (m、2H) ; M S E S I -m/z 866 (M-H) -。

30

【0784】

【化459】



40

【実施例114】

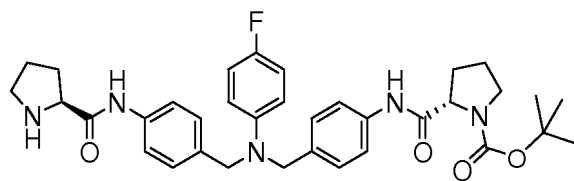
【0785】

メチル{(1S)-2-{(2S)-2-[(4-{[(4-フルオロフェニル){4-[(2S)-1-[(2R)-2-フェニル-2-ピペリジン-1-イルアセチル]ピロリジン-2-イル}カルボニル)アミノ]ベンジル}アミノ]メチル}フェニル)カルバモイル}ピロリジン-1-イル}-2-オキソ-1-[(3R)-テトラヒドロフラン-3-イル]エチル}カーバメート

50

【0786】

【化460】

実施例114A

(S)-2-((4-((4-フルオロフェニル)(4-((S)-ピロリジン-2-カルボキサミド)ベンジル)アミノ)メチル)フェニルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

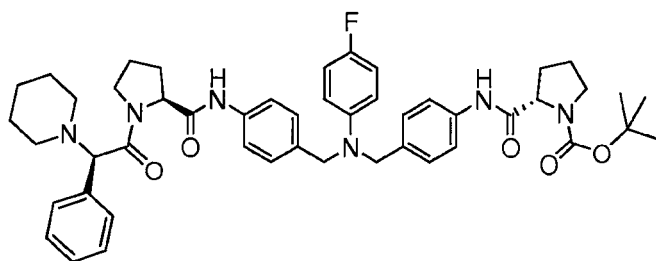
10

実施例13C(2.25g、3.14mmol)のジクロロメタン(20mL)中溶液を、環境温度でトリフルオロ酢酸を30分ごとに1mLずつ合計4mL加えることで処理した。反応を入念にモニタリングして、ビス-boc化合物、モノ-boc化合物および未反応化合物の良好な分布が得られるようにした。混合物を重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、ジクロロメタンで抽出し、濃縮し、0%から40%メタノール/ジクロロメタンを用いるコンビーフラッシュ40gシリカカラムによって精製して、単一のBoc基を含む標題化合物0.632g(33%)を得た。

【0787】

【化461】

20

実施例114B

(S)-2-((4-((4-フルオロフェニル)(4-((S)-1-((R)-2-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)アセチル)ピロリジン-2-カルボキサミド)ベンジル)アミノ)メチル)フェニルカルバモイル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

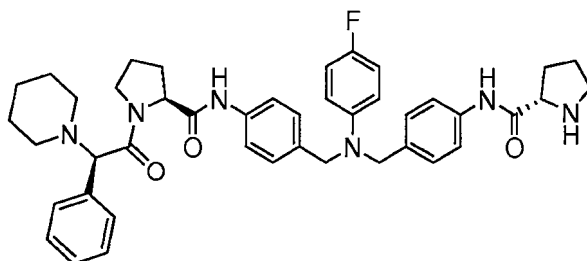
30

実施例114Aからの生成物(0.26g、0.42mmol)および(R)-2-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)酢酸(0.12g、0.55mmol)を、実施例81Aの場合と同様にして処理して、標題化合物0.20g(58%)を白色固体として得た。

【0788】

【化462】

40

実施例114C

(S)-N-((4-((4-フルオロフェニル)(4-((S)-ピロリジン-2-カルボキサミド)ベンジル)アミノ)メチル)フェニル)-1-((R)-2-フェニル

50

ー 2 ー (ピペリジンー 1 ーイル) アセチル) ピロリジンー 2 ーカルボキサミド

実施例 1 1 4 B からの生成物 (0. 2 0 g、0. 2 4 mmol) をジクロロメタン (3 mL) に溶かし、環境温度でトリフルオロ酢酸 (2 mL) で 2 時間処理した。溶液を濃縮し、2 5 % イソプロパノール/クロロホルムに取り、重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、濃縮して標題化合物 0. 1 6 g (9 1 %) を得た。

【0 7 8 9】

実施例 1 1 4 D

メチル { (1 S) ー 2 ー { (2 S) ー 2 ー [(4 ー { [(4 ーフルオロフェニル) { 4 ー [({ (2 S) ー 1 ー [(2 R) ー 2 ーフェニルー 2 ーピペリジンー 1 ーイルアセチル] ピロリジンー 2 ーイル} カルボニル) アミノ] ベンジル} アミノ] メチル} フェニル) カルバモイル] ピロリジンー 1 ーイル} ー 2 ーオキソー 1 ー [(3 R) ーテトラヒドロフ

10

ランー 3 ーイル] エチル} カーバメート

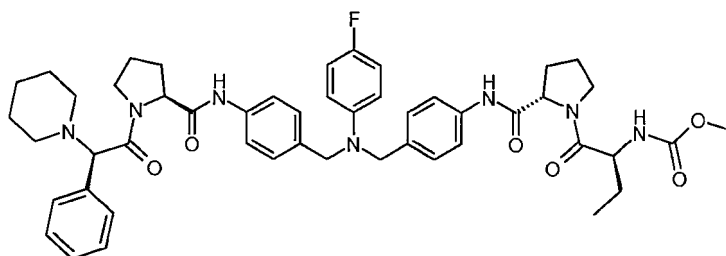
実施例 1 1 4 C からの生成物 (0. 0 4 0 g、0. 0 5 6 mmol) および (S) ー 2 ー (メトキシカルボニルアミノ) ー 2 ー (R) ーテトラヒドロフランー 3 ーイル) 酢酸 (0. 0 1 4 g、0. 0 6 7 mmol) を、実施例 8 1 A の場合と同様にして処理して標題化合物を得た。¹ H NMR (4 0 0 MHz、DMSO-D₆) δ ppm 1. 2 9 ー 1. 3 8 (m、2 H) 1. 3 9 ー 1. 4 7 (m、4 H) 1. 6 8 ー 1. 7 8 (m、1 H) 1. 7 9 ー 1. 9 0 (m、4 H) 1. 9 3 ー 2. 0 6 (m、4 H) 2. 1 0 ー 2. 2 2 (m、1 H) 3. 1 4 ー 3. 2 5 (m、1 H) 3. 4 1 ー 3. 5 0 (m、4 H) 3. 5 3 (s、3 H) 3. 5 8 ー 3. 7 0 (m、4 H) 3. 7 1 ー 3. 7 9 (m、2 H) 3. 8 0 ー 3. 9 0 (m、2 H) 4. 2 0 ー 4. 2 8 (m、2 H) 4. 3 1 (dd、J = 7. 6 4、4. 0 7 Hz、1 H) 4. 4 4 (dd、J = 7. 9 7、4. 9 3 Hz、1 H) 4. 5 6 (s、4 H) 6. 6 4 (dd、J = 9. 2 2、4. 3 4 Hz、2 H) 6. 9 1 (t、J = 8. 9 5 Hz、2 H) 7. 1 8 (d、J = 8. 1 3 Hz、4 H) 7. 2 5 ー 7. 3 7 (m、3 H) 7. 4 2 (d、J = 6. 8 3 Hz、2 H) 7. 5 1 (dd、J = 8. 5 7、1. 8 4 Hz、4 H) 7. 6 0 (d、J = 8. 0 2 Hz、1 H) 9. 9 6 (s、1 H) 9. 9 8 (s、1 H) ; MS ESI-m/z 9 0 0. 6 (M-H) ー。

20

【0 7 9 0】

【化 4 6 3】

30



【実施例 1 1 5】

【0 7 9 1】

メチル [(1 S) ー 1 ー ({ (2 S) ー 2 ー [(4 ー { [(4 ーフルオロフェニル) { 4 ー [({ (2 S) ー 1 ー [(2 R) ー 2 ーフェニルー 2 ーピペリジンー 1 ーイルアセチル] ピロリジンー 2 ーイル} カルボニル) アミノ] ベンジル} アミノ] メチル} フェニル) カルバモイル] ピロリジンー 1 ーイル} カルボニル) プロピル] カーバメート

40

実施例 1 1 4 C からの生成物 (0. 0 4 0 g、0. 0 5 6 mmol) および (S) ー 2 ー (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸 (0. 0 1 1 g、0. 0 6 7 mmol) を、実施例 8 1 A の場合と同様にして処理して標題化合物を得た。¹ H NMR (4 0 0 MHz、DMSO-D₆) δ ppm 0. 9 0 (t、J = 7. 3 7 Hz、3 H) 1. 2 9 ー 1. 3 7 (m、2 H) 1. 3 9 ー 1. 4 7 (m、4 H) 1. 4 7 ー 1. 5 8 (m、1 H) 1. 6 1 ー 1. 7 2 (m、1 H) 1. 7 5 ー 2. 0 6 (m、6 H) 2. 0 8 ー 2. 2 0 (m、1 H) 3. 3 9 ー 3. 5 0 (m、1 H) 3. 5 2 (s、3 H) 3. 5 6 ー 3. 6 4 (m、1

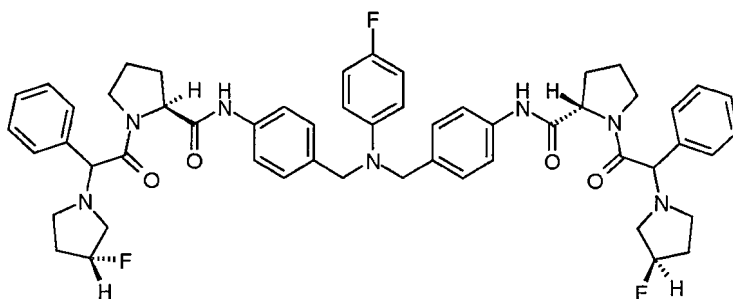
50

H) 3.69–3.77 (m, 1H) 3.79–3.90 (m, 1H) 4.14–4.21 (m, 1H) 4.24 (s, 1H) 4.31 (dd, $J=7.81$, 4.23 Hz, 1H) 4.43 (dd, $J=7.92$, 4.34 Hz, 1H) 4.56 (s, 4H) 6.64 (dd, $J=9.27$, 4.39 Hz, 2H) 6.91 (t, $J=8.89$ Hz, 2H) 7.17 (dd, $J=8.51$, 2.55 Hz, 4H) 7.27–7.36 (m, 3H) 7.42 (d, $J=6.94$ Hz, 2H) 7.51 (dd, $J=8.51$, 3.74 Hz, 4H) 9.95 (d, $J=2.93$ Hz, 2H); MS ESI- m/z 858.6 (M-H)–.

【0792】

【化464】

10



20

【実施例116】

【0793】

(2S, 2'S)–N, N'–{[(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス(メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル)}ビス(1-{[(3R)–3-フルオロピロリジン-1-イル] (フェニル)アセチル}ピロリジン-2-カルボキサミド)

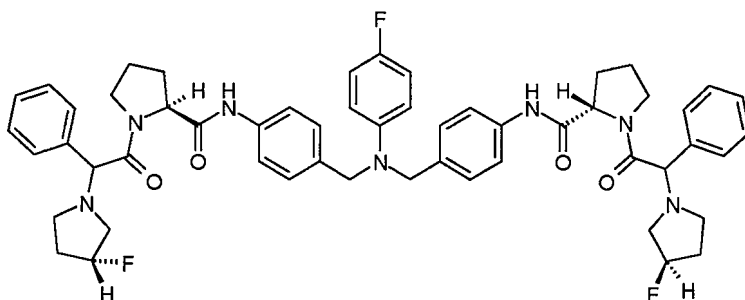
DMFに代えてジクロロメタンを用い、実施例13Dからの生成物および2-(R)–3-フルオロピロリジン-1-イル)–2-フェニル酢酸を、実施例13Eに記載の方法を用いて処理して、3種類の立体異性体の混合物を得た。実施例116の標題化合物がクロマトグラフィーから溶出する最初の異性体であった。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.90–1.68 (m, 6H)、2.15–1.90 (m, 6H)、2.45–2.35 (m, 2H)、2.65–2.58 (m, 3H)、2.70 (dd, $J=4.1$, 10.7, 1H)、2.77 (d, $J=11.2$, 1H)、2.84 (d, $J=11.4$, 1H)、3.45–3.34 (m, 2H)、3.90–3.76 (m, 2H)、4.36–4.29 (m, 2H)、4.38 (s, 2H)、4.57 (s, 4H)、5.07 (t, $J=5.6$, 1H)、5.21 (t, $J=5.6$, 1H)、6.70–6.60 (m, 2H)、6.96–6.87 (m, 2H)、7.19 (d, $J=8.5$, 4H)、7.38–7.27 (m, 6H)、7.46 (d, $J=6.8$, 4H)、7.53 (d, $J=8.5$, 4H)、9.97 (s, 2H)。MS (ESI) m/z 926 (M+H)⁺、924 (M-H)⁺。

30

【0794】

【化465】

40



50

【実施例 117】

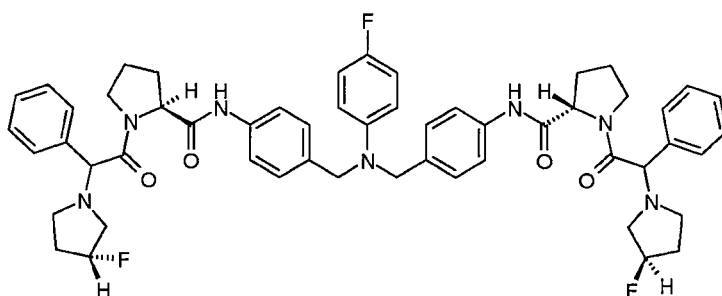
【0795】

(2S, 2'S) - N, N' - { [(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス (メタンジ
イルベンゼン-4, 1-ジイル) } ビス (1 - { [(3R) - 3-フルオロピロリジン-
1-イル] (フェニル) アセチル} ピロリジン-2-カルボキサミド)

実施例 117 の標題化合物を、実施例 116 の精製から 2 番目に溶出する異性体として
単離した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.91-1.70 (m, 7H)、
2.14-1.93 (m, 6H)、2.46-2.35 (m, 3H)、2.66-2.
57 (m, 2H)、2.88-2.69 (m, 4H)、3.39 (dd, J=8.4, 1
7.4, 1H)、3.68 (td, J=5.5, 9.6, 1H)、3.86-3.78 (10
m, 1H)、4.36-4.30 (m, 1H)、4.38 (s, 1H)、4.46 (dd
、J=4.3, 8.4, 1H)、4.49 (s, 1H)、4.57 (d, J=10.2,
3H)、5.07 (t, J=5.5, 1H)、5.21 (t, J=5.3, 1H)、6.
65 (dt, J=4.4, 9.2, 2H)、6.92 (td, J=2.8, 9.1, 2H
)、7.26-7.13 (m, 4H)、7.39-7.26 (m, 6H)、7.59-7.
39 (m, 8H)、10.34-9.87 (m, 2H)。MS (ESI) m/z 926
(M+H)⁺、924 (M-H)⁺。

【0796】

【化 466】



【実施例 118】

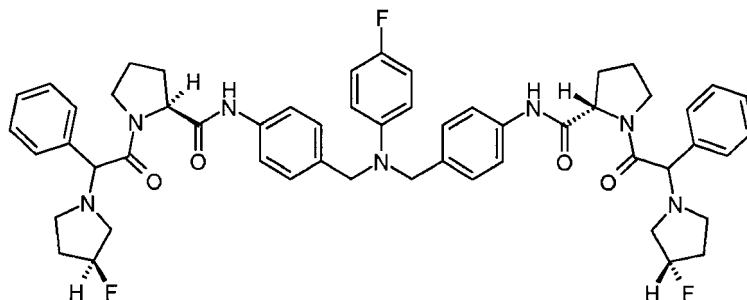
【0797】

(2S, 2'S) - N, N' - { [(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス (メタンジ
イルベンゼン-4, 1-ジイル) } ビス (1 - { [(3R) - 3-フルオロピロリジン-
1-イル] (フェニル) アセチル} ピロリジン-2-カルボキサミド)

実施例 118 の標題化合物を、実施例 116 の精製から 3 番目に溶出する異性体として
単離した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 1.00-0.77 (m, 8H)
、1.94-1.69 (m, 6H)、2.15-1.94 (m, 6H)、2.87-2.
69 (m, 2H)、3.73-3.52 (m, 2H)、4.61-4.40 (m, 7H)
、5.06 (t, J=5.5, 1H)、5.21 (t, J=5.3, 1H)、6.64 (d
t, J=4.4, 8.9, 2H)、6.91 (td, J=2.9, 8.9, 2H)、7.
60-7.12 (m, 19H)、10.31-9.90 (m, 2H)。MS (ESI) 40
m/z 926 (M+H)⁺、924 (M-H)⁺。

【0798】

【化 4 6 7】



10

【実施例 1 1 9】

【0 7 9 9】

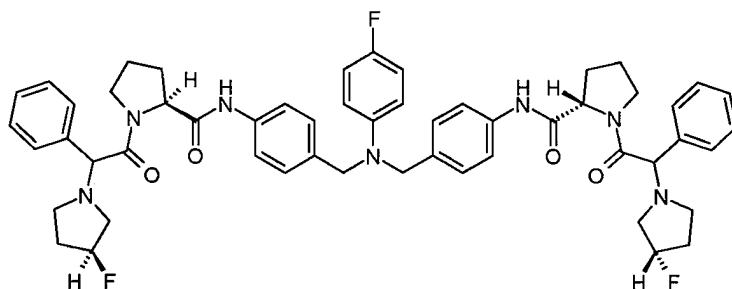
(2S, 2'S)-N, N'-{[(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス(メタンジ
イルベンゼン-4, 1-ジイル)}ビス(1-{[(3S)-3-フルオロピロリジン-
1-イル] (フェニル) アセチル}ピロリジン-2-カルボキサミド)

DMFに代えてジクロロメタンを用い、実施例 1 3 Dからの生成物および2-(S)-
3-フルオロピロリジン-1-イル)-2-フェニル酢酸を、実施例 1 3 Eに記載の方
法を用いて処理して、立体異性体の混合物を得た。実施例 1 1 9の標題化合物は、クロマ
トグラフィーから溶出する最初の異性体であった。¹H NMR (400 MHz, DMS
O) δ 2.15-1.70 (m, 13H)、2.66-2.57 (m, 2H)、2.81
-2.71 (m, 3H)、3.43-3.34 (m, 2H)、3.90-3.78 (m,
2H)、4.32 (dd, J=4.2, 7.9, 2H)、4.36 (s, 2H)、4.5
7 (s, 4H)、5.06 (s, 1H)、5.20 (s, 1H)、6.70-6.60 (m,
2H)、6.97-6.86 (m, 2H)、7.19 (d, J=8.5, 5H)、7
.39-7.24 (m, 7H)、7.46 (d, J=6.9, 4H)、7.53 (d, J
=8.5, 4H)、9.96 (s, 2H)。MS (ESI) m/z 925 (M+H)⁺。

20

【0 8 0 0】

【化 4 6 8】



30

【実施例 1 2 0】

【0 8 0 1】

(2S, 2'S)-N, N'-{[(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス(メタンジ
イルベンゼン-4, 1-ジイル)}ビス(1-{[(3S)-3-フルオロピロリジン-
1-イル] (フェニル) アセチル}ピロリジン-2-カルボキサミド)

40

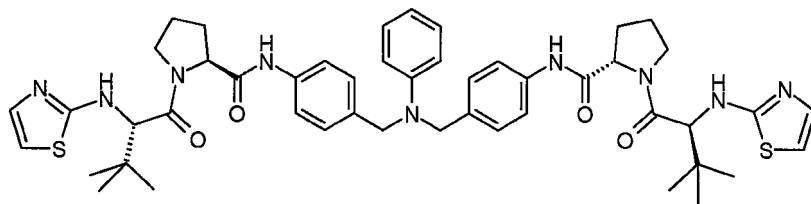
実施例 1 2 0の標題化合物を、実施例 1 1 9の精製から2番目に溶出する異性体として
単離した。¹H NMR (400 MHz, DMSO) δ 2.16-1.67 (m, 12H)、2.39 (dd, J=11.8, 19.9, 2H)、2.65-2.55 (m, 2H)
)、2.91-2.70 (m, 4H)、3.44-3.33 (m, 2H)、3.66 (d
t, J=6.1, 14.0, 1H)、3.92-3.78 (m, 1H)、4.32 (dd
, J=4.2, 7.9, 1H)、4.36 (s, 1H)、4.45 (dd, J=3.9,
8.2, 1H)、4.49 (s, 1H)、4.57 (d, J=10.0, 4H)、5.0
6 (dd, J=3.5, 9.6, 1H)、5.25-5.15 (m, 1H)、6.65 (

50

d t、J=4. 4、9. 2、2 H)、6. 92 (t d、J=2. 9、9. 1、2 H)、7. 59–7. 12 (m、18 H)、10. 32–9. 86 (m、2 H)。MS (ESI) m/z 926 (M+H)⁺、924 (M–H)⁺。

【0802】

【化469】



10

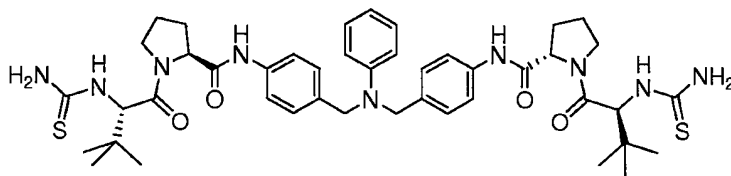
【実施例121】

【0803】

(2S, 2'S)–N, N'–[(フェニルイミノ)ビス(メタンジイルベンゼン–4, 1–ジイル)]ビス{1–[(2S)–3, 3–ジメチル–2–(1, 3–チアゾール–2–イルアミノ)ブタノイル]ピロリジン–2–カルボキサミド}

【0804】

【化470】



20

実施例121A

(S, 2S, 2'S)–N, N'–(4, 4'–(フェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(4, 1–フェニレン))ビス(1–((S)–3, 3–ジメチル–2–チオウレイドブタノイル)ピロリジン–2–カルボキサミド)

実施例79Bからの生成物(0. 075 g、0. 104 mmol)を環境温度でジクロロメタン(2 mL)に溶かし、フルオレニルメトキシカルボニルイソチオシアネート(0. 061 g、0. 218 mmol)で処理し、4時間攪拌した。ジエチルアミン(0. 50 mL)を滴下し、得られた溶液を1時間攪拌し、濃縮して乾固させて標題化合物を得た。

30

【0805】

実施例121B

(2S, 2'S)–N, N'–[(フェニルイミノ)ビス(メタンジイルベンゼン–4, 1–ジイル)]ビス{1–[(2S)–3, 3–ジメチル–2–(1, 3–チアゾール–2–イルアミノ)ブタノイル]ピロリジン–2–カルボキサミド}

実施例121Aからの生成物(0. 087 g、0. 103 mmol)をエタノール(1 mL)に溶かし、クロロアセトアルデヒド(0. 040 mL、0. 310 mmol)で処理し、溶液を70℃で18時間加熱し、その時点で追加のクロロアセトアルデヒド0. 04 mLを加えて反応完結させた。溶液を濃縮し、0%から5%メタノール/ジクロロメタンで溶離を行うコンビーフラッシュ12 g シリカカラムと次に0%から15%酢酸エチル/ジクロロメタンで溶離を行う第2のカラムによって精製して、標題化合物3. 5 mgを得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO–D6) δ ppm 1. 02 (s、18 H) 1. 46–1. 65 (m、4 H) 1. 67–1. 77 (m、1 H) 1. 79–1. 91 (m、4 H) 2. 08–2. 20 (m、1 H) 3. 63–3. 71 (m、2 H) 4. 43 (dd、J=7. 92、5. 64 Hz、2 H) 4. 56–4. 63 (m、6 H) 6. 54–6. 61 (m、3 H) 6. 66 (d、J=8. 24 Hz、2 H) 6. 96 (d、J=3. 50

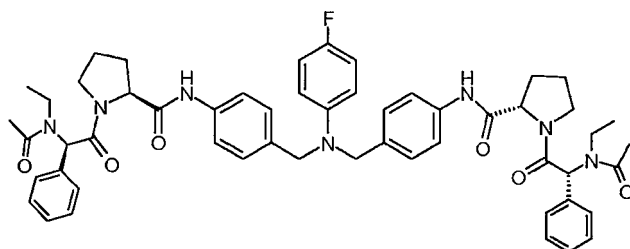
40

50

6.9 Hz、2H) 7.07 (t、J=7.97 Hz、2H) 7.17 (d、J=8.46 Hz、4H) 7.51 (d、J=8.57 Hz、4H) 7.64 (d、J=9.11 Hz、2H) 9.99 (s、2H) ; MS ESI-m/z 888.5 (M-H) -。

【0806】

【化471】



10

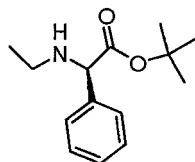
【実施例122】

【0807】

(2S、2'S)-N,N'-{[(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス(メタンジイルベンゼン-4,1-ジイル)}ビス(1-{(2R)-2-[アセチル(エチル)アミノ]-2-フェニルアセチル}ピロリジン-2-カルボキサミド)

【0808】

【化472】



20

実施例122A

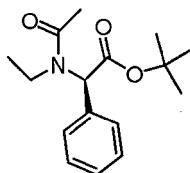
(R)-2-(エチルアミノ)-2-フェニル酢酸tert-ブチル

(R)-2-アミノ-2-フェニル酢酸tert-ブチル塩酸塩(0.25g、1.026mmol)のMeOH(10.26mL)中溶液に、10%Pd/C(0.080g、1.026mmol)を加えた。得られた混合物を冷却して0℃とし、アセトアルデヒド(0.576mL、10.26mmol)を加えた。得られた混合物を0℃で10から15分間攪拌し、氷浴を外し、混合物を水素風船下に置き、室温で45分間攪拌した。混合物をセライトで濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を減圧下に濃縮して標題化合物を得た(0.267g)。

30

【0809】

【化473】



40

実施例122B

(R)-2-(N-エチルアセトアミド)-2-フェニル酢酸tert-ブチル

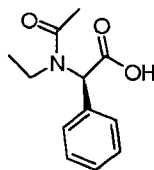
実施例122Aからの生成物(0.267g、1.135mmol)の無水酢酸(1.073mL、11.35mmol)およびピロリジン(0.918mL、11.35mmol)中溶液を98℃で2時間攪拌した。混合物をCH₂Cl₂と1N HCl溶液との間で分配し、有機抽出液を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、1%から35%酢酸エチル/ヘキサンの溶媒勾配を用いるシリカゲルで

50

のカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た（0.083 g、27 %）。

【0810】

【化474】



10

実施例122C

(R)-2-(N-エチルアセトアミド)-2-フェニル酢酸

実施例122Bからの生成物（81 mg、0.293 mmol）のCH₂Cl₂（3 mL）中溶液に2, 2, 2-トリフルオロ酢酸（1.5 mL、0.293 mmol）を加え、得られた混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮して標題化合物を得た（50 mg、77 %）。

【0811】

実施例122D

(2S, 2'S)-N, N'-{[(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス(メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル)}ビス(1-{(2R)-2-[アセチル(エチル)アミノ]-2-フェニルアセチル}ピロリジン-2-カルボキサミド)

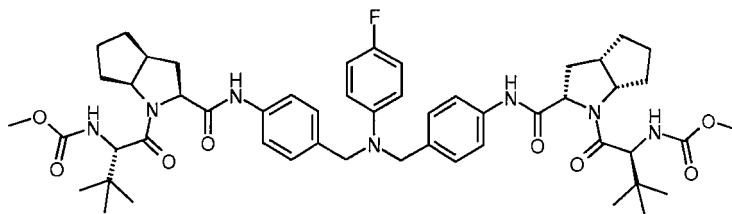
20

(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸に代えて実施例122Cからの生成物を用い、実施例13Dからの生成物（0.024 g、0.047 mmol）について、実施例24Eに記載の手順を行って標題化合物をTFA塩として得た（7 mg）。¹H NMR（400 MHz、DMSO-d₆）δ ppm 0.49-0.63（m、4H）、0.69-0.78（m、2H）、1.24（s、2H）、1.70-2.04（m、8H）、2.05-2.16（m、4H）、2.84-3.27（m、4H）、3.42-3.69（m、3H）、4.42-4.48（m、2H）、4.58（s、4H）、6.63-6.68（m、2H）、6.92（t、J=8.9 Hz、2H）、7.20（dd、J=8.3、3.8 Hz、4H）、7.31-7.50（m、11H）、7.51-7.64（m、6H）、9.62（s、1H）、10.05（s、1H）、MS m/z 923.6（M+H）⁺。

30

【0812】

【化475】



40

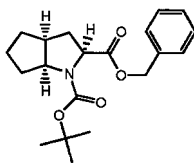
【実施例123】

【0813】

ジメチル（[(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス{メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル（2S, 3aS, 6aS）ヘキサヒドロシクロペンタ[b]ピロール-2, 1（2H）-ジイル}[(2S)-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル]）ビスカーバメート

【0814】

【化 4 7 6】

実施例 1 2 3 A

(2S, 3aS, 6aS) - ヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 1, 2 (2H) - ジカルボン酸 2 - ベンジル 1 - tert - ブチル

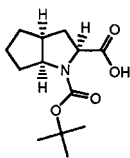
10

(S, S, S) - 2 - アザビシクロ [3, 3, 0] - オクタン - 3 - カルボン酸ベンジルエステル塩酸塩 (0.50 g, 1.8 mmol) の CH_2Cl_2 (8.9 mL) 中溶液に室温でジ - tert - ブチルジカーボネート (0.45 mL, 2.0 mmol) およびヒューニッヒ塩基 (0.77 mL, 4.4 mmol) を加えて黄褐色溶液を得た。混合物を室温で2時間攪拌し、 CH_2Cl_2 で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液およびブラインで洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して、標題化合物を得た (0.56 g、収率 91%)。

【0815】

【化 4 7 7】

20

実施例 1 2 3 B

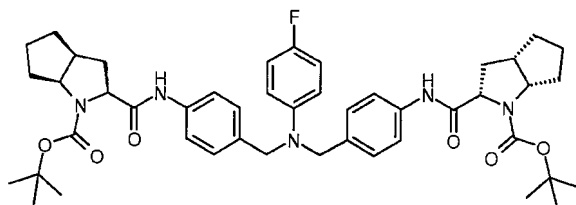
(2S, 3aS, 6aS) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) オクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 2 - カルボン酸

実施例 1 2 3 A からの生成物 (0.56 g, 1.6 mmol) の MeOH (8.0 mL) 中溶液に $\text{Pd}(\text{OH})_2$ / 炭素を加えた。混合物を排気し、風船を介して H_2 雰囲気を導入した。混合物を終夜攪拌し、濾過し、溶媒を減圧下に除去して標題化合物を得た (0.42 g、収率 102%)。

30

【0816】

【化 4 7 8】

実施例 1 2 3 C

40

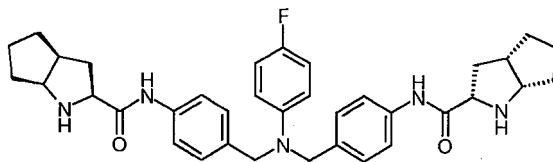
【0817】

(2S, 2'S, 3aS, 3a'S, 6aS, 6a'S) - tert - ブチル 2, 2' - ((4, 4' - (4 - フルオロフェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1 - フェニレン) ビス (アザンジイル)) ビス (オキシメチレン) ビス (ヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール - 1 (2H) - カルボキシレート)

N - (tert - ブトキシカルボニル) - L - プロリンに代えて実施例 1 2 3 B からの生成物を用い、実施例 1 3 C からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た (0.95 g、収率 100%)。

【0818】

【化 4 7 9】

実施例 1 2 3 D

(2 S, 2' S, 3 a S, 3 a' S, 6 a S, 6 a' S) - N, N' - (4, 4' - (4-フルオロフェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン)) ビス (オクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-2-カルボキサミド)

10

実施例 1 3 C からの生成物に代えて実施例 1 2 3 C からの生成物を用い、実施例 1 3 D からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た (17 g、81%)。

【0 8 1 9】

実施例 1 2 3 E

ジメチル ([(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2 S, 3 a S, 6 a S) ヘキサヒドロシクロペンタ [b] ピロール-2, 1 (2 R) -ジイル [(2 S) -3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル] }) ビスカーバメート

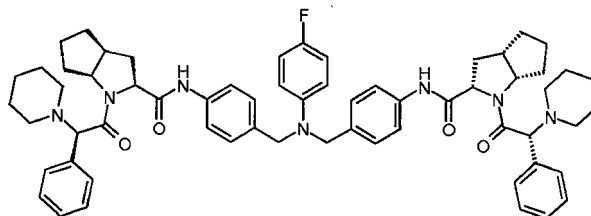
20

実施例 1 3 D からの生成物に代えて実施例 1 2 3 D からの生成物を用い、実施例 1 3 E からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た (75 mg、収率 41%)。¹H NMR (400 MHz、メタノール-D₄) δ 7.52-7.43 (m、4 H)、7.22-7.15 (m、4 H)、6.83 (t、J=8.6、2 H)、6.74-6.67 (m、2 H)、4.73-4.65 (m、2 H)、4.59-4.50 (m、6 H)、4.39 (bs、2 H)、3.65 (s、6 H)、2.85-2.74 (m、2 H)、2.39 (m、2 H)、2.19 (d、J=8.0、2 H)、2.09-1.90 (m、4 H)、1.89-1.56 (m、8 H)、1.03 (s、18 H)。MS (ESI; M+H) m/z = 939。

【0 8 2 0】

【化 4 8 0】

30



【実施例 1 2 4】

【0 8 2 1】

(2 S, 3 a S, 6 a S, 2' S, 3 a' S, 6 a' S) - N, N' - { [(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス (メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル) } ビス { 1- [(2 R) -2-フェニル-2-ピペリジン-1-イルアセチル] オクタヒドロシクロペンタ [b] ピロール-2-カルボキサミド }

40

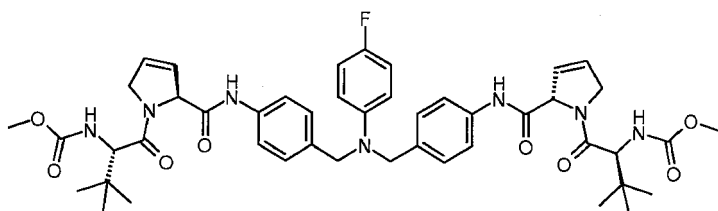
実施例 1 2 3 D からの生成物 (0.17 g、0.29 mmol)、(R)-2-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル) 酢酸-TFA 塩 (0.21 g、0.67 mmol) および HATU (0.24 g、0.64 mmol) の CH₂Cl₂ (2.9 mL) 中混合物に、ヒューニツヒ塩基 (0.41 mL、2.3 mmol) を加え、反応液を室温で 1 時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、30% から 70% 酢酸エチル/ヘキサンで溶離を行うカラムクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た (39 mg、収率 13%)。¹H NMR (400 MHz、メタノール-D₄) δ 7.54-7.43 (m、8 H

50

)、7.38-7.30 (m、6H)、7.23-7.17 (m、4H)、6.84 (t、J=8.6、2H)、6.72 (dd、J=4.2、9.2、2H)、4.54 (bs、4H)、4.46 (t、J=8.3、2H)、4.31 (dd、J=8.1、13.9、2H)、4.12 (s、2H)、2.73-2.60 (m、2H)、2.53-2.44 (m、3H)、2.42-2.24 (m、8H)、2.17-2.04 (m、2H)、2.03-1.88 (m、2H)、1.83-1.64 (m、7H)、1.55 (s、10H)、1.43 (s、4H)。MS (ESI; M+H) m/z = 999。

【0822】

【化481】



10

【実施例125】

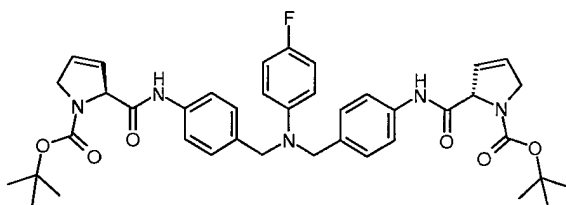
【0823】

メチル [(1S)-1-{[(2S)-2-{[4-(4-フルオロフェニル)] 4-(4-[(2S)-1-{(2S)-2-[(メトキシカルボニル)アミノ]-3,3-ジメチルブタノイル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-イル]カルボニル}アミノ)ベンジル]アミノ}メチル)フェニル]カルバモイル]-2,5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-イル]カルボニル]-2,2-ジメチルプロピル]カーバメート

20

【0824】

【化482】



30

実施例125A

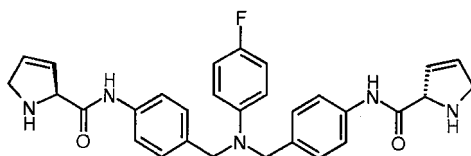
(2S, 2'S)-tert-ブチル 2, 2'-(4, 4'-(4-フルオロフェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(4, 1-フェニレン)ビス(アザンジイル))ビス(オキシメチレン)ビス(2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-1-カルボキシレート)

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリンに代えて(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 5-ジヒドロ-1H-ピロール-2-カルボン酸を用い、実施例13Cからの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た(0.64g、収率96%)。

40

【0825】

【化483】



実施例125B

(2S, 2'S)-N, N'-(4, 4'-(4-フルオロフェニルアザンジイル)ビス

50

ス（メチレン）ビス（４，１－フェニレン））ビス（２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－カルボキサミド）

実施例１３Ｃからの生成物に代えて実施例１２５Ａからの生成物を用い、実施例１３Ｄからの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た（０．５０ｇ、収率１０９％）。

【０８２６】

実施例１２５Ｃ

メチル〔（１Ｓ）－１－〔〔（２Ｓ）－２－〔〔４－（〔（４－フルオロフェニル）〔４－（〔〔（２Ｓ）－１－〔（２Ｓ）－２－〔（メトキシカルボニル）アミノ〕－３，３－ジメチルブタノイル〕－２，５－ジヒドロ－１Ｈ－ピロール－２－イル〕カルボニル〕アミノ）ベンジル〕アミノ〕メチル）フェニル〕カルバモイル〕－２，５－ジヒドロ－１

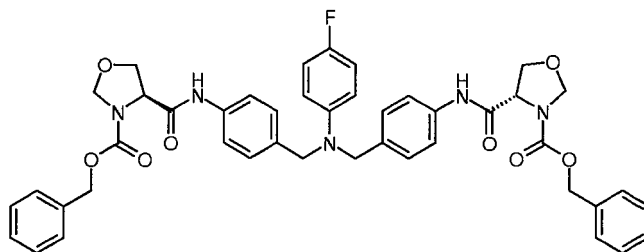
10

Ｈ－ピロール－１－イル〕カルボニル〕－２，２－ジメチルプロピル〕カーバメート
実施例１３Ｄからの生成物に代えて実施例１２５Ｂからの生成物を用い、実施例１３Ｅからの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た（０．１５ｇ、収率４５％）。¹H NMR（４００MHz、DMSO）δ １０．１３（s、２H）、７．５１（d、J＝８．５、４H）、７．２３（d、J＝８．７、２H）、７．１８（d、J＝８．５、４H）、６．９１（t、J＝８．９、２H）、６．６３（dd、J＝９．２、４．４、２H）、６．０６（dd、J＝６．３、１．８、２H）、５．８８（dd、J＝６．２、２．１、２H）、５．２０－５．１３（m、２H）、４．６１－４．５１（m、６H）、４．４９－４．３９（m、２H）、４．１５（d、J＝８．７、２H）、３．５４（s、

20

【０８２７】

【化４８４】



30

【実施例１２６】

【０８２８】

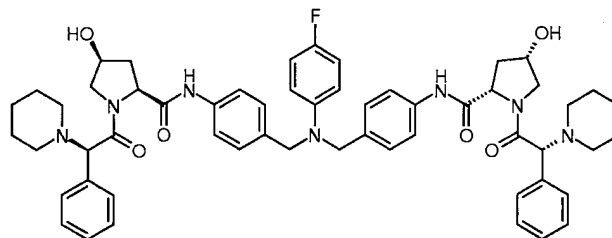
ジベンジル（４Ｓ，４′Ｓ）－４，４′－〔〔（４－フルオロフェニル）イミノ〕ビス（メタンジイルベンゼン－４，１－ジイルカルバモイル）〕ビス（１，３－オキサゾリジン－３－カルボキシレート）

実施例１３Ｂからの生成物（１００mg、０．３１１mmol）および（Ｓ）－３－（ベンジルオキシカルボニル）オキサゾリジン－４－カルボン酸（１９５mg、０．７７８mmol）を、実施例４３に記載の方法を用いて処理して、標題化合物２１５mg（８８％）を得た。¹H NMR（４００MHz、DMSO-D₆）δ ppm １０．０９（s、２H）、７．５１（d、J＝７．１Hz、４H）、７．３６（m、４H）、７．１８（m、１０H）、６．９１（d、J＝８．９Hz、２H）、６．６４（m、２H）、５．１３（m、２H）、５．０３（m、２H）、４．９３（m、４H）、４．５８（bs、４H）、４．４８（m、２H）、４．２８（m、２H）、４．０１（m、２H）。

40

【０８２９】

【化 4 8 5】



【実施例 1 2 7】

【0 8 3 0】

(2S, 4S, 2'S, 4'S) - N, N' - { [(4-フルオロフェニル) イミノ]
 ビス (メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル) } ビス { 4-ヒドロキシ-1- [(2R)
) - 2-フェニル-2-ピペリジン-1-イルアセチル] ピロリジン-2-カルボキサミ
 ド }

実施例 1 2 7 A

(2S, 4S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4-ヒドロキシピロリジン
 - 2-カルボン酸

(2S, 4S) - 4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸 (3.9 g, 29.7 mmol) の THF (26.7 mL) および水 (13.3 mL) 中溶液にジ-tert-ブチルジカーボネート (7.14 g, 32.7 mmol) および水酸化ナトリウム (2.0 N, 22.9 mL, 45.8 mmol) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物に 10% クエン酸 (50 mL) を加え、次に EtOAc を加え、水およびブラインで抽出した。有機抽出液を脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物 5.31 g (77%) を得た。MS (ESI) m/z 232 (M+H)⁺。

【0 8 3 1】

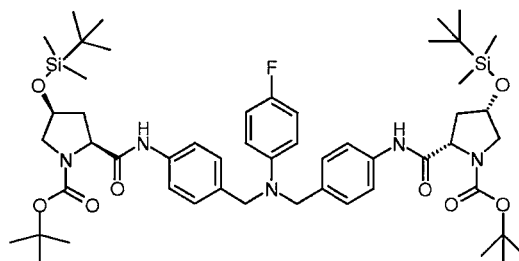
実施例 1 2 7 B

(2S, 4S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 4 - (tert-ブチルジ
 メチルシリルオキシ) ピロリジン-2-カルボン酸

実施例 1 2 7 A (5.31 g, 22.96 mmol) およびイミダゾール (7.82 g, 115 mmol) のジクロロメタン (106 mL) および DMF (21.3 mL) 中溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロライド (7.61 g, 50.5 mmol) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。混合物に水 (425 mL) を加え、溶液を EtOAc で抽出し、有機抽出液を濃縮して残留物を得て、それを 25% EtOAc および 75% ヘキサンに溶かし、ブラインで抽出し、有機抽出液を濃縮して固体を得た。得られた固体をメタノール (65 mL) および水 (85 mL) に溶かし、水酸化リチウム・1水和物 (1.93 g, 46 mmol) を加え、溶液を室温で 2 時間攪拌した。その後、水 (106 mL) および 1 N 塩酸水溶液を pH 2 に達するまで加えた。混合物を 25% EtOAc および 75% ヘキサンの混合物で抽出し、有機抽出液を脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を無色固体として得た。MS (ESI) m/z 346 (M+H)⁺。

【0 8 3 2】

【化 4 8 6】



実施例 1 2 7 C

10

20

30

40

50

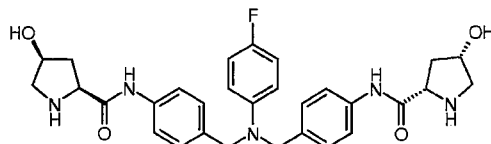
(3S, 3'S, 5S, 5'S) -tert-ブチル5, 5'-(4, 4'-(4-フルオロフェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(4, 1-フェニレン)ビス(アザンジイル))ビス(オキソメチレン)ビス(3-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)ピロリジン-1-カルボキシレート)

実施例127Bの生成物(161mg、0.467mmol)および実施例13Bからの生成物(50mg、0.156mmol)を、実施例43に記載の方法を用いて処理して、標題化合物110mg(72%)を得た。MS(ESI)m/z 977 (M+H)⁺。

【0833】

【化487】

10



実施例127D

(2S, 2'S, 4S, 4'S) -N, N'-(4, 4'-(4-フルオロフェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(4, 1-フェニレン))ビス(4-ヒドロキシピロリジン-2-カルボキサミド)

実施例127Cの生成物(110mg、0.113mmol)をトリフルオロ酢酸(6mL)、水(0.2mL)およびジクロロメタン(0.3mL)に溶かし、混合物を室温で2時間攪拌した。その後、混合物を濃縮して油状物とし、それを75%CHCl₃および25%イソプロピルアルコールに溶かし、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で抽出し、有機抽出液を分離し、脱水し、濾過し、濃縮して標題化合物を無色固体として得た。MS(ESI)m/z 548 (M+H)⁺。

20

【0834】

実施例127E

(2S, 4S, 2'S, 4'S) -N, N'-{[(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス(メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル)}ビス{4-ヒドロキシ-1-[(2R)-2-フェニル-2-ピペリジン-1-イルアセチル]ピロリジン-2-カルボキサミド}

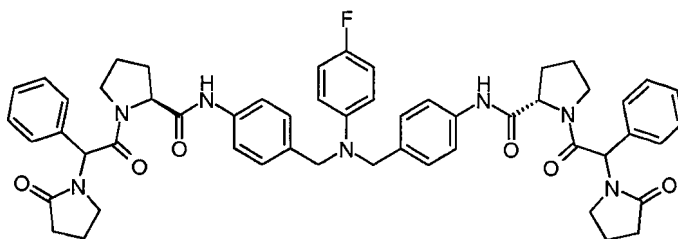
30

実施例127Dからの生成物(30mg、0.055mmol)および(R)-2-フェニル-2-(ピペリジン-1-イル)酢酸(36mg、0.164mmol)を、実施例43に記載の方法を用いて処理して、標題化合物8mg(15%)を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO-D₆) δ ppm 9.97(s, 2H)、7.51(d, J=8.4Hz, 4H)、7.40(m, 4H)、7.30(m, 6H)、7.19(d, J=8.6Hz, 4H)、6.91(d, J=9.0Hz, 2H)、6.63(m, 2H)、5.27(d, J=6.6Hz, 2H)、4.56(bs, 4H)、4.24(m, 2H)、4.07(m, 2H)、3.68(m, 2H)、3.61(m, 2H)、3.32(m, 8H)、1.74(m, 2H)、1.42(m, 8H)、1.35(m, 4H)。

40

【0835】

【化488】



50

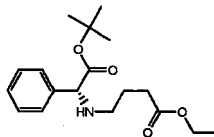
【実施例 128】

【0836】

(2S, 2'S) - N, N' - { [(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス (メタンジ
 イルベンゼン-4, 1-ジイル) } ビス { 1 - [(2-オキソピロリジン-1-イル) (フェニル) アセチル] ピロリジン-2-カルボキサミド }

【0837】

【化489】



10

実施例 128A

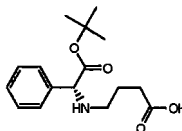
(R) - 4 - (2-tert-ブトキシ-2-オキソ-1-フェニルエチルアミノ) ブ
 タン酸エチル

(R) - 2-アミノ-2-フェニル酢酸 tert-ブチル塩酸塩 (0.5 g, 2.05
 mmol)、4-ブロモブタン酸エチル (0.44 g, 2.26 mmol) および K₂
 CO₃ (1.13 g, 8.21 mmol) の CH₃CN (10 mL) 中混合物を加熱して
 50 °C として 40 時間経過させた。混合物を EtOAc で希釈し、H₂O およびブライン
 で洗浄した。有機層を脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、40% EtOAc / ヘキサン) による精製によって、標題化合物 486 mg (74%) を得た。MS (ESI) m/z 322 (M+H)⁺。

20

【0838】

【化490】



30

実施例 128B

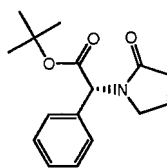
(R) - 4 - (2-tert-ブトキシ-2-オキソ-1-フェニルエチルアミノ) ブ
 タン酸

MeOH (10 mL) 中の実施例 128A の生成物 (480 mg, 1.49 mmol)
 および NaOH (299 mg, 7.47 mmol) を環境温度で 1 時間攪拌した。混合物
 に HCl (1M) を加え、EtOAc で抽出した。有機層をブラインで洗浄し、脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮して、標題化合物 310 mg (71%) を得た。MS (ESI) m/z 294 (M+H)⁺。

【0839】

【化491】

40

実施例 128C

(R) - 2 - (2-オキソピロリジン-1-イル) - 2-フェニル酢酸 tert-ブチ
 ル

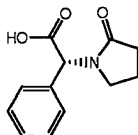
ピリジン (5 mL) およびジメチルホルムアミド (5 mL) 中の実施例 128B の生成

50

物 (307 mg、1.05 mmol) および N1-((エチルイミノ)メチレン)-N3, N3-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン塩酸塩 (602 mg、3.14 mmol) を環境温度で 16 時間攪拌した。混合物を EtOAc で希釈し、H₂O およびブラインで洗浄した。有機層を脱水し (MgSO₄)、濾過し、濃縮した。クロマトグラフィー (シリカゲル、60% EtOAc/ヘキサン) による精製によって、標題化合物 249 mg (86%) を得た。MS (ESI) m/z 276 (M+H)⁺。

【0840】

【化492】



10

実施例 128D

(R)-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2-フェニル酢酸

トリフルオロ酢酸 (5 mL) 中の実施例 128C の生成物 (245 mg、0.89 mmol) を環境温度で 2 時間攪拌した。混合物を濃縮して、標題化合物 201 mg (100%) を得た。MS (ESI) m/z 276 (M+H)⁺。

【0841】

実施例 128E

(2S, 2'S)-N, N'-{[(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス(メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル)}ビス{1-[(2S)-2-(2-オキソピロリジン-1-イル)-2-フェニルアセチル]ピロリジン-2-カルボキサミド}

20

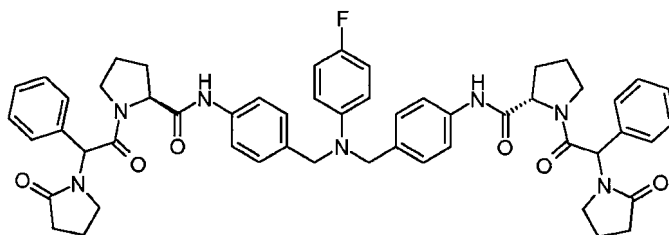
実施例 128D の生成物 (42.5 mg、0.194 mmol) および実施例 13E (50 mg、0.087 mmol) を、実施例 7F に記載の方法を用いて処理して、3 種類の立体異性体を得た。標題化合物は最初に溶出する異性体であり、HPLC 分画を飽和 NaHCO₃ 水溶液中で中和し、次にイソプロピルアルコール/CH₂Cl₂ 混合物 (1:3 比; 100 mL で 3 回) での抽出および標題化合物の単離を行った。実施例 129 の標題化合物は 2 番目に溶出し、実施例 130 の標題化合物は 3 番目に溶出した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 1.72-2.00 (m、5H)、2.03-2.14 (m、2H)、2.27-2.34 (m、6H)、2.94 (td、J=8.81、5.80 Hz、2H)、3.16 (s、6H)、3.50-3.58 (m、2H)、3.65 (td、J=8.67、6.07 Hz、2H)、4.08 (s、2H)、4.44 (dd、J=8.29、4.39 Hz、2H)、4.55 (s、4H)、6.59-6.65 (m、2H)、6.90 (t、J=8.89 Hz、2H)、7.17 (d、J=8.57 Hz、4H)、7.23 (d、J=6.94 Hz、4H)、7.30-7.41 (m、6H)、7.53 (d、J=8.46 Hz、4H)、9.94 (s、2H)。MS (ESI) m/z 919 (M+H)⁺。

30

【0842】

【化493】

40



【実施例 129】

【0843】

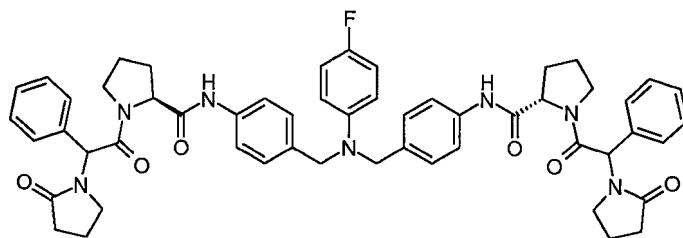
50

(2S, 2'S) - N, N' - { [(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス (メタンジ
イルベンゼン-4, 1-ジイル) } ビス { 1 - [(2-オキソピロリジン-1-イル) (フェ
ニル) アセチル] ピロリジン-2-カルボキサミド }

標題化合物である実施例 129 は、実施例 128E についての手順に記載の 2 番目に溶
出する化合物であった。HPLC 分画を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、次にイソプロ
ピルアルコール/CH₂Cl₂ 混合物で抽出し (1:3 比; 100 mL で 3 回)、単離を
行って、標題化合物 26 mg (25%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO
-d₆) δ ppm 1.73-2.00 (m, 10H)、2.04-2.21 (m, 2H)
、2.23-2.36 (m, 4H)、2.63-2.70 (m, 2H)、2.90-3.
03 (m, 2H)、3.16 (s, 6H)、3.47-3.61 (m, 4H)、3.60
-3.72 (m, 1H)、4.09 (s, 2H)、4.46 (td, J=8.13, 4.
88 Hz, 2H)、4.56 (s, 4H)、5.94 (d, J=3.04 Hz, 2H)、
6.64 (dd, J=9.27, 4.39 Hz, 2H)、6.91 (t, J=8.89 H
z, 2H)、7.18 (dd, J=8.40, 5.15 Hz, 6H)、7.23 (d, J
=6.94 Hz, 1H)、7.32-7.43 (m, 8H)、7.54 (d, J=8.4
6 Hz, 4H)、9.94 (s, 1H)、10.08 (s, 1H)。MS (ESI) m/
z 919 (M+H)⁺。

【0844】

【化494】



【実施例 130】

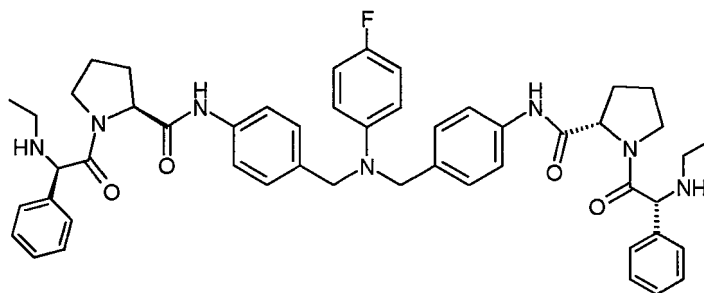
【0845】

(2S, 2'S) - N, N' - { [(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス (メタンジ
イルベンゼン-4, 1-ジイル) } ビス { 1 - [(2-オキソピロリジン-1-イル) (フェ
ニル) アセチル] ピロリジン-2-カルボキサミド }

標題化合物である実施例 130 は、実施例 128E についての手順に記載の 3 番目に溶
出する化合物であった。HPLC 分画を飽和 NaHCO₃ 水溶液で中和し、次にイソプロ
ピルアルコール/CH₂Cl₂ 混合物で抽出し (1:3 比; 100 mL で 3 回)、単離を
行って、標題化合物 13 mg (12%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO
-d₆) δ ppm 1.73-1.92 (m, 10H)、2.11-2.34 (m, 7H)
、2.64-2.72 (m, 4H)、2.95-3.04 (m, 2H)、3.47-3.
63 (m, 6H)、4.43-4.51 (m, 2H)、4.57 (s, 4H)、5.94
(s, 2H)、6.65 (dd, J=9.22, 4.45 Hz, 2H)、6.91 (t,
J=8.89 Hz, 2H)、7.20 (d, J=8.57 Hz, 4H)、7.34-7.
43 (m, 10H)、7.55 (d, J=8.46 Hz, 4H)、10.09 (s, 2H
)。MS (ESI) m/z 919 (M+H)⁺。

【0846】

【化 4 9 5】



10

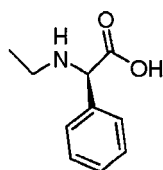
【実施例 1 3 1】

【0 8 4 7】

(2S, 2'S) - N, N' - { [(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス (メタンジ
イルベンゼン-4, 1-ジイル) } ビス { 1 - [(2R) - 2 - (エチルアミノ) - 2 -
フェニルアセチル] ピロリジン-2-カルボキサミド }

【0 8 4 8】

【化 4 9 6】



20

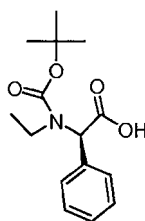
実施例 1 3 1 A

(R) - 2 - (エチルアミノ) - 2 - フェニル酢酸

実施例 1 2 2 A からの生成物について、実施例 1 2 2 C に記載の手順を行って標題化合物を得た。

【0 8 4 9】

【化 4 9 7】



30

実施例 1 3 1 B

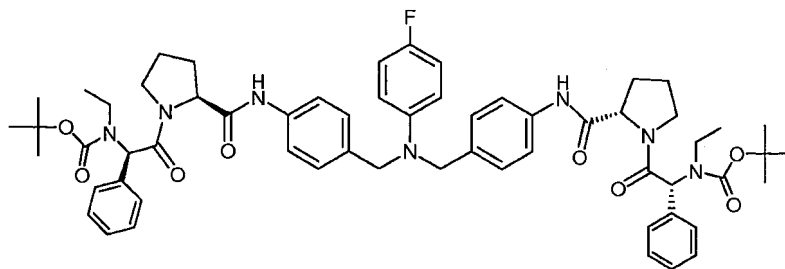
(R) - 2 - (tert-ブトキシカルボニル (エチル) アミノ) - 2 - フェニル酢酸

実施例 1 3 1 A からの生成物 (0.23 g、1.28 mmol) の MeOH (5 mL) 中溶液にヒューニッヒ塩基 (0.90 mL、5.13 mmol) およびジ-tert-ブチルジカルボネート (0.56 g、2.57 mmol) を加えた。混合物を室温で 22 時間攪拌し、CH₂Cl₂ と 1 N HCl 溶液との間で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、0% から 4% MeOH / CH₂Cl₂ の溶媒勾配を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た (0.086 g、24%)。

【0 8 5 0】

40

【化 4 9 8】

実施例 1 3 1 C

tert-ブチル (1R, 1'R) - 2, 2' - ((2S, 2'S) - 2, 2' - (4, 4' - (4-フルオロフェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン) ビス (アザンジイル)) ビス (オキソメチレン) ビス (ピロリジン-2, 1-ジイル)) ビス (2-オキソ-1-フェニルエタン-2, 1-ジイル) ビス (エチルカーバメート)

(S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3 - メチルブタン酸に代えて実施例 1 3 1 B からの生成物を用い、実施例 1 3 D からの生成物 (0.062 g、0.120 mmol) について実施例 2 に記載の手順を行って、標題化合物を得た (0.0427 g、34%)。

【0 8 5 1】

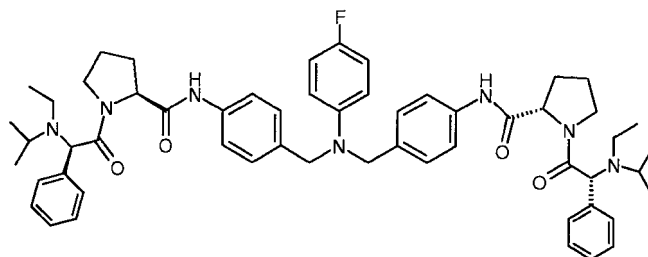
実施例 1 3 1 D

((2S, 2'S) - N, N' - { [(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス (メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル) } ビス { 1 - [(2R) - 2 - (エチルアミノ) - 2-フェニルアセチル] ピロリジン-2-カルボキサミド }

実施例 1 3 1 C からの生成物 (0.043 g、0.041 mmol) の CH_2Cl_2 (1.5 mL) 中溶液に、2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (0.75 mL、0.041 mmol) を加え、溶液を室温で 45 分間攪拌した。混合物を CH_2Cl_2 と飽和 NaHCO_3 水溶液との間で分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧下に除去して標題化合物を得た (18 mg、51%)。 ^1H NMR (400 MHz、 $\text{DMSO}-d_6$) δ ppm 0.98 (q、 $J=6.9$ Hz、6H)、1.70-2.26 (m、10H)、3.18-3.27 (m、2H)、3.82 (s、2H)、4.37 (dd、 $J=7.9$ 、3.7 Hz、2H)、4.56 (d、 $J=3.9$ Hz、4H)、6.61-6.69 (m、2H)、6.88-6.96 (m、2H)、7.14-7.22 (m、4H)、7.24-7.42 (m、10H)、7.46-7.58 (m、4H)、9.97 (d、 $J=9.7$ Hz、2H)、MS m/z 838.3 ($M+H$)⁺。

【0 8 5 2】

【化 4 9 9】



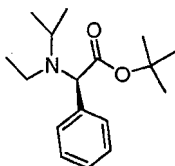
【実施例 1 3 2】

【0 8 5 3】

(1S, 1'S) - N, N' - { [(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス (メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル) } ビス (1 - { (2R) - 2 - [エチル (1-メチルエチル) アミノ] - 2-フェニルアセチル} ピロリジン-2-カルボキサミド)

【0854】

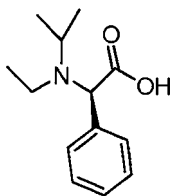
【化500】

実施例 132A

(R)-2-(エチル(イソプロピル)アミノ)-2-フェニル酢酸 tert-ブチル
 実施例 122A からの生成物 (0.098 g、0.416 mmol) の EtOH (5 mL) 中溶液にアセトン (0.031 mL、0.416 mmol)、酢酸 (0.024 mL、0.416 mmol) および水素化シアノホウ素ナトリウム (0.039 g、0.625 mmol) を加え、得られた混合物を室温で 8 時間攪拌した。混合物を CH₂Cl₂ と飽和 NaHCO₃ 水溶液との間で分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮した。粗生成物を、0% から 1% MeOH/CH₂Cl₂ の溶媒勾配を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た (0.0352 g、31%)。

【0855】

【化501】

実施例 132B

(R)-2-(エチル(イソプロピル)アミノ)-2-フェニル酢酸

実施例 132A からの生成物 (0.035 g、0.13 mmol) について、実施例 122C に記載の手順を行って標題化合物を得た (0.027 g)。

【0856】

実施例 132C

(2S, 2'S)-N, N'-{[(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス(メタンジ
 イルベンゼン-4, 1-ジイル)}ビス(1-{(2R)-2-[エチル(1-メチルエ
 チル)アミノ]-2-フェニルアセチル}ピロリジン-2-カルボキサミド)

(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3, 3-ジメチルブタン酸に代えて実施例 132B からの生成物を用い、実施例 13D からの生成物 (0.030 g、0.058 mmol) について実施例 13E に記載の手順を行って、標題化合物を得た (0.011 g、21%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.78-1.02 (m、6H)、1.14 (d、J=6.4 Hz、2H)、1.21-1.35 (m、12H)、1.39 (d、J=6.4 Hz、4H)、1.73-2.18 (m、8H)、2.74-3.21 (m、6H)、4.41 (dd、J=8.3、3.4 Hz、2H)、4.59 (s、4H)、5.43-5.52 (m、2H)、6.59-6.69 (m、2H)、6.92 (t、J=8.8 Hz、2H)、7.21 (d、J=8.3 Hz、4H)、7.47-7.82 (m、12H)、9.32 (s、1H)、10.14 (s、1H)；MS m/z = 922.6 (M+H)⁺。

【0857】

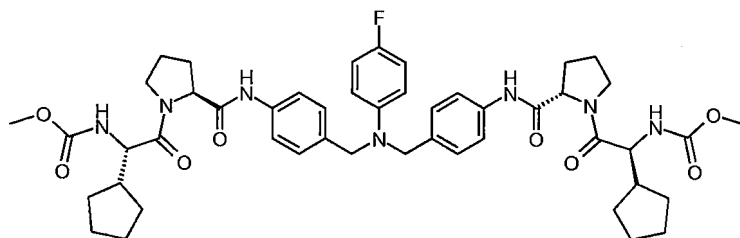
10

20

30

40

【化 5 0 2】



【実施例 1 3 3】

10

【0 8 5 8】

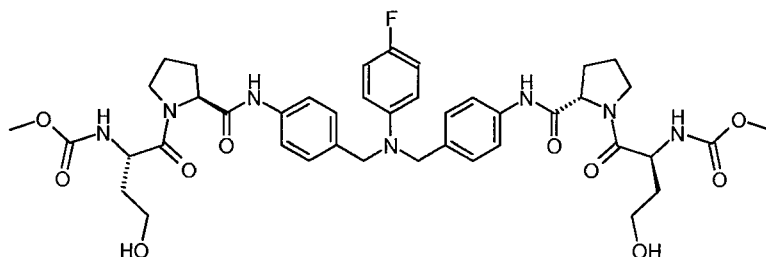
ジメチル ([(4 - フルオロフェニル) イミノ] ビス { メタンジイルベンゼン - 4 , 1 - ジイルカルバモイル (2 S) ピロリジン - 2 , 1 - ジイル [(1 S) - 1 - シクロペンチル - 2 - オキソエタン - 2 , 1 - ジイル] }) ビスカーバメート

実施例 1 3 D からの生成物 (0 . 0 3 5 g 、 0 . 0 6 8 m m o l) および (S) - 2 - シクロペンチル - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) 酢酸 (0 . 0 3 0 g 、 0 . 1 4 9 m m o l) を、実施例 2 5 B の場合と同様にして処理して、標題化合物をオフホワイト固体として得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - D 6) δ p p m 1 . 2 0 - 1 . 3 6 (m 、 4 H) 1 . 4 1 - 1 . 5 0 (m 、 4 H) 1 . 5 1 - 1 . 7 4 (m 、 8 H) 1 . 8 2 - 1 . 9 2 (m 、 4 H) 1 . 9 5 - 2 . 0 4 (m 、 2 H) 2 . 0 8 - 2 . 1 9 (m 、 4 H) 3 . 5 2 (s 、 6 H) 3 . 5 7 - 3 . 6 5 (m 、 2 H) 3 . 7 9 - 3 . 8 9 (m 、 2 H) 4 . 1 0 (t 、 J = 8 . 7 3 H z 、 2 H) 4 . 4 2 (d d 、 J = 8 . 1 3 、 4 . 7 7 H z 、 2 H) 4 . 5 5 (s 、 4 H) 6 . 6 4 (d d 、 J = 9 . 2 2 、 4 . 4 5 H z 、 2 H) 6 . 9 1 (t 、 J = 8 . 8 4 H z 、 2 H) 7 . 1 7 (d 、 J = 8 . 4 6 H z 、 4 H) 7 . 4 1 (d 、 J = 7 . 9 2 H z 、 2 H) 7 . 5 1 (d 、 J = 8 . 5 7 H z 、 4 H) 9 . 9 5 (s 、 2 H) 。 M S E S I - m / z 8 8 0 . 6 (M - H) - 。

20

【0 8 5 9】

【化 5 0 3】



30

【実施例 1 3 4】

【0 8 6 0】

ジメチル ([(4 - フルオロフェニル) イミノ] ビス { メタンジイルベンゼン - 4 , 1 - ジイルカルバモイル (2 S) ピロリジン - 2 , 1 - ジイル [(2 S) - 4 - ヒドロキシ - 1 - オキソブタン - 1 , 2 - ジイル] }) ビスカーバメート

40

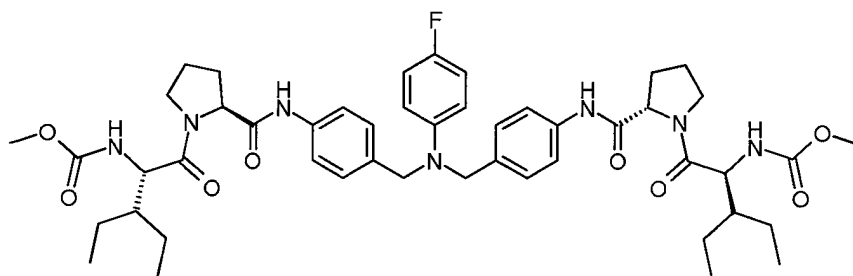
実施例 1 3 D からの生成物 (0 . 0 3 5 g 、 0 . 0 6 8 m m o l) および (S) - 4 - ヒドロキシ - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) ブタン酸 (0 . 0 2 7 g 、 0 . 1 4 9 m m o l) を、実施例 2 5 B の場合と同様にして処理して、標題化合物をオフホワイト固体として得た。 ^1H NMR (4 0 0 M H z 、 D M S O - D 6) δ p p m 1 . 5 8 - 1 . 7 0 (m 、 2 H) 1 . 7 5 - 1 . 8 2 (m 、 2 H) 1 . 8 4 - 2 . 0 4 (m 、 6 H) 2 . 0 7 - 2 . 1 7 (m 、 2 H) 3 . 4 2 - 3 . 5 0 (m 、 4 H) 3 . 5 0 - 3 . 5 4 (m 、 6 H) 3 . 6 8 (t 、 J = 6 . 4 5 H z 、 4 H) 4 . 3 7 - 4 . 4 7 (m 、 4 H) 4 . 5 5 (s 、 4 H) 4 . 6 1 (t 、 J = 4 . 9 3 H z 、 2 H) 6 . 6 3 (d d 、 J = 9 . 2 2 、 4 . 3 4 H z 、 2 H) 6 . 9 1 (t 、 J = 8 . 8 9 H z 、 2 H) 7 . 1 6 (d 、 J = 8 .

50

4.6 Hz、4H) 7.34 (d、J=7.70 Hz、2H) 7.50 (d、J=8.46 Hz、4H) 9.94 (s、2H); MS ESI +m/z 834.4 (M+H)⁺。

【0861】

【化504】



10

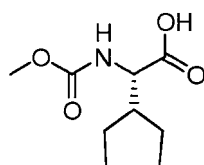
【実施例135】

【0862】

ジメチル ([(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S)-3-エチル-1-オキソペンタン-1, 2-ジイル] }) ビスカーバメート

【0863】

【化505】



20

実施例135A

(S)-3-エチル-2-(メトキシカルボニルアミノ)ペンタン酸

(S)-2-アミノ-3-エチルペンタン酸 (1.0 g、6.89 mmol) を、実施例25Aの場合と同様にして処理して、標題化合物 1.02 g (73%) をロウ状固体として得た。

30

【0864】

実施例135B

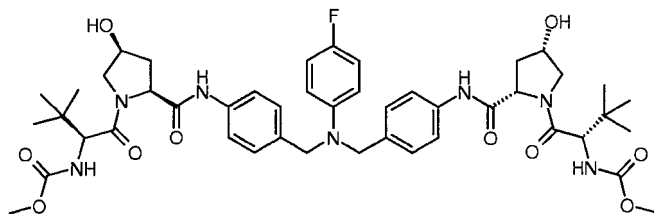
ジメチル ([(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S)-3-エチル-1-オキソペンタン-1, 2-ジイル] }) ビスカーバメート

実施例13Dからの生成物 (0.040 g、0.078 mmol) および実施例135Aからの生成物 (0.035 g、0.171 mmol) を、実施例25Bの場合と同様にして処理して標題化合物をオフホワイト固体として得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) δ ppm 0.59-0.93 (m、12H) 1.05-1.36 (m、6H) 1.37-1.50 (m、2H) 1.54-1.70 (m、2H) 1.78-1.97 (m、3H) 2.08-2.21 (m、2H) 3.41-3.49 (m、2H) 3.51-3.64 (m、9H) 3.74-3.85 (m、2H) 4.27-4.48 (m、4H) 4.55 (s、4H) 6.63 (dd、J=9.22、4.34 Hz、2H) 6.90 (t、J=8.89 Hz、2H) 7.17 (d、J=8.24 Hz、4H) 7.20-7.38 (m、2H) 7.47-7.55 (m、4H) 9.71-10.24 (m、2H); MS ESI -m/z 884.6 (M-H)⁻。

40

【0865】

【化 5 0 6】



【実施例 1 3 6】

【0 8 6 6】

10

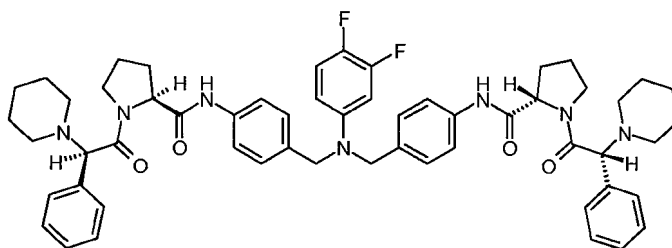
ジメチル（〔（4-フルオロフェニル）イミノ〕ビス〔メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル〔（2S, 4S）-4-ヒドロキシピロリジン-2, 1-ジイル〕〔（2S）-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル〕〕）ビスカーバメート

実施例 1 2 7 Dからの生成物（30 mg、0.057 mmol）および（S）-2-（メトキシカルボニルアミノ）-3, 3-ジメチルブタン酸（26.8 mg、0.142 mmol）を、実施例 4 3に記載の方法を用いて処理して、標題化合物 8.5 mg（15%）を得た。¹H NMR（400 MHz、DMSO-D₆）δ ppm 9.97（s、2H）、7.49（d、J=7.6 Hz、4H）、7.17（d、J=7.6 Hz、4H）、7.10（m、2H）、6.90（m、4H）、6.62（m、2H）、5.29（d、J=5.5 Hz、2H）、4.54（bs、4H）、4.38（m、2H）、4.22（m、2H）、4.15（m、2H）、3.96（m、2H）、3.52（s、6H）、2.53（s、4H）、2.38（m、2H）、1.65（m、2H）、0.95（s、18H）。

20

【0 8 6 7】

【化 5 0 7】



30

【実施例 1 3 7】

【0 8 6 8】

（2S, 2'S）-N, N'-〔〔（3, 4-ジフルオロフェニル）イミノ〕ビス（メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル）〕ビス〔1-〔（2R）-2-フェニル-2-ピペリジン-1-イルアセチル〕ピロリジン-2-カルボキサミド〕

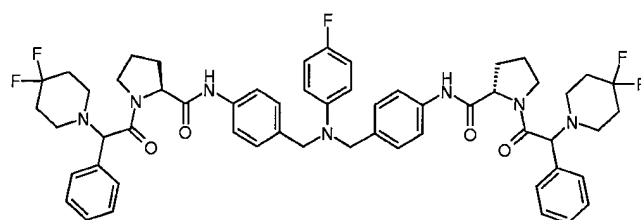
DMFに代えてジクロロメタンを用い、実施例 8 9 Dからの生成物および（R）-2-フェニル-2-（ピペリジン-1-イル）酢酸塩酸塩を実施例 1 3 Eに記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た（55.5 mg、25%）。¹H NMR（400 MHz、DMSO）δ 1.51-1.20（m、14H）、1.90-1.74（m、5H）、2.10-1.91（m、5H）、2.40-2.34（m、4H）、3.54-3.41（m、2H）、3.90-3.78（m、2H）、4.24（s、2H）、4.36-4.29（m、2H）、4.60（s、4H）、6.46-6.37（m、1H）、6.68-6.57（m、1H）、7.14-7.07（m、2H）、7.19（d、J=8.4、4H）、7.36-7.25（m、5H）、7.42（d、J=7.2、4H）、7.53（d、J=8.5、4H）、9.97（s、2H）。MS（ESI）m/z 936（M+H⁺、30%）469（0.5M+H⁺、100%）。

40

50

【0869】

【化508】



【実施例138】

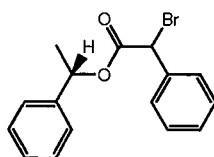
10

【0870】

(2S, 2'S) - N, N' - { [(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス (メタンジ
イルベンゼン-4, 1-ジイル) } ビス { 1 - [(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-
イル) (フェニル) アセチル] ピロリジン-2-カルボキサミド }

【0871】

【化509】



20

実施例138A

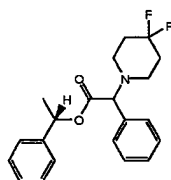
(S) - 2-ブロモ-2-フェニル酢酸 1-フェニルエチル

α -ブロモフェニル酢酸 (11.20 g、52.1 mmol)、(S) - (-) - 1-
フェニルエタノール (8.2 mL、67.9 mmol) および DMAP (0.63 g、5
.2 mmol) の CH_2Cl_2 (100 mL) 中混合物に EDC (13.80 g、72
.0 mmol) を加えた。得られた混合物を室温で3時間攪拌し、酢酸エチル (200 mL)
で希釈し、水 (100 mL で2回) およびブライン (100 mL) で洗浄した。有機
層を脱水し (MgSO_4)、濾過し、濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製して
標題化合物を得た (12.6 g、収率76%)。

30

【0872】

【化510】



実施例138B

40

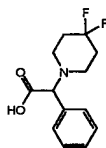
(S) - 2 - (4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) - 2-フェニル酢酸 1-フェ ニルエチル

実施例138Aからの生成物 (1.00 g、3.13 mmol) のテトラヒドロフラン
(20 mL) 中溶液に室温で、トリエチルアミン (1.75 mL、12.5 mmol) お
よびヨウ化テトラブチルアンモニウム (0.46 g、1.25 mmol) を加えた。混合
物を5分間攪拌し、次に4, 4-ジフルオロピペリジン塩酸塩 (0.74 g、4.70 m
mol) を THF 中で遊離塩基として加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、加熱して5
5℃として終夜経過させた。冷却した混合物をブラインで洗浄し、濃縮し、カラムクロマ
トグラフィー (EtOAc-ヘキサン) によって精製して、標題化合物を得た (1.04
g、収率92%)。

50

【0873】

【化511】

実施例138C2-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-フェニル酢酸

実施例138Bからの生成物(1.04g、2.89mmol)のCH₂Cl₂(6mL)中溶液に室温で、トリフルオロ酢酸(2.0mL)を加え、混合物を48時間攪拌した。混合物を減圧下に濃縮し、残留物をトルエンに取った。混合物を減圧下に濃縮し、真空乾燥機で50℃にて乾燥して、標題化合物を明黄色固体として得た(TFA塩として)(1.07g、100%)。

【0874】

実施例138D

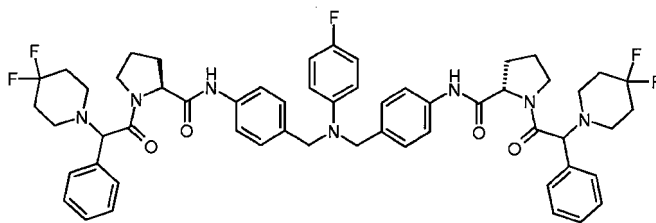
(2S, 2'S)-N, N'-{[(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス(メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル)}ビス{1-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(フェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボキサミド}

(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3,3-ジメチルブタン酸に代えて実施例138Cからの生成物を用い、実施例13Eからの方法を用いて標題化合物を製造して、3種類のジアステレオマーの混合物を得た。標題化合物(176mg、収率31%)を、カラムクロマトグラフィーによって最初に溶出するジアステレオマーとして単離した。

¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 7.52-7.46(m、8H)、7.41-7.31(m、6H)、7.21(d、J=8.4、4H)、6.85(t、J=8.8、2H)、6.72(dd、J=9.2、4.3、2H)、4.54(s、4H)、4.42(dd、J=7.8、4.8、2H)、4.31(s、2H)、3.94-3.85(m、2H)、3.52-3.40(m、2H)、2.66-2.44(m、8H)、2.19-1.79(m、16H)。MS(ESI; M+H) m/z = 990。

【0875】

【化512】

【実施例139】

【0876】

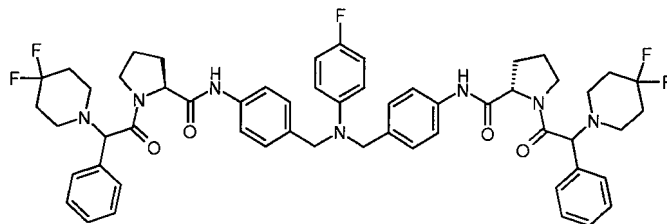
(2S, 2'S)-N, N'-{[(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス(メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル)}ビス{1-[(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)(フェニル)アセチル]ピロリジン-2-カルボキサミド}

標題化合物(77mg、収率14%)を、実施例138Dのカラムクロマトグラフィーから、2番目に溶出するジアステレオマーとして単離した。¹H NMR(400MHz、メタノール-d₄) δ 7.57-7.44(m、6H)、7.43-7.30(m、8H)、7.28-7.15(m、4H)、6.88-6.81(m、2H)、6.77-6.68(m、2H)、4.63-4.51(m、5H)、4.48(s、1H)、4.42(dd、J=7.4、4.6、1H)、4.31(s、1H)、3.94-3.86(m、1H)、3.81-3.71(m、1H)、3.54-3.39(m、2H)、2

. 69-2.35 (m, 8H)、2.23-1.77 (m, 16H)。MS (ESI; M+H) m/z = 990。

【0877】

【化513】



10

【実施例140】

【0878】

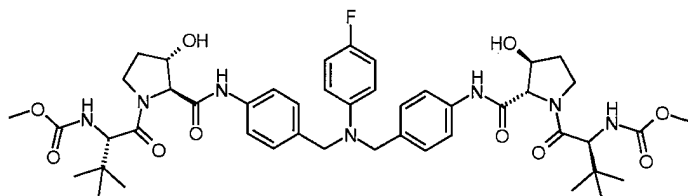
(2S, 2'S) - N, N' - { [(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス (メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイル) } ビス { 1-[(4, 4-ジフルオロピペリジン-1-イル) (フェニル) アセチル] ピロリジン-2-カルボキサミド }

標題化合物 (49mg、収率9%) を、実施例138Dのカラムクロマトグラフィーから3番目に溶出するジアステレオマーとして単離した。¹H NMR (400MHz、メタノール-D₄) δ 7.57-7.15 (m, 18H)、6.88-6.81 (m, 2H)、6.76-6.68 (m, 2H)、4.62-4.51 (m, 4H)、4.50-4.40 (m, 2H)、3.81-3.67 (m, 2H)、3.53-3.33 (m, 2H)、2.70-2.35 (m, 8H)、2.29-1.81 (m, 18H)。MS (ESI; M+H) m/z = 990。

20

【0879】

【化514】



30

【実施例141】

【0880】

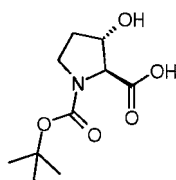
ジメチル ([(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス {メタンジイル (6-メトキシベンゼン-3, 1-ジイル) カルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S) -3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル] }) ビスカーバメート

ジメチル ([(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル [(2S, 3S) -3-ヒドロキシピロリジン-2, 1-ジイル] [(2S) -3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル] }) ビスカーバメート

40

【0881】

【化515】



実施例141A

50

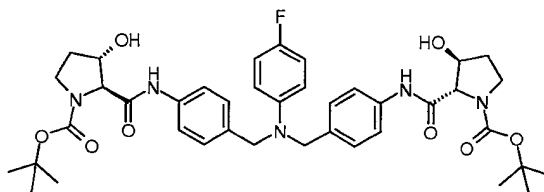
(2S, 3S) - 1 - (tert-ブトキシカルボニル) - 3-ヒドロキシピロリジン - 2-カルボン酸

(2S, 3S) - 3-ヒドロキシピロリジン - 2-カルボン酸 (0.50 g、3.8 mmol) の CH_2Cl_2 (19 mL) 中溶液に室温で、ジ-tert-ブチルジカーボネート (0.96 mL、4.2 mmol) およびヒューニツヒ塩基 (1.32 mL、7.6 mmol) を加えて黄褐色溶液を得た。反応液を室温で終夜攪拌し、 CH_2Cl_2 で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。水層を減圧下に濃縮し、メタノールに懸濁させ、濾過した。溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を得た (0.91 g、収率103%)。

【0882】

【化516】

10



実施例 141B

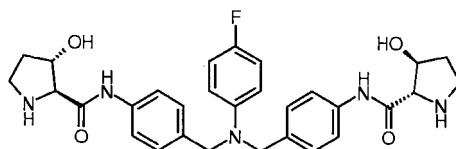
(2S, 2'S, 3S, 3'S) - tert-ブチル 2, 2' - (4, 4' - (4-フルオロフェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン) ビス (アザンジイル)) ビス (オキソメチレン) ビス (3-ヒドロキシピロリジン - 1-カルボキシル) - 2-カルボキシル

20

N-(tert-ブトキシカルボニル) - L-プロリンに代えて実施例 141A からの生成物を用い、実施例 13C からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た (0.51 g、収率77%)。

【0883】

【化517】



30

実施例 141C

(2S, 2'S, 3S, 3'S) - N, N' - (4, 4' - (4-フルオロフェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン)) ビス (3-ヒドロキシピロリジン - 2-カルボキサミド)

実施例 13C からの生成物に代えて実施例 141B からの生成物を用い、実施例 13D からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た (0.28 g、収率76%)。

40

【0884】

実施例 141D

ジメチル ([(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス {メタンジイル (6-メトキシベンゼン-3, 1-ジイル) カルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S) - 3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル] }) ビスカーバメート

ジメチル ([(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル [(2S, 3S) - 3-ヒドロキシピロリジン-2, 1-ジイル] [(2S) - 3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル] }) ビスカーバメート

実施例 13D からの生成物に代えて実施例 141C からの生成物を用い、実施例 13E

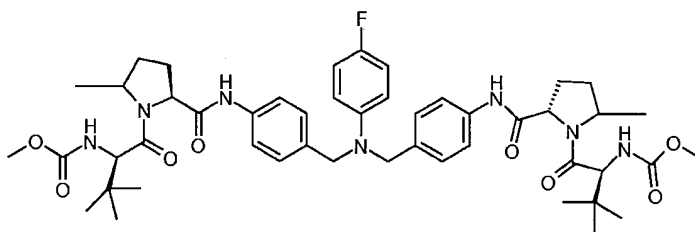
50

からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た（0.15 g、収率45%）。¹H NMR（400 MHz、DMSO） δ 10.14（s、2H）、7.52（d、J=8.5、4H）、7.15（d、J=8.5、4H）、7.08（d、J=9.3、2H）、6.89（t、J=8.6、2H）、6.62（dd、J=4.4、9.2、2H）、5.39（s、2H）、4.53（bs、4H）、4.30–4.16（m、6H）、3.82–3.69（m、4H）、3.53（s、6H）、2.15–2.02（m、2H）、1.88–1.78（m、2H）、0.96–0.88（m、18H）。MS（ESI；M+H）m/z = 891。

【0885】

【化518】

10



【実施例142】

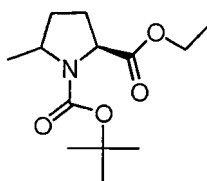
【0886】

メチル〔（1R）-1-〔〔（2S）-2-〔〔4-（〔（4-フルオロフェニル）〔4-（〔〔（2S）-1-〔（2S）-2-〔（メトキシカルボニル）アミノ〕-3,3-ジメチルブタノイル〕-5-メチルピロリジン-2-イル〕カルボニル〕アミノ〕ベンジル〕アミノ〕メチル〕フェニル〕カルバモイル〕-5-メチルピロリジン-1-イル〕カルボニル〕-2,2-ジメチルプロピル〕カーバメート

20

【0887】

【化519】



30

実施例142A

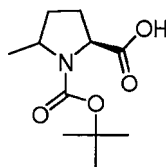
（2S）-1-tert-ブチル-2-エチル-5-メチルピロリジン-1,2-ジカルボキシレート

Collado et al. J. Org. Chem. 1995, 60, 5011–5015によって記載の方法に従って、標題化合物を（2S）-5-ヒドロキシピロリジン-1,2-ジカルボン酸1-tert-ブチル2-エチルから製造した。

【0888】

【化520】

40



実施例142B

（2S）-1-（tert-ブトキシカルボニル）-5-メチルピロリジン-2-カルボン酸

実施例142Aからの生成物（0.068 g、0.264 mmol）のMeOH（2.

50

64 mL) 中溶液に、NaOH (10.57 mg、0.264 mmol) を加え、得られた混合物を室温で終夜撹拌した。混合物をCH₂Cl₂と1N HCl水溶液との間で分配し、有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧下に除去して、標題化合物を得た (0.050 g、83%)。

【0889】

実施例 142 C

メチル [(1R) - 1 - { [(2S) - 2 - { [4 - ({ (4-フルオロフェニル) [4 - ({ [(2S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3, 3-ジメチルブタノイル} - 5-メチルピロリジン-2-イル] カルボニル} アミノ) ベンジル] アミノ} メチル) フェニル] カルバモイル} - 5-メチルピロリジン-1-イル] カルボニル} - 2, 2-ジメチルプロピル] カーバメート

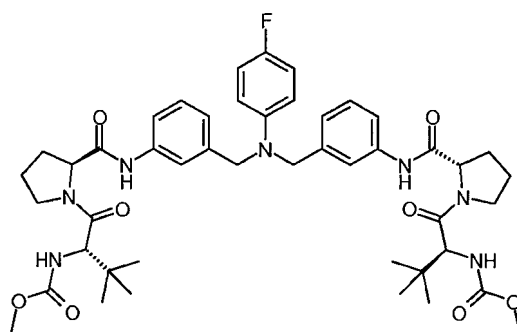
10

N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリンに代えて実施例 142 Bからの生成物を用い、(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3-メチルブタン酸に代えて(S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3, 3-ジメチルブタン酸を用い、実施例 1 Cから 1 Eに記載の手順を用いて、標題化合物を実施例 13 Bからの生成物から製造し、最終生成物を0%から3%メタノール/ジクロロメタンで勾配溶離を行うシリカゲルクロマトグラフィーによって精製した。¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ ppm 0.96 (s, 18H)、1.25 (d, J=6.0 Hz、6H)、1.61 (dd, J=11.4、6.1 Hz、2H)、1.78-2.30 (m、6H)、3.53 (s、6H)、3.58-3.67 (m、2H)、4.27-4.38 (m、3H)、4.43 (d, J=9.4 Hz、2H)、4.54 (s、4H)、6.60-6.67 (m、2H)、6.85-6.95 (m、2H)、7.16 (d, J=8.5 Hz、4H)、7.49 (d, J=8.6 Hz、4H)、9.97 (s、2H) ; MS m/z 886.7 (M+H)⁺。

20

【0890】

【化521】



30

【実施例 143】

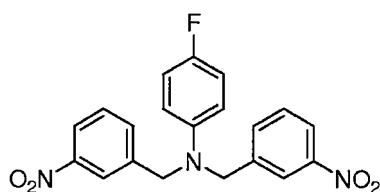
【0891】

ジメチル ([(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス {メタンジイルベンゼン-3, 1-ジイルカルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S) - 3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル] }) ビスカーバメート

40

【0892】

【化522】



実施例 143 A

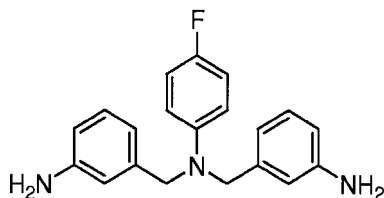
50

4-フルオロ-N, N-ビス(3-ニトロベンジル)アニリン

4-フルオロアニリンおよび3-ニトロベンジルブロマイドを、実施例1Aに記載の方法を用いて処理して、標題化合物1.46g(87%)を得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-D₆) δ 4.88(s, 4H) 6.69-6.75(m, 2H) 6.97(t, J=8.89Hz, 2H) 7.64(t, J=7.81Hz, 2H) 7.70-7.74(m, 2H) 8.08-8.13(m, 4H)。

【0893】

【化523】



10

実施例143B

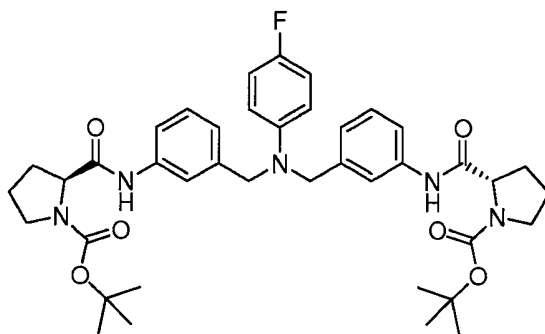
N, N-ビス(3-アミノベンジル)-4-フルオロアニリン

実施例143Aからの生成物(0.450g, 1.180mmol)のTHF(4mL)、エタノール(1.00mL)および水(4.00mL)中スラリーに室温で塩化アンモニウム(0.189g, 3.54mmol)と次に鉄(0.329g, 5.90mmol)を加え、混合物を加熱して80℃とした。3時間後、混合物をセライトで濾過し、濃縮し、残留物を水と25%イソプロピルアルコール-CHCl₃の間で分配した。有機相を脱水し(Na₂SO₄)、濃縮した。固体を真空乾燥機で乾燥させて標題化合物321mg(85%)を得た。MS(ESI; M+H) m/z = 322。

20

【0894】

【化524】



30

実施例143C

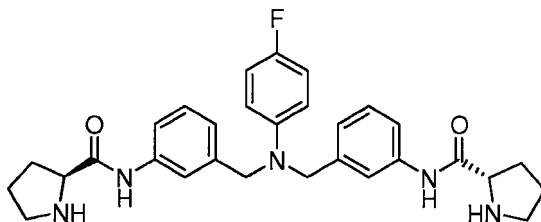
(2S, 2'S)-2, 2'-(3, 3'-(4-フルオロフェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(3, 1-フェニレン)ビス(アザンジイル))ビス(オキソメチレン)ジピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

40

実施例143Bからの生成物および(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸(アルドリッチ)を、実施例41に記載の方法を用いて処理して、標題化合物495mg(69%)を得た。MS(ESI; M+H) m/z = 716。

【0895】

【化 5 2 5】

実施例 1 4 3 D

10

(2S, 2'S)-N, N'-(3, 3'-(4-フルオロフェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(3, 1-フェニレン))ジピロリジン-2-カルボキサミド

実施例 1 4 3 C からの生成物を、実施例 4 7 B に記載の方法を用いて処理して、標題化合物 3 4 1 mg (96%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 1.60–1.68 (m、4H) 1.71–1.80 (m、2H) 1.98–2.08 (m、2H) 2.69 (s、6H) 2.88 (t、J=6.56 Hz、4H) 3.67 (dd、J=8.73、5.69 Hz、2H) 4.63 (s、4H) 6.61 (dd、J=9.27、4.39 Hz、2H) 6.89–6.97 (m、4H) 7.25 (dd、J=7.81 Hz、2H) 7.55 (s、4H) 9.92 (s、2H)。

【0 8 9 6】

20

実施例 1 4 3 E

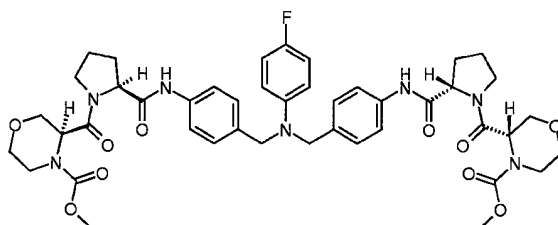
ジメチル([(4-フルオロフェニル) イミノ]ビス{メタンジイルベンゼン-3, 1-ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン-2, 1-ジイル[(2S)-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル]})ビスカーバメート

実施例 1 4 3 D からの生成物および (S)-2-(メトキシカルボニルアミノ)-3, 3-ジメチルブタン酸を、実施例 4 1 に記載の方法を用いて処理して、標題化合物 4 6 0 mg (81%) を得た。¹H NMR (400 MHz、DMSO-D₆) δ 0.96 (s、18H) 1.80–1.90 (m、4H) 1.93–2.03 (m、2H) 2.09–2.19 (m、2H) 3.54 (s、6H) 3.60–3.68 (m、2H) 3.71–3.82 (m、2H) 4.21 (d、J=8.89 Hz、2H) 4.43 (dd、J=8.02、5.31 Hz、2H) 4.63 (s、4H) 6.57–6.66 (m、2H) 6.89–6.96 (m、4H) 7.08 (d、J=8.78 Hz、2H) 7.24 (t、J=7.86 Hz、2H) 7.38 (s、2H) 7.59 (d、J=8.13 Hz、2H) 10.00 (s、2H)。

30

【0 8 9 7】

【化 5 2 6】



40

【実施例 1 4 4】

【0 8 9 8】

(3S, 3'S)-3, 3'-{[(4-フルオロフェニル) イミノ]ビス[メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン-2, 1-ジイルカルボニル]}ジモルホリン-4-カルボン酸ジメチル

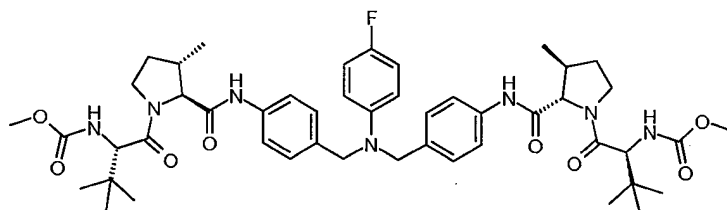
DMF に代えてジクロロメタンを用い、実施例 1 3 D からの生成物および (S)-4-(メトキシカルボニル)モルホリン-3-カルボン酸を実施例 1 3 E に記載の方法を用い

50

て処理して、標題化合物を得た (0.21 g、52%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO) δ 1.95–1.76 (m、4H)、2.08–1.95 (m、2H)、2.23–2.08 (m、2H)、3.90–3.36 (m、20H)、4.15 (d、J=11.6、2H)、4.50–4.38 (m、2H)、4.55 (s、6H)、6.63 (dd、J=9.2、4.4、2H)、6.91 (t、J=8.9、2H)、7.17 (d、J=8.5、4H)、7.51 (d、J=8.4、4H)、9.90 (s、2H) MS (ESI) m/z 858 (M+H)⁺。

【0899】

【化527】



10

【実施例145】

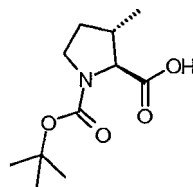
【0900】

ジメチル ([(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル [(2S, 3S)-3-メチルピロリジン-2, 1-ジイル] [(2S)-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル] }) ビスカーバメート

20

【0901】

【化528】



実施例145A

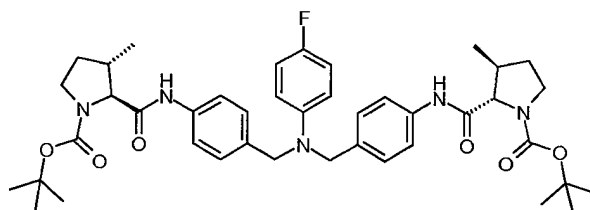
30

(2S, 3S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)-3-メチルピロリジン-2-カルボン酸

(2S, 3S)-3-ヒドロキシピロリジン-2-カルボン酸に代えて (2S, 3S)-3-メチルピロリジン-2-カルボン酸を用い、実施例141Aからの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た (0.31 g、収率74%)。

【0902】

【化529】



40

実施例145B

(2S, 2'S, 3S, 3'S)-tert-ブチル 2, 2'-(4, 4'-(4-フルオロフェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (4, 1-フェニレン) ビス (アザンジイル)) ビス (オキソメチレン) ビス (3-メチルピロリジン-1-カルボキシレート)

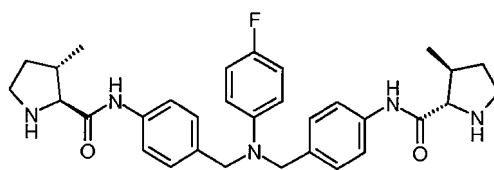
N-(tert-ブトキシカルボニル)-L-プロリンに代えて実施例145Aからの

50

生成物を用い、実施例 1 3 C からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た (0.32 g、収率 70%)。

【0903】

【化 530】



10

実施例 1 4 5 C

(2S, 2'S, 3S, 3'S)-N, N'-(4, 4'-(4-フルオロフェニル)bis(メチレン))bis(3-メチルピロリジン-2-カルボキサミド)

実施例 1 3 C からの生成物に代えて実施例 1 4 5 B からの生成物を用い、実施例 1 3 D からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た (0.20 g、収率 86%)。

【0904】

実施例 1 4 5 D

ジメチル ([(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス {メタンジイル (6-メトキシベンゼン-3, 1-ジイル) カルバモイル (2S) ピロリジン-2, 1-ジイル [(2S) -3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル] }) ビスカーバメート

20

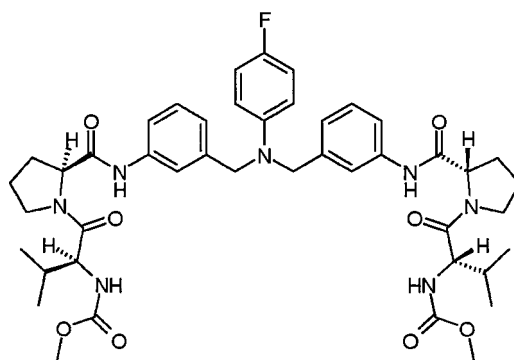
ジメチル ([(4-フルオロフェニル) イミノ] ビス {メタンジイルベンゼン-4, 1-ジイルカルバモイル [(2S, 3S) -3-ヒドロキシピロリジン-2, 1-ジイル] [(2S) -3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル] }) ビスカーバメート

実施例 1 3 D からの生成物に代えて実施例 1 4 5 C からの生成物を用い、実施例 1 3 E からの方法を用いて標題化合物を製造して、標題化合物を得た (55 mg、収率 33%)。¹H NMR (400 MHz、DMSO) δ 10.01 (bs, 2H)、7.53 (d、J=8.5、4H)、7.17 (d、J=8.5、5H)、7.07 (d、J=8.6、2H)、6.91 (t、J=8.7、2H)、6.64 (dd、J=4.4、9.2、2H)、4.55 (bs, 4H)、4.16 (d、J=8.5、2H)、3.97 (d、J=6.8、2H)、3.90 (s, 2H)、3.62-3.55 (m, 2H)、3.54 (s, 6H)、2.28-2.16 (m, 2H)、2.15-2.03 (m, 2H)、1.62-1.49 (m, 2H)、1.09 (d、J=6.7、6H)、0.95 (s, 18H)。MS (ESI、M+H) m/z = 887。

30

【0905】

【化 531】



40

【実施例 1 4 6】

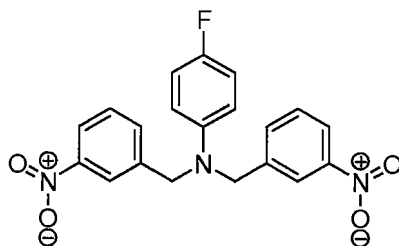
【0906】

50

ジメチル（〔（４－フルオロフェニル）イミノ〕ビス〔メタンジイルベンゼン－３、１－ジイルカルバモイル（２Ｓ）ピロリジン－２，１－ジイル〔（２Ｓ）－３－メチル－１－オキソブタン－１，２－ジイル〕〕）ビスカーバメート

【０９０７】

【化５３２】



10

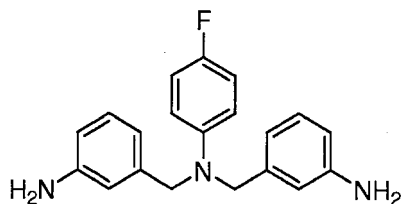
実施例 146 A

４－フルオロ－N，N－ビス（３－ニトロベンジル）アニリン

４－フルオロアニリンおよび３－ニトロベンジルブロマイドを、実施例 32 A に記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た。LC/MS Rt 2.15 m/z 423 (M + CH₃CN)⁺。

【０９０８】

【化５３３】



20

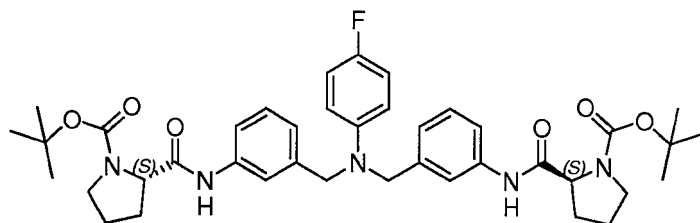
実施例 146 B

N，N－ビス（３－アミノベンジル）－４－フルオロアニリン

実施例 146 A からの生成物（1 g、2.62 mmol）、塩化アンモニウム（0.4965 g、9.28 mmol）および鉄（0.7849 g、14.05 mmol）を THF（12 mL）／エタノール（12.00 mL）／水（3.00 mL）中で合わせ、昇温させて 80℃ とした。18 時間後、追加の塩化アンモニウム（0.5162 g、9.65 mmol）および鉄（0.8541 g、15.29 mmol）を加え、加熱を 3 日間続けた。反応混合物をセライト層で濾過し、濃縮した。残留物を EtOAc に取り、水（2 回）、ブライン（1 回）で洗浄し、脱水し（MgSO₄）、濃縮した。標題化合物を精製せずに用いた。MS (DCI) m/z 322 (M+H)⁺。

【０９０９】

【化５３４】



30

40

実施例 146 C

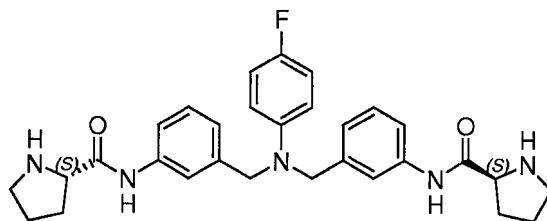
（２Ｓ，２'Ｓ）－２，２'－（３，３'－（４－フルオロフェニルアザンジイル）ビス（メチレン）ビス（３，１－フェニレン）ビス（アザンジイル））ビス（オキソメチレン）ジピロリジン－１－カルボン酸 tert-ブチル

50

DMSOに代えてジクロロメタンを用い、実施例146Bからの生成物を実施例1Cに記載の方法を用いて処理して、標題化合物を得た(1.34g、71%)。MS(ESI) m/z 716 ($M+H$)⁺。

【0910】

【化535】



10

実施例146D

(2S, 2'S)-N, N'-(3, 3'-(4-フルオロフェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(3, 1-フェニレン))ジピロリジン-2-カルボキサミド

実施例146Cからの生成物を、実施例1Dに記載の方法を用いて処理して標題化合物を得た。LC/MS Rt 1.26 m/z 516 ($M+H$)⁺。

【0911】

実施例146E

ジメチル([(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス{メタンジイルベンゼン-3, 1-ジイルカルバモイル(2S)ピロリジン-2, 1-ジイル[(2S)-3-メチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル]})ビスカーバメート

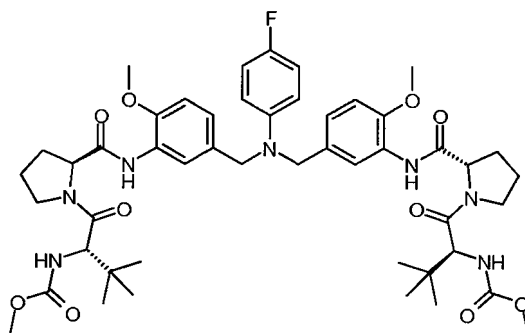
20

実施例146Dからの生成物を実施例1Eに記載の方法を用いて処理し、フラッシュクロマトグラフィー(シリカゲル、MeOH/ジクロロメタン)を用いて精製して標題化合物を得た。¹H NMR(400MHz、DMSO) δ 0.97-0.82(m、12H)、2.19-1.79(m、10H)、3.52(s、6H)、3.67-3.57(m、2H)、3.85-3.75(m、2H)、4.02(t、J=8.5、2H)、4.43(dd、J=4.7、8.1、2H)、4.63(s、4H)、6.63-6.56(m、2H)、6.92(dd、J=5.6、12.0、4H)、7.24(t、J=7.9、2H)、7.31(d、J=8.4、2H)、7.40(s、2H)、7.58(d、J=8.1、2H)、10.00(s、2H)。MS(ESI) m/z 831 ($M+H$)⁺、828 ($M-H$)⁺。

30

【0912】

【化536】



40

【実施例147】

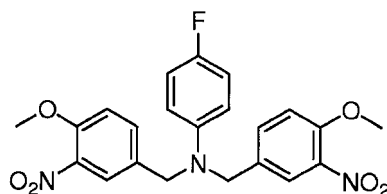
【0913】

ジメチル([(4-フルオロフェニル)イミノ]ビス{メタンジイル(6-メトキシベンゼン-3, 1-ジイル)カルバモイル(2S)ピロリジン-2, 1-ジイル[(2S)-3, 3-ジメチル-1-オキソブタン-1, 2-ジイル]})ビスカーバメート

【0914】

50

【化 5 3 7】

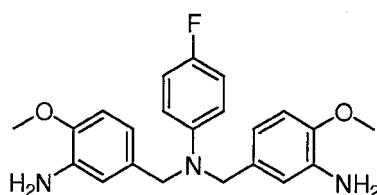
実施例 1 4 7 A4-フルオロ-N, N-ビス(4-メトキシ-3-ニトロベンジル)アニリン

10

4-フルオロアニリンおよび4-メトキシ-3-ニトロベンジルブロマイドを、実施例 1 Aに記載の方法を用いて処理して標題化合物 2. 33 g (91%)を得た。MS (ESI; M+H) m/z = 442。

【0 9 1 5】

【化 5 3 8】



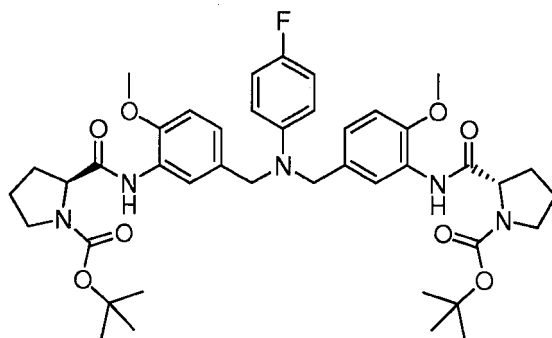
20

実施例 1 4 7 BN, N-ビス(3-アミノ-4-メトキシベンジル)-4-フルオロアニリン

実施例 1 4 7 Aからの生成物を実施例 1 4 3 Bに記載の方法を用いて処理して、標題化合物 1. 64 g (81%)を得た。MS (ESI; M+H) m/z = 382。

【0 9 1 6】

【化 5 3 9】



30

実施例 1 4 7 C

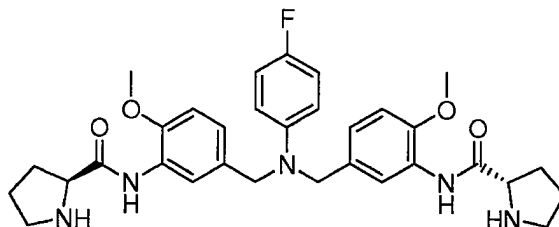
(2S, 2'S)-2, 2'-(5, 5'-(4-フルオロフェニルアザンジイル)ビス(メチレン)ビス(2-メトキシ-5, 1-フェニレン))ビス(アザンジイル)ビス(オキシメチレン)ジピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチル

40

実施例 1 4 7 Bからの生成物および(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸(アルドリッチ)を、実施例 4 1に記載の方法を用いて処理して標題化合物 2. 49 g (75%)を得た。MS (ESI; M+H) m/z = 776。

【0 9 1 7】

【化 5 4 0】

実施例 1 4 7 D

(2S, 2'S) - N, N' - (5, 5' - (4 - フルオロフェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (2 - メトキシ - 5, 1 - フェニレン)) ジピロリジン - 2 - カルボキサミド

10

実施例 1 4 7 C からの生成物を実施例 4 7 B に記載の方法を用いて処理して、標題化合物 1.82 g (99%) を得た。LC/MS (M+H) m/z = 576; 保持時間 1.13 分。

【0 9 1 8】

実施例 1 4 7 E

ジメチル ([(4 - フルオロフェニル) イミノ] ビス {メタンジイル (6 - メトキシベンゼン - 3, 1 - ジイル) カルバモイル (2S) ピロリジン - 2, 1 - ジイル [(2S) - 3, 3 - ジメチル - 1 - オキソブタン - 1, 2 - ジイル] }) ビスカーバメート

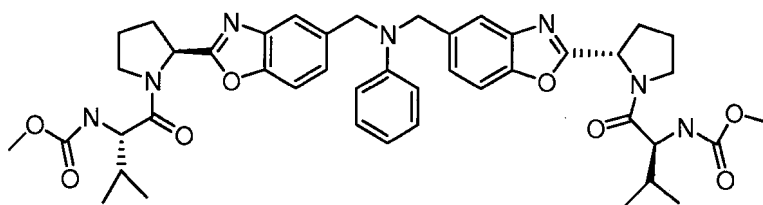
20

実施例 1 4 7 D からの生成物および (S) - 2 - (メトキシカルボニルアミノ) - 3, 3 - ジメチルブタン酸を実施例 4 1 に記載の方法を用いて処理して、標題化合物 250 mg (48%) を得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.97 (s, 18H) 1.88 - 1.95 (m, 8H) 3.54 (s, 6H) 3.61 - 3.67 (m, 2H) 3.73 - 3.82 (m, 2H) 3.79 (s, 6H) 4.21 (d, J = 8.78 Hz, 2H) 4.51 (s, 4H) 4.67 (dd, J = 6.89, 5.15 Hz, 2H) 6.58 - 6.68 (m, 2H) 6.86 - 6.96 (m, 6H) 7.16 (d, J = 8.67 Hz, 2H) 8.05 (br s, 2H) 9.20 (br s, 2H)。

【0 9 1 9】

30

【化 5 4 1】



【実施例 1 4 8】

【0 9 2 0】

40

メチル [(1S) - 1 - { [(2S) - 2 - (5 - { [(2S) - 1 - { (2S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル} ピロリジン - 2 - イル] - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル} メチル) (フェニル) アミノ] メチル} - 1, 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル] カルボニル} - 2 - メチルプロピル] カーバメート

実施例 1 4 8 AA

4 - (プロモメチル) - 1 - クロロ - 2 - ニトロベンゼン

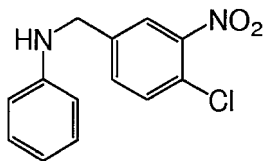
(4 - クロロ - 3 - ニトロフェニル) メタノール (5.0 g, 26.6 mmol) のトルエン (100 mL) 中溶液に三臭化リン (0.879 mL, 9.32 mmol) を 40 °C で加えた。反応混合物を 100 °C で 15 分間攪拌し、水と酢酸エチルとの間で分配した

50

。有機層を Na_2SO_4 で脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して標題化合物を得た。

【0921】

【化542】



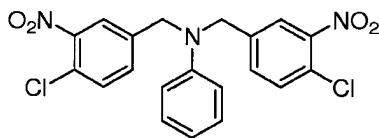
実施例148BB

N-(4-クロロ-3-ニトロベンジル)アニリン

4-クロロ-3-ニトロベンズアルデヒド (10.0 g、53.9 mmol) およびアニリン (2.34 mL、25.7 mmol) のエタノール (200 mL) 中溶液に、酢酸 (7.35 mL、128 mmol) を加え、次に水素化シアノホウ素ナトリウム (4.84 g、77 mmol) を少量ずつ加えた。得られた混合物を室温で2.5時間攪拌し、減圧下に濃縮した。残留物を酢酸エチルと飽和 NaHCO_3 水溶液との間で分配し、有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水した。乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧下に除去して粗生成物を得て、それを0%から1%メタノール/ジクロロメタンの溶媒勾配を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (5.7 g、85%)。

【0922】

【化543】



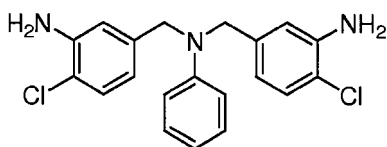
実施例148C

N,N-ビス(4-クロロ-3-ニトロベンジル)アニリン

実施例148Aからの生成物 (4.0 g、15.23 mmol) および実施例148Bからの生成物 (7.63 g、30.5 mmol) のDMF (150 mL) 中溶液にヒューニツヒ塩基 (8.0 mL、45.7 mmol) を加え、得られた混合物を90℃で終夜攪拌した。混合物を冷却して室温とし、 CH_2Cl_2 と H_2O との間で分配し、有機層を無水 Na_2SO_4 で脱水した。乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧下に除去して粗生成物を得て、それを0%から5%メタノール/ジクロロメタンの溶媒勾配を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た。

【0923】

【化544】



実施例148D

N,N-ビス(3-アミノ-4-クロロベンジル)アニリン

実施例148Cからの生成物 (0.304 g、0.703 mmol) のEtOH (10 mL)、THF (10 mL) および H_2O (2.5 mL) 中溶液に、鉄粉末 (0.393 g、7.03 mmol) を加え、次に塩化アンモニウム (0.188 g、3.52 mmol) を加えた。得られた混合物を90℃で2時間攪拌し、セライトで濾過し、エタノールで洗浄した。濾液を減圧下に濃縮し、残留物を CH_2Cl_2 と H_2O との間で分配し、有

10

20

30

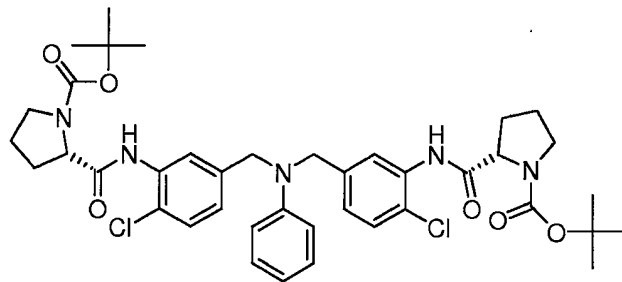
40

50

機層を無水 Na_2SO_4 で脱水した。乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧下に除去して粗生成物を得て、それを溶媒勾配0%から0.1% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た(0.259g、99%)。

【0924】

【化545】



10

実施例148E

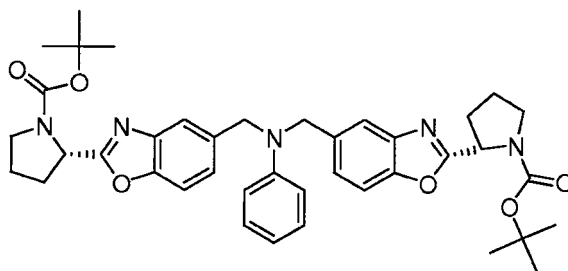
(2S, 2'S) - 2, 2' - (5, 5' - (フェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (2-クロロ-5, 1-フェニレン)) ビス (アザンジイル) ビス (オキシメチレン) ジピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

実施例148Dからの生成物(0.50g、1.343mmol)のDMF(6.7mL)およびピリジン(6.7mL)中溶液に(S)-1-(tert-ブトキシカルボニル)ピロリジン-2-カルボン酸(0.723g、3.36mmol)および1-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-3-エチルカルボジイミド塩酸塩(2.57g、13.43mmol)を加えた。得られた混合物を室温で終夜攪拌し、酢酸エチルと1N HCl水溶液との間で分配した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、濾過し、減圧下に濃縮して粗生成物を得て、それを0%から2% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ の溶媒勾配を用いるシリカゲルでカラムクロマトグラフィーによって精製して標題化合物を得た(0.875g、85%)。

20

【0925】

【化546】



30

実施例148F

(2S, 2'S) - 2, 2' - (5, 5' - (フェニルアザンジイル) ビス (メチレン) ビス (ベンゾ [d] オキサゾール-5, 2-ジイル)) ジピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

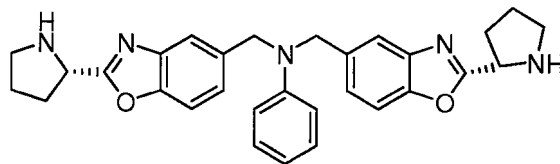
実施例148Eからの生成物(0.366g、0.477mmol)の1,4-ジオキサン(5mL)中溶液に、1,10-フェナントロリン(0.086g、0.477mmol)、炭酸セシウム(0.933g、2.86mmol)およびヨウ化銅(I)(0.045g、0.239mmol)を加えた。得られた混合物を110℃で3.5日間攪拌した。冷却した混合物を CH_2Cl_2 と H_2O との間で分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧下に除去して粗生成物を得て、それを溶媒勾配0%から5% $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た(0.150g、45%)。

40

【0926】

50

【化 5 4 7】

実施例 1 4 8 G

N, N-ビス ((2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イル) ベンゾ [d] オキサゾール - 5 - イル) メチル) アニリン

10

実施例 1 4 8 F からの生成物 (0 . 1 5 0 g 、 0 . 2 1 6 m m o l) の CH_2Cl_2 (2 m L) 中溶液に 2 , 2 , 2 - トリフルオロ酢酸 (1 m L 、 0 . 2 1 6 m m o l) を加えた。得られた混合物を室温で 3 0 分間攪拌し、減圧下に濃縮した。混合物を CH_2Cl_2 と飽和 NaHCO_3 水溶液との間で分配し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水した。乾燥剤を濾去し、溶媒を減圧下に除去して粗生成物を得て、それを溶媒勾配 0 % から 1 4 % $\text{MeOH}/\text{CH}_2\text{Cl}_2$ を用いるシリカゲルでのカラムクロマトグラフィーによって精製して、標題化合物を得た (4 4 . 3 m g 、 4 2 %) 。

【 0 9 2 7 】

実施例 1 4 8 H

メチル [(1 S) - 1 - { [(2 S) - 2 - (5 - { [({ 2 - [(2 S) - 1 - { (2 S) - 2 - [(メトキシカルボニル) アミノ] - 3 - メチルブタノイル } ピロリジン - 2 - イル] - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 5 - イル } メチル) (フェニル) アミノ] メチル } - 1 , 3 - ベンゾオキサゾール - 2 - イル) ピロリジン - 1 - イル] カルボニル } - 2 - メチルプロピル] カーバメート

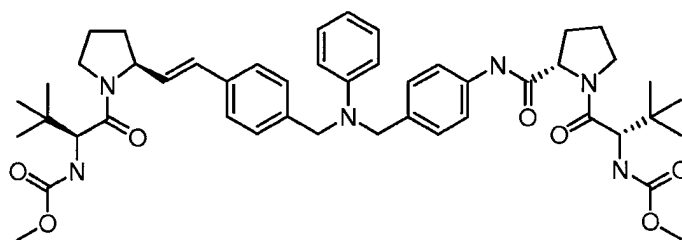
20

実施例 1 4 8 G からの生成物 (0 . 0 1 9 g 、 0 . 0 3 8 m m o l) について、実施例 2 4 E に記載の手順を行って、標題化合物を T F A 塩として得た (6 m g) 。 ^1H N M R (5 0 0 M H z 、 $\text{DMSO}-d_6$) δ p p m 0 . 8 4 - 0 . 9 3 (m 、 1 2 H) 、 1 . 8 5 - 2 . 3 4 (m 、 1 2 H) 、 3 . 5 3 (s 、 6 H) 、 3 . 8 7 - 3 . 9 7 (m 、 3 H) 、 4 . 0 5 - 4 . 1 4 (m 、 2 H) 、 4 . 7 9 - 4 . 8 6 (m 、 4 H) 、 5 . 1 2 (d d 、 1 H) 、 5 . 1 6 (d d 、 $J = 7 . 7$ 、 3 . 1 H z 、 1 H) 、 6 . 5 8 (t 、 $J = 7 . 2$ H z 、 1 H) 、 6 . 7 1 (d 、 $J = 8 . 1$ H z 、 2 H) 、 7 . 0 4 - 7 . 1 1 (m 、 2 H) 、 7 . 2 8 (d 、 $J = 8 . 5$ H z 、 2 H) 、 7 . 3 2 - 7 . 3 9 (m 、 1 H) 、 7 . 5 0 (s 、 2 H) 、 7 . 5 6 - 7 . 6 4 (m 、 2 H) ; M S m / z 8 0 8 . 3 (M + H) $^+$ 。

30

【 0 9 2 8 】

【化 5 4 8】



40

【実施例 1 4 9】

【 0 9 2 9 】

N - (メトキシカルボニル) - 3 - メチル - L - バリル - N - (4 - { [{ 4 - [(E) - 2 - { (2 S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - 3 - メチル - L - バリル] ピロリジン - 2 - イル } エテニル] ベンジル } (フェニル) アミノ] メチル } フェニル) - L - プロリンアミド

50

実施例 1 4 9 A4-((ジエトキシホスホリル)メチル)安息香酸メチル

4-(プロモメチル)安息香酸メチル(12.5g、54.6mmol)の垂リン酸トリエチル(20mL、114mmol)中溶液を150℃で2時間加熱した。冷却後、溶液を減圧下に濃縮した。クロマトグラフィー(シリカゲル、0%から2%メタノール/ジクロロメタン)による精製によって、標題化合物を得た。MS(ESI)m/z 287 (M+H)⁺。

【0930】

実施例 1 4 9 B(S,E)-2-(4-(メトキシカルボニル)スチリル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

10

THF(50mL)に溶かし冷却して-78℃とした実施例149Aの生成物(4.02g、14.05mmol)の溶液に、リチウムビス(ジメチル(timethyl)シリル)アミド(1.0M THF中溶液、12.05mL、12.05mmol)を滴下し、得られた溶液を-78℃でさらに1時間攪拌した。その後、(S)-2-ホルミルピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル(2.0g、10.04mmol)のTHF(20mL)中溶液を滴下し、冷却浴を外し、反応液が室温に達した後に、それをその温度にさらに3時間維持した。溶液にEtOAcを加え、混合物を水で抽出した。有機抽出液を脱水し、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー(シリカゲル、10%から50%EtOAc/ヘキサン)によって精製して、標題化合物2.05g(62%)を得た。MS(ESI)m/z 332 (M+H)⁺。

20

【0931】

実施例 1 4 9 C(S,E)-2-(4-(ヒドロキシメチル)スチリル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

ジクロロメタン(20mL)に溶かし冷却して-78℃とした実施例149Bの生成物(1.0g、3.02mmol)の溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム(1.0M ジクロロメタン中溶液、10.56mL、10.56mmol)を滴下し、得られた溶液を-78℃で10分間攪拌し、冷却浴を外し、反応液が室温に達した後、それをその温度でさらに1時間維持した。溶液にアセトン(1mL)を加え、次にそれにEtOAcを加え、混合物を酒石酸ナトリウムカリウム水溶液で抽出した。有機抽出液を脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物0.9g(98%)を得た。MS(ESI)m/z 304 (M+H)⁺。

30

【0932】

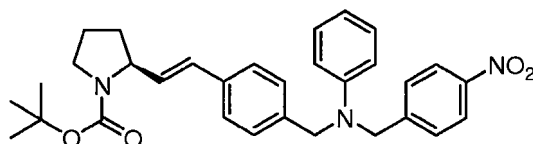
実施例 1 4 9 D(S,E)-2-(4-(プロモメチル)スチリル)ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチル

THF(50mL)に溶かした実施例149Cの生成物(0.9g、2.97mmol)の溶液に、樹脂結合トリフェニルホスフィン(5.93mmol)および四臭化炭素(1.48g、4.45mmol)を加え、得られた溶液を室温で2時間攪拌した。樹脂を濾去し、THFで洗浄し、合わせた濾液を脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た。m/z 368 (M+H)⁺。

40

【0933】

【化549】

実施例 1 4 9 E

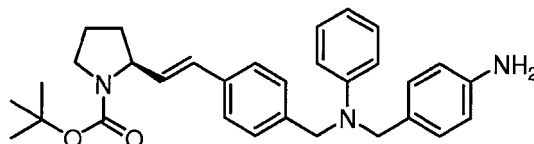
50

(S, E) - 2 - (4 - (((4 - ニトロベンジル) (フェニル) アミノ) メチル) スチリル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

DMF (10 mL) に溶かした実施例 149D の生成物 (1.09 g、2.97 mmol) および N - (4 - ニトロベンジル) アニリン (0.677 g、2.97 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (1.23 g、8.9 mmol) を加え、混合物を 50 °C で 1 時間加熱した。冷却後、溶液にジクロロメタンを加え、混合物を水で抽出した。有機抽出液を脱水し、濾過し、濃縮し、クロマトグラフィー (シリカゲル、0 % から 2 % メタノール / ジクロロメタン) によって精製して、標題化合物 0.85 g (56 %) を得た。MS (ESI) m/z 514 (M+H)⁺。

【0934】

【化550】



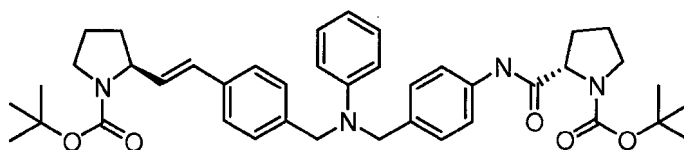
実施例 149F

(S, E) - 2 - (4 - (((4 - アミノベンジル) (フェニル) アミノ) メチル) スチリル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

エタノール (20 mL) に溶かした実施例 149E の生成物 (0.8 g、1.56 mmol) の溶液を氷浴で冷却して 0 °C とし、それに塩化ビスマス (III) (1.47 g、4.67 mmol) を加え、次に水素化ホウ素ナトリウム (943 mg、24.92 mmol) を少量ずつ加え、溶液を昇温させて室温として 20 分間経過させた。メタノールを加え、固体を濾過によって除去し、濾液を濃縮して油状物とし、それをジクロロメタンに再度溶かし、重炭酸ナトリウム水溶液で抽出した。有機溶液を脱水し、濾過し、濃縮して、標題化合物を得た。m/z 484 (M+H)⁺。

【0935】

【化551】



実施例 149G

(S) - 2 - (4 - (((4 - ((E) - 2 - ((S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - イル) ビニル) ベンジル) (フェニル) アミノ) メチル) フェニルカルバモイル) ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチル

実施例 149F からの生成物 (700 mg、1.45 mmol) および (S) - 1 - (tert - ブトキシカルボニル) ピロリジン - 2 - カルボン酸 (374 mg、1.74 mmol) を、実施例 43 に記載の方法を用いて処理して、標題化合物 240 mg (23 %) を得た。¹H NMR (500 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.92 (s, 1H)、7.52 (d, J = 8.4 Hz, 2H)、7.34 (d, J = 7.9 Hz, 2H)、7.18 (m, 4H)、7.07 (m, 2H)、6.64 (d, J = 8.1 Hz, 2H)、6.55 (t, J = 7.7 Hz, 1H)、6.31 (d, J = 15.6 Hz, 1H)、6.14 (dd, J = 15.5, 6.5 Hz, 1H)、4.63 (s, 2H)、4.60 (s, 2H)、4.22 (m, 1H)、4.17 (m, 1H)、3.38 (m, 2H)、3.28 (m, 2H)、1.85 (m, 8H)、1.38 (s, 9H)、1.30 (s, 9H)。

【0936】

実施例 149H

10

20

30

40

50

(S) - N - (4 - ((フェニル (4 - ((E) - 2 - ((S) - ピロリジン - 2 - イ
ル) ビニル) ベンジル) アミノ) メチル) フェニル) ピロリジン - 2 - カルボキサミド
ジクロロメタン (0 . 3 m L) に溶かした実施例 1 4 9 G の生成物 (5 0 m g 、 0 . 0
7 3 m m o l) の溶液に、トリフルオロ酢酸 (2 . 7 m L) を加え、得られた溶液を室温
で 2 0 分間攪拌した。溶液を減圧下に濃縮し、残留物をクロロホルム / イソプロパノール
混合液に溶かし、重炭酸ナトリウム水溶液で抽出し、有機溶液を脱水し、濾過し、濃縮し
て、標題化合物を得た。m / z 4 8 1 (M + H) ⁺。

【 0 9 3 7 】

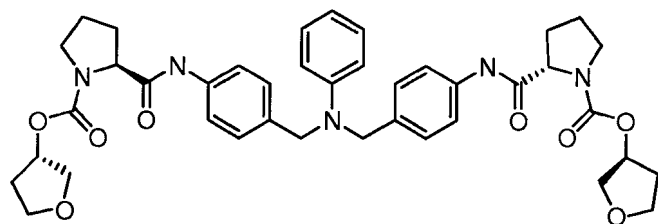
実施例 1 4 9 I

N - (メトキシカルボニル) - 3 - メチル - L - バリル - N - (4 - { [{ 4 - [(E
) - 2 - { (2 S) - 1 - [N - (メトキシカルボニル) - 3 - メチル - L - バリル] ピ
ロリジン - 2 - イル } エテニル] ベンジル } (フェニル) アミノ] メチル } フェニル) -
L - プロリンアミド

実施例 1 4 9 H からの生成物 (3 5 m g 、 0 . 7 3 m m o l) および (S) - 2 - (メ
トキシカルボニルアミノ) - 3 , 3 - ジメチルブタン酸 (3 3 . 1 m g 、 0 . 1 7 5 m m
o l) を、実施例 4 3 に記載の方法を用いて処理して、標題化合物 3 3 m g (5 5 %) を
得た。¹ H NMR (5 0 0 M H z 、 D M S O - D 6) δ p p m 9 . 9 8 (s 、 1 H) 、
7 . 5 0 (d 、 J = 8 . 4 H z 、 2 H) 、 7 . 2 8 (d 、 J = 8 . 3 H z 、 2 H) 、 7 .
1 7 (m 、 4 H) 、 7 . 0 6 (m 、 3 H) 、 6 . 6 3 (m 、 2 H) 、 6 . 5 5 (t 、 J =
7 . 3 H z 、 1 H) 、 6 . 3 7 (d 、 J = 1 5 . 7 H z 、 1 H) 、 6 . 2 2 (m 、 1 H)
、 6 . 1 7 (d d 、 J = 1 6 . 0 、 6 . 3 H z 、 1 H) 、 4 . 6 3 (m 、 1 H) 、 4 . 6
1 (s 、 2 H) 、 4 . 5 8 (s 、 2 H) 、 4 . 4 2 (m 、 1 H) 、 4 . 1 9 (m 、 2 H)
、 3 . 7 7 (m 、 1 H) 、 3 . 7 0 (m 、 1 H) 、 3 . 6 3 (m 、 2 H) 、 3 . 5 2 (s
、 6 H) 、 2 . 1 6 (m 、 2 H) 、 1 . 9 6 (m 、 2 H) 、 1 . 8 4 (m 、 4 H) 、 0 .
9 5 (s 、 9 H) 、 0 . 9 3 (s 、 9 H) 。

【 0 9 3 8 】

【 化 5 5 2 】



【 実施例 1 5 0 】

【 0 9 3 9 】

(2 S , 2 ' S) - 2 , 2 ' - [(フェニルイミノ) ビス (メタンジイルベンゼン - 4
, 1 - ジイルカルバモイル)] ジピロリジン - 1 - カルボン酸ジ [(3 S) - テトラヒド
ロフラン - 3 - イル]

実施例 1 D の生成物 (2 5 m g 、 0 . 0 5 0 m m o l) および (S) - 2 , 5 - ジオキ
ソピロリジン - 1 - イルテトラヒドロフラン - 3 - イルカーボネート (2 5 . 3 m g 、 0
. 1 1 1 m m o l) をジクロロメタン (3 m L) に溶かし、ヒューニツヒ塩基 (0 . 0 2
6 m L 、 0 . 1 5 1 m m o l) を加え、混合物を室温で 1 8 時間攪拌した。溶液にジクロ
ロメタンを加え、混合物を水で抽出した。有機抽出液を脱水し、濾過し、濃縮し、クロマ
トグラフィー (シリカゲル、0 % から 1 0 % メタノール / ジクロロメタン) によって精製
して標題化合物 2 8 m g (7 7 %) を得た。¹ H NMR (5 0 0 M H z 、 D M S O - D
6) δ p p m : 9 . 9 6 (s 、 2 H) 、 7 . 4 8 (d 、 J = 8 . 4 H z 、 4 H) 、 7 . 1
7 (d 、 J = 8 . 1 H z 、 4 H) 、 7 . 0 6 (t 、 J = 8 . 0 H z 、 2 H) 、 6 . 6 4 (d
、 J = 8 . 4 H z 、 2 H) 、 6 . 5 5 (t 、 J = 7 . 3 H z 、 1 H) 、 5 . 0 5 (m 、

2 H)、4.59 (s、4 H)、4.24 (m、2 H)、3.73 (m、8 H)、3.40 (m、6 H)、2.15 (m、4 H)、1.95 (m、2 H)、1.83 (m、4 H)

。

【0940】

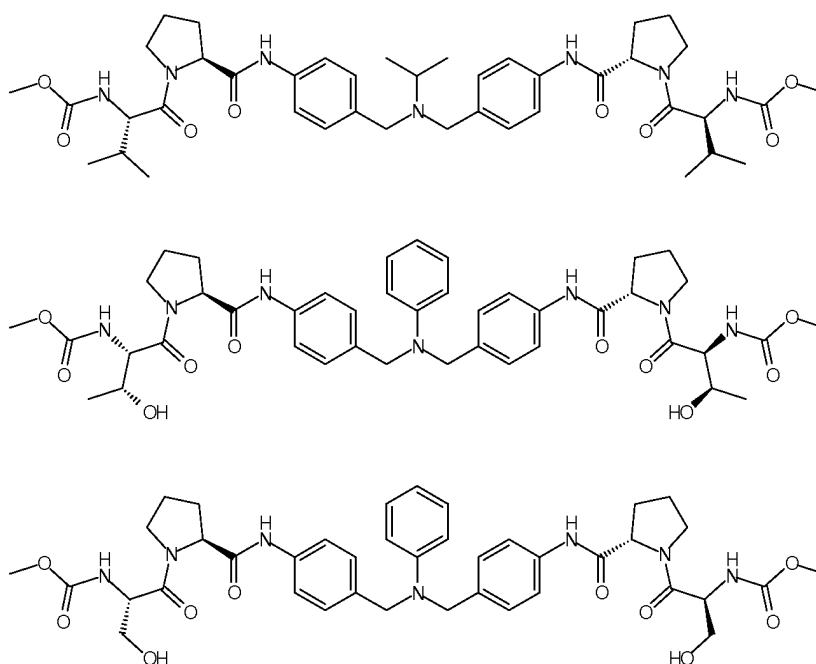
実施例1、2、3、6、7、9、10、11、12、13、14、17、18、20、21、22、23、28、31、34、35、39、42、43、50、53、54、55、56、57、58、60、64、65、66、67、69、70、71、72、73、74、75、76、77、78、81、82、83、84、85、86、87、88、89、90、92、95、96、98、99、101、102、103、104、105、106、110、113、114、115、116、117、119、120、121、123、124、125、127、128、131、132、133、136、137、138、142、143および145の標題化合物は、HCV1b-Con-1レプリコンアッセイで1 nM未満のEC50を示し；実施例8、15、24、25、33、36、37、38、45、46、47、48、49、51、52、61、62、91、93、94、100、108、111、112、118、129、130、134、135、139、140および146の標題化合物は、HCV1b-Con-1レプリコンアッセイで1 nMから10 nMのEC50を示し；実施例4、5、16、19、26、27、40、41、44、59、63、79、80、107、109、122、126、141、149および150の標題化合物は、HCV1b-Con-1レプリコンアッセイで10 nMから100 nMのEC50を示し；実施例29、30、32、68、97、144、147および148の標題化合物は、HCV1b-Con-1レプリコンアッセイで100 nMから250 nMのEC50を示した。5% FBSの存在下でのレプリコンにおけるルシフェラーゼレポーター遺伝子の活性を測定することで、各化合物の抗HCV活性を求めた。ルシフェラーゼレポーター遺伝子は、HCV IRESではなくポリオウイルスIRESの翻訳調節下とし、HuH-7細胞を用いてレプリコンの複製を支援した。

【0941】

上記の図式および実施例に従って、下記の化合物も同様に製造した。

【0942】

【化553】

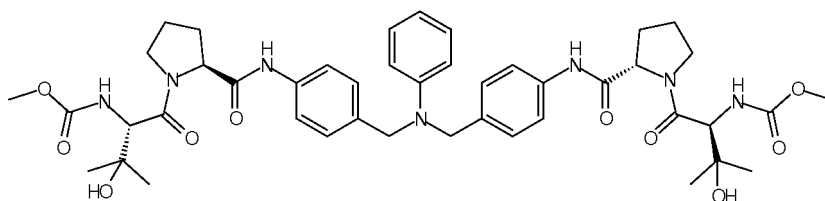
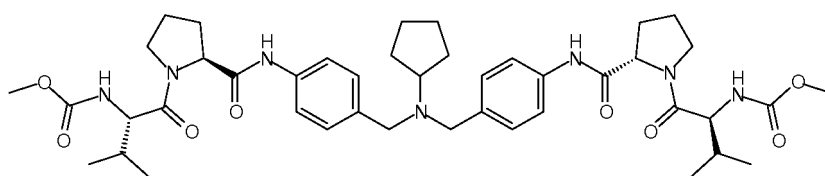


10

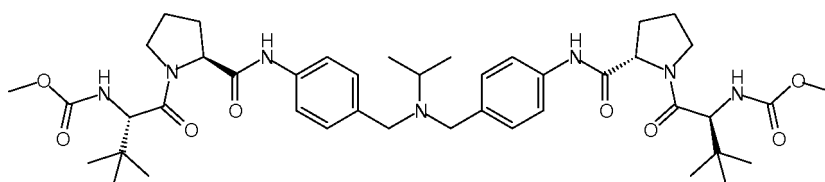
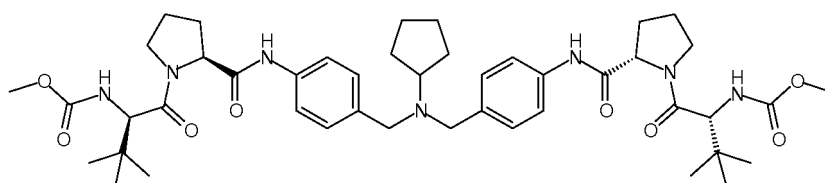
20

30

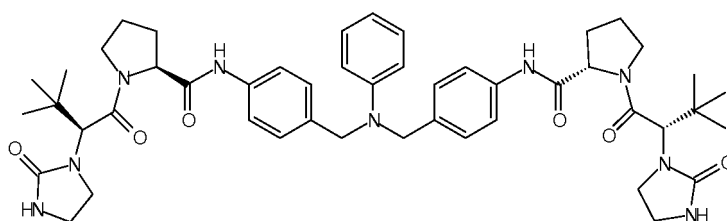
40



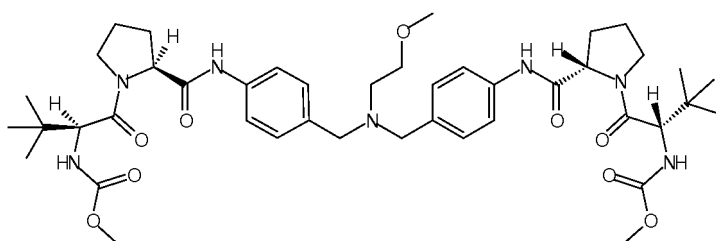
10



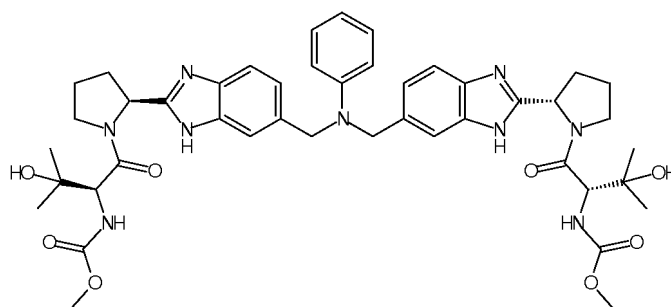
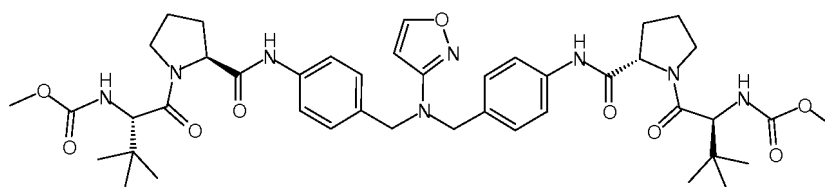
20



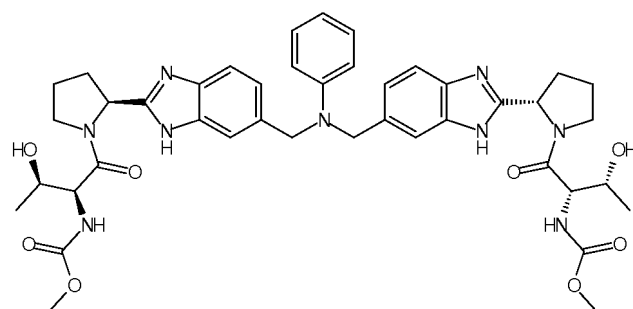
30



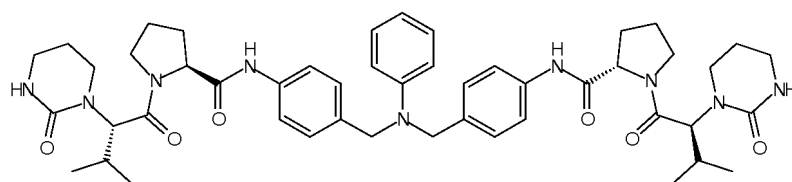
40



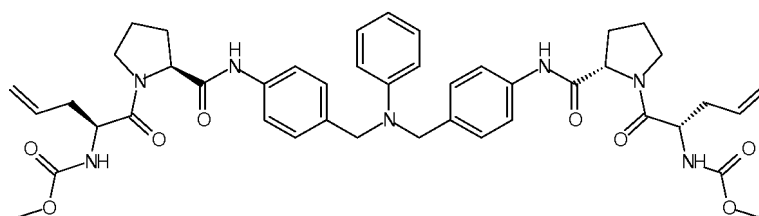
10

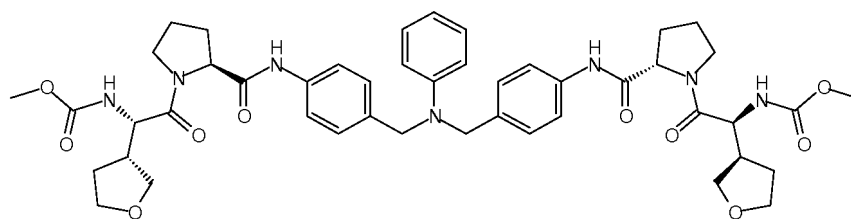
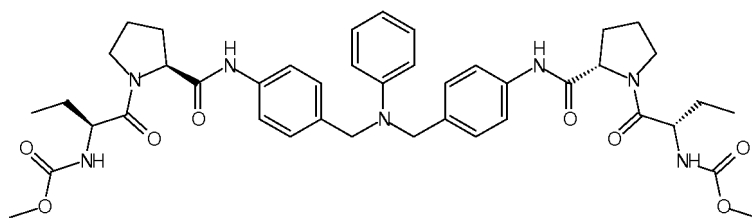


20

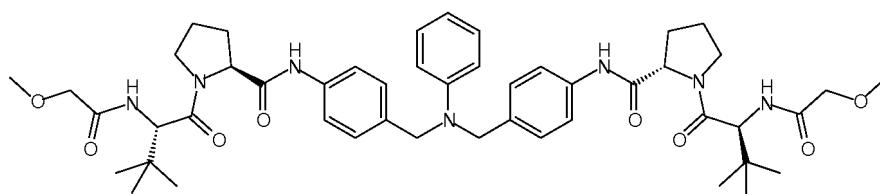


30

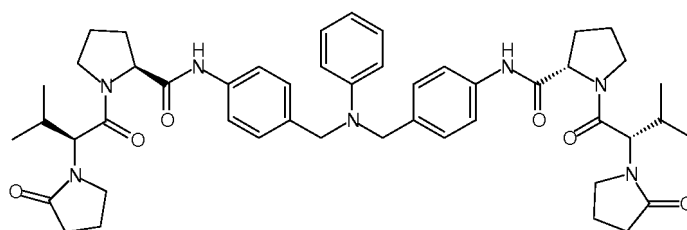
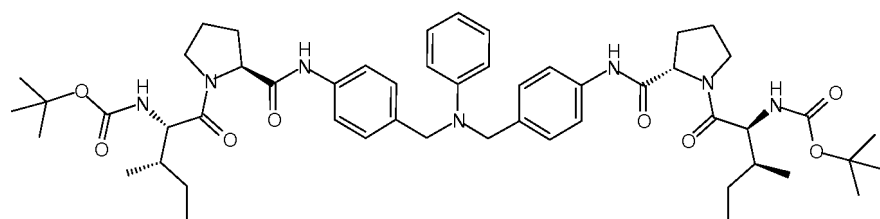




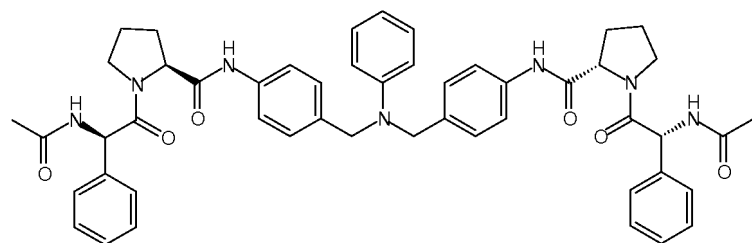
10



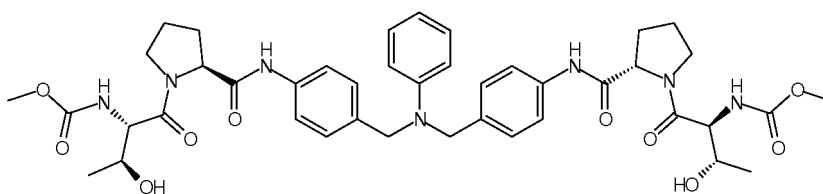
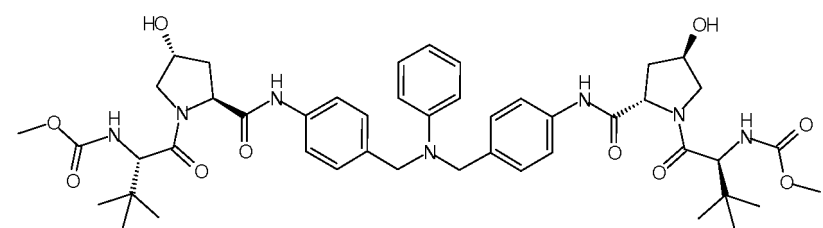
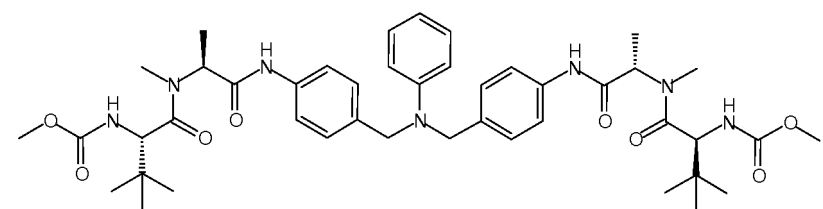
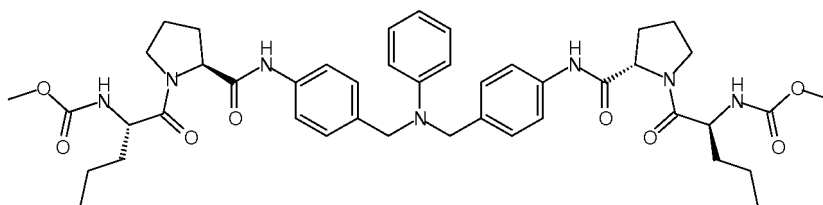
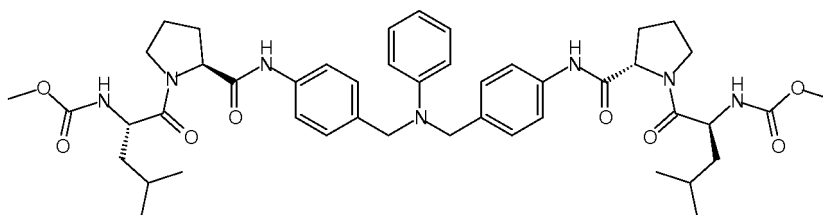
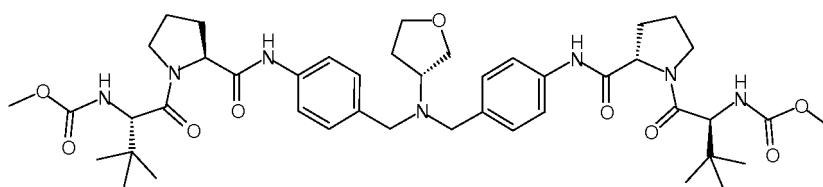
20



30



40

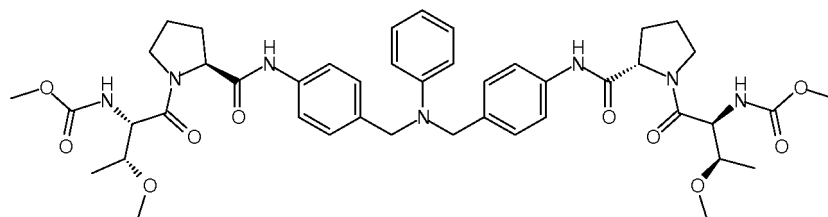
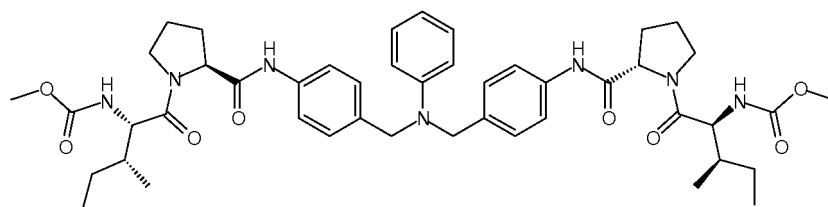


10

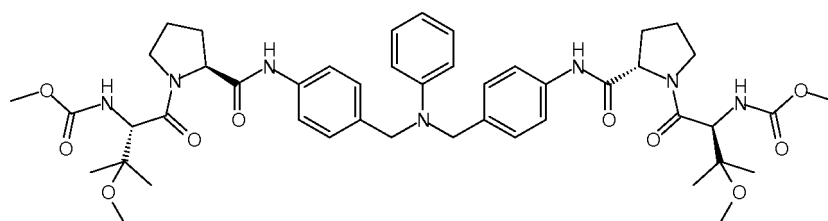
20

30

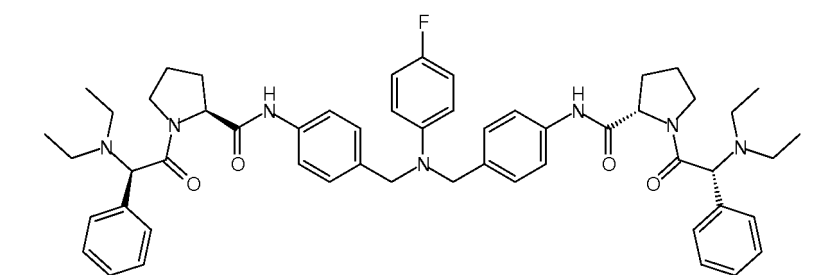
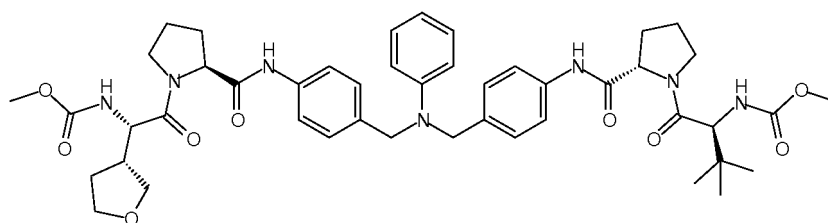
40



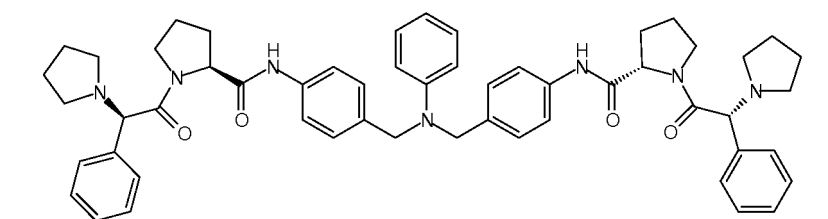
10



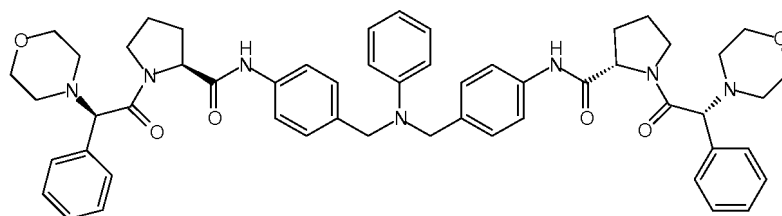
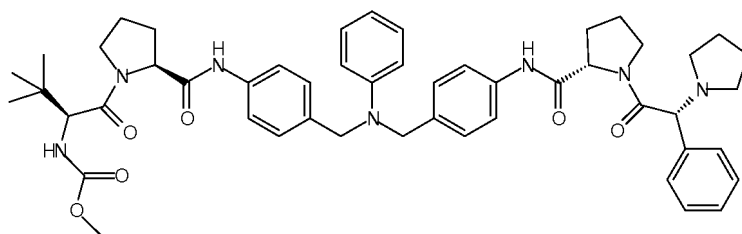
20



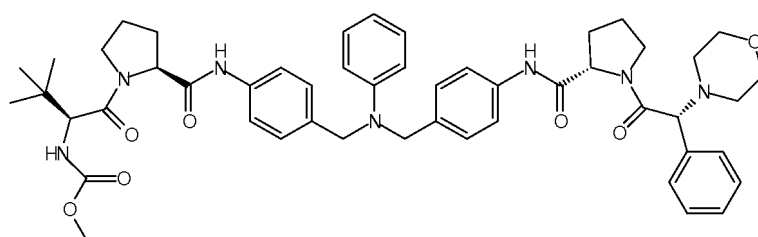
30



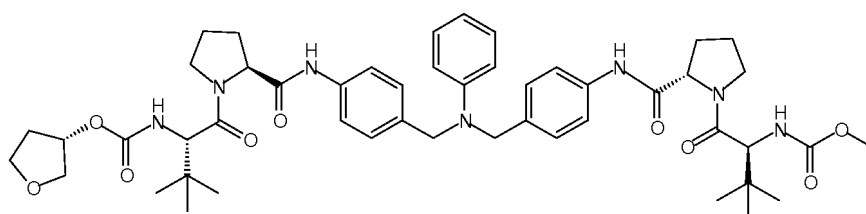
40



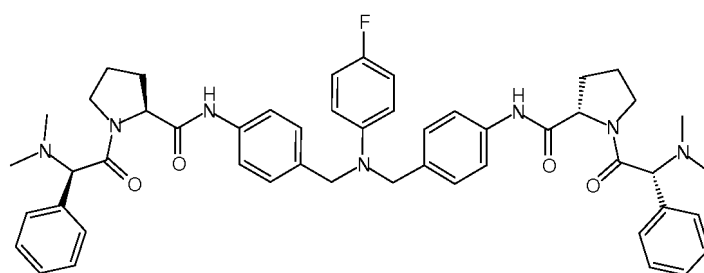
10

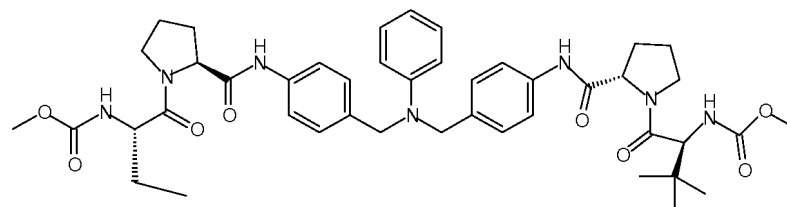
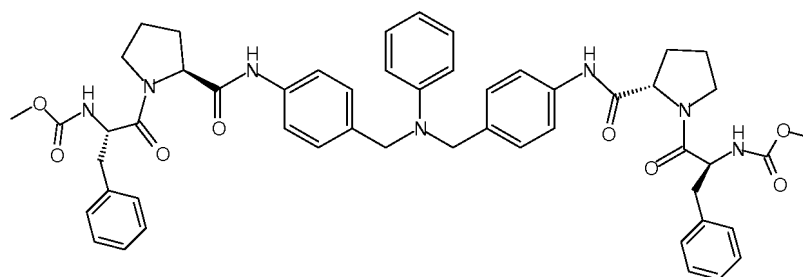


20

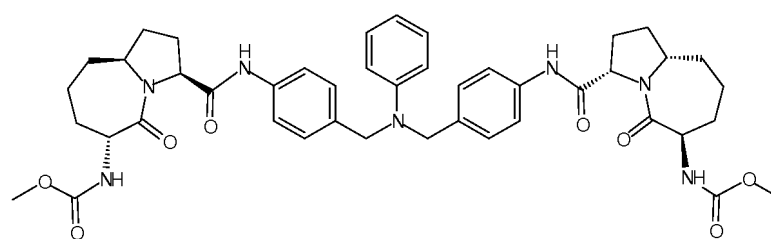


30

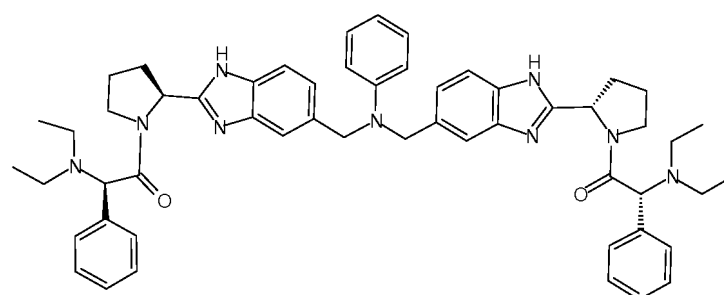
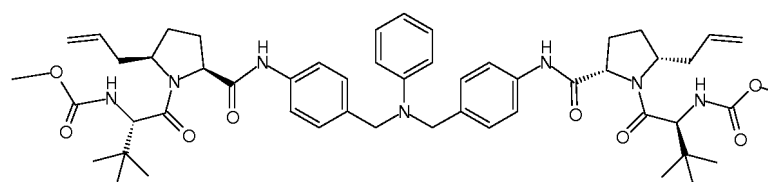




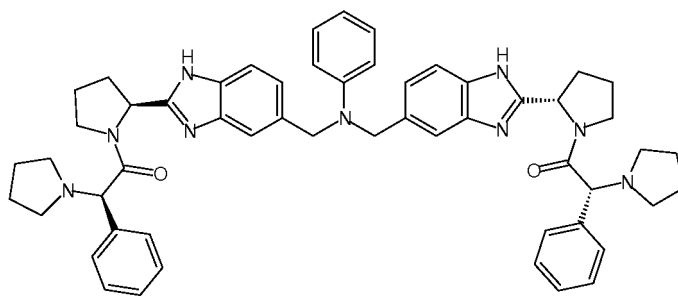
10



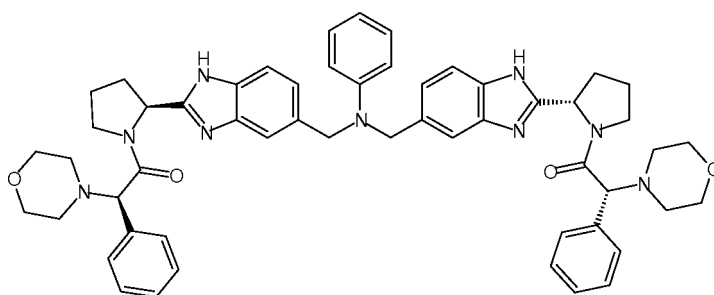
20



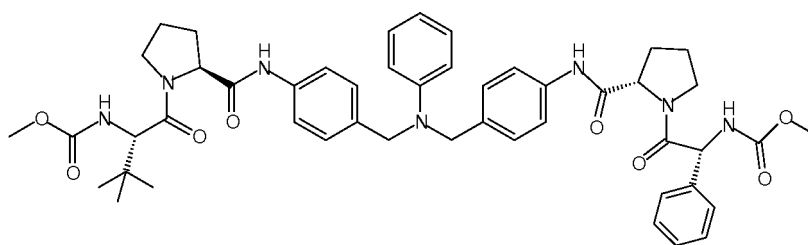
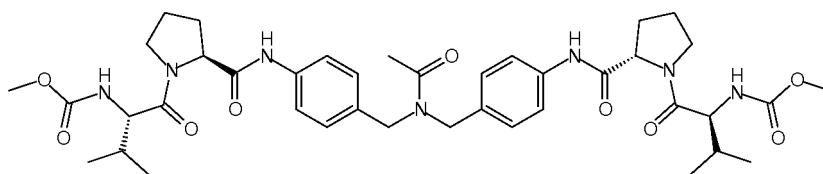
30



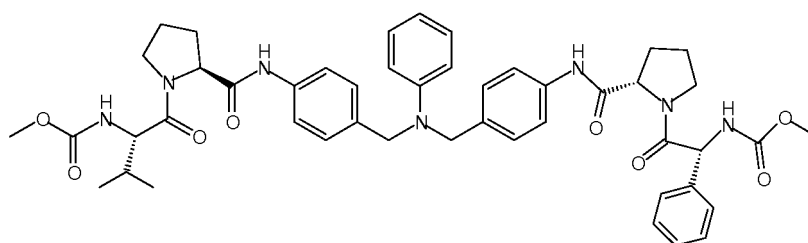
10

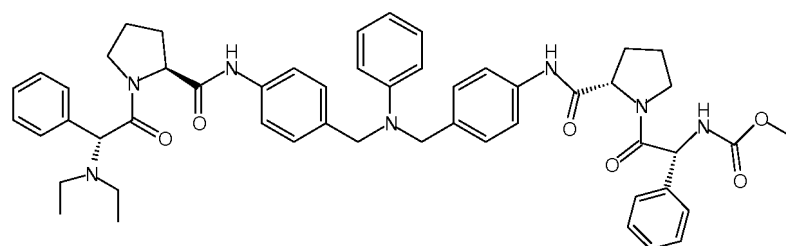
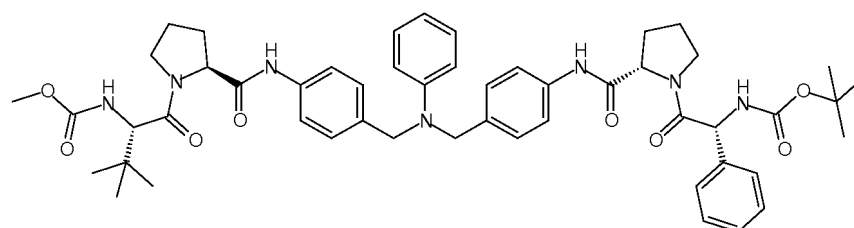
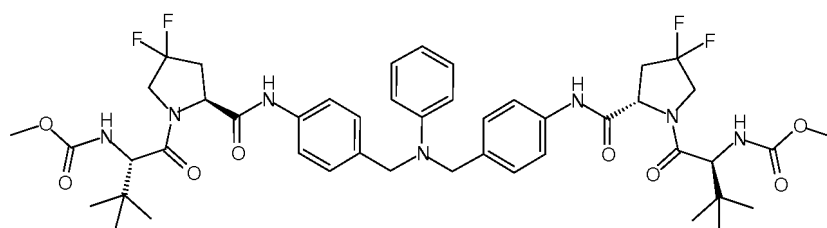
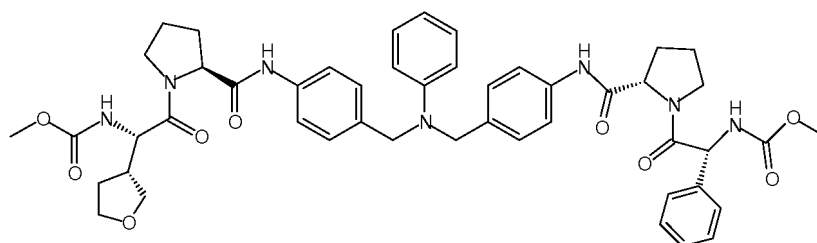
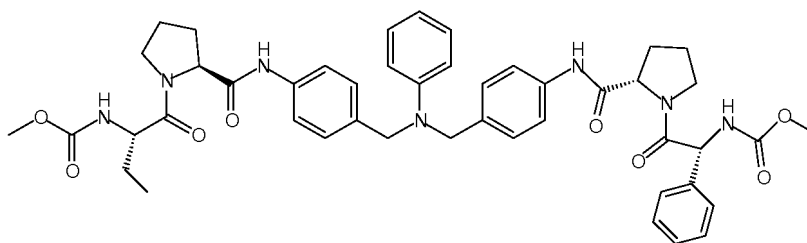


20



30

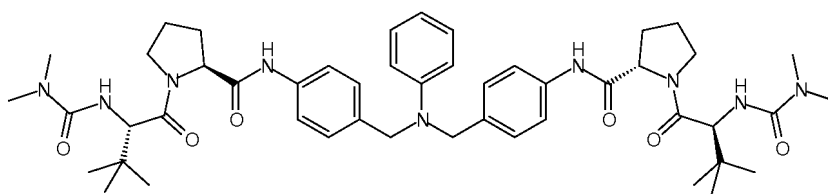
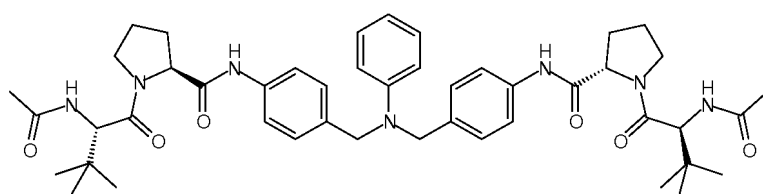
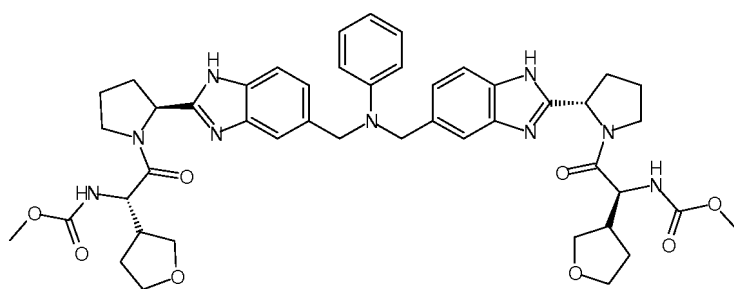
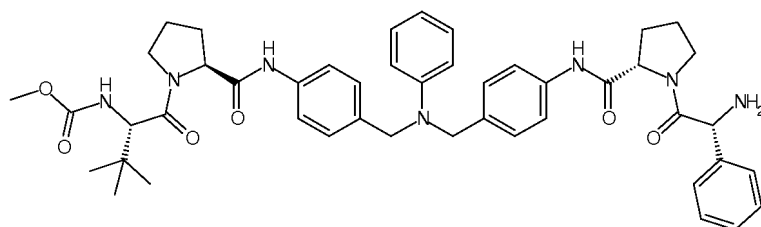
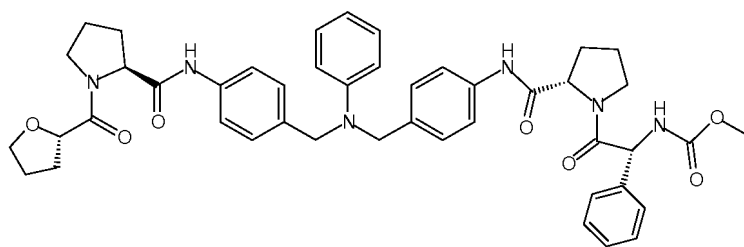




10

20

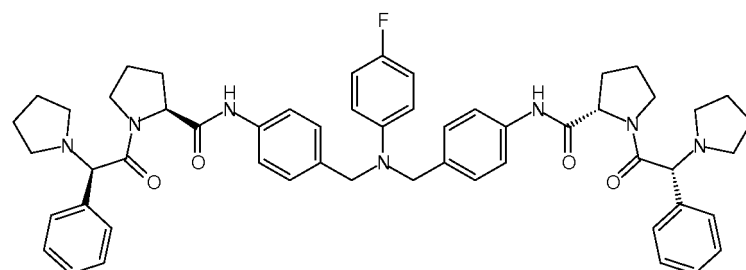
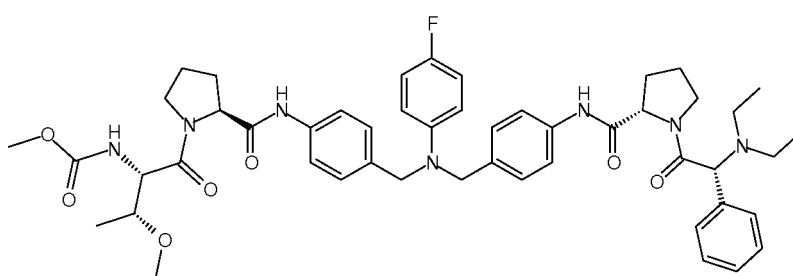
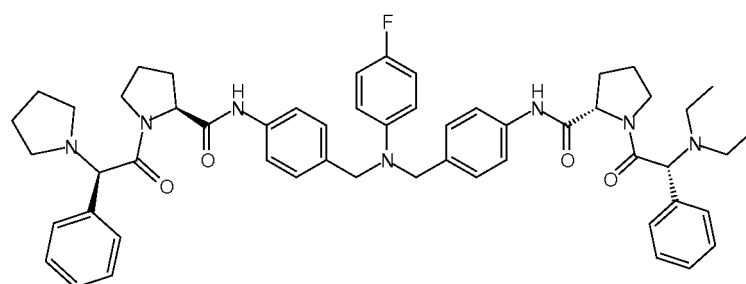
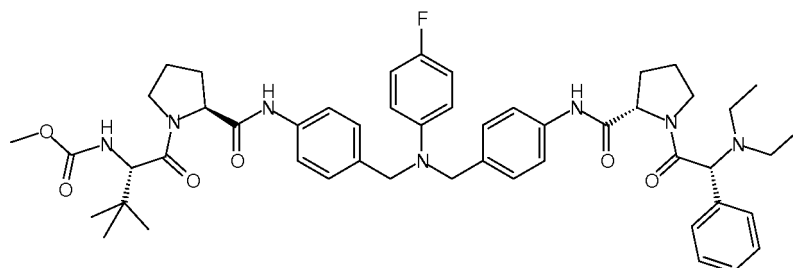
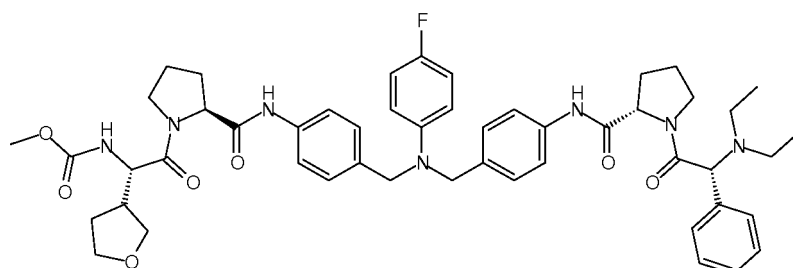
30



10

20

30

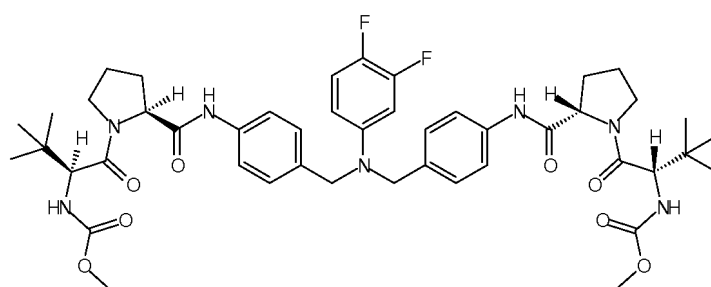
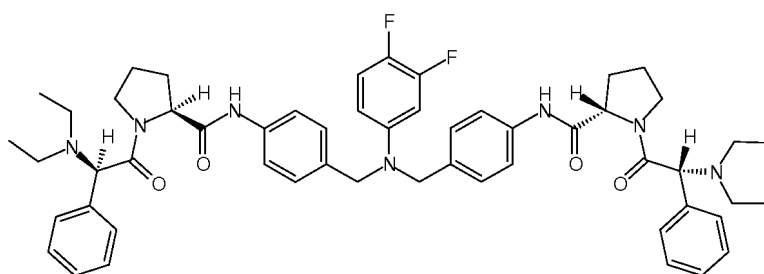
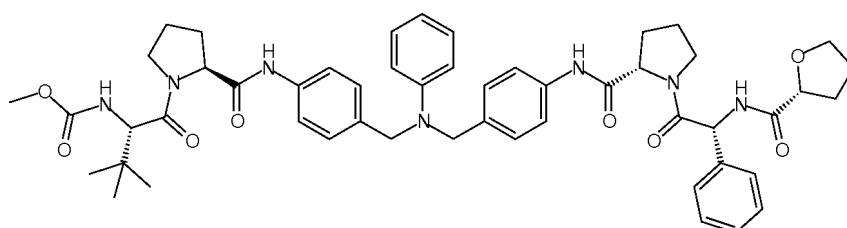
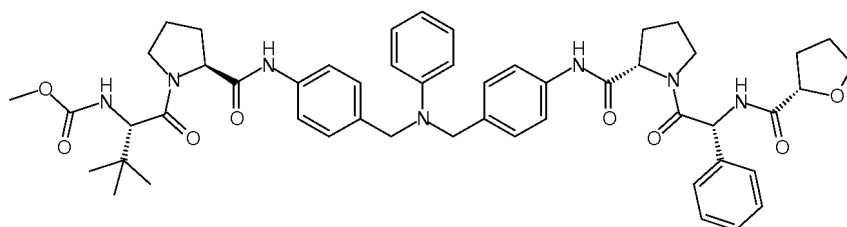
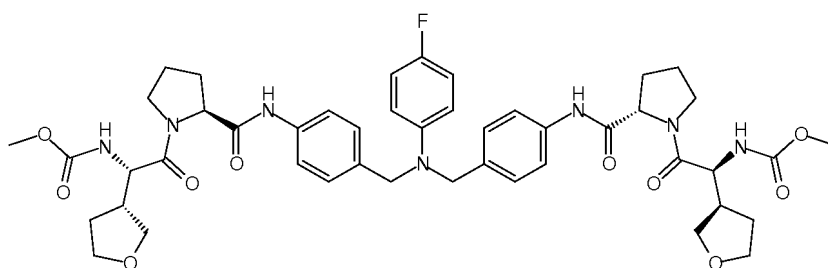


10

20

30

40

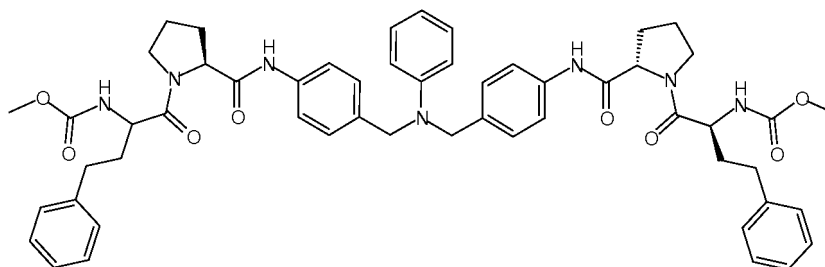


10

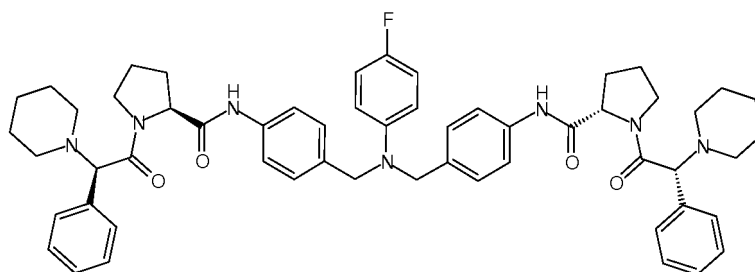
20

30

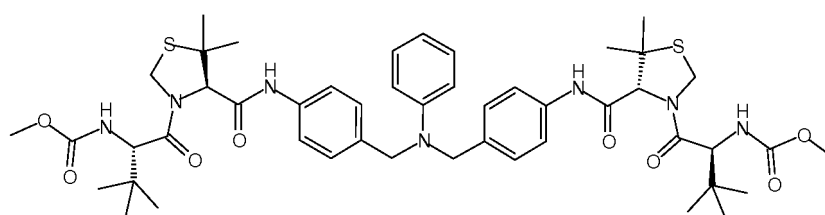
40



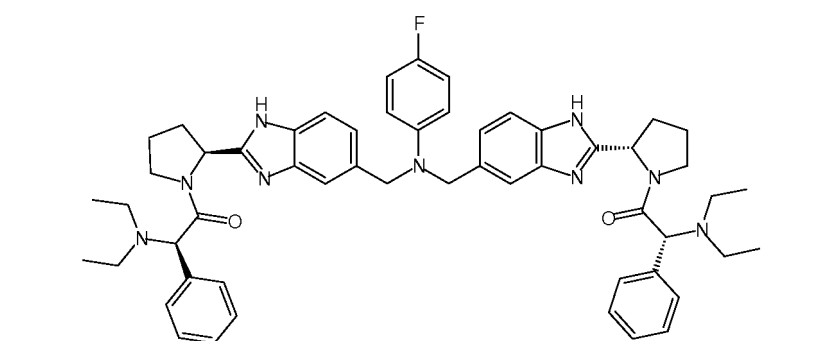
10



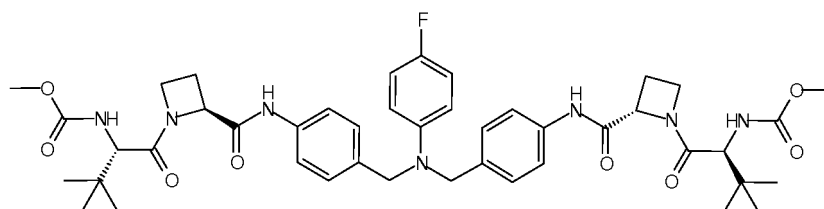
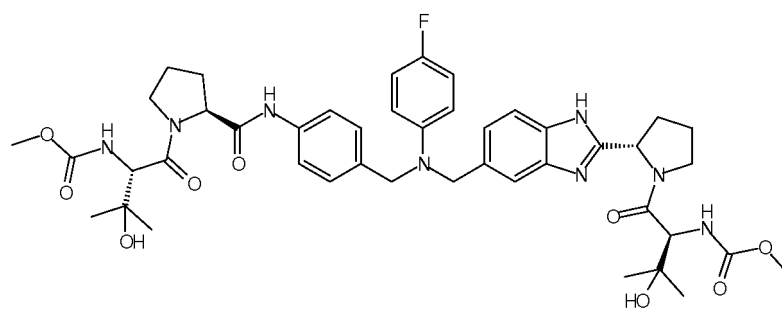
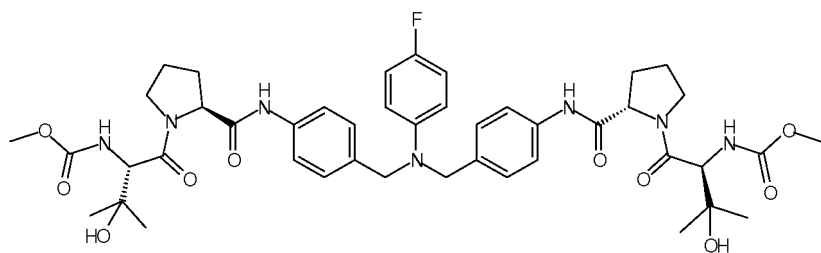
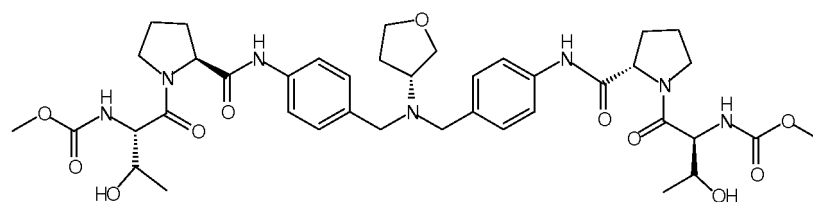
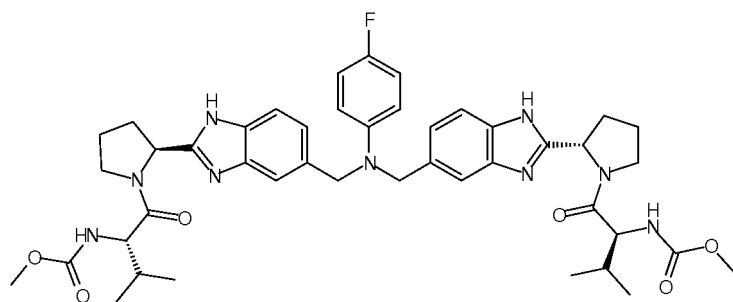
20

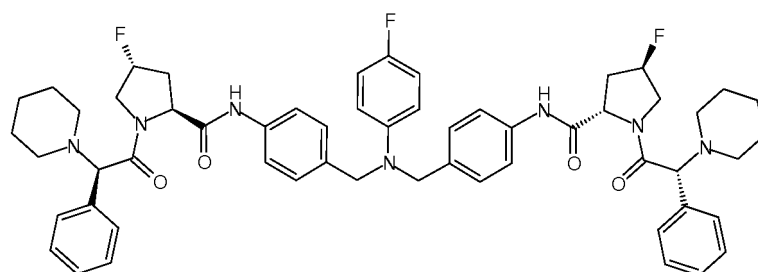
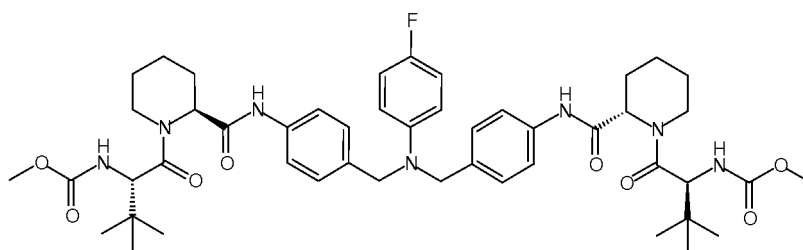


30

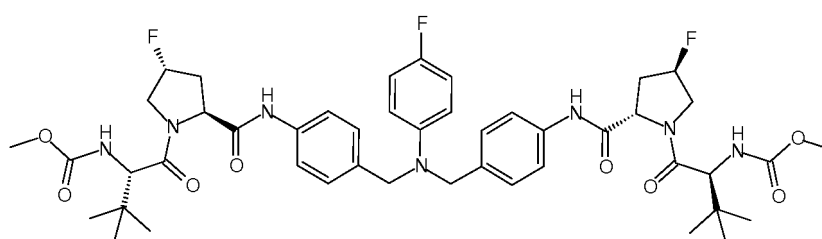


40

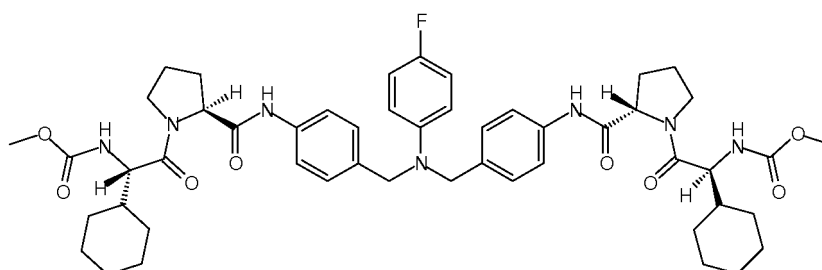




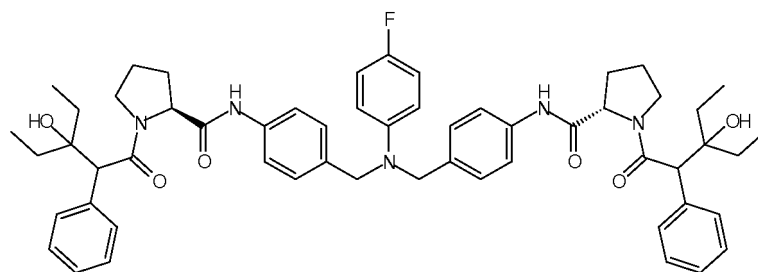
10



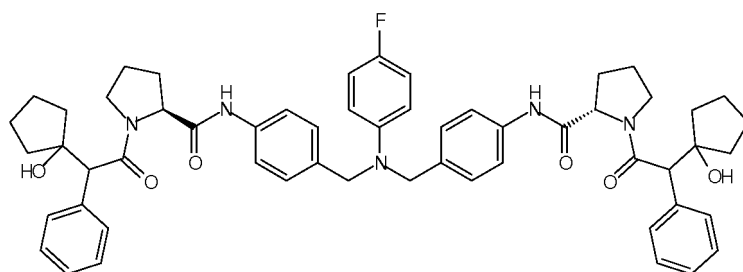
20



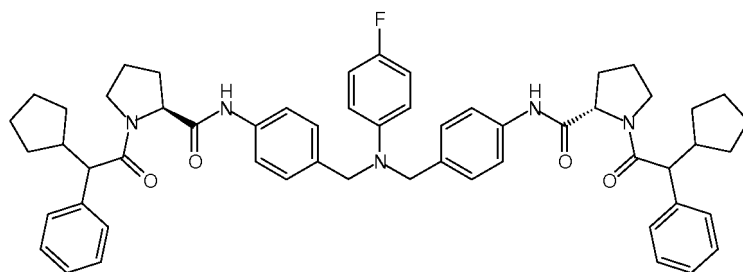
30



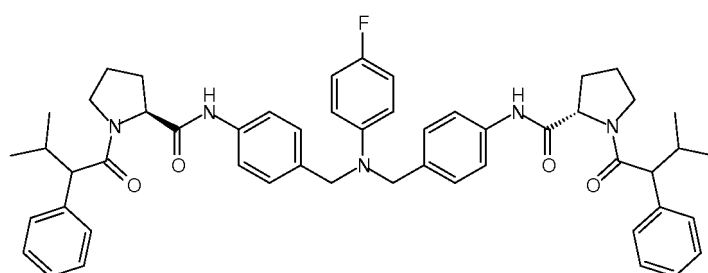
40



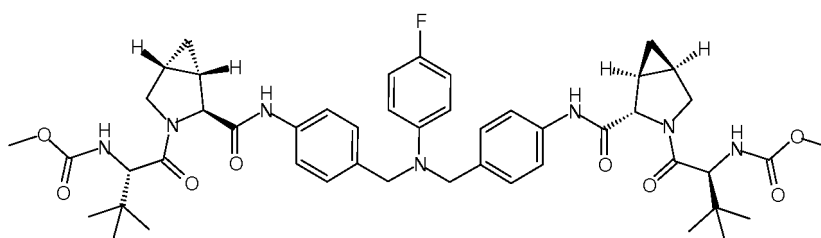
10



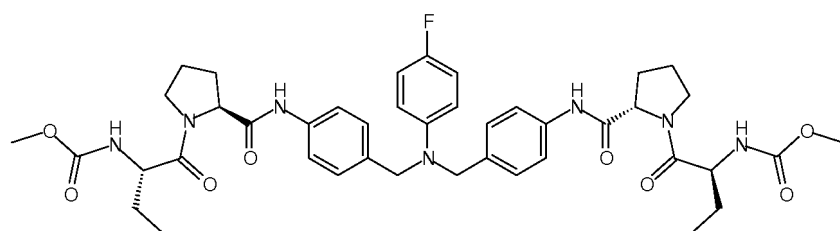
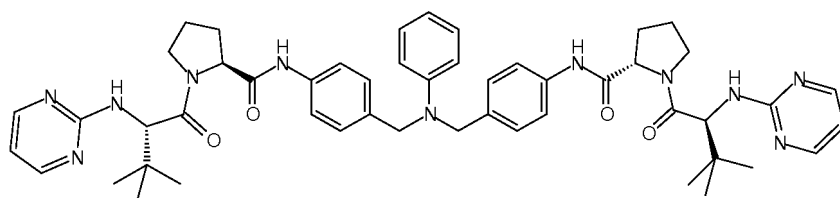
20



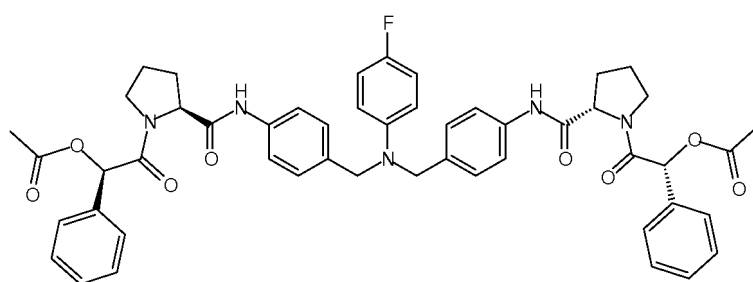
30



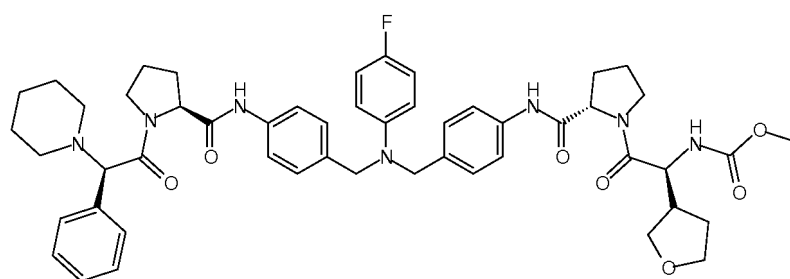
40



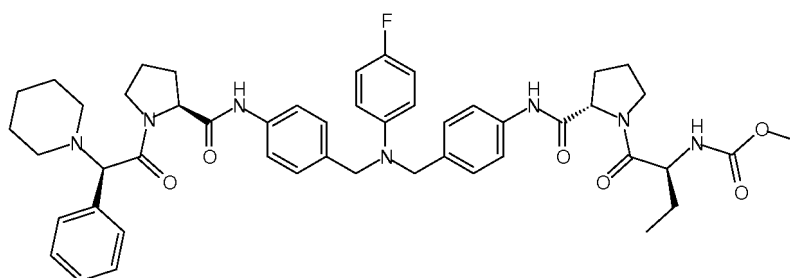
10



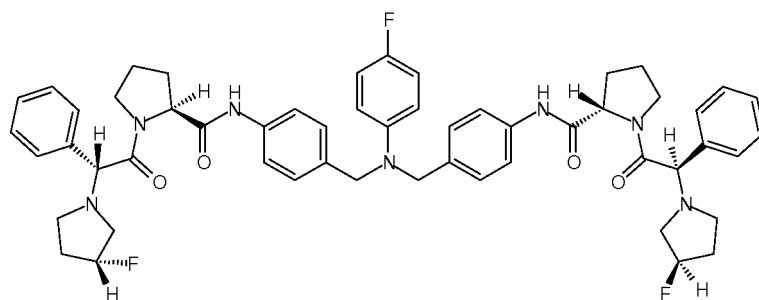
20



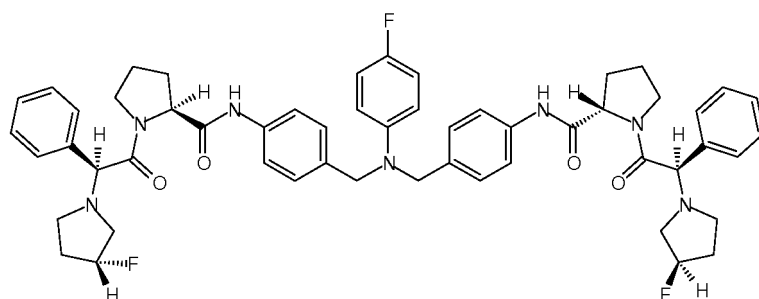
30



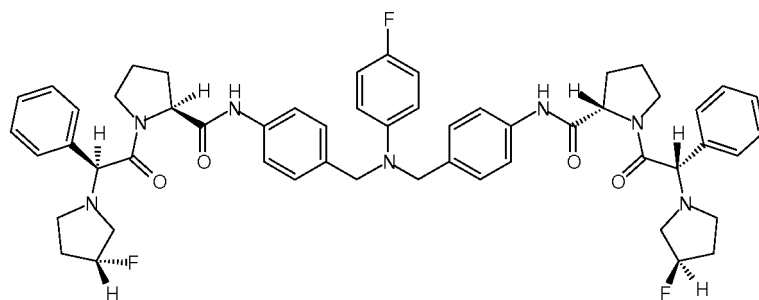
40



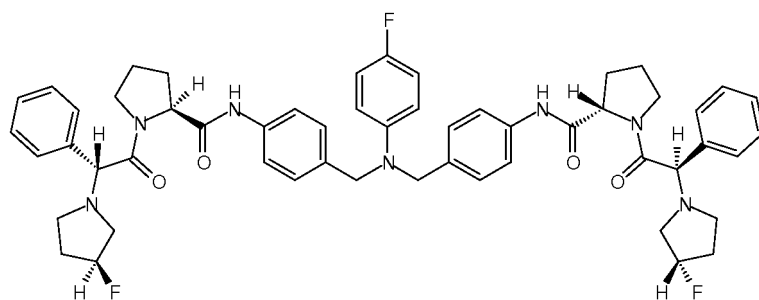
10

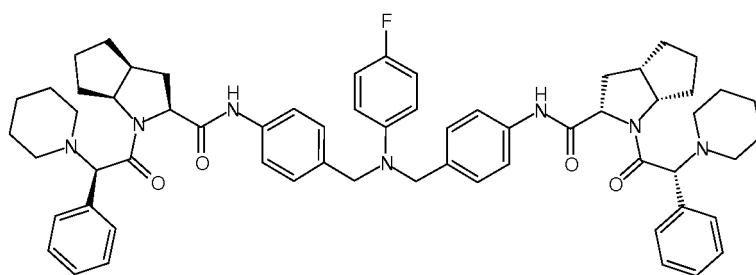
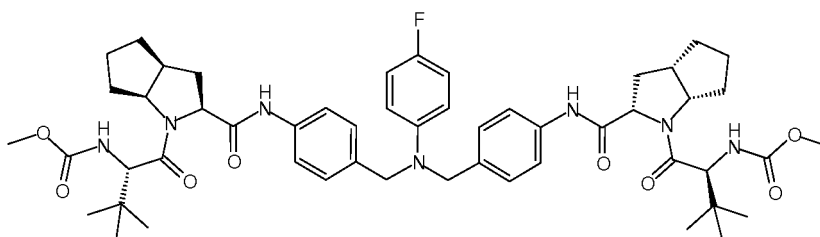
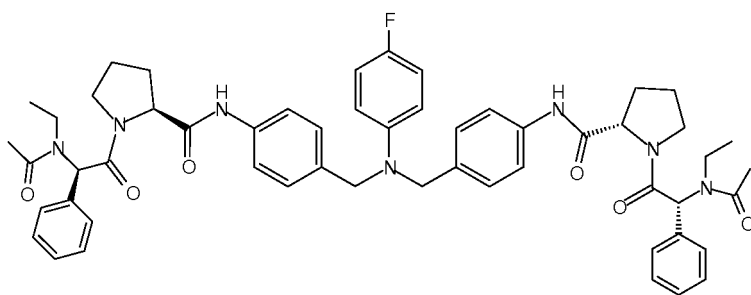
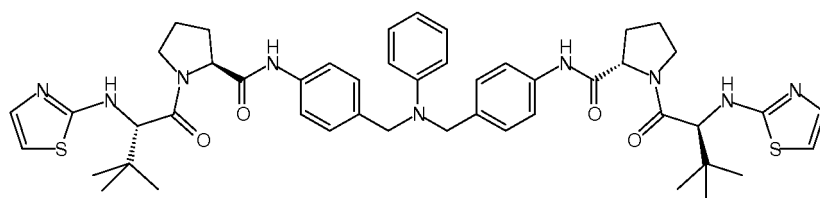
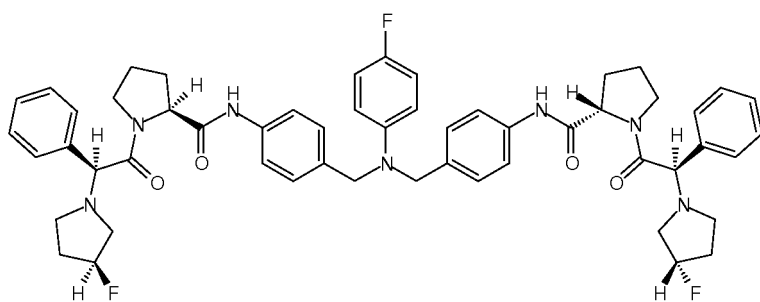


20



30



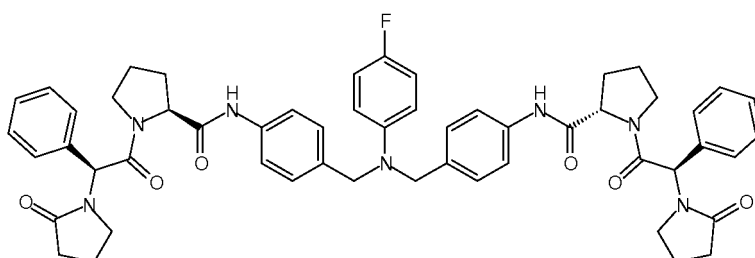
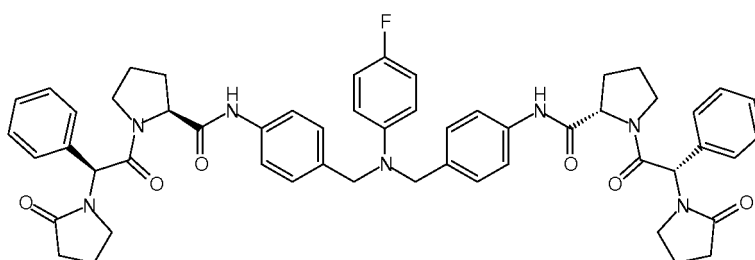
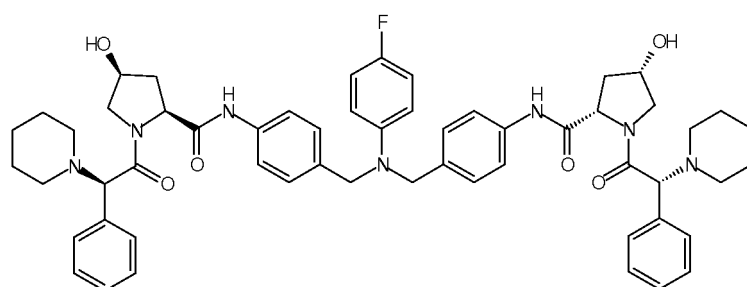
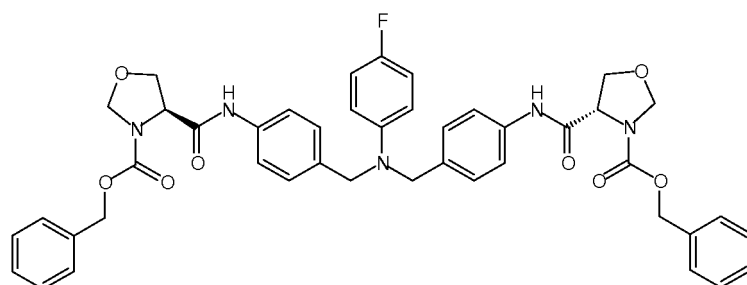
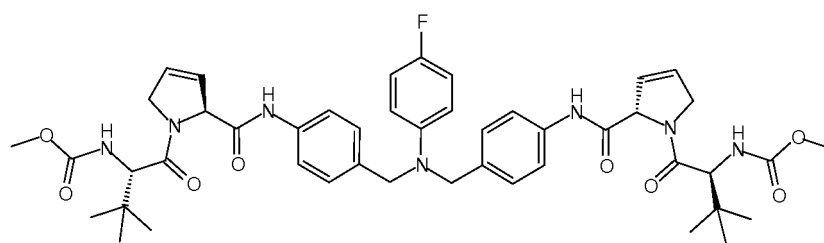


10

20

30

40

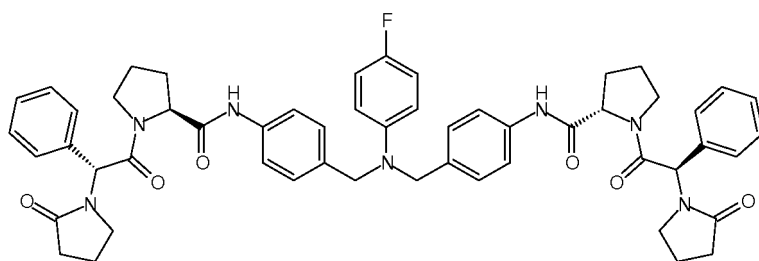


10

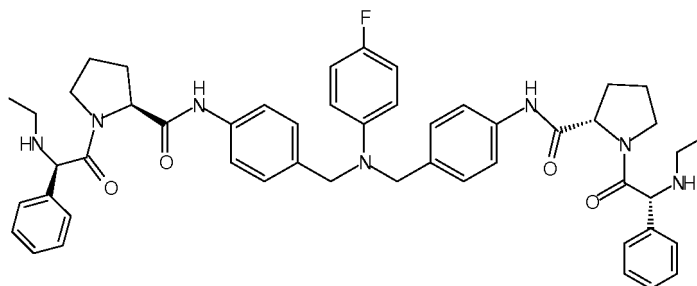
20

30

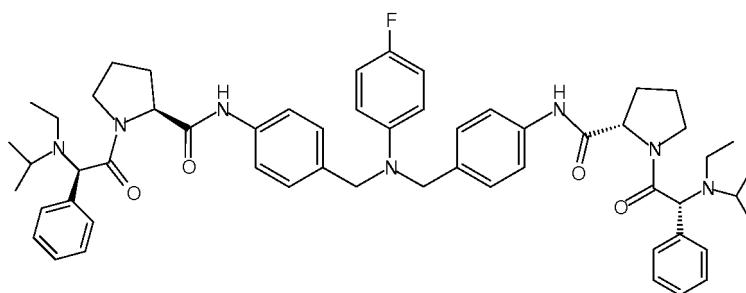
40



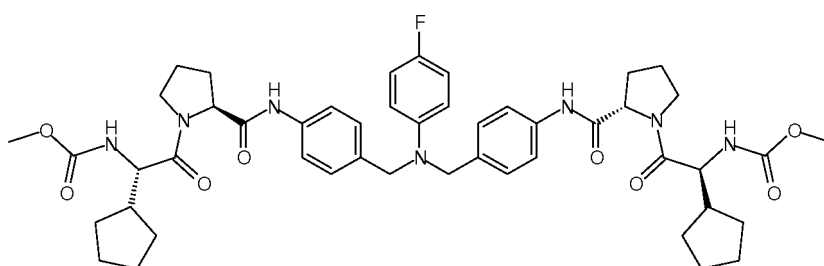
10



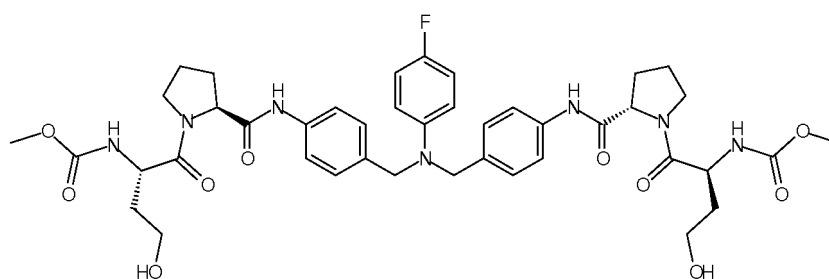
20

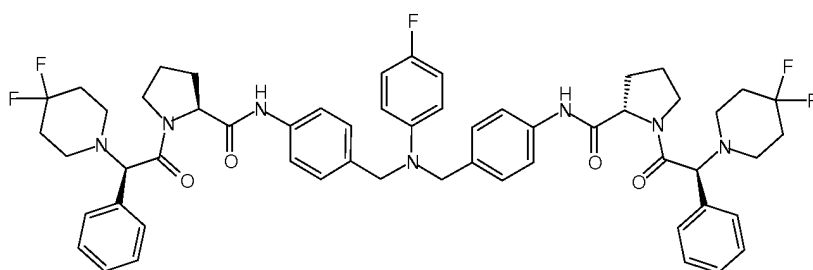
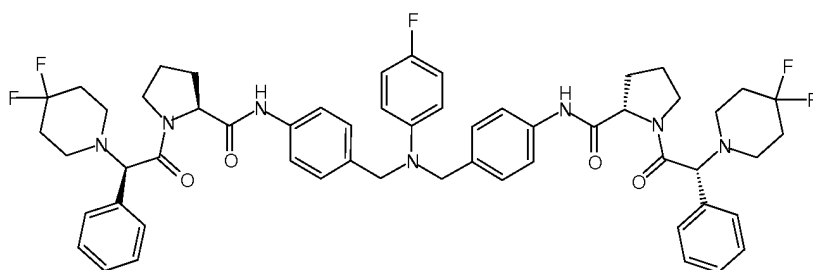
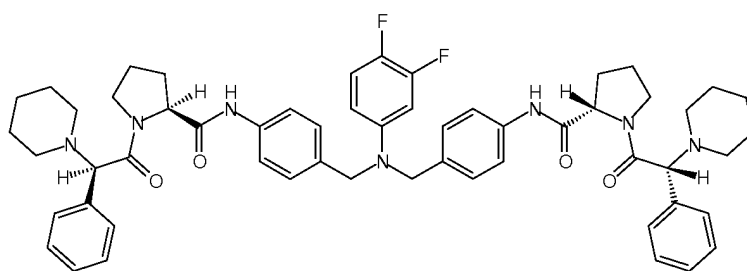
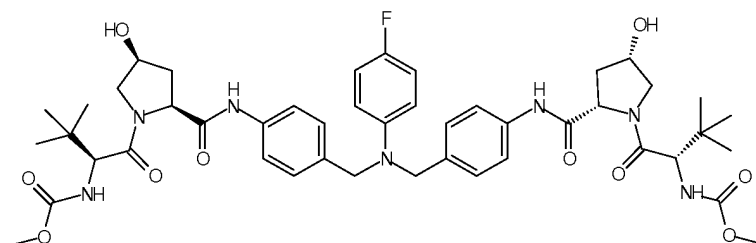
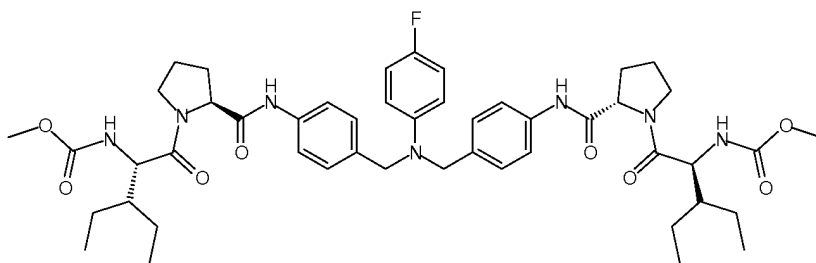


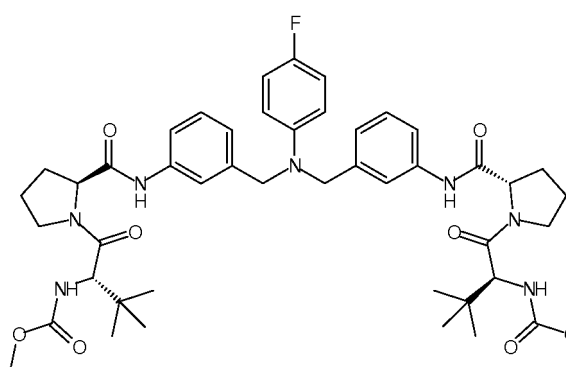
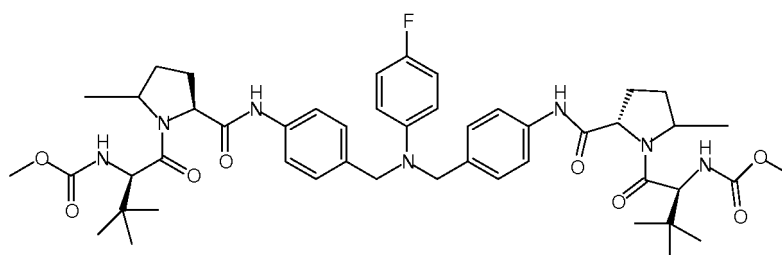
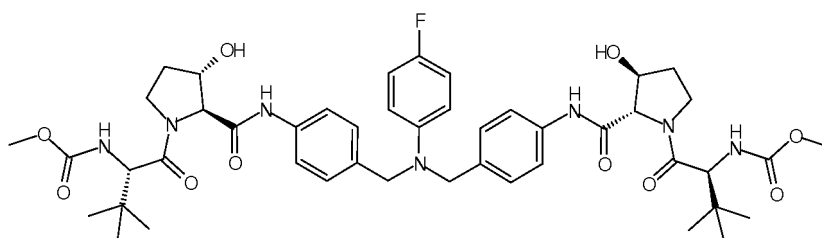
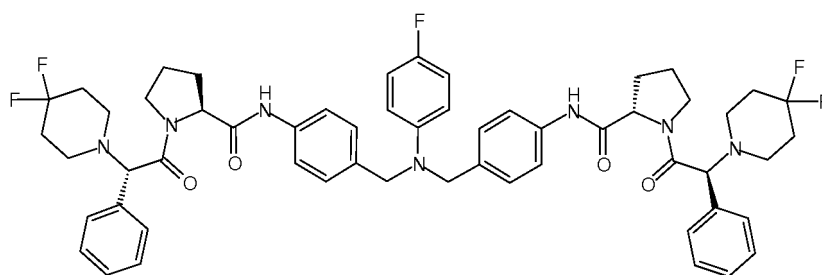
30



40



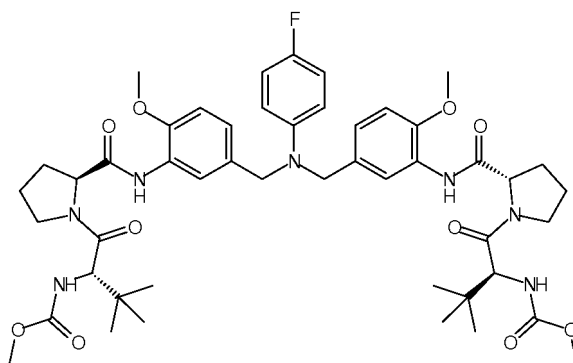
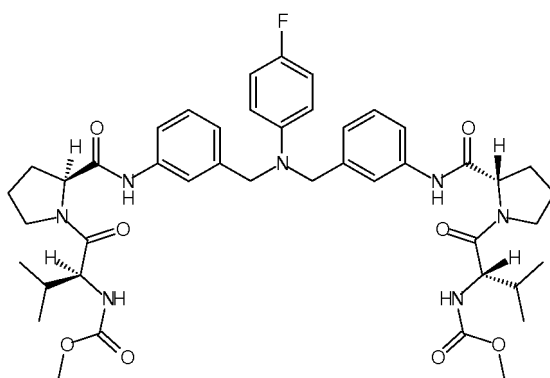
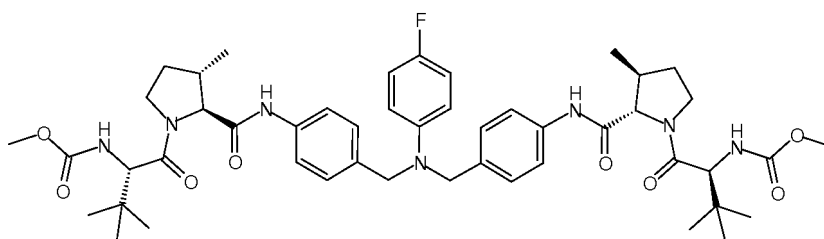
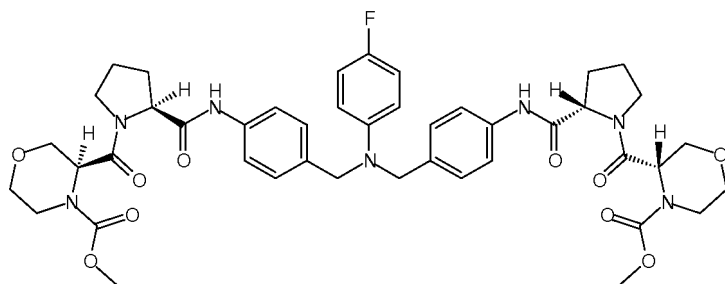




10

20

30

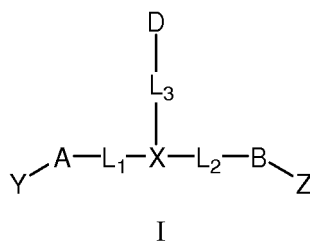


【0943】

さらに、下記の式 I の化合物を、本発明に従って同様に製造することができる。

【0944】

【化554】



10

20

30

40

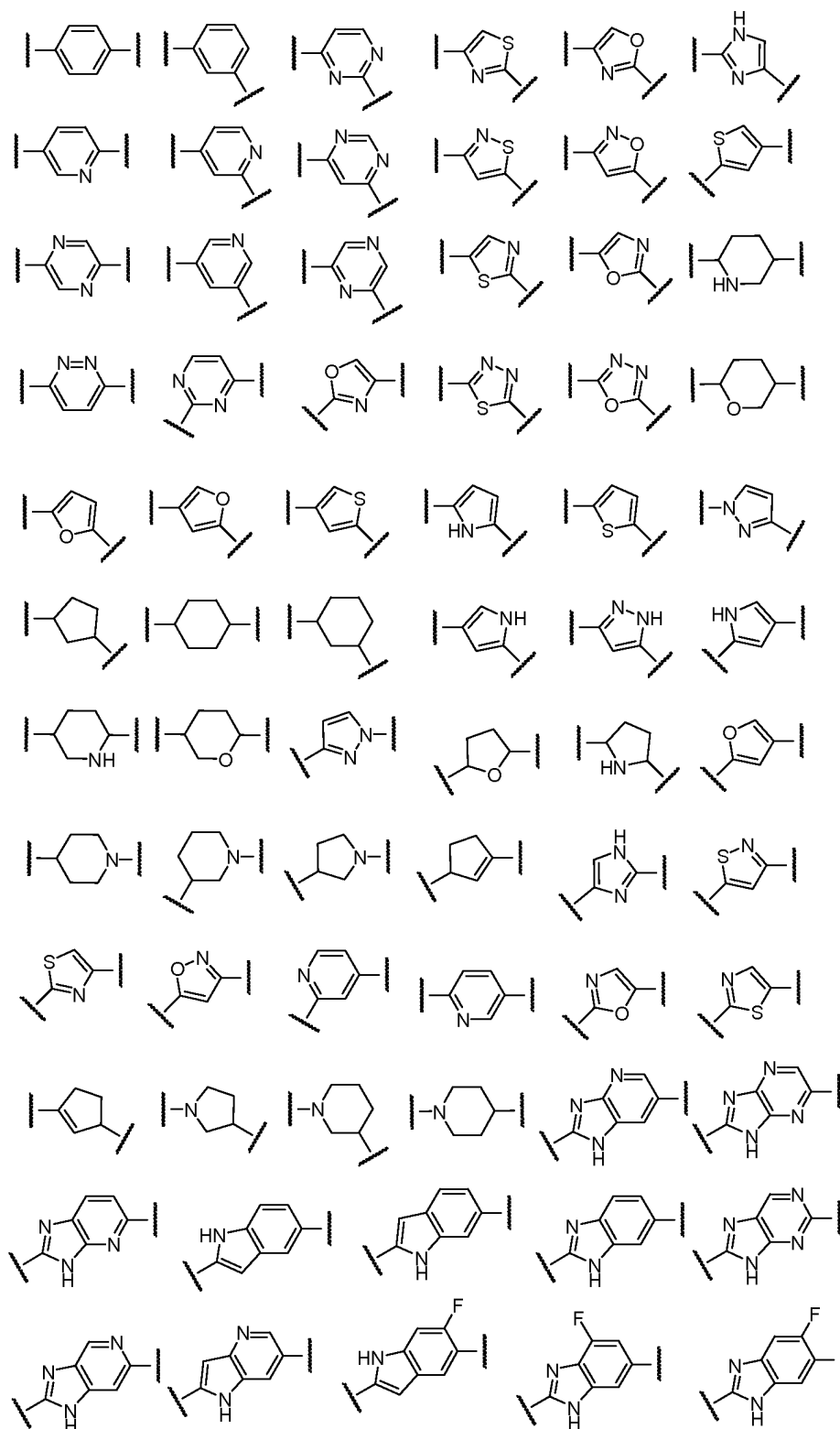
50

式中、Aは表1 aから選択され、Bは表1 bから選択され、Dは表2から選択され、YおよびZはそれぞれ独立に表3から選択され、A、BおよびDはそれぞれ独立に1以上の R_A で置換されていても良く、X、 L_1 、 L_2 、 L_3 および R_A は上記で記載の通りである。好ましくは、XはNであり、 L_1 および L_2 はそれぞれ独立に $C_1 - C_6$ アルキレン（例えば、 $-(CH_2)-$ ）であり、 L_3 は結合であり、 L_1 および L_2 はそれぞれ独立にハロゲン、 R_T 、 $-O-R_S$ 、 $-S-R_S$ 、 $-N(R_S R_{S'})$ 、 $-OC(O)R_S$ 、 $-C(O)OR_S$ 、ニトロ、オキソ、ホスホノキシ、ホスホノ、チオキソ、ホルミルまたはシアノから選択される1以上の置換基で置換されていても良く、 R_T 、 R_S および $R_{S'}$ は上記で定義の通りである。

【0945】

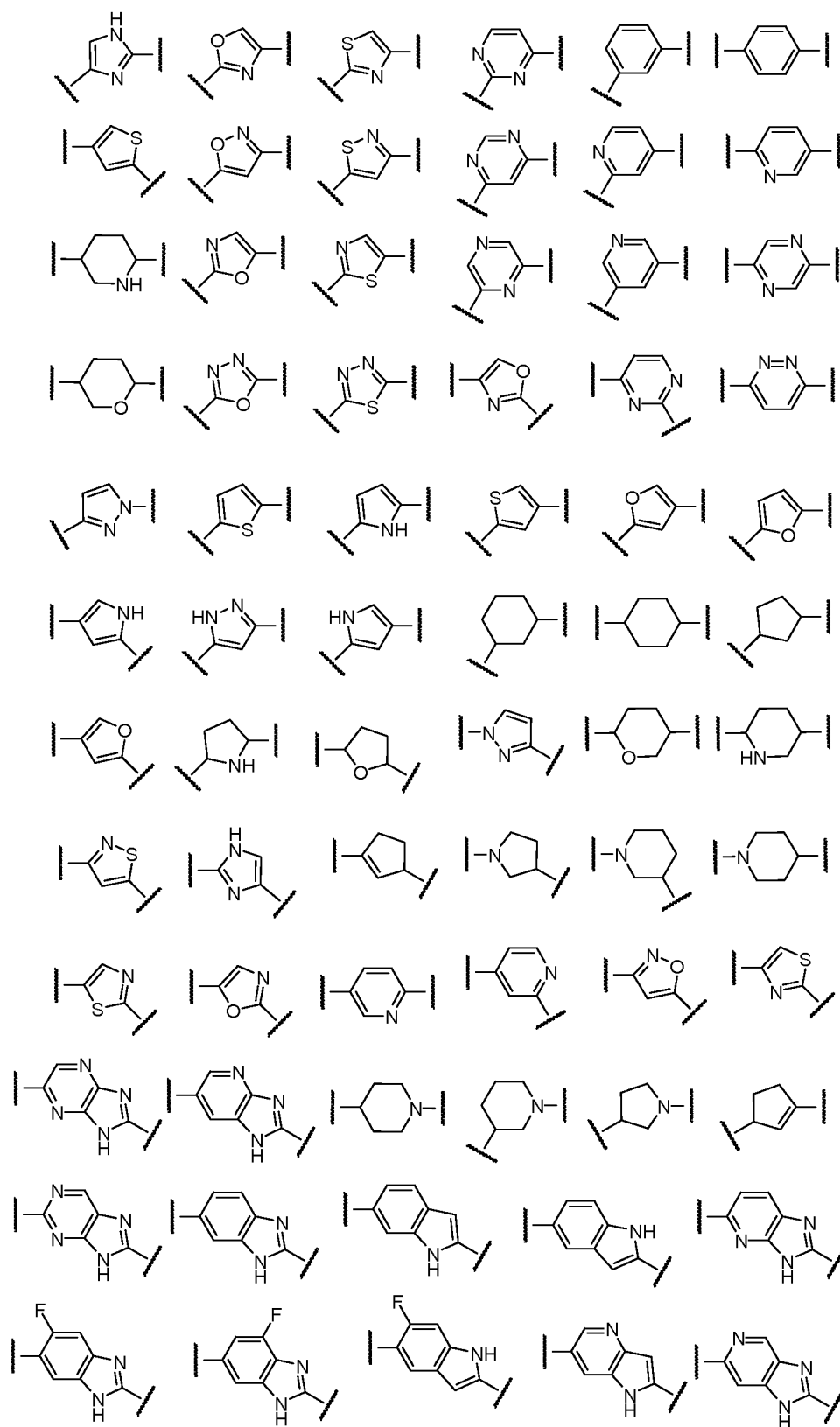
【表 1】

表 1a. A



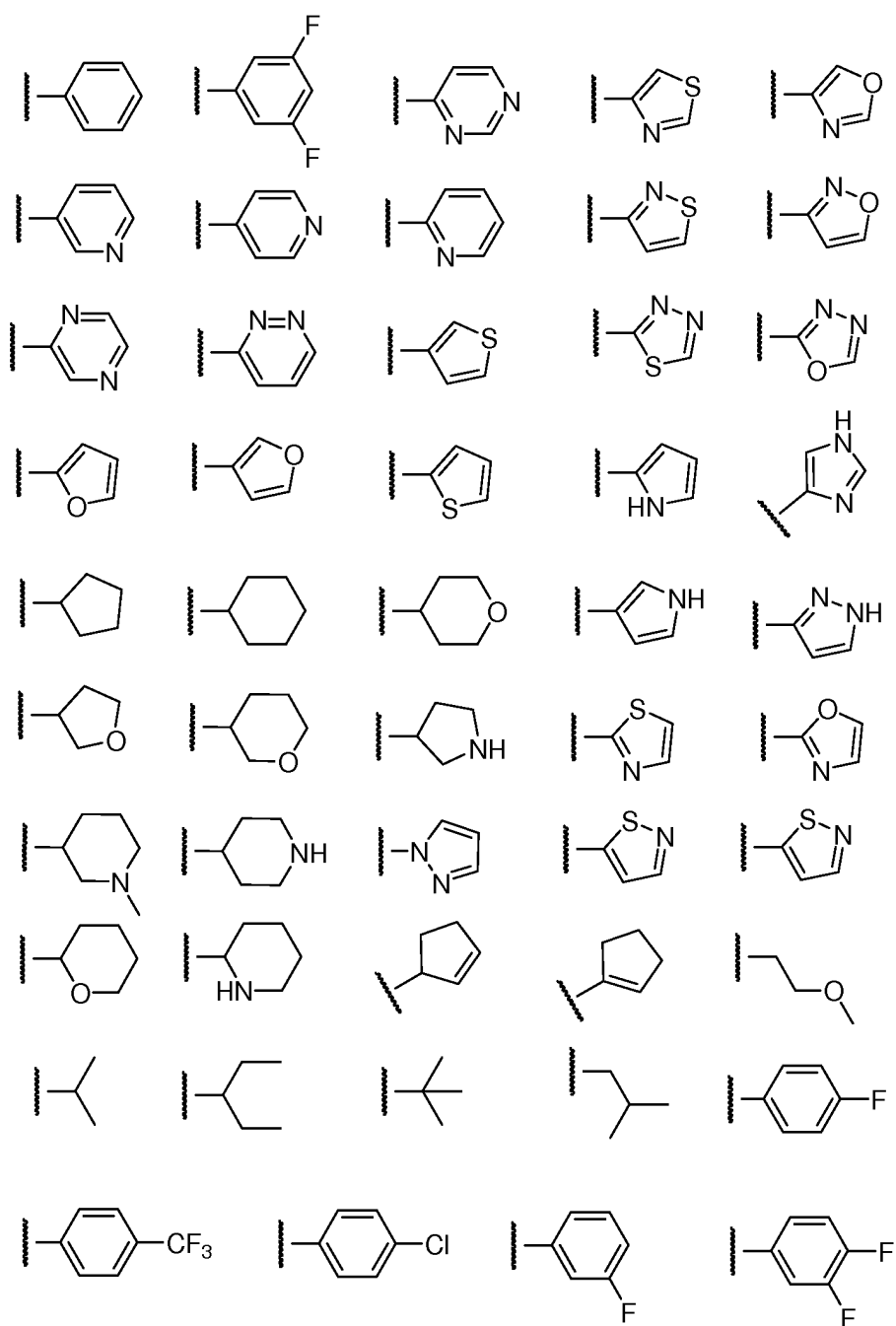
【表 2】

表 1b. B



【表 3】

表 2. D



10

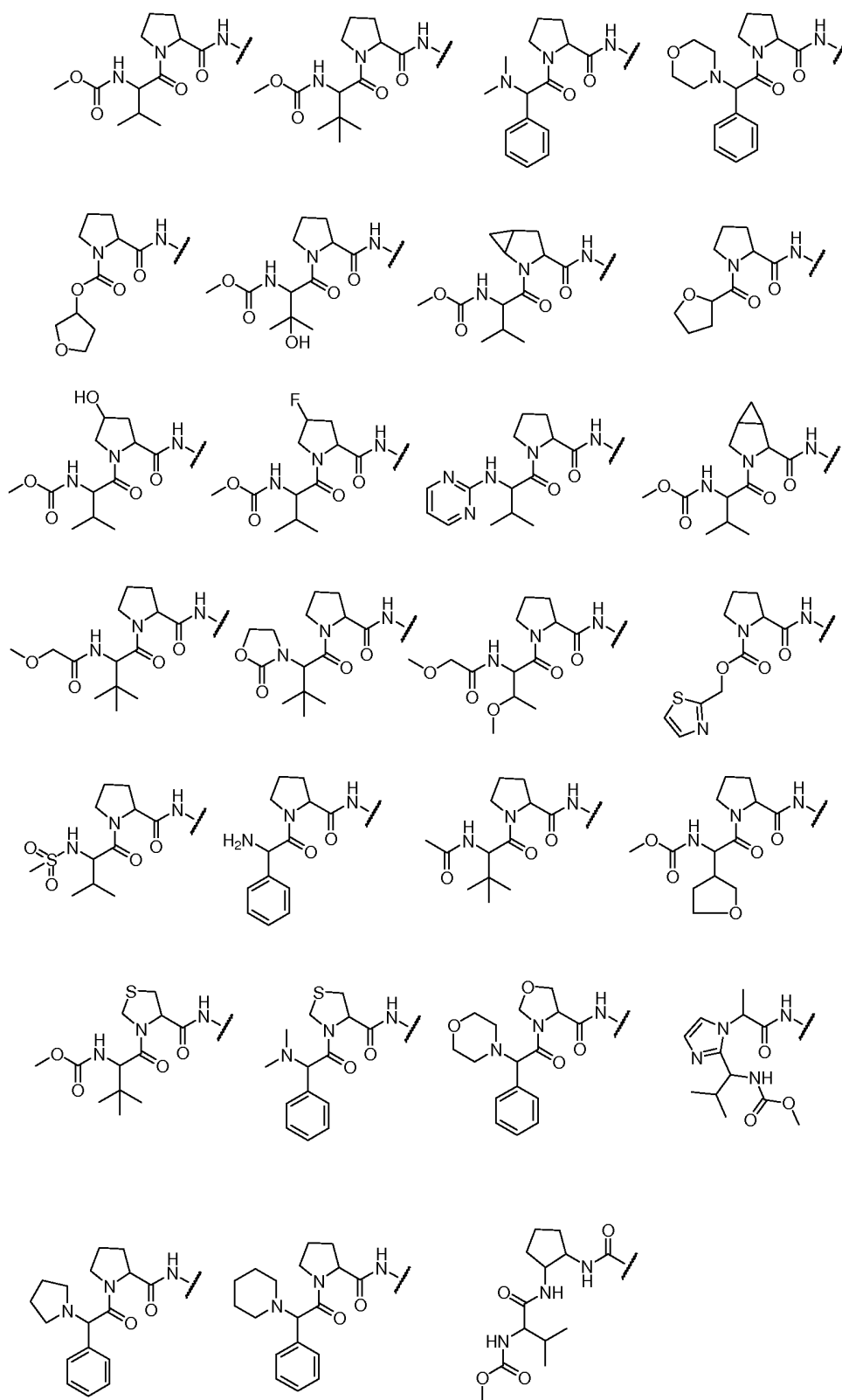
20

30

【0 9 4 8】

【表 4】

表 3. Y および Z



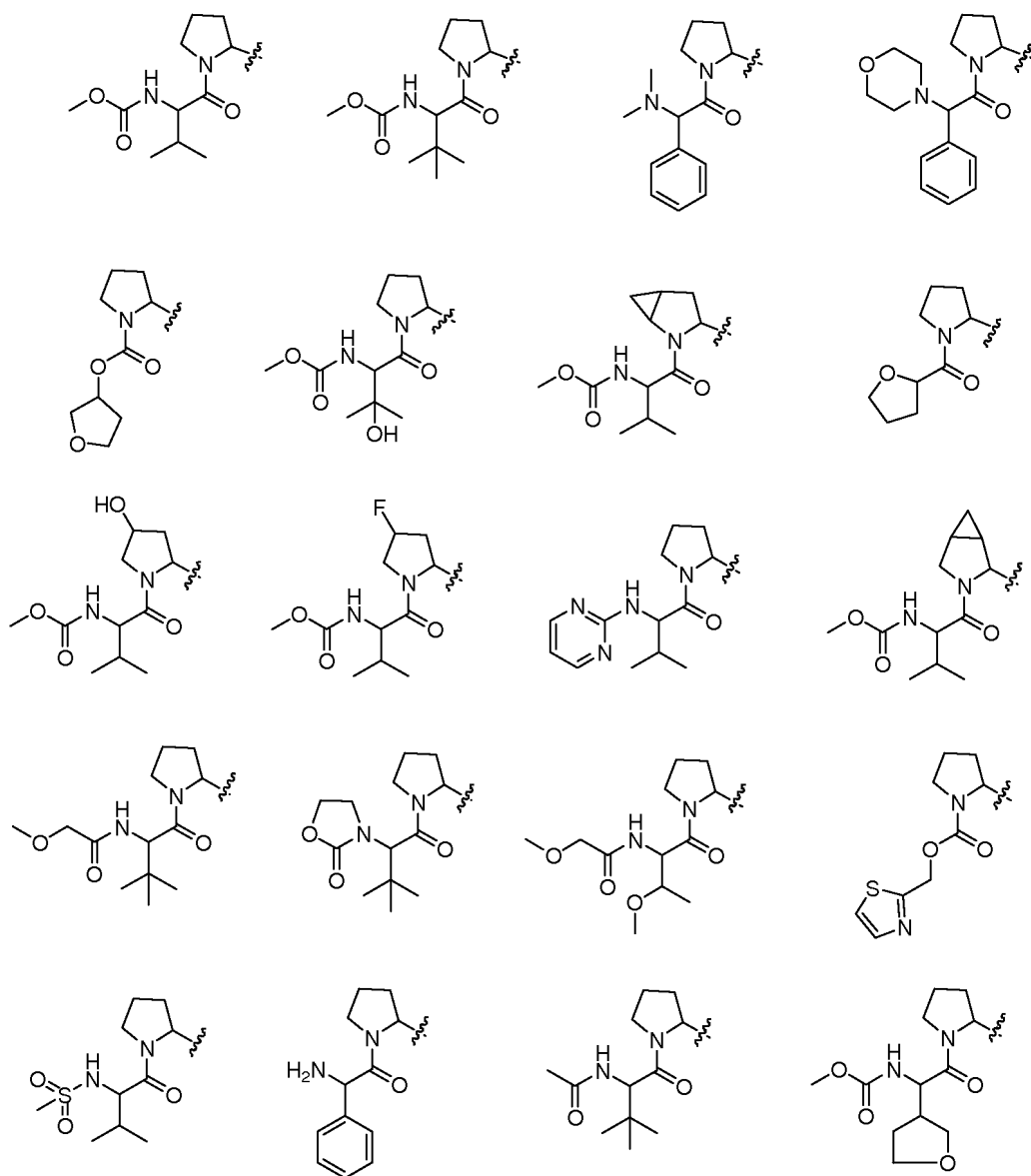
10

20

30

40

表 3. YおよびZ(つづき)

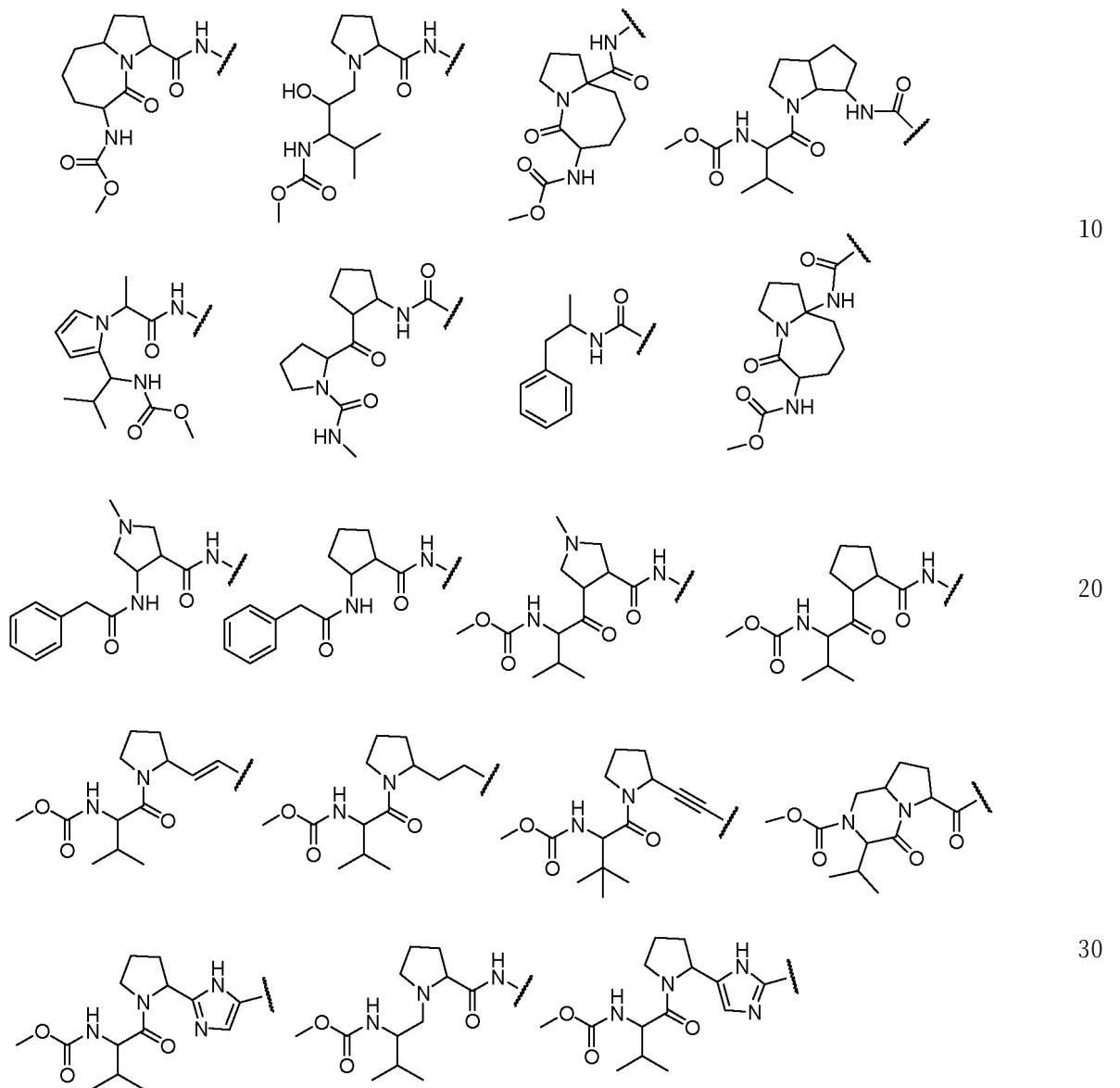


10

20

30

表 3. YおよびZ(つづき)



【0949】

本発明の化合物の阻害活性は、当分野で公知の各種アッセイを用いて評価することができる。例えば、二つの安定なサブゲノムレプリコン細胞系を細胞培養における化合物特性決定に用いることができ、一つは遺伝子型1a-H77由来であり、他方は遺伝子型1b-Con1由来であり、それらはそれぞれUniversity of Texas Medical Branch (Galveston, TX) およびApath, LLC (St. Louis, MO) から入手される。レプリコン構築物はバイシストロニックサブゲノムレプリコンであることができる。遺伝子型1aレプリコン構築物は、HCVのH77株由来のNS3-NS5Bコード領域(1a-H77)を含む。そのレプリコンは、ホタルルシフェラーゼレポーターおよびネオマイシンホストランスフェラーゼ(Neo)選択可能なマーカーも有する。FMDV2aプロテアーゼによって分離されたこれら二つのコード領域は、バイシストロニックレプリコン構築物の第1のシストロンを含み、第2のシストロンは適応変異E1202G、K1691R、K2040RおよびS2204Iを伴うNS3-NS5Bコード領域を含む。1b-Con1レプリコン構築物は、HCV 5' UTR、3' UTRおよびNS3-NS5Bコード領域が1b-Conc1株由来で

あり、適応変異がK1609E、K1846TおよびY3005Cである以外は1a-H77レプリコンと同一である。さらに、1b-Con1レプリコン構築物は、HCVIRE Sとルシフェラーゼ遺伝子間にポリオウィルスIRESを含む。レプリコン細胞系は、10%（体積比）ウシ胎仔血清（FBS）、100IU/mLペニシリン、100mg/mLストレプトマイシン（Invitrogen）および200mg/mL G418（Invitrogen）を含むダルベッコ改変イーグル培地（DMEM）中で維持することができる。

【0950】

本発明の化合物のHCV複製に対する阻害効果は、ルシフェラーゼレポーター遺伝子の活性を測定することで求めることができる。例えば、5% FBSを含むDMEM 100 μ L中細胞5000個/ウェルの密度で、レプリコン含有細胞を96ウェルプレートに接種することができる。翌日、化合物をジメチルスルホキシド（DMSO）で希釈して、一連の8半対数希釈で200倍原液を得ることができる。次に、その希釈系列を、5% FBSを含む培地でさらに100倍希釈することができる。5% FBS含有DMEM 100 μ Lがすでに入った終夜細胞培養プレートに、阻害薬を含む培地を加える。ヒト血漿存在下での阻害活性を測定するアッセイでは、終夜細胞培養プレートからの培地を、40%ヒト血漿および5% FBSを含むDMEMと交換することができる。細胞を組織培養インキュベータで3日間インキュベートすることができ、その後パッシブライシス（Passive Lysis）緩衝液（Promega）30 μ Lを各ウェルに加えることができ、その後プレートを揺らしながら15分間インキュベートして細胞を溶解させる。ルシフェリン溶液（100 μ L、Promega）を各ウェルに加えることができ、ルシフェラーゼ活性をVictor II照度計（Perkin-Elmer）を用いて測定することができる。HCV RNA複製の阻害パーセントを、各化合物濃度について計算することができ、4パラメータロジスティック方程式に適合させた非線形回帰曲線およびGraph Pad Prism 4ソフトウェアを用いてEC₅₀値を計算することができる。上記のアッセイまたは同様の細胞に基づくレプリコンアッセイを用いると、本発明の代表的化合物は、HCV複製に対してかなり高い阻害活性を示した。

【0951】

本発明は、本発明の化合物を含む医薬組成物も特徴とする。本発明の医薬組成物は、1以上の本発明の化合物を含むことができ、そのそれぞれが式I（またはI_A、I_BもしくはI_C）を有する。

【0952】

さらに本発明は、本発明の化合物の薬学的に許容される塩、溶媒和物またはプロドラッグを含む医薬組成物を特徴とする。限定されるものではないが、薬学的に許容される塩は、両性イオンであるか、薬学的に許容される無機もしくは有機の酸もしくは塩基から誘導させるものであることができる。好ましくは薬学的に許容される塩は、過度の毒性、刺激およびアレルギー応答を生じることなく、その化合物の遊離酸もしくは塩基の生物学的効果を保持するものであり、妥当な利益/リスク比を有し、所期の用途において有効であり、生物学的または他の形で望ましくないものではない。

【0953】

本発明はさらに、本発明の化合物（またはそれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）および別の治療剤を含む医薬組成物を特徴とする。限定的なものではないが例を挙げると、これらの他の治療剤は、抗ウィルス薬（例えば、抗HIV薬、抗HBV薬またはHCVプロテアーゼ阻害薬、HCVポリメラーゼ阻害薬、HCVヘリカーゼ阻害薬、IRES阻害薬もしくはNS5A阻害薬などの他の抗HCV薬）、抗菌薬、抗真菌薬、免疫調節剤、抗癌剤もしくは化学療法剤、抗炎症剤、アンチセンスRNA、siRNA、抗体または肝硬変もしくは肝臓の炎症を治療するための薬剤から選択することができる。これら他の治療薬の具体例には、リバビリン、 α -インターフェロン、 β -インターフェロン、peg化インターフェロン- α 、peg化インターフェロン- λ 、リバビリン、ビラミジン（viramidine）、R-5158、ニタゾキサニド、アマンタジン、Debio-

10

20

30

40

50

025、NIM-811、R7128、R1626、R4048、T-1106、PSI-7851、PF-00868554、ANA-598、IDX184、IDX102、IDX375、GS-9190、VCH-759、VCH-916、MK-3281、BCX-4678、MK-3281、VBY708、ANA598、GL59728、GL60667、BMS-790052、BMS-791325、BMS-650032、GS-9132、ACH-1095、AP-H005、A-831、A-689、AZD2836、テラプレビル、ボセプレビル (boceprevir)、ITMN-191、BI-201335、VBY-376、VX-500 (Vertex)、PHX-B、ACH-1625、IDX136、IDX316、VX-813 (Vertex)、SCH900518 (Schering-Plough)、TMC-435 (Tibotec)、ITMN-191 (Intermune, Roche)、MK-7009 (Merck)、IDX-PI (Novartis)、BI-201335 (Boehringer Ingelheim)、R7128 (Roche)、PSI-7851 (Pharmasset)、MK-3281 (Merck)、PF-868554 (Pfizer)、IDX-184 (Novartis)、IDX-375 (Pharmasset)、BILB-1941 (Boehringer Ingelheim)、GS-9190 (Gilead)、BMS-790052 (BMS)、アルブフェロン (Albupheron) (Novartis)、リトナビル、別のシトクロムP450モノオキシゲナーゼ阻害薬またはこれらのいずれかの組み合わせなどがあるが、これらに限定されるものではない。

10

【0954】

20

一実施形態において、本発明の医薬組成物は、1以上の本発明の化合物（またはそれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）および1以上の他の抗ウィルス薬を含む。

【0955】

別の実施形態において、本発明の医薬組成物は、1以上の本発明の化合物（またはそれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）および1以上の他の抗HCV薬を含む。例えば、本発明の医薬組成物は、式I、I_A、I_BもしくはI_Cを有する本発明の化合物（またはそれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）およびHCVポリメラーゼ阻害薬（ヌクレオシドもしくは非ヌクレオシド型のポリメラーゼ阻害薬など）、HCVプロテアーゼ阻害薬、HCVヘリカーゼ阻害薬、CD81阻害薬、サイクロフィリン阻害薬、IRES阻害薬またはNS5A阻害薬から選択される薬剤を含むことができる。

30

【0956】

さらに別の実施形態において、本発明の医薬組成物は、1以上の本発明の化合物（またはそれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）および抗HBV薬、抗HIV薬または抗A型肝炎薬、抗D型肝炎薬、抗E型肝炎薬もしくは抗G型肝炎薬などの1以上の他の抗ウィルス薬を含む。抗HBV薬の例には、アデフォビル、ラミブジンおよびテノホビルなどがあるが、これらに限定されるものではない。抗HIV薬の例には、リトナビル、ロピナビル、インディナビル、ネルフィナビル、サクイナビル、アンブレナビル、アタザナビル、チプリナビル、TMC-114、ホスアンブレナビル、ジドブジン、ラミブジン、ジダノシン、スタブジン、テノホビル、ザルシタビン、アバカビル、エファビレンツ、ネビラピン、デラビルジン、TMC-125、L-870812、S-1360、エンフビルチド、T-1249または他のHIVプロテアーゼ、逆転写酵素、インテグラーゼまたは融合阻害薬などがあるが、これらに限定されるものではない。当業者には明らかなように、他のいずれか望ましい抗ウィルス薬も、本発明の医薬組成物に含めることができる。

40

【0957】

本発明の医薬組成物は代表的には、薬学的に許容される担体または賦形剤を含む。好適な薬学的に許容される担体／賦形剤の例には、糖類（例えば、乳糖、グルコースまたはショ糖）、デンプン類（例えば、コーンスターチまたはジャガイモデンプン）、セルロースまたはその誘導体（例えば、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロースまたは酢酸セルロース）、オイル類（例えば、落花生油、綿実油、紅花油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油または大豆油）、グリコール類（例えば、プロピレングリコール

50

）、緩衝剤（例えば、水酸化マグネシウムまたは水酸化アルミニウム）、寒天、アルギン酸、粉末トラガカント、麦芽、ゼラチン、タルク、カカオバター、発熱物質を含まない水、等張性生理食塩水、リンゲル液、エタノールまたはリン酸緩衝液などがあるが、これらに限定されるものではない。潤滑剤、着色剤、離型剤、コーティング剤、甘味剤、香味剤もしくは芳香剤、保存剤または酸化防止剤も、本発明の医薬組成物に含めることができる。

【0958】

本発明の医薬組成物は、当業界で公知の方法を用いて、その投与経路に基づいて製剤することができる。例えば、無菌注射製剤は、好適な分散剤もしくは湿展剤および懸濁液を用いて無菌注射用水系もしくは油系懸濁液として調製することができる。直腸投与用の坐剤は、常温では固体であるが直腸温度では液体であることから、直腸で融解して薬剤を放出するカカオバターまたはポリエチレングリコール類などの好適な非刺激性賦形剤と薬剤とを混合することで調製することができる。経口投与用の固体製剤は、カプセル、錠剤、丸薬、粉剤または粒剤であることができる。そのような固体製剤では、活性化化合物をショ糖、乳糖またはデンプンなどの少なくとも一つの不活性希釈剤と混合することができる。固体製剤は、潤滑剤など、不活性希釈剤以外に他の物質を含むこともできる。カプセル、錠剤および丸薬の場合、製剤は緩衝剤も含むことができる。錠剤および丸薬はさらに、腸溶性コーティングとともに調製することができる。経口投与用の液体製剤には、当業界で通常使用される希釈剤を含む薬学的に許容される乳濁液、液剤、懸濁液、シロップまたはエリキシル剤などがあり得る。液体製剤は、湿展剤、乳化剤、懸濁剤、甘味剤、香味剤または芳香剤を含むこともできる。本発明の医薬組成物は、米国特許第6703403号に記載の方法に従ってリポソームの形態で投与することもできる。本発明に適用可能な薬剤の製剤については、例えばフーバーの著作（Hoover, John E., REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES (Mack Publishing Co., Easton, PA: 1975) およびラクマンの編著（Lachman, L., eds., PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS (Marcel Dekker, New York, N. Y., 1980) に論じられている。

【0959】

本明細書に記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を用いて、本発明の医薬組成物を製造することができる。

【0960】

本発明はさらに、HCV複製を阻害する上での本発明の化合物（またはそれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）の使用方法を特徴とする。その方法は、HCVウィルス感染した細胞を有効量の本発明の化合物（またはそれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）と接触させることで、当該細胞でのHCVウィルスの複製を阻害する段階を有する。本明細書で使用される場合に「阻害」とは、阻害される活性（例えば、ウィルス複製）の大幅な低下または消滅を意味する。多くの場合、本発明の代表的化合物は、HCVウィルスの複製（例えば、上記のHCVレプリコンアッセイで）を少なくとも10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%、90%、95%以上低下させることができる。

【0961】

本発明の化合物は1以上のHCVサブタイプを阻害することができる。本発明の影響を受けやすいHCVサブタイプの例には、HCV遺伝子型1、2、3、4、5および6、例えばHCV遺伝子型1a、1b、2a、2b、2cまたは3aなどがあるが、これらに限定されるものではない。一実施形態では、本発明の化合物または複数の化合物（またはそれらの塩、溶媒和物またはプロドラッグ）を用いて、HCV1a遺伝子型の複製を阻害する。別の実施形態では、本発明の化合物または複数の化合物（またはそれらの塩、溶媒和物またはプロドラッグ）を用いて、HCV1b遺伝子型の複製を阻害する。さらに別の実施形態では、本発明の化合物または複数の化合物（またはそれらの塩、溶媒和物またはプロドラッグ）を用いて、HCV1c遺伝子型の複製を阻害する。

ロドラッグ)を用いて、H C V 1 aおよび1 bの両方の遺伝子型の複製を阻害する。

【0962】

本発明は、H C V感染を治療する上での本発明の化合物（またはそれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）の使用方法をも特徴とする。その方法は代表的には、治療上有効量の本発明の化合物（またはそれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）またはそれらを含む医薬組成物をH C V患者に投与することで、患者の血中または肝臓におけるH C Vウィルスレベルを低下させる段階を有する。本明細書で使用される場合、「治療する」という用語は、そのような用語が適用される障害もしくは状態またはそのような障害もしくは状態の1以上の症状を改善、寛解、進行抑制または予防することを指す。「治療」という用語は、治療する活動を指す。一実施形態において、当該方法は、治療上有効量の2以上

10

【0963】

本発明の化合物（またはそれらの塩、溶媒和物もしくはプロドラッグ）は、単一の活性医薬剤として、または他の抗H C V薬、抗H I V薬、抗H B V薬、抗A型肝炎薬、抗D型肝炎薬、抗E型肝炎薬、抗G型肝炎薬または他の抗ウィルス薬などの別の所望の薬剤と組み合わせ投与することができる。本明細書に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を、本発明の方法で用いることができる。

【0964】

20

本発明の化合物（またはそれらの塩、溶媒もしくはプロドラッグ）は、患者に対して単回投与または分割投与することができる。代表的な1日用量は、0.1から200mg/kg、例えば0.25から100mg/kgの範囲であることができるが、これに限定されるものではない。単回投与組成物は、1日用量を構成するその量または部分量を含むことができる。好ましくは、各製剤は、患者の血液または肝臓におけるH C Vウィルス負荷量を低下させる上で有効な十分な量の本発明の化合物を含む。単一製剤を製造する上での有効成分または組み合わせる複数の有効成分の量は、治療を受ける宿主および特定の投与形態に応じて変わり得る。特定の患者における具体的な用量レベルが使用される具体的な化合物の活性、年齢、体重、全身の健康状態、性別、食事、投与時刻、投与経路、排泄速度、併用薬剤および治療対象の特定の疾患の重度などの多様な要素によって決まることは

30

【0965】

本発明はさらに、H C V感染を治療する上での本発明の医薬組成物の使用方法を特徴とする。その方法は代表的には、本発明の医薬組成物をH C V患者に投与することで、患者の血液または肝臓でのH C Vウィルスレベルを低下させる段階を有する。本明細書に記載の医薬組成物を、本発明の方法で用いることができる。

【0966】

さらに、本発明は、H C V感染の治療用の医薬を製造する上での本発明の化合物または塩の使用を特徴とする。本明細書に記載の化合物またはそれらの薬学的に許容される塩を、本発明の医薬を製造するのに用いることができる。

40

【0967】

本発明の化合物は同位体で置換することもできる。好ましい同位体置換には、重水素、 ^{13}C 、 ^{15}N または ^{18}O などの安定または非放射性同位体による置換などがある。水素の重水素による置換などの重原子の組み込みによって、薬剤の薬物動態を変える可能性がある同位体効果を生じさせることができる。一例において、本発明の化合物における少なくとも10mol%の水素を重水素で置換する。別の例では、本発明の化合物における少なくとも25mol%の水素を重水素で置換する。別の例では、本発明の化合物における少なくとも50、60、70、80または90mol%の水素を重水素で置換する。重水素の天然存在度は約0.015%である。重水素による置換またはその濃縮は、プロトンの重水素による交換、または濃縮もしくは置換された原料を用いる分子の合成のい

50

れかによって行うことができるが、これらに限定されるものではない。当業界で公知の他の方法を、同位体置換に用いることもできる。

【0968】

以上の本発明の説明は例示および説明を提供するものであり、完全なものであったり、本発明を開示の詳細なものに限定することを意図したものではない。上記の内容を考慮すれば変更および変形形態が可能であるか、本発明の実施からそれらが得られることが可能である。従って留意すべき点として、本発明の範囲は特許請求の範囲およびそれらの均等物によって定義されるものである。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

F I

C 0 7 D 403/14	(2006.01)	C 0 7 D 403/14	
A 6 1 K 31/4184	(2006.01)	A 6 1 K 31/4184	
A 6 1 K 31/4178	(2006.01)	A 6 1 K 31/4178	
A 6 1 K 31/55	(2006.01)	A 6 1 K 31/55	
C 0 7 D 487/04	(2006.01)	C 0 7 D 487/04	1 5 0
C 0 7 D 405/14	(2006.01)	C 0 7 D 405/14	
C 0 7 D 277/06	(2006.01)	C 0 7 D 277/06	
A 6 1 K 31/427	(2006.01)	A 6 1 K 31/427	
C 0 7 D 209/02	(2006.01)	C 0 7 D 209/02	
C 0 7 D 263/06	(2006.01)	C 0 7 D 263/06	
A 6 1 K 31/422	(2006.01)	A 6 1 K 31/422	
C 0 7 D 417/14	(2006.01)	C 0 7 D 417/14	
C 0 7 D 413/14	(2006.01)	C 0 7 D 413/14	
A 6 1 P 1/16	(2006.01)	A 6 1 P 1/16	
A 6 1 P 31/14	(2006.01)	A 6 1 P 31/14	
C 0 7 K 5/062	(2006.01)	C 0 7 K 5/062	
C 0 7 K 5/065	(2006.01)	C 0 7 K 5/065	
C 0 7 K 5/078	(2006.01)	C 0 7 K 5/078	

- (72)発明者 ハッチンス, チャールズ・ダブリュ
アメリカ合衆国、イリノイ・60048、グリーン・オークス、プレイリー・リッジ・ロード・31005
- (72)発明者 ケイテイ, ウォーレン・エム
アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、ノル・ヒル・レイン・152
- (72)発明者 ドナー, パメラ・エル
アメリカ合衆国、イリノイ・60060、マンデレイン、マクレイ・レイン・1901
- (72)発明者 ネルソン, リサ・ティー
アメリカ合衆国、イリノイ・60035、ハイランド・パーク、ブロードビュー・アベニュー・640
- (72)発明者 ジンカーソン, タミー・ケイ
アメリカ合衆国、ウィスコンシン・53158、プレザント・プレイリー、テンス・アベニュー・11129
- (72)発明者 ケデー, ライアン・ジー
アメリカ合衆国、イリノイ・60087、ビーチ・パーク、ウエスト・ヘンデラー・ロード・10046
- (72)発明者 モッター, クリストファー・イー
アメリカ合衆国、ウィスコンシン・53154、オーク・クリーク、サウス・ウォーウィック・ドライブ・10135
- (72)発明者 マツレンコ, マーク・エイ
アメリカ合衆国、イリノイ・60048、リバーティビル、カントリーサイド・ドライブ・1875
- (72)発明者 クリューガー, アラン・シー
アメリカ合衆国、イリノイ・60031、ガーニー、プレジデンシャル・ドライブ・7260
- (72)発明者 パテル, サツチン・プイ
アメリカ合衆国、イリノイ・60073、ラウンド・レイク、サウス・ワイルド・メドウ・ロード・1259
- (72)発明者 ランドルフ, ジョン・ティー

- アメリカ合衆国、イリノイ・６００４８、リバティビル、ブロードウェイ・アベニュー・３０４
(72)発明者 ソルトウエデル, トッド・エヌ
アメリカ合衆国、イリノイ・６０６３０、シカゴ、ウエスト・ストロング・ストリート・４８０８
、ファースト・フロアー

審査官 堀 洋樹

- (56)参考文献 特表２００８－５０３４９０（ＪＰ，Ａ）
特表２００５－５００２８８（ＪＰ，Ａ）
Chem. Commun., ２００１年，２，p.169-170

- (58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 0 7 D
C 0 7 K
A 6 1 K
A 6 1 P
CAp l u s / R E G I S T R Y (S T N)